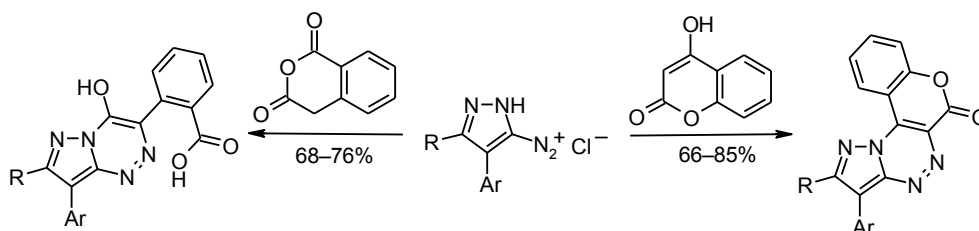


## Реакции солей пиразол-3(5)-дiazония с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном и изохроман-1,3-дионом

Ирина В. Леденева<sup>1\*</sup>, Алёна А. Грачева<sup>1</sup>, Хидмет С. Шихалиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет,  
Университетская пл., 1, Воронеж 394006, Россия  
e-mail: irairachem@yandex.ru

Поступило 23.06.2015  
Принято после доработки 1.08.2015



Взаимодействием солей пиразол-3(5)-дiazония с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном получены производные новой гетероциклической системы – 6*H*-хромено[4,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6-она. Аналогичные реакции с изохроман-1,3-дионом сопровождаются рециклизацией с образованием 2-(4-гидроксипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-ил)бензойных кислот.

**Ключевые слова:** гетероциклические азокомпоненты, пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин, хлорид пиразол-3(5)-дiazония, азосочетание, внутримолекулярная циклоконденсация, рециклизация.

Реакции солей пиразолдiazония с метиленактивными гетероциклами представлены в литературе единичными примерами,<sup>1–3</sup> а дальнейшие циклизации полученных продуктов практически не изучены. Вместе с тем использование гетероциклических азокомпонентов в реакциях с солями пиразол-3(5)-дiazония открывает широкие возможности для синтеза новых полигетероциклических систем. Ранее были предприняты успешные попытки введения в подобные реакции шестиатомных гетероциклических азокомпонентов, таких как производные пиридин-2,4-диола, пиран-2,4-диола, пиримидин-2,4-диола, барбитуровая и тиобарбитуровая кислоты.<sup>4–6</sup>

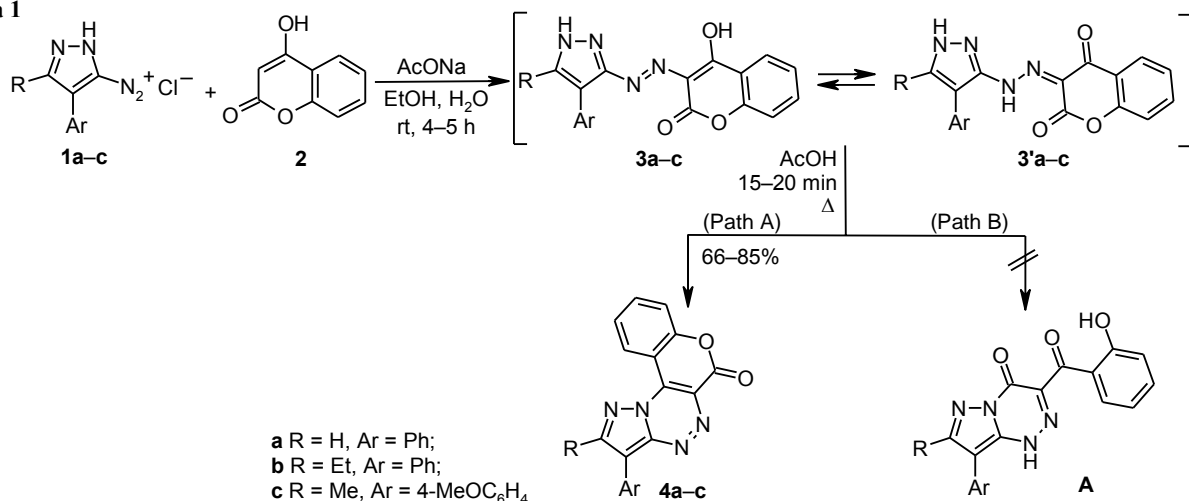
Продолжая исследования в данном направлении, мы нашли, что хлориды пиразол-3(5)-дiazония **1a–c** с легкостью взаимодействуют с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном (**2**) в условиях реакции азосочетания (схема 1). После смешивания реагентов образуются окрашенные промежуточные продукты – азосоединения **3a–c** или гидразоны **3'a–c**,<sup>7,8</sup> внутримолекулярная циклоконденсация которых при кипячении в уксусной кислоте может осуществляться двояко: либо за счет атаки эндциклического атома азота пиразола на циклическую кетонную группу (схема 1, путь А), либо за счет нуклеофильной атаки на лактонный фрагмент с последующей рециклизацией (путь В). На основании

