

Э. М. Гизатуллина, В. Г. Карцев

АННЕЛИРОВАНИЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНОГО ЯДРА НА ОСНОВЕ α -ГИДРАЗИНОЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И ИХ ГИДРАЗОНОВ

(ОБЗОР)

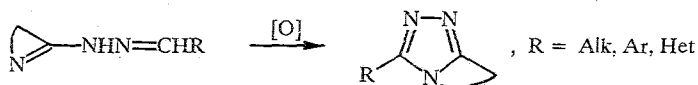
Обобщены литературные данные по методам синтеза аннелированных 1,2,4-триазольных систем на основе α -гидразинозамещенных гетероциклов и их гидразонов, вкратце рассмотрены химические свойства и биологическая активность.

Аннелированные 1,2,4-триазольные системы могут быть получены на основе α -гидразинозамещенных гетероциклов и их гидразонов под действием различных реагентов.

Широко применяется реакция α -гетарилгидразинов с карбоновыми кислотами, ортоэфирами и другими производными карбоновых кислот [1—3]. Впервые эта реакция была осуществлена Марквальдом и Мейером в 1900 г. [4]. Как правило, циклизация происходит при кипячении в избытке реагента с образованием промежуточных ацилпроизводных [5].



Другой метод — окислительная циклизация гетероциклических гидразонов альдегидов под действием различных окисляющих агентов, среди которых наиболее широко используются неорганические окислители (тетраацетат свинца [6, 7], ацетат ртути(II) [8, 9], хлорид железа(III) [10]) и бром в присутствии ацетата натрия [11—13]. Эта реакция, впервые описанная Бовером и Дойлем в 1957 г. [14], затем была осуществлена в большом ряду азагетероциклов [15—20].



Имеются также данные о фотоокислении гидразонов [21], об электрохимическом методе синтеза аннелированных систем [22], об окислении гидразонов перекисью бензоила [23] и другими органическими окислителями, например нитробензолом [10, 24]. В литературе широко представлены исследования механизма [7, 25, 26] и кинетики [27, 28] данных реакций, а также проведен многосторонний анализ биологической активности аннелированных 1,2,4-триазольных систем [29—32].

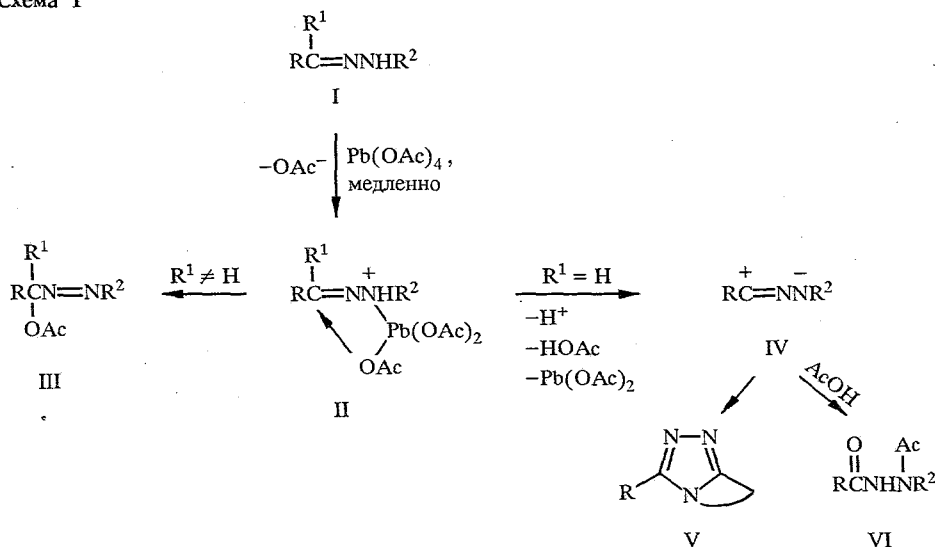
1. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРАЗОНОВ

1.1. Окисление гетарилгидразонов тетраацетатом свинца и другими неорганическими окислителями

Циклизация замещенных гетарилгидразонов под действием тетраацетата свинца широко используется для синтеза аннелированных 1,2,4-триазольных соединений [6, 33, 34].

Реакция $Pb(OAc)_4$ с замещенными гидразонами I представлена на схеме 1. Кетогидразоны образуют азоацетаты III, а альдегидгидразоны могут приводить к ацилгидразинам типа VI [35, 36]. Когда заместителем R^2 является 2-гетероциклическая группа, может проходить циклизация в результате дегидрирования альдегидгидразонов.

Схема 1



Был предложен [37—39] свободнорадикальный механизм реакции с гидразонами кетонов, однако попытки доказать образование радикалов в этой системе оказались безуспешными [40]. Систематические кинетические исследования процесса окисления $Pb(OAc)_4$ гетероциклических гидразонов альдегидов [27, 28] и арилгидразонов кетонов [40] свидетельствуют в пользу полярного механизма реакции. Эти процессы являются реакциями второго порядка: первого порядка и по гидrazону, и по $Pb(OAc)_4$. Авторы [41] полагают, что реакция в большинстве случаев включает электрофильную атаку $Pb(IV)$ по аминному атому азота гидразонной системы с образованием интермедиата типа II (схема 1), хотя место первоначальной атаки для всех случаев не установлено. Это подтверждается также выгодностью пятичленного переходного состояния интермедиата II для процесса миграции ацетоксигруппы по сравнению с трехчленным в случае первоначальной атаки $Pb(IV)$ по метиновому атому углерода [6].

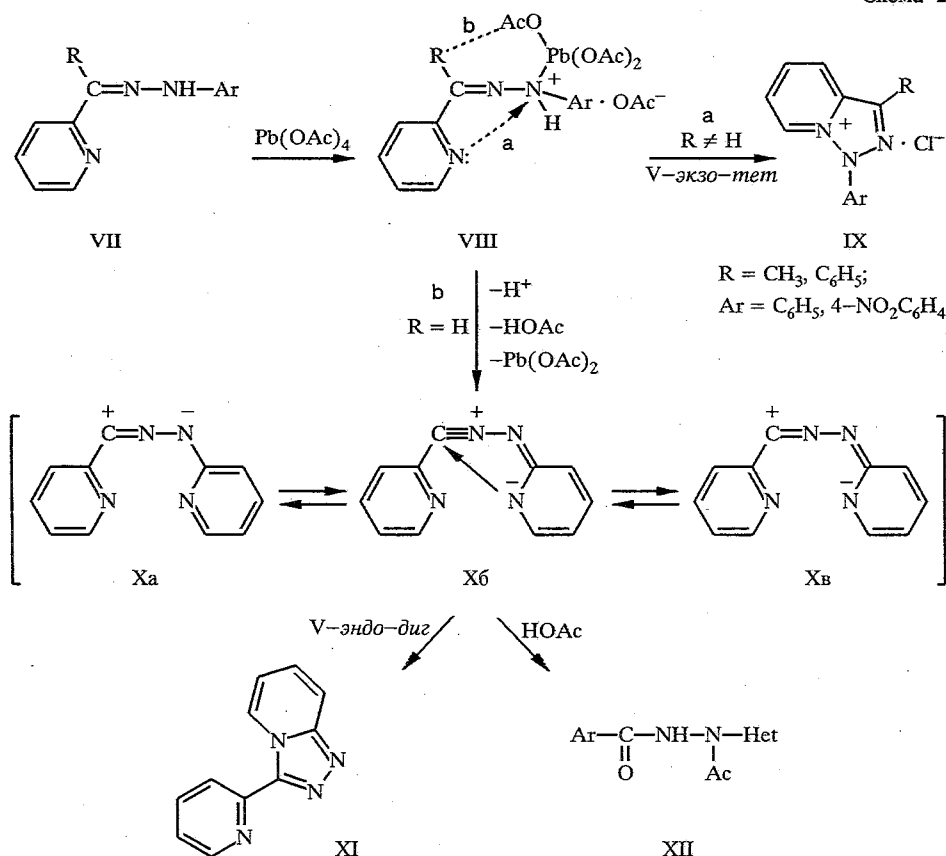
Индуктивный эффект положительно заряженного аминного атома азота увеличивает чувствительность метинового атома углерода к нуклеофильной атаке, способствуя образованию азоацетата типа III при внутримолекулярном переносе ацетоксигруппы, а также промежуточного нитрилимина IV при элиминировании атома водорода метинового фрагмента.

Нитрилиминовые интермедиаты типа IV были впервые зарегистрированы в реакциях с альдегидгидразонами в виде аддуктов с акрилонитрилом [25], позднее присутствие этих интермедиатов в реакции было полностью подтверждено [26, 42, 43].

Окисление $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ гетероциклических гидразонов может проходить с образованием различных циклических продуктов в зависимости от строения субстрата. Кроме упомянутой выше циклизации до аннелированных 1,2,4-триазолов окисление может приводить к аннелированным системам 1,2,3-триазолия при наличии 2-гетероциклического заместителя при метиновом атоме углерода гидразона [44] (схема 2).

Было показано [9], что направление циклизации не зависит от *E*- или *Z*-геометрии субстрата, а полностью определяется характером метинового заместителя *R* и строением аминной части гидразона. Для арилгидразонов гетероциклических кетонов VII (*R* = Me, Ph) характерна 5-экзо-*тет*-циклизация (путь *a*) с образованием соответствующих солей 1,2,3-триазолия IX (используется эмпирическое правило Болдуина для замыкания цикла [45]).

Схема 2



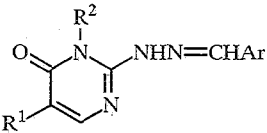
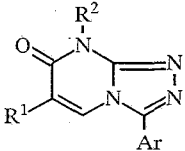
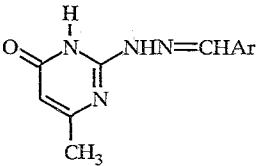
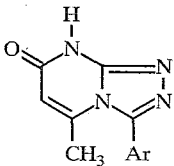
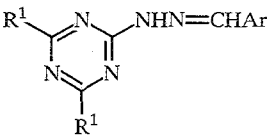
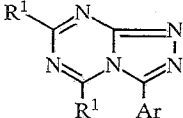
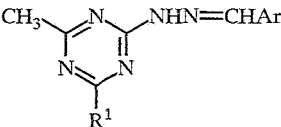
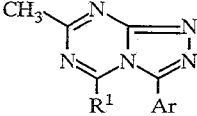
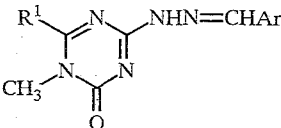
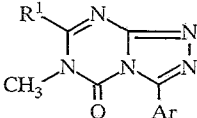
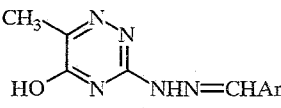
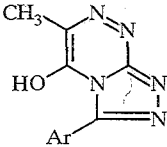
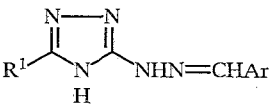
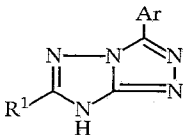
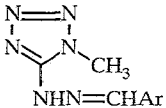
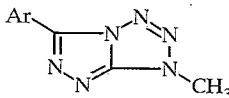
Окисление гетарилгидразонов альдегидов VII (*R* = H) включает дегидрирование до нитрилимину X и 5-эндо-диг-циклизацию 1,5-диполярной формы интермедиата вследствие нуклеофильной атаки кольцевым атомом азота метинового углерода гидразона, что приводит к аннелированным 1,2,4-триазольным системам XI [9, 46]. Возможно также образование побочных продуктов ацетоксилирования XII в результате взаимодействия нитрилимину с растворителем.

