

УДК 547.491.843

© 1990 г.

**РЕАКЦИИ ПИРИДИНОВ, ПИРИМИДИНОВ И 1,3,5-ТРИАЗИНОВ
ПРИ ДЕЙСТВИИ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ**

Алексеева Н. В., Яхонтов Л. Н.

Рассмотрены и обобщены литературные данные, опубликованные после 1971 г. по реакциям присоединения нуклеофилов к C=N-связям наиболее изученных π-дефицитных шестичленных гетероциклов: пиридина, пиримидина, 1,3,5-триазина, приводящие к их трансформациям. Обсуждены возможное использование и предполагаемые схемы рассматриваемых процессов.

Библиография — 169 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	888
II. Рециклизации пиридинов, пиримидинов, 1,3,5-триазинов при действии воды, едких щелочей, аминов и сильных кислот	888
III. Реакции Димрота и Коста-Сагитуллина	895
IV. Рециклизации в процессе гидразинолиза	900
V. Реакции с амидами щелочных металлов в жидком аммиаке	903
VI. Превращения с CH-кислотами и амбидентными нуклеофилами	905

I. ВВЕДЕНИЕ

В шестичленных азотсодержащих ароматических соединениях атомы азота пиридинового типа перераспределяют электронную плотность так, что атомы углерода в гетероцикле обеднены электронами [1, 2]. Максимальный дефицит отрицательного заряда образуется в орто- и пара-положениях к гетероатомам [2]. Угол между валентными связями азота и углерода в гетероциклах такого типа отличается от 120° [3]. Перечисленные выше причины облегчают присоединение нуклеофильных реагентов по C=N-связям этих циклов. Среди рассматриваемых соединений неконденсированные азины по своей реакционной способности в отношении нуклеофилов располагаются в ряд 1,3,5-триазин > пиримидин > пиридин, совпадающий с уменьшением π-дефицитности [1].

В ряде случаев присоединение нуклеофилов к этим гетероциклам приводит к трансформации последних.

В [4] собраны превращения гетероциклов, известные до 1971 г. В обзорах [5—13] рассмотрены отдельные вопросы по рециклизациям при действии некоторых нуклеофильных реагентов пиридинов [7, 13], пиримидинов [5, 6, 10, 12] и других азинов [8, 9, 11].

За последнее десятилетие в химической литературе опубликовано большое количество работ по трансформациям такого типа, анализ и обобщение которых для неконденсированных пиридинов, пиримидинов и 1,3,5-триазинов является предметом настоящего обзора.

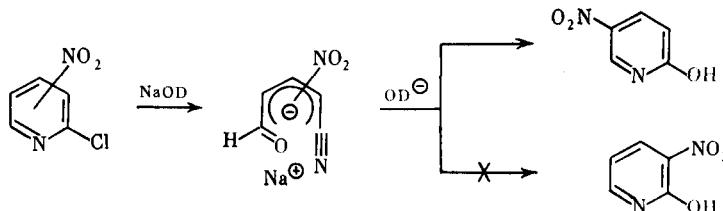
II. РЕЦИКЛИЗАЦИИ ПИРИДИНОВ, ПИРИМИДИНОВ, 1,3,5-ТРИАЗИНОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ВОДЫ, ЕДКИХ ЩЕЛОЧЕЙ, АМИНОВ И СИЛЬНЫХ КИСЛОТ

Пиридины, имеющие всего один атом азота, являются среди сравниваемых гетероциклов наиболее «ароматическими» и наименее склонны вступать во взаимодействие с нуклеофилами. Чтобы облегчить присоединение нуклеофильных реагентов по C=N-связям пиридинового кольца, обычно используют их четвертичные соли [3, 7, 13]. Аналогичный прием применяют часто и в случае пиримидиновых соединений, характеризую-

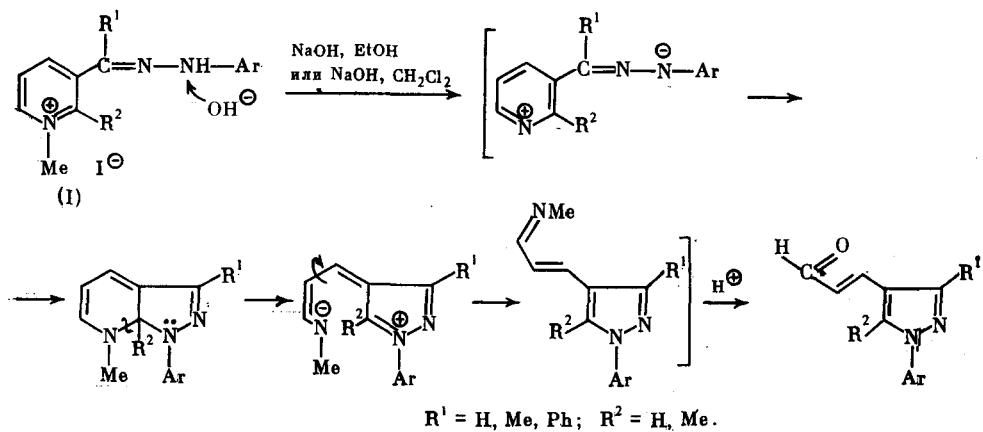
шихся большей реакционной способностью по отношению к нуклеофилам. Три атома азота 1,3,5-триазинов оказывают такое сильное суммарное электроноакцепторное действие, что эти молекулы без кватеризации достаточно активированы для взаимодействия с нуклеофилами.

Продуктами расщепления пиридиниевых солей при действии нуклеофилов являются производные глутаконового альдегида, которые используются в органическом синтезе для циклизации в производные пиридина и другие гетероциклы [13].

При нагревании со щелочами 2-хлорпиридинов, имеющих нитрогруппу в третьем или пятом положениях, образуются производные глутаконового альдегида. Однако снова циклизоваться в пиридиновое соединение может только 5-нитропиридиновое производное [14].

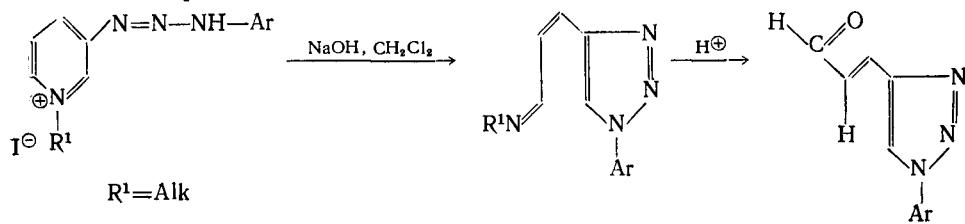


1-Метил-3-арилгидразонометилпиридиниум иодиды (I) в присутствии оснований превращаются в акролеилпиразолы. По предлагаемой схеме под действием основания на атоме азота гидразонового фрагмента в (I) возникает отрицательный заряд, что способствует внутримолекулярной циклизации. Затем происходит разрыв пиридинового цикла и образование производного пиразола [15, 16].

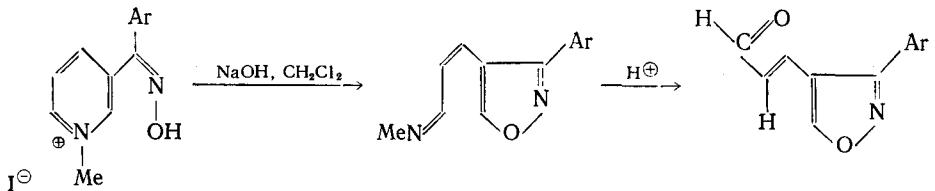


Как и следовало ожидать из схемы превращения, электронодонорные заместители R^1 в (I) снижают выходы производных пиразола. Заместитель R^2 в (I) также оказывает отрицательный эффект на течение реакции из-за стерических затруднений при образовании промежуточного бицикла.

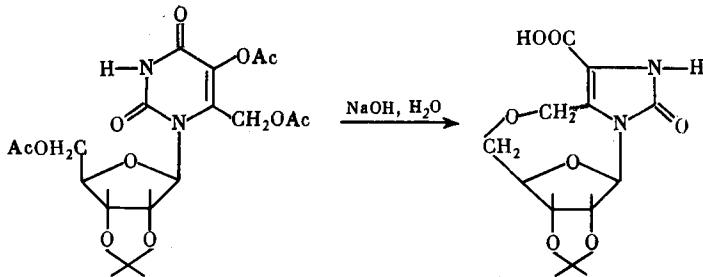
Если в пиридиниевой соли (I) фрагмент $R^1-C=$ заменить на атом азота, то 1-метил-3-(3'-арил-1'-триазенил)-пиридиниевая соль в предложенных выше условиях по аналогичной схеме превращается в производное 1,2,3-триазола [16, 17].



Иодиды оксимов 1-метил-3-бензоилпирамидиния в аналогичной реакции образуют с выходом 10% производные изоксазола [16, 17].



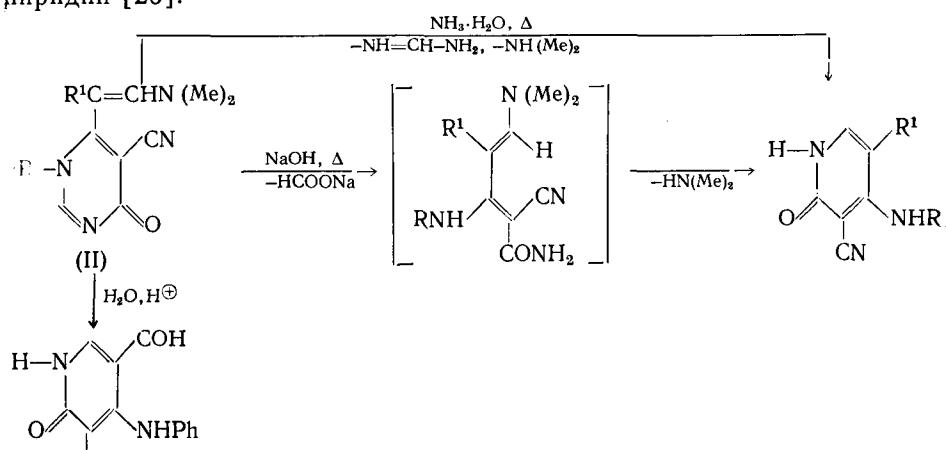
Соединения ряда урацила при действии щелочи превращаются в имидазолоны, что используется в химии нуклеиновых кислот [18].



Подобные превращения пиридинового ядра в имидазолоновое происходят в водных растворах аминов или щелочей и в случае конденсированных пириимино-1,2,4-триазинов [19, 20].

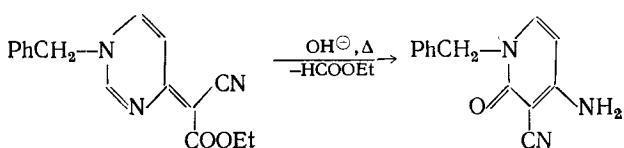
1,6-Дизамещенные 4-оксо-5-циано-1,4-дигидропирамидины (II) при кипячении в разбавленной щелочи расщепляются с разрывом связей C(2)—N(1) и C(2)—N(3) с выделением соли муравьиной кислоты. Циклизация образующегося интермедиата происходит через диметиламино-винильный фрагмент с отщеплением диметиламина [21—24]. Подобное превращение (II) ($R=PhCH_2$, $R^1=H$) при кипячении в водном аммиаке происходит с отщеплением формамидина [25].

В случае гидролиза (II) ($R=Ph$, $R^1=H$) кислотой продуктом рекомбинации является 2-оксо-4-фениламино-5-формил-3-циано-1,2-дигидропиридин [26].

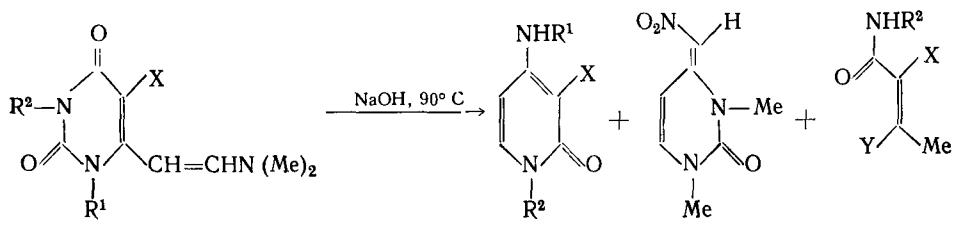


$R^1, R=-(CH_2)_n-$, $n=2,3$; $R=PhCH_2$, Ar, циклогексил, $R^1=H$.

Щелочной гидролиз 1-бензил-4-(этоксикарбонилцианометилен)-1,4-дигидропирамидина также приводит к производному 2-пиридона [27].

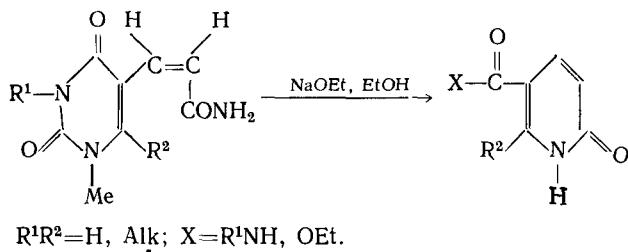


6-Диметиламиновинильные производные урацила при нагревании в щелочи превращаются в производные 2-пиридинов с образованием в качестве побочных продуктов пиримидинов и ациклических соединений [28, 29].



X=NO₂, CN; Y=R¹NH, OH;
R¹=Me, Ph, PhCH₂; R²=Me, C₆H₁₁Ar

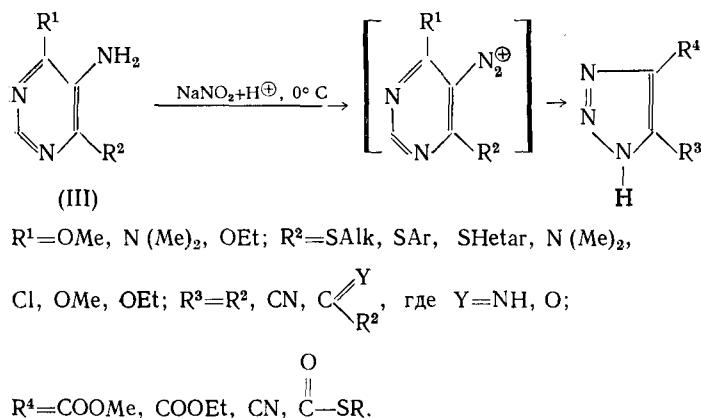
5-(2'-Карбамоилвинил)-урацилы в этиловом спирте с этилатом натрия образуют 5-карбамоилпиридоны-2, соотношение которых зависит от количества воды, добавленной в реакционную массу [30].



R¹R²=H, Alk; X=R¹NH, OEt.

Незамещенный пиримидин при нагревании с водным метиламином в ампуле превращается в 2-метил-5-этилпироридин [31].

4,6-Дизамещенные 5-аминопиримидины (III), не содержащие в 4 и 6 положениях подвижных атомов водорода, при обработке азотистой кислотой образуют в 4,5-дизамещенные 1,2,3-триазолы [32—35].

