

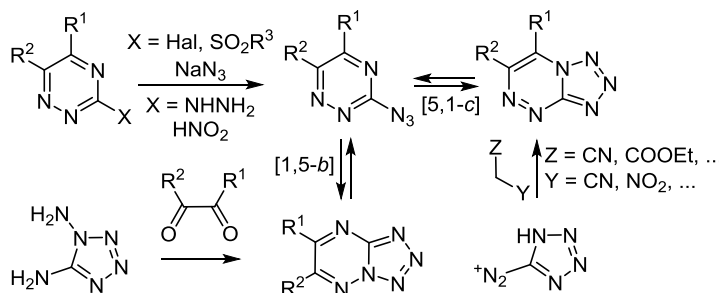
Синтез и азидо-тетразольная таутомерия 3-азидо-1,2,4-триазинов

Сергей Л. Деев^{1*}, Татьяна С. Шестакова¹,
Валерий Н. Чарушин^{1,2}, Олег Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: deevsl@yandex.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: charushin@ios.uran.ru

Поступило 19.07.2017
Принято 24.08.2017



В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные за последние 50 лет о синтезе и азидо-тетразольном равновесии 3-азидо-1,2,4-триазинов, которые способны перегруппировываться в тетразольные изомеры с разными типами аннелирования азольного и азинового фрагментов. Поскольку в результате циклизации 3-азидо-1,2,4-триазинов возможно образование как тетразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, так и тетразоло[1,5-б][1,2,4]триазинов, особое внимание уделено методам доказательства строения изомерных тетразольных форм.

Ключевые слова: азиды, конденсированные триазины, тетразолы, азидо-тетразольная таутомерия, кольчато-цепные превращения, спектроскопия ИК и ЯМР, типы аннелирования.

Кольчато-цепные превращения, присущие гетероциклическим структурам, являются характерным признаком этого обширного класса соединений. Данное специфическое свойство отличает химию гетероаренов от химии аренов, где кольчато-цепные превращения отсутствуют. В то же время они исключительно важны, в особенности при планировании синтеза и получении конденсированных би- и полициклических соединений.^{1–10}

Наличие кольчато-цепных превращений и понимание факторов, влияющих на сдвиг равновесия и устойчивость циклической или открытоцепной форм, – важная предпосылка для осуществления направленной внутримолекулярной циклизации, ведущей к синтезу конденсированных молекул.^{1–13}

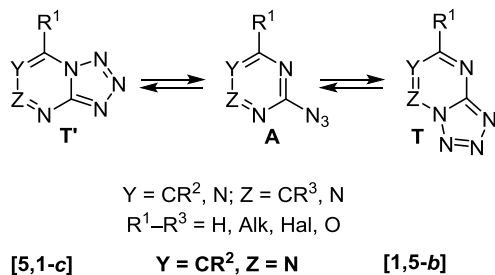
Существуют несколько типов кольчато-цепных превращений, в основе которых лежат внутримолекулярные циклизации открытоцепных O-, N- и C-нуклео-

фильных фрагментов на электронодефицитные атомы углерода циклической системы, содержащей высокополяризованные связи C=O, C=N или C=S. Другой тип циклизации связан с внутримолекулярной атакой концевых электронодефицитных атомов открытой цепи на гетероатомы циклической системы, несущие неподеленную пару электронов. Теоретические исследования циклизации с участием азидной группы и неподеленной пары электронов атома азота¹³ послужили развитию теории перициклических реакций и появлению концепции псевдоперициклических¹⁴ и гетероэлектроциклических¹⁵ реакций. К последнему типу относится циклизация азидогруппы, находящейся в α-положении к гетероциклическому атому азота азольного или азинового цикла, ведущая к образованию тетразольного изомера.¹⁶ Это явление получило название азидо-тетразольной таутомерии и представляет собой одно из фундаментальных свойств гетарил-

азидов. Такой тип кольчато-цепных превращений является обратимым и протекает самопроизвольно или при получении растворов данного класса соединений.