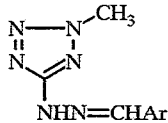
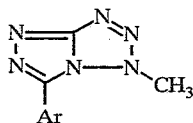
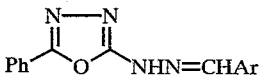
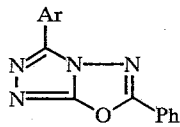
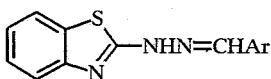
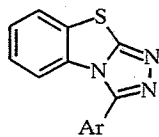
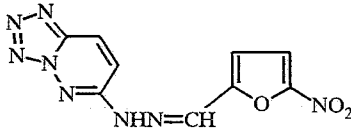
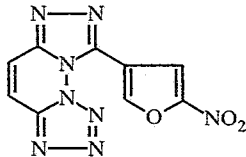
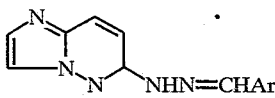
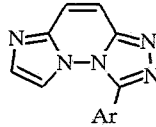
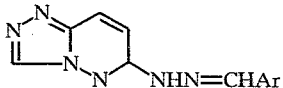
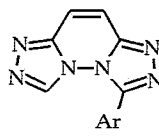
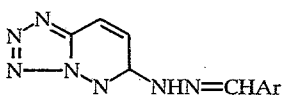
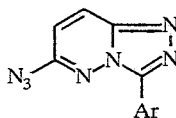
Существует всего несколько примеров первой реакции (путь *a*) [9], другая реакция (путь *b*) широко используется в органическом синтезе [16–20].

Общий характер циклизации гидразонов под действием $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ иллюстрирует таблица, в которой собран целый ряд гетероциклических систем, полученных этим методом.

Примеры синтеза аннелированных гетероциклических систем на основе гетарилгидразонов альдегидов, циклизированных с тетраацетатом свинца

N	Гидразон ($\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$)	Продукт циклизации, ссылки
1		 $\text{R}^1 = \text{H}$ [7], $\text{R}^1 = \text{NO}_2$ [7, 14]
2		 [7, 9]
3		 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{NO}_2$ [47]
4		 [48]
5		 [48]
6		 [19]
7		 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ [14], $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ [49], $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{OH}$ [14]

8		 $R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ [50, 51], $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ [49, 50], $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ [49, 50]
9		[17] 
10		 $R^1 = \text{морфолин}$ [52], $R^1 = \text{H}$ [20]
11		 $R^1 = \text{H}$, OCH_3 [20]
12		 $R^1 = \text{CH}_3$, H [20]
13		[53] 
14		 $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ [15, 27, 28, 34, 54], $R^1 = \text{H}$, CH_3 [54]
15		[16, 55] 

16		[56]		*
17		[57]		*
18		[18]		*
19		[58]		
20		[59]		
21		[48]		
22		[60]		

*Побочный продукт; ацетоксилирование является основной реакцией.

Реакция всегда приводит к аннелированным триазологетероциклам, а циклизации, например, по атомам S или O в реакциях 17 и 18 (таблица) с образованием мезоионных систем не наблюдалось. Аннелированные гетероциклы с ненасыщенностью в голове моста, которые могли бы образоваться при циклизации по более дальнему положению гетероциклического заместителя, также не наблюдались [6].

Характер гетероциклического ядра гидразона играет большую роль в реакции циклизации. Наличие дополнительного атома серы или кислорода в потенциально возможном положении циклизации (реакции 17, 18) препятствует циклизации, вместо этого наблюдается конкурентный процесс ацетоксилирования гидразона и образуются только незначительные количества замещенных *s*-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]оксадиазола [57] и *s*-триазоло[4,3-*b*]бензотиазола [18]. Для получения этих соединений используются другие методы.

Когда вторым гетероатомом является атом азота, оба процесса конкурируют и преимущество того или другого зависит от строения гетероцикла. Например, для 1-алкилзамещенного тетразольного кольца отношение ацетоксилирования к циклизации ~2 : 1 [16], в то время как для 2-алкилтетразола доминирует процесс ацетоксилирования [33, 56], а для *s*-триазольного кольца наблюдается практически полная циклизация [27, 28].

В *s*-триазолил-5-гидразонах (реакция 14), где возможны два направления циклизации (по N₍₁₎ и N₍₄₎), реакция протекает исключительно с участием атома азота в положении 1 [34, 54] с образованием 3-арил-6-фенил-7Н-*s*-триазоло[4,3-*b*]-*s*-триазолов, что было подтверждено встречным синтезом [27, 28].

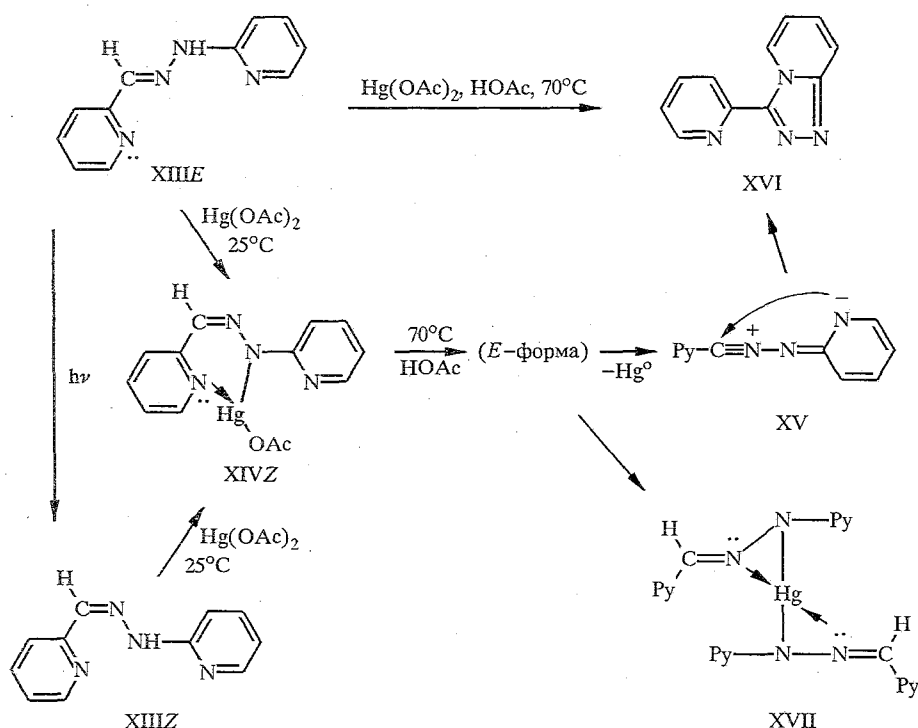
В общем при наличии альтернативных положений циклизации замыкание цикла протекает по самому нуклеофильному атому азота, например реакции 7 ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{OH}$), 9, 11 ($R^1 = \text{OCH}_3$), 13, 14. Однако отмечено исключение в реакции 11 ($R^1 = \text{H}$), где циклизация проходит по атому азота, удаленному от электронодонорной метильной группы, что, по-видимому, связано со стерическим влиянием этого заместителя [20].

В некоторых случаях, например реакции 8 и 13, в условиях синтеза может происходить изомеризация продуктов циклизации [50, 51, 53]. Такие изомеризации (перегруппировка Димрота) могут возникать под действием кислот, оснований или при термической обработке [50, 51, 61–64] (подробнее об этом см. раздел. 3).

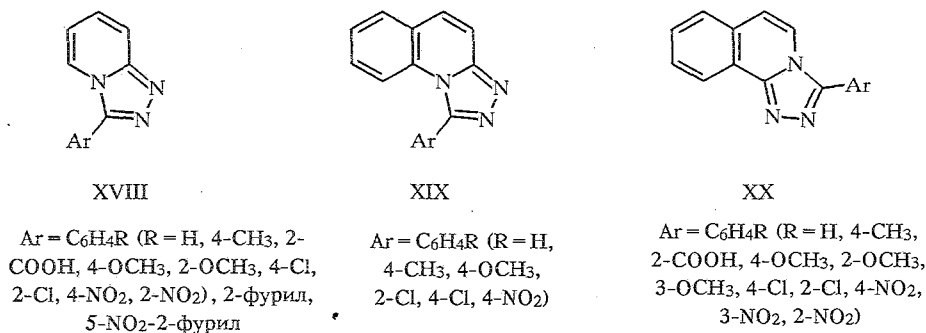
Также следует отметить, что аннелирование триазольного кольца с участием атома азота пиридазинового цикла (реакция 22, табл. 1) вызывает самопроизвольную валентную изомеризацию тетразоло[1,5-*b*]пиридазинов в соответствующие азидопиридазины [60, 65]. Подобная изомеризация, по-видимому, обусловлена электроноакцепторным влиянием π -избыточного аннелированного триазольного кольца, вследствие которого тетразольное кольцо становится нестабильным и перегруппировывается в электронодонорную азидогруппу [60].

Для окислительной циклизации гетероциклических гидразонов можно использовать также ацетат ртути(II) [8, 9] и хлорид железа(III) [10, 24, 47].

Окисление *E*-изомера 2-пиридилгидразона 2-пиридинкарбальдегида (XIII*E*) [8, 9] ацетатом ртути (схема 3) приводит к *s*-триазолопиридину XVI (37%) вместе с бис(гидразонат)ртутным соединением XVII [66] и металлической ртутью. В этой же реакции (при ~20 °C) был выделен N-металлоинтермедиат XIV Z (97%). По-видимому, лабильность этого интермедиата понижается в результате передачи электронов в координационную оболочку ртути пиридиновыми атомами азота. В отличие от тетраацетата свинца координационная оболочка в ацетате ртути(II) не завершена и может влиять на поведение реагента, вызывая *E*—Z-изомеризацию субстрата [8]. Далее наблюдается изомеризация обратно в *E*-форму. Таким образом, полная реакция окисления *E*-субстрата XIII *E* включает серию $E \rightarrow Z \rightarrow E$ -изомеризаций до начала циклизации. Конечная стадия, по-видимому, включает 5-эндо-диг-циклизацию промежуточного



нитрилимина XV, присутствие которого в реакции окисления еще раз подтверждается выделением интермедиатов, таких, как XIV Z.



Хлорид железа(III) (спирт, кипячение) был успешно использован для синтеза замещенных *s*-триазоло[4,3-*a*]пиридинов XVIII [10, 47, 67], *s*-триазоло[4,3-*a*]хинолинов XIX [10, 47] и *s*-триазоло[3,4-*a*]изохинолинов XX [10, 24], которые были получены с выходами 70...90%.

1.2. Окислительная циклизация гетероциклических гидразонов под действием галогенов

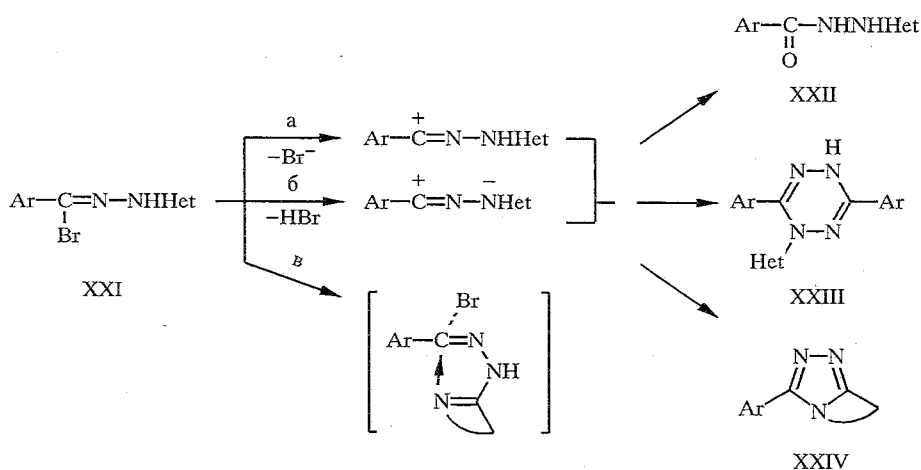
Окислительная циклизация гетероциклических гидразонов может осуществляться под действием галогенов [48, 52, 59, 68—70]. В этом случае галогенирование ароматических колец может конкурировать с процессом циклизации [11]. Иногда удается фиксировать устойчивые промежуточные

гидразонилгалогениды [6, 13], которые в большинстве случаев являются интермедиатами в образовании циклических структур [71—73]. Однако в зависимости от природы гетероциклического ядра гидразона и условий реакции при использовании брома в качестве окислителя могут образовываться различные продукты бромирования [11, 36]. Выбор оптимальных условий и присутствие в реакции ацетата натрия позволяет получать гидразонилбромиды с высокими выходами (80...90%), обычно их легко выделить [72, 74].

Обработка гидразонилбромидов избытком триэтиламина в бензоле или сольволиз в водном диоксане или ацетоне приводит к циклизации в новые 1,2,4-триазольные системы с высокими выходами (85...95%) [57, 74, 75]. В этой реакции гетероциклическое кольцо выступает в качестве нуклеофила, который атакует лабильное положение C—Br в гидразонилбромиде. В условиях сольволиза эта внутренняя нуклеофильная атака конкурирует с внешней нуклеофильной атакой молекул растворителя на электрофильный центр. При использовании в качестве растворителя более нуклеофильного анилина циклизация исключается и единственными продуктами реакции являются анилинопроизводные [36, 56].