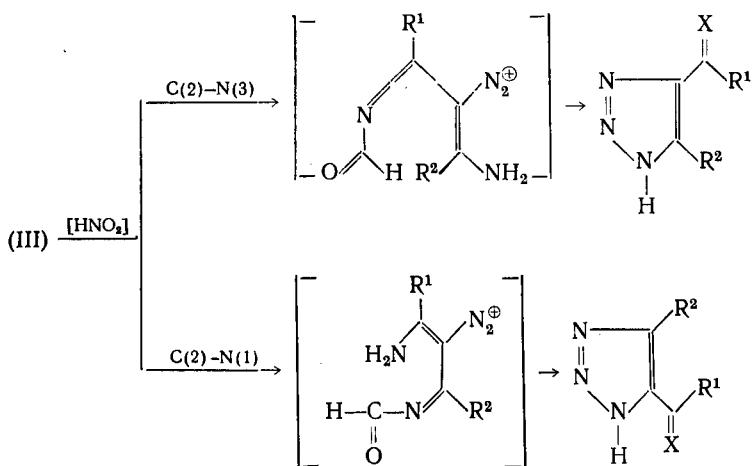


R¹=OMe, N(Me)₂, OEt; R²=SAlk, SAR, SHetar, N(Me)₂,

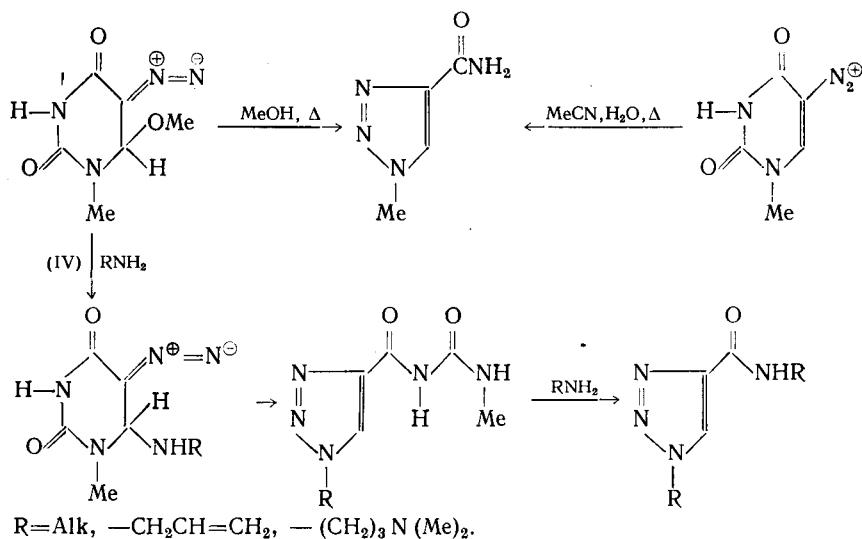
Cl, OMe, OEt; R³=R², CN, C(=Y)R², где Y=NH, O;

R⁴=COOMe, COOEt, CN, C(=O)SR.

Предполагают, что сначала образуется диазониевая соль, которая подвергается ковалентной гидратации по положительному 2 пиримидинового кольца. Наличие во втором положении (III) метильной группы не влияет на ход гидратации. Далее в пиримидиновом цикле может рваться либо C(2)—N(1)-, либо C(2)—N(3)-связь. Полученные интермедиаты циклизуются в производные 1,2,3-триазола [32—35].

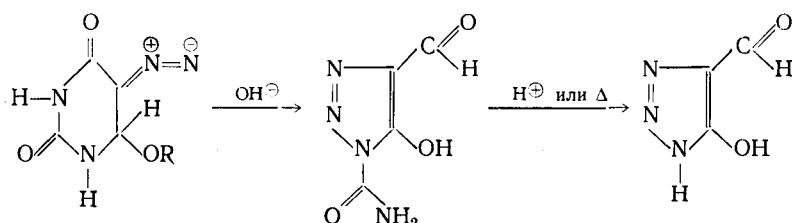


Соли диазония ряда урацила при нагревании в метаноле или водном ацетонитриле превращаются за счет разрыва N(1)—C(2)-связи пиридинового ядра в 4-карбамоил-1-метил-1,2,3-триазол [36, 37].



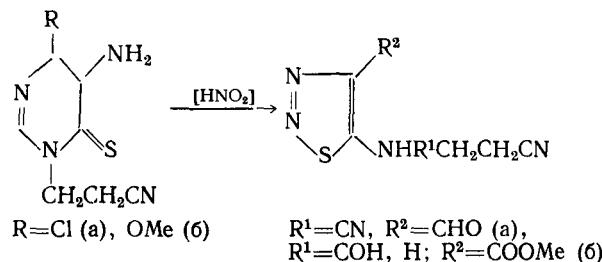
Соединение (IV) при действии различных первичных аминов образует 1,2,3-триазолы [38, 39]. Возможно, первичные амины сначала замещают аллоксильный остаток (IV), а затем происходит разрыв связи C(6)—N(1) с замыканием пятичлененного 1,2,3-триазольного цикла и включением в него азота аминогруппы. Аналогичные реакции имеют место для 3-метил- и 1-дезметилпроизводных (IV).

Щелочной гидролиз 5-диазоурацилов приводит к 1,2,3-триазолам с выходами 60—90% [40].

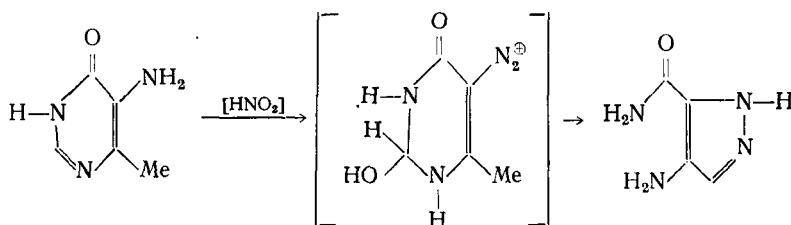


Превращения 5-диазаурацилов в соединения ряда 1,2,3-триазола используются в химии нуклеиновых кислот [37, 41].

4-Замещенные 5-амино-1-(β -цианоэтил)-1,6-дигидропиrimидин-6-тионы, в отличие от 6-алкилтиопроизводных (III), в условиях diazotирования превращаются в 5-амино-1,2,3-тиадиазолы [34, 35, 42].

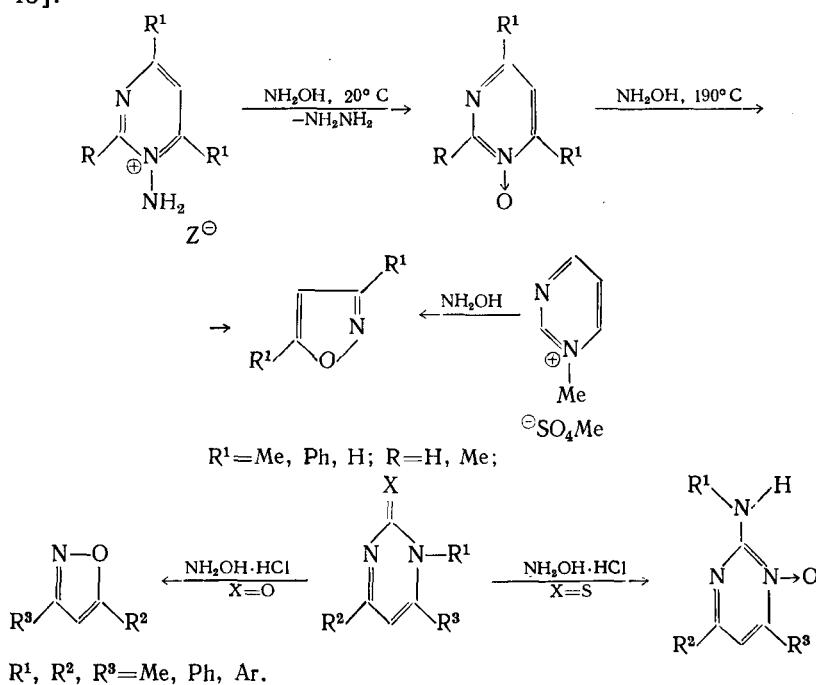


• В случае 5-амино-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридинина образующийся в условиях diazotирования ациклический интермедиат благодаря наличию метильной группы циклизуется в производное пиразола [34, 35].

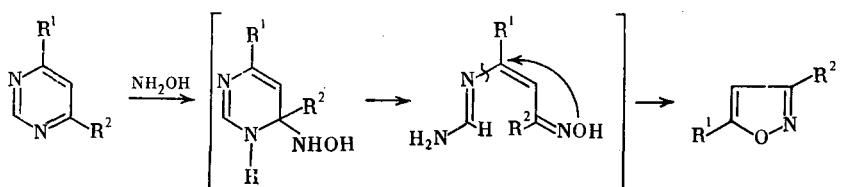


N-Динитрофенилпиридиниевая соль при взаимодействии с гидроксиламином через производное глутаконового альдегида дает N-окись пиридина [7, 13].

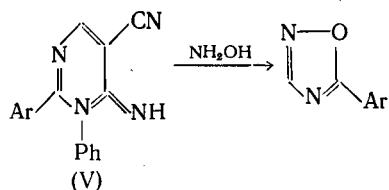
Взаимодействие пиридиновых соединений с гидроксиламином обычно приводит к производным изоксазола или N-окисей пиридинов [43–45].



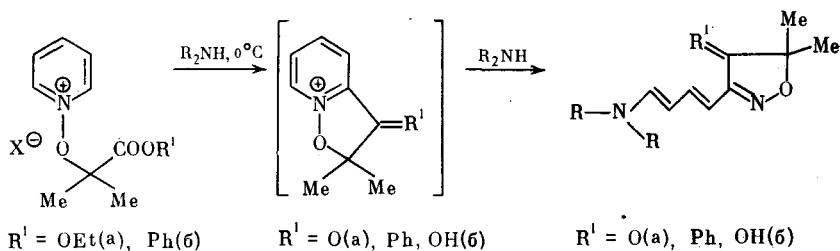
Предполагается, что в этих реакциях гидроксиламин присоединяется по положениям 1,6-пиридинового ядра, после чего происходит размыкание цикла. Интермедиат циклизуется в изоксазольное соединение, включающее фрагмент C(4)—C(5)—C(6) исходного пиридинина [43].



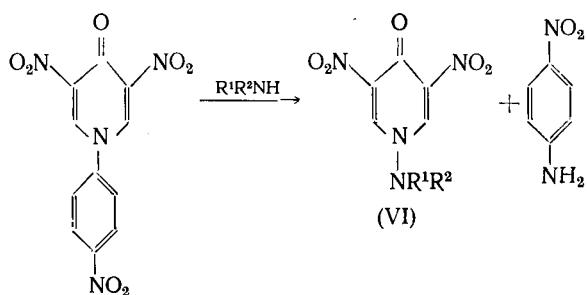
Пиримидиновое соединение (V) при действии гидроксиламина превращается в производное 1,2,4-оксадиазола [10, 46].



Алкооксиридиниевые соли в метаноле при действии аминов рециклируются в производные изоксазола [47]. Выделение в случае R₁=Ph из реакционной массы промежуточного бициклического продукта подтверждает предложенную схему [47].



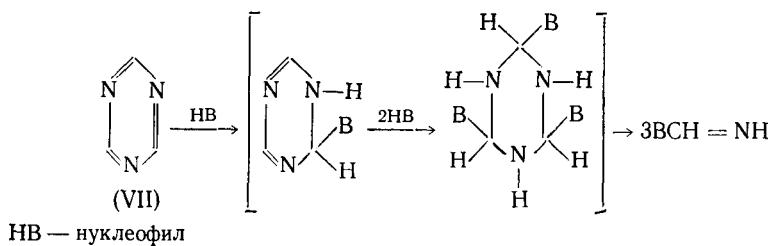
При взаимодействии 3,5-динитро-1-(4-нитрофенил)-пиридона-4 с аминами происходит рециклация с образованием 4-нитроанилина и соответствующего 1-аминозамещенного пиридона (VI) [48]. Эта реакция (выход 55—100%) используется для защиты аминогруппы в аминокислотах. Свободную аминокислоту получают при действии на производное (VI) более сильных оснований. Рацемизация аминокислоты при этом не наблюдается [49].



R¹, R² = —(CH₂)₆—; R¹ = H, R² = Alk, аминокислота

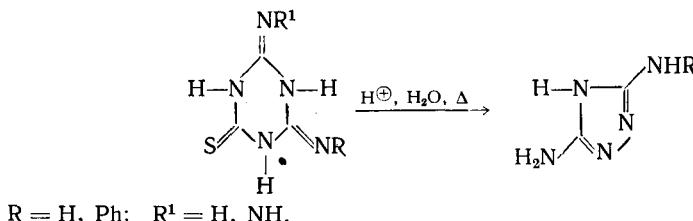
В отличие от пиридинов и пиrimидинов незамещенный 1,3,5-триазин (VII) способен присоединять до трех молекул нуклеофила с образованием аддукта, который распадается на три молекулы имина по следу-

ющей схеме [50].

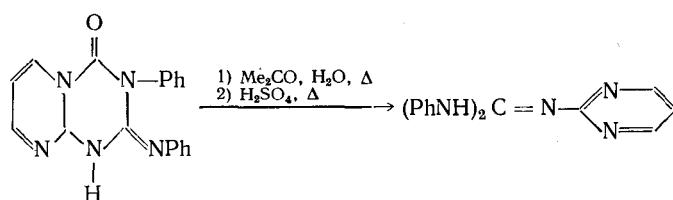


Способность (VII) распадаться при действии нуклеофилов на три фрагмента используется в различных синтезах для введения метилениминной группы [51—56].

Несимметрично замещенные 1,3,5-триазины при действии нуклеофильных реагентов могут рециклизоваться более сложно [57]:

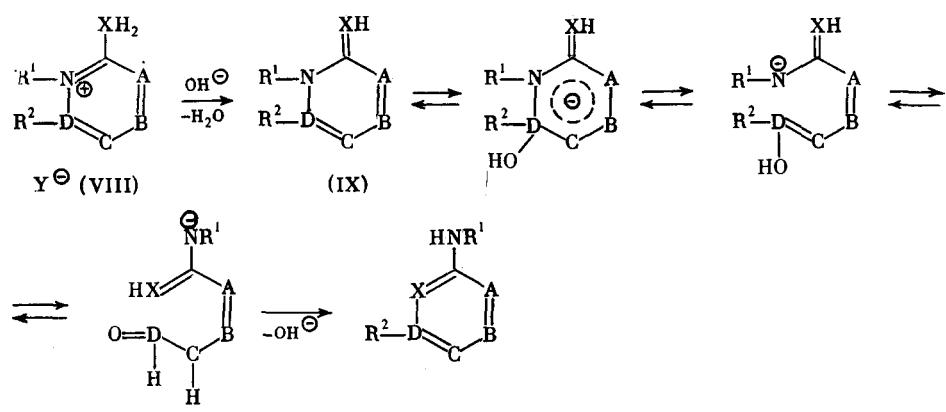


Конденсированный пириимидо[1,2 a]1,3,5-триазин расщепляется ступенчато. Сначала при кипячении в водном ацетоне рвется пириимино-ый цикл и получается производное 2-акролеиламино-1,3,5-триазина, кипячение которого в серной кислоте вызывает раскрытие 1,3,5-триазино-вого цикла и расщепление акролеиламинного остатка. Дальнейшая циклизация приводит к производному пиридинина [58].



III. РЕАКЦИИ ДИМРОТА И КОСТА-САГИТУЛЛИНА

При действии нуклеофилов на электронодефицитные азотсодержащие циклы часто наблюдаются перегруппировки, общий механизм которых приведен на схеме [59, 60].

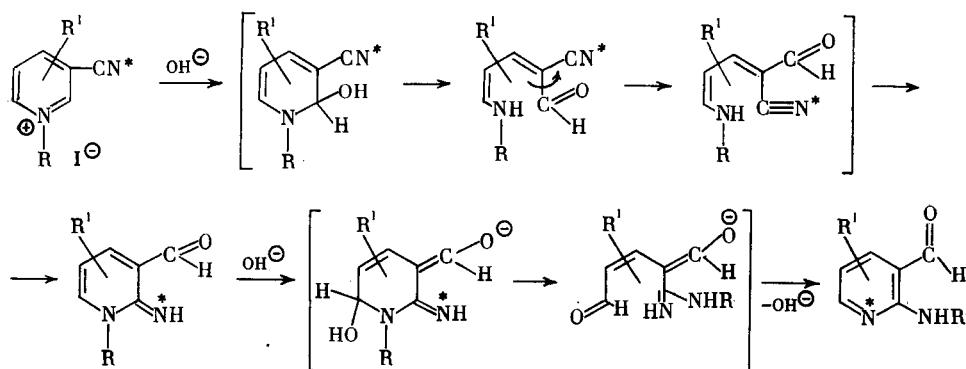


$\text{X, A, B, C, D} = \text{N}$ или $\text{CH}.$

Четвертичная соль гетероцикла (VIII), его ангидрооснование или иминоформа (IX) присоединяют нуклеофил (ион гидроксила, амин или гидроксиламин) и превращается в новую гетероциклическую систему. Если в результате рециклизации образуется новая связь C—N, то реакция называется перегруппировкой Димрота [61]. Если при рециклизации образуется новая связь C—C и полученный гетероцикл содержит на один атом азота меньше, чем исходное (VIII), то такое превращение называют перегруппировкой Коста-Сагитуллина [8, 60]. Одним из условий осуществления этих реакций является наличие подвижных экзоциклических α -атомов водорода [59].

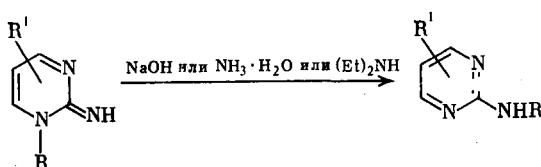
Перегруппировка Коста-Сагитуллина характерна для пиридиниевых и пиrimидиниевых солей [9], перегруппировка Димрота — для пиrimидинов и 1,3,5-триазинов [61], но редко встречается у пиридинов [62].

1-Алкил-3-цианопиридиний иодиды в щелочном растворе превращаются сначала в 1-алкил-2-аминопроизводные пиридина, которые вновь рециклизуются в 2-алкиламинопиридины. Обнаружить указанные превращения помогло введение в цианогруппу исходных пиридинов ^{15}N и изучение дальнейшего поведения метки [62].



$R = \text{Me}, R^1 = \text{H(a)}; R = \text{Et}, R^1 = 5\text{-Me(6)}; N^* - ^{15}\text{N-меченный атом.}$

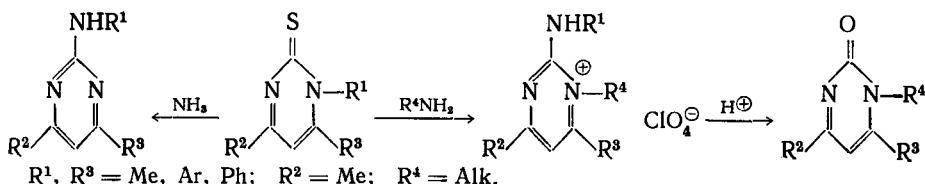
У пиrimидинов перегруппировка Димрота обычно идет в протонных растворителях в присутствии оснований. В нее особенно легко вступают 1-замещенные 2-амино-1,2-дигидропиrimидины [61], которые превращаются в 2-алкиламинопиrimидины.



$R = \text{Alk, CH}_2\text{COOEt}; R^1 = \text{Alk, Hal, NO}_2, \text{N(Et)}_2.$

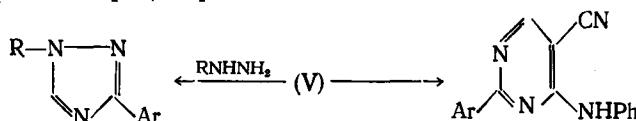
В аprotонных растворителях реакция не идет, смена протонного растворителя может влиять на ход перегруппировки.

1,4,6-Тризамещенные 2(1Н)-пиrimидинионы реагируют с аммиаком в запаянной ампуле по типу перегруппировки Димрота. Для аналогичного превращения с первичными аминами необходимо присутствие перхлорат аниона. Образующиеся соли легко гидролизуются кислотой до 2-пиридонов [63].



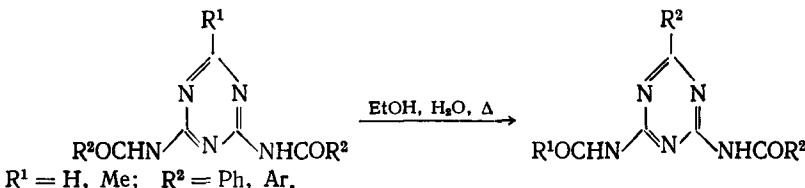
$R^1, R^3 = \text{Me, Ar, Ph}; R^2 = \text{Me}; R^4 = \text{Alk}.$

Пиримидины (V) при взаимодействии с гуанидином, этилендиамином, тиосемикарбазидом дают продукты перегруппировки Димрота — 2-арил-4-фениламино-5-цианопиримидины [10, 46]. При наличии в нуклеофиле объемного заместителя, рециклизация приводит к производным 1,2,4-триазола [10, 46].

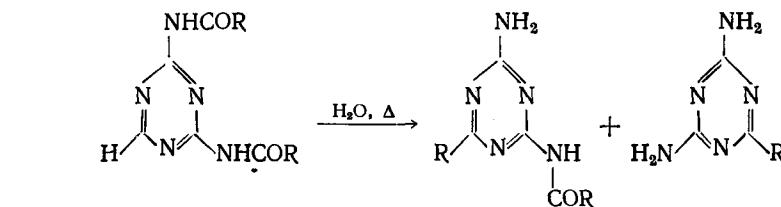


R = Ar, Ph, H

2,4-Диациламино-1,3,5-триазины при нагревании в водно-спиртовых растворах претерпевают перегруппировку Димрота [64, 65].

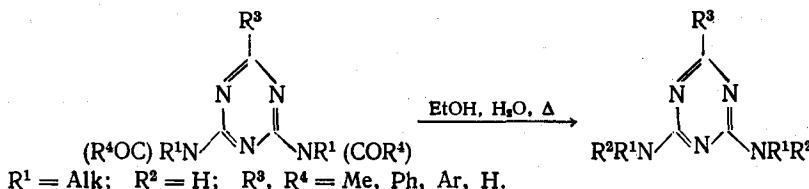


В случае алифатических N-ацильных остатков образуются два продукта [66] и процессы протекают быстрее, чем с соответствующими ароматическими ацильными производными.

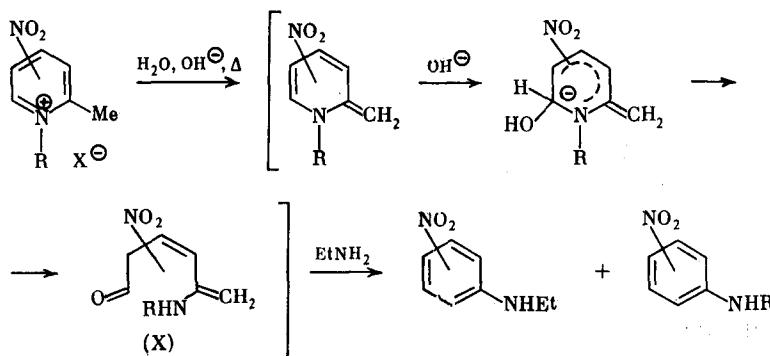


$\text{R} = \text{Alk}$

2,4-Ди(N-алкил, N-ациламино)-1,3,5-триазины при кипячении в водном спирте претерпевают двойную перегруппировку Димрота [67]. С N-алкилированными N-ациламино триазинами реакция идет вдвадцать раз медленнее, чем с N-неалкилированными соединениями.



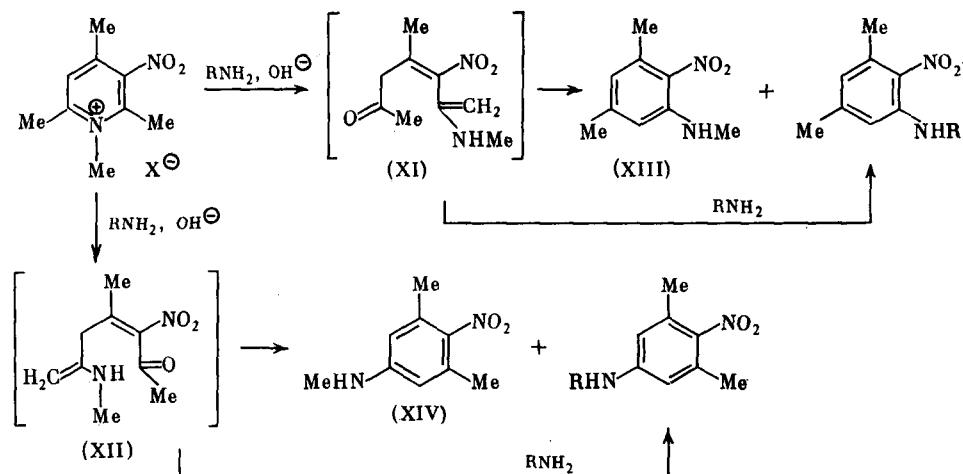
Простейшим примером перегруппировки Коста-Сагитуллина является рециклизация пиридинов [68] и их четвертичных производных [69—74] при нагревании в водных растворах аммониевых солей и щелочей в замещенные алкиланилины.



Рециклизации способствуют: электроноакцепторные заместители в положении 3 или 5 пиридинового кольца [69—72]; наличие в α -положении к азоту групп, способных депротонироваться с образованием ангидрооснований; присутствие в реакционной массе амина как циклизующего агента.

Если заместители в амине и у азота пиридиниевой соли различны, то на стадии ациклического интермедиата (X) возможно переаминирование и образование нескольких продуктов рециклизации.

Наличие в положениях 2 и 6 пиридина групп с подвижными атомами водорода приводит к образованию двух ангидрооснований (XI) и (XII) и за счет этого в присутствии метиламина — возникают два изомерных анилина (XIII) и (XIV) [70, 72, 73].



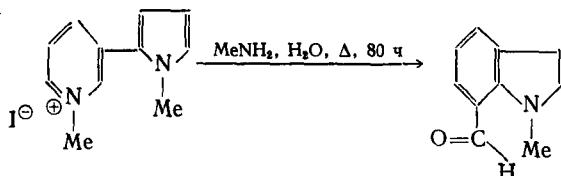
$R = Alk$

Соотношение (XIII) и (XIV) определяется предпочтительностью атаки гидроксил-аниона в исходном пиридине в пара-положение к нитрогруппе и образованием орто-изомера (XII). Однако переаминирование ациклического интермедиата (XI) затруднено. Поэтому в продуктах переаминирования (кроме $R=Me$) преобладает пара-изомер (XIV) [75].

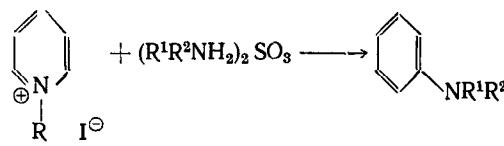
Когда длина цепочки N-алкильного заместителя в пиридиниевых солях достигает C_{12} , то по мнению авторов, в водном растворе имеет место процесс мицеллообразования, при котором пиридиновые основания располагаются на поверхности мицеллы [76, 77]. В результате этого облегчается подход к рециклируемому продукту молекул воды и раскрытие цикла, а подход амина затруднен и переаминирование практически не реализуется.

Перегруппировка Коста-Сагитуллина используется также для введения ароматического остатка в другие гетероциклы [78—81] и получения ароматических аминов [8, 82—88].

Так, нагревание иодметилата производного никотина при $150^\circ C$ с метиламином приводит к рециклизации в 1-метил-7-формилиндоль [79].

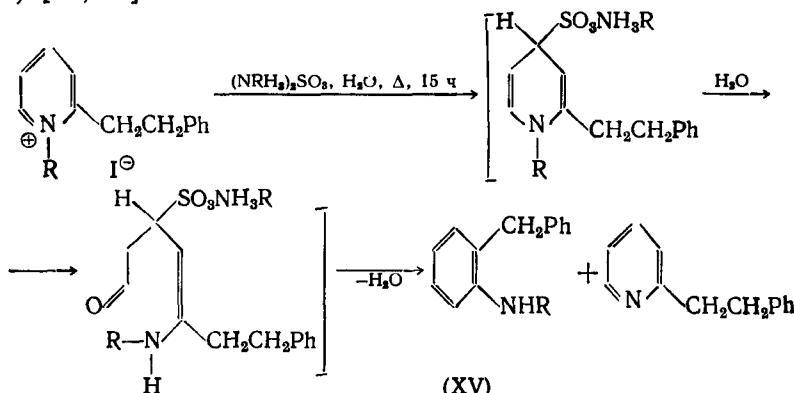


Соли алкилпиридиния в условиях реакции Коста-Сагитуллина образуют ариламины [82].

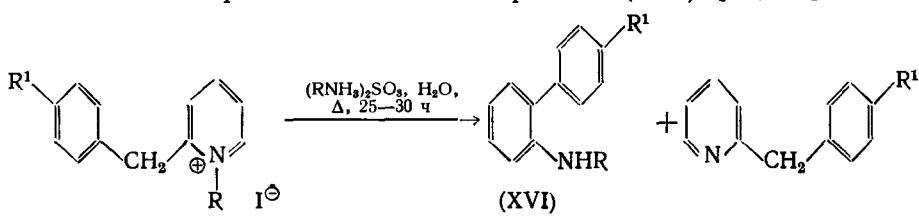


R, R¹, R² = Alk.

Соли 2-(2-фенилэтил)пиридиния — орто-алкиламинодифенилметаны (XV) [83, 84].



Соли бензилпиридиния — 2-аминобифенилы (XVI) [85, 86].

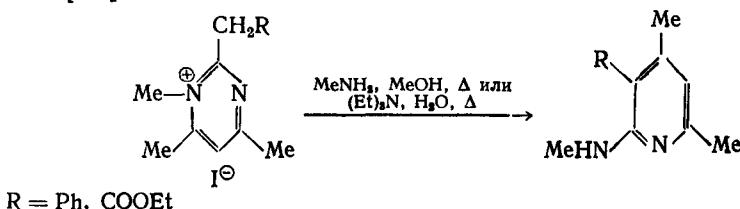


R = Alk. R¹ = H, Et, Ac.

Параллельно с веществами (XV) и (XVI) в этих реакциях образуются продукты N-дезалкилирования [83—86].

