

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  $\pi$ -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 $CN$ -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  $120^\circ$  [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  $1,3,5\text{-триазин} > \text{пиримидин} > \text{пиридин}$ , совпадающий с уменьшением  $\pi$ -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.

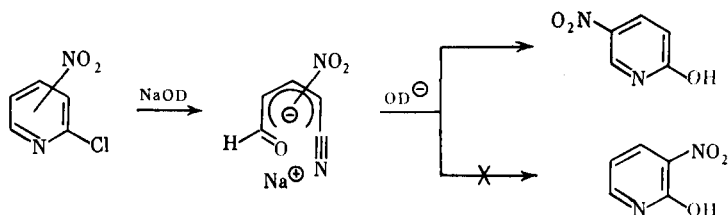
**II. РЕЦИКЛИЗАЦИИ ПИРИДИНОВ, ПИРИМИДИНОВ, 1,3,5-ТРИАЗИНОВ  
ПРИ ДЕЙСТВИИ ВОДЫ, ЕДКИХ ЩЕЛОЧЕЙ, АМИНОВ И СИЛЬНЫХ КИСЛОТ**

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-

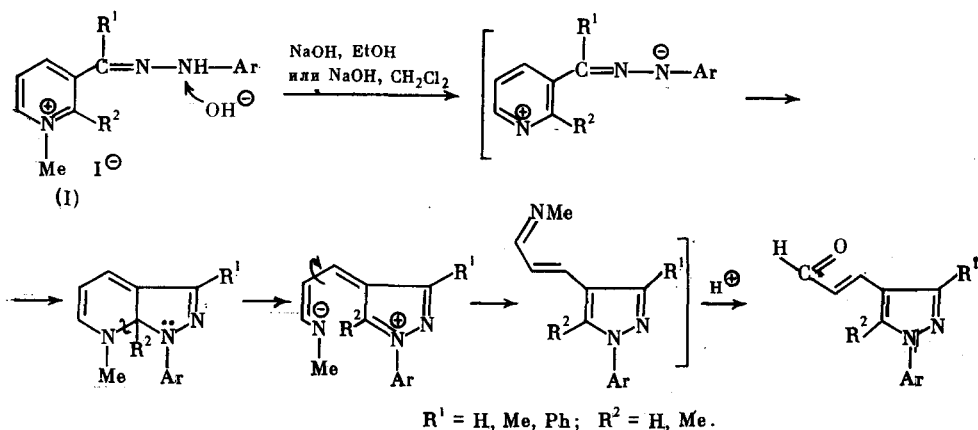
щихся большей реакционной способностью по отношению к нуклеофилам. Три атома азота 1,3,5-триазинов оказывают такое сильное суммарное электроноакцепторное действие, что эти молекулы без кватернизации достаточно активированы для взаимодействия с нуклеофилами.

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 циклизироваться в пиридиновое соединение может только 5-нитропиридиновое производное [14].

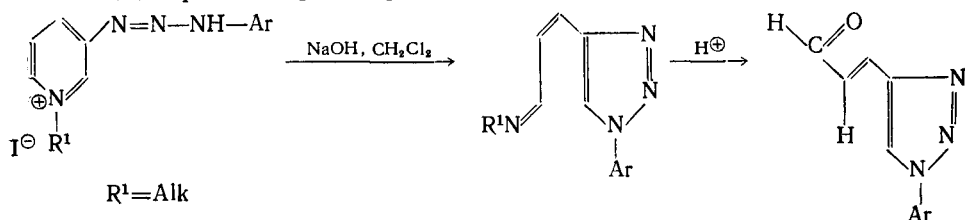


1-Метил-3-арилгидразонометилпиридиний иодиды (I) в присутствии оснований превращаются в акролеилпиразолы. По предлагаемой схеме под действием основания на атоме азота гидразонового фрагмента в (I) возникает отрицательный заряд, что способствует внутримолекулярной циклизации. Затем происходит разрыв пиридинового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

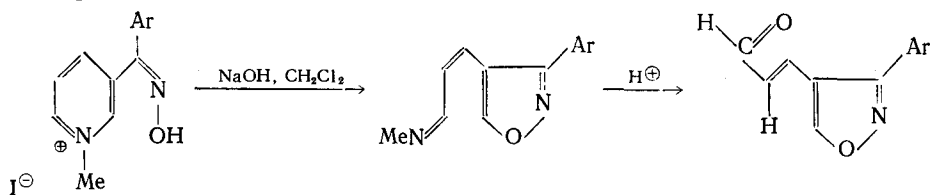


Как и следовало ожидать из схемы превращения, электронодонорные заместители  $R^1$  в (I) снижают выходы производных пиразола. Заместитель  $R^2$  в (I) также оказывает отрицательный эффект на течение реакции из-за стерических затруднений при образовании промежуточного бицикла.

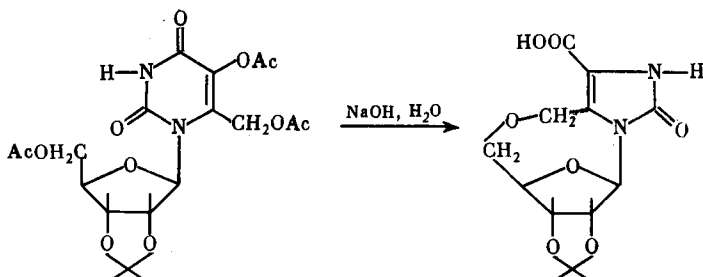
Если в пиридиниевой соли (I) фрагмент  $R^1-C=$  заменить на атом азота, то 1-метил-3-(3'-арил-1'-триазенил)-пиридиниевая соль в предложенных выше условиях по аналогичной схеме превращается в производное 1,2,3-триазола [16, 17]



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



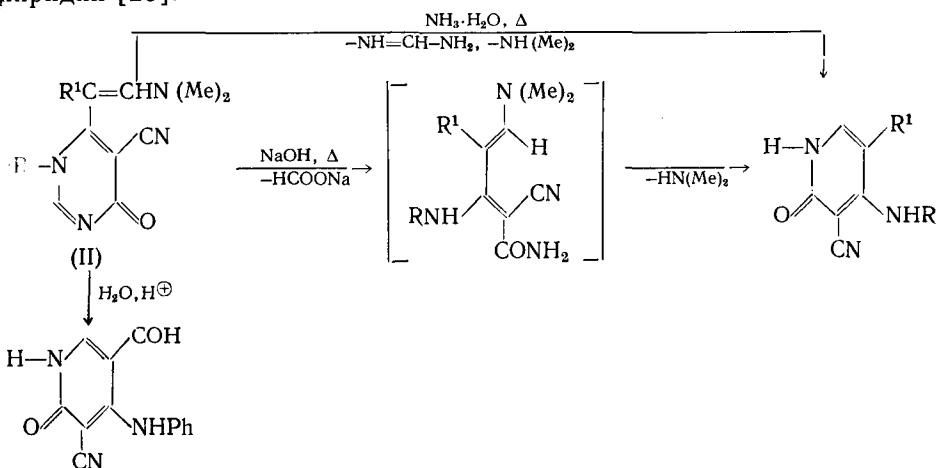
Соединения ряда урацила при действии щелочи превращаются в имидазолы, что используется в химии нуклеиновых кислот [18].



Подобные превращения пиримидинового ядра в имидазолоновое происходят в водных растворах аминов или щелочей и в случае конденсированных пиридино [4, 5e] 1,2-триазинов [19, 20].

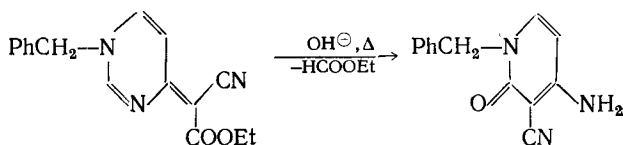
1,6-Дизамещенные 4-оксо-5-циано-1,4-дигидропиримидины (II) при кипячении в разбавленной щелочи расщепляются с разрывом связей C(2)—N(1) и C(2)—N(3) с выделением соли муравьиной кислоты. Циклизация образующегося интермедиата происходит через диметиламинвинильный фрагмент с отщеплением диметиламина [21—24]. Подобное превращение (II) ( $R = \text{PhCH}_2$ ,  $R^1 = \text{H}$ ) при кипячении в водном аммиаке происходит с отщеплением формамида [25].

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

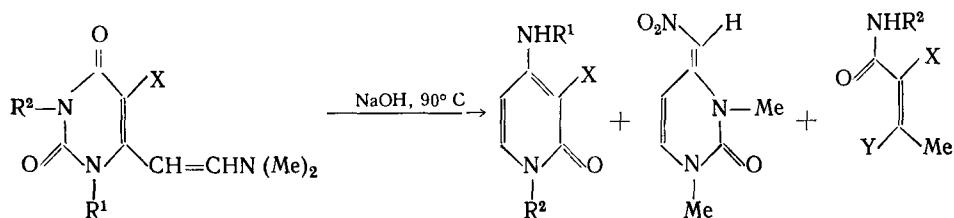


$R^1$ ,  $R = -(\text{CH}_2)_n-$ ,  $n=2,3$ ;  $R = \text{PhCH}_2$ ,  $\text{Ar}$ , циклогексил,  $R^1 = \text{H}$ .

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

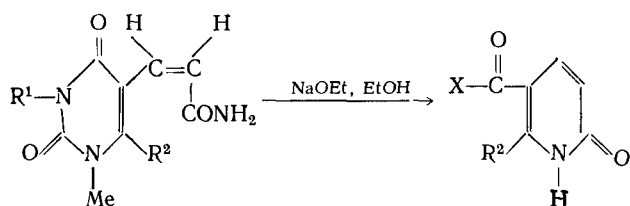


6-Диметиламиновинильные производные урацила при нагревании в щелочи превращаются в производные 2-пиридонов с образованием в качестве побочных продуктов пиримидинов и ациклических соединений [28, 29].



$X = \text{NO}_2, \text{CN}; Y = \text{R}^1\text{NH}, \text{OH};$   
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{PhCH}_2; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_{11}\text{Ar}$

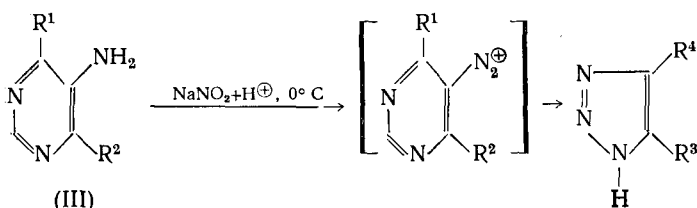
5-(2'-Карбамоилвинил)-урацилы в этиловом спирте с этилатом натрия образуют 5-карбамоилпиридоны-2, соотношение которых зависит от количества воды, добавленной в реакциюнную массу [30].