В гидразонилбромиде атом брома может замещаться нуклеофилом по различным механизмам: а) через образование азакарбониевого иона; б) через 1,3-дипольный ион, вероятно, находящийся в равновесии с 1,5-дипольной формой, или в) анхимерную циклизацию [71] (схема 4).

Схема 4



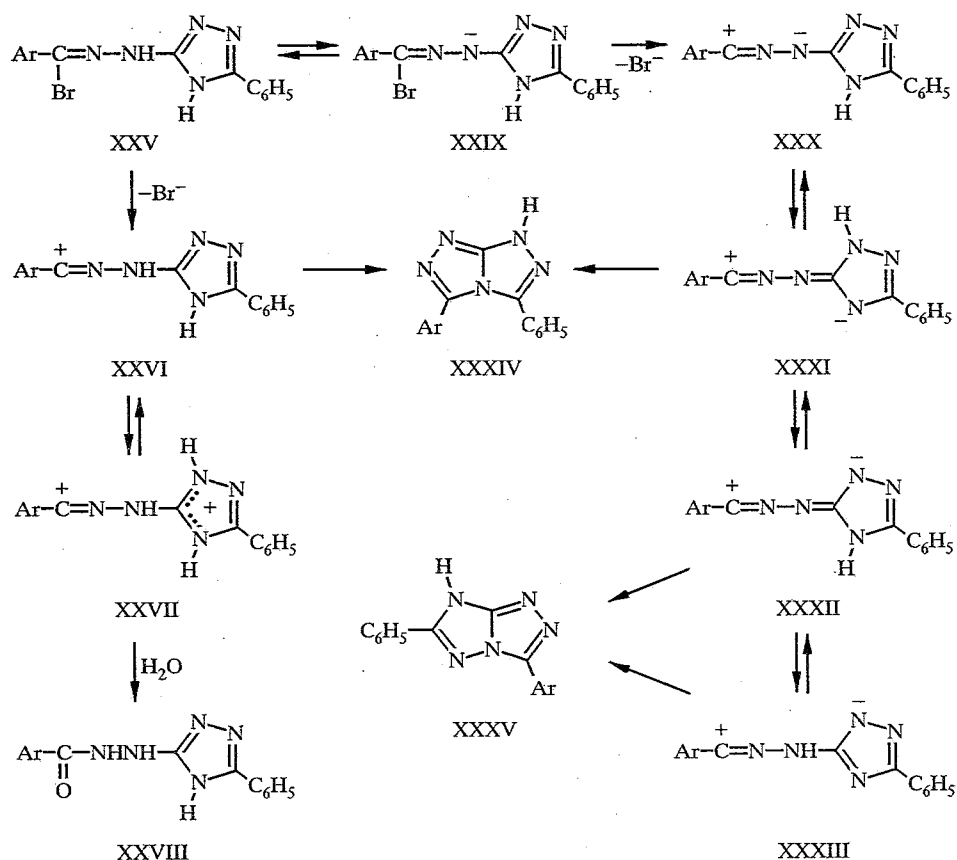
Были изучены различные гетероциклические системы, которые действительно могут участвовать в анхимерном взаимодействии. В случае тетразолилгидразонилбромидов кинетические данные сольволиза [71, 76] показали, что какие бы электронные эффекты гетероцикла ни влияли на ионизацию связи C—Br, тетразольное кольцо определяет только продукт реакции и не влияет на ее скорость с точки зрения анхимерного содействия.

Кинетические исследования сольволиза ряда гидразонилбромидов [36, 72, 75, 76] подтверждают механизм реакции через азакарбониевый ион (путь а). Другой механизм (путь б) также возможен, о чем свидетельствует образование в некоторых случаях наряду с побочными гидразидами XXII [56, 57, 77] таких тетразиновых структур, как XXIII [36, 71] (схема 4). Для однозначного выбора механизма реакции необходимо рассматривать конкретные гидразонные системы и учитывать условия процесса.

Наиболее подробно был изучен механизм циклизации триазилилгидразонилбромидов XXV, которые в смешанных водно-органических растворителях могут образовывать три различных продукта реакции в зависимости от

кислотности среды [78] (схема 5). В сильно кислом растворе в основном образуются N-(5-фенил-*s*-триазол-3-ил)ареногидразиды XXVIII, при pH 3...6 единственными продуктами реакции являются 5-арил-3-фенил-1H-*s*-триазоло[3,4-*c*]-*s*-триазолы XXXIV, в то время как в основной среде преобладают изомерные 3-арил-6-фенил-7H-*s*-триазоло[4,3-*b*]-*s*-триазолы XXXV.

Схема 5

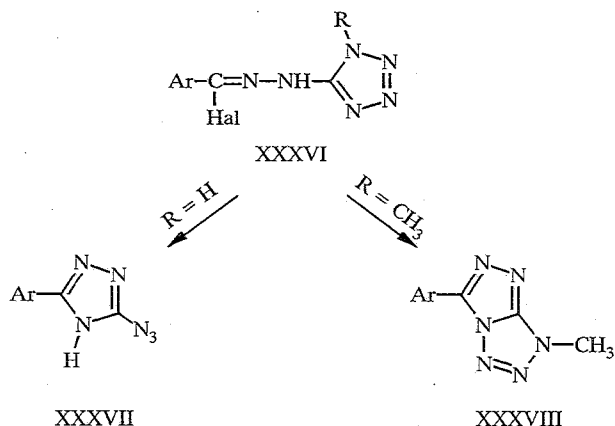


Внутримолекулярная реакция *s*-триазольного кольца с карбониевым центром очень чувствительна к промежуточным структурам, участвующим в реакции. При протонировании триазольного кольца (pH < 3) внутримолекулярная реакция практически не наблюдается; при pH 3...5 образование азакарбониевого иона XXVI является основным путем реакции и нейтральный триазол взаимодействует по атому азота N(4), давая исключительно бицикл XXXIV, в то время как при pH > 7 происходит катализируемое основанием образование 1,3-дипольного иона XXX—XXXIII и триазольный анион приводит, в основном, к реакции по атому азота N(1) с образованием гетероцикла XXXV. Интересно, что при окислении Pb(OAc)₄ аналогичных триазолилгидразонов циклизация проходит исключительно по атому азота N(1) и образуется соединение XXXV, поскольку эта реакция протекает через 1,3-дипольный ион [6, 13, 27, 28]. Относительные количества изомерных структур XXXIV и XXXV, образующихся в реакции, зависят от соотношения концентраций субстрата и основания (NaOH, Na₂CO₃). Например, при соотношении [(XXV, HBr)] — [(NaOH)], равном 1 : 4, процентные соотношения изомеров составляют 63% (XXXIV) и 37% (XXXV), а при значении 1 : 20 — 33% и 67% соответственно. Общий выход изомеров в реакции обычно не превышает 85% [78].

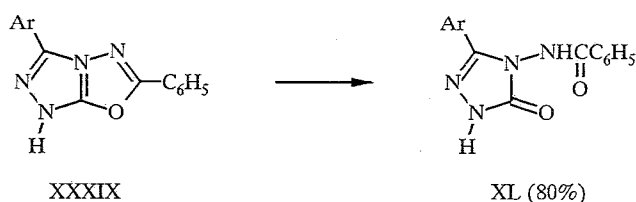
При сравнительном изучении сольволиза тетразолилгидразонилбромидов и -хлоридов было установлено [72], что более высокие выходы циклических соединений и более низкие выходы побочных гидразидов в реакциях хлоридов по сравнению с бромзамещенными обусловлены меньшей реакционной способностью и, таким образом, большей селективностью катионного интермедиата, полученного из соответствующего хлорида.

Тетразолилгидразонилгалогениды XXXVI крайне неустойчивы — без стабилизирующего влияния метильного заместителя происходит распад тетразольного кольца с образованием более стабильных триазолилазидов XXXVII [13, 36, 79]. При наличии метильной группы образуются новые триазолотетразолы XXXVIII [36, 56] (схема 6).

Схема 6



Аналогичная фрагментация наблюдается в ряду триазолооксадиазолов XXXIX, которые под действием кислот и оснований разлагаются с образованием замещенных 4-аминотриазолонов XL [57, 74].

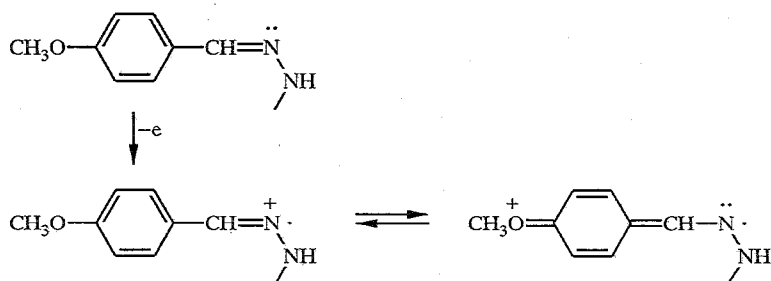


Образование триазолотетразолов включает атаку атомом азота N(1) тетразольного кольца; атака атомами азота N(2) и N(3) хотя и возможна, но в результате должна приводить к образованию бицикло[2,2,1]-системы, содержащей мостиковую ненасыщенность и имеющей мезоионный характер. Существование таких систем даже в виде нестабильных интермедиатов маловероятно. Альтернативная атака по атому азота N(4) дает мезоионную аннелированную систему, которая крайне неустойчива на воздухе [56].

1.3. Нетрадиционные методы окисления гетероциклических гидразонов

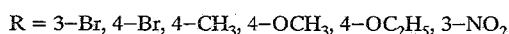
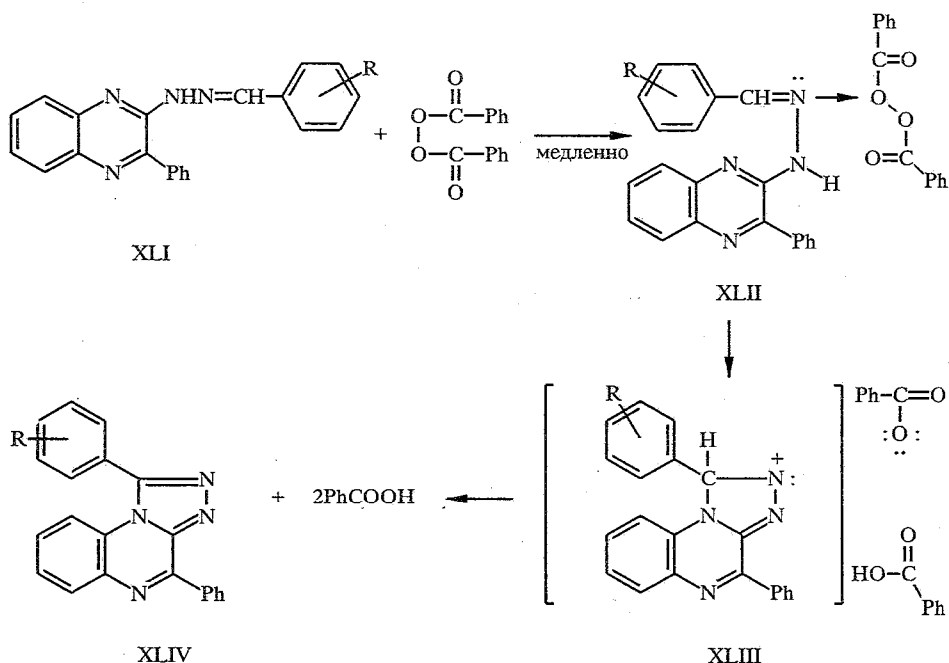
Как было показано, окисление бензоилпероксидом 2-фенил-3-хиноксалинилгидразонов замещенных бензальдегидов XLI (схема 7) идет по ионному, а не радикальному механизму [23], поскольку на скорость реакции не влияют ингибиторы радикальных процессов (сера, нитробензолы), а также практически не наблюдается образования полимеров при введении в

реакцию метилметакрилата, винилацетата, стирола. Процесс представляет собой реакцию второго порядка: первого порядка как по гидразону, так и по бензоилпероксиду. Наличие электронодонорного заместителя в арильном кольце гидразона увеличивает скорость реакции (например, для метоксильного заместителя наблюдается 17-кратное увеличение скорости реакции по сравнению с нитрогруппой). Электронная пара атома азота атакует атом кислорода в перексиде, поэтому электронодонорные заместители, увеличивающие электронную плотность на атоме азота, ускоряют реакцию, однако остается неясным, какой атом азота осуществляет эту атаку. Поскольку кинетика процесса следует уравнению Брауна—Окамoto, а не корреляционной зависимости Гаммета, предполагается наличие резонанса между реакционным центром и заместителем и поэтому более вероятно, что во взаимодействии с атомом кислорода бензоилпероксида участвует азометиновый атом азота ($=N-$), а не аминный ($-NH-$) [23].