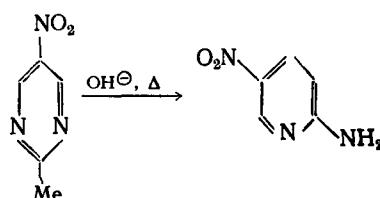
Если заместители R в солях пиридиния и у сульфита алкиламина различны, то на стадии раскрытия цикла может идти переаминирование. Выходы бифенильных продуктов рециклизации (XVI) уменьшаются с увеличением объема N-алкильной группы, введением заместителей в α и β положения пиридинового ядра, затрудняющих присоединение сульфит-аниона; и введением в фенильное ядро электронодонорных остатков, препятствующих внутримолекулярной циклизации интермедиатов.

Соли пиrimидиния в условиях реакции Коста-Сагитуллина легко присоединяют нуклеофилы и превращаются в производные α-аминопиридина [89].

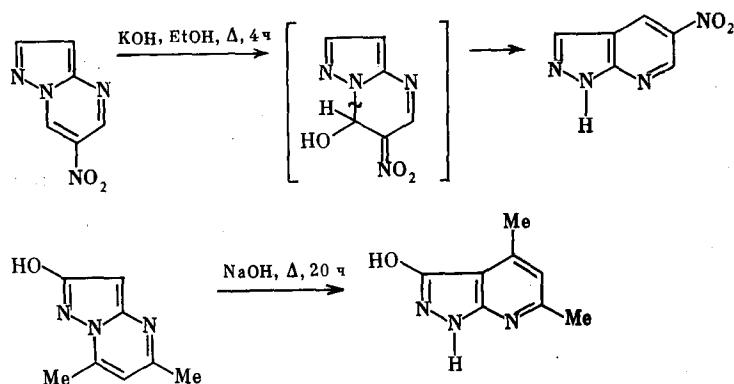


R = Ph, COOEt

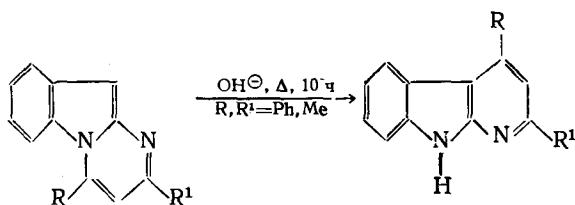
Нитрогруппа в пиrimидиновом кольце облегчает эти реакции и рекциклизация 2-метил-4-нитропиrimидина возможна без получения четвертичной соли [90].



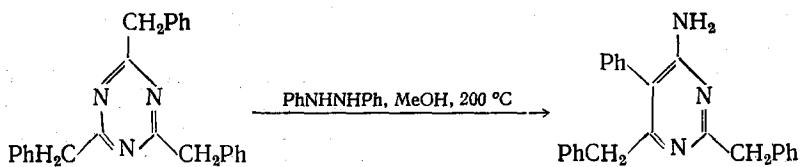
Конденсированные системы — пиразоло[1,2a]пиrimидины — рециклируются при нагревании со щелочью в пиразоло[3,4 α]пиридины. Наличие нитрогруппы в исходном соединении облегчает течение реакции [91].



Пирамидо[1,2a]индолы при кипячении в щелочи превращаются в α -карболины [92].

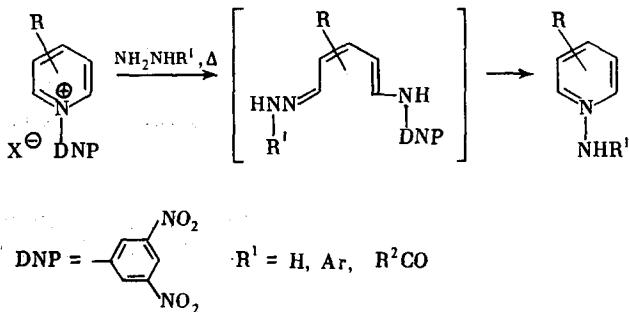


Перегруппировку Коста-Сагитуллина напоминает превращение 2,4,6-трибензил-1,3,5-триазина в производное пирамидина при нагревании с гидразобензолом в метаноле [93].



IV. РЕЦИКЛИЗАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ГИДРАЗИНОЛИЗА

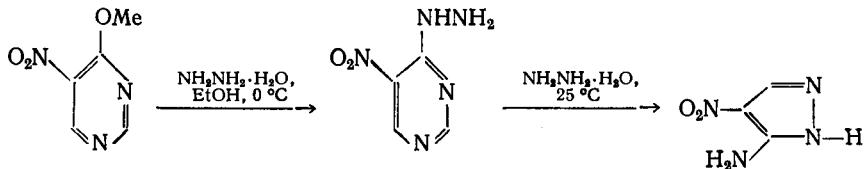
Взаимодействие пиридинов, активированных донорно-акцепторными заместителями или переведенных в четвертичные соли с гидразином [7, 13], идет с рециклизацией пиридиниевого кольца в N-аминопиридиниевое.



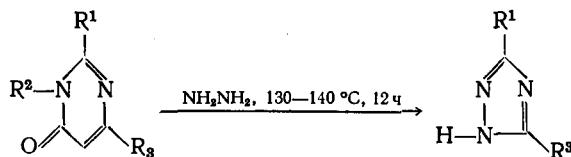
Большее число работ посвящено гиразинолизу производных пиридина [35, 90, 94—104], в основном, до пиразолов [90, 94—104] и 1,2,4-триазолов [35, 95, 102].

Если в пиримидиновом цикле имеются заместители, способные взаимодействовать с гидразином, то при низких температурах ($<0^\circ\text{C}$) образуются гидразинопиримидины [94, 96, 99, 101], а при повышении температуры (иногда до комнатной) [99] и использовании избытка гидразина наблюдается присоединение еще одной молекулы гидразина к пиримидину [96, 99, 101] и его рециклизация.

4-Метокси-5-нитропиримидин с гидразингидратом в спирте при 0°C образует 4-гидразино-5-нитропиримидин, который при комнатной температуре и избытке гидразингидрата превращается в 3-амино-4-нитро-пиразол [96].



При отсутствии нитрогруппы аналогичные реакции идут выше 100°C [102].

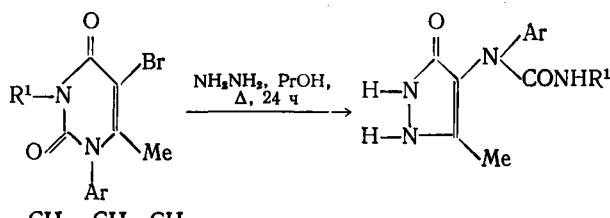


Нагревание 5-ацетил-4-метилтиопиримидина с хлоргидратами гидразинов приводит к производным пиразола [101].



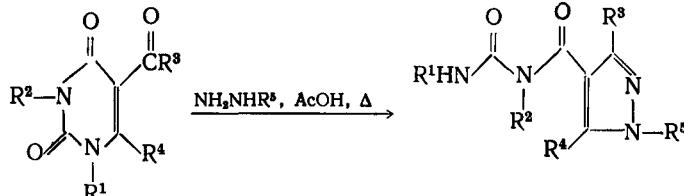
$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2, \text{CONH}_2, \text{CSNH}_2;$
 $\text{X} = \text{O}, \text{NH}_2; \text{R}^1 = \text{R}, \text{H}$

1,3-Дизамещенные 1-арил-5-бром-6-метилурацилы при нагревании с гидразином в изопропаноле рециклируются в 4-замещенные 3-пиразолоны [97, 98].



$\text{R}^1 = \text{Alk}, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2.$

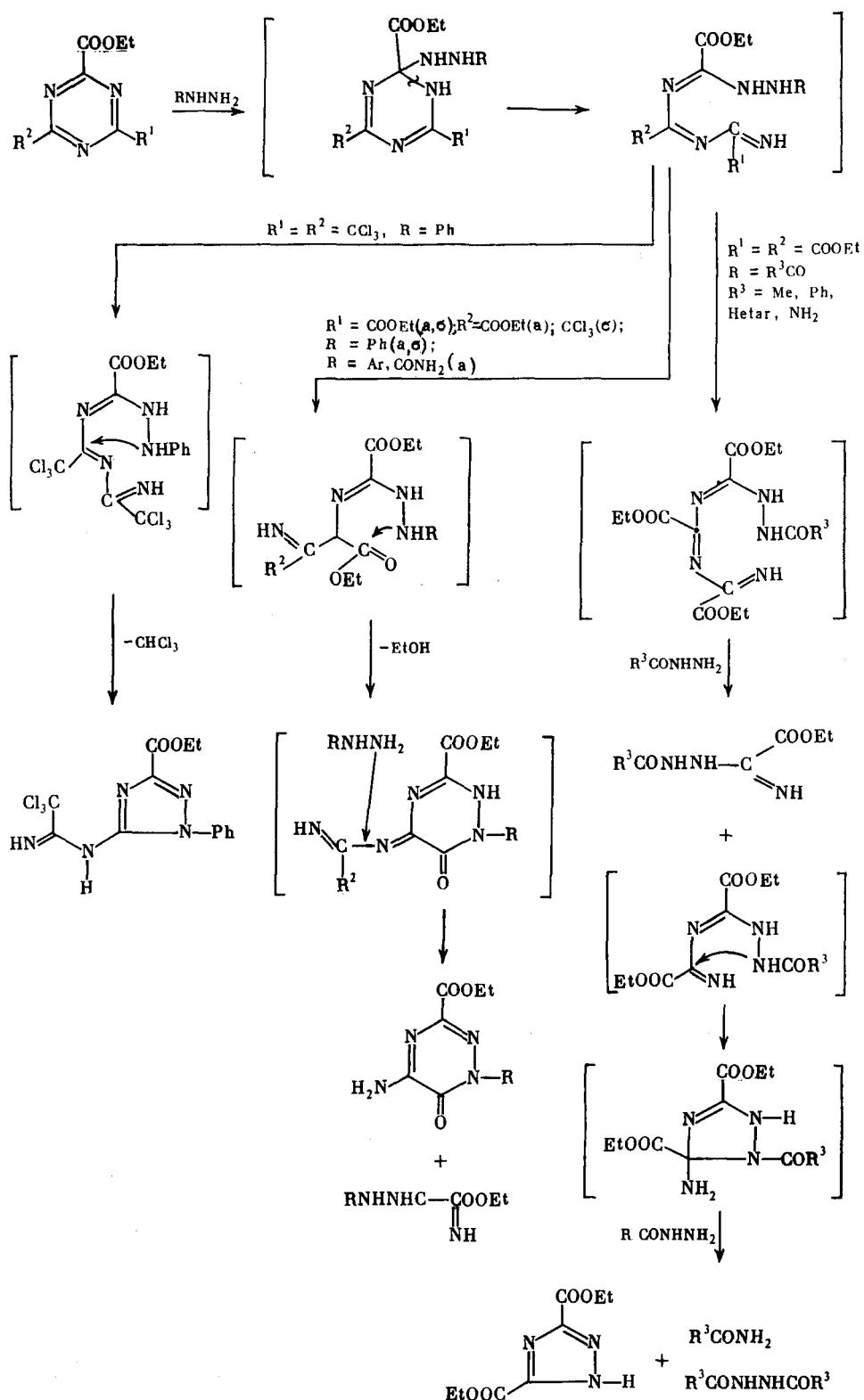
Гидразинолиз производных урацила в уксусной кислоте также приводит к пиразолам [99, 100].



$\text{R}^1, \text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5 = \text{H}, \text{Me}.$

2,4,6-Триэтоцикарбонил-1,3,5-триазин при действии арил-, ацилгидразинов, семикарбазида и тиосемикарбазида превращается в производ-

ные 1,2,4-триазина или 1,2,4-триазола в зависимости от нуклеофильности атомов азота в производном гидразина. Из реакционных масс выделены также ациклические продукты, образование которых согласуется с предлагаемой схемой [105—109]. По аналогичной схеме идет превращение 1,3,5-триазинов, содержащих одновременно трихлорметиль-



чые и этоксикарбонильные группы, при действии фенилгидразина [109]. При понижении нуклеофильности гидразина (изониазид) реакция с 1,3,5-триазинами, содержащими этоксикарбонильные и трихлорметильные группы не идет.

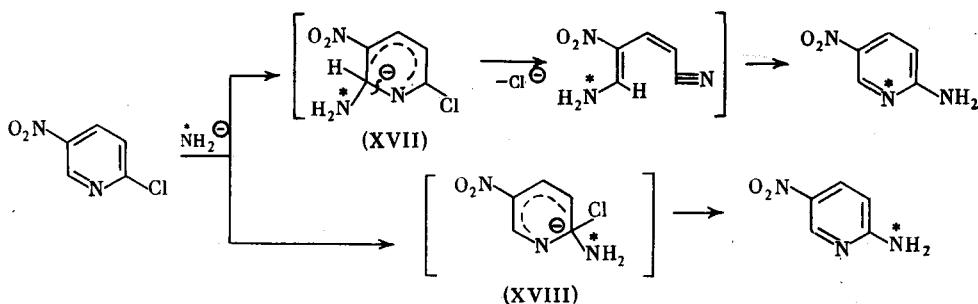
V. РЕАКЦИИ С АМИДАМИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ В ЖИДКОМ АММИАКЕ

Взаимодействие азотсодержащих гетероциклов с амидом калия в жидким аммиаке изучалось, в основном, Ван дер Пласом [110, 111, 113, 115—131]. В зависимости от строения исходных веществ и концентрации амида калия превращения могут идти как по S_N AE-, так и по S_N ANRORC-механизмам.

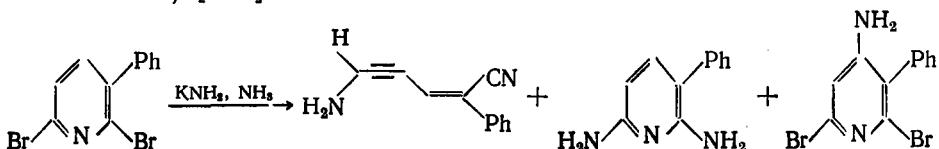
Если взаимодействие сопровождается рециклизацией, то продуктом реакции могут быть как исходный («вырожденная рециклизация») [6], так и трансформированный гетероциклы. Вырожденные рециклизации обнаруживаются с помощью метки ^{15}N в амиде калия или гетероцикле [104, 115—119, 126, 131].

Взаимодействие пиридина с амидом калия в жидким аммиаке может идти по S_N AE-механизму (аминирование по Чичибабину) [132] или с рециклизацией пиридинового ядра [110—115]. В обоих случаях процесс начинается с образования σ -комплекса пиридина с амид-анионом. Электроноакцепторные заместители в пиридиновой молекуле облегчают образование σ -комплекса, раскрытие кольца и последующую рециклизацию.

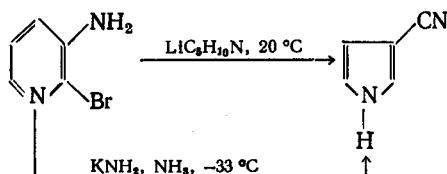
2-Хлор-5-нитропиридин с амид-анионом образует два σ -комплекса (XVII) и (XVIII), причем нитрогруппа в орто-положении способствует разрыву связи C(2)—N(1), и образующийся интермедиат циклизуется в 2-амино-5-нитропиридин. Второй σ -комплекс (XVIII) отщепляет хлорид-анион и также превращается в 2-амино-5-нитропиридин [110]. Различить образующиеся пиридины можно с помощью амида калия, меченого ^{15}N . При образовании σ -комплекса (XVIII) имеют место стericеские затруднения, поэтому на 75% образуется σ -комплекс (XVII).