$\text{R}^1\text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}; X = \text{R}^1\text{NH}, \text{OEt}.$

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

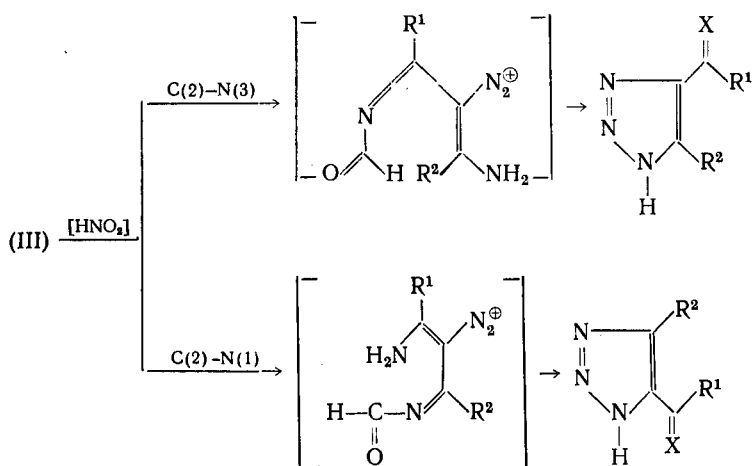


$\text{R}^1 = \text{OMe}, \text{N}(\text{Me})_2, \text{OEt}; \text{R}^2 = \text{SAlk}, \text{SAr}, \text{SHetar}, \text{N}(\text{Me})_2,$

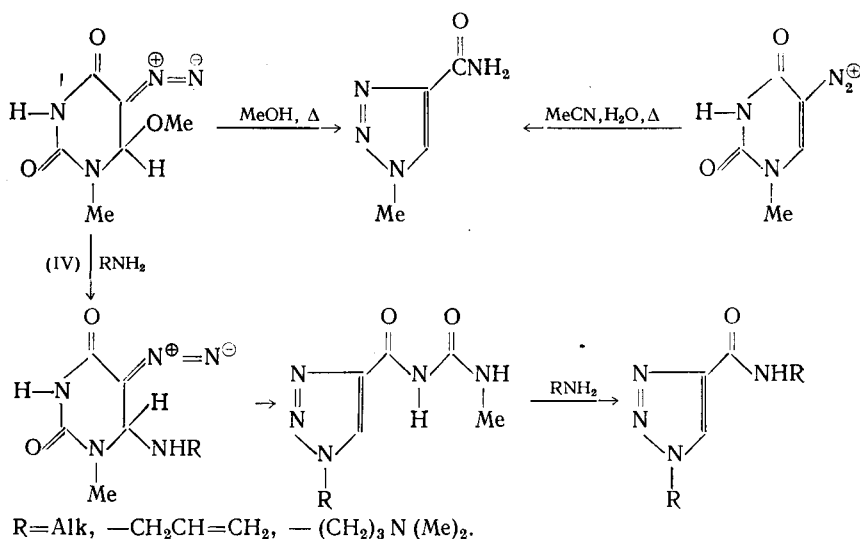
$\text{Cl}, \text{OMe}, \text{OEt}; \text{R}^3 = \text{R}^2, \text{CN}, \text{C} \begin{smallmatrix} \text{Y} \\ \text{R}^2 \end{smallmatrix}, \text{ где } Y = \text{NH}, \text{O};$

$\text{R}^4 = \text{COOMe}, \text{COOEt}, \text{CN}, \text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{SR} \end{smallmatrix}.$

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

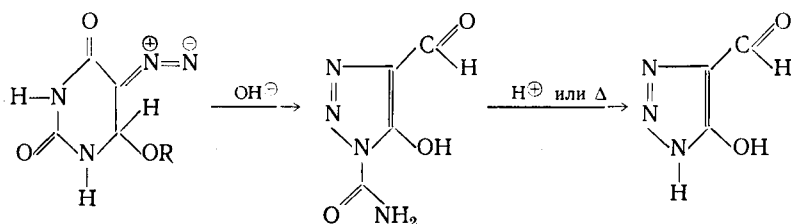


Соли диазония ряда урацила при нагревании в метаноле или водном ацетонитриле превращаются за счет разрыва N(1)—C(2)-связи пиридинового ядра в 4-карбамоил-1-метил-1,2,3-триазол [36, 37].



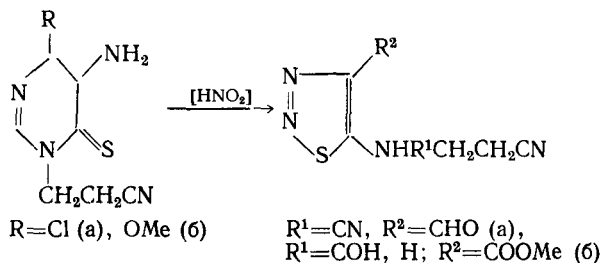
Соединение (IV) при действии различных первичных аминов образует 1,2,3-триазолы [38, 39]. Возможно, первичные амины сначала замещают алкоксильный остаток (IV), а затем происходит разрыв связи C(6)—N(1) с замыканием пятичленного 1,2,3-триазольного цикла и включением в него азота аминогруппы. Аналогичные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

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

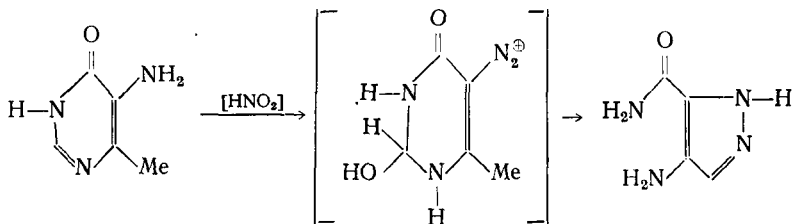


Превращения 5-дизаурацилов в соединения ряда 1,2,3-триазола используются в химии нуклеиновых кислот [37, 41].

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

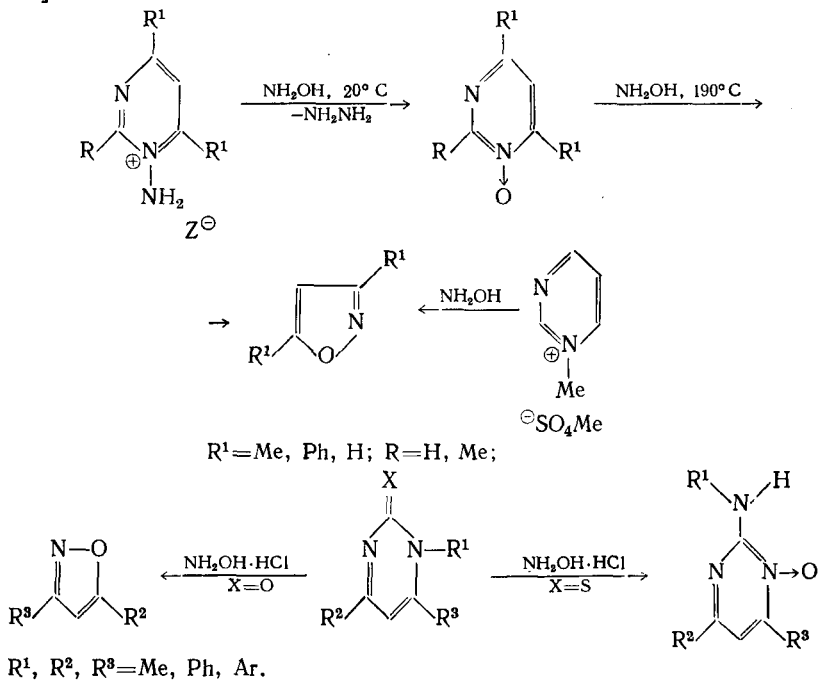


• В случае 5-амино-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидина образующийся в условиях диазотирования ациклический интермедиат благодаря наличию метильной группы циклизуется в производное пиразола [34, 35].

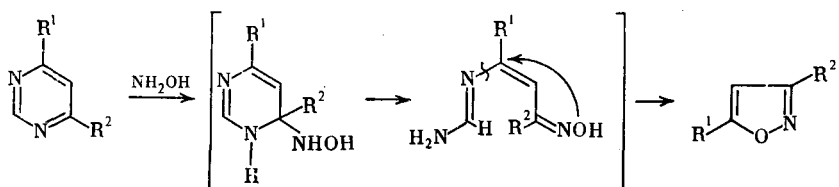


Н-Динитрофенилпиридиниевая соль при взаимодействии с гидроксиламином через производное глутаконового альдегида дает N-окись пиридина [7, 13].

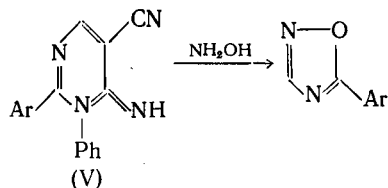
Взаимодействие пиридиновых соединений с гидроксиламином обычно приводит к производным изоксазола или N-окисей пиридинов: [43—45].



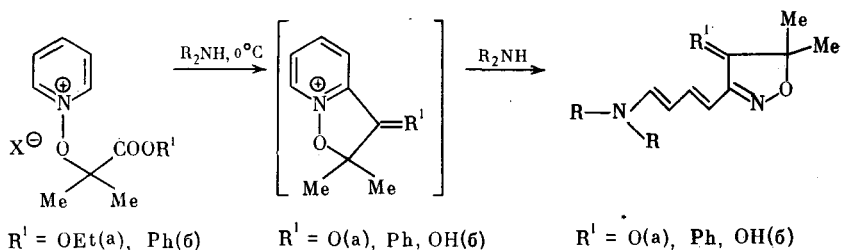
Предполагается, что в этих реакциях гидроксилламин присоединяется по положениям 1,6-пиримидинового ядра, после чего происходит размыкание цикла. Интермедиа́т циклизуется в изоксазольное соединение, включающее фрагмент C(4)—C(5)—C(6) исходного пиримидина [43].



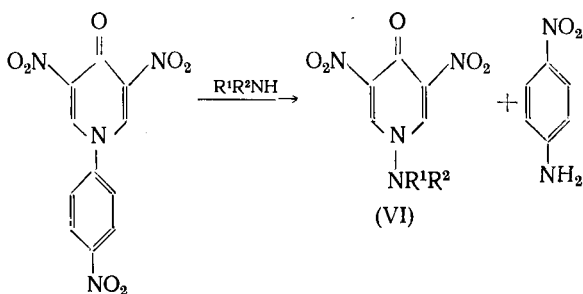
Пиримидиновое соединение (V) при действии гидроксилamina превращается в производное 1,2,4-оксадиазола [10, 46].



Алкоксипиридиниевые соли в метаноле при действии аминов рециклизуются в производные изоксазола [47]. Выделение в случае  $R_1 = \text{Ph}$  из реакционной массы промежуточного бициклического продукта подтверждает предложенную схему [47].



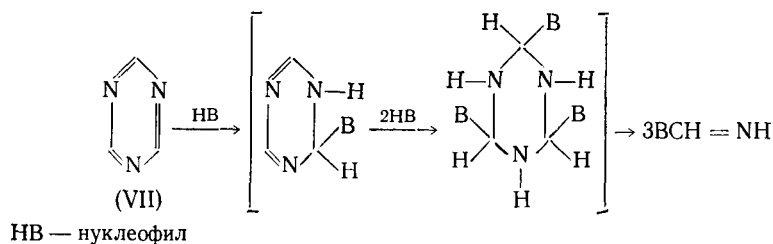
При взаимодействии 3,5-динитро-1-(4-нитрофенил)-пиридона-4 с аминами происходит рециклизация с образованием 4-нитроанилина и соответствующего 1-аминозамещенного пиридона (VI) [48]. Эта реакция (выход 55—100%) используется для защиты аминокислот в аминокислотах. Свободную аминокислоту получают при действии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



$R^1, R^2 = -(\text{CH}_2)_6-$ ;  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Alk}$ , аминокислота

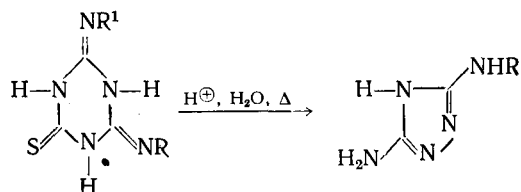
В отличие от пиридинов и пиримидинов незамещенный 1,3,5-триазин (VII) способен присоединять до трех молекул нуклеофила с образованием аддукта, который распадается на три молекулы имина по следу-

ющей схеме [50].