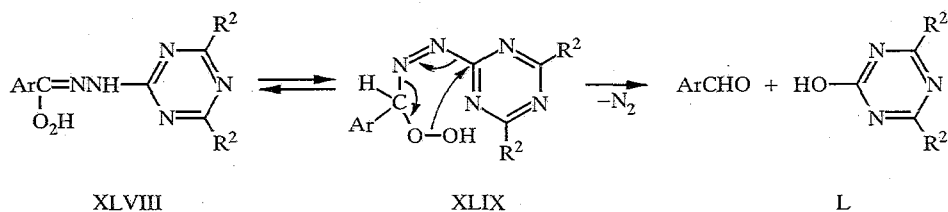
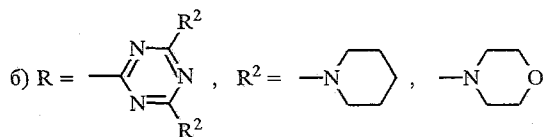
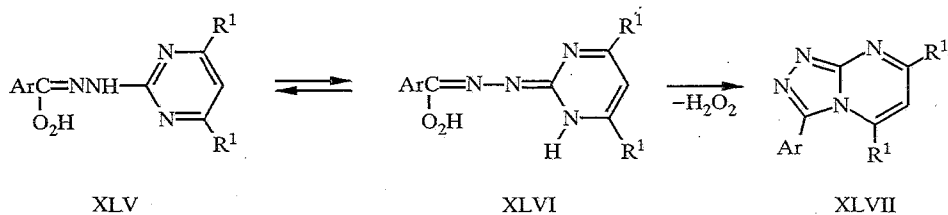
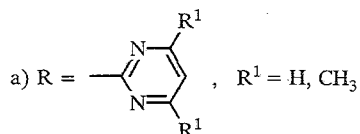
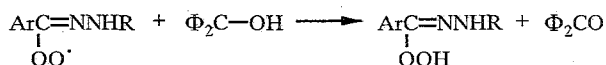
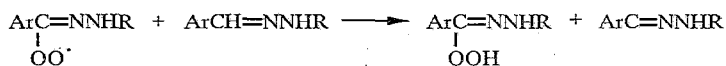
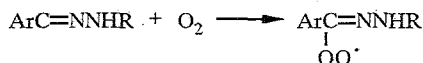
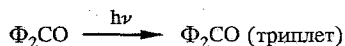
На основе этих результатов предлагается следующий механизм реакции (схема 7)— стадия образования интермедиата XLII определяет скорость реакции:

Схема 7



При облучении ультрафиолетовым светом в бензольном растворе в атмосфере азота *E*-изомеры 2-бензилиденгидразинопиримидинов легко изомеризуются в соответствующие *Z*-изомеры, но в присутствии кислорода происходит fotocувствительное самоокисление с образованием 3-арил-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидинов XLVII [21, 80] (схема 8). Использование ацетона в качестве растворителя и фотосенсибилизатора оказалось наиболее эффективным для образования циклических соединений, выходы которых составили 35...40% [80]. Использование *Z*-формы исходного субстрата в аналогичных условиях не дало никаких результатов. Облучение *E*-форм производных 2-бензилиденгидразино-1,3,5-триазина также не привело к продуктам циклизации — были получены с высокими выходами соответствующие бензальдегиды и производные 2-гидрокси-1,3,5-триазина L [21].

Схема 8



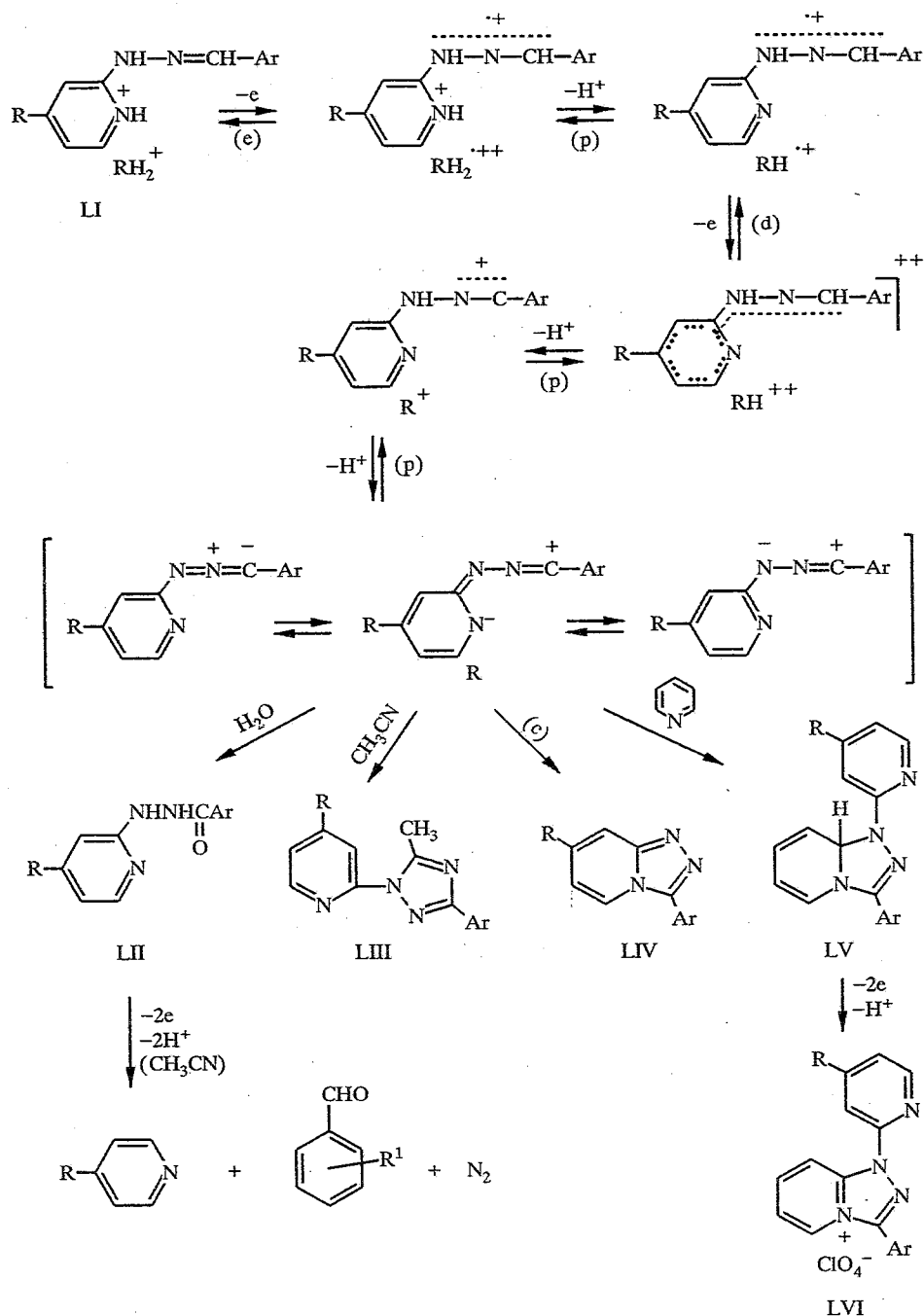
Характерным процессом подобного фотоокисления является отщепление водорода сенсibilизатором (в его возбужденном триплетном состоянии) с последующим присоединением молекулы кислорода к генерированному радикалу (схема 8). Причину образования различных продуктов реакции в случае производных пиримидина и триазины можно объяснить возможностью протекания двух процессов (а) и (б) через промежуточные гидропероксисоединения. В случае 1,3,5-триазиновых производных существование таутомера типа XLVI может оказаться невозможным из-за симметричной природы триазинового кольца и влияния атомов азота в положениях 2, 4, 6 [21]. Следовательно, образования 1,2,4-триазоло[4,3-а][1,3,5]триазины по пути а не происходит. Безуспешные попытки окисления Z-изомеров пиримидиновых субстратов можно объяснить трудностью элиминирования молекулы H_2O_2 из-за фиксации группы $-\text{OON}$ и пиримидинового кольца в *анти*-положении относительно связи $\text{C}=\text{N}$ в промежуточной структуре XLVI [80].

При анодном окислении 2-пиридилгидразонов замещенных бензальдегидов в ацетонитриле, содержащем $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NClO}_4$ с добавлением 60% HClO_4 на платиновом электроде с использованием контрольных потенциалов [22, 81], в результате двухэлектронной окислительной циклизации был получен ряд s-триазоло[4,3-а]пиридинов LIV с выходами 55...92%. В кислой среде электролиз протекает гладко, без ингибирования электрода и с наилучшим выходом.

Механизм данного процесса может быть представлен как e-D-c-p-p (e — перенос электрона на электрод, D — перенос электрона в растворе, c — стадия циклизации, p — депротонирование) (схема 9).

Стадий, лимитирующей скорость процесса, является перенос электрона в растворе (стадия D). Превращение протонированной формы гидразона LI в бицикл LIV включает потерю двух электронов и трех протонов и образование связи $\text{C}-\text{N}$ [22]. Окисление протонированной формы гидразона RH_2^+ дает начало быстрому обратимому образованию радикал-дикатиона RH_2^{2+} , который депротонируется, образуя радикал-катион RH^{+} . Пара этих радикал-катионов RH^{+} диспропорционирует в растворе с образованием исходного гидразона RH , который далее протонируется в кислой среде, и дикатиона RH^{2+} . Далее реакционный процесс включает три стадии: 1) циклизацию дикатиона (c), 2) депротонирование (p) и 3) депротонирование (p). По-видимому, относительно высокая кислотность RH^{2+} благоприятствует депротонированию, приводящему к катиону R^+ . Также возможно, что кулоновское отталкивание в стадии дикатиона неблагоприятно для циклизации. Катион R^+ депротонируется с образованием нитрилимину R, который является интермедиатом в электрохимической реакции $\text{LI} \rightarrow \text{LIV}$ (схема 9).

Промежуточный нитрилимин R может циклизироваться в форме 1,5-диполярного иона в 3-арил-s-триазоло[4,3-а]пиридин LIV как в «нейтральной» среде, так и в присутствии HClO_4 (с выходами 62 и 72% соответственно). Однако в основной среде в присутствии пиридина быстрее проходит межмолекулярное 1,3-циклоприсоединение, приводящее к побочному соединению LIII (45%) и всего к 26% циклического соединения LIV. Можно также представить образование 1-(2-пиридил)-3-арил-s-триазоло[4,3-а]пиридиния перхлората LVI через промежуточное бициклическое соединение LV, которое далее окисляется приложенным потенциалом в результате потери двух электронов и одного протона. Этот тип реакции уже был использован для аннелирования пиридиновых колец с помощью анодного окисления некоторых гидразонов альдегидов в присутствии пиридина [82].