данных спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектрометрии выделенных продуктов было установлено, что реализуется путь А, приводящий к производным новой гетероциклической системы – 6*H*-хромено[4,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6-онам **4a–c** (выходы 66–85%).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений отсутствуют сигналы протонов NH пиразольного и гидразонного фрагментов в области слабых полей (12–13 м. д.), а также сигналы протонов гидроксильных групп салицилоильного фрагмента (структура А). В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C отмечаются характерные для конденсированного 1,2,4-триазинового цикла<sup>9,10</sup> сигналы атомов углерода при 153.6–156.6 м. д., а также атома углерода лактонного фрагмента при 160.8 м. д. Альтернативные структуры также легко различимы по данным масс-спектрометрии: для продуктов наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов, соответствующие соединениям **4a–c**.

Взаимодействие солей пиразол-3(5)-дiazония **1a,d,e** с изохроман-1,3-дионом (**5**) приводит к образованию линейных продуктов **6a,d,e** (схема 2), выделить и охарактеризовать которые представляется затруднительным в связи с протеканием дальнейших внутримолекулярных превращений уже при их осушке и перекристаллизации. При этом строение зациклизованных продуктов, как и в предыдущем случае, неодно-

Схема 1



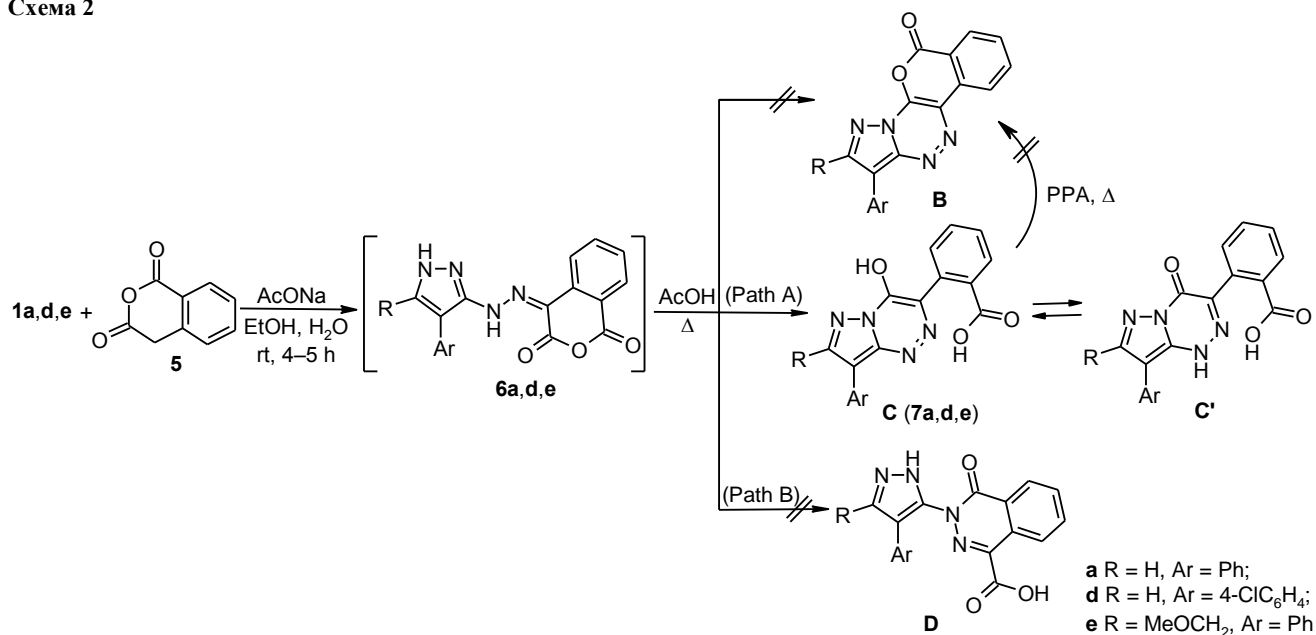
значно. Данные масс-спектрометрии позволяют исключить образование тетрациклической системы типа **B**. Таким образом, циклоконденсация интермедиатов **6a,d,e** может протекать либо за счет эндоциклического атома азота пиразола (путь А), либо за счет группы NH гидразонного фрагмента (путь В, литературные примеры<sup>11,12</sup>) по карбонильной группе ангидрида с дальнейшей рециклизацией и образованием соединений типа **C** и **C'** или **D** соответственно.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений наблюдаются уширенные сигналы протонов гидроксильной и карбоксильной групп при 12.94 и 14.07 м. д., а сигналы протонов NH пиразольного и гидразонного фрагментов отсутствуют. В ИК спектрах наблюдаются широкие полосы поглощения в области 2871–2918 см<sup>-1</sup>, принадлежащие валентным колебаниям гидроксильных групп, вовлеченных в водородные связи. При этом полос валентных колебаний C=O циклических амидных групп (структуры **C'** и **D**) с частотой ~1750 см<sup>-1</sup>