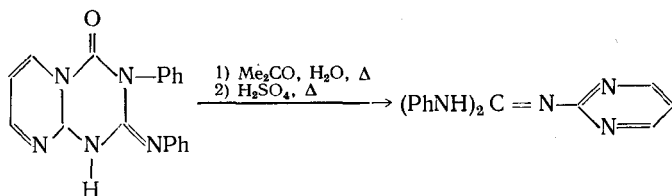
Способность (VII) распадаться при действии нуклеофилов на три фрагмента используется в различных синтезах для введения метилен-иминной группы [51—56].

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



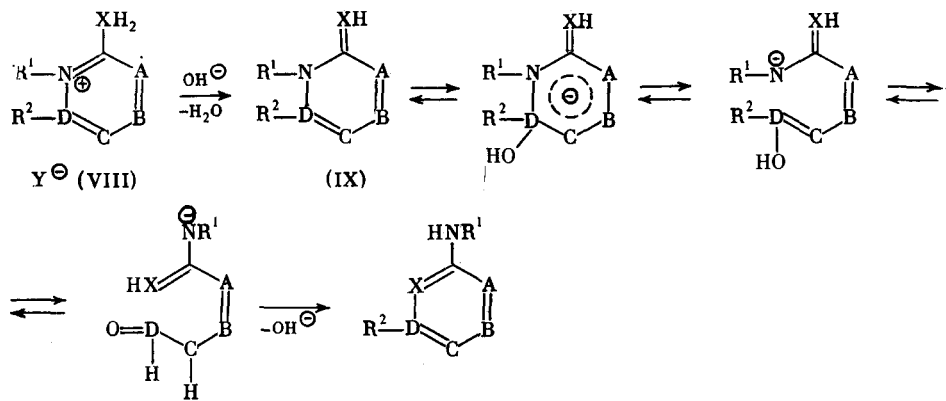
R = H, Ph; R<sup>1</sup> = H, NH.

Конденсированный пиримидо[1,2a]1,3,5-триазин расщепляется ступенчато. Сначала при кипячении в водном ацетоне рвется пиримидиновый цикл и получается производное 2-акролеиламино-1,3,5-триазина, кипячение которого в серной кислоте вызывает раскрытие 1,3,5-триазинового цикла и расщепление акролеиламинного остатка. Дальнейшая циклизация приводит к производному пиримидина [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].



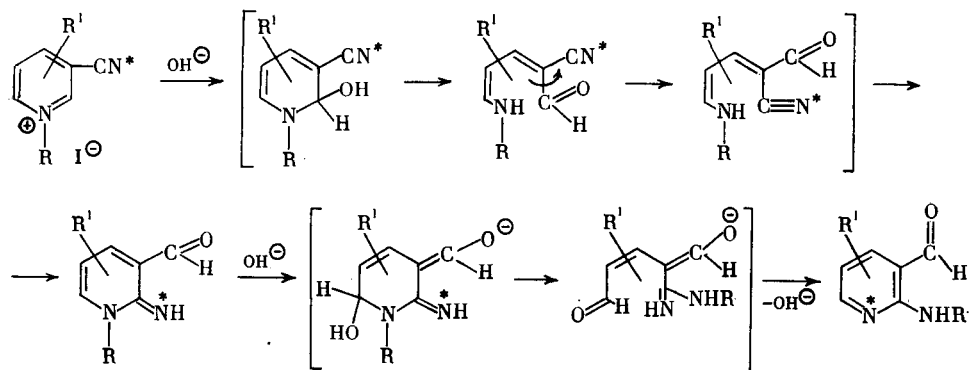
X, A, B, C, D = N или CH.



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 С—N, то реакция называется перегруппировкой Димрота [61]. Если при рециклизации образуется новая связь С—С 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  $\alpha$ -атомов водорода [59].

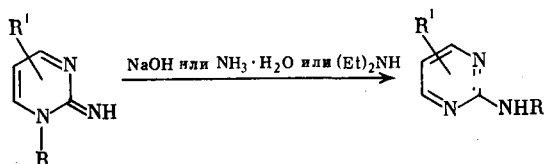
Перегруппировка Коста-Сагитуллина характерна для пиридиниевых и пиримидиниевых солей [9], перегруппировка Димрота — для пиримидинов и 1,3,5-триазинов [61], но редко встречается у пиридинов [62].

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  $^{15}\text{N}$  и изучение дальнейшего поведения метки [62].



$\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = \text{H}(\text{a})$ ;  $\text{R} = \text{Et}$ ,  $\text{R}' = 5\text{-Me}(\text{б})$ ;  $\text{N}^* - ^{15}\text{N}$ -меченый атом.

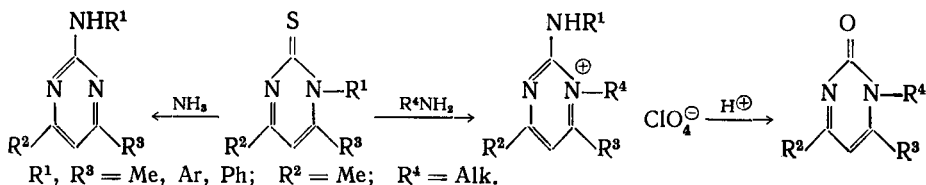
У пиримидинов перегруппировка Димрота обычно идет в протонных растворителях в присутствии оснований. В нее особенно легко вступают 1-замещенные 2-амино-1,2-дигидропиримидины [61], которые превращаются в 2-алкиламинопиримидины.



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

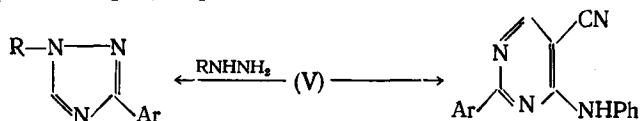
В апротонных растворителях реакция не идет, смена протонного растворителя может влиять на ход перегруппировки.

1,4,6-Тризамещенные 2(1H)-пиримидинтионы 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].



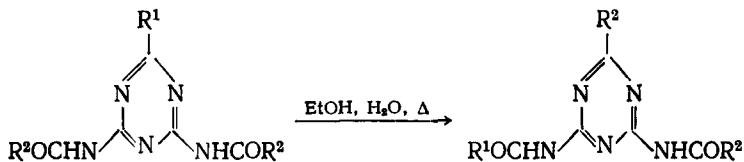
$\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^4 = \text{Alk}$ .

Пиримидины (V) при взаимодействии с гуанидином, этилендиамин, 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].



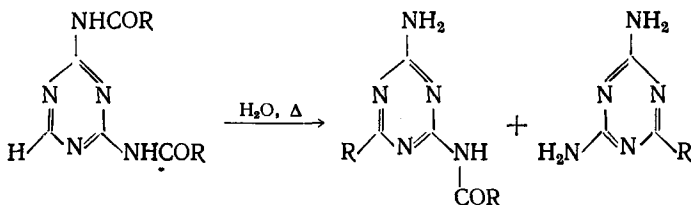
R = Ar, Ph, H

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



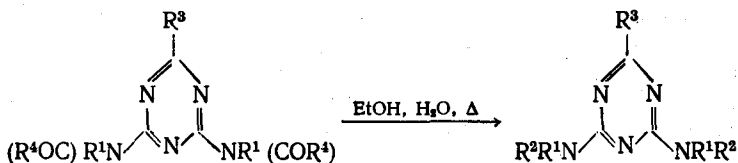
R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Ph, Ar.

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



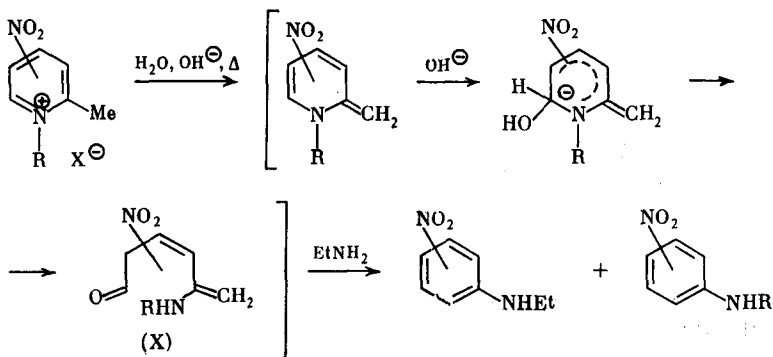
R = Alk

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-ациламинотриазинами реакция идет в двадцать раз медленнее, чем с N-неалкилированными соединениями.



R<sup>1</sup> = Alk; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = Me, Ph, Ar, H.

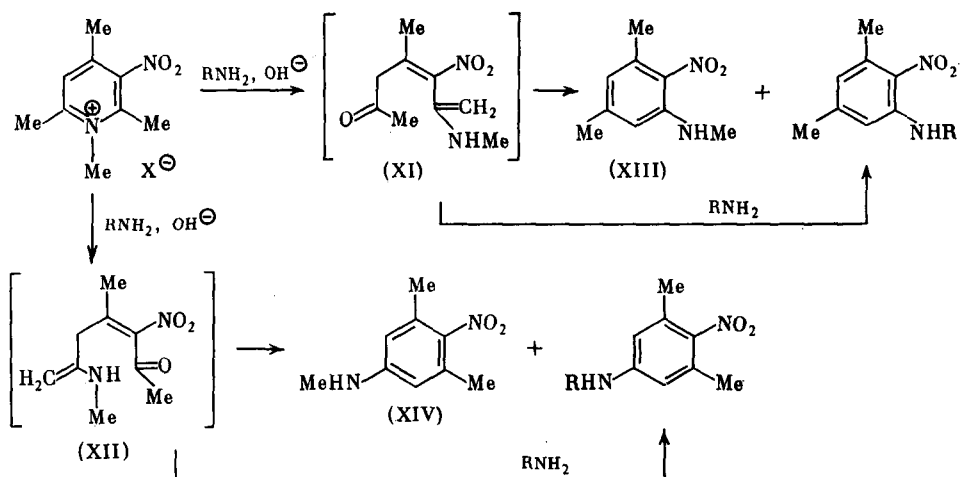
Простейшим примером перегруппировки Коста-Сагитуллина является рециклизация пиридинов [68] и их четвертичных производных [69—74] при нагревании в водных растворах аммониевых солей и щелочей в замещенные алкиланилины.



Рециклизации способствуют: электрооакцепторные заместители в положении 3 или 5 пиридинового кольца [69—72]; наличие в  $\alpha$ -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 (XI) 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].



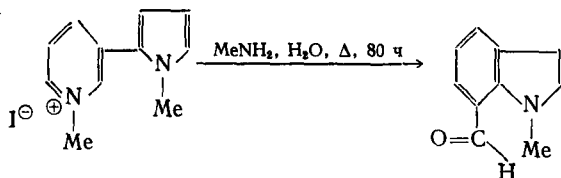
R = Alk

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].