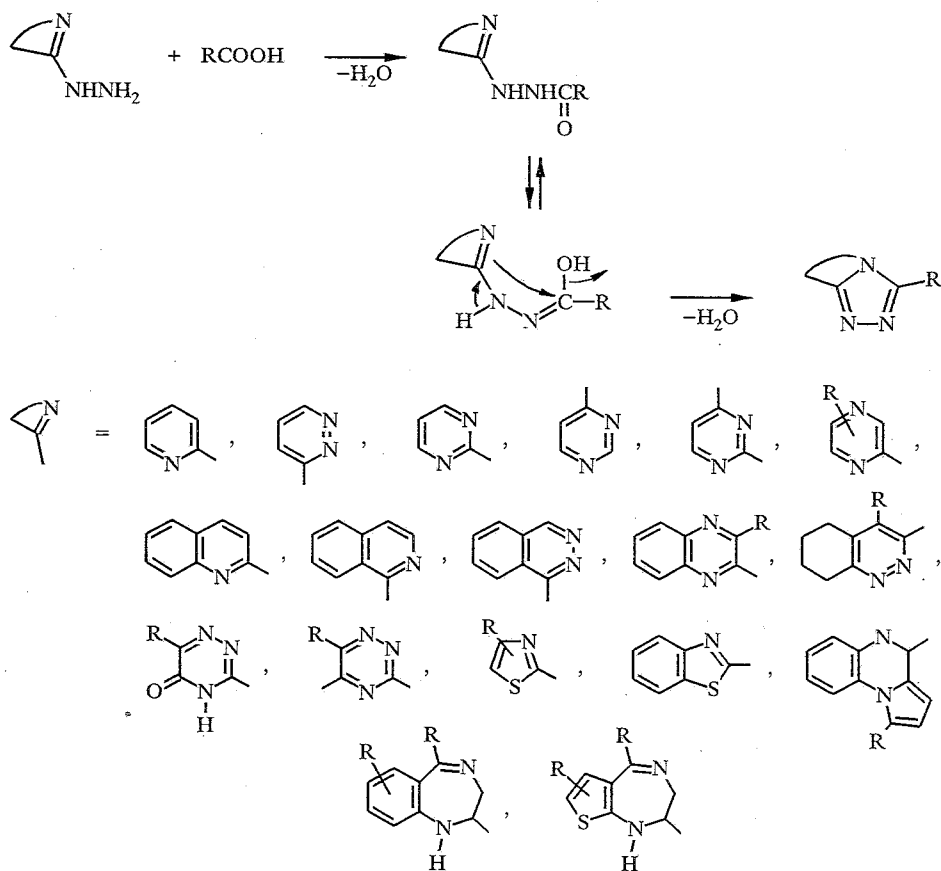
2. СИНТЕЗ АННЕЛИРОВАННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ α -ГИДРАЗИНОЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Синтез аннелированных 1,2,4-триазольных систем при взаимодействии гидразинопроизводных гетероциклов с карбоновыми кислотами, производными кислот и другими карбонильными соединениями широко используется на практике [83—93]. Впервые этот метод был осуществлен в 1900 г., когда

при действии муравьиной кислоты на α -гидразиноквинолин был получен *s*-триазоло[4,3-*a*]хинолин [4], позднее появились родственные работы по циклизации гидразинопроизводных пиридина [94, 95], фталазина [96] и других гетероциклов [97—100], также расширился круг конденсирующих реагентов [101—104]. Данный метод позволяет получать аннелированные *s*-триазольные системы с самыми различными заместителями в положении 3 [32, 105—108] и не ограничен, таким образом, арильными производными, как в случае окисления гидразонов $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ и бромом.

Наиболее широко применяется реакция гетарилгидразинов с алифатическими карбоновыми кислотами [24, 109—115]. Обычно циклизация происходит при кипячении гетарилгидразинов с большим избытком карбоновой кислоты, выполняющей также функцию растворителя, и идет через промежуточные ацилпроизводные [89, 96, 116—119] (схема 10). Выходы продуктов циклизации составляют 35...90% [107, 114, 120—122].

Схема 10



В некоторых случаях ацилпроизводные гетарилгидразинов являются основными продуктами реакции и циклизация не наблюдается [59, 100, 123—125], особенно если в реакции используются кислоты с длинным радикалом R [1, 3], поэтому данный способ удобен только в случае низших карбоновых кислот. Однако ацилпроизводные могут быть превращены в аннелированные триазольные системы при нагревании с хлорокисью фосфора [3, 114, 123, 126], с пятиокисью фосфора [124, 126], а также при кипячении в феноле [1, 88, 127]. Таким способом были получены 3-алкил-*s*-триазоло[3,4-*b*]бензотиазолы [1], 3-алкил-5-фенилтиазоло[2,3-*c*]-*s*-триазолы [114], 3-алкил-5,7-бис(диметиламино)-*s*-триазоло[4,3-*a*]-*s*-триазины [124], 9-алкил-бис-*s*-триазоло[1,5-*a*:4',3'-*c*]пиримидины [126].

Циклизация промежуточных гидразидов может проходить также под действием полифосфорной кислоты [103]. Так, при нагревании с полифосфорной кислотой были получены *s*-триазоло[4,3-*b*]изохинолин и его 3-метилированное производное [125]. Эти соединения устойчивы только в виде перхлоратов, которые могут быть непосредственно получены из реакционной смеси.

Циклизация под действием карбоновых кислот иногда может сопровождаться перегруппировкой Димрота [53, 119, 124, 128]. Особенно часто изомеризация в [1,5-*a*]-изомеры осложняет получение *s*-триазоло[4,3-*a*]пиримидинов [63, 117, 127, 129]. Найдено, что гидроксильные группы в ядре пиримидина способствуют циклизации и затрудняют изомеризацию [116, 130—132]. При циклизации 2-гидразино-4-гидроксипиримидина с муравьиной кислотой в мягких условиях удается получить [4,3-*a*]-изомер [132], обычно же получают либо смесь изомеров [63, 127], либо [1,5-*a*]-изомер [117, 133, 134]. Введение фенильной группы или алкильных заместителей в ядро пиримидина также затрудняет изомеризацию циклического соединения [135, 136]. Несимметрично замещенные 2-гидразинопиримидины циклизуются с образованием двух изомерных по положению заместителя продуктов перегруппировки [129].

Перегруппировка Димрота также наблюдается при циклизации производных 5-гидразино-1,2,4-триазина, причем направление реакции определяется температурным режимом [119]. Наличие в молекуле меркаптогруппы затрудняет изомеризацию, требуется длительное кипячение в муравьиной кислоте [119]. В случае производных 3-гидразино-1,2,4-триазина циклизация под действием карбоновых кислот может идти и по атому N(2), и по атому N(4). Было показано [53, 98, 137], что при взаимодействии с муравьиной кислотой в циклизации принимает участие атом азота в положении 2, при этом возможна дальнейшая изомеризация продукта реакции [53].

Реакция α -гетарилгидразинов с ортоэфирами является одним из самых удобных способов получения аннелированных 1,2,4-триазольных систем [1, 83, 104, 120—122, 138—141]. Этот метод широко используется в синтезе гетероциклов [3, 24, 32, 62, 85, 88, 90, 101, 103, 117, 142—147] (схема 11)—выходы циклических соединений обычно выше, чем в синтезе с карбоновыми кислотами, и составляют 45...98% [83, 104, 120—122, 136, 139—141]. Циклизация протекает через этоксиметилгидразинопроизводные, которые в некоторых случаях удается выделить [2, 59, 100, 147].

Использование ортоэфиров для циклизации 2-гидразинопиримидинов оказалось менее эффективным, чем в случае карбоновых кислот, выходы бициклов уменьшились до 13...20% [2, 3], в отличие от синтеза *s*-триазоло[3,4-*a*]пиазинов, где ортоэфиры являются самыми эффективными агентами циклизации, а использование кислот и других производных дает только 10% циклического соединения [139, 140]. Такие различия в поведении могут быть связаны с основностью данных гетероциклов [3]. Интересно отметить, что родственный пиазину хиноксалиновый гидразин легко циклизуется с кислотами, ортоэфирами и с другими производными кислот с хорошими выходами [104, 140].

Если возможны альтернативные направления циклизации, то обычно реализуются оба. Например, для несимметрично замещенных 2-гидразинопиримидинов получены два изомера [17, 61, 63, 127, 129, 131, 148], хотя описаны случаи, когда выделен только один изомер [85]. При циклизации гидразинопроизводных пиримидина и птеридина с ортоэфирами может наблюдаться перегруппировка Димрота, которая обычно приводит к смеси изомеров [128, 134, 143, 149]. Метилированные производные бис-*s*-триазоло[4,3-*a*:4',3'-*c*]пиримидина подвергаются лишь частичной изомеризации, причем перегруппировывается только одно триазольное кольцо [122].

приводит к образованию соответствующих гидразонных систем, которые в условиях пиролиза подвергаются дезалкилированию [120, 153], причем в случае несимметричных кетонов в качестве углеводорода предпочтительнее уход стерически более затрудненной молекулы [120]. Однако пиролитическое разложение α -гетарилгидразонов кетонов привело к синтезу *s*-триазолопроизводных с выходом лишь 10% [140, 153].

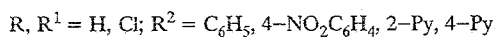
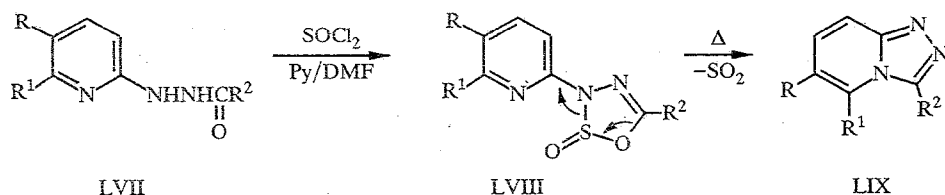
Реакция гидразинопроизводных хиноксалина с α -кетокислотами также приводит к образованию гидразонов, которые в результате пиролиза либо длительного кипячения с органическими растворителями циклизуются в *s*-триазолохиноксалины, а при взаимодействии с β -кетоефирами наряду с циклическими соединениями возможно образование соответствующих пиразолоновых производных, реакция с дикетонами дает *s*-триазолохиноксалины, пиразолы либо пиридазиновые производные [120].

Для получения 3-замещенных *s*-триазоло[4,3-*a*]пиримидинов был использован гидроклорид этилимидата [50], циклизация с которым проходит в мягких, нейтральных условиях с хорошими выходами, однако возможна изомеризация продукта циклизации в [1,5-*a*]-изомер. Аналогичным образом были получены *s*-триазоло[3,4-*b*]-*s*-тиадиазолы [147] и 4*N*-*s*-триазоло[3,4-*c*]тиено[2,3-*e*][1,4]дiazепины [32].

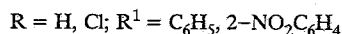
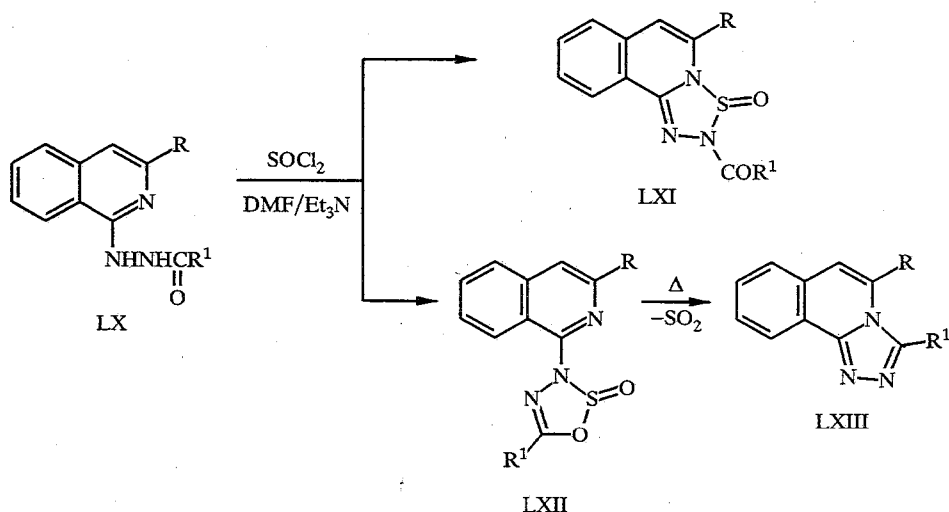
Триазольные системы могут быть получены также при прямом взаимодействии соответствующих гидразидов с гетероциклом, содержащим хлор- или меркаптогруппу в α -положении [2, 120, 154, 155]. Для циклизации 1-гидразиноизохинолина можно использовать соединения с кратными связями: дифенилкетен, дифенилтиокетен, *N*-толилдифенилкетенимин и этоксиацетилен; во всех случаях получены продукты циклизации с выходами от 5 до 60% [2, 156].