обнаружено не было.<sup>13</sup> Кроме того, зафиксированы характеристические полосы поглощения при 1693–1704 см<sup>-1</sup>, соответствующие группам COOH, связанным с ароматической системой.<sup>13</sup> В то же время данных масс-спектрометрии, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H недостаточно для доказательства строения продуктов реакции.

Однозначный выбор в пользу структуры **C** был сделан на основе экспериментов по гетероядерной корреляции через две-три связи (HMBC) и через одну связь (HSQC) на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C для соединения **7a**. Так, в спектре ЯМР <sup>13</sup>C продукта наблюдается сигнал карбоксильной группы при 167.9 м. д., который дает единственный кросс-пик с протоном ароматической системы при 7.96–7.98 м. д. В случае альтернативной структуры **D** аналогичной корреляции не наблюдается. Кроме того, наличие кросс-пиков при 8.46/103.2 (H-7/C-8), 8.46/139.2 м. д. (H-7/C-8a) (HMBC) и 8.46/144.1 м. д. (H-7/C-7) (HSQC) позволяет сделать однозначное

Схема 2



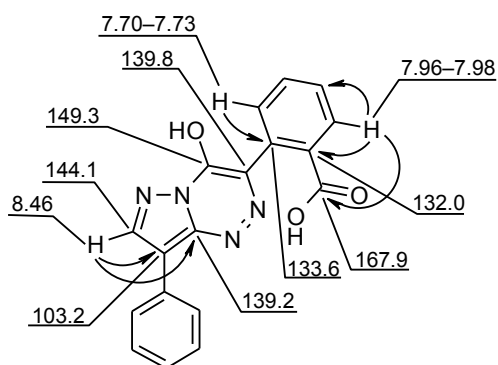


Рисунок 1. Схема основных корреляций и отнесений в спектре НМВС  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  (м. д.) соединения **7a**.

отнесение сигналов пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина в одномерных спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  продуктов (рис. 1).

Так, с помощью комплекса спектральных данных установлено, что реализуется механизм рециклизации с образованием 1,2,4-триазинового цикла (схема 2, путь А). В результате проведенных реакций были выделены ранее не описанные 2-(4-гидроксипиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)бензойные кислоты **7a,d,e** с выходами 68–76%.