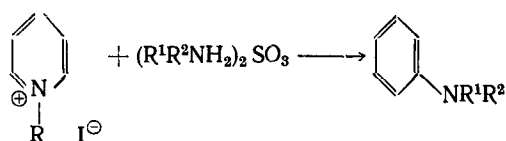
Когда длина цепочки N-алкильного заместителя в пиридиниевых солях достигает  $C_{12}$ , то по мнению авторов, в водном растворе имеет место процесс мицеллообразования, при котором пиридиновые основания располагаются на поверхности мицеллы [76, 77]. В результате этого облегчается подход к рециклизуемому 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-формилиндола [79].

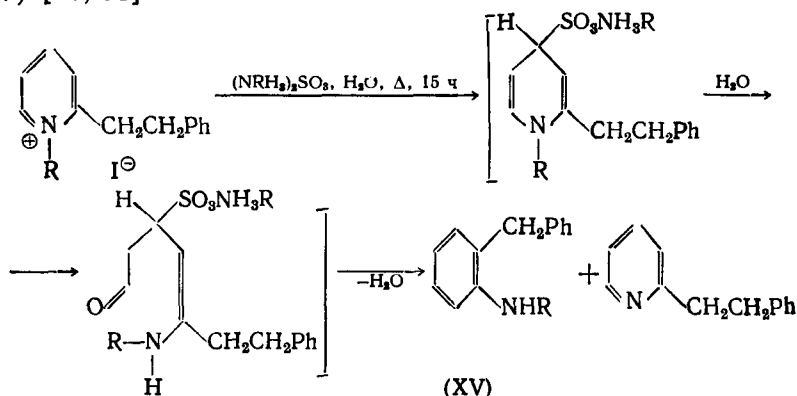


Соли алкилпиридиния в условиях реакции Коста-Сагитуллина образуют ариламины [82].



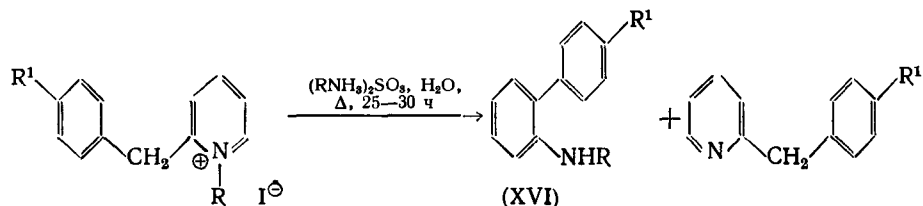
R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Alk.

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



(XV)

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



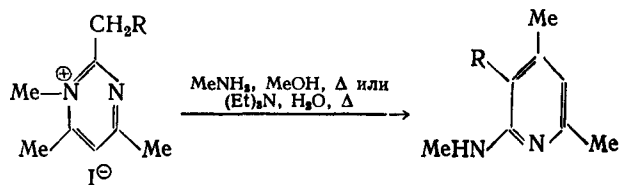
(XVI)

R = Alk. R<sup>1</sup> = H, Et, Ac.

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

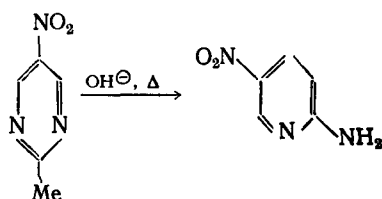
Если заместители R в солях пиридиния и у сульфита алкамина различны, то на стадии раскрытого цикла может идти переаминирование. Выходы бифенильных продуктов рециклизации (XVI) уменьшаются с увеличением объема N-алкильной группы, введением заместителей в α и β положения пиридинового ядра, затрудняющих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

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

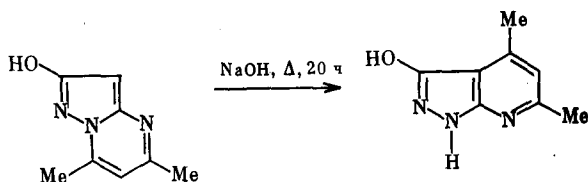
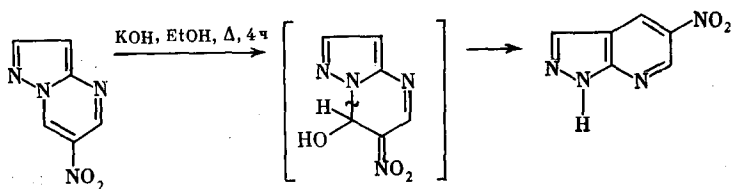


R = Ph, COOEt

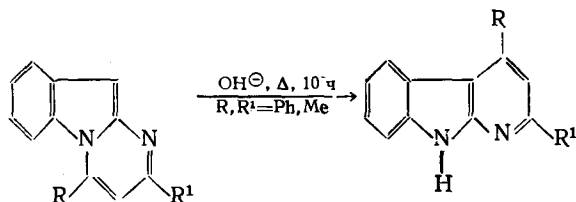
Нитрогруппа в пиридиновом кольце облегчает эти реакции и рециклизация 2-метил-4-нитропиридина возможна без получения четвертичной соли [90].



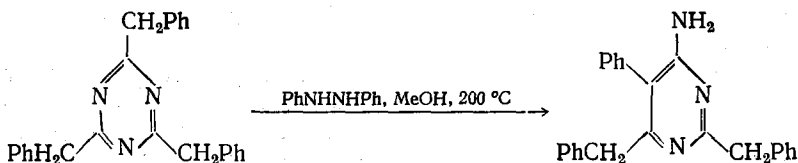
Конденсированные системы — пиразоло[1,2*a*]пиримидины — рециклируются при нагревании со щелочью в пиразоло[3,4*b*]пиридины. Наличие нитрогруппы в исходном соединении облегчает течение реакции [91].



Пиримидо[1,2*a*]индолы при кипячении в щелочи превращаются в  $\alpha$ -карболины [92].

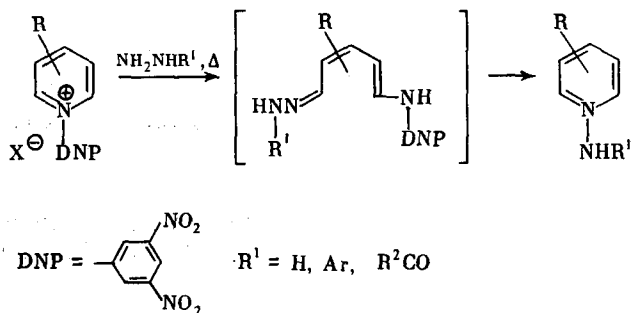


Перегруппировку Коста-Сагитуллина напоминает превращение 2,4,6-трибензил-1,3,5-триазина в производное пиримидина при нагревании с гидразобензолом в метаноле [93].



#### IV. РЕЦИКЛИЗАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ГИДРАЗИНОЛИЗА

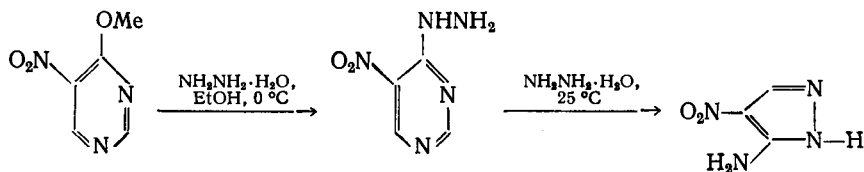
Взаимодействие пиридинов, активированных донорно-акцепторными заместителями или переведенных в четвертичные соли с гидразином [7, 13], идет с рециклизацией пиридинового кольца в *N*-аминопиридиниевое.



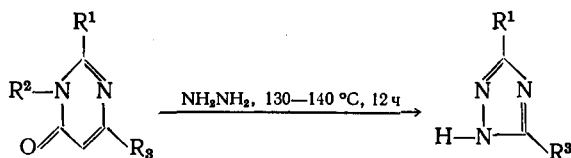
Большее число работ посвящено гиразинолизу производных пиримидина [35, 90, 94—104], в основном, до пиразолов [90, 94—104] и 1,2,4-триазолов [35, 95, 102].

Если в пириимидиновом 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.

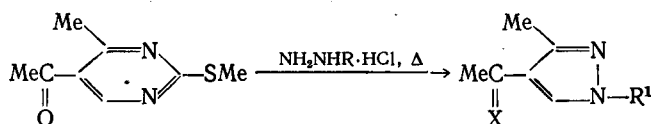
4-Метокси-5-нитропиримидин с гидразингидратом в спирте при  $0^{\circ}\text{C}$  образует 4-гидразино-5-нитропиримидин, который при комнатной температуре и избытке гидразингидрата превращается в 3-амино-4-нитропиразол [96].



При отсутствии нитрогруппы аналогичные реакции идут выше  $100^{\circ}$  [102].



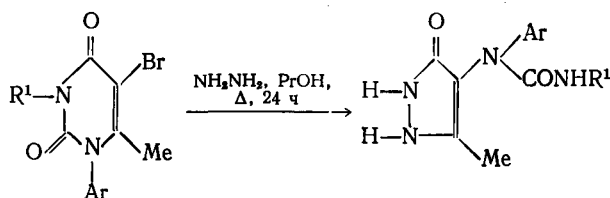
Нагревание 5-ацетил-4-метил-2-метилтиопиримидина с хлоргидратами гидразинов приводит к производным пиразола [101].



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

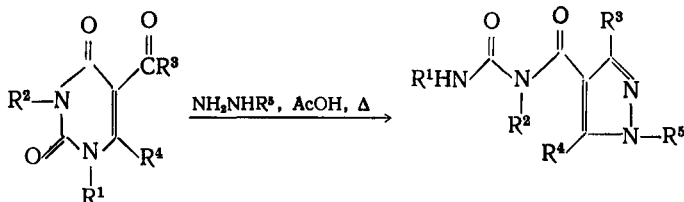
$\text{X} = \text{O}, \text{NH}_2; \text{R}^1 = \text{R}, \text{H}$

1,3-Дизамещенные 1-арил-5-бром-6-метилурацилы при нагревании с гидразином в изопропанолe рециклизуются в 4-замещенные 3-пиразолонны [97, 98].