Общим методом получения аннелированных 1,2,4-триазольных систем с арильным или гетарильным заместителем в положении 3 является взаимодействие гетарилгидразинов с хлорангидридами ароматических и гетероциклических кислот (обычно в присутствии пиридина или триэтиламина) [2, 84, 96, 99, 101, 102, 120]. Иногда необходимо последующее кипячение промежуточных гидразидов в феноле [1], с хлорокисью фосфора [3, 14, 114, 137, 139, 140, 157] или с полифосфорной кислотой [158, 159]; выходы циклических соединений составляют от 20 до 92%. Бензойная кислота была успешно использована для получения производных 3-фенил-*s*-триазоло[4,3-*a*]пиримидина (выходы 20...65%) [3, 107], однако попытки циклизации с ней 2-гидразинотиазолов [114] и 2-гидразинопиразинов [140] оказались безуспешными. Кроме ароматических и гетероциклических кислот могут применяться их эфиры [1, 3], иминоэфиры [2, 50] и ангидриды [1]; также используется непосредственное взаимодействие арилгидразидов с гетероциклами, содержащими функциональную группу в α -положении [1, 88, 155, 160].

Схема 12



В качестве циклизующего агента для ацилированных гетарилгидразинов можно использовать тионилхлорид [2, 161] (схема 12). 2-(2-Ароилгидразино)пиридины LVII реагируют с тионилхлоридом с образованием 3-(2-пиридил)-3Н-1,2,3,4-оксатиадиазол-S-оксидов LVIII (выходы 39...68%), которые подвергаются термолизу с образованием соответствующих *s*-триазоло[4,3-*a*]пиридинов LIX с практически количественными выходами [161].

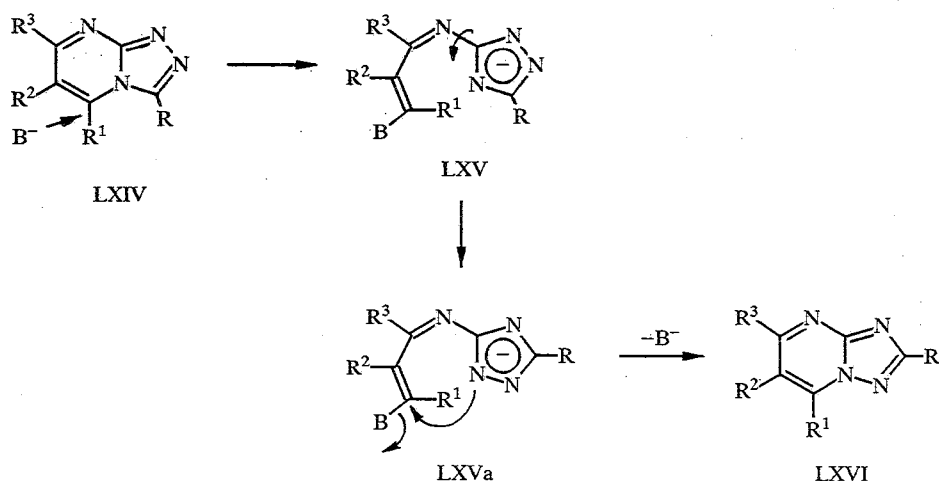


1-(2-Ароилгидразино)изохинолины LX взаимодействуют с тионилхлоридом с образованием 2Н-1,2,3,5-тиатриазоло[4,5-*a*]изохинолин-S-оксидов LXI (выходы 38...61%) либо 3-(1-изохинолил)-3Н-1,2,3,4-оксатиадиазол-S-оксидов LXII (выход 42%); и только последние подвергаются термолизу с потерей молекулы SO₂ и последующей 1,5-дипольной циклизацией в *s*-триазоло[3,4-*a*]изохинолины LXIII (выход 10%) [161]. Наличие метильной группы в положении 6 пиридинового кольца тормозит циклизацию в 3,5-дизамещенные *s*-триазоло[4,3-*a*]пиридины; данные УФ и ЯМР спектроскопии показали стерическое взаимодействие между заместителями [3]. В случае реакции 2-гидразино-8-метилхинолина с уксусной кислотой взаимодействие метильных групп оказалось настолько сильным, что полностью предотвратило процесс циклизации [162].

3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АННЕЛИРОВАННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

Рассматривая химическое поведение *s*-триазологетероциклических систем, невозможно обойти вниманием упомянутую выше перегруппировку Димрота [132, 163]. Подобная перегруппировка может проходить как в процессе синтеза циклических систем [50, 53, 61—63, 128, 143, 149], так и при длительном кипячении исходных [4,3-*a*]-изомеров в присутствии кислоты или щелочи либо просто при нагревании субстрата [50, 63, 64, 122, 124, 128, 132, 140, 149, 164].

Перегруппировка типа Димрота, протекающая в результате атаки нуклеофилом положения 5 аннелированной *s*-триазольной [4,3-*a*]-системы с образованием интермедиата LXV в результате разрыва связи N(4)—C(5), последующего вращения триазольного кольца и замыкания в аннелированную систему, может широко использоваться в качестве препаративного выхода к [1,5-*a*]-сериям [64, 124, 136, 140] (схема 13).



Если классическая перегруппировка Димрота обычно происходит только с нейтральными молекулами в щелочных условиях, то *s*-триазоло[4,3-*a*]пиримидины подвергаются перегруппировке и в щелочной, и в кислой, но не в нейтральных средах [136]. Скорость перегруппировки исходного гетероцикла LXIV значительно возрастает в области pH 10...12,5, а в области pH 0...3,0 скорость является максимальной при pH 1,7 и падает при отклонении в обе стороны. В каждом случае максимальная скорость в кислой среде наблюдается при значениях pH, приближающихся к значению pK_a соответствующего субстрата, что может быть результатом двух противоположных влияний, а именно: 1) катализа ионом водорода расщепления пиримидинового кольца соединения LXIV с образованием интермедиата LXV и 2) стабилизации исходного субстрата LXIV в виде его катиона [136].

Введение алкильных заместителей в исходный гетероцикл LXIV значительно влияет на скорость перегруппировки, причем в одном направлении, независимо от кислотности среды. В щелочной среде введение метильного или этильного заместителя в положение 3 гетероцикла LXIV приводит к увеличению pK_a субстрата на 0,5 единиц и заметному уменьшению скорости перегруппировки. И наоборот, электроноакцепторная 3-фенильная группа понижает pK_a и несколько увеличивает скорость перегруппировки. 6-Метилированное соединение LXIV ($R^2 = \text{CH}_3$) перегруппировывается в шесть раз медленнее исходного гетероцикла, 7-метилированный изомер LXIV ($R^3 = \text{CH}_3$) ведет себя аналогичным образом, однако наличие 5-метильной группы LXIV ($R^1 = \text{CH}_3$) снижает скорость перегруппировки в 65 раз, что, вероятно, обусловлено стерическим препятствием, создаваемым метильной группой, для атаки нуклеофилом связи N(4)—C(5) до ее расщепления. По этой причине 3,5- и 5,7-диалкилпроизводные перегруппировываются крайне медленно, а медленнее всего перегруппировываются 3,5,7-триалкилпроизводные [136].

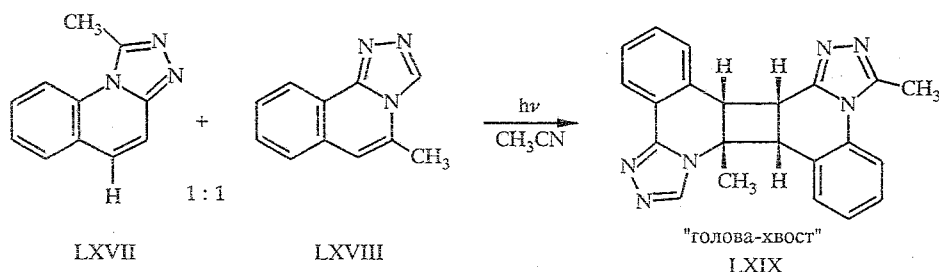
Следует отметить, что, если *s*-триазоло[4,3-*a*]пиримидины LXIV полностью перегруппировываются в водных буферных растворах, то *s*-триазоло[4,3-*c*]пиримидины, хотя и подвергаются гидролитическому расщеплению гораздо быстрее, чем соединение LXIV, полностью перегруппировываются только в ледяной уксусной кислоте, что объясняется природой продуктов расщепления кольца: для [4,3-*a*]-соединений интермедиат представляет реакционноспособное гидроксиметиленовое производное LXV, а в случае [4,3-*c*]-изомеров продуктом расщепления является относительно инертный амид [149].

Изомерные системы легко различаются с помощью спектров УФ и ЯМР [61, 132, 136].

Другим интересным свойством аннелированных *s*-триазольных систем является фотодимеризация [165, 166]. УФ облучение ряда метилзамещенных *s*-триазоло[4,3-*a*]пиридинов дало термически неустойчивые циклобутановые фотодимеры при взаимодействии двойной связи C(5)—C(6) одной молекулы с двойной связью C(7)—C(8) в другой [165]. Заместители не оказывают сильного влияния на процесс фотодимеризации, но важен выбор растворителя — наиболее подходящими оказались тетрагидрофуран, диметоксигетан и диэтиловый эфир.

Облучение *s*-триазоло[4,3-*a*]хинолина и его метильных производных при 300 нм также привело к циклобутановым димерам конфигурации «голова к хвосту» (выходы 30...57%), однако *s*-триазоло[3,4-*a*]изохинолины дали изомерные соединения конфигурации «голова к голове» (выходы 54...76%), за исключением 5-метилпроизводного [166]. Аналогичное взаимодействие 3-метил-*s*-триазоло[4,3-*a*]хинолина LXVII и 5-метил-*s*-триазоло[3,4-*a*]изохинолина LXVIII привело к образованию циклобутанового аддукта LXIX с конфигурацией «голова к хвосту» в качестве единственного продукта реакции (выход 65%) [166] (схема 14).

Схема 14



Облучение в аналогичных условиях *s*-триазольных производных хиноксалина, киназолина, фталазина не дало никаких продуктов фотопревращения.

Многие реакции электрофильного замещения атома водорода в положении 3 аннелированной системы оказались безуспешными [167, 168]. В ряду *s*-триазоло[4,3-*a*]пиридина удалось осуществить только бромирование, в нейтральных условиях 3-Н может замещаться только на дейтерий, ядро также устойчиво к нуклеофильному замещению [167]. Для *s*-триазоло[3,4-*b*]бензотиазола удалось осуществить бромирование с помощью *N*-бромсукцинимидом (выход 50%); это соединение может также вступать в реакцию Манниха с гидрохлоридами вторичных аминов (диметиламина и пиперидина), причем процесс не проходит до конца. Реакция Вильсмейера привела к *s*-триазоло[3,4-*b*]бензотиазол-3-альдегиду, который далее может вступать в различные реакции [168]. Однако ненасыщенные заместители или функциональные группы легче вводить в положение 3 аннелированной *s*-триазольной системы в процессе циклизации с использованием функционализированных реагентов [1—3, 29, 31, 103, 106, 141].

Начиная с 60-х годов отмечается растущий интерес к фармакологической активности производных аннелированных 1,2,4-триазольных систем. В многочисленных патентах и статьях сообщается о противовоспалительной активности ряда *s*-триазологетероциклов [30, 31, 51, 108, 169—171], о противотуберкулезной активности производных *s*-триазолобензотиазола [172] и *s*-триазолофталазина [173], об антимикробной и противовирусной активности замещенных *s*-триазолопиридазинов [174—177], *s*-триазоло-*as*-триазинов [111] и *s*-триазолопиридинов [47], об анальгетическом действии пиримидиновых производных [51, 171], о противосудорожном воздействии

ряда замещенных *s*-триазолодiazепинов [32, 110, 178] и *s*-триазолопиридинов [107]. Производные *s*-триазолобензодiazепина, *s*-триазолотиенодiazепина, *s*-триазолоизохинолина и других аннелированных систем могут использоваться в качестве антидепрессантов [31, 32, 155, 160] и успокаивающих агентов [106, 107, 110, 171, 178—181]. В литературе также сообщается о гипотензивном [170, 181] и антиметаболическом [87, 111] действии ряда триазольных систем, а также об использовании пиримидиновых и других производных в качестве бронхорасширяющих средств и дыхательных стимуляторов [160, 171, 182].

Производные отдельных *s*-триазолопиридинов, *s*-триазолопиримидинов и *s*-триазолобензотиазолов усиливают действие антибиотиков и противовоспалительных веществ, флеомицина и блеомицина. Подобные усилители могут более чем в 50 раз повышать антибактериальный эффект флеомицина на *Escherichia coli* in vitro [29, 141, 183].