В тех же условиях для 2,6-дигалоген-3-фенилпиридинов возможно образование трех продуктов: ациклического, 2,6-диамино-3-фенилпиридина (S_N ANRORC-механизм) и 4-амино-2,6-дигалоген-3-фенилпиридина (S_N AE-механизм) [111].

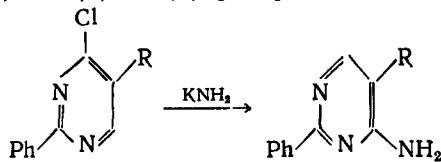


3-Амино-2-бромипиридин с амидом калия в жидким аммиаке при -33°C или с пиперидином лития при 20°C превращается в 3-цианопиррол [114].



В пиримидинах, так же как и в пиридинах, взаимодействие с амидом калия в жидкому амиаке может происходить с «вырожденными ректиклизациями» [115—127]. Ход реакций, в основном, определяется строением исходного пиримидина.

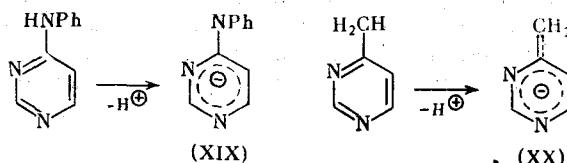
5-Замещенные 2-фенил-4-хлорпиrimидины образуют σ -комплексы с амид-анионом по положениям 4 и 6, положение 2 пространственно затруднено. При размыкании пиридинового цикла соответственно рвутся связи C(4)—C(5) и C(5)—C(6) [120].



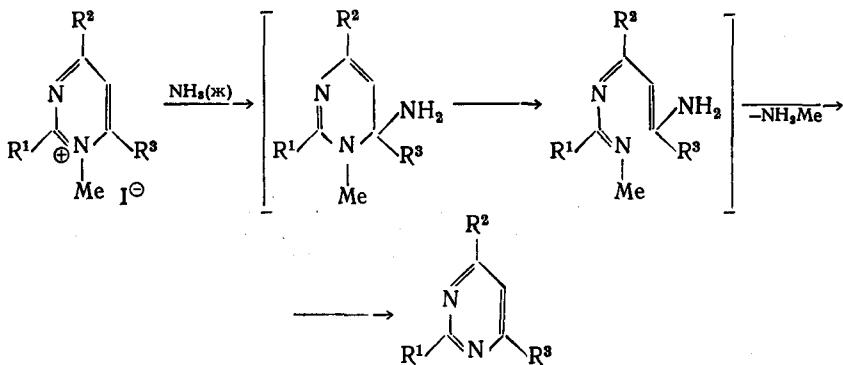
R = OMe, SMe, Ph, OEt.

Чтобы взаимодействие в пиримидинах с амид-анионом шло по механизму S_N ANRORC, необходимо соблюдение следующих условий [120—123]. Возможность образования σ -комплекса, способного к раскрытию пиримидинового цикла. У незамещенных пиримидинов образуется σ -комплекс по положению 2. В замещенных пиримидинах может образоваться несколько σ -комплексов [120, 122, 123]. Для 2-фторзамещенных пиримидинов после образования σ -комплекса с амид-анионом по положению 2 происходит отщепление фторид-аниона и реакция идет по S_N АЕ-механизму [123].

Заместители в положениях 4 и 6 пиридинового ядра не должны иметь кислого протона, который способствует образованию устойчивых анионов типа (XIX) и (XX), препятствующих атаке нуклеофила [121].



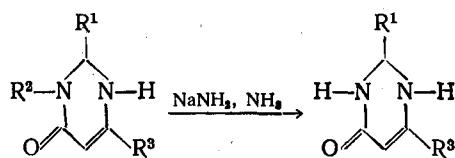
В жидким амиаке по S_N ANRORC-механизму может происходить дезалкилирование солей N-алкилпиримидиния [79, 124].



$R^1, R^2, R^3 = H, Me.$

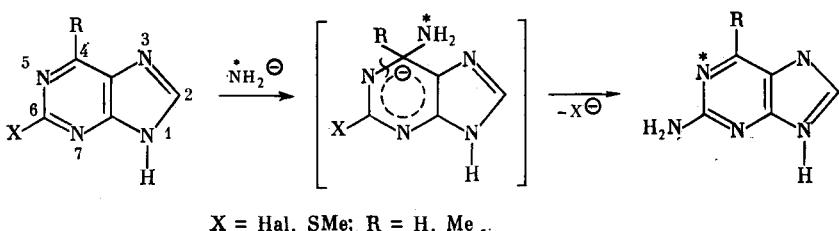
Тетрафторборат 1,3-диэтил-4-оксо-6-этокси-3,4-дигидропиrimидиния в жидким аммиаке дезалкилируется до 4-оксо-3-этил-6-этиламино-3,4-дигидропиrimидина [125].

Взаимодействие 4,6-дизамещенных 3-алкил-2 пиримидонов с амидом натрия в жидком аммиаке также приводит к дезалкилированию по азоту [102].

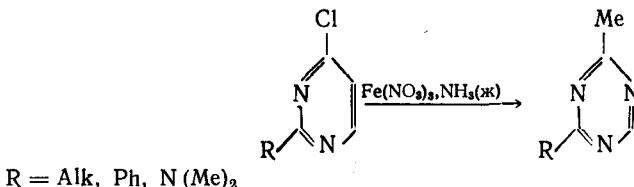


⁹⁰⁴ R¹ = *iso*-Pr, Ph; R² = H, Me, Et; R³ = Me, Et.

Реакции 2-замещенных пуринов с амидами калия или натрия в жидким амиаке сопровождаются образованием σ -комплекса по положению 6 с последующим превращением пиримидинового ядра [126, 127]. Если положение 6 в пурине занято метильной группой, аминирование идет по S_N АЕ-механизму.

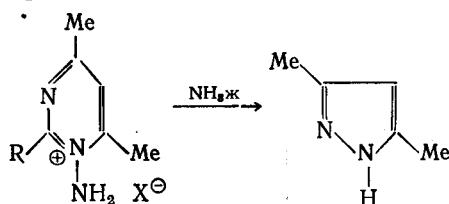


При рециклизации пиримидинов в жидким амиаке могут получаться 1,3,5-триазины [128] и пятичленные азотсодержащие циклы [129].

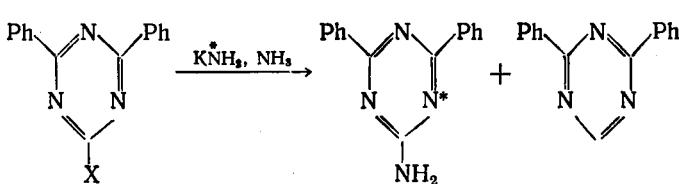


С помощью ^{14}C метки установлено, что в кольце пиримидина рвется связь C(5)—C(6) [128].

N-Аминопиримидиневые соли превращаются в жидким амиаке в 3,5-дизамещенный пиразол [129].



Взаимодействие замещенных 1,3,5-триазинов с амидом калия в жидким амиаке может сопровождаться «вырожденной рециклизацией», причем S_N ANRORC- или S_N АЕ-механизмы реакций аминирования зависят от концентрации амида калия и природы уходящей группы [130, 131].

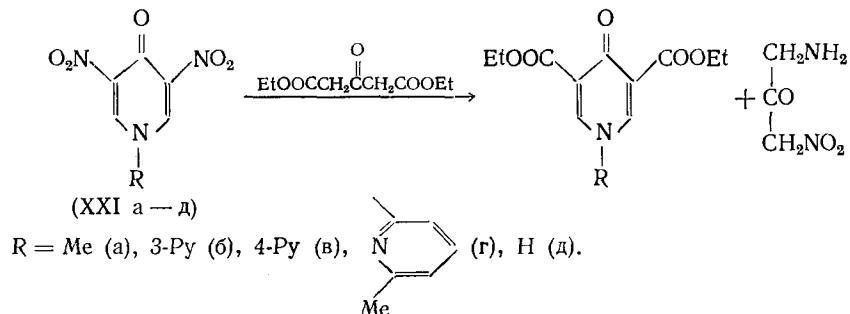


VI. ПРЕВРАЩЕНИЯ С СН-КИСЛОТАМИ И АМБИДЕНТНЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

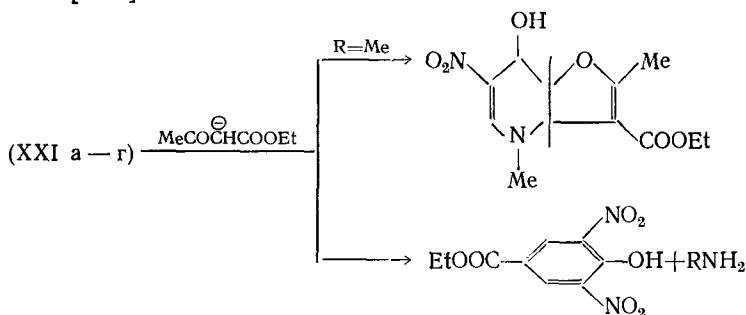
Ранее считалось, что общий механизм взаимодействия азотсодержащих π -дефицитных гетероциклов с анионами СН-кислот или амбидентных нуклеофилов состоит в присоединении аниона к гетероциклу с образованием комплекса Мейзенгеймера, раскрытии гетероцикла и замыкания нового цикла с заменой части циклических атомов на остатки амбидентного нуклеофила или СН-кислоты (S_N ANRORC-механизм). Образование комплекса Мейзенгеймера облегчается, если гетероцикл активирован электроноакцепторным заместителем.

Последние работы показали, что для амбидентных нуклеофилов при взаимодействии с гетероциклом иногда возможно образование мостиковых структур. В некоторых случаях эти структуры удается зафиксировать [11, 134, 135, 151, 159, 161, 169]. Фиксировать нециклические интермедиаты и σ -аддукты труднее, так как они нестабильны и термодинамически благоприятно их дальнейшее превращение: раскрытие кольца и быстрая циклизация.

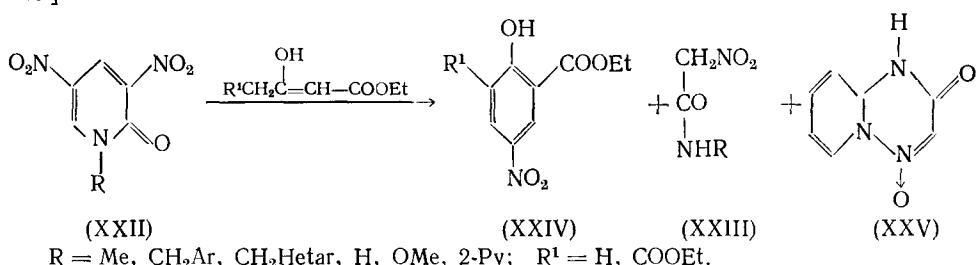
1-Замещенные 3,5-динитро-4-оксо-1,4-дигидропиридины (XXIa—д) с диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты образуют 1-замещенные 3,5-дизотоксикарбоили-4-оксо-1,4-дигидропиридины (выходы 58—85%) и 3-амино-1-нитропропанон-2 [133, 134].



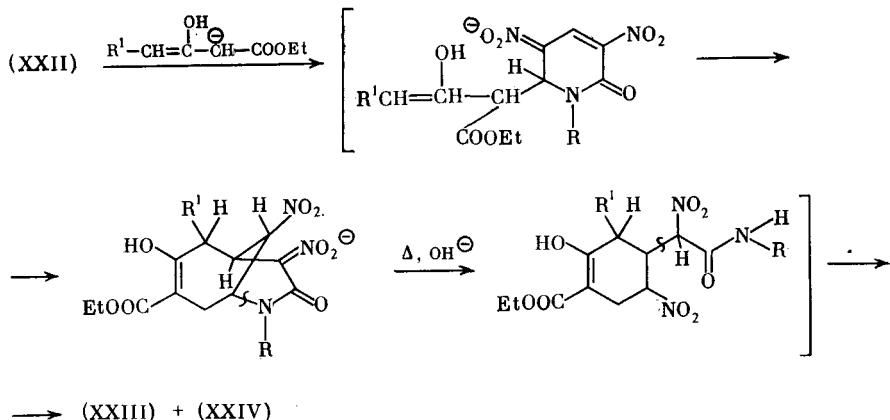
Взаимодействие (XXIа—г) с натриевым производным ацетоуксусного эфира в спирте зависит от заместителя R при атоме азота в (XXIа—г). Для электронодонорного R=Me (XXIа) продуктом реакции является фурано[2,3 β]пиридин. В случае электроноакцепторных заместителей (XXIб—г) продукт реакции — этиловый эфир 3,5-динитро-4-оксибензойной кислоты [134].



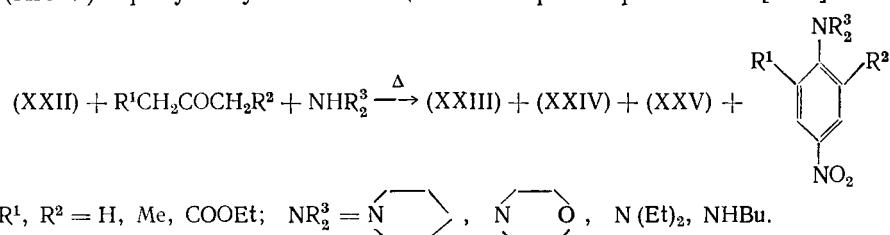
Взаимодействие 1-замещенных 3,5-динитро-2-оксопиридинов (XXII) с натриевыми производными ацетоуксусного эфира ($R^1=H$) и диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты ($R^1=COOEt$) в пиридине приводит в зависимости от характера заместителей R и R^1 , к N-замещенным α -нитроацетамидам (XXIII), производным этилового эфира 5-нитробензойной кислоты (XXIV) и бициклическому производному (XXV) [133—137].



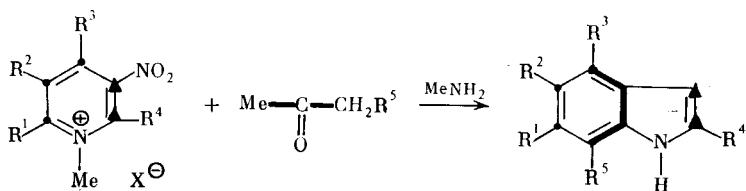
Превращение пиридонов-2 (XXII) в пара-нитрофенолы (XXIV) возможно идет через анионный σ -аддукт, а затем через бициклическое производное по схеме [134—137]:



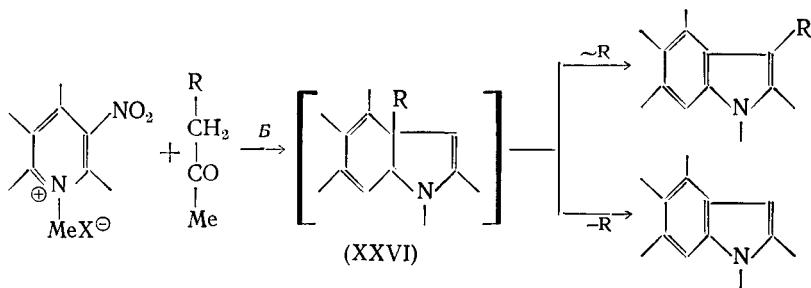
При взаимодействии пиридона-2 (XXII) с кетонами в присутствии аминов может происходить конденсация аминов с кетонами и дальнейшая реакция получающегося активированного енамина с пиридоном (XXII). Поэтому в продуктах реакции наряду с производными пара-нитрофено-ла (XXIV) присутствует N-замещенный пара-нитроанилин [137].