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

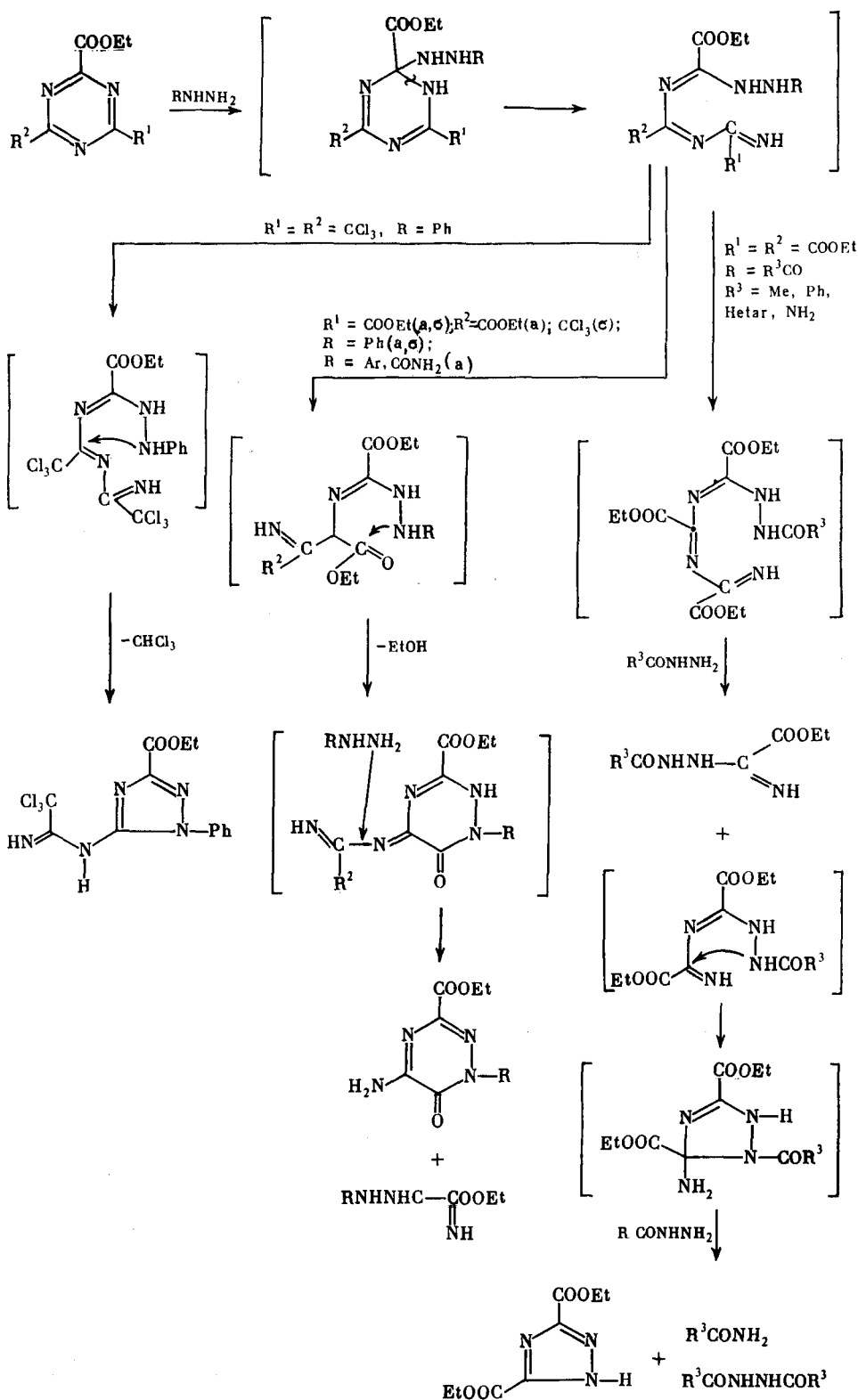
Гидразинолиз производных урацила в уксусной кислоте также приводит к пиразолам [99, 100].



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

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

ные 1,2,4-триазины 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-



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

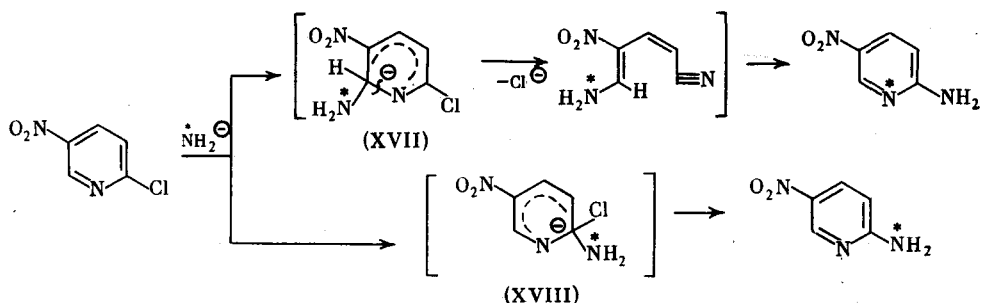
## V. РЕАКЦИИ С АМИДАМИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ В ЖИДКОМ АММИАКЕ

Взаимодействие азотсодержащих гетероциклов с амидом калия в жидком 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  $S_N$  АЕ-, так и по  $S_N$  АNRORC-механизмам.

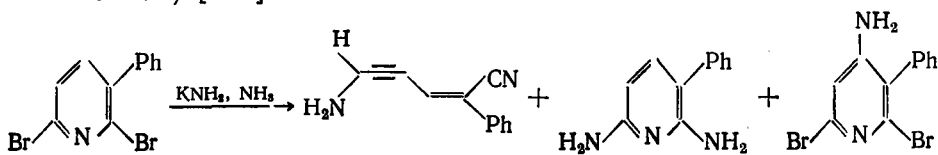
Если взаимодействие сопровождается рециклизацией, то продуктом реакции могут быть как исходный («вырожденная рециклизация») [6], так и трансформированный гетероциклы. Вырожденные рециклизации обнаруживают с помощью метки  $^{15}\text{N}$  в амиде калия или гетероцикле [104, 115—119, 126, 131].

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

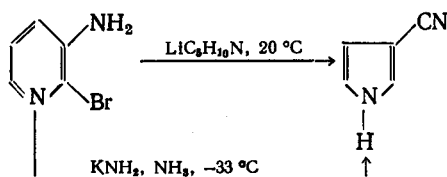
2-Хлор-5-нитропиридин с амид-анионом образует два  $\sigma$ -комплекса (XVII) и (XVIII), причем нитрогруппа в орто-положении способствует разрыву связи C(2)—N(1), и образующийся интермедиат циклизуется в 2-амино-5-нитропиридин. Второй  $\sigma$ -комплекс (XVIII) отщепляет хлорид-анион и также превращается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



В тех же условиях для 2,6-дибром-3-фенилпиридина возможно образование трех продуктов: ациклического, 2,6-диамино-3-фенилпиридина ( $S_N$  АNRORC-механизм) и 4-амино-2,6-дибром-3-фенилпиридина ( $S_N$  АЕ-механизм) [111].



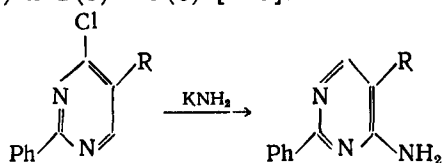
3-Амино-2-бромпиридин с амидом калия в жидком аммиаке при  $-33^\circ\text{C}$  или с пиперидином лития при  $20^\circ\text{C}$  превращается в 3-цианопирол [114].





В пиридинах, так же как и в пиридинах, взаимодействие с амидом калия в жидком аммиаке может происходить с «вырожденными рециклизациями» [115—127]. Ход реакций, в основном, определяется строением исходного пиридина.

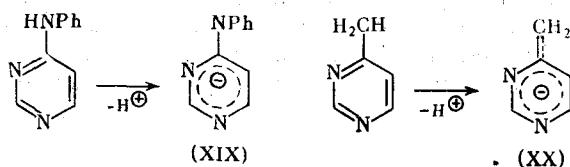
5-Замещенные 2-фенил-4-хлорпириимидины образуют  $\sigma$ -комплексы с амид-анионом по положениям 4 и 6, положение 2 пространственно затруднено. При размыкании пириимидинового цикла соответственно рвутся связи C(4)—C(5) и C(5)—C(6) [120].



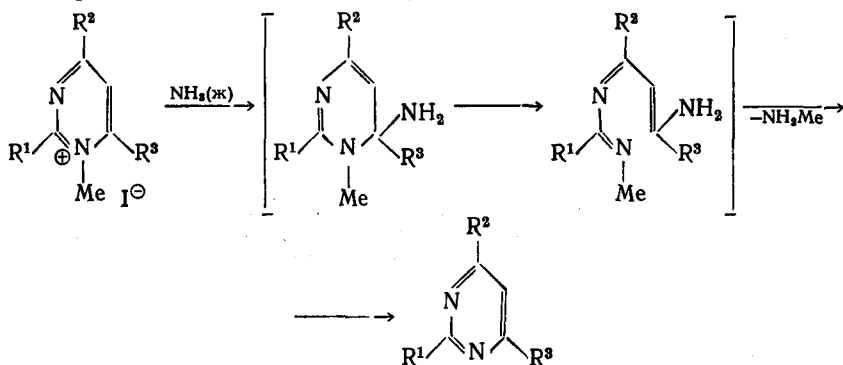
R = OMe, SMe, Ph, OEt.

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

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



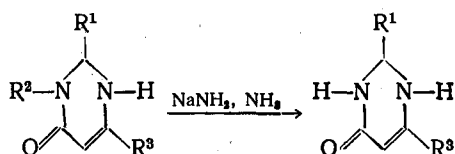
В жидком аммиаке по  $S_N$  ANRORC-механизму может происходить дезалкилирование солей N-алкилпириимидиния [79, 124].



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, Me.

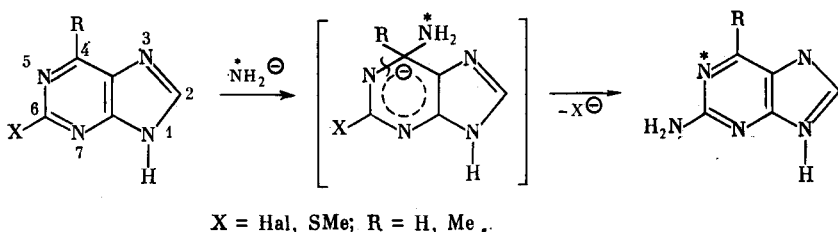
Тетрафторборат 1,3-диэтил-4-оксо-6-этокси-3,4-дигидропириимидиния в жидком аммиаке дезалкилируется до 4-оксо-3-этил-6-этиламино-3,4-дигидропириимидина [125].

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

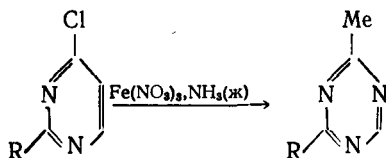


R<sup>1</sup> = *iso*-Pr, Ph; R<sup>2</sup> = H, Me, Et; R<sup>3</sup> = Me, Et.

Реакции 2-замещенных пуринов с амидами калия или натрия в жидком аммиаке сопровождаются образованием  $\sigma$ -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.



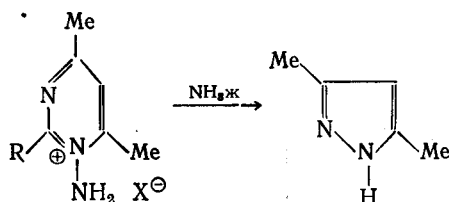
При рециклизации пиримидинов в жидком аммиаке могут получаться 1,3,5-триазины [128] и пятичленные азотсодержащие циклы [129].



$R = \text{Alk}, \text{Ph}, \text{N}(\text{Me})_2$

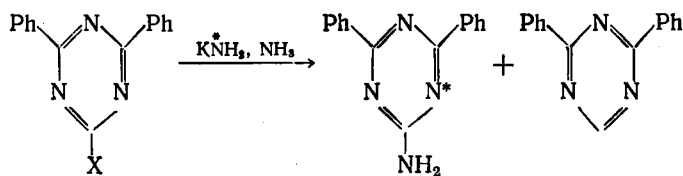
С помощью  $^{14}\text{C}$  метки установлено, что в кольце пиримидина рвется связь  $\text{C}(5) - \text{C}(6)$  [128].

N-Аминопиримидиниевые соли превращаются в жидком аммиаке в 3,5-дизамещенный пиразол [129].