Производные аннелированных 1,2,4-триазольных систем оказались также полезны в области химиотерапии рака [3]. Было показано, что отдельные *s*-триазолопиримидины тормозят рост *Lactobacillus casei* и *Streptococcus faecalis*, а также активны против экспериментальных опухолей [133, 184—187].

В литературе сообщается о фунгицидной и бактерицидной активности ряда *s*-триазолобензотиазолов и *s*-триазолохинолинов, которые оказались наиболее эффективны против *Pyricularia oryzae* [105, 144], а также о пестицидной активности производных тиазоло-*s*-триазолов [188, 189].

Отдельные представители *s*-триазологетероциклов применяются в фотографии в качестве стабилизаторов фотоэмульсий [88, 146, 190, 191].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reynolds G. A., Van Allan J. A. // J. Org. Chem. — 1959. — Vol. 24. — P. 1478.
2. Reimlinger H., Vandewalle J. J. M., Lingier W. R. F. // Chem. Ber. — 1970. — Bd 103. — S. 1960.
3. Potts K. T., Burton H. R. // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 31. — P. 251.
4. Marckwald W., Meyer E. // Ber. — 1900. — Bd 33. — S. 1885.
5. Бабишев Ф. С., Козмуненко В. А. // ХГС. — 1977. — № 2. — С. 147.
6. Butler R. N., Scott F. L., O'Mahony T. A. F. // Chem. Rev. — 1973. — Vol. 73. — P. 93.
7. Stanovnik B., Tisler M. // Croat. Chem. Acta. — 1977. — Vol. 49. — P. 135.
8. Butler R. N., Johnston S. M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1981. — N 8. — P. 376.
9. Butler R. N., Johnston S. M. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1984. — N 9. — P. 2109.
10. Naqui S., Srinivasan V. R. // Indian J. Chem. — 1965. — Vol. 3. — P. 162.
11. Butler R. N., O'Sullivan P., Scott F. L. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1972. — N 12. — P. 1519.
12. Gibson M. S. // Tetrahedron. — 1963. — Vol. 19. — P. 1587.
13. Butler R. N., Scott F. L. // Chem. Ind. — 1970. — N 38. — P. 1216.
14. Bower J. D., Doyle F. P. // J. Chem. Soc. — 1957. — N 2. — P. 727.
15. Gehlen H., Lemme F. // Ann. — 1967. — Bd 703. — S. 116.
16. Scott F. L., Butler R. N. // J. Chem. Soc. C. — 1966. — N 13. — P. 1202.
17. Allen C. F. H., Reynolds G. A., Tinker J. F., Williams L. A. // J. Org. Chem. — 1960. — Vol. 25. — P. 361.
18. Butler R. N., O'Sullivan P., Scott F. L. // J. Chem. Soc. C. — 1971. — N 12. — P. 2265.
19. Pollak A., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocycl. Chem. — 1968. — Vol. 5. — P. 513.
20. Kobe J., Stanovnik B., Tisler M. // Tetrahedron. — 1970. — Vol. 26. — P. 3357.
21. Tsujikawa T., Tatsuta M. // Heterocycles. — 1977. — Vol. 6. — P. 423.
22. Crljenak S., Tabakovic I., Jeremic D., Gaon I. // Acta Chem. Scand. Ser. B. — 1983. — Vol. 37. — P. 527.
23. Tagami S., Sawaki M., Shihō D. // Chem. Pharm. Bull. — 1969. — Vol. 17. — P. 1983.
24. Sidhu G. S., Naqui S., Iyengar D. S. // J. Heterocycl. Chem. — 1966. — Vol. 3. — P. 158.
25. Gladstone W. A. F. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1969. — N 4. — P. 179.
26. Gladstone W. A. F., Aylward J. B., Norman R. O. C. // J. Chem. Soc. C. — 1969. — N 18. — P. 2587.
27. O'Mahony T. A. F., Butler R. N., Scott F. L. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1972. — N 10. — P. 1319.
28. Scott F. L., O'Mahony T. A. F. // Tetrah. Lett. — 1970. — N 21. — P. 1841.
29. Brown D. J., Grigg G. W., Iwai Y., McAndrew K. N., Nagamatsu T., Van Heeswyck R. // Aust. J. Chem. — 1979. — Vol. 32. — P. 2713.

30. Pat. 3823238 USA / H. Reimlinger, R. W. Shanahan, J. J. M. Vandewalle // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 26146.
31. Pat. 3708484 USA / P. L. Anderson, W. J. Houlihan, R. E. Manning // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 84454.
32. Ger. Offen 2229845 / M. Nakanishi, T. Tahara, K. Araki, M. Shiroki // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 84416.
33. Butler R. N. // Chem. Ind. — 1968. — N 14. — P. 437.
34. Potts K. T. // Chem. Rev. — 1961. — Vol. 61. — P. 87.
35. Burgess J. M., Gibson M. S. // J. Chem. Soc. — 1964. — N 4. — P. 1500.
36. Butler R. N., Scott F. L. // J. Chem. Soc. C. — 1967. — N 3. — P. 239.
37. Iffland D. C., Salisbury L., Schaefer W. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1961. — Vol. 83. — P. 747.
38. Gillis B. T., La Montagne M. L. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 762.
39. Gillis B. T., La Montagne M. L. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 1294.
40. Harrison M. J., Norman R. O. C., Gladstone W. A. F. // J. Chem. Soc. C. — 1967. — N 8. — P. 735.
41. Butler R. N. // Chem. Ind. — 1976. — N 12. — P. 499.
42. Aylward J. B. // Quart. Rev. — 1971. — Vol. 25. — P. 407.
43. Sasaki T., Yoshioka T. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1970. — Vol. 43. — P. 1254.
44. Kuhn R., Munzing W. // Chem. Ber. — 1952. — Bd 85. — S. 29.
45. Марч Дж. Органическая химия. — М.: Мир, 1987. — Т. 1. — С. 280.
46. Warkentin J. // Synthesis. — 1970. — N 6. — P. 279.
47. Pat. 1131590 GB / C. F. Boehringer // C. A. — 1969. — Vol. 70. — 28926.
48. Pollak A., Tisler M. // Tetrahedron. — 1966. — Vol. 22. — P. 2073.
49. Shirakawa K. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1960. — Vol. 80. — P. 956; C. A. — 1960. — Vol. 54. — 24761.
50. Spickett R. G. W., Wright S. H. B. // J. Chem. Soc. C. — 1967. — N 6. — P. 498.
51. Pat. 1070243 GB / R. G. W. Spickett, S. H. B. Wright // C. A. — 1967. — Vol. 67. — 100157.
52. Jelenc M., Kobe J., Stanovnik B., Tisler M. // Monatsh. Chem. — 1966. — Bd 97. — S. 1713.
53. Daunis J., Jacquier R., Viallefont P. // Bull. soc. chim. France. — 1969. — N 7. — P. 2492.
54. Potts K. T., Hirsch C. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 143.
55. Butler R. N., Scott F. L. // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 31. — P. 1319.
56. Butler R. N., Scott F. L. // J. Chem. Soc. C. — 1968. — N 14. — P. 1711.
57. Butler R. N., Lambe T. M., Scott F. L. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1972. — N 3. — P. 269.
58. Pat. 6706255 South Afric. / H. Berger, K. Stach, W. Voemel // C. A. — 1969. — Vol. 70. — 57869.
59. Stanovnik B., Tisler M. // Tetrahedron. — 1967. — Vol. 23. — P. 387.
60. Stanovnik B., Tisler M., Ceglar M., Bah V. // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35. — P. 1138.
61. Beckett A. H., Spickett R. G. W., Wright S. H. B. // Tetrahedron. — 1968. — Vol. 24. — P. 2839.
62. Williams L. A. // J. Chem. Soc. — 1960. — N 4. — P. 1829.
63. Allen C. F. H., Beilfuss H. R., Burness D. M., Reynolds G. A., Tinker G. F., Van Allan J. A. // J. Org. Chem. — 1959. — Vol. 24. — P. 787.
64. Temple C., Kussner C. L., Montgomery J. A. // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 30. — P. 3601.
65. Kovacic A., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocycl. Chem. — 1968. — Vol. 5. — P. 351.
66. Butler R. N., King W. B. // Chem. Ind. — 1975. — N 14. — P. 647.
67. Naqui S., Srinivasan V. R. // J. Sci. Ind. Res. — 1962. — B21. — P. 456.
68. Scott F. L., Butler R. N., Cronin D. A. // Angew. Chem. — 1965. — Bd 77. — S. 963.
69. Stanovnik B., Mozer A., Tisler M. // Rad Jugosl. Akad. Znan. Imjet. — 1986. — 425. — P. 61; C. A. — 1988. — Vol. 108. — 221652.
70. Stanovnik B., Krbavcic A., Tisler M. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 1139.
71. Scott F. L., O'Halloran J. K., O'Driscoll J., Hegarty A. F. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1972. — N 17. — P. 2224.
72. Scott F. L., Cronin D. A., O'Halloran J. K. // J. Chem. Soc. C. — 1971. — N 16. — P. 2769.
73. Hegarty A. F., Moroney P. J., Moynihan A., Scott F. L. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1972. — N 2. — P. 1892.
74. Scott F. L., Lambe T. M., Butler R. N. // Tetrah. Lett. — 1971. — N 20. — P. 1729.
75. Scott F. L., O'Halloran J. K. // Tetrah. Lett. — 1970. — N 47. — P. 4083.
76. Scott F. L., Cronin D. A. // Tetrah. Lett. — 1963. — N 11. — P. 715.
77. Scott F. L., Aylward J. B. // Tetrah. Lett. — 1965. — N 13. — P. 841.
78. Hegarty A. F., Quain P., O'Mahony T. A. F., Scott F. L. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1974. — N 9. — P. 997.
79. Scott F. L., Holland M. N. // Proc. Chem. Soc. — 1962. — N 3. — P. 106.
80. Tsujikawa T., Tatsuta M. // Chem. Pharm. Bull. — 1977. — Vol. 25. — P. 3137.
81. Tabakovic I., Trkovnik M., Galijas D. // J. Electroanal. Chem. — 1978. — Vol. 86. — P. 241.
82. Tabakovic I., Crljenak S. // Heterocycles. — 1981. — Vol. 16. — P. 699.
83. Pfeiffer W. D., Dilk E., Bulka E. // Z. Chem. — 1977. — Bd 17. — S. 15.
84. Haase A., Biniecki S. // Acta Polon. Pharm. — 1961. — Vol. 18. — P. 461.