В литературе представлено множество работ, где рассматриваются вопросы, посвященные исследованию переходов азидного изомера в тетразольную форму в различных гетероциклических системах. Существенный вклад в изучение этих превращений внес академик И. Я Постовский, который одним из первых изучил данные превращения в ряду как тетразолазинов,^{17–19} так и тетразолаозолов,²⁰ используя для этого ИК спектроскопию в растворах, твердом состоянии и расплавах. Большинство этих пионерских работ и более поздние исследования других ученых представлены в обзорах.^{16,21–23} Вместе с тем существуют гетарилазиды, которые способны при циклизации в тетразольный изомер образовывать две циклические формы (схема 1). К такому типу гетероциклов относятся производные 2-азидопиримидинов **A** ($Y = CR^2$, $Z = CR^3$), 2-азидо-1,3,5-триазинов **A** ($Y = N$, $Z = CR^3$) и 3-азидо-1,2,4-триазинов **A** ($Y = CR^2$, $Z = N$), не содержащие *N*-алкильную или *N*-оксидную группу в положениях 2 и 4 триазинового цикла. Такой тип азидов **A** способен превращаться как в тетразол **T'**, так и в его изомерную циклическую форму **T** (схема 1). Отличительной структурной характеристикой производных 1,2,4-триазинов **T'** ($Y = CR^2$, $Z = N$) и **T** ($Y = CR^2$, $Z = N$) является различие в типах аннелирования азинового фрагмента и азольной части. В данном случае он может быть определен как [5,1-*c*] и [1,5-*b*] соответственно.

Схема 1

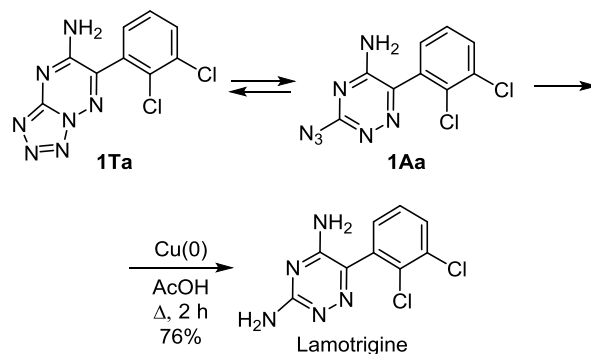


Неоднозначное поведение азидов **A** требует от исследователей, работающих в этой области химии, не только реализовать синтез этих гетарилазидов и зафиксировать азидо-тетразольное равновесие, но и уделять особое внимание доказательству строения тетразольных изомеров **T'** и **T**.

Следует отметить, что в последнее время возрождается интерес к 3-азидо-1,2,4-триазиновым и их тетразольным аналогам, которые относятся к гетероциклам с повышенным содержанием азота. Благодаря такой природе этот класс соединений рассматривается как исходные структуры для создания высокоэнергетических материалов.^{24,25} Кроме того, в этом ряду ведется активный поиск биологически активных соединений.^{26–28} Поэтому исследование азидо-тетразольного равновесия 3-азидо-1,2,4-триазинов **A** в дальнейшем необходимо для объяснения механизма

действия активных структур. К практическим результатам использования тетразольных производных 3-азидо-1,2,4-триазинов в синтезе биологически активных веществ можно отнести разработку нового метода получения противоэпилептического препарата ламотриджина²⁹ (схема 2). Этот подход был основан на восстановлении соответствующего тетразола[1,5-*b*][1,2,4]триазина **1Ta**. Очевидно, что реализовать это превращение было невозможно без участия азидо-тетразольного равновесия между изомерными структурами **1Ta** и **1Aa**. Таким образом, изучение кольчато-цепных трансформаций в ряду 3-азидо-1,2,4-триазинов чрезвычайно важно для их практического применения.