Попытки осуществления внутримолекулярной циклоконденсации соединений **7a,d,e** до структур **B** при нагревании в полифосфорной кислоте не привели к желаемому результату (схема 2), вероятно, вследствие пространственных особенностей расположения карбоксильной и гидроксильной групп в молекулах. Также следует отметить, что соединения **7a,d,e** не были получены азосочетанием с солями пиразол-3(5)-диазония **1a,d,e** гомофталевой кислоты, очевидно, ввиду пониженной  $\text{C}\text{H}$ -кислотности последней в условиях проведения реакции.

Таким образом, реакции доступных солей пиразол-3(5)-диазония с гетероциклическими азосоединениями являются удобными способами получения новых производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина и полигетероциклических ансамблей с их фрагментами.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 в тонком слое. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) при 20 °С в  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Finnigan MAT Incos 50, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ проведен на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных смесей в процессе реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254, элюенты: индивидуальные растворители (хлороформ, этилацетат, 2-пропанол) и их смеси. Проявление хроматограмм УФ светом или парами иода.

**Синтез 6H-хромено[4,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-онов 4a-с и 2-(4-гидроксипиразоло[5,1-с]**

**[1,2,4]триазин-3-ил)бензойных кислот 7a,d,e** (общая методика). Раствор 10 ммоль соответствующего 3-R-4-Ar-1H-5-аминопиразола<sup>14</sup> в 15 мл воды и 30 ммоль соляной кислоты ( $d$  1.19 г/см<sup>3</sup>) охлаждают до 0 °С и при перемешивании обрабатывают 10 ммоль 10% водного раствора  $\text{NaNO}_2$ , поддерживая указанную температуру. После выдержки в течение 10 мин при 0 °С раствор соли пиразол-3(5)-диазония **1a-e** вносят порциями в смесь, содержащую 10 ммоль соединения **2** или **5**, 10 мл этилового спирта и 7 мл насыщенного водного раствора ацетата натрия (приготовленного растворением 170 г тригидрата ацетата натрия в 100 мл воды). Реакционную смесь при перемешивании оставляют на 4–5 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают при комнатной температуре. Полученный порошок растворяют в 40–50 мл уксусной кислоты и кипятят в течение 15–20 мин. Раствор медленно охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 50 мл холодного 2-пропанола, высушивают до постоянной массы. При необходимости перекристаллизовывают из ледяной  $\text{AcOH}$ .

**3-Фенил-6H-хромено[4,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-он (4a)**. Выход 2.07 г (66%), красный порошок, т. пл. 260–262 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1469 (N=N), 1517 (C–N), 1604 (C( $sp^2$ )–C( $sp^2$ )), 1749 (O–C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.41 (1H, т,  $^3J = 7.4$ , H Ar); 7.56–7.64 (4H, м, H Ar); 7.92–7.97 (1H, м, H Ar); 8.36 (2H, д,  $^3J = 7.6$ , H Ar); 9.23 (1H, с, H-2); 9.81 (1H, д,  $^3J = 8.3$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 110.9 (C-3); 114.6; 117.5; 125.4; 126.1; 127.4; 128.2; 129.0; 129.5; 130.6; 132.3; 135.9; 146.0; 146.6; 153.6; 156.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 314 [ $\text{M}]^+$  (100), 287 (5), 259 (4), 229 (4), 203 (16), 176 (6), 157 (4), 144 (27), 127 (9), 116 (43), 102 (13), 88 (71), 76 (25), 62 (28), 51 (21), 39 (22), 32 (19). Найдено, %: C 68.85; H 3.12; N 17.90.  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 68.79; H 3.21; N 17.83.