85. Shirakawa K. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1960. — Vol. 80. — P. 952; C. A. — 1960. — Vol. 54. — 24761.
86. Takahayashi N. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1956. — Vol. 76. — P. 1296; C. A. — 1957. — Vol. 51. — 6645.
87. Pat. 3326 ('59) Japan / K. Shirakawa // C. A. — 1960. — Vol. 54. — 14278.
88. Pat. 2865749 USA / J. A. Van Allan // C. A. — 1959. — Vol. 53. — 21309.
89. Reynolds G. A., Van Allan J. A., Tinker J. F. // J. Org. Chem. — 1959. — Vol. 24. — P. 1205.
90. Brown D. J., Sugimoto T. // Aust. J. Chem. — 1971. — Vol. 24. — P. 633.
91. Japely M., Stanovnik B., Tisler M. // Monatsh. Chem. — 1969. — Bd 100. — S. 671.
92. Camerino B., Palamidessi G., Sciaky R. // Gaz. chim. ital. — 1960. — T. 90. — P. 1821.
93. Camerino B., Palamidessi G., Sciaky R. // Gaz. chim. ital. — 1960. — T. 90. — P. 1830.
94. Marckwald W., Rudzik K. // Ber. — 1903. — Bd 36. — S. 1111.
95. Graf R., Lederer-Ponzer E., Kopetz V., Purkert R., Laszlo P. // J. prakt. Chem. — 1933. — Vol. 138. — P. 244; C. A. — 1934. — Vol. 28. — 769.
96. Druey J., Ringier B. H. // Helv. Chim. Acta. — 1951. — Bd 34. — S. 195.
97. Birr E., Walther W. // Chem. Ber. — 1953. — Bd 86. — S. 1401.
98. Dornow A., Pietsch H., Marx P. // Chem. Ber. — 1964. — Bd 97. — S. 2647.
99. Kuraishi T., Castle R. N. // J. Heterocycl. Chem. — 1964. — Vol. 1. — P. 42.
100. Stanovnik B., Tisler M. // Tetrah. Lett. — 1966. — N 22. — P. 2403.
101. Daunis J., Guerret-Rigail M., Jacquier R. // Bull. soc. chim. France. — 1971. — N 8. — P. 3043.
102. Kuraishi T., Castle R. N. // J. Heterocycl. Chem. — 1966. — Vol. 3. — P. 218.
103. Magarajan K., Shah R. K. // Indian J. Chem. — 1974. — Vol. 12. — P. 263.
104. Paul H., Reichmann G., Mantey E. // Z. Chem. — 1968. — Bd 8. — S. 302.
105. Ger. Offen 2239892 / B. A. Dreikorn, K. E. Kramer // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 136304.
106. Ger. Offen 2220612 / J. B. Hester // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 29839.
107. Pat. 2917511 USA / J. B. Bicking // C. A. — 1960. — Vol. 54. — 8854.
108. Pat. 3050525 USA / J. B. Bicking // C. A. — 1963. — Vol. 58. — 1480.
109. Карп В. Г., Портнягина В. А. // Хим.-фарм. журн. — 1970. — Т. 4. — С. 29.
110. Ger. Offen 2244571 / J. B. Hester // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 148010.
111. Pat. 56269 Rom. / C. Cristescu // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 16868.
112. Sasaki T., Minamoto K. // Chem. Ber. — 1967. — Bd 100. — S. 3467.
113. Kauffmann T., Vogt K., Barck S., Schulz J. // Chem. Ber. — 1966. — Bd 99. — S. 2593.
114. Potts K. T., Husain S. // J. Org. Chem. — 1971. — Vol. 36. — P. 10.
115. Kumashiro I. // Nippon Kagaku Zasshi. — 1961. — Vol. 82. — P. 1068; C. A. — 1963. — Vol. 59. — 621.
116. Shirakawa K. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1959. — Vol. 79. — P. 899; C. A. — 1960. — Vol. 54. — 556.
117. Shirakawa K. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1959. — Vol. 79. — P. 903; C. A. — 1960. — Vol. 54. — 556.
118. Takahayashi N. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1955. — Vol. 75 — P. 1242; C. A. — 1956. — Vol. 50. — 8655.
119. Daunis J., Jacquier R., Viallefont P. // Bull. soc. chim. France. — 1969. — N 10. — P. 3670.
120. Shiho D., Tagami S. // J. Amer. Chem. Soc. — 1960. — Vol. 82. — P. 4044.
121. Potts K. T., Lovelette C. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 3221.
122. Brown D. S., Nagamatsu T. // Aust. J. Chem. — 1979. — Vol. 32. — P. 1585.
123. Shiho D., Tagami S., Takahayashi N., Honda R. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1956. — Vol. 76. — P. 804; C. A. — 1957. — Vol. 51. — 1196.
124. Deshpande R. J., Rama Rao A. V. // Synthesis. — 1974. — N 12. — P. 863.
125. Hajos Gy., Messmer A. // J. Heterocycl. Chem. — 1978. — Vol. 15. — P. 463.
126. Reimlinger H. // Chem. Ber. — 1970. — Bd 103. — S. 3278.
127. Allen C. F. H., Beilfuss H. R., Burness D. M., Reynolds G. A., Tinker J. F., Van Allan J. A. // J. Org. Chem. — 1959. — Vol. 24. — P. 793.
128. Jenko B., Stanovnik B., Tisler M. // Synthesis. — 1976. — N 12. — P. 833.
129. Shirakawa K. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1959. — Vol. 79. — P. 1482; C. A. — 1960. — Vol. 54. — 11039.
130. Shirakawa K. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1958. — Vol. 78. — P. 1395; C. A. — 1959. — Vol. 53. — 8150.
131. Shirakawa K. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1959. — Vol. 79. — P. 1487; C. A. — 1960. — Vol. 54. — 11039.
132. Reimlinger H., Peiren M. A. // Chem. Ber. — 1970. — Bd 103. — S. 3266.
133. Kano H., Makisumi Y. // Chem. Pharm. Bull. — 1959. — Vol. 7. — P. 907.
134. Paudler W. W., Helmick L. S. // J. Heterocycl. Chem. — 1966. — Vol. 3. — P. 269.
135. Reimlinger H., Jacquier R., Daunis J. // Chem. Ber. — 1971. — Bd 104 — S. 2702.
136. Brown D. J., Nagamatsu T. // Aust. J. Chem. — 1977. — Vol. 30. — P. 2515.

137. *D'Alo F., Masserini A.* // Ann. Chim. (Rome). — 1967. — T. 57. — P. 366; C. A. — 1967. — Vol. 67. — 43784.
138. *Епишев В. А., Постомовский И. Я.* // ХГС. — 1968. — № 6. — С. 1134.
139. *Nelson P. J., Potts K. T.* // J. Org. Chem. — 1962. — Vol. 27. — P. 3243.
140. *Potts K. T., Schneller S. W.* // J. Heterocycl. Chem. — 1968. — Vol. 5. — P. 485.
141. *Brown D. J., Shinozuka K.* // Aust. J. Chem. — 1981. — Vol. 34. — P. 2635.
142. *Stanovnik B., Tisler M., Skufca P.* // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 2910.
143. *Brown D. J., Shinozuka K.* // Aust. J. Chem. — 1981. — Vol. 34. — P. 189.
144. Ger. Offen 2250077 / *Ch. J. Paget* // C. A. — 1973. — Vol. 79. — 18721.
145. *Beyer H.* // Z. Chem. — 1970. — Bd 10. — S. 399.
146. Pat. 2891862 USA / *J. A. Van Allan* // C. A. — 1960. — Vol. 54. — 4224.
147. *Kanaoka M.* // Pharm. Bull. — 1957. — Vol. 5. — P. 385; C. A. — 1958. — Vol. 52. — 5390.
148. *Allen C. F. H., Beilfuss H. R., Burness D. M., Reynolds G. A., Tinker J. F., Van Allan J. A.* // J. Org. Chem. — 1959. — Vol. 24. — P. 779.
149. *Brown D. J., Nagamatsu T.* // Aust. J. Chem. — 1978. — Vol. 31. — P. 2505.
150. *Temple C., McKee R. L., Montgomery J. A.* // J. Org. Chem. — 1963. — Vol. 28. — P. 2257.
151. *Krbavcic A., Stanovnik B., Tisler M.* // Croat. Chem. Acta. — 1968. — Vol. 40. — P. 181.
152. *Takahayashi N.* // Pharm. Bull. — 1957. — Vol. 5. — P. 229; C. A. — 1958. — Vol. 52. — 6359.
153. *Яхонтов Л. Н., Суворов Н. Н., Пронина Е. В., Кантеров В. Я., Подхальозина Н. Я., Старостенко Н. Е., Шкилькова В. Н.* // ХГС. — 1972. — № 8. — С. 1146.
154. *Sasaki T., Minamoto K., Fukuda S.* // Chem. Ber. — 1968. — Bd 101. — S. 2747.
155. *Hester J. B., Rudzik A. D., Kamdar B. V.* // J. Med. Chem. — 1971. — Vol. 14. — P. 1078.
156. *Reimlinger H., Lingier W. R. F., Vandewalle J. J. M.* // Chem. Ber. — 1971. — Bd 104. — S. 639.
157. *Potts K. T., Huseby R. M.* // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 31. — P. 3528.
158. *Badger G. M., Nelson P. J., Potts K. T.* // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 2542.
159. *Huisgen R., Sturm H. J., Seidel M.* // Chem. Ber. — 1961. — Bd 94. — S. 1555.
160. Pat. 825514 GB / *Farbenfabriken Bayer Akt.-Ges.* // C. A. — 1961. — Vol. 55. — 7450.
161. *Reimlinger H., Vandewalle J. J. M., King G. S. D., Lingier W. R. F., Merenyi R.* // Chem. Ber. — 1970. — Bd 103. — S. 1918.
162. *Potts K. T., Bhattacharyya J., Smith S. L., Ihrig A. M., Girard C. A.* // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 4410.
163. *Dimroth O.* // Ann. — 1909. — Bd 364. — S. 183.
164. *Shirakawa K.* // J. Pharm. Soc. Japan. — 1960. — Vol. 80. — P. 1550; C. A. — 1961. — Vol. 55. — 10450.
165. *Potts K. T., Brugel E. G., Dunlap W. C.* // Tetrahedron. — 1977. — Vol. 33. — P. 1247.
166. *Potts K. T., Dunlap W. C., Apple F. S.* // Tetrahedron. — 1977. — Vol. 33. — P. 1263.
167. *Potts K. T., Burton H. R., Roy S. K.* // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 31. — P. 265.
168. *Сычева Т. П., Киселева И. Д., Щукина М. Н.* // ХГС. — 1970. — № 7. — С. 916.
169. *George T., Mehta D. V., Tahilramani R., Dabid J., Talwalker P. K.* // J. Med. Chem. — 1971. — Vol. 14. — P. 335.
170. Ger. Offen 2261095 / *G. E. Hardtmann, F. G. Kathawala* // C. A. — 1973. — Vol. 79. — 66385.
171. Pat. 897870 GB / *G. W. Miller, F. L. Rose* // C. A. — 1963. — Vol. 58. — 10211.
172. *Сычева Т. П., Киселева И. Д., Зыкова Т. Н., Щукина М. Н.* // Хим.-фарм. журн. — 1973. — Т. 7. — С. 12.
173. Pat. 711756 GB / *Roche Products Ltd.* // C. A. — 1955. — Vol. 49. — 11723.
174. Ger. Offen 2109570 / *H. Berger, R. Gall, H. Merdes, K. Stach, W. Sauer* // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 84431.
175. *Likar M., Schauer P., Japelj M., Globokar M., Oklobdzija M., Povse A., Sunjic V.* // J. Med. Chem. — 1970. — Vol. 13. — P. 159.
176. Ger. Offen 2030218 / *H. Berger, R. Gall, H. Merdes, K. Stach, W. Sauer, W. Voemel* // C. A. — 1972. — Vol. 76. — 72536.
177. Ger. Offen 2153902 / *H. Berger, R. Gall, H. Merdes, K. Stach, W. Sauer, W. Voemel* // C. A. — 1973. — Vol. 79. — 42534.
178. Ger. Offen 2416608 / *W. Von Bebenburg* // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 43481.
179. Pat. 3849434 USA / *D. L. Coffen, R. J. Fryer* // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 73044.
180. Pat. 3746714 USA / *M. E. Goldberg* // C. A. — 1973. — Vol. 79. — 100768.
181. Pat. 7247396 Japan / *S. Ysuguri, T. Fushimi, A. Miyake* // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 111329.
182. Pat. 898408 GB / *G. W. Miller, F. L. Rose* // C. A. — 1962. — Vol. 57. — 11209.
183. *Brown D. J., Dunlap W. C., Grigg G. W., Danckwerts L., Nagamatsu T.* // Aust. J. Chem. — 1978. — Vol. 31. — P. 397.
184. *Kano H., Makisumi Y.* // Chem. Pharm. Bull. — 1958. — Vol. 6. — P. 583.

185. *Kano H., Makisumi Y., Takahashi S., Ogata M.* // Chem. Pharm. Bull. — 1959. — Vol. 7. — P. 903.
186. Pat. 9499 ('62) Japan / *Y. Makisumi, H. Kano, S. Takahashi* // C. A. — 1963. — Vol. 59. — 5178.
187. Pat. 9498 ('62) Japan / *Y. Makisumi, H. Kano, S. Takahashi* // C. A. — 1963. — Vol. 59. — 5178.
188. Pat. 7126500 Japan / *H. Kano, T. Noguchi* // C. A. — 1971. — Vol. 75. — 140863.
189. Ger. Offen 1942015 / *H. Hoffmann, I. Hammann* // C. A. — 1971. — Vol. 74. — 141816.
190. Pat. 559022 Belg. / *Kodak Soc. anon.* // C. A. — 1960. — Vol. 54. — 132.
191. Pat. 2861076 USA / *E. B. Knott, L. A. Williams* // C. A. — 1959. — Vol. 53. — 9251.

Институт химической физики
в Черноголовке РАН,
Черноголовка 142432

Поступило в редакцию 16.06.93