Схема 2

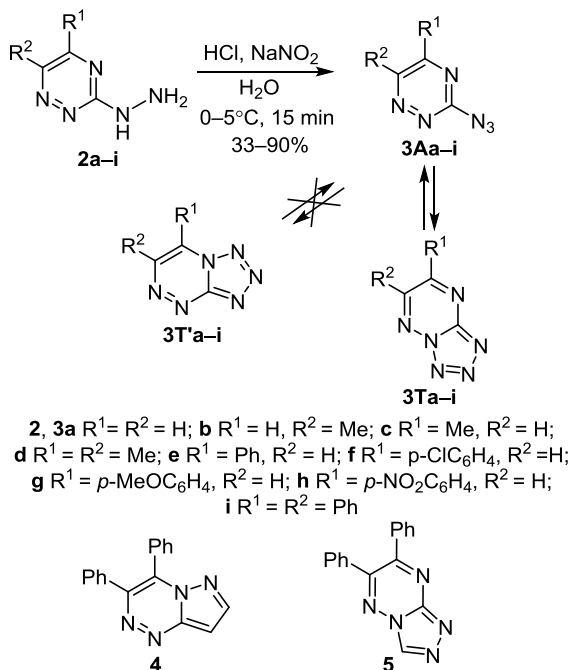


Анализ литературы показал, что способы получения 3-азидо-1,2,4-триазинов **A** можно разделить на три основных метода. Первый подход предполагает обработку соответствующих гетарилгидразинов азотистой кислотой. Второй синтетический прием основан на замещении легко уходящих групп в положении 3 1,2,4-триазинового цикла на азид. Третий вариант синтеза соединений **A** заключается в конденсации азинового фрагмента с тетразольным циклом.

Синтез на основе 3-гидразино-1,2,4-триазинов

Взаимодействие 3-гидразино-1,2,4-триазинов с азотистой кислотой является одним из традиционных путей получения гетарилазидов. Этот прием был успешно использован для превращения соединений **2a–h** в азидотриазины **3Aa–h**, которые самопроизвольно изомеризовались в тетразола[1,5-*b*][1,2,4]триазины **3Ta–h** (схема 3).³⁰ Данный факт был подтвержден отсутствием полосы поглощения в области 2020–2050 cm^{-1} при анализе ИК спектров продуктов **3Ta–h**, записанных в КВг и вазелиновом масле. Кроме того, в ИК спектрах образцов **3Ta–d**, зарегистрированных в растворе CH_2Cl_2 или CHCl_3 , со временем появлялись сигналы азидогруппы. Такая картина свидетельствует об обратимости переходов азидоформ **3Aa–h** в циклические изомеры **3Ta–h**. Использование в качестве растворителя CDCl_3 позволило наблюдать эту перегруппировку методом ЯМР ^1H . Однако в растворе $\text{DMSO}-d_6$ присутствовал один изомер, вероятно тетразол **3Ta–h**. Для окончательного установления строения продуктов циклизации – соединений **3Aa–h** – был проведен рентгеноструктурный анализ образца **3Tf**,

Схема 3



который показал, что тетразольный и 1,2,4-триазинный фрагменты аннелированы по типу [1,5-*b*].

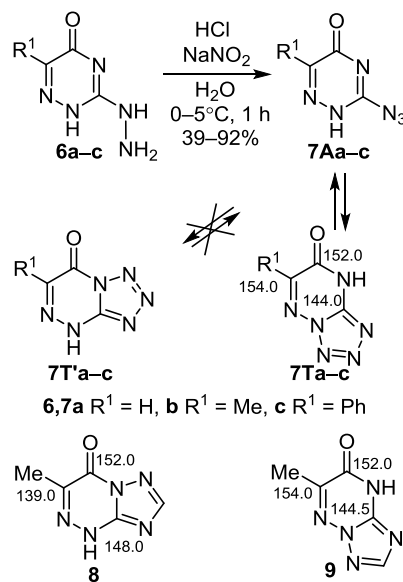
Следует также отметить, что в этом случае образования альтернативной тетразольной формы **3T'a-h** зафиксировано не было, и авторы предположили, что образование тетразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин из 3-азидо-1,2,4-триазин является маловероятным.

Аналогичный результат получен при диазотировании 3-гидразино-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (**2i**). Эта реакция приводила к азиду **3Ai**, который превращался в тетразол **3Ti**.³¹ Тип аннелирования тетразольного и триазинового циклов в данном случае установлен при сравнении абсорбционных спектров соединения **3Ti** и модельных структур, в качестве которых были использованы пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин **4** и триазолотриазин **5**.

Обработка гидразