

УДК 547.77+547.786+547.788

## УСПЕХИ ХИМИИ 1,2-АЗОЛОВ

С. Д. Соколов

Рассмотрены новые данные о физических, физико-химических и химических свойствах 1,2-азолов, полученные в 1960—1977 гг. Впервые такие данные обсуждены в сравнительном аспекте с выявлением общности и различия свойств.

Библиография — 304 ссылки.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	533
II. Электронная структура, физические и физико-химические свойства	534
III. Реакции с сохранением гетероциклического ядра	540
IV. Реакции с расщеплением гетероциклического кольца	550

## I. ВВЕДЕНИЕ

К 1,2-азолам относятся пиразол, изоксазол, изотиазол. Их производные давно нашли практическое применение, достаточно указать на лекарственные препараты — антипиретики пиразолонового ряда<sup>1</sup>, сульфаниламиды и полусинтетические пенициллины, содержащие изоксазольный цикл<sup>2</sup>. В последние годы производные изоксазола стали широко применяться в органическом синтезе для получения разнообразных гетероциклов, пептидов, стероидов и других природных соединений<sup>3, 4</sup>.

Химия каждого из 1,2-азолов подробно рассмотрена в серии обзоров, опубликованных за последние 15 лет: три обзора посвящены пиразолам<sup>5, 6</sup>, пять — изоксазолам<sup>2—4, 7, 8</sup>; самому «молодому» классу — изотиазолам — посвящены два обзора<sup>9, 10</sup>. Однако в этих обзорах не дано сравнительного анализа свойств 1,2-азолов. Такое сравнение приведено в книгах Катрицкого и Лаговской<sup>11</sup>, Пакетта<sup>12</sup>, хотя из-за очень сжатого изложения описание носит фрагментарный характер, встречаются также неточности и просто ошибки<sup>12</sup>.

Естественно, что природа гетероатома, которым 1,2-азолы отличаются друг от друга, не только определяет характер связи этого атома с азотом, но и влияет на свойства молекулы в целом. Данный обзор написан с целью выявления общности и отличий в физических и химических свойствах гетероароматических 1,2-азолов; в нем не приведены методы синтеза азолов и свойства их гидрированных производных. Существенные трудности при составлении обзора заключались в отборе необходимых работ из приблизительно 800, опубликованных к настоящему времени (осень 1977 г.) по свойствам 1,2-азолов. Во избежание значительного увеличения объема этой статьи в ней приводятся ссылки на уже имеющиеся обзоры и привлекается материал из не вошедших в них публикаций, а также наиболее важных, принципиальных работ, появившихся после 1960 г.

## II. ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА, ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 1. Квантовохимические расчеты, геометрия молекул

Простым методом МО ЛКАО в приближении Хюккеля рассчитаны молекулярные диаграммы пиразола<sup>13, 14</sup>, изоксазола<sup>15, 16</sup>, изотиазола<sup>17</sup>. Расчеты показали, что все 1,2-азолы обладают замкнутыми  $\pi$ -электронными оболочками, следовательно, являются гетероароматическими системами. Так как авторы указанных работ использовали различные величины кулоновских и резонансных интегралов, полученные ими молекулярные диаграммы можно сравнивать только качественно. Во всех 1,2-азолах избыточная  $\pi$ -электронная плотность сосредоточена на «пиридиновом» азоте и атоме C(4), второй гетероатом несет положительный заряд. Что касается  $\pi$ -электронных зарядов на C(3)- и C(5)-атомах, то в зависимости от гетероцикла и параметров  $\alpha$  и  $\beta$  эти заряды либо положительные, либо отрицательные. Наибольшие порядки связей отмечены для C(3)—N и C(4)—C(5), наименьший порядок — для связей между гетероатомами. В других работах расчеты выполнены по методу Паризера — Парра — Попла (ППП)<sup>18, 19</sup> или с помощью других полуэмпирических методов<sup>20</sup>. Особенно следует отметить расчеты всех трех 1,2-азолов, которые сделали одним методом Витановски с сотр.<sup>18</sup>.

Более корректные результаты получены с учетом  $\sigma$ -электронов<sup>21</sup>; в 70-х годах совершенные методы расчета, в том числе CNDO/2, использованы для выяснения электронных структур пиразола и изоксазола<sup>22</sup>, алкилипиразолов<sup>23</sup> и фенилизотиазолов<sup>24</sup>.

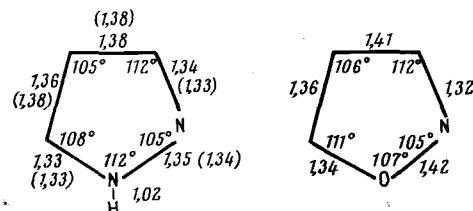
Многие экспериментальные характеристики 1,2-азолов хорошо коррелируют с величинами, рассчитанными методами квантовой химии. Так, методом МО ЛКАО получены совпадающие с экспериментальными величинами дипольных моментов<sup>16, 25</sup>, частот  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходов в спектрах поглощения<sup>14, 19</sup> и констант квадрупольного взаимодействия в газовой фазе<sup>25</sup>. Метод ППП дает хорошие результаты для расчета первого потенциала ионизации<sup>19</sup> и  $\pi$ -электронной плотности на атомах азота<sup>18</sup>, а метод CNDO/2 — для определения суммарной электронной плотности на «пиридиновом» атоме азота<sup>23</sup> и атомах углерода<sup>22, 26</sup>, что вытекает из работ по определению основности и химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Таким образом, как и для других систем, ни один из методов квантовой химии не может быть рекомендован для предсказания всех экспериментальных результатов.

В литературе имеется много сведений о длинах связей и валентных углах в пиразольном цикле, меньше — о параметрах кольца изоксазола и почти нет — о параметрах изотиазольного цикла<sup>280</sup>. Эти данные получены, как правило, при помощи рентгенографии<sup>27, 28</sup> (см. рисунок); для пиразола в скобках даны величины длин связей, определенные нейтронографическим методом<sup>29</sup>.

При рассмотрении приведенных на рисунке параметров пиразольного цикла в кристаллическом состоянии прежде всего бросается в глаза попарная выровненность длин связей C—N и C—C, что свидетельствует о сглаживании различия между «пиридиновым» и «пиррольным» атомами азота и о высокой степени делокализации  $\pi$ -связей. Тем не менее твердо установлено, что атом водорода связи N—H связан только с N(1)<sup>29</sup>. Длины связей N—C близки к длине такой связи в пиридине — 1,35 Å; связи C—C в пиразоле короче связей в бензоле (1,395 Å); связь N—N короче суммы ковалентных радиусов атомов азота (1,40 Å). Все эти данные свидетельствуют о прочности молекулы пиразола, что под-

тврждается химическими реакциями гетероцикла. Об изменении длин связей цикла в парах см.<sup>30</sup>.

Поскольку незамещенный изоксазол — жидкость, рентгеноструктурному анализу были подвергнуты его кристаллические производные<sup>28, 31</sup>; из этих работ взяты средние значения длин связей и валентных углов кольца (см. рисунок). Обращает на себя внимание связь N—O, длина которой (1,42 Å) значительно больше суммы ковалентных радиусов обоих атомов (1,36 Å). Это явное свидетельство ее «разрыхленности», химической не прочности, что хорошо согласуется с химическим поведением изоксазола и его производных. Длина связи C(5)—O, напротив, короче, чем в фуране (1,37 Å); остальные три связи цикла по своим величинам близки к аналогичным связям в пиразоле. В отличие от последнего наибольшие углы в изоксазольном кольце (111—112°) — углы N—C(3)—C(4) и C(4)—C(5)—O. Об изменении длин связей в кольцах арилазолов см. в работах<sup>32, 33</sup>.



Длины связей (Å) и валентные углы 1,2-азолов

## 2. Основность, потенциалы ионизации

1,2-Азолы являются основаниями Гаммета<sup>34, 35</sup>, более слабыми, чем пиридин. Величины  $pK_a$  падают в ряду пиразол (+2,5)<sup>36</sup> > изотиазол (−0,5)<sup>35</sup> > изоксазол (−3,0)<sup>35</sup>, что обусловлено, по-видимому, увеличивающейся поляризацией связи между гетероатомами. Производные изоксазола — наиболее слабые основания из всех 1,2- и 1,3-азолов: величины  $pK_a$  < O<sup>35, 37–39</sup>. Для определения их основности использован спектрофотометрический метод; ранее использованный потенциометрический метод дает неверные результаты.

На основании рассмотрения величин  $pK_a$  90 пиразолов французские химики нашли линейные зависимости вида  $pK_a^{\text{выч.}} = pK_a^0 + \Delta pK_m^n$ , где  $pK_a^0$  — значение для незамещенного у C-атомов кольца пиразола, а  $\Delta pK_m^n$  — эффект заместителя  $m$  в положении  $n$ , для характеристики которого правильнее использовать  $\sigma_{\text{мета}}$ -константы Гаммета<sup>36</sup>. Найденными уравнениями описывается основность производных пиразола, 1-метил- и 1-(*n*-нитрофенил)пиразолов. Более сложные корреляции выявились между основностью и константами заместителей в ряду изоксазола<sup>37, 39</sup>.

Не замещенные у азота пиразолы являются одновременно и слабыми кислотами. Кислотность самого пиразола очень низка ( $pK_a \sim 14$ )<sup>40</sup>; при введении в положение 4 нитрогруппы она возрастает на четыре порядка<sup>41</sup>.

На основании величин констант ионизации окси- и амино-производных 1,2-азолов, а также азолкарбоновых кислот<sup>42, 43</sup> можно сделать вывод о том, что ядра 1,2-азолов (за исключением пиразола в положении 4) сильнее оттягивают электроны по сравнению с кольцом бензола.

По возрастанию  $\pi_{\text{з.}}$ - и N-потенциалов ионизации 1,2-азолов и пиридина можно составить ряд: пиридин < пиразол < изотиазол < изоксазол<sup>44, 45</sup>. N-Потенциалы могут служить приблизительной мерой основности этих гетероциклов, которая понижается в той же последовательности.

### 3. Дипольные моменты

К настоящему времени накоплен обширный материал о величинах дипольных моментов производных пиразола и изоксазола; обзор большинства работ см. в<sup>46</sup>. Дипольные моменты незамещенных азолов определены диэлькометрическим методом в бензольном растворе<sup>46-48</sup> и при помощи микроволновых спектров в парах<sup>49-51</sup>; обоими методами получены сходные результаты. Особое внимание следует обратить на необходимость работы с разбавленными растворами N—H пиразолов<sup>47, 52</sup> из-за образования ассоциатов в концентрированных растворах. Дипольные моменты 1,2-азолов увеличиваются при переходе от пиразола к изоксазолу, что также связано с повышением поляризации связи азота с другим гетероатомом. Недавно предложен метод расчета дипольных моментов азолов, позволяющий получать величины, наиболее близкие к экспериментальным<sup>53</sup>.

Ряд работ посвящен изучению влияния заместителей на дипольные моменты производных пиразола и изоксазола<sup>48, 52, 54</sup>. Обнаружено сильное влияние заместителей в положении 5 гетероцикла в изоксазоле и 1-метилпиразоле; фенильная группа проявляет +M-эффект в обоих кольцах<sup>48, 52</sup>. В молекуле 1-фенилпиразола наблюдаются сильные +M-эффекты заместителей (NH<sub>2</sub>, Cl, Br) из положений 3 и 5 гетероцикла<sup>54</sup> и нитрогруппы из *n*-положения бензольного кольца<sup>52</sup>. Интересные выводы сделаны на основании величин дипольных моментов (экспериментальных и вычислительных) ди- и тризамещенных пиразолов и изоксазолов. Для 4-R-3,5-диметилизоксазолов найдена корреляция дипольного момента группы с  $\sigma_{meta}$ -константами Гамметта заместителя; коэффициент корреляции — 0,982<sup>48</sup>. Результаты определения дипольных моментов 4-замещенных 3,5-диметил(дифенил)пиразолов позволяют предполагать, что в растворах существуют структуры с фиксированной связью N—H<sup>54</sup>.

### 4. УФ- и ИК-спектры

В УФ-спектрах 1,2-азолов так же, как и других пятичленных гетероароматических соединений, наблюдаются лишь полосы поглощения, соответствующие  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходам<sup>55</sup>. До сих пор является дискуссионным вопрос о существовании в спектрах пиразолов поглощения, соответствующего  $n \rightarrow \pi^*$ -переходам<sup>55, 56</sup>.

Пиразол и изоксазол обладают сходными УФ-спектрами, наличие в изотиазоле атома серы приводит, как и в случае других серусодержащих гетероциклов, к поглощению в более длинноволновой области. Что касается производных 1,2-азолов, то больше всего имеется сведений о спектрах пиразолов; из статей следует отметить работы Грандберга<sup>57</sup> и особенно французских химиков, которые изучили и систематизировали УФ-спектры 170 производных пиразола<sup>58</sup>. Производные остальных 1,2-азолов изучены существенно хуже; следует выделить работу по спектрам нитроизоксазолов<sup>58</sup>, а также статьи по УФ-спектрам замещенных изотиазолов<sup>59-61</sup>. При рассмотрении УФ-спектров хорошо прослеживается влияние заместителей в гетероциклах на положение и интенсивность полосы поглощения. Метильная группа в положении 4 вызывает батохромный сдвиг  $\lambda_{max}$  на 8—9  $\text{nm}$ <sup>56, 59, 61</sup>; обратная зависимость — гипсохромный сдвиг — наблюдается в спектрах 3-метилизоксазолов и 5-метилпиразолов. При наличии у азота пиразолов акцепторных заместителей (нитрофенильных групп) величины таких сдвигов гораздо большие<sup>58</sup>. Ауксохромы (Hal-, Alk-, NH<sub>2</sub>-группы) в пиразольном ядре вызывают

незначительный батохромный сдвиг  $\lambda_{\max}$ ; в отличие от ряда бензола пиразолы с хромофорными группами (CO, Ar, NO, NO<sub>2</sub>) поглощают в гораздо более длинноволновой области (242—280 нм)<sup>57</sup>. Аналогичная полоса поглощения в спектрах алкил-4-нитроизоксазолов приписана эффекту сопряжения между NO<sub>2</sub>-группой и гетероциклическим ядром<sup>58</sup>.

Особенности УФ-спектров С-фенильных производных изоксазола и пиразола подвергнуты подробному анализу в работе<sup>16</sup> и обзоре Сперони<sup>62</sup>. Дополнив этот анализ данными спектров фенилизотиазолов<sup>59</sup>, можно сделать следующие выводы о сопряжении в системах фенилизазолов: в 3- и 4-фенилизоксазолах, в 4- и 5-фенилизотиазолах имеет место сопряжение бензольного кольца с кратными связями в гетероциклах. В то же время молекулы 3-фенилпиразолов (замещенных у азота или нет), 3-фенилизотиазола и 5-фенилизоксазола представляют собой единые системы сопряжения, причем этот эффект проявляется сильнее, чем в молекуле дифенила. Гипсохромные сдвиги в спектрах арилпиразолов при переходе от моно- к 1,5-дизамещенным кольцам объясняются уменьшением сопряжения в С- и N-арилпиразолах из-за нарушения копланарности бензольного и гетероциклического колец вследствие стерического взаимодействия заместителей у N(1)- и C(5)-атомов<sup>56, 57</sup>. Деполяризацией релеевского рассеяния найдено, что в предпочтительной конформации 1-фенилпиразола угол между плоскостями колец составляет 11°<sup>63</sup>; любой заместитель в положении 5 увеличивает угол и уменьшает сопряжение. Изучив флуоресценцию 300 производных пиразола<sup>64</sup>, Грандберг, Табак и Кост использовали эти спектры для определения угла между плоскостями колец в 5-замещенных 1-фенилпиразолах<sup>65</sup>. При помощи спектрофотометрии исследованы также стерические эффекты в 4-фенилпиразолах<sup>66</sup> и 3(5)-арилизоксазол-4-карбоновых кислотах<sup>67</sup>.

К настоящему времени ИК-спектры незамещенных 1,2-азолов изучены достаточно полно<sup>68—73</sup>. В области 1200—1600  $\text{см}^{-1}$  три-четыре характеристических частоты каждого кольца довольно близки частотам другого, хотя совместное рассмотрение частот позволяет точно определить природу гетероцикла. Поглощение в области валентных колебаний C—H (3100  $\text{см}^{-1}$ ) переменной интенсивности, наблюдаемое в незамещенных азолах, может резко усиливаться в арилпроизводных<sup>74—76</sup>.

Систематически исследованы также ИК-спектры производных изоксазола<sup>42, 69, 77—79</sup>, пиразола<sup>80</sup> и изотиазола<sup>61, 81, 82</sup>. Из полученных данных сделаны обобщающие выводы о влиянии числа и природы заместителей на характеристические частоты колец: например, повышение частоты до 1630—1640  $\text{см}^{-1}$  в спектрах тризамещенных изоксазолов свидетельствует о стерическом взаимодействии заместителей; в фенилизоксазолах при этом нарушается копланарность колец<sup>68</sup>.

Спектры комбинационного рассеяния получены для 1,2-азолов<sup>71—73</sup> и некоторых из производных<sup>73, 81, 82</sup>; в настоящее время они практически не применяются для решения структурных задач и идентификации азолов.

## 5. Спектры ЯМР и ЯКР

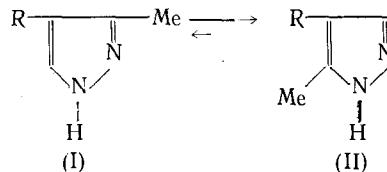
Бурное развитие спектроскопии ЯМР в 60-е годы привело к появлению большого числа статей, содержащих результаты изучения ЯМР-спектров 1,2-азолов и их производных. В основном это спектры ПМР пиразолов<sup>83—85</sup>, изоксазолов<sup>86</sup> и изотиазолов<sup>87</sup>, но опубликованы и спектры магнитного резонанса на ядрах <sup>13</sup>C<sup>26, 88—90</sup> и <sup>14</sup>N<sup>18</sup>. В спектрах ПМР 1,2-азолов сигналы протонов H(4) проявляются в наиболее сильных полях, тогда как сигналы двух остальных протонов каждого гете-

роцикла, расположенных в непосредственной близости к электроотрицательным гетероатомам, смещены в слабые поля. Определенные трудности встретились при отнесении сигналов протонов H(3) и H(5), особенно в производных пиразола. Сигналы протонов H(3) в изоксазолах и изотиазолах уширены из-за неполного снятия спин-спинового взаимодействия между атомами N и H(3) вследствие квадрупольной релаксации ядра  $^{14}\text{N}$ <sup>91</sup>. Уширение сигнала H(3) послужило меткой при расшифровке спектров ПМР 4-арилизотиазолов, у которых химические сдвиги протонов H(5) могут быть меньше сдвигов протонов H(3) (в шкале  $\delta$ )<sup>92</sup>. Отнесение сигналов протонов H(3) и H(5) в производных пиразола потребовало синтеза изомеров строго установленной структуры, как это сделано в работах Хабракен<sup>66, 93</sup>. Под влиянием акцепторных заместителей сигналы протонов H(3) и H(5) в спектрах ПМР изотиазолов и особенно пиразолов могут меняться местами — сигналы протонов H(5) проявляются в более слабых полях<sup>84, 85, 94, 95</sup>. Эта инверсия подробно рассмотрена и систематизирована в работах<sup>84, 95</sup>. Для отнесения сигналов протонов использованы эффекты растворителей различной полярности; очень сильное влияние оказывают апротонные диполярные растворители<sup>84, 96</sup>, которые сдвигают сигналы H(5) в область слабых полей<sup>84</sup>.

В ходе изучения спектров ПМР арилизоксазолов найдена линейная зависимость химического сдвига протона H(4) в 3,5-диарилизоксазолах от  $\sigma_{para}$ -константы Гамметта в бензольном кольце у C(5)<sup>97, 98</sup>. В ряду пиразола еще раньше обнаружена более общая закономерность вида  $\delta_4 = \delta_4(s) + \alpha_1 + \alpha_3 + \alpha_5$ , где  $\delta_4$  — химический сдвиг протона H(4) в замещенном пиразоле;  $\delta_4(s)$  — химический сдвиг H(4) в незамещенном пиразоле в данном растворителе;  $\alpha_1$ ,  $\alpha_3$  и  $\alpha_5$  — константы заместителей в положениях 1, 3 и 5 (они коррелируют с константами Гамметта)<sup>94</sup>.

Константы спин-спинового взаимодействия удается, как правило, измерить для соседних протонов 1,2-азолов<sup>58, 85-87</sup>. Их величины (1,6—2,3  $\text{гц}$ ) характерны для всех C—C-связей азолов, кроме связи C(4) = C(5) изотиазолов ( $J_{4,5} = 4,5-5,0$   $\text{гц}$ ). Низкие значения констант вызваны, по-видимому, сильной поляризацией связей гетероатомами. Еще меньшие значения имеют константы  $J_{3,5}$  и  $J_{1, \text{CH}_3}$ <sup>99</sup>.

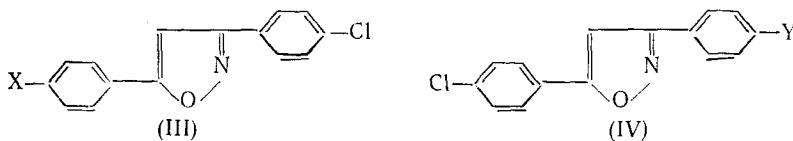
При помощи спектров ПМР установлены предпочтительные таутомерные формы и конформации ряда замещенных пиразолов в растворах. Анализируя химические сдвиги протонов кольца и  $\text{CH}_3$ -групп в случае N—H и N-метилпиразолов, Хабракен и Мур нашли, что равновесие (I)  $\rightleftharpoons$  (II) смещено вправо<sup>93</sup>:



На основании спектров ПМР предложено описывать строение солей пиразоля аналогичными резонансными структурами<sup>100</sup>.

В отличие от спектроскопии ЯМР второй вид радиоспектроскопии — ядерный квадрупольный резонанс (ЯКР) — пока мало использовали для изучения производных 1,2-азолов. Описаны только спектры ЯКР на ядрах  $^{14}\text{N}$  пиразола и N-ацетилпиразола; при этом для «пиррольного» азота найден параметр асимметрии, пропорциональный степени двоесвязанности ( $\sim 45\%$ ) этого атома<sup>101</sup>. Для пиразола и изоксазола рассчитаны константы квадрупольного взаимодействия ядер  $^{14}\text{N}$ <sup>102</sup>. Интер-

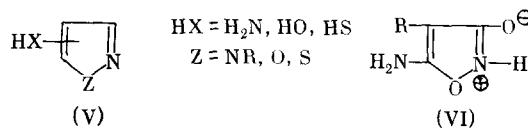
речные возможности метода ЯКР продемонстрированы советскими авторами, которые нашли корреляционные зависимости между частотой сигнала  $^{35}\text{Cl}$  и электронными эффектами заместителей в 3,5-диарил-изоксазолах типа (III) и (IV), являющихся едиными системами сопряжения<sup>103</sup>.



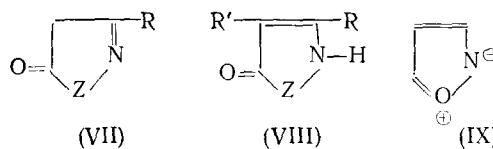
## 6. Таутомерия

В этом разделе кратко рассмотрена таутомерия окси-, меркапто- и аминопроизводных 1,2-азолов, изученная при помощи УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также путем определения основных или кислотных свойств. На протяжении последнего десятилетия в обзорах и монографиях Катрицкого неоднократно суммировался накопленный фактический материал<sup>11, 104, 105</sup>. В статье<sup>105</sup> дается четкое и сжатое представление о предпочтительных таутомерных формах указанных функциональных производных, однако она содержит публикации лишь до 1968 г. включительно, при этом отсутствуют ссылки на работы советских авторов. Ниже кратко представлены максимально обобщенные данные по таутомерии с учетом работ, вышедших в 1969—1974 гг.

Азолы, содержащие аминогруппу в положениях 3, 4 и 5, оксигруппу — в положениях 3 и 4 или меркаптогруппу — в положении 5, существуют в виде гетероароматических структур (V)<sup>38, 105—110</sup>. Для 4-оксиазолов рассчитаны константы равновесия образования цвиттерионов<sup>111</sup>; последние являются предпочтительными структурами для 3-окси-5-аминоизоксазолов (VI)<sup>112</sup>.



Сложная таутомерия обнаружена у азолов-5, особенно у незамещенных при азоте пиразолонов<sup>113</sup>. Для незамещенного изоксазолона-5 квантовохимическими расчетами показана выгодность  $\Delta^2(\text{C}-\text{H})$ -структурой (VII)<sup>114</sup>, что находится в соответствии с экспериментальными данными<sup>115</sup>. В такой же форме существуют 3-замещенные азоловы-5; при наличии у атома С(4) заместителя эти соединения в твердом состоянии и водных растворах находятся в  $\Delta^3(\text{N}-\text{H})$ -форме (VIII), в неполярных растворителях равновесие смещается в сторону С—H-структурой<sup>106, 116—119</sup>. Если в положении 4 заместитель электроноакцепторный, то азоловы являются сильными N—H-кислотами:  $pK_a \sim 2$  и менее<sup>120</sup>.



Как следует из приведенных данных 1,2-азолов являются гетероароматическими соединениями, для которых характерны реакции замеще-

ния. В то же время наличие в каждом азоле связи между гетероатомами, отличной от других, приводит к различной устойчивости циклов в окислительно-восстановительных реакциях. Наиболее легко должна разрываться связь N—O в изоксазолах. Особенности гетероароматической системы изоксазола объясняются, по-видимому, лучше всего по Камия<sup>19</sup>: стабилизация  $\pi$ -электронов вызывается электростатическим взаимодействием двух противоположно поляризованных атомов — N и O (предельная структура (IX)), несмотря на пониженное сопряжение в цикле.

### III. РЕАКЦИИ С СОХРАНЕНИЕМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЯДРА

Реакции этого типа в значительной степени характеризуют особенности 1,2-азолов, как гетероароматических соединений. К таким реакциям относится замещение в гетероциклическом кольце и боковой цепи, а также присоединение к гетероциклическому ядру.

#### 1. Реакции замещения в кольце

Согласно показателям реакционной способности (энергия локализации<sup>14, 60</sup>,  $\pi$ - или суммарная электронная плотность<sup>23, 60</sup>), электрофильное замещение в основаниях и сопряженных кислотах пиразолов и изотиазолов должно происходить предпочтительно у атома C(4). Атака радикалами, напротив, направлена на положения 5 и 3<sup>14</sup>. Для изоксазола энергии локализации предсказывают предпочтительное замещение у атома C(5), независимо от природы реагирующей частицы; правильные выводы о направлении атаки могут быть сделаны на основании рассчитанной  $\pi$ -электронной плотности<sup>15</sup>.

##### а) Электрофильное замещение

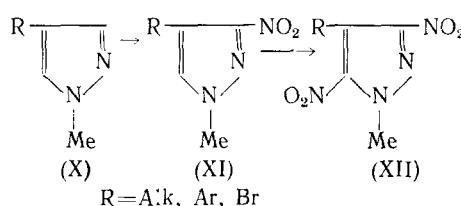
Реакции электрофильного замещения являются самыми характерными для ароматических и гетероароматических соединений. В случае азотистых гетероциклов, в том числе 1,2-азолов, легкость протекания этих реакций определяется не только активностью реагирующих частиц, но и основностью вещества и кислотностью среды. Лишь в последнее десятилетие изучение реакций азотсодержащих гетероциклов на основе критериев, выработанных Катрицким и Джонсоном<sup>121</sup>, позволило точно установить, в какой форме (основания или сопряженной кислоты) реагирует соединение. Из-за этой специфики целесообразно рассматривать отдельно реакции электрофильного замещения 1,2-азолов, протекающие в среде сильных кислот (изотопный обмен водорода, нитрование, сульфирование).

Реакции в кислой среде (изотопный обмен водорода, нитрование, сульфирование). В соответствии с результатами квантовохимических расчетов и химическими сдвигами ядер в спектрах ЯМР, свидетельствующими о наибольшей электронной плотности на «пиридиновом» атоме азота и C(4)-атоме, 1,2-азолы атакуются электрофильными частицами по этим положениям. Атака протоном атома азота приводит к протонированному основанию (сопряженной кислоте), устойчивость которого зависит от основности исходного 1,2-азола и кислотности среды. Далее электрофильное замещение у C(4)-атома протекает либо в основании, либо в сопряженной кислоте. Его легкость падает в ряду пиразол  $\gg$  изотиазол  $\gg$  изоксазол. Так, 4-D-пиразол можно получить действием  $\text{CH}_3\text{COOD}$ <sup>122</sup>, а 3,5-диметилизоксазол вступает в реакцию дейтерообмена только в более жестких условиях — в смеси  $\text{CF}_3\text{COOD} - \text{D}_2\text{SO}_4$ <sup>123</sup>; при этом оба веще-

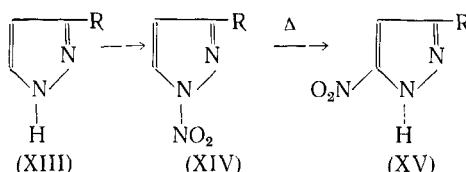
ства реагируют в форме основания. Напротив, нитрование пиразола протекает через сопряженную кислоту<sup>124</sup>. В 1971 г. опубликованы первые данные о сравнительном изучении реакционной способности 3,5-диметильных производных N-метилпиразола, изоксазола и изотиазола в реакциях нитрования и изотопного обмена водорода в сильнокислой среде<sup>35</sup>. Пиразол и изотиазол нитруются в форме сопряженных кислот; дейтерообмен происходит либо в основаниях, либо (при функции кислотности  $D_0 > -4,5 \div -6,0$ ) в сопряженных кислотах этих азолов. 3,5-Диметилизоксазол, самое слабое основание из трех изостеров, вступает в обе реакции в форме основания. Аналогичные результаты были получены при изучении дейтерообмена в шести N-метилпиразолах<sup>125</sup>. В работе<sup>60</sup> французских авторов приведены количественные данные о реакционной способности изотиазола, 3-метил-, 5-метил- и 3,5-диметилизотиазолов; скорости их нитрования относятся как 1 : 2, 3 : 4 : 67, т. е. эффект заместителя сильнее передается из положения 5; в 3,5-диметилизотиазоле отсутствует аддитивность эффектов.

изотиазоле отсутствует аддитивность эффектов.

Работами Хабракен с сотр.<sup>128-130</sup> и Коберна<sup>131, 132</sup> показано, что 1,4-дизамещенные пиразолы (X) можно пронитровать и в положении 3 и 5 (соединения (XI) и (XII)). Эта необычная ориентация при нитровании объясняется высокой нуклеофильностью пиразольного кольца. Изучена также сложная кинетика нитрования 1-метил-4-(2,4-динитрофенил)-пиразола<sup>132</sup>, который превращается в 3- и 5-моно и 3,5-динитропроизводные.



1-Фенил-5-метилпиразол в отличие от изомеров дает при нитровании в уксусном ангидриде смесь мононитропроизводных, на 75% состоящую из 3-нитропиразола<sup>127</sup>. Оказалось, что 3(5)-замещенные пиразолы (XIII) образуют N-нитропроизводные (XIV), при нагревании которых происходит перегруппировка в 5-нитропиразолы (XV)<sup>130</sup>.



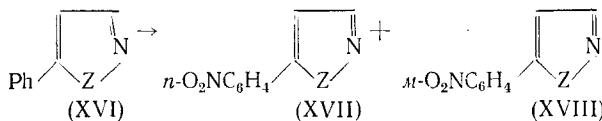
Нитрование 2-окси 1-метилпиразола приводит, как и в случае N-оксиципиридина, к  $\gamma$ -нитропроизводному — 5-нитропиразолу<sup>133</sup>. В реакцию вступает основание, для которого в области  $H_o$  — 5÷—6,5 наблюдается первый порядок реакции, в более кислой среде образуется и динитропроизводное.

Необычная ориентация — в положение 5 — отмечена также при суль- фировании 4-метилизотиазола <sup>37</sup>. В ряду изоксазола не найдено пока ни одного примера электрофильного замещения у C(3)- или C(5)-атома кольца.

Различными физическими методами показано существование сопряжения в N-фенилпиразоле, которое способствует электрофильной атаке

положения 4 в основании пиразола, как это следует из нитрования в уксусном ангидриде<sup>1</sup> и действия хлорсульфоновой кислоты в хлороформе<sup>134</sup>. В серной кислоте реагирует сопряженная кислота — катион N-фенилпиразолия<sup>127</sup> и заместитель вступает в *пара*-положение бензольного кольца<sup>134</sup>, которое в 100 раз менее активно, чем незамещенный бензол<sup>127</sup>. Сравнительная активность замещенных N-фенилпиразолов в реакции нитрования приведена в статье<sup>135</sup>. В серной кислоте нитрование N-арилпиразолов — реакция первого порядка; нарушение копланарности обоих колец под действием заместителей у N(2)- или C(5)-атомов пиразольного цикла уменьшает активность бензольного кольца<sup>127</sup>.

Многочисленные работы посвящены нитрованию и сульфированию другихmono- и полифенильных производных 1,2-азолов; в ряде более поздних работ пересмотрены ранее полученные данные<sup>24, 92, 130, 136–141</sup>. Замещение в 3- и 5-изомерах фенилазолов происходит в *пара*- и *мета*-положениях бензольного кольца, причем обычно преобладает образование *пара*-производных. Исключение составляет преимущественное получение *мета*-изомеров при нитровании 3-фенилизотиазола<sup>24</sup> и сульфохлорировании 5-фенилизоксазола<sup>135</sup>; по-видимому, оба соединения реагируют в форме сопряженных кислот. В 4-фенилазолах наиболее активны *пара*- и *орто*-положения бензольного ядра; при этом легко образуются и динитропроизводные<sup>92, 130, 139</sup>.



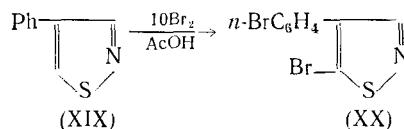
Введение акцепторных заместителей в гетероциклическое кольцо фенилазолов часто меняет ориентацию вступающей NO<sub>2</sub>-группы<sup>126, 142</sup>. Несколько работ<sup>129, 143, 144</sup> посвящено реакциям замещения в арилазолах; наиболее подробно изучено нитрование 3- и 5-арилизоксазолов<sup>144</sup>. Полегкости нитрования арильные и гетероциклические заместители в арилазолах можно расположить в ряд:  $\alpha$ -фурил<sup>145</sup> > пиразолил-4 > фенил  $\sim$  ~ пиразолил-3(5) > пиразолил-4 в катионе пиразолия > изоксазолил-4 > изотиазолил-4 > *n*-нитрофенил.

**Галогенирование.** Нуклеофильный характер пиразольного цикла наглядно проявляется и в реакции галогенирования. Исследование кинетики иодирования<sup>146, 147</sup> и бромирования<sup>148</sup> пиразола и его метильных гомологов позволило установить, что они вступают в реакцию в форме нейтральных молекул или сопряженных оснований. Производные изоксазола галогенируются в непротонированной форме не только в уксусной<sup>2</sup>, но и в серной кислоте<sup>149</sup>.

Обработка молекулярным хлором или бромом в воде или органических растворителях приводит к получению 4-галогенпроизводных всех 1,2-азолов<sup>1, 2, 118</sup>. Однако в случае менее активных изоксазолов и изотиазолов реакция протекает медленно и не доходит до конца. Аналогично идет и иодирование 1,2-азолов, в том числе пиразола. Для получения 4-иодпиразола достаточно применения буферных растворов<sup>146, 147</sup>, иодирование же изоксазолов гладко протекает лишь в присутствии азотной кислоты<sup>2</sup>. Если в случае пиразолов атом галогена удается ввести в любое положение ядра (для получения тригалогенпроизводных удобно применять Ag-соли пиразолов<sup>150</sup>), то для изотиазолов галогенирование в положения 3 и 5 является исключением<sup>10, 92</sup>. Алкил- и арилпиразолы роданируются в положение 4 кольца<sup>151</sup>.

Большая селективность молекул и ионов галогенов по сравнению с ионом NO<sub>2</sub><sup>+</sup> приводит к получению разнообразных продуктов галогени-

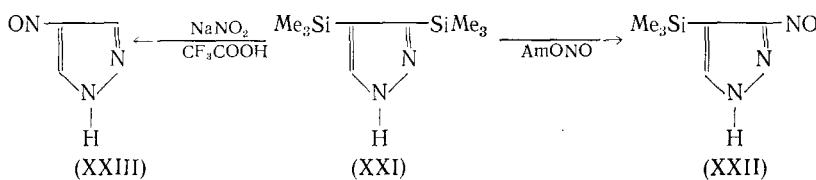
рования фенилазолов. По-видимому, направление атаки определяется суммой нескольких факторов: активностью частицы галогена, электронной плотностью на соответствующем С-атоме азолов, энергетической выгодностью переходного состояния (промежуточного соединения). Несомненно, важную роль в галогенировании азолов играют их комплексы с галогенами. Наиболее однозначно протекает галогенирование фенилизоксазолов: во всех описанных случаях получены лишь 4-галогенизоксазолы без примеси изомеров<sup>2</sup>. В ряду пиразола и изотиазола известны примеры галогенирования и в бензольное кольцо фенилазолов<sup>92, 152</sup>:



Бромирование фенилизоксазолов в водной уксусной кислоте — реакция второго порядка<sup>153</sup>. Активность изоксазольного ядра существенно выше, чем у бензола, и определяется характером и положением заместителей в кольце.

*Другие реакции электрофильного замещения.* Для пиразолов и изоксазолов известны реакции окси- и хлорметилирования, протекающие в положение 4 кольца<sup>1, 2</sup>. Ионы карбения, напротив, атакуют гетероцикл по атому азота с образованием катионов изоксазолия<sup>154, 155</sup>. Высокая нуклеофильность пиразольного кольца подтверждается возможностью термического ацилирования и по Фриделя — Крафтсу<sup>1</sup>, а также формилирования по Вильсмайеру<sup>156</sup>. Производные изоксазола не ацилируются в условиях реакции Фриделя — Крафтса<sup>157</sup>.

При наличии в производном пиразола лабильной связи углерод — кремний (XXI) удается ввести NO-группу в положения 3 и 4 неактивированного кольца (соединения (XXII) и (XXIII))<sup>158</sup>.

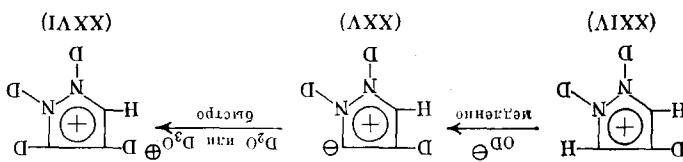


В ряду изотиазола нитрозируется только 3,5-диметилтиопроизводное<sup>159</sup>.

#### б) Протофильтное замещение

В настоящее время к реакциям протофильтного замещения водорода относят изотопный обмен под действием оснований и металлирование соединениями щелочных металлов<sup>160</sup>. Реакции протекают с промежуточным образованием карбанионов после отрыва протона.

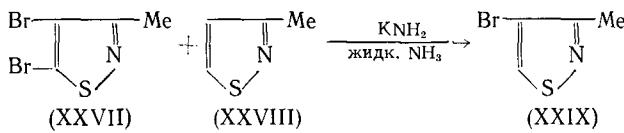
Только в последние годы был изучен основный водородный обмен в пиразоле<sup>122, 161</sup> и изотиазолах<sup>10, 162</sup>, катализируемый ионами  $MeO^-$  и  $^6OD^-$ . Показано, что в реакцию вступают атомы водорода в положениях 5 и 3 азолов. Изотопный обмен протона H(5) в изотиазолах является реакцией второго порядка<sup>162</sup>; в катионе изотиазолия оба протона обмениваются с высокими скоростями ( $k \sim 10-6000$  л/моль·сек), но протон H(5) всегда быстрее<sup>163</sup>. Исследование кинетики дейтерирования пиразола показало, что скорость реакции не зависит от величины  $pD$ <sup>161</sup>; авторы предложили схему процесса с промежуточным образованием илида:



В производных пиразола и изотиазола под действием *n*-бутиллития легче всего отрывается протон от C(5)-атома<sup>10, 164, 165</sup>. Сильные основания атакуют в первую очередь протон H(3) в монозамещенных изоксазолах и образующийся карбанион сразу же перегруппировывается в открытый енолят-анион (см. ниже). 3,5-Дизамещенные изоксазолы, содержащие функциональные группы (RO, RS, Cl), могут металлизироваться в положение 4<sup>166, 167</sup>.

Высокая реакционная способность литийпроизводных азолов позволяет осуществлять на их основе многочисленные синтезы. Особенно большое значение имеет металлоорганический синтез для введения разнообразных заместителей в положение 5 изотиазольного кольца<sup>10, 165, 168</sup>, так как наиболее распространенные способы получения изотиазолов приводят к 3- и 4-производным<sup>10</sup>. В ходе этой реакции не затрагиваются такие реакционноспособные группы, как CN и COOH и атомы галогенов в положении 4<sup>10</sup>, что свидетельствует о высокой кинетической кислотности протона H(5) изотиазольного кольца и находится в полном соответствии с данными изучения кинетики изотопного обмена водорода.

Большая устойчивость изотиазолил-5-аниона по сравнению с 4-изомерным ионом является причиной интересной миграции галогена от C(5) к C(4) в 5-галогенизотиазолах при обработке их амидом калия в жидким аммиаке<sup>169</sup>. Авторы предложили пятистадийную схему для объяснения результатов реакции; подтверждением ее служит количественное дебромирование 4,5-дигалогенизотиазола (XXVII) незамещенным соединением (XXVIII) в 4-галогенизотиазол (XXIX).



Близким по механизму к рассмотренным выше реакциям является описанное Бегтрупом взаимодействие солей пиразолия с NaH в присутствии кислорода или серы, которое протекает через илид типа (XXV) и приводит к пиразолонам (пиразолтионам) соответственно<sup>170, 171</sup>.

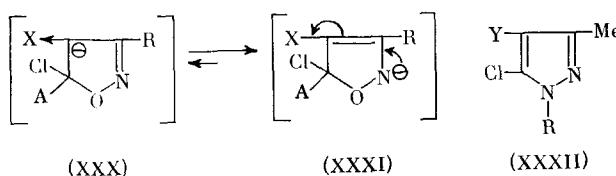
### в) Нуклеофильное замещение

Реакции нуклеофильного замещения, протекающие по механизму  $S_N2$ , описаны в основном для галогенпроизводных 1,2-азолов. В отличие от инертных 3- и 5-галогенизотиазолов и 5-галогенизотиазолов, их изоксазольные аналоги вступают в такие реакции при нагревании до 100°<sup>2, 172</sup>. Нитрогруппа в положении 3 изоксазолов также легко замещается на окси- и аллоксигруппы<sup>173, 174</sup>. Для синтеза производных изотиазола большое значение имеет реакция с CuCN, в которую легче вступают 5-бромизотиазолы, чем 4-изомеры<sup>16</sup>.

Введение электроноакцепторных заместителей в положение 4 кольца заметно увеличивает подвижность галогена у C(5), особенно в изоксазольном ядре<sup>1, 2, 10, 118, 175, 176</sup>. Даже две NO<sub>2</sub>-группы в 1-метил-3,5-динитро-

4-бромпиразоле гораздо слабее активируют атом галогена<sup>131</sup>, чем бензоильный заместитель — в 4-бензоил-5-хлоризоксазолах<sup>2</sup>.

Из спектров ПМР 4-нитроазолов следует, что нереагирующие молекулы имеют приблизительно равные электронные плотности на атомах C(5). Поэтому решающую роль для легкого протекания  $S_N2$  реакций в ряду изоксазола должна играть меньшая энергия активации, величину которой несомненно определяет образование переходного состояния (XXX). Изомеризации карбаниона (XXXI) в энергетически выгодный анион (XXXII) способствует сильная поляризация связи N—O в гетероцикле.



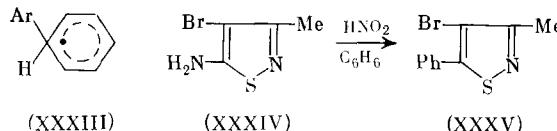
Легко протекает также нуклеофильное замещение в катионах 3-галотенизоксазолиев<sup>177</sup>, 3- и 5-галогенипиразолиев<sup>178</sup>.

Для 5-хлорпиразолов типа (XXXII) Костом и Грандбергом<sup>1</sup> изучена кинетика взаимодействия с избытком гексаметиленимина. В выбранных условиях реакция является псевдомономолекулярной и протекает по уравнению первого порядка. Влияние заместителей Y падает в ряду:  $\text{NO}_2 \gg \text{PhN}=\text{N} > \text{Bz} \gg \text{Br} > \text{H}$ .

### г) Гомолитическое замещение

*Арилирование.* Как было установлено в 60-е годы, арилирование, независимо от источника радикалов, протекает по одной схеме через  $\sigma$ -комплекс (XXXIII). Результаты фенилирования 1-метил- и 1-фенилпиразолов, изотиазола и его метильных гомологов обобщены в обзоре французских химиков по гомолитическому арилированию гетероциклов<sup>179</sup>. По убыванию скорости фенилирования в нейтральной среде имеет место следующая последовательность: 4-MeIth (1,85)  $>$  C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (1)  $\simeq$  Ith (0,95)  $>$  3-MeIth (0,65)  $\simeq$  1-MePyrg (~0,6)  $>$  5-MeIth (~0,3), где Ith — изотиазолил и Pyrg — пиразолил. Активность отдельных положений гетероциклического ядра сильно различается: в изотиазоле C(3)- и C(5)-атомы атакуются фенильным радикалом в 5 раз чаще, чем атом C(4); в случае 1-метилпиразола атаке подвергается почти исключительно положение 5. В N-фенилпиразоле реакция происходит на ~55% по орто-положению бензольного кольца и на 30% — по C(3)-атому пиразола.

В ряде работ сообщается об обратной реакции арилирования — атаке азолил-радикалами ароматических соединений<sup>180—182</sup>. Такая реакция была применена для синтеза 4- и 5-фенилизотиазолов из соответствующих аминов<sup>10</sup>, например, соединения (XXXV) из (XXXIV).



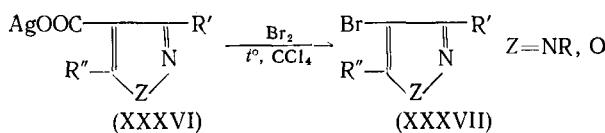
*Синтез металлоорганических соединений из галогеназолов.* За последнее десятилетие различными методами твердо установлен радикаль-

ный механизм реакции галогенпроизводных с магнием, а также реакции обмена магний- и литийорганических соединений с галогенидами, которая проходит «в клетке».

Галогенпроизводные пиразола и изоксазола реагируют с магнием только в условиях реакции сопровождения<sup>1, 2</sup>. Активность галогенипиразолов падает в рядах 5-Hal>4-Hal>3-Hal и I>Br>Cl<sup>1</sup>; те же закономерности справедливы и для производных изоксазола<sup>2, 183</sup>, за исключением 5-галогенизоксазолов, реакционная способность которых окончательно не выяснена. Как отмечалось выше, прямым металлизированием можно получить пиразолил-5-литий и изотиазолил-5-литий. Поэтому реакция обмена находит применение в синтезе 4-производных пиразола<sup>1</sup> и изоксазола<sup>184</sup>, недоступных иным путем, например, 4-D-изоксазолов.

*Другие гомолитические реакции.* Диазореакции, которые протекают, по-видимому, по радикальному механизму, оказались особенно важными для синтеза 5- и 4-галогенизотиазолов по реакции Зандмейера<sup>10</sup>. В последние годы удалось получить диазореакцией 3(5)-галогенпроизводные пиразола и изоксазола; для нормального хода процесса необходимо наличие в кольце электроноакцепторных заместителей, которые повышают устойчивость диазосоединений<sup>185-187</sup>.

Реакция Бородина — Хунсдиккера также протекает по свободнорадикальному механизму. Посредством этой реакции описано успешное превращение в бромпроизводные N-замещенных пиразол-4(5)-карбоновых кислот<sup>1, 152</sup> и изоксазол-4-карбоновых кислот<sup>188</sup>:



Изомерные пиразол-3-карбоновые кислоты в реакцию не вступают, а изоксазол-3(5)-карбоновые кислоты разлагаются<sup>188</sup>. По-видимому, изоксазолил-3(5)-радикалы являются неустойчивыми и изомеризуются с расщеплением кольца<sup>189</sup>.

## 2. Реакции замещения в боковой цепи

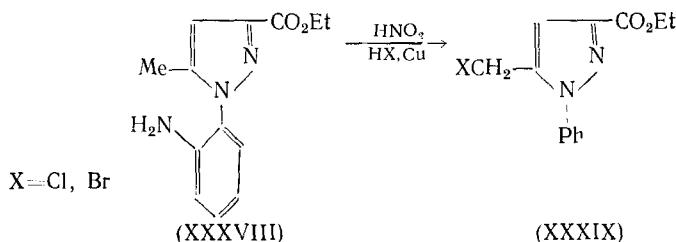
### а) Синтез и реакции галогенпроизводных

Галогенметилазолы, находящие широкое применение в синтезе разнообразных производных, могут быть получены двумя различными способами: галогенметилированием и галогенированием метильных групп. Второй способ может считаться успешным лишь при условии избирательного введения одного или двух атомов галогена. Поэтому для этой цели не применяется хлорирование в уксусной кислоте, которое приводит к смесям хлорпроизводных пиразола<sup>1</sup> и изоксазола<sup>190</sup>. В полиметилазолах полностью хлорируются  $\text{CH}_3$ -группы в положениях 5 и 3, но не в положении 4. По-видимому, эту реакцию следует рассматривать как электрофильтрованное замещение у насыщенного атома углерода.

Для синтеза моногалогенметилазолов наиболее удобно применять N-бромускцинимид, реакция с которым протекает по радикальному механизму. При этом обнаружены большие различия в активности  $\text{CH}_3$ -групп в зависимости от природы гетероцикла, положения групп в кольце и других заместителей. Среди производных изоксазола реакционная способность метильных групп в разных положениях падает в ряду  $\text{C}(4) > \text{C}(5) \gg \text{C}(3)$ <sup>2, 191</sup>; сильные акцепторы электронов ( $\text{NO}_2$ ,

PhCO) полностью ингибируют реакцию. Напротив, в ряду изотиазола высокой активностью отличается метил в положении 3: под действием N-бромсукцинимида удается получитьmono-, di- и трибромпроизводные; при этом бромирование гетероциклического ядра не наблюдается<sup>10, 192</sup>.

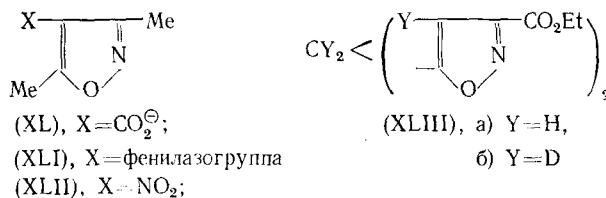
Недавно открыта необычная реакция гомолитического галогенирования  $\text{CH}_3$ -группы в положении 5 пиразольного кольца<sup>193</sup>:



Нуклеофильное замещение атома галогена в галогенметилазолах было использовано для получения физиологически активных веществ, особенно аминов, в ряду изоксазола<sup>2, 194</sup> и изотиазола<sup>10, 195</sup>. Дигалогенметилазолы гладко превращаются в альдегиды либо прямым гидролизом, либо с предварительным образованием промежуточных продуктов<sup>2, 10, 196</sup>.

б) Протофильтное замещение

Изотопный обмен водорода. Изотопный обмен водорода под действием оснований изучен в основном для азолов, содержащих  $\text{CH}_3$ -группы и акцепторные заместители в соседнем положении. Лишь для метилизо-тиазолов удалось осуществить  $^{10}$  дейтерообмен, катализируемый ионом  $^{9}\text{OD}$ . Активность  $\text{CH}_3$ -групп падает в ряду  $5 \gg 3 \gg 4$ -замещенных, отношение констант скоростей составляет  $100:1:10^{-4}$ . В ряду изоксазола исследован дейтерообмен в метильных группах 3,5-диметил-4-X-изокса-золов (XL)–(XLII) <sup>197, 198</sup> и в бис(3-карбэтоксизоксазолил-5) метане (XLIIIa) <sup>199</sup>. В наиболее жестких условиях (катализ ионом  $^{9}\text{OD}$ ) протекает реакция в карбоксилат-анионе (XL). Изотопный обмен водорода в соединениях (XL) и (XLII) сильно облегчен, и для реакции нитроизо-ксазола (XLII) с диэтиламином- $\text{D}_N$  не удалось измерить скорость. Методом спектроскопии ПМР доказано вхождение дейтерия в  $\text{CH}_3$ -группы в положении 5 всех трех соединений. Только по спектру ПМР можно наблюдать за мгновенным дейтерообменом в соединении (XLIIIa), который приводит к (XLIIIb) через метинизоксазолы.

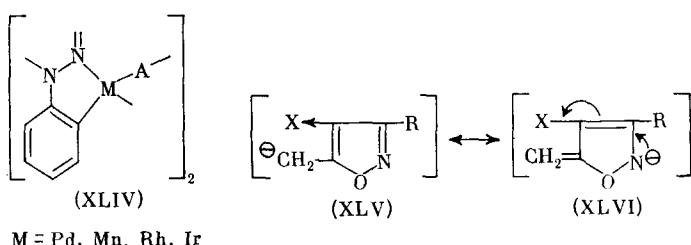


*Металлизование.* Металлизование  $\text{CH}_3$ -групп бутиллитием и металлоорганический синтез на основе полученных  $\text{Li}$ -производных описаны в ряду изоксазола<sup>165, 166, 200–203</sup> и пиразола<sup>164, 165</sup>. В метилизоксазолах всегда реагирует  $\text{CH}_3$ -группа в положении 5, которая более активна, чем протон в положении 4 ядра, а в метилипиразолах —  $\text{N}$ -метильная группа. Здесь отчетливо прослеживается влияние гетероатома в положении 1: он несет определенный положительный заряд и обуславливает кинетиче-

скую кислотность соседних протонов. В производных пиразола активность отдельных положений и заместителей уменьшается в ряду  $5\text{-H} > >\text{N-Ph} > \text{N-Me}_5\text{-Me} \simeq 5\text{-Cl}$ .

В отличие от метилпиридинов, в которых под действием различных реагентов можно осуществить селективное металлизование, 3,5-диметилизоксазол реагирует с любыми сильными основаниями только по метильной группе у атома C(5). Обработка амидаами металлов, а затем галоидными алкилами позволяет получить с хорошим выходом 5-*н*- и *изо*-алкилизоксазолы<sup>204</sup>, а также ди- и триизоксазолилалканы<sup>205</sup>.

В последние годы описано избирательное металлизование N-фенилпиразола в *ортого*-положения бензольного кольца не только этилмагний-бромидом<sup>206</sup>, но и соединениями тяжелых металлов<sup>207-209</sup>, которое приводит к внутримолекулярным комплексам типа (XLIV).



$M = \text{Pd, Mn, Rh, Ir}$

**Реакции конденсации.** Большинство конденсаций, описанных для метильных производных 1,2-азолов, катализируется основаниями и также может быть отнесено к реакциямprotoфильного замещения (о конденсации 5-метилизотиазола в уксусном ангидриде см. в обзоре<sup>10</sup>). Избирательная активация  $\text{CH}_3$ -группы у атома C(5) достигается при наличии электроноакцепторного заместителя в положении 4 гетероцикла. Наиболее сильное влияние наблюдается среди производных изоксазола (XL), (XLII); катализаторы и условия конденсаций аналогичны описанным выше для реакций дейтерообмена<sup>2, 210</sup>. 4-Нитро-5-метилизотиазолы вступают в реакцию с альдегидами в более жестких условиях<sup>10</sup>, а 3,5-диметил-4-нитропиразол вовсе не конденсируется с альдегидами в присутствии аминов<sup>1</sup>.

Описано также присоединение по Михаэлю активированных метиленовой и метильной групп в производных изоксазола<sup>2, 199</sup>. В катионах 1,2-азолиев активны и  $\text{CH}_3$ -группы в положении 3<sup>1, 2</sup>.

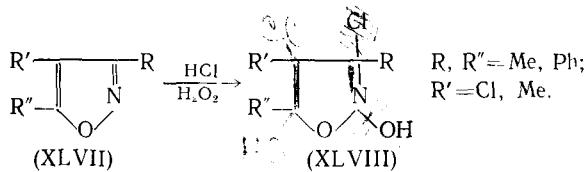
На основании данных о protoфильном замещении в  $\text{CH}_3$ -группах можно утверждать, что 5-метилизоксазолы склонны образовывать изоксазолил-5-метиланионы (XLV). Особенно легко это происходит в соединениях (XL)–(XLII), где X — электроноакцепторный заместитель. Очевидно, в них имеется локализованная связь  $\text{C}(4)=\text{C}(5)$ , передающая эффекты заместителей; однако решающую роль в легком протекании реакцийprotoфильного замещения играет, по-видимому, малая энергия активации, связанная с резонансной стабилизацией образующегося карбаниона  $(\text{XLV}) \leftrightarrow (\text{XLVI})$ .

### 3. Реакции присоединения к гетероциклическому кольцу

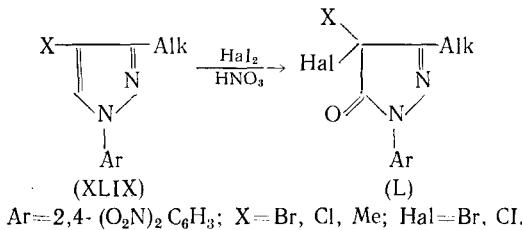
В отличие от реакций замещения, реакции присоединения изучены гораздо меньше. Здесь будут рассмотрены только те из них, которые позволяют перейти к ди- и тетрагидропроизводным, а также реакции пиразолов с изомеризацией в 3-Н- или 4-Н-пиразолы.

## а) Электрофильное присоединение

В 1964 г. Соколовым и Кочетковым описана первая реакция присоединения к кольцу изоксазола<sup>211, 212</sup>, которая заключается в присоединении HOCl по связи C(3) — N гетероцикла (XLVII) с образованием 2-окси-3-хлоризоксазолинов-4 (XLVIII).



В аналогичных условиях N-(2,4-динитрофенил)-3-алкилпиразолы реагируют с HOHal по своей C(4)=C(5)-связи; промежуточно образующийся 4-галоген-5-оксипиразолин-2 окисляется далее до пиразолона-5 (L)<sup>213, 214</sup>.

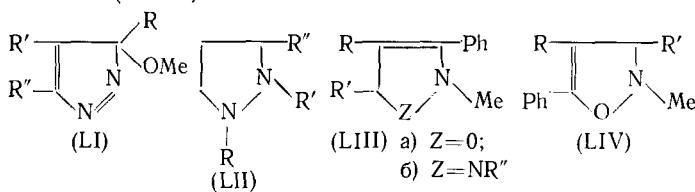


Неустойчивая структура 4-бром-4-алкилпиразолов подтверждена спектроскопией ПМР для продуктов реакции 3,4,5-триалкилпиразолов с бромом или N-бромсукцинимидом<sup>215, 216</sup>. В присутствии метанола образуются производные 3-H-пиразола (LI).

Во всех перечисленных реакциях атакующие галогенсодержащие частицы являются, по-видимому, электрофильными. Дилюоркарбен, представляющий собой также электрофил, реагирует с кольцом 3,4,5-триметилпиразола, давая целую гамму продуктов, в том числе вполне устойчивое производное 4-H-пиразола<sup>217</sup>.

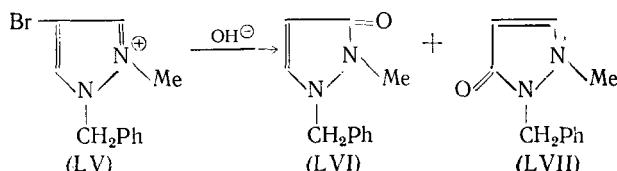
## б) Нуклеофильное присоединение

Подобно четвертичным солям различных азотистых гетероциклов катионы 1,2,3-замещенных пиразолиев и изоксазолиев легко присоединяют гидрид-ионы. Боргидрид натрия восстанавливает ионы пиразолия до пиразолидинов (LII)<sup>218-220</sup>, напротив, восстановление ионов изоксазолия обычно останавливается на стадии образования  $\Delta^3$ - (LIIIa) и  $\Delta^4$ -изоксазолинов (LIV)<sup>221</sup>. С помощью алюмогидрида лития удается получить и  $\Delta^3$ -пиразолины (LIIIb)<sup>218</sup>.



Адачи с сотр.<sup>222, 223</sup> сумели присоединить при 0° к ионам 3-H и 5-H-изоксазолиев карбанионы из магнийорганических соединений с образованием (LIIIa) и (LIV). В тех же условиях присоединяются и вторичные амины к C(5)-атому иона 5-H-изоксазолия<sup>222</sup>.

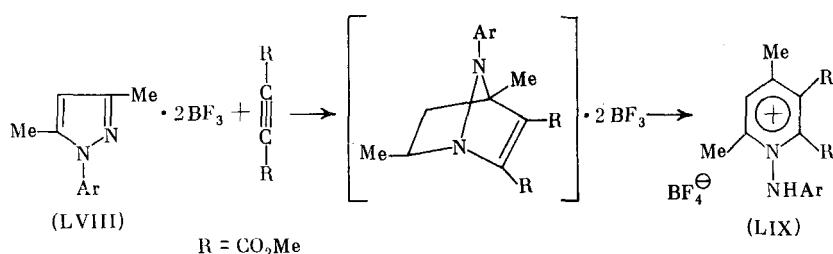
Недавно найдена интересная реакция присоединения — элиминирования, которая начинается с атаки ионом  $\text{OH}^-$   $\text{C}(3)$ - и  $\text{C}(5)$ -атомов катиона (LV) с последующим отщеплением бромистого водорода и получением пиразолонов-3 (LVI) и пиразолонов-5 (LVII).<sup>224</sup>



в) Молекулярное присоединение

Каталитическое гидрирование, которое можно рассматривать как гомолитический процесс, лишь в случае пиразолов приводит к ди- и тетрагидропроизводным<sup>1</sup>. Изоксазольный и изотиазольный циклы подвергаются гидрогенолизу в этих условиях (см. ниже). Описано также электрорхимическое восстановление связи  $C(4)=C(5)$  в пиразольном кольце<sup>225</sup>.

В 1974 г. открыта возможность проведения в ряду пиразола диено-вого синтеза, катализируемого трехфтористым бором <sup>226</sup>:



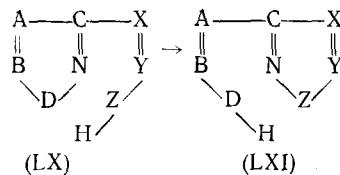
#### IV. РЕАКЦИИ С РАСЩЕПЛЕНИЕМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО КОЛЬЦА

Реакции производных изоксазола, сопровождающиеся раскрытием гетероциклического кольца, нашли широкое применение в органическом синтезе. Многочисленные публикации на эту тему систематизированы в обзорах Нишиваки<sup>3</sup> и Субраманьяма<sup>4</sup>, взаимно дополняющих друг друга. Первый из них посвящен синтезам разнообразных гетероциклов на основе изоксазолов, второй — получению пептидов и карбоциклических систем, в том числе стероидов и терпенов. Ниже при изложении материала будут широко использованы эти обзоры с ссылками лишь на принципиальные работы, включенные в них, а также на статьи, опубликованные позже.

## 1. Перегруппировки

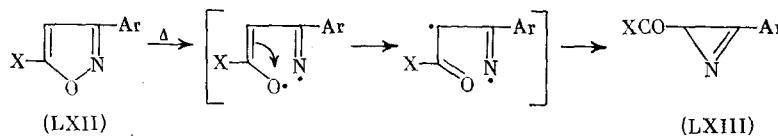
Уже с конца 30-х годов стали известны перегруппировки производных изоксазола, наибольший вклад в изучение которых внесли Айелло и Кано<sup>3</sup>. В работе<sup>227</sup> обобщены данные об одной из перегруппировок, названной авторами «моноциклической» и протекающей под действием

оснований по схеме:



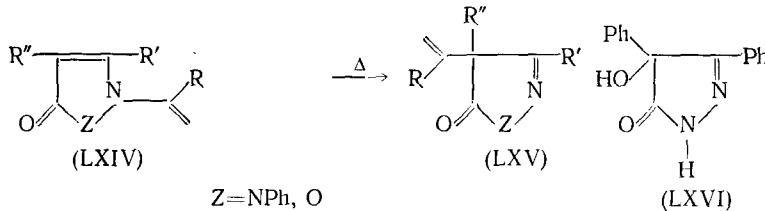
По этому механизму происходит превращение изоксазолов в фуразаны, 1,2,3- и 1,2,4-триазолы и тетразолы.

В работах Нишиваки подробно изучена термическая изомеризация изоксазолов (LXII), содержащих в положении 5 алcoxси-, алкилтио- и аминогруппы<sup>3</sup>. В отличие от 3,5-диалкил(арил)изоксазолов эти соединения при 150—230° превращаются в производные азирина (LXIII). Командантовым и Бекмухаметовым открыт каталитический вариант изомеризации 3-фенил-5-метоксизоксазола<sup>228</sup>. Для этой реакции предложен гомолитический разрыв связи N—O с промежуточным образованием биридикалов<sup>3</sup>, подтвержденный кинетическими данными<sup>228</sup>.



Через производные азирина происходят также реакции (LXII) с арилами и триалкилфосфитами<sup>3</sup>.

При нагревании через циклическое переходное состояние протекает амино-кляйзеновская перегруппировка N-аллилазолонов-5 (LXIV) в 4-аллилазолоны (LXV)<sup>229, 230</sup>; при этом наблюдается инверсия аллильной группы.



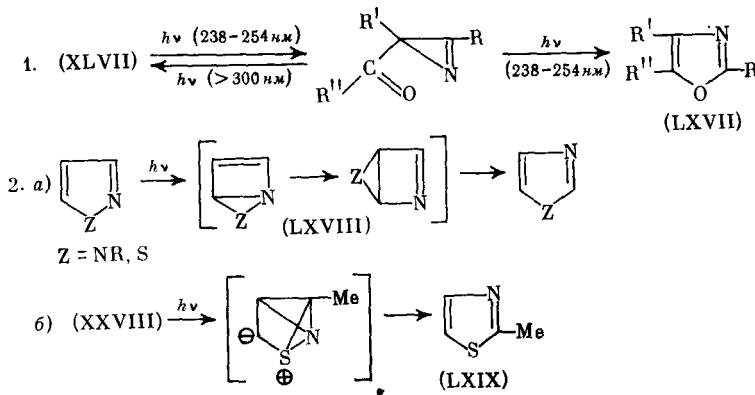
Из катализируемых щелочами перегруппировок следует отметить ацил-лактонную перегруппировку 4-ацилизоксазолонов-5<sup>2, 231</sup> и окисление 3,5-дифенил-4-оксипиразола в ацилоин (LXVI)<sup>232</sup>; механизм этого сложного процесса еще не установлен.

Лабильность кольца изоксазола проявляется и в перегруппировке с фрагментацией при обработке ди(три)алкилизоксазолов дифенилцикло-пропеноном<sup>3</sup>.

## 2. Фотолитические изомеризации

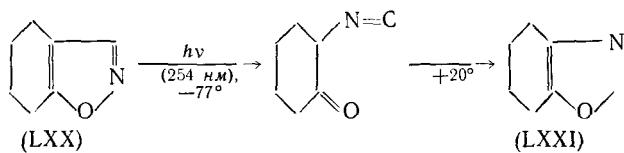
Если под действием нагревания или химических реагентов происходит в основном перегруппировка производных изоксазола, то облучение УФ-светом вызывает изомеризацию всех 1,2-азолов. Первые публикации об этом появились в середине 60-х годов, из обширного материала, накопленного к настоящему времени, следует выделить данные об изомеризации пиразолов<sup>233, 234</sup>, изоксазолов<sup>3, 235</sup> и изотиазолов<sup>236—238</sup>. Фотоперегруппировки 1,2-азолов могут протекать по двум путям: 1) суже-

ние — расширение цикла (XLVII)  $\rightarrow$  (LXVII)<sup>3</sup>; 2) изомеризация цикла: а) через бициклические переходные состояния (LXVIII); б) через промежуточные цвиттер-ионы (XXVIII)  $\rightarrow$  (LXIX).



По первому пути иногда протекает также изомеризация пиразолов в имидазолы<sup>234</sup>, однако обычно такая перегруппировка происходит по схеме 2a<sup>233, 234</sup>. Наиболее разнообразны способы перехода изотиазолов в тиазолы, что обусловлено склонностью атома серы к образованию иона сульфония, причем путь 1 для изотиазолов не реализуется вовсе.

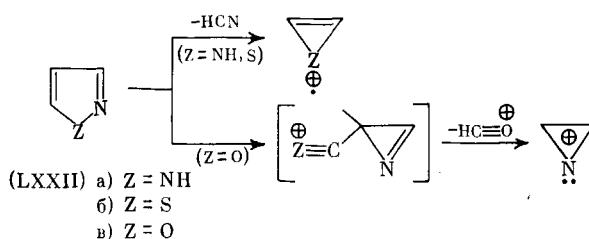
В зависимости от природы и положения заместителей в гетероциклах фотоизомеризация 1,2-азолов может происходить и по-иному. Так, если 3-фенил-5-аминоизоксазолы превращаются в соответствующие производные оксазола, то не замещенные в положении 3 аминоизоксазолы перегруппированы в ациклические соединения<sup>3</sup>. Фотоиндуцированная атака растворителем промежуточных продуктов изомеризации изоксазолов также приводит к ациклическим полифункциональным соединениям<sup>3, 239</sup>. В 1973 г. была открыта новая фотоизомеризация изоксазола (LXX) в оксазол (LXXI) через  $\beta$ -кетоизонитрил<sup>3</sup>.



N-*o*-Нитрофенилпиразолы в результате фотоиндуцированных окисительно-восстановительных реакций превращаются в N-окиси бензтриазолов<sup>240</sup>.

### 3. Масс-спектры 1,2-азолов

В условиях масс-спектроскопии прежде всего рвутся наиболее непрочные связи, которыми в 1,2-азолах являются связи между гетероатомами. Действительно, в масс-спектрах незамещенных азолов (LXXIIa—b) самые интенсивные пики имеют молекулярные ионы и ионы (M—HCN)<sup>+</sup> для пиразола<sup>241, 242</sup> и изотиазола<sup>243</sup> или M—HCO<sup>+</sup> для изоксазола<sup>244</sup>.



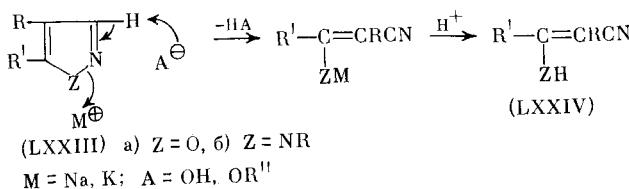
Для такой фрагментации пиразола доказан отрыв С(3) (или С(5))-атома кольца<sup>242</sup>. Устойчивость молекулярного иона изоксазола (LXXII<sup>b</sup>) наиболее низкая<sup>244</sup>. Так же, как и при других изомеризациях, здесь промежуточно образуется производное азирина (LXXIII). Превращение 5-замещенных изоксазолов в производные азирина под действием электронного удара было изучено Нишиваки<sup>245</sup> в сопоставлении с аналогичными термическими и фотоизомеризациями.

По-разному ведут себя С-метильные гомологи пиразола и изотиазола, с одной стороны, и изоксазола — с другой. Если в первом случае от  $\text{CH}_3$ -групп молекулярных ионов отрывается атом водорода и образуются шестичленные перегруппировочные ионы<sup>61, 241, 243</sup>, то молекулярные ионы метилизоксазолов претерпевают прежде всего расщепление N—O-связи кольца<sup>246</sup>. Из масс-спектров изомерных монометилизотиазолов можно определить положение заместителя в цикле<sup>243</sup>. Напротив, пики осколочных ионов в масс-спектрах трех диметилпиразолов отличаются только интенсивностью<sup>241</sup>. Устойчивость пиразольного ядра к электронному удару (величина  $W_m$ ) падает в ряду: пиразол $>$ 1-метилпиразол $>$ 3(5)-метилпиразол.

Особенности фрагментации фенильных производных рассмотрены в работах<sup>184, 243, 247, 248</sup>. Изомерные фениларилизоксазолы можно легко отличить по их масс-спектрам<sup>249</sup>.

#### 4. Нуклеофильное расщепление

Многочисленные работы, посвященные различным аспектам нуклеофильного расщепления 3-Н-(LXXIII<sup>a</sup>) и 5-Н-изоксазолов, открытого еще в 1891 г., суммированы в обзорах<sup>2, 7, 8</sup>. В жестких условиях возможно осуществить нуклеофильное размыкание пиразольного цикла, не замешенного в положении 3 (LXXIII<sup>b</sup>)<sup>250, 251</sup>. Продуктами раскрытия изоксазолов и пиразолов являются соответственно  $\beta$ -кетонитрилы (LXXIV<sup>a</sup>) и  $\beta$ -аминоакрилонитрилы (LXXIV<sup>b</sup>); об использовании образующихся (LXXIV<sup>a</sup>) в органическом синтезе см. г.<sup>2, 4, 154</sup>.

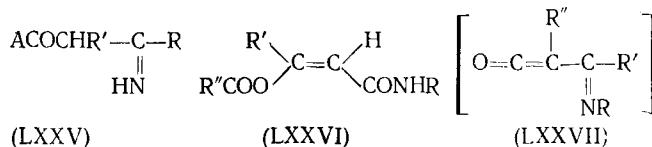


Акцепторные заместители уменьшают электронную плотность на С(3)-атомах циклов и облегчают нуклеофильное расщепление. Так, под действием *трет*-бутилата калия размыкаются лишь 1-фенилпиразолы, содержащие в положении 4 группы PhCO, CN, Ts.