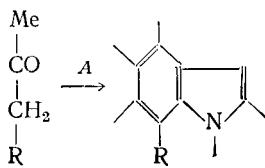


Недавно обнаружено, что соли 3-нитропиридиния при действии кетонов в присутствии аминов превращаются в производные индолов [138, 139]. Специально разработанная спектральная методика позволила установить строение образующихся продуктов и предложить структурные правила построения молекулы индола («дизайн» процесса) [140].



Реакция начинается, по-видимому, с конденсации кетона или кетимида с пиридиниевой солью и образованием бициклического производного, в котором разрушаются связи C(3)—C(4) и C(6)—N(1) пиридинового ядра. Трехуглеродный фрагмент кетона как бы внедряется между фрагментами пиридинового цикла. Подтверждается предложенная схема обнаружением с помощью хромато-масс-спектрометрии двух различных направлений процесса (*A* и *B*), связанных с ориентацией кетонов при реакции с солью пиридиния [141].

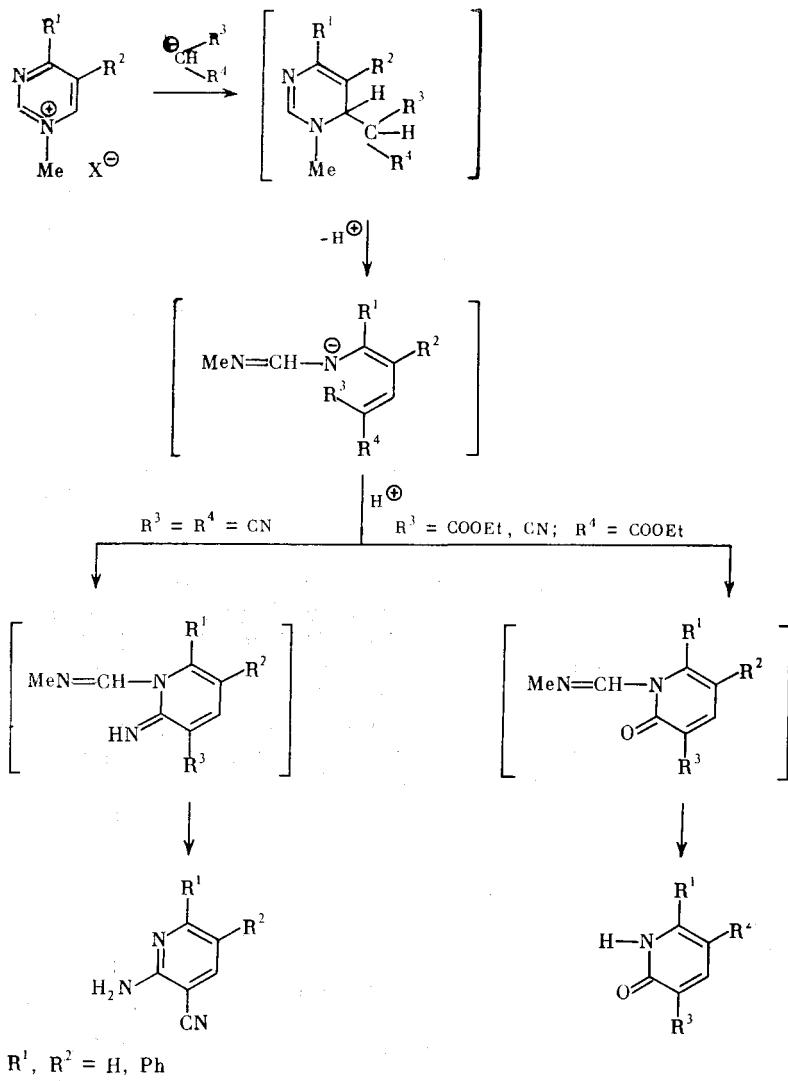




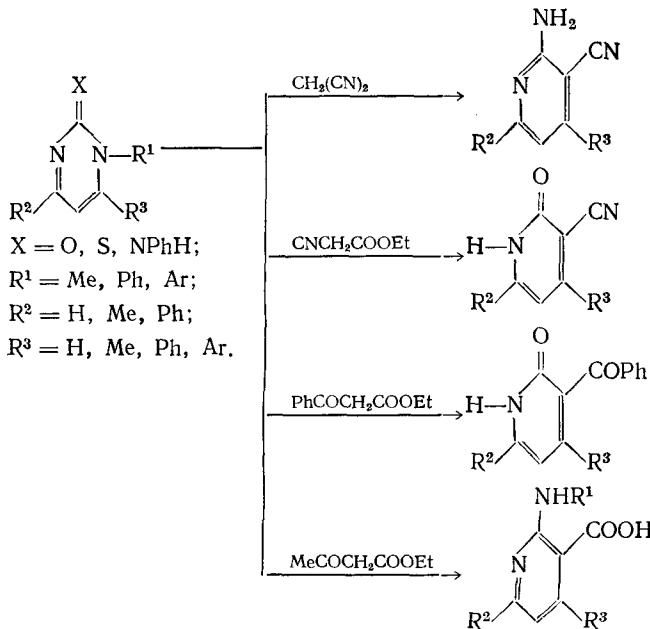
Путь *A* приводит к индолам нормального строения. В случае пути *B* интермедиат (XXVI) может ароматизироваться за счет миграции *R* или за счет его отщепления.

Использование в реакции готовых кетиминов (вместо смеси кетона и амина) и полярных аprotонных растворителей улучшает выходы (до 80%) и упрощает процесс выделения индолов [142, 143].

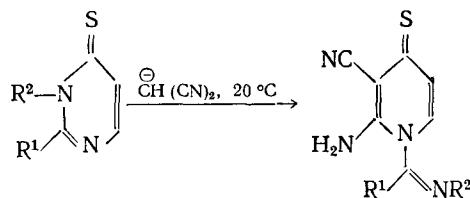
Известно большое число рециклизаций пиримидинового кольца при действии CH-кислот и амбидентных нуклеофилов [144—172]. Для облегчения этих реакций пиримидиновые производные обычно активируют переводом в четвертичные соли [145], которые при взаимодействии с натриевыми производными малонового эфира, малонодинитрила или циануксусного эфира превращаются в замещенные пиридины за счет замены N(1)—C(2) фрагмента пиримидиновой системы на двууглеродный фрагмент CH-кислоты. В случае циануксусного эфира замыкание ациклического интермедиата, как указано на схеме, идет через сложноэфирную, а не через цианогруппу [145].



Взаимодействие 2,4,6-тризамещенных 2,3-дигидропиридинов при комнатной температуре в присутствии этилата натрия с соединениями, имеющими активную метиленовую группу, приводит к пиридинам [146]. При этом рвется связь C(6)—N(1) в исходном пиримидине, а выходы производных пиридина определяются стерическими затруднениями в образовании σ-комплекса с CH-кислотой по положению 6 пиримидинового цикла.



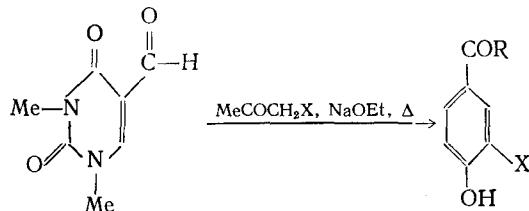
Для 2,3-диарилзамещенных 4-тио-3,4-дигидропиридинов взаимодействие с малондинитрилом в присутствии этилата натрия также идет с образованием производных пиридина. Из-за стерических факторов CH-кислота присоединяется по C(4) пиримидинового ядра и рвется связь C(4)—N(3) пиримидинового цикла [147].



Три атома пиримидинового кольца могут замещаться на три атома нуклеофильного реагента [144, 148—153].

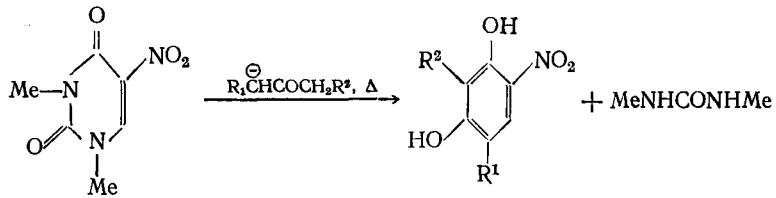
Если фрагмент N(1)—C(2)—N(3) пиримидинового ядра замещается на остатки C—C—C или C—C—N амбидентных нуклеофилов, то в первом случае образуются производные бензола [144, 148—152], а во втором — производные пиридина [144, 148, 151, 153].

1,3-Диметил-5-формилурacil при кипячении с CH-кислотами в спиртовом этилате натрия образует производные пара-оксибензойной кислоты [148, 149, 152].



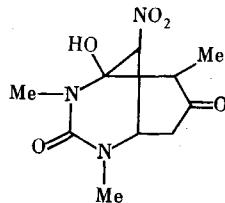
X = COMe, CONH₂, Ph, COOEt; R = OEt, NHMe.

1,3-Диметил-5-нитроурацил в кипящей спиртовой щелочи с кетонами рециклируется в производное нитрогезорцина [150].

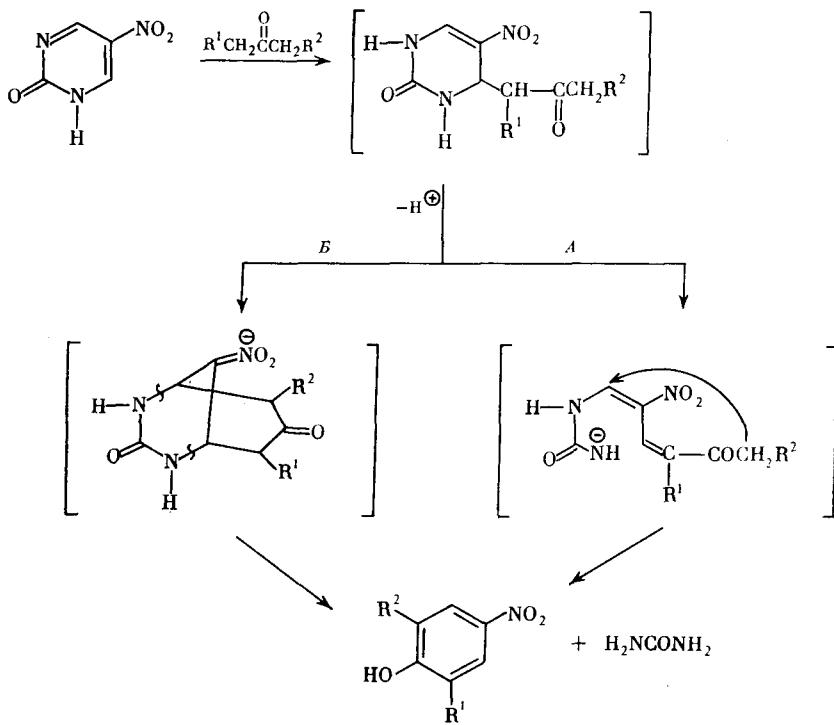


$R^1 = COOEt, H, Me; R_2 = H$

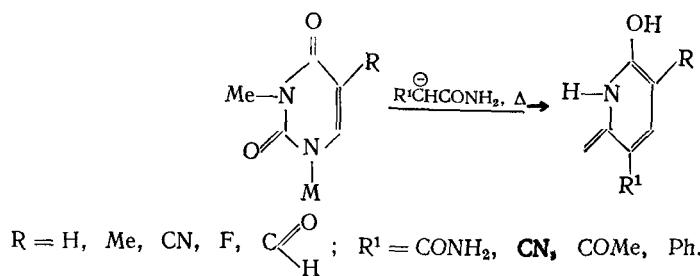
Для несимметричнозамещенного кетона ($R^1=Me$, $R^2=H$) из-за возможности образования σ -комплексов по разным СН-группам образуется смесь двух конечных продуктов [150]. В случае бутанона из реакционной массы выделен бициклический продукт.



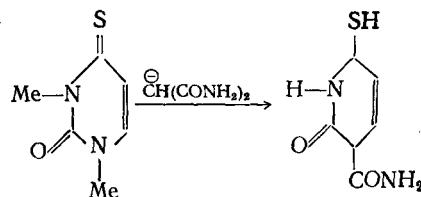
Подобные бициклические структуры удалось зафиксировать при действии кетонов на 2-оксо-5-нитро-1,2-дигидропиримидин. Конечными продуктами этой реакции являются производные пара-нитрофенола [151]. Превращение пиримидинового ядра в бензольное протекает по двум направлениям: S_N ANRORC (путь A) и через образование бициклической структуры с последующим отщеплением от нее производного мочевины (путь B) [151].



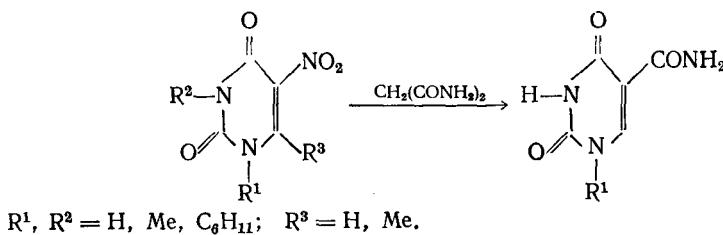
Реакции 1,3-диметиурацилов с α -замещенным ацетамидом в спиртовом этилате натрия приводят к производным пиридина [148, 149, 152, 153].



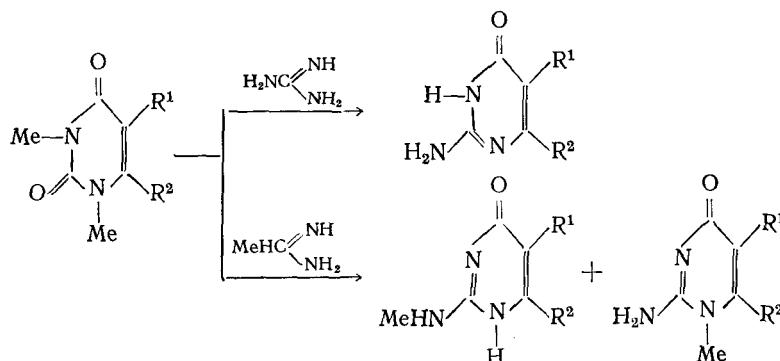
В случае 1,3-диметил-6-тиоурацила в аналогичной реакции образуется 2-оксо-6-тиолпиримидин [153].



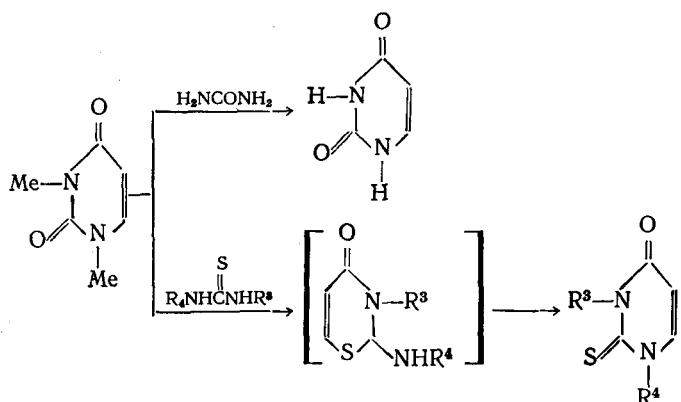
Взаимодействие 5-нитроурацилов с малондиамидом в спиртовом этилате натрия приводит к 5-карбоксамидоурацилам [154, 155]. В этом случае остаток $C-C-N$ нуклеофил заменяет $C(5)-C(4)-N(3)$ пиримидинового цикла. Когда заместители у атомов азота урацила $R^1=R^2=H$, реакция не идет, так как анионная форма исходного урацила не способна присоединять нуклеофил.



Когда $N(1)-C(2)-N(3)$ фрагмент пиримидина замещается на $N-C-N$ фрагмент нуклеофил проходит «вырожденная рециклизация» [6]. В качестве нуклеофилов используют производные гуанидина, мочевины, тиомочевины. Подобные превращения пиримидиновых оснований используют в химии нукleinовых кислот [144, 148, 149, 156, 157].



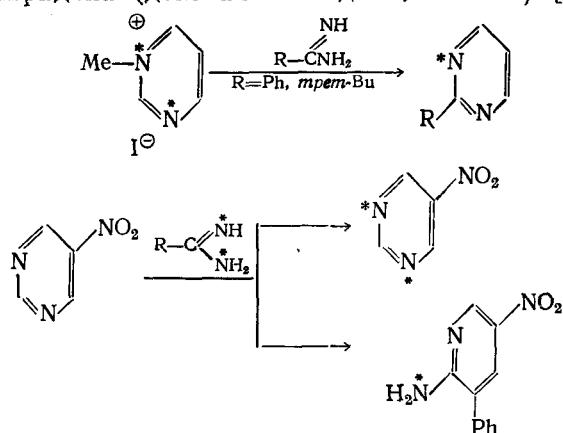
$R^1 = H, Me, Hal;$
 $R^2 = H, Me$



$R^3 = H, Me;$
 $R^4 = H, Me, F.$

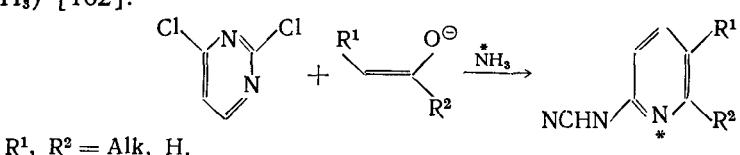
6-Метилураильные производные ($R^2=Me$) не вступают в реакцию с мочевинами из-за невозможности образования комплекса Мейзенгеймера по положению 6. Электроноакцепторные заместители в положении 5 пиримидина облегчают реакцию [157].

Рециклизации четвертичных солей или активированных нитрогруппой пиримидинов с амидинами идут неоднозначно с образованием пиримидинов и пиридина (доказано методом ЯМР ^{15}N) [158—161].



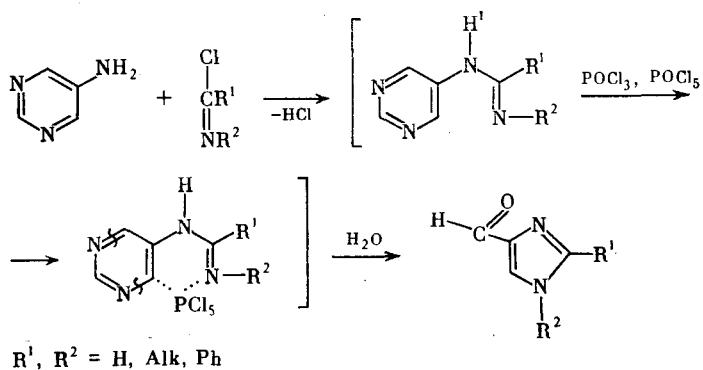
$R = Ph, t\text{-}Bu-Ph, Me$

Взаимодействие 2,4-дихлорпиримидина с енолятами калия кетонов в жидком аммиаке приводит к рециклизации в 2-цианопиридин. При этом фрагмент $N(1)—C(2)—N(3)$ пиримидинового ядра замещается на фрагмент $C—C$ кетона и атом азота аммиака (доказано с помощью $^{15}NH_3$) [162].

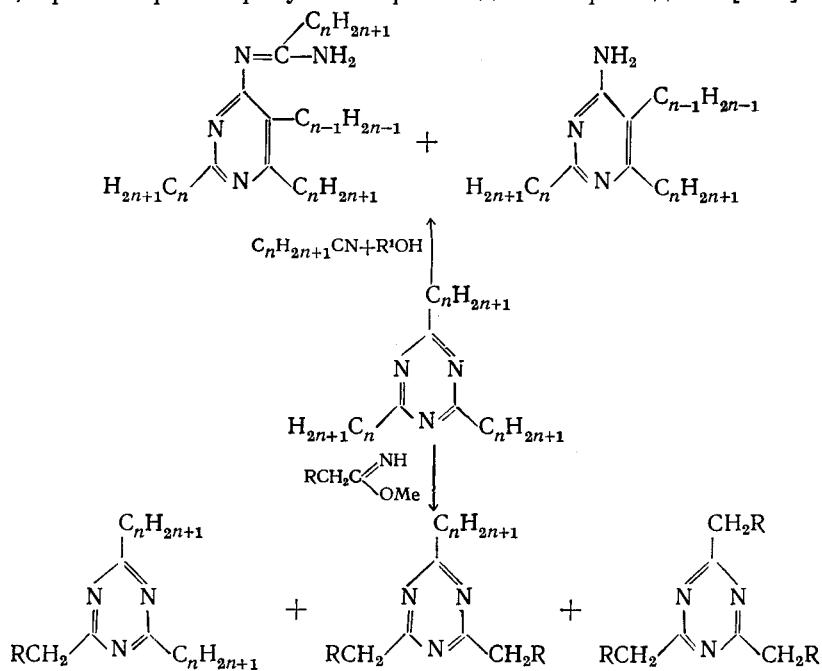


$R^1, R^2 = Alk, H.$

Рассмотренные выше превращения пиримидинов при действии амбидентных нуклеофилов происходят с образованием шестичленных гетероциклов. Взаимодействие 5-аминопиримидина с имидоилхлоридами в присутствии оксотрихлорида или пентахлорида фосфора приводит к 1,2-дизамещенным 5-формилимидазолам [163]. Пентахлорид или оксотрихлорид фосфора необходим для активации атомов азота, причем сначала активируется азот в боковой цепи, а затем — в пиримидиновом ядре [163].

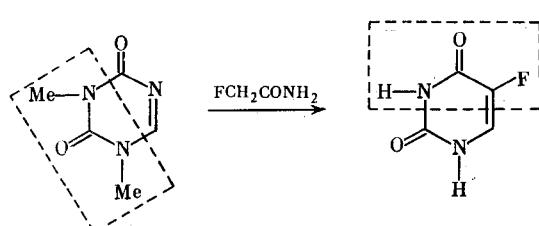


Взаимодействие 2,4,6-триалкил-1,3,5-триазинов с нитрилами в спирте при 100—150°С под давлением осуществляется, по-видимому, за счет превращения нитрила в иминоэфир, который замещает часть молекулы триазина, причем продукт реакции может взаимодействовать со следующей молекулой имидата и возможно получение полностью переалкилированного триазина [164]. В тех же условиях возможна и такая реакция, при которой образуются производные пириимида [165].

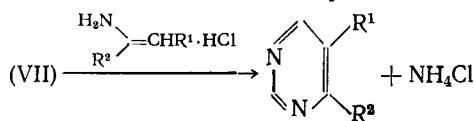


Аналогичный процесс, по-видимому, наблюдается при действии на 2,4,5-тризамещенный 1,3,5-триазин аммиака и нитрила в присутствии катализатора [166].

В 1,3-диметил-5-азаурациле амид фторуксусной кислоты заменяет фрагмент N—C—N 1,3,5-триазина на фрагмент C—C—N нуклеофила с образованием 5-фторурацила. Реакция идет по S_N ANRORC-механизму [167].

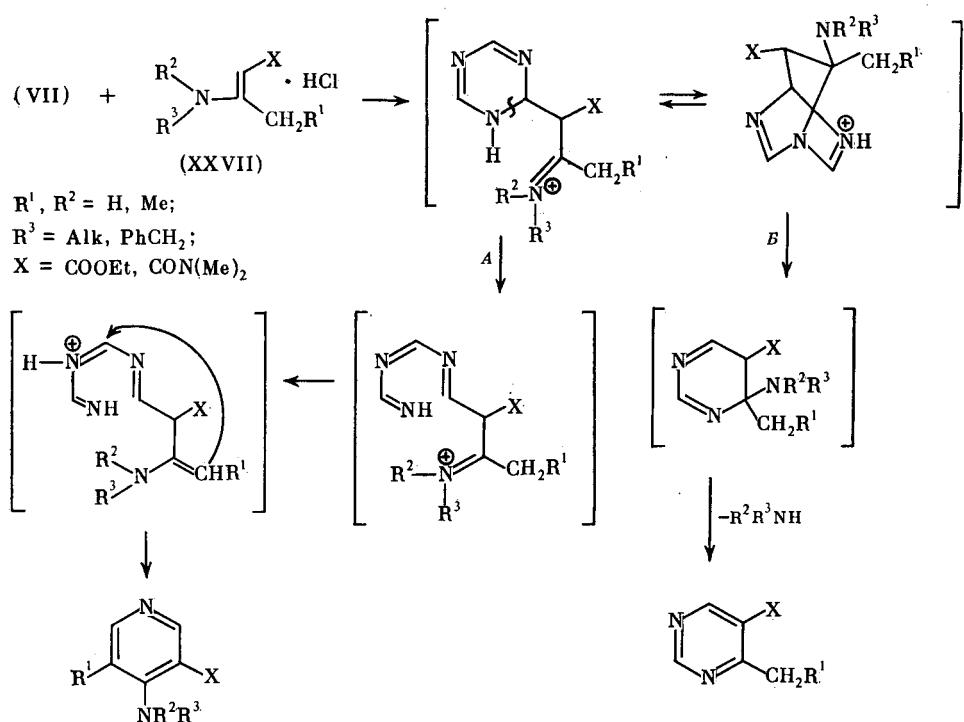


Нагревание 1,3,5-триазина (VII) с хлоргидратом активированного енамина приводит к 4,5-дизамещенным пиридинам [168].



$\text{R}^1 = \text{Alk}; \text{R}^2 = \text{COOEt}, \text{MeCO}.$

Однако при кипячении (VII) в ацетонитриле с хлоргидратом енаминонокетона (XXVII) пиридиновые производные составляют побочный продукт реакции (выход 5—10%). Основным направлением (выход 30—45%) является образование 4-аминопиридинов, содержащих электроноакцепторные заместители [169]. Необычным является способность (XXVII) включать три своих атома углерода в пиридиновое кольцо. N-Фенильный заместитель в (XXVII) препятствует этой реакции.



Предполагают, что (VII) протонируется при действии хлоргидрата (XXVII), его ядро активируется к нуклеофильной атаке β -углеродным атомом (XXVII) и одновременно к перециклизации в бициклический аддукт. В результате взаимодействия (VII) с (XXVII) в реакционной массе на первой стадии присутствует равновесная смесь интермедиатов. Один из них по пути А ($S_N\text{Ar}$ -механизм) превращается в производное пиридина, а другой по пути Б вступает в обращенную реакцию Дильса-Альдера с образованием производного пиридинина [169].

ЛИТЕРАТУРА

1. Пожарский А. Ф.//Химия гетероцикл. соединений. 1979. С. 1155.
2. Albert A.//Heterocyclic Chemistry. Second ed. L.: Athlone Press, 1968. P. 67.
3. Пожарский А. Ф.//Теоретические основы химии гетероциклов. М.: Химия, 1985. С. 65.
4. Van der Plas H. C.//Ring Transformations of Heterocycles. N. Y.: Acad. Press, 1973. V. 1, 2.
5. Van der Plas H. C.//Heterocycles. 1978. V. 9. P. 33.
6. Van der Plas H. C.//Химия гетероцикл. соединений. 1978. С. 867.
7. Kost A. N., Sagitullin R. S., Gromov S. P.//Tetrahedron. 1981. V. 37. P. 3423.
8. Сагитуллин Р. С.//Химия гетероцикл. соединений. 1984. С. 563.