**3-Фенил-2-этил-6H-хромено[4,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-он (4b)**. Выход 2.90 г (85%), красно-оранжевый порошок, т. пл. 273–275 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1461 (N=N), 1510 (C–N), 1602 (C( $sp^2$ )–C( $sp^2$ )), 1753 (O–C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.45 (3H, т,  $^3J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3.23 (2H, к,  $^3J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 7.51 (1H, т,  $^3J = 7.5$ , H Ar); 7.62–7.67 (4H, м, H Ar); 7.87 (2H, д,  $^3J = 7.6$ , H Ar); 7.95–7.98 (1H, м, H Ar); 9.79 (1H, д,  $^3J = 8.1$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.6 ( $\text{CH}_3$ ); 21.1 ( $\text{CH}_2$ ); 111.0 (C-3); 113.0; 117.5; 125.4; 126.1; 128.0; 128.8; 129.6; 129.7; 130.5; 131.6; 135.7; 147.9; 153.6; 156.6; 160.8 (O–C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 342 [ $\text{M}]^+$  (100), 327 (15), 313 (15), 285 (5), 203 (6), 170 (9), 155 (5), 145 (7), 128 (5), 116 (17), 102 (5), 88 (20), 76 (6), 62 (6), 51 (5), 39 (6), 29 (29). Найдено, %: C 70.05; H 4.21; N 16.45.  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 70.17; H 4.12; N 16.36.

**3-(4-Метоксифенил)-2-метил-6H-хромено[4,3-е]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-6-он (4c)**. Выход 2.83 г (79%), оранжевый порошок, т. пл. 267–269 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2842 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$ ), 1747 (O–C=O), 1602 (C( $sp^2$ )–C( $sp^2$ )), 1519 (C–N), 1467 (N=N). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.77 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.13–7.88 (7H, м, H Ar); 9.56–9.70 (1H, м, H Ar), образец парамагнитный. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.1 ( $\text{CH}_3$ ); 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 114.5 (C-3); 117.3; 125.2; 130.5; 130.6; 135.5; остальные сигналы не обнаружены вследствие плохой растворимости. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 358  $[\text{M}]^+$  (100), 343 (52), 315 (3), 302 (3), 246 (5), 218 (5), 190 (14), 179 (3), 171 (6), 159 (5), 145 (6), 116 (13), 102 (10), 88 (16), 76 (5), 64 (4), 28 (8), 18 (7). Найдено, %: C 67.10; H 3.99; N 15.55.  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 67.03; H 3.94; N 15.63.

**2-(4-Гидрокси-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил)бензойная кислота (7a).** Выход 2.52 г (76%), бледно-желтый порошок, т. пл. 254–256 °C (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1473 (N=N), 1510 (C–N), 1616 ( $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^2)$ ), 1697 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--COOH}$ ), 2871 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.34 (1H, т,  $^3J = 7.4$ , H Ar); 7.48–7.51 (2H, м, H Ar); 7.60–7.63 (2H, м, H Ar); 7.70–7.73 (2H, м, H Ar); 7.96–7.98 (2H, м, H Ar); 8.46 (1H, с, H-7); 12.94 (1H, уш. с, OH); 14.07 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 103.2 (C-8); 126.8; 127.0; 129.1; 129.4; 129.6; 129.9; 131.2; 132.0; 132.2; 133.6 (C Ar); 139.2 (C-8a); 139.8 (C-3); 144.1 (C-7); 149.3 (C-4); 167.9 (COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 332  $[\text{M}]^+$  (10), 314  $[\text{M--H}_2\text{O}]^+$  (40), 287 (5), 157 (10), 144 (10), 130 (60), 115 (9), 102 (100), 88 (40), 76 (47), 63 (17), 51 (34), 45 (15), 39 (18). Найдено, %: C 65.11; H 3.57; N 16.80.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 65.06; H 3.64; N 16.86.

**2-[4-Гидрокси-8-(4-хлорфенил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил]бензойная кислота (7d).** Выход 2.64 г (72%), бледно-желтый порошок, т. пл. 265–267 °C (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1056 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--Cl}$ ), 1473 (N=N), 1539 (C–N), 1618 ( $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^2)$ ), 1693 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--COOH}$ ), 2914 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.54 (2H, д,  $^3J = 8.4$ , H Ar); 7.59–7.63 (2H, м, H Ar); 7.71–7.74 (3H, м, H Ar); 7.97 (1H, д,  $^3J = 7.8$ , H Ar); 8.48 (1H, с, H-7); 12.93 (1H, уш. с, OH); 14.07 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 103.1 (C-8); 129.0; 129.2; 129.3; 129.7; 129.9; 131.5; 131.6; 132.4; 132.5; 133.8; 139.6; 140.3; 144.4; 149.5; 168.2 (COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 366  $[\text{M}]^+$  (7), 348  $[\text{M--H}_2\text{O}]^+$  (65), 322 (5), 163 (7), 144 (15), 136 (30), 130 (100), 114 (20), 102 (95), 88 (45), 75 (50), 62 (18), 52 (12), 45 (75), 38 (16), 29 (30). Найдено, %: C 59.01; H 2.97; N 15.15.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 58.95; H 3.02; N 15.28.