$R = \text{H}, \text{Me}.$

Взаимодействие замещенных 1,3,5-триазинов с амидом калия в жидком аммиаке 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].



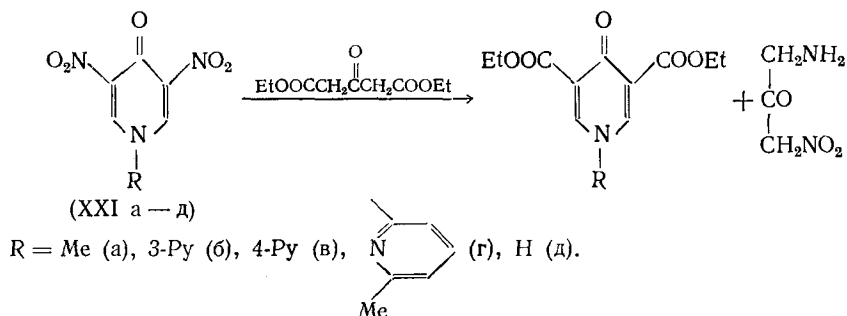
$X = \text{H}, \text{Cl}, \text{SMe}.$

## VI. ПРЕВРАЩЕНИЯ С СН-КИСЛОТАМИ И АМБИДЕНТНЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

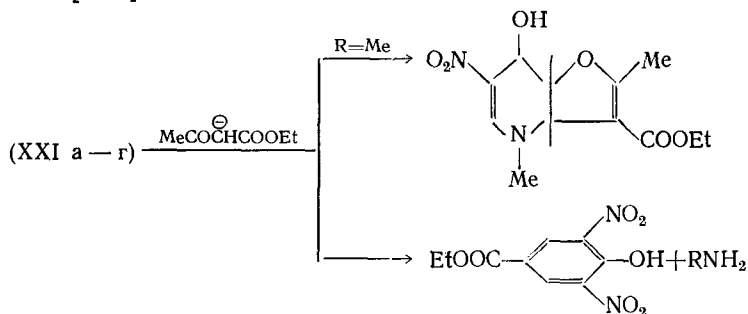
Ранее считалось, что общий механизм взаимодействия азотсодержащих  $\pi$ -дефицитных гетероциклов с анионами СН-кислот или амбидентных нуклеофилов состоит в присоединении аниона к гетероциклу с образованием комплекса Мейзенгеймера, раскрытии гетероцикла и замыкании нового цикла с заменой части циклических 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  $\sigma$ -аддукты труднее, так как они нестабильны и термодинамически благоприятно их дальнейшее превращение: раскрытие кольца и быстрая циклизация.

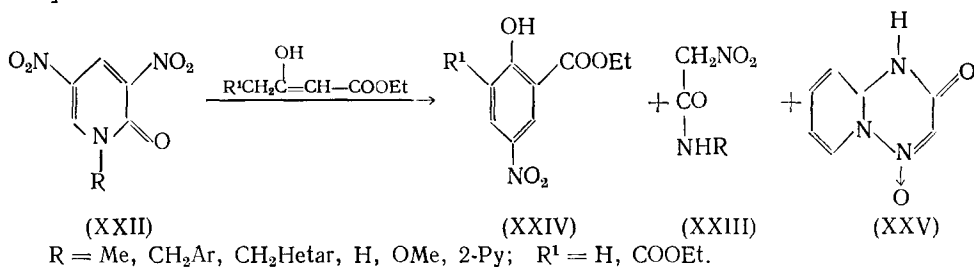
1-Замещенные 3,5-динитро-4-оксо-1,4-дигидропиридины (XXIa—д) с диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты образуют 1-замещенные 3,5-диэтоксикарбоил-4-оксо-1,4-дигидропиридины (выходы 58—85%) и 3-амино-1-нитропропанон-2 [133, 134].



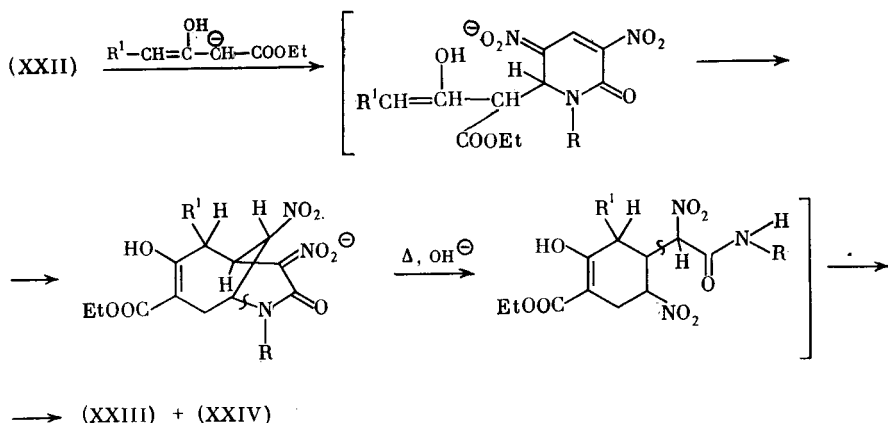
Взаимодействие (XXIa—г) с натриевым производным ацетоуксусного эфира в спирте зависит от заместителя R при атоме азота в (XXIa—г). Для электронодонорного R=Me (XXIa) продуктом реакции является фурано[2,3в]пиридин. В случае электроноакцепторных заместителей (XXIб—г) продукт реакции — этиловый эфир 3,5-динитро-4-оксibenзойной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



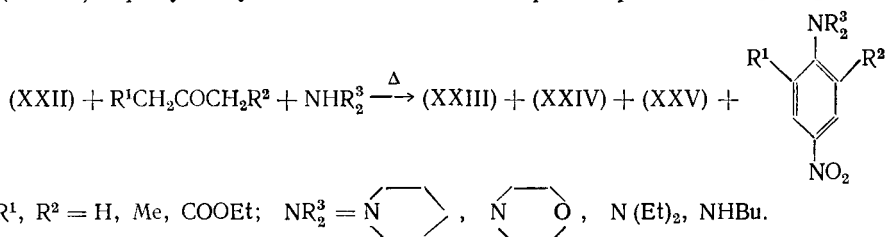
Взаимодействие 1-замещенных 3,5-динитро-2-оксопиридинов (XXII) с натриевыми производными ацетоуксусного эфира (R<sup>1</sup>=H) и диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты (R<sup>1</sup>=COOEt) в пиридине приводит в зависимости от характера заместителей R и R<sup>1</sup>, к N-замещенным  $\alpha$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



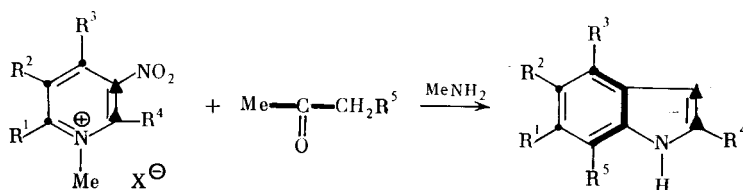
Превращение пиридонов-2 (XXII) в пара-нитрофенолы (XXIV) возможно идет через анионный  $\sigma$ -аддукт, а затем через бициклическое производное по схеме [134—137]:



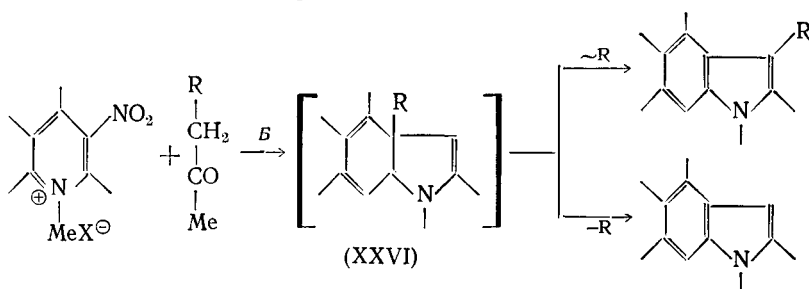
При взаимодействии пиридона-2 (XXII) с кетонами в присутствии аминов может происходить конденсация аминов с кетонами и дальнейшая реакция получающегося активированного енамина с пиридоном (XXII). Поэтому в продуктах реакции наряду с производными пара-нитрофенола (XXIV) присутствует N-замещенный пара-нитроанилин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

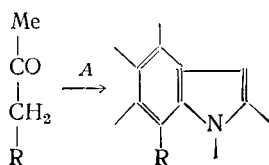


Недавно обнаружено, что соли 3-нитропиридиния при действии кетонов в присутствии аминов превращаются в производные индолов [138, 139]. Специально разработанная спектральная методика позволила установить строение образующихся продуктов и предложить структурные правила построения молекулы индола («дизайн»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



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

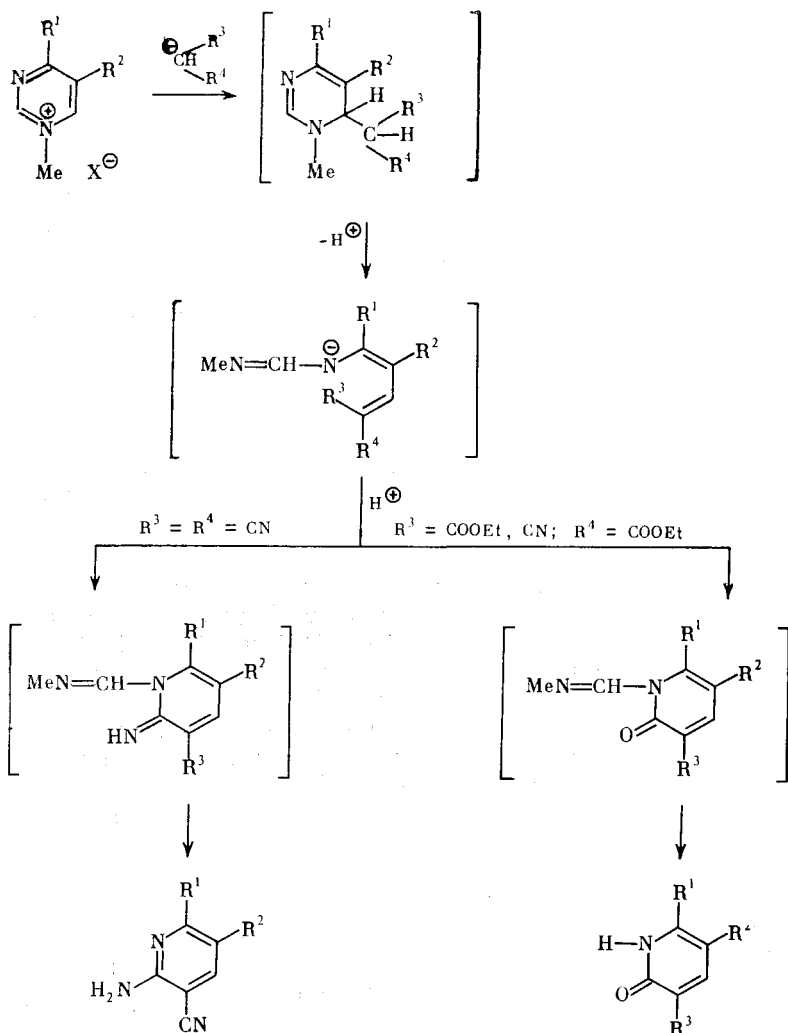




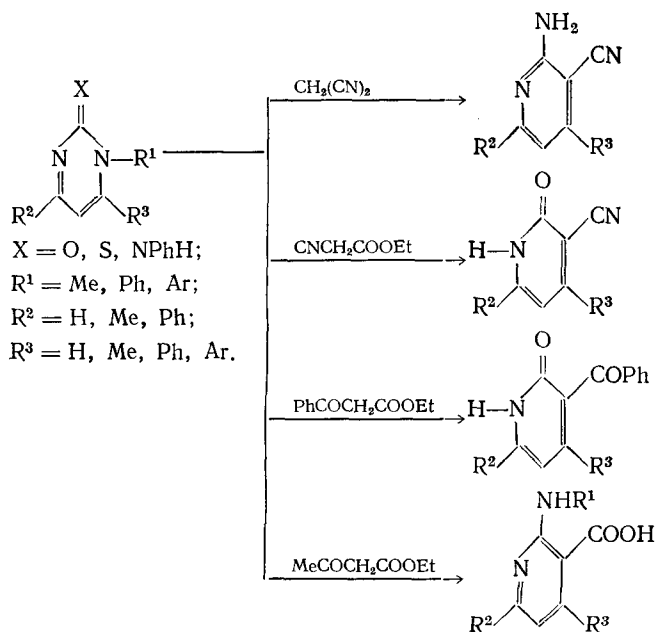
Путь А приводит к индолам нормального строения. В случае пути В интермедиат (XXVI) может ароматизироваться за счет миграции R или за счет его отщепления.