9. Страбынь Я. П.///Там же. 1979. С. 1570.
10. Робев С. К.///Там же. 1981. С. 1587.
11. Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.///Успехи химии. 1984. Т. 53. С. 1648.
12. Katoh A., Nishio T., Kashima C.///Heterocycles. 1987. V. 26. P. 2223.
13. Becher J.///Synthesis. 1980. P. 589.
14. Reinheimer J. D., Sourbatis N., Lavallee R. L. et al.///Can. J. Chem. 1984. V. 62. P. 1120.
15. Tanaka S., Wachi K., Terada A.///Chem. Pharm. Bull. 1980. V. 28. P. 1265.
16. Terada A., Tanaka S. Пат. 79115373 Япония//С. А. 1980. В. 92. 146754.
17. Tanaka S., Wachi K., Terada A.///Chem. Pharm. Bull. 1980. V. 28. P. 2083.
18. Sodium R. S., Otter B. A.///Nucleosides, Nucleotides. 1986. V. 5. P. 385.
19. Довженко С. А., Позмогова Г. Е., Есинов С. Е. и др.///Антибиотики и мед. биотехнология. 1986. Т. 31. С. 258.
20. Шоршнев С. В., Есинов С. Е., Якушкина Н. И. и др.///Химия гетероциклических соединений. 1987. С. 1252.
21. Граник В. Г., Кайманакова С. И.///Там же. 1983. С. 816.
22. Ериков Л. В., Граник В. Г.///Там же. 1985. С. 646.
23. Граник В. Г., Сочнева Е. О., Соловьева Н. П.///Там же. 1980. С. 416.
24. Граник В. Г., Сочнева Е. О., Соловьева Н. П. и др.///Там же. 1980. С. 1120.
25. Граник В. Г., Гризик С. И., Киселев С. С. и др.///Там же. 1984. С. 532.
26. Ериков Л. В., Тугашева Н. В., Граник В. Г.///Там же. 1988. С. 88.
27. Дозорова Е. Н., Соловьева Н. П., Граник В. Г.///Там же. 1988. С. 1109.
28. Senda S., Hirota K., Asao T., Abe Y.///Heterocycles. 1978. V. 9. P. 739.
29. Kitade Y., Maki Y./J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25. P. 985.
30. Hirota K., Kitade Y., Shimada K., Maki Y./J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 1512.
31. Oostveen E. A., Van der Plas H. C.///Recl. Trav. Chim. 1976. V. 95. P. 104.
32. Немерюк М. П., Седов А. Л., Кржепелка И., Сафонова Т. С.///Химия гетероциклических соединений. 1982. С. 1426.
33. Немерюк М. П., Седов А. Л., Кржепелка И. и др.///Там же. 1983. С. 1398.
34. Седов А. Л. Дис. ... канд. хим. наук. М.: ВНИХФИ, 1986. 204 с.
35. Nemeryuk M. P., Sedov A. L., Safoanova T. S. et al.///Coll. Czech. Chem. Commun. 1986. V. 51. P. 215.
36. Thurber T. C., Pugmire R. J., Townsend L. B./J. Heterocycl. Chem. 1974. V. 11. P. 645.
37. Thurber T. C., Townsend L. B./J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 1041.
38. Romani S., Shönhölzer P., Klötzer W./J. Heterocycl. Chem. 1979. V. 16. P. 293.
39. Romani S., Klötzer W./Ibid. 1978. V. 15. P. 1349.
40. Romani S., Virleitner G., Klötzer W./Ann. Chem. 1979. S. 1518.
41. Turber T. C., Townsend L. B./J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 3081.
42. Немерюк М. П., Седов А. Л., Сафонова Т. С.///Химия гетероциклических соединений. 1986. С. 416.
43. Van der Plas H. C., Vollering M. C., Jougejan H., Zuurdeeg B./Recl. Trav. chim. 1974. V. 93. P. 225.
44. Ruterdink F., van der Plas H. C.///Tetrahedron Lett. 1976. P. 3337.
45. Kashima C., Katoh A., Yokota Y. et al.///Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. P. 2516.
46. Robev S. K.///Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. P. 2903.
47. Sliwa H., Raharimanana C./Ibid. 1986. V. 27. P. 349.
48. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y., Kawashima T.///Ibid. 1981. V. 22. P. 757.
49. Matsumura E., Kobayashi T., Masahiro A. et al.///Bull. Chem. Soc. Japan. 1984. V. 57. P. 1961.
50. Kreutzberger A., Kreutsberger E./Arch. Pharm. 1984. B. 317. S. 417.
51. Kreutzberger A./Ibid. 1975. B. 308. S. 950.
52. Kreutzberger A., Kreutzberger E., Sattler H. J./J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. P. 753.
53. Kleinschorth J., Mannhardt K., Hartenstein J. et al. Пат. 3502590 ФРГ//С. А. 1986. В. 105. 172504.
54. Kleinschorth J., Mannhardt K., Hartenstein J. et al.///Synthesis. 1986. P. 859.
55. Kreutzberger A., Kolter K./Heterocycl. Chem. 1986. V. 23. P. 781.
56. Kreutzberger A., Kolter K./Arch. Pharm. 1986. B. 319. S. 865.
57. Chitoor J. P., Valanila R. P.///Aust. J. Chem. 1976. V. 29. P. 1051.
58. Boedeker J., Couraut K., Koerppel H./Z. Chem. 1982. B. 22. S. 445.
59. Ступникова Т. В., Земский Б. П., Сагитуллин Р. С., Кост А. Н.///Химия гетероциклических соединений. 1982. С. 291.
60. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П.///Там же. 1978. С. 1141.
61. Вацко К. В., Мищенко Г. Л.///Именные реакции в органической химии. М.: Химия, 1978. С. 180.
62. Громов С. П., Кост А. Н., Сагитуллин Р. С.///Журн. орган. химии. 1978. Т. 14. С. 1316.
63. Kashima C., Katoh A., Yokote Y., Yoshimori O.///Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. P. 1942.
64. Honda I., Shimomura Y./Fukui Daigaku Kogakku Kenkyu Hokoku. 1985. V. 33. P. 125.
65. Honda I., Shimomura Y./Ibid. 1986. V. 34. P. 25.
66. Honda I., Shimomura Y./Ibid. 1986. V. 34. P. 173.
67. Honda I., Shimomura Y./Ibid. 1987. V. 35. P. 163.
68. Сагитуллин Р. С., Громов С. П., Кост А. Н.///Докл. АН СССР. 1978. Т. 243. С. 937.

69. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П.//Химия гетероциклических соединений. 1978. С. 417.
70. Сагитуллин Р. С., Громов С. П., Кост А. Н.//Докл. АН СССР. 1977. Т. 236. С. 634.
71. Sagitullin R. S., Gromov S. P., Kost A. N.//Tetrahedron. 1978. V. 34. P. 2213.
72. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П.//Химия гетероциклических соединений. 1979. С. 98.
73. Высоцкий Ю. Б., Земский Б. П., Ступникова Т. В. и др.//Там же. 1982. С. 1277.
74. Высоцкий Ю. Б., Земский Б. П., Ступникова Т. В. и др.//Там же. 1979. С. 1496.
75. Кост А. Н., Яшунский Д. В., Громов С. П., Сагитуллин Р. С.//Там же. 1980. С. 1268.
76. Ступникова Т. В., Сердюк А. И., Калафат В. Н. и др.//Там же. 1981. С. 508.
77. Ступникова Т. В., Сердюк А. И., Калафат В. Н., Марштупа В. П.//Там же. 1983. С. 246.
78. Шкиль Г. П., Христолюбова О. В., Луговик Б. А. и др.//Там же. 1985. С. 1095.
79. Кост А. Н., Юдин Л. Г., Муминов А.//Там же. 1978. С. 1566.
80. Кост А. Н., Юдин Л. Г., Сагитуллин Р. С., Теренин В. И.//Там же. 1979. С. 1386.
81. Кирилаш А. Р., Ступникова Т. В., Клюев Н. А., Баранов С. Н.//Там же. 1983. С. 1135.
82. Сагитуллин Р. С., Луговик Б. А., Шкиль Г. П., Жиляева И. М.//Там же. 1984. С. 417.
83. Юдин Л. Г., Румянцев А. Н., Сагитуллин Р. С. и др.//Там же. 1983. С. 63.
84. Кост А. Н., Юдин Л. Г., Румянцев А. Н., Сагитуллин Р. С.//Там же. 1982. С. 270.
85. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Фадда А. А.//Там же. 1981. С. 125.
86. Кост А. Н., Фадда А. А., Сагитуллин Р. С. и др.//Там же. 1983. С. 1214.
87. Терентьев П. Б., Ле Ты Чинь, Кост А. Н.//Там же. 1980. С. 864.
88. Терентьев П. Б., Ле Ты Чинь, Кост А. Н.//Там же. 1981. С. 800.
89. Sagitullin R. S., Kost A. N., Dangulyan G. G.//Tetrahedron Lett. 1978. P. 4135.
90. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Дангулян Г. Г.//Химия гетероциклических соединений. 1978. С. 1400.
91. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Дангулян Г. Г.//Там же. 1977. С. 558.
92. Сагитуллин Р. С., Мельникова Т. В., Кост А. Н.//Там же. 1974. С. 1436.
93. Yarre W., Bieniek D., Korte F.//Tetrahedron. 1975. V. 31. P. 619.
94. Иващенко А. В., Таричеева О. П.//Химия гетероциклических соединений. 1982. С. 579.
95. Dickinson R. G., Jacobsen N. W., Gillis R. G.//Aust. J. Chem. 1975. V. 28. P. 859.
96. Elnagdi M. H., Elgemeie G. E., Abd-Elaal F. A.//Heterocycles. 1985. V. 23. P. 3121.
97. Hirota K., Yamada Y., Harata I., Senda S.//Ibid. 1982. V. 19. P. 2309.
98. Hirota K., Banno K., Yamada Y., Senda S.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1985. P. 1137.
99. Hirota K., Kitade Y., Shimada K. et al.//Ibid. 1983. P. 1293.
100. Hirota K., Kitade Y., Shimada K., Senda S.//Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. P. 3760.
101. Menichi G., Butar M., Kokel B.//J. Heterocycl. Chem. 1986. V. 23. P. 275.
102. Hirai Y., Egawa H., Yamada S., Yamazaki T.//Heterocycles. 1983. V. 20. P. 1243.
103. Hirota K., Yamada Y., Asao T., Senda S.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1982. P. 277.
104. Singh J., Kumar S.//Indian J. Chem. (B). 1986. V. 25. P. 688.
105. Алексеева Н. В., Турчин К. Ф., Анисимова О. С. и др.//Химия гетероциклических соединений. 1989. С. 1529.
106. Алексеева Н. В., Яхонтов Л. Н.//Журн. орган. химии. 1984. Т. 20. С. 893.
107. Алексеева Н. В., Яхонтов Л. Н.//Химия гетероциклических соединений. 1984. С. 1572.
108. Алексеева Н. В., Яхонтов Л. Н.//Там же. 1985. С. 700.
109. Алексеева Н. В. Дис. ... канд. хим. наук. М.: ВНИХФИ, 1988. 172 с.
110. De Bie D. A., Geurtsen B., van der Plas H. C.//J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 484.
111. Streef J. W., den Hertog H. J., van der Plas H. C.//J. Heterocycl. Chem. 1985. V. 22. P. 985.
112. Zoltewicz J. A., Helmick L. S., O'Halloren J. K.//J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 1303.
113. Henk J. W., van der Haak H. J., Bouw J. P. et al.//J. Heterocycl. Chem. 1983. V. 20. P. 477.
114. Van der Luas H. N. M., den Hertog H. J., van Veldhuizen A.//Tetrahedron Lett. 1971. P. 1875.
115. De Bie D. A., van der Plas H. C., Gertsen B.//J. Chem. Soc. C. 1974. P. 1363.
116. Rasmussen C. A. H., van der Plas H. C., Groenhuis P. et al.//J. Heterocycl. Chem. 1978. V. 15. P. 1121.
117. Rasmussen C. A. H., van der Plas H. C.//Rec. trav. Chim. 1977. V. 96. P. 101.
118. Kroon A. P., van der Plas H. C.//Ibid. 1973. V. 92. P. 1020.
119. De Valk J., van der Plas H. C.//Ibid. 1971. V. 90. P. 1239.
120. Van Meeteren H. W., van der Plas H. C.//Ibid. 1971. V. 90. P. 105.
121. Rasmussen C. A. H., van der Plas H. C.//Ibid. 1979. V. 98. P. 5.
122. Van der Plas H. C., Charushin V. N., van Veldhuizen A.//J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 1354.
123. Kroon A. P., van der Plas H. C.//Rec. trav. Chim. 1974. V. 93. P. 227.
124. Oostveen E. A., van der Plas H. C., Jongejian H.//Ibid. 1974. V. 93. P. 114.
125. Oostveen E. A., van der Plas H. C.//Ibid. 1977. V. 96. P. 68.
126. Kos H. J., van der Plas H. C.//J. Org. Chem. 1980. V. 45. P. 2942.
127. Kos H. J., van der Plas H. C.//Ibid. 1981. V. 46. P. 5000.

128. Geerts J. P., van der Plas H. C.//*Ibid.* 1978. V. 43. P. 2682.
 129. Roeterdink F., van der Plas H. C.//*Rec. trav. Chim.* 1976. V. 95. P. 282.
 130. Siming G., van der Plas H. C., Landheer C. A.//*Ibid.* 1976. V. 96. P. 113.
 131. Siming G., van der Plas H. C.//*Ibid.* 1976. V. 95. P. 125.
 132. *Ван дер Плас Х. С.//Химия гетероциклических соединений.* 1987. С. 1011.
 133. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y.//*Heterocycles.* 1978. V. 9. P. 108.
 134. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y.//*Bull. Chem. Soc. Japan.* 1980. V. 53. P. 2891.
 135. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y.//*Tetrahedron Lett.* 1979. P. 1393.
 136. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y.//*Bull. Chem. Soc. Japan.* 1979. V. 52. P. 2413.
 137. Matsumura E., Tohda Y., Ariga M.//*Ibid.* 1982. V. 55. P. 2174.
 138. Громов С. П., Бундель Ю. Г.//*Докл. АН СССР.* 1985. Т. 281. С. 585.
 139. Афанасьев А. З., Юрковская М. А., Бундель Ю. Г.//*Химия гетероциклических соединений.* 1987. С. 134.
 140. Юрковская М. А., Чертков В. А., Афанасьев А. З. и др.//*Там же.* 1985. С. 509.
 141. Юрковская М. А., Бхаумик М., Бундель Ю. Г.//*Вестн. МГУ.* Т. 26. С. 490.
 142. Юрковская М. А., Афанасьев А. З., Чертков В. А.//*Химия гетероциклических соединений.* 1987. С. 1625.
 143. Юрковская М. А.//*Там же.* 1987. С. 1155.
 144. Wanatabe K. A., Su T.-L., Pankiewicz K. W., Harada K.//*Heterocycles.* 1984. V. 21. P. 289.
 145. Oostveen E. A., van der Plas H. C.//*Rec. trav. chim.* 1974. V. 93. P. 233.
 146. Katoh A., Yoshimori O., Choji K.//*Chem. Pharm. Bull.* 1984. V. 32. P. 2942.
 147. Katoh A., Omote Y., Kashima C.//*Heterocycles.* 1984. V. 22. P. 763.
 148. Hirota K., Kitade Y., Senda S.//*J. Heterocycl. Chem.* 1980. V. 17. P. 413.
 149. Hirota K., Kitade Y., Senda S. et al.//*J. Org. Chem.* 1981. V. 46. P. 846.
 150. Su T.-L., Watanabe K. A., Fox J. J.//*Tetrahedron.* 1982. V. 38. P. 1405.
 151. Fox J. J., Su T.-L., Stempel L. M., Watanabe K. A.//*J. Org. Chem.* 1982. V. 47. P. 1081.
 152. Hirota K., Kitade Y., Senda S.//*Ibid.* 1981. V. 46. P. 3949.
 153. Hirota K., Kitade Y., Senda S. et al.//*J. Amer. Chem. Soc.* 1979. V. 101. P. 4423.
 154. Hirota K., Kitade Y., Senda S.//*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1984. P. 1859.
 155. Hirota K., Kitade Y., Senda S.//*Tetrahedron Lett.* 1981. V. 22. P. 2409.
 156. Hirota K., Watanabe K. A., Fox J. J.//*J. Org. Chem.* 1976. V. 43. P. 1193.
 157. Hirota K., Watanabe K. A., Fox J. J.//*J. Heterocycl. Chem.* 1977. V. 14. P. 537.
 158. Oostveen E. A., van der Plas H. C., Jongejan H.//*Rec. trav. chim.* 1976. V. 95. P. 209.
 159. De Bie D. A., Geurtsen B., van der Plas H. C.//*J. Org. Chem.* 1985. V. 51. P. 71.
 160. Barczynski R., van der Plas H. C.//*Ibid.* 1982. V. 47. P. 1077.
 161. Charushin V. N., van der Plas H. C.//*Ibid.* 1983. V. 48. P. 2667.
 162. Bell H. M., Carver D. R.//*Ibid.* 1985. V. 50. P. 3442.
 163. Cönczi C., Swistun Z., van der Plas H. C.//*Ibid.* 1981. V. 46. P. 608.
 164. Yanagiya K., Yasumoto M., Kurabayashi M.//*Bull. Chem. Soc. Japan.* 1978. V. 46. P. 2809.
 165. Yanagiya K., Yasumoto M., Kurabayashi M.//*Ibid.* 1973. V. 46. P. 2804.
 166. Forsberg J. H., Spaziano V. T., Klump S. P. et al.//*J. Heterocycl. Chem.* 1988. V. 25. P. 767.
 167. Chung W. K., Chung J. H., Watanabe K. A.//*Ibid.* 1983. V. 20. P. 457.
 168. Громов С. П., Яшунский Д. В., Сагитуллин Р. С., Кост А. Н. А. с. 1051080 СССР//
 Открытия и изобретения, промышл. образцы, тов. знаки. 1983. № 40. С. 93.
 169. Громов С. П., Яшунский Д. В., Сагитуллин Р. С., Бундель Ю. Г.//*Докл. АН СССР.* 1987. Т. 292. С. 364.

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