Работами Пино с сотр. установлен механизм раскрытия изоксазолов<sup>2, 252</sup>. Реакция имеет суммарный второй порядок; для изомеризаций

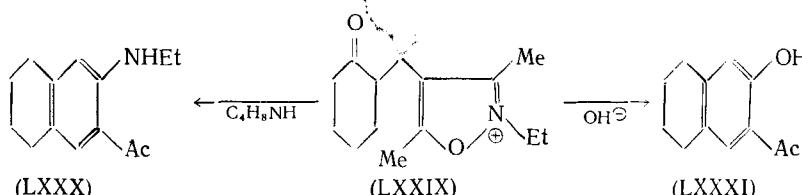
5-арилизоксазолов найдена хорошая корреляция между  $\log K$  и  $\sigma$  ( $\rho = 0,51$ ;  $r \approx 1$ ). Нуклеофильное расщепление пиразолов протекает, по-видимому, по такому же механизму.

Труднее раскрываются под действием оснований 3,4-дизамещенные изоксазолы; 3-метилизоксазол в 14 раз расщепляется медленнее, чем 5-изомер<sup>252</sup>. В обзоре<sup>2</sup> приведены различные пути распада таких соединений, связанные с устойчивостью промежуточного продукта (LXXV).



В катионах изоксазолиев и изотиазолиев кислотность протонов Н(3) увеличивается настолько, что расщепление кольца происходит в мягких условиях. Соли 2-алкилизотиазолия при обработке ионами OH<sup>⊖</sup> при 20° разлагаются с образованием смол<sup>253</sup>. Действие более слабых нуклеофилов часто сопровождается рециклизацией в 1,2-азолы<sup>10</sup>. Раскрытие кольца в ионах 3-Н-изоксазолия протекает даже под действием карбоксилат-анионов. Истинный механизм этой многостадийной реакции установлен Вудвордом и Олофсоном с помощью спектральных методов<sup>254</sup>. Образующиеся в ходе реакции эфиры енолов (LXXVI), которые обладают высокой ацилирующей способностью, нашли применение в синтезе пептидов<sup>4, 255, 256</sup>, нуклеотидов<sup>257</sup> и в модификации ферментов<sup>258</sup>. Эти эфиры енолов легко восстанавливаются боргидридом натрия, на чем основан новый препаративный метод получения спиртов из кислот<sup>259</sup>.

Расщепление 5-Н-изоксазолия может протекать под действием сильного основания с отрывом протона Н(5) и образованием кетена (LXXVII), либо с присоединением более слабого основания (фенилгидразина) к атому С(5) с последующей перекликлизацией<sup>3</sup>. В случае ионов тетразамещенного изоксазолия направление раскрытия кольца и дальнейших реакций определяется природой заместителей. В результате щелочной обработки 2-метил-3,4,5-трифенилизоксазолия образуется 4,5,6-трифенил-2-Н-1,3-оксазин (предположительно через илид (LXXVIII))<sup>2,3</sup>. Совершенно иначе происходит трансформация гетероцикла в катионе (LXXIX), который можно избирательно превратить в функциональные производные тетралина (LXXX) и (LXXXI)<sup>4,260</sup>. Указанное превращение использовано и для синтеза терпенов<sup>260</sup>.

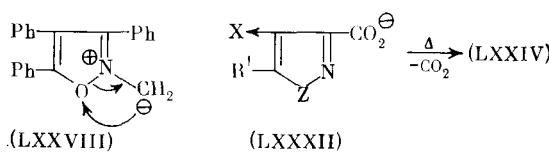


По-видимому, размыкание кольца вызывается атакой основания на атом азота. Сходный механизм раскрытия — нуклеофильное замещение у атома серы — принят для реакции (XXVIII) с бутиллитием<sup>10, 165</sup>. Очень лабильной оказалась связь S—N в 3-оксизотиазолах: она расщепляется не только карбанионами, но и ионом CN<sup>—</sup><sup>10</sup>. Размыкается цикл и в 3-хлор-4-нитроизотиазоле под действием аминов<sup>261</sup>.

Декарбоксилирование изоксазол-3-карбоновых кислот является реакцией, родственной нуклеофильному раскрытию кольца в 3-Н-изоксахарах.

золях, так как образуются одни и те же продукты  $\beta$ -кетонитрилы (LXXIVa). Механизм реакции специально не исследовался, однако можно предположить промежуточное образование цвиттер-иона<sup>2</sup>. Карбоксилат-анионы, образующиеся в растворах или в присутствии арилгидразинов, декарбоксилируются в более мягких условиях.

Наличие электроноакцепторных заместителей в положении 4 кислот (LXXXIIa) настолько облегчает декарбоксилирование, что оно протекает уже при щелочном гидролизе соответствующих эфиров; эта реакция использована Вудвордом с сотр. в синтезе поликонденсированных систем<sup>4</sup>. В кипящем хинолине происходит расщепление цикла и в пиразольных аналогах (LXXXIIb)<sup>262</sup>.

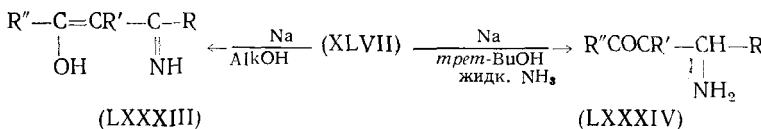


a)  $Z = O$ ; b)  $Z = NPh$ ;  $X = R$

## 5. Восстановительное и окислительное расщепление

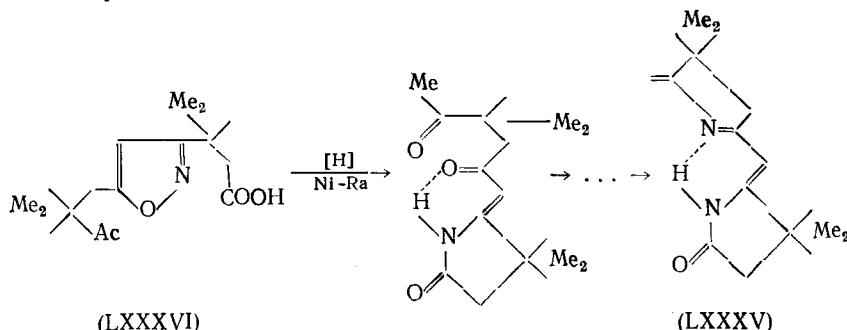
Лабильная связь N—O в изоксазольном ядре подвергается расщеплению очень многими восстановителями и окислителями. Поведение производных изоксазола определяется условиями реакции и сравнительной активностью связи N—O и кратных связей в боковой цепи. Например, при отсутствии функциональных групп в боковой цепи даже алюмогидрид лития разрушает изоксазольный цикл<sup>263</sup>. Напротив, экзоциклическую двойную связь можно подвергнуть озонолизу, не затрагивая при этом гетероциклик<sup>264</sup>.

Восстановительное расщепление устойчивых к щелочам 3,5-дизамещенных изоксазолов (XLVII) действием натрия в спиртах приводит к моноиминам  $\beta$ -дикетонов (LXXXIII)<sup>2</sup>, а реакция с трет-бутилалюминием в жидким аммиаке — к  $\beta$ -аминокетонам (LXXXIV)<sup>265</sup>. Можно получить также винилкетоны<sup>266</sup> и  $\beta$ -дикетоны<sup>204, 205</sup>.



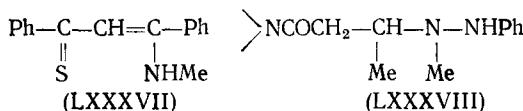
В последние годы установлена решающая роль кислотности среды в избирательном гидрировании алкенилизоксазолов. Используя в качестве катализатора палладий и проводя реакцию в кислой среде, удается прогидрировать только двойную связь в боковой цепи<sup>260, 267</sup>. В щелочной среде, напротив, легко рвется связь N—O цикла<sup>4, 268</sup>. Основываясь на этой реакции и исходя из 4-хлорметилизоксазолов<sup>269</sup>, Сторк с сотр. разработали метод построения циклогексеноидных колец в полициклических системах<sup>4</sup> и с его помощью осуществили полный синтез *dl*-*D*-гомотестостерона<sup>4, 270</sup>. Дальнейшее развитие для синтеза стероидов метод аннелирования получил в работах Скотта и др.<sup>268, 271, 272</sup>. На основе продуктов гидрогенолиза получены также многочисленные карбо-<sup>4, 273-275</sup> и гетероциклические<sup>3</sup> системы. Большим успехом этого направленияользования изоксазолов в органическом синтезе можно по праву считать изящный метод получения семикорринов (LXXXV), разработанный двумя группами химиков<sup>276, 277</sup>, исходя из одного и того же полифункцио-

нального производного изоксазола (LXXXVI).



В отличие от пиразолов электрохимическое восстановление фенилизоксазолов также приводит к разрыву связи  $N—O$  гетероцикла<sup>278</sup>.

Каталитическим гидрированием производных азотиазола не удается получить индивидуальных продуктов<sup>10</sup>, напротив, ион 2-метил-3,5-дифенилизотиазоля можно легко восстановить тиофенолом в  $\beta$ -аминовинилтиокетон (LXXXVII)<sup>253</sup>. Катионы 1-фенил-2-метил-5-аминопиразолиев восстанавливаются алюмогидридом лития в  $\beta$ -гидразиноамиды (LXXXVIII), причем разрывается связь N(1) — C(5)<sup>219</sup>.



Окисление производных 1,2-азолов протекает различно в зависимости от природы колец и заместителей. Пиразолы и изотиазолы вполне устойчивы при нагревании с щелочным перманганатом калия, что позволяет широко применять этот способ для получения азолкарбоновых кислот<sup>1, 10</sup>. Расщепление кольца изоксазола в этих условиях использовано с целью установления ориентации при электрофильном замещении в арилизоксазолах<sup>2</sup>.

\* \* \*

За время подготовки рукописи к печати были опубликованы некоторые принципиальные работы, посвященные физическим и физико-химическим свойствам 1,2-азолов<sup>279-283</sup>, реакциям замещения в кольцах и боковой цепи<sup>284-296</sup> и присоединения к двойным связям азолов<sup>297-299</sup>, реакциям расщепления колец и синтезам на основе продуктов расщепления<sup>300-304</sup> (порядок цитирования работ соответствует ходу изложения материала в обзоре).

## ЛИТЕРАТУРА

1. A. N. Kost, I. I. Grandberg, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 6, 347 (1966).
  2. N. K. Kochetkov, S. D. Sokolov, *Там же*, 2, 365 (1963).
  3. T. Nishiwaki, *Synthesis*, 1975, 20.
  4. G. Subrahmanyam, *J. Sci. Ind. Res.*, 33, 304 (1974).
  5. Т. Джейкобс, Гетероциклические соединения, ред. Р. Эльдерфильд, т. 5, ИЛ, М., 1961, стр. 42.
  6. R. H. Wiley, P. Wiley, *Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives*, Wiley-Intersci., N. Y., 1964.
  7. Р. Барнес, Гетероциклические соединения, ред. Р. Эльдерфильд, т. 5, ИЛ, М., 1961, стр. 368.
  8. A. Quilico, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley-Intersci., N. Y., 1962, p. 1.

9. R. Slack, K. R. H. Wooldridge, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **4**, 107 (1965).
10. K. R. H. Wooldridge, Там же, **14**, 1 (1972).
11. А. Катрицкий, Дж. Лаговская, *Химия гетероциклических соединений*, ИЛ, М., 1963, стр. 212.
12. Л. Пакетт, *Основы современной химии гетероциклических соединений*, «Мир», М., 1971, стр. 165.
13. В. И. Минкин, А. Ф. Пожарский, Ю. А. Остроумов, *Химия гетероциклических соединений*, 1966, 551.
14. I. L. Finar, *J. Chem. Soc. (B)*, 1968, 725.
15. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурия, А. В. Туткевич, Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, 353.
16. G. Del Re, *J. Chem. Soc.*, 1962, 3324.
17. A. Adams, R. Slack, Там же, 1959, 3061.
18. M. Witanowski, L. Stefanik, H. Januszewski, Z. Grabowski, G. A. Webb, *Tetrahedron*, **28**, 637 (1972).
19. M. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **43**, 3344 (1970).
20. C. Aussems, S. Jaspers, G. Leroy, F. von Remoortere, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **78**, 407 (1969).
21. W. Adam, A. Grimson, *Theoret. Chim. Acta*, **7**, 342 (1967).
22. G. Berthier, L. Praud, J. Serre, *Quantum Aspects Heterocycl. Compounds Chem. Biochem.*, Proc. Int. Symp., 2nd 1969, p. 40; C. A., **75**, 122140 (1971).
23. R. E. Burton, I. L. Finar, *J. Chem. Soc. (B)*, 1970, 1692.
24. M. Baule, R. Vivaldi, J.-C. Poite, H. J. M. Dou, G. Vernin, J. Metzger, *Bull. soc. chim. France*, 1971, 4310.
25. G. L. Blackman, R. D. Brown, F. R. Burden, A. Mishra, *J. Mol. Struct.*, **9**, 465 (1971).
26. R. E. Wasylissen, T. R. Clem, E. D. Becker, *Canad. J. Chem.*, **53**, 596 (1975).
27. T. La Cour, S. E. Rasmussen, *Acta Chem. Scand.*, **27**, 1845 (1973).
28. S. Biagini, M. Cannas, G. Marongiu, *Acta Crystallogr.*, **B25**, 730 (1969).
29. F. K. Larsen, M. S. Lehmann, I. Søtofte, S. E. Rasmussen, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 3248 (1970).
30. L. Nygaard, D. Christen, J. T. Nielsen, E. J. Pedersen, O. Snerling, E. Vestergaard, G. O. Sørensen, *J. Mol. Struct.*, **22**, 401 (1974).
31. L. Brehm, P. Krogsgaard-Larsen, H. Hjeds, *Acta Chem. Scand.*, **B28**, 308 (1974).
32. J. L. Galigné, J. Falgueirettes, *Acta Crystallogr.*, **B26**, 380 (1970).
33. M. Cannas, G. Marongiu, Z. Kristallogr., **127**, 388 (1968).
34. J. Elguero, E. Gonzalez, R. Jacquier, *Bull. soc. chim. France*, 1964, 2744.
35. A. G. Burton, P. P. Forsythe, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, 2365.
36. J. Elguero, E. Gonzalez, R. Jacquier, *Bull. soc. chim. France*, 1968, 5009.
37. С. Д. Соколов, Л. А. Казицына, Л. К. Гусева, *Ж. орг. химии*, **2**, 731 (1966).
38. G. Bianchi, M. J. Cook, A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **27**, 6133 (1971).
39. С. Д. Соколов, Г. Б. Тихомирова, *Химия гетероциклических соединений*, 1976, 1029.
40. А. Альберт, в кн. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, «Химия», М.—Л., 1966, стр. 109.
41. C. L. Habraken, P. C. M. van Woerkom, H. W. de Wind, C. G. M. Kallenberg, *Rec. trav. chim.*, **85**, 1191 (1966).
42. A. J. Boulton, A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **12**, 51 (1961).
43. И. И. Грандберг, С. В. Табак, А. Н. Кост, *Химия гетероциклических соединений*, 1966, 85.
44. A. D. Baker, D. Betteridge, N. R. Kemp, R. E. Kirby, *Analyst. Chem.*, **42**, 1064 (1970).
45. G. Salmona, Y. Ferré, E.-J. Vincent, *Compt. rend.*, **C273**, 863 (1971).
46. А. Д. Гарновский, Ю. В. Колоджанский, О. А. Осипов, В. И. Минкин, С. А. Гиллер, И. Б. Мажейка, И. И. Грандберг, *Химия гетероциклических соединений*, 1971, 867.
47. С. А. Гиллер, И. Б. Мажейка, И. И. Грандберг, Там же, 1965, 103.
48. И. Б. Мажейка, И. С. Янковская, С. Д. Соколов, И. М. Юдинцева, Там же, 1972, 460.
49. J. H. Griffiths, A. Wardley, V. E. Williams, N. L. Owen, J. Sheridan, *Nature*, **216**, 1301 (1967).
50. W. H. Kirchhoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1312 (1967).
51. W. C. Mackrodt, A. Wardley, P. A. Curnuck, N. L. Owen, J. Sheridan, *Chem. Commun.*, 1966, 692.
52. С. А. Гиллер, И. Б. Мажейка, И. И. Грандберг, *Химия гетероциклических соединений*, 1965, 107.
53. С. Б. Булгаревич, В. С. Болотников, В. Н. Шейнкер, О. А. Осипов, А. Д. Гарновский, *Ж. общ. химии*, **45**, 1821 (1975).
54. С. А. Гиллер, И. Б. Мажейка, И. И. Грандберг, Л. И. Горбачева, *Химия гетероциклических соединений*, 1967, 130.
55. С. Ф. Майсон, в кн. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, «Химия», М.—Л., 1966, стр. 370.
56. J. Elguero, R. Jacquier, H. C. N. Tien Duc, *Bull. soc. chim. France*, 1966, 3744.
57. И. И. Грандберг, *Ж. общ. химии*, **33**, 519 (1963).
58. V. Bertini, A. de Munno, D. Tafturi, P. Pino, *Gazz. chim. ital.*, **94**, 915 (1964).