**2-[4-Гидрокси-7-(метоксиметил)-8-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-ил]бензойная кислота (7e).** Выход 2.55 г (68%), бледно-желтый порошок, т. пл. 262–264 °C (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1082 (C–O–C), 1477

(N=N), 1542 (C–N), 1614 ( $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^2)$ ), 1704 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--COOH}$ ), 2918 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.32 (3H, с,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 4.52 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 7.40 (1H, т,  $^3J = 7.3$ , H Ar); 7.50–7.53 (2H, м, H Ar); 7.57–7.62 (4H, м, H Ar); 7.70–7.72 (1H, м, H Ar); 7.96 (1H, д,  $^3J = 7.7$ , H Ar); 12.91 (1H, уш. с, OH); 14.02 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 57.6 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 66.1 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 102.1 (C-8); 127.2; 128.8; 128.9; 129.2; 129.3; 129.4; 131.1; 131.8; 131.9; 133.5; 139.6; 140.4; 148.9; 151.8; 167.7 (COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 376  $[\text{M}]^+$  (7), 358  $[\text{M--H}_2\text{O}]^+$  (27), 346 (25), 328 (40), 300 (8), 191 (19), 170 (25), 155 (15), 142 (26), 130 (64), 115 (97), 102 (50), 88 (28), 77 (27), 63 (10), 45 (100). Найдено, %: C 63.75; H 4.37; N 14.80.  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 63.83; H 4.28; N 14.89.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2014–2016 гг. по проекту № 4.2100.2014/К.

### Список литературы

- Ledenyova, I. V.; Didenko, V. V.; Shikhaliev, Kh. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1318. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1214.]
- Deeb, A.; Kotb, M. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1143.
- (a) Karci, F. *Color Technol.* **2005**, *121*, 275. (b) Karci, F.; Karci, F. *Dyes Pigm.* **2008**, *76*, 147.
- Shikhaliev, Kh. S.; Didenko, V. V.; Voronkova, V. A.; Kryl'skii, D. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 1034. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, 1008.]
- Леденева, И. В.; Диденко, В. В.; Шихалиев, Х. С. *Бутлеровские сообщения* **2009**, *17*, 24.
- Ledenyova, I. V.; Didenko, V. V.; Shestakov, A. S.; Shikhaliev, Kh. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 573.
- Китаев, Ю. П. Бузыкин, Б. И. *Гидразоны*; Наука: Москва, 1974.
- Song, H.; Chen, K.; Tian, H. *Dyes Pigm.* **2002**, *53*, 257.
- Hajo's, G. In *Compr. Heterocycl. Chem. II*: Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier Ltd.: Oxford, 1996, vol. 8, p. 447.
- Hajo's, G.; Riedl, Z. In *Compr. Heterocycl. Chem. III*: Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier Ltd.: Oxford, 2008, vol. 11, p. 765.
- Deodhar, K. D.; Deval, S. D. *Synthesis* **1983**, 421.
- Monge, A.; Palop, J. A.; Goni, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 141.
- Pretsch, E.; Büllmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds*, 4th ed.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2009, p. 314.
- Gilligan, P. J.; Baldauf, C.; Cocuzza, A.; Chidester, D.; Zaczek, R.; Fitzgerald, L. W.; McElroy, J.; Smith, M. A.; Shen, H.-S. L.; Saye, J. A.; Christ, D.; Trainor, G.; Robertson, D. W.; Hartig, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 181.