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

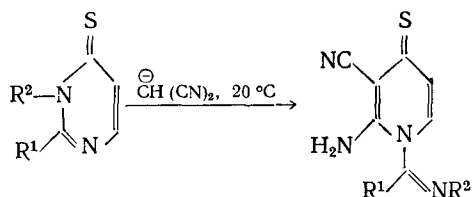
Известно большое число рециклизаций пиримидинового кольца при действии СН-кислот и амбидентных нуклеофилов [144—172]. Для облегчения этих реакций пиримидиновые производные обычно активируют переводом в четвертичные соли [145], которые при взаимодействии с натриевыми производными малонового эфира, малондинитрила или циануксусного эфира превращаются в замещенные пиридины за счет замены N(1)—C(2) фрагмента пиримидиновой системы на двууглеродный фрагмент СН-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-дигидропиримидонов при комнатной температуре в присутствии этилата натрия с соединениями, имеющими активную метиленовую группу, приводит к пиридинам [146]. При этом рвется связь С(6)—N(1) в исходном пириимидине, а выходы производных пиридина определяются стерическими затруднениями в образовании  $\sigma$ -комплекса с СН-кислотой по положению 6 пиридинового цикла.



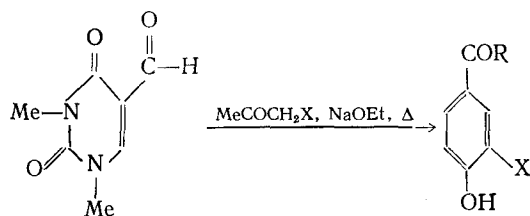
Для 2,3-диарилзамещенных 4-тио-3,4-дигидропиримидинов взаимодействие с малондинитрилом в присутствии этилата натрия также идет с образованием производных пиридина. Из-за стерических факторов СН-кислота присоединяется по С(4) пиридинового ядра и рвется связь С(4)—N(3) пиридинового цикла [147].



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

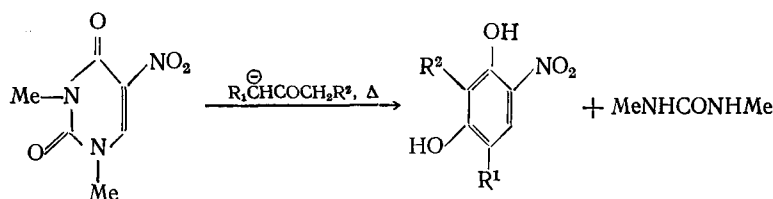
Если фрагмент N(1)—C(2)—N(3) пиридинового ядра замещается на остатки С—С—С или С—С—N амбидентных нуклеофилов, то в первом случае образуются производные бензола [144, 148—152], а во втором — производные пиридина [144, 148, 151, 153].

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



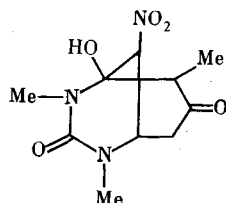
$X = COMe, CONH_2, Ph, COOEt;$   $R = OEt, NHMe.$

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

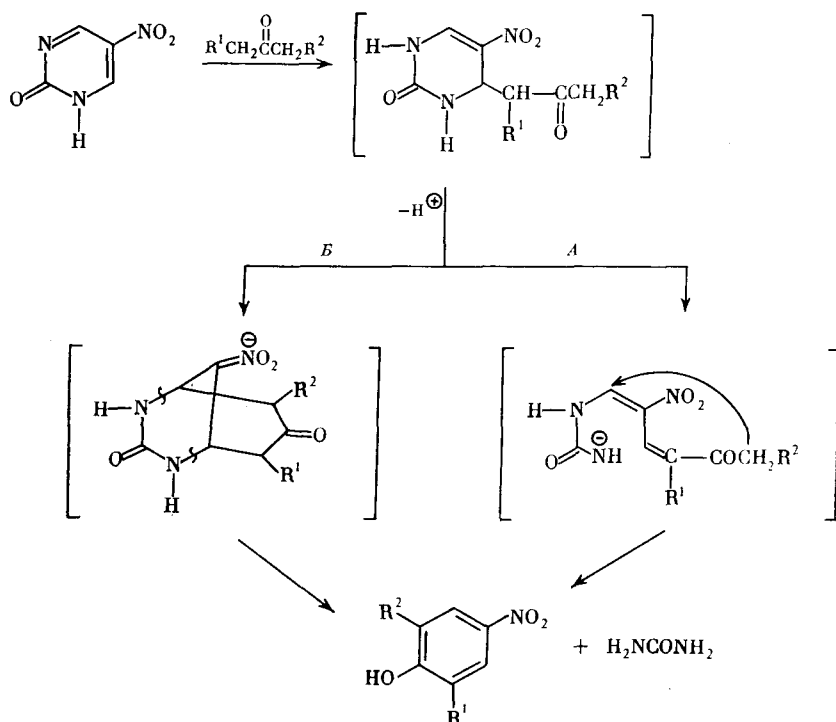


$R^1 = \text{COOEt, H, Me; } R^2 = \text{H}$

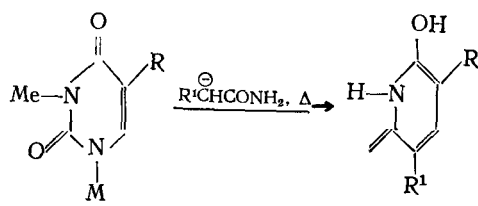
Для несимметричнозамещенного кетона ( $R^1 = \text{Me, } R^2 = \text{H}$ ) из-за возможности образования  $\sigma$ -комплексов по разным  $\text{CH}$ -группам образуется смесь двух конечных продуктов [150]. В случае бутанона из реакционной массы выделен бициклический продукт.



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 А) и через образование бициклической структуры с последующим отщеплением от нее производного мочевины (путь Б) [151].

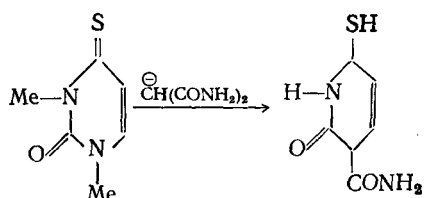


Реакции 1,3-диметилурацилов с  $\alpha$ -замещенным ацетамидом в спиртовом этилате натрия приводят к производным пиридина [148, 149, 152, 153].

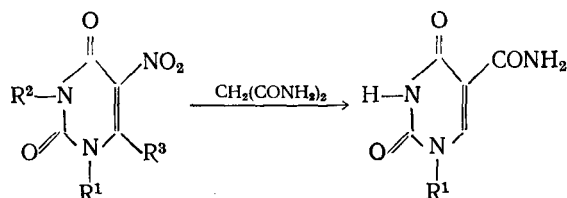


$R = \text{H, Me, CN, F, } \text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ ;  $R^1 = \text{CONH}_2, \text{CN, COMe, Ph.}$

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

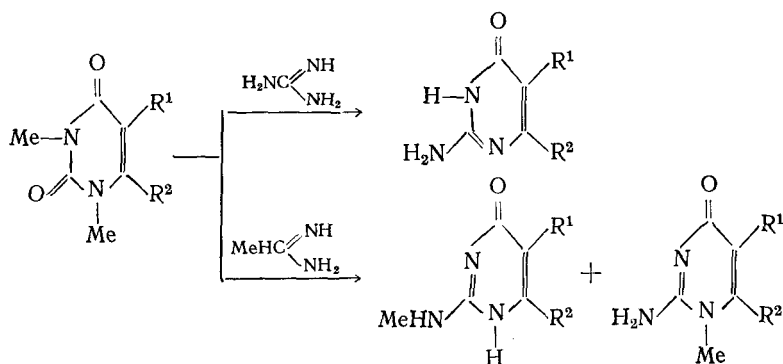


Взаимодействие 5-нитроурацилов с малондиамидом в спиртовом этилате натрия приводит к 5-карбоксамидоурацилам [154, 155]. В этом случае остаток  $\text{C}—\text{C}—\text{N}$  нуклеофила заменяет  $\text{C}(5)—\text{C}(4)—\text{N}(3)$  пириимидинового цикла. Когда заместители у атомов азота урацила  $R^1=R^2=H$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



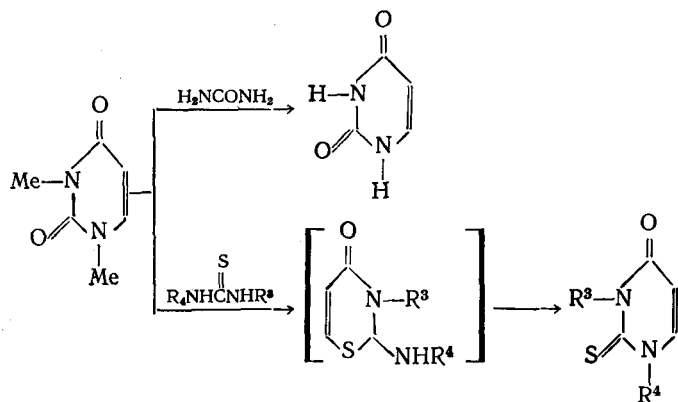
$R^1, R^2 = \text{H, Me, C}_6\text{H}_{11}$ ;  $R^3 = \text{H, Me.}$

Когда  $\text{N}(1)—\text{C}(2)—\text{N}(3)$  фрагмент пириимидина замещается на  $\text{N}—\text{C}—\text{N}$  фрагмент нуклеофила происходит «вырожденная рециклизация» [6]. В качестве нуклеофилов используют производные гуанидина, мочевины, тиомочевины. Подобные превращения пириимидиновых оснований используют в химии нуклеиновых кислот [144, 148, 149, 156, 157].