59. R. A. Olofson, J. M. Landesberg, R. O. Berry, D. Leaver, W. A. H. Robertson, D. M. McKinnon, *Tetrahedron*, **22**, 2119 (1966).
60. J.-C. Poite, J. Roggero, H. J. M. Dou, G. Vernin, J. Metzger, *Bull. soc. chim. France*, **1972**, 162.
61. A. Perichaud, J.-C. Poite, G. Mille, J.-P. Roggero, Там же, **1972**, 3830.
62. G. Speroni, в сб. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley — Intersci., N. Y., 1962, стр. 177.
63. J.-P. Rioux, C. Clément, R. Jacquier, G. Tarrago, J. Elguero, *Bull. soc. chim. France*, **1970**, 2144.
64. И. И. Грандберг, С. В. Табак, А. Н. Кост, Ж. общ. химии, **33**, 525 (1963).
65. С. В. Табак, И. И. Грандберг, А. Н. Кост, *Tetrahedron*, **22**, 2703 (1966).
66. P. Cohen-Fernandes, C. L. Habraken, *Rec. trav. chim.*, **86**, 1249 (1967).
67. F. P. Doyle, J. C. Hanson, A. A. W. Long, J. H. C. Nayler, E. R. Stove, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5838.
68. A. Zecchina, L. Cerruti, S. Coluccia, E. Borello, Там же, (B), **1967**, 1363.
69. A. R. Katritzky, A. J. Boulton, *Spectrochim. Acta*, **17**, 238 (1961).
70. S. Califano, F. Piacenti, G. Sbrana, Там же, **20**, 339 (1964).
71. J.-L. Meyer, G. Davidovics, J. Chouteau, *Canad. J. Chem.*, **49**, 2254 (1971).
72. В. С. Троицкая, Ю. Д. Тимошенкова, Ю. А. Пентин, В. И. Тюлин, Химия гетероциклических соед., **1974**, 1388.
73. C. Pouchan, S. Senez, J. Raymond, *J. chim. phys. phys.-chim. biol.*, **71**, 525 (1974).
74. J. Ackrell, M. Altat-ur-Rahman, A. J. Boulton, R. C. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1972**, 1594 (см. примечание).
75. R. G. Micetich, *Canad. J. Chem.*, **48**, 467 (1970).
76. B. J. Wakefield, D. J. Wright, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 1165.
77. A. R. Katritzky, *Quart. Rev.*, **13**, 353 (1959).
78. A. R. Katritzky, S. Øksne, A. J. Boulton, *Tetrahedron*, **18**, 777 (1962).
79. R. Jacquier, C. Petrus, F. Petrus, T. Plagnes, *Bull. soc. chim. France*, **1969**, 2920.
80. G. Zerbi, C. Alberti, *Spectrochim. Acta*, **19**, 1261 (1969).
81. G. Mille, G. Davidovics, J.-C. Poite, M. Giuliano, *Compt. rend.*, **B276**, 31 (1973).
82. G. Mille, J. Chouteau, J. Metzger, *J. chim. phys. phys.-chim. biol.*, **72**, 113 (1975).
83. J. Elguero, J. L. Imbach, R. Jacquier, *J. chim. phys.*, **62**, 643 (1965).
84. J. Elguero, R. Jacquier, Там же, **63**, 1242 (1966).
85. J. Elguero, R. Jacquier, H. C. N. Tien Duc, *Bull. soc. chim. France*, **1966**, 3727.
86. С. Д. Соколов, И. М. Юдинцева, П. В. Петровский, Ж. общ. химии, **6**, 2584 (1970).
87. H. A. Staab, A. Mannschreck, *Chem. Ber.*, **98**, 1111 (1965).
88. R. J. Pugmire, D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4232 (1968).
89. А. Н. Несмелянов, Е. Б. Завелович, В. Н. Бабин, Н. С. Кочеткова, Э. И. Федин, *Tetrahedron*, **31**, 1461 (1975).
90. G. M. Buchan, A. B. Turner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1975**, 2115.
91. J. P. Kintzinger, J. M. Lehn, *Molec. Phys.*, **14**, 133 (1968).
92. J. H. Finley, G. P. Volpp, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 841 (1969).
93. C. L. Habraken, J. A. Moore, *J. Org. Chem.*, **30**, 1892 (1965).
94. L. G. Tensmeyer, C. Ainsworth, Там же, **31**, 1878 (1966).
95. C. L. Habraken, H. J. Munter, J. C. P. Westgeest, *Rec. trav. chim.*, **86**, 56 (1967).
96. J. Elguero, R. Jacquier, S. Mignonac-Mondon, *Bull. soc. chim. France*, **1970**, 4436.
97. P. Beltrame, C. Veglio, M. Simonetta, *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 867.
98. A. Battaglia, A. Dondoni, F. Taddei, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 721 (1970).
99. R. E. Wasylkien, J. B. Rowbotham, T. Schaefer, *Canad. J. Chem.*, **52**, 833 (1974).
100. H. Y. Aboul-Enein, R. L. Settine, *J. Mol. Struct.*, **18**, 498 (1973).
101. E. Schempp, P. J. Bray, *Phys. Letters*, **A25**, 414 (1967).
102. E. Kochanski, J. M. Lehn, B. Levy, *Chem. Phys. Letters*, **4**, 75 (1969).
103. Т. А. Бабушкина, Г. К. Семин, С. Д. Соколов, И. М. Юдинцева, Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 2376.
104. A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2**, 28 (1963).
105. А. Р. Катрицкий, Успехи химии, **41**, 700 (1972).
106. В. Г. Винокуров, В. С. Троицкая, И. И. Грандберг, Ю. А. Пентин, Ж. общ. химии, **33**, 2597 (1963).
107. В. Г. Винокуров, В. С. Троицкая, И. И. Грандберг, Там же, **34**, 654 (1964).
108. M. J. Nye, W. P. Tang, *Tetrahedron*, **28**, 455 (1972).
109. В. Г. Винокуров, В. С. Троицкая, И. И. Грандберг, Ж. общ. химии, **35**, 1288 (1965).
110. J. J. Bergman, B. M. Lynch, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 135 (1974).
111. M. J. Nye, W. P. Tang, *Tetrahedron*, **28**, 463 (1972).
112. W. Barbieri, L. Bernardi, S. Coda, V. Colò, G. Palamidessi, Там же, **28**, 4395 (1967).
113. H. Dorn, *J. prakt. Chem.*, **315**, 382 (1973).
114. J. Teyssyre, H. Sauvaitre, J. Arriau, J. Deschamps, *J. Mol. Struct.*, **12**, 191 (1972).
115. F. De Sarlo, G. Dini, P. Lacrimini, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 86.
116. A. Mequestiau, Y. van Haverbeke, R. N. Müller, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **79**, 343 (1970).

117. *R. Jacquier, C. Petrus, F. Petrus, J. Verducci*, Bull. soc. chim. France, 1970, 2690.
118. *I. D. H. Stocks, J. A. Waite, K. R. H. Wooldridge*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1314.
119. *A. Maquestiau, Y. van Haverbeke, R. Jacquercye*, Bull. Soc. Chim. Belges, 82, 233 (1973).
120. *С. Д. Соколов, Л. Д. Ашканидзе, М. А. Членов, Н. К. Кочетков*, Изв. АН СССР, ОХН, 1963, 946.
121. *A. R. Katritzky, C. D. Johnson*, Angew. Chem., 79, 629 (1967).
122. *J. Elguero, R. Jacquier, V. Pellegrin, V. Tabacik*, Bull. soc. chim. France, 1970, 1974.
123. *В. Н. Сеткин, С. Д. Соколов*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, 936.
124. *M. W. Austin, J. R. Blackborow, J. H. Ridd, B. V. Smith*, J. Chem. Soc., 1965, 1051.
125. *S. Clementi, P. P. Forsythe, C. D. Johnson, A. R. Katritzky*, Там же, Perkin Trans. II, 1973, 1675.
126. *W. J. Barry, P. Birkett, I. L. Finar*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1328.
127. *M. R. Grimmett, S. R. Hartshorn, K. Schofield, J. B. Weston*, Perkin Trans. II, 1972, 1654.
128. *C. L. Habraken, P. Cohen-Fernandes, S. Balian, K. C. van Erk*, Tetrahedron Letters, 1970, 479.
129. *P. Cohen-Fernandes, C. L. Habraken*, Rec. trav. chim., 91, 1185 (1972).
130. *J. W. Janssen, C. L. Habraken*, J. Org. Chem., 38, 1777 (1973).
131. *M. D. Coburn*, J. Heterocycl. Chem., 8, 153 (1971).
132. *M. D. Coburn*, Там же, 8, 293 (1971).
133. *I. J. Ferguson, M. R. Grimmett, K. Schofield*, Tetrahedron Letters, 1972, 2771.
134. *W. J. Barry, I. L. Finar, G. V. Khatkhate*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 1120.
135. *A. G. Burton, A. R. Katritzky, M. Konya, H. O. Tarhan*, Perkin Trans. II, 1974, 389.
136. *R. B. Woodward, R. A. Olofson, H. Mayer*, J. Am. Chem. Soc., 83, 1010 (1961).
137. *M. R. Langella, P. Vita Finzi*, Chim. ind. (Milano), 47, 996 (1965).
138. *B. M. Lynch, L. Shiu*, Canad. J. Chem., 43, 2117 (1965).
139. *V. Bertini, A. De Munno, V. dell'Amico, P. Pino*, Gazz. chim. ital., 97, 1604 (1967).
140. *С. Д. Соколов, И. М. Юдинцева*, Ж. орг. химии, 4, 2057 (1968).
141. *С. Д. Соколов, Т. Н. Егорова, И. М. Юдинцева*, Химия гетероциклических соединений, 1974, 597.
142. *F. P. Doyle, J. C. Hanson, A. A. W. Long, J. H. C. Nayler*, J. Chem. Soc., 1963, 5845.
143. *B. D. Wilson, D. M. Burness*, J. Org. Chem., 31, 1565 (1966).
144. *С. Д. Соколов, И. М. Юдинцева, П. В. Петровский, В. Г. Калюжная*, Ж. орг. химии, 7, 1979 (1971).
145. *А. А. Пономарев, Л. В. Черкасова*, Ж. общ. химии, 33, 3946 (1963).
146. *J. D. Vaughan, D. G. Lambert, V. L. Vaughan*, J. Am. Chem. Soc., 86, 2857 (1964).
147. *J. D. Vaughan, G. L. Jewett, V. L. Vaughan*, Там же, 89, 6218 (1967).
148. *B. E. Boulton, B. A. W. Collier*, Austral. J. Chem., 24, 1413 (1971).
149. *С. Д. Соколов, И. М. Юдинцева*, Ж. орг. химии, 7, 1765 (1971).
150. *H. Reimlinger, A. Noels, J. Jadot, A. van Overstraeten*, Chem. Ber., 103, 1942 (1970).
151. *J. Kinugawa, M. Ochiai*, Chem. Pharm. Bull., 12, 23 (1964).
152. *I. L. Finar, D. B. Miller*, J. Chem. Soc. 1961, 2769.
153. *С. Д. Соколов, И. М. Юдинцева*, Химия гетероциклических соединений, 1975, 742.
154. *C. H. Eugster, L. Leichner, E. Jenny*, Helv. Chim. Acta, 46, 543 (1963).
155. *D. J. Woodman*, J. Org. Chem., 33, 2397 (1968).
156. *С. П. Мальцева, З. А. Бородулина, Б. И. Степанов*, Ж. орг. химии, 9, 815 (1963).
157. *С. Д. Соколов, Л. П. Савоцкина, Н. К. Кочетков*, Ж. общ. химии, 34, 2207 (1964).
158. *L. Birkofe, M. Franz*, Chem. Ber., 104, 3062 (1971).
159. *J.-C. Poite, J. Julien, E.-J. Vincent, J. Roggero*, Bull. soc. chim. France, 1972, 2296.
160. *A. I. Shatenshtein*, Tetrahedron, 18, 95 (1962).
161. *E. Chung Wu, J. D. Vaughan*, J. Org. Chem., 35, 1146 (1970).
162. *R. A. Olofson, J. M. Landesberg, K. N. Houk, J. S. Michelman*, J. Am. Chem. Soc., 88, 4265 (1966).
163. *R. A. Olofson, J. M. Landesberg*, Там же, 88, 4263 (1966).
164. *D. E. Butler, S. M. Alexander*, J. Org. Chem., 37, 215 (1972).
165. *R. G. Micetich*, Canad. J. Chem., 48, 2006 (1970).
166. *K. Bowden, G. Crank, W. J. Ross*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 172.
167. *R. G. Micetich, C. G. Chin*, Canad. J. Chem., 48, 1371 (1970).
168. *D. E. Horning, J. M. Muchowski*, Там же, 52, 2950 (1974).
169. *D. A. de Bie, H. C. van der Plas*, Tetrahedron Letters, 1968, 3905.
170. *M. Begtrup*, Chem. Commun., 1975, 334.
171. *M. Begtrup*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, 507.
172. *G. Adembri, F. Ponticelli, P. Tedeschi*, J. Heterocycl. Chem., 6, 783 (1969).
173. *P. Bravo, G. Gaudiano*, Gazz. chim. ital., 96, 454 (1966).
174. *S. Rossi, E. Duranti*, Tetrahedron Letters, 1973, 485.
175. *И. Я. Кеятко, Б. А. Порай-Кошиц*, Ж. орг. химии, 2, 169 (1966).
176. *M. P. L. Caton, G. C. J. Martin, D. L. Pain*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 776.
177. *J. Faust, D. Arndt, R. Mayer*, Z. Chem., 8, 19 (1968).
178. *M. Begtrup, N. Conradsen, J. H. Olsen*, Acta Chem. Scand., 27, 2930 (1973).

179. *G. Vernin, H. J.-M. Dou, J. Metzger*, Bull. soc. chim. France, 1972, 1173.
180. *G. Vernin, J.-C. Poite, H. J. M. Dou, J. Metzger*, Там же, 1972, 3157.
181. *G. Fukata, Y. Kawazoe, T. Taguchi*, Tetrahedron Letters, 1973, 1199.
182. *J. W. Janssen, P. Cohen-Fernandes, R. Louw*, J. Org. Chem., 40, 915 (1975).
183. *S. Cabiddu, V. Solinas*, Gazz. chim. ital., 99, 1107 (1969).
184. *B. K. Simons, R. K. Kallury, J. H. Bowie*, Org. Mass Spectrom., 2, 739 (1969).
185. *H. K. Reimlinger, A. van Overstraeten*, Chem. Ber., 99, 3350 (1969).
186. *J. Goerdeler, M. Röegler*, Там же, 103, 112 (1970).
187. *N. Saito, T. Kurihara, S. Yasuda, M. Akagi*, Yakugaku Zasshi, 90, 32 (1970); С. А., 72, 90353 (1970).
188. *С. Д. Соколов, Т. Н. Егорова*, Химия гетероциклических соединений, 1974, 1697.
189. *G. S. King, P. D. Magnus, H. S. Rzepa*, J. Chem. Soc., Perkin Trans., I, 1972, 437.
190. Ю.-Аф. пат. 6808152 (1969); С. А., 72, 79012 (1970).
191. *С. Д. Соколов, Т. Н. Егорова, П. В. Петровский*, Химия гетероциклических соединений, 1974, 602.
192. *D. S. Noyce, B. B. Sandel*, J. Org. Chem., 40, 3381 (1975).
193. *J. L. Huppertz*, Tetrahedron Letters, 1972, 3637.
194. *H. Kano, I. Adachi, R. Kido, K. Hirose*, Япон. пат. 25, 125 ('64) (1964); С. А., 62, 13152b (1965).
195. *R. Raap, R. G. Micetich*, J. Med. Chem., 11, 70 (1968).
196. *C. Caradonna, M. L. Stein*, Ann. chim. (Roma), 54, 539 (1964).
197. *В. Н. Сеткина, С. Д. Соколов*, Химия гетероциклических соединений, 1968, 377.
198. *С. Д. Соколов, В. Н. Сеткина*, Там же, 1969, 786.
199. *T. Hiraoka, M. Yoshimoto, Y. Kishida*, Chem. Pharm. Bull., 20, 122 (1972).
200. *C. Kashima, N. Mukai, Y. Tsuda*, Chem. Letters, 1973, 539.
201. *C. Kashima, Y. Tsuda*, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 3533 (1973).
202. Япон. пат. 7480062 (1974); С. А., 82, 156261 (1975).
203. Япон. пат. 74134672 (1974); С. А., 83, 10043 (1975).
204. *C. Kashima, S. Tobe, N. Sugiyama, M. Yamamoto*, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 310 (1973).
205. *T. Tanaka, M. Miyazaki, I. Iijima*, Chem. Commun., 1973, 233.
206. *A. Marxer, M. Siegrist*, Helv. Chim. Acta, 57, 1988 (1974).
207. *S. Trofimenko*, Inorg. Chem., 12, 1275 (1973).
208. *M. Nonoyama*, J. Organometal. Chem., 86, 263 (1975).
209. *M. I. Bruce, B. L. Goodall, I. Matsuda*, Austral. J. Chem., 28, 1259 (1975).
210. *G. Renzi, V. Dal Piaz, S. Pinzau*, Gazz. chim. ital., 99, 753 (1969).
211. *С. Д. Соколов, Н. К. Кочетков*, ДАН СССР, 156, 1391 (1964).
212. *С. Д. Соколов, И. М. Юдинцева*, Химия гетероциклических соединений, 1973, 1325.
213. *J. Elguero, G. Guiraud, R. Jacquier, H. C. N. Tien Duc*, Bull. soc. chim. France, 1967, 328.
214. *J. Elguero, R. Jacquier, H. C. N. Tien Duc*, Там же, 1967, 2617.
215. *G. L. Closs, H. Heyn*, Tetrahedron, 22, 463 (1966).
216. *P. Bouchet, J. Elguero, R. Jacquier, F. Forissier*, Compt. rend. C, 269, 570 (1969).
217. *R. L. Jones, C. W. Rees*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2251.
218. *А. В. Ельцов, Н. М. Омар*, Ж. орг. химии, 4, 711 (1968).
219. *J. Elguero, R. Jacquier, S. Mignonac-Mondon*, Bull. soc. chim. France, 1972, 2807.
220. *T. Isida, T. Akiyama, N. Mihara, S. Kozima, K. Sisido*, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1250 (1973).
221. *I. Adachi, R. Miyazaki, H. Kano*, Chem. Pharm. Bull., 22, 70 (1974).
222. *I. Adachi, H. Kano*, Там же, 17, 2201 (1969).
223. *I. Adachi, K. Harada, R. Miyazaki, H. Kano*, Там же, 22, 61 (1974).
224. *M. Begtrup*, Acta Chem. Scand., 27, 2051 (1973).
225. *J. Grimshaw, J. Trocha-Grimshaw*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 1275.
226. *F. Abjean*, Compt. rend., C278, 359 (1974).
227. *A. J. Boulton, A. R. Katritzky, A. Majid Hamid*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 2005.
228. *М. И. Комендантов, Р. Р. Бекмухаметов*, Химия гетероциклических соединений, 1978, 1053.
229. *Y. Makisumi*, Tetrahedron Letters, 1966, 6413.
230. *Y. Makisumi, T. Sasatani*, Там же, 1969, 543.
231. *A. Padwa, E. Chen, A. Ku*, J. Am. Chem. Soc., 97, 6484 (1975).
232. *M. J. Nye, W. P. Tang*, Chem. Commun., 1971, 1394.
233. *P. Beak, J. L. Miesel, W. R. Messer*, Tetrahedron Letters, 1967, 5315.
234. *P. Beak, W. R. Messer*, Tetrahedron, 25, 3287 (1969).
235. *M. Nakagawa, T. Nakamura, K. Tomita*, Agric. Biol. Chem., 38, 2205 (1974).
236. *M. Ohashi, A. Iio, T. Yonezawa*, Chem. Commun., 1970, 1148.
237. *A. Lablache-Combier, A. Pollet*, Tetrahedron, 28, 3141 (1972).
238. *M. Maeda, A. Kawahara, M. Kai, M. Kojima*, Heterocycles, 3, 389 (1975).
239. *T. Sato, K. Saito*, Chem. Commun., 1974, 781.
240. *P. Bouchet, C. Coquelet, J. Elguero, R. Jacquier*, Tetrahedron Letters, 1973, 891.

241. Р. А. Хмельницкий, А. П. Краснощек, А. А. Полякова, И. И. Грандберг, Ж. орг. химии, 3, 1540 (1967).
242. J. van Thuijl, K. J. Klebe, J. J. van Houte, Org. Mass Spectrom., 5, 1101 (1971).
243. B. J. Millard, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1231.
244. К. К. Жигулов, С. Д. Соколов, Р. А. Хмельницкий, Химия гетероциклических соединений, 1972, 1336.
245. T. Nishiawaki, Org. Mass Spectrom., 5, 123 (1971).
246. M. Ohashi, H. Kamachi, H. Kakisawa, A. Tatematsu, H. Yoshizumi, H. Kano, H. Nakata, Там же, 2, 195 (1969).
247. А. П. Краснощек, Р. А. Хмельницкий, А. А. Полякова, И. И. Грандберг, Ж. орг. химии, 4, 689 (1968).
248. J. H. Bowie, R. K. Kallury, R. G. Cooks, Austral. J. Chem., 22, 563 (1969).
249. D. C. Nonhebel, Org. Mass Spectrom., 3, 1519 (1970).
250. И. И. Грандберг, Н. И. Боброва, Химия гетероциклических соединений, 1965, 566.
251. R. Fusco, M. Bianchi, Gazz. chim. ital., 97, 410 (1967).
252. V. Bertini, A. De Munno, P. Pino, Там же, 97, 185 (1967).
253. P. Sykes, K. Ullah, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1972, 2305.
254. R. B. Woodward, R. A. Olofson, J. Am. Chem. Soc., 83, 1007 (1961).
255. R. B. Woodward, R. A. Olofson, H. Mayer, Tetrahedron, 1966, Suppl. № 8, 321.
256. D. J. Woodward, A. J. Davidson, J. Org. Chem., 38, 4288 (1973).
257. T. M. Jacob, H. G. Khorana, J. Am. Chem. Soc., 86, 1630 (1964).
258. P. Bodlaender, G. Feinstein, E. Shaw, Biochemistry, 8, 4941 (1969).
259. P. L. Hall, R. B. Perfetti, J. Org. Chem., 39, 111 (1974).
260. M. Ohashi, T. Maruishi, H. Kakisawa, Tetrahedron Letters, 1968, 719.
261. M. Winn, J. Org. Chem., 40, 955 (1975).
262. R. Fusco, V. Rosnati, G. Pagani, Tetrahedron Letters, 1966, 1739.
263. A. L. Khurana, A. M. Unrau, Canad. J. Chem., 53, 3011 (1975).
264. I. Yavari, S. Esfandiari, A. J. Mostashari, P. W. Hunter, J. Org. Chem., 40, 2880 (1975).
265. G. Büchi, J. C. Vederas, J. Am. Chem. Soc., 94, 9128 (1972).
266. C. Kashima, J. Org. Chem., 40, 526 (1975).
267. J. W. Scott, E. Widmer, W. Meier, L. Labler, P. Müller, A. Fürst, Там же, 37, 3183 (1972).
268. J. W. Scott, B. L. Banner, G. Saucy, Там же, 37, 1664 (1972).
269. Н. К. Кочетков, Е. Д. Хомутова, М. В. Базилевский, Ж. общ. химии, 28, 2736 (1958).
270. G. Stork, J. E. McMurry, J. Am. Chem. Soc., 89, 5464 (1967).
271. T. C. McKenzie, J. Org. Chem., 39, 629 (1974).
272. J. W. Scott, P. Buchschacher, L. Labler, W. Meier, A. Fürst, Helv. Chim. Acta, 57, 1217 (1974).
273. S. Auricchio, A. Ricca, Gazz. chim. ital., 103, 37 (1973).
274. S. Auricchio, S. Morrocchi, A. Ricca, Tetrahedron Letters, 1974, 2793.
275. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, И. Б. Клебанович, Химия гетероциклических соединений, 1975, 329.
276. R. V. Stevens, L. E. Du Pree, Jr., W. L. Edmonson, L. L. Magid, M. P. Wentland, J. Am. Chem. Soc., 93, 6637 (1971).
277. G. Traverso, G. P. Pollini, A. Barco, G. de Giuli, Gazz. chim. ital., 102, 243 (1972).
278. И. Г. Маркова, М. К. Поповская, С. Д. Соколов, Ж. общ. химии, 46, 398 (1976).
279. A. V. Chapman, M. J. Cook, A. R. Katritzky, M. H. Abraham, A. F. Danil de Namor, L. Dumont, J. Reisse, Tetrahedron, 34, 1571 (1978).
280. J. L. McVicars, M. F. Mackay, M. Davis, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1977, 1332.
281. И. Д. Калихман, В. А. Лопырев, Е. Ф. Шибанова, В. А. Пестунович, М. Г. Воронков, Изв. АН СССР, сер. хим., 1977, 2390.
282. Н. Н. Зацепина, И. Ф. Тупицын, А. И. Беляшова, А. А. Кане, Н. С. Колодина, Г. Н. Судакова, Химия гетероциклических соединений, 1977, 1110.
283. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, The Tautomerism of Heterocycles, Acad. Press, 1976, chapter 4.
284. M. R. Grimmett, K. H. R. Lim, Austral. J. Chem., 31, 689 (1978).
285. A. R. Katritzky, H. O. Tarhan, B. Terem, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1975, 1632.
286. S. Clementi, P. P. Forsythe, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, B. Terem, Там же, 1974, 399.
287. A. R. Katritzky, H. O. Tarhan, B. Terem, Там же, 1975, 1620.
288. A. R. Katritzky, M. Konya, H. O. Tarhan, Там же, 1975, 1627.
289. C. L. Habraken, E. K. Poels, J. Org. Chem., 42, 2893 (1977).
290. J. P. Freeman, J. F. Lorenc, Там же, 42, 177 (1977).
291. C. L. Habraken, S. M. Bonser, Heterocycles, 7, 259 (1977).
292. D. S. Noyce, B. B. Sandel, J. Org. Chem., 40, 3381 (1975).
293. D. S. Noyce, B. B. Sandel, Там же, 41, 3640 (1976).
294. Н. Н. Зацепина, И. Ф. Тупицын, А. И. Беляшова, А. В. Кирова, Е. Я. Коняхина, Химия гетероциклических соединений, 1977, 1196.

295. *C. Kashima, Y. Yamamoto, Y. Tsuda, Y. Omote*, Bull. Chem. Soc. Japan, **49**, 1047 (1976).
296. *C. Kashima, Y. Yamamoto, Y. Tsuda*, Heterocycles, **6**, 805 (1977).
297. *C. Caristi, M. Gattuso*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, 679.
298. *G. Stagno d'Alcontres, C. Caristi, A. Fertazzo, M. Gattuso*, Там же, 1976, 1694.
299. *D. N. Reinhoudt, C. G. Kouwenhoven*, Rec. trav. chim., **95**, 67 (1976).
300. *K. Dietliker, P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, **59**, 2074 (1976).
301. *C. Kashima, N. Mukai, Y. Yamamoto, Y. Tsuda, Y. Omote*, Heterocycles, **7**, 241 (1977).
302. *A. DeMunno, V. Bertini, F. Lucchesini*, J. Chem. Soc., Perkin II, 1977, 1121.
303. *R. V. Stevens, C. G. Christensen, R. M. Cory, E. Thorsett*, J. Am. Chem. Soc., **97**, 5940 (1975).
304. *T. N. Mitchell, B. Kleine*, Tetrahedron Letters, 1976, 2173.

Всесоюзный научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт  
им. С. Орджоникидзе, Москва