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

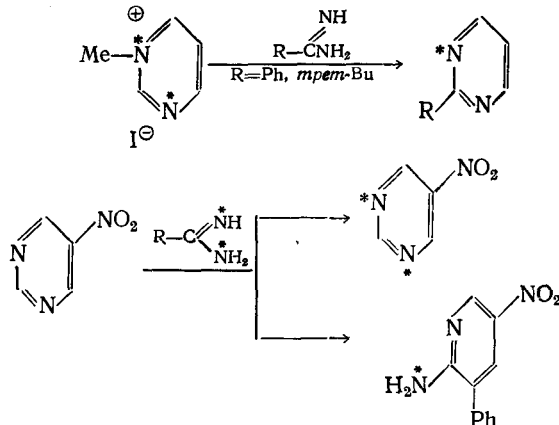




$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me};$   
 $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{F}.$

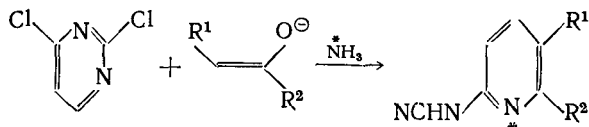
6-Метилурацильные производные ( $\text{R}^2 = \text{Me}$ ) не вступают в реакцию с мочевиной из-за невозможности образования комплекса Мейзенгеймера по положению 6. Электроноакцепторные заместители в положении 5 пиримидина облегчают реакцию [157].

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



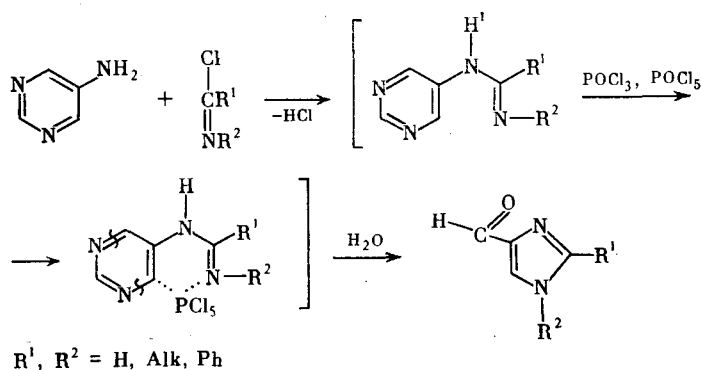
$\text{R} = \text{Ph}, \text{tperm-Bu}, \text{Me}$

Взаимодействие 2,4-дихлорпиримидина с енолятами калия кетонов в жидком аммиаке приводит к рециклизации в 2-цианопиридин. При этом фрагмент  $\text{N}(1)-\text{C}(2)-\text{N}(3)$  пиримидинового ядра замещается на фрагмент  $\text{C}-\text{C}$  кетона и атом азота аммиака (доказано с помощью  $^{15}\text{NH}_3$ ) [162].

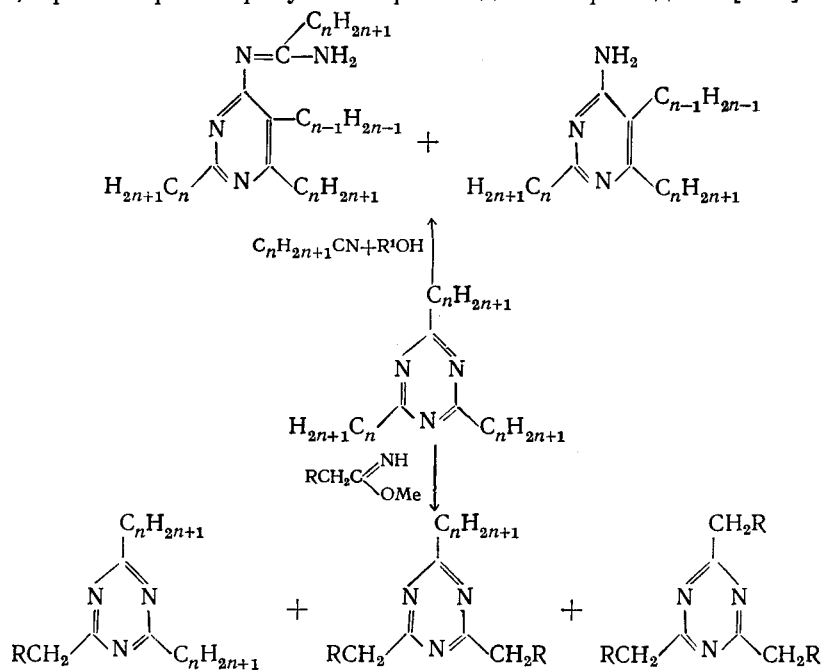


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{H}.$

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].



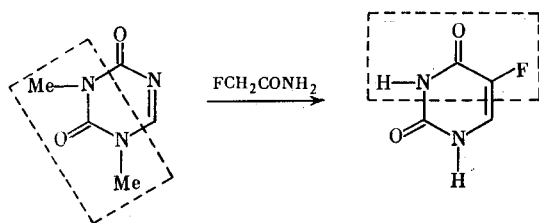
Взаимодействие 2,4,6-триалкил-1,3,5-триазинов с нитрилами в спирте при 100—150°С под давлением осуществляется, по-видимому, за счет превращения нитрила в иминоэфир, который замещает часть молекулы триазина, причем продукт реакции может взаимодействовать со следующей молекулой имидата и возможно получение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



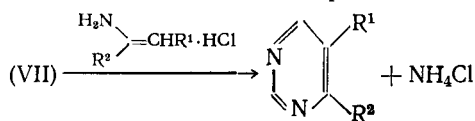
$n = 1, 2$ ;  $\text{R} = \text{Me, Ph, Ar, Hetar}$ ;  $\text{R}^1 = \text{H, Me, Et}$ .

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  $\text{N}-\text{C}-\text{N}$  1,3,5-триазина на фрагмент  $\text{C}-\text{C}-\text{N}$  нуклеоида с образованием 5-фторурацила. Реакция идет по  $\text{S}_\text{N}$  ANRORC-механизму [167].

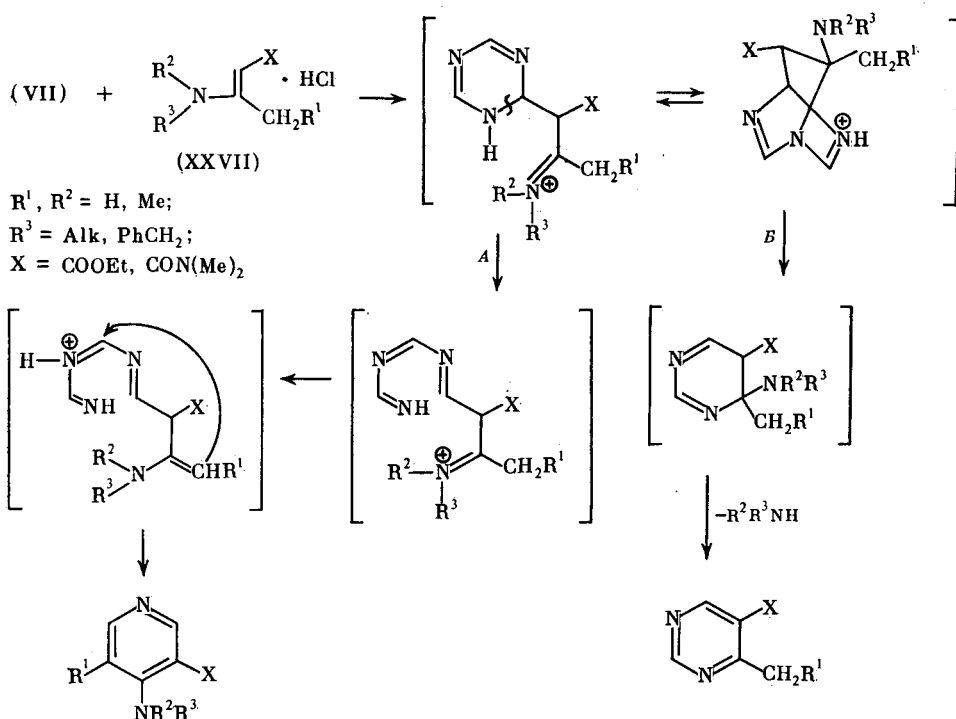


Нагревание 1,3,5-триазина (VII) с хлоргидратом активированного енамина приводит к 4,5-дизамещенным пиридинам [168].



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

Однако при кипячении (VII) в ацетонитриле с хлоргидратом енаминкетона (XXVII) пириридиновые 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  $\beta$ -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 ( $S_N$  ANRORC-механизм) превращается в производное пиридина, а другой по пути В вступает в обратную реакцию Дильса-Альдера с образованием производного пиридина [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. Ван дер Плас Н. С. // 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. Страдынь 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., Sourbats 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. V. 92. 146754.
17. Tanaka S., Wachi K., Terada A.//Chem. Pharm. Bull. 1980. V. 28. P. 2083.
18. Sodom R. S., Otter B. A.//Nucleosides, Nucleotides. 1986. V. 5. P. 385.
19. Довженко С. А., Позмогова Г. Е., Есипов С. Е. и др.//Антибиотики и мед. биотехнология. 1986. Т. 31. С. 258.
20. Шоринев С. В., Есипов С. Е., Якушкина Н. И. и др.//Химия гетероцикл. соединений. 1987. С. 1252.
21. Граник В. Г., Кайманакова С. И.//Там же. 1983. С. 816.
22. Ершов Л. В., Граник В. Г.//Там же. 1985. С. 646.
23. Граник В. Г., Соичева Е. О., Соловьева Н. П.//Там же. 1980. С. 416.
24. Граник В. Г., Соичева 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. Ершов Л. В., Тугушева 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 гетероцикл. 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., Safonova 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., Shöuholzer 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 гетероцикл. 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. Matsamura E., Kobayashi T., Masahiro A. et al.//Bull. Chem. Soc. Japan. 1984. V. 57. P. 1961.
50. Kreutzberger A., Kreulsberger 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. V. 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., Koeppe H.//Z. Chem. 1982. V. 22. S. 445.
59. Ступникова Т. В., Земский Б. П., Сагитуллин Р. С., Кост А. Н.//Химия гетероцикл. соединений. 1982. С. 291.
60. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П.//Там же. 1978. С. 1141.
61. Вацуро 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 Kogakuku 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 гетероцикл. 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 гетероцикл. 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., Марштина В. П.//Там же. 1983. С. 246.
78. Шкиль Г. П., Христомолова 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. Кириладзе А. Р., Ступникова Т. В., Ключев Н. А., Баранов С. Н.//Там же. 1983. С. 1135.
82. Сагитуллин Р. С., Луговик Б. А., Шкиль Г. П., Жилева 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 гетероцикл. 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., Таричева О. П.//Химия гетероцикл. 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 гетероцикл. 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 гетероцикл. 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 Luus 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., Grotenhuis 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 B.//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., Jongejan 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 гетероцикл. 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., Юровская М. А., Бундель Ю. Г.//Химия гетероцикл. соединений. 1987. С. 134.
140. Юровская М. А., Чертков В. А., Афанасьев А. З. и др.//Там же. 1985. С. 509.
141. Юровская М. А., Бхаумик М., Бундель Ю. Г.//Вестн. МГУ. Т. 26. С. 490.
142. Юровская М. А., Афанасьев А. З., Чертков В. А.//Химия гетероцикл. соединений. 1987. С. 1625.
143. Юровская 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 S.*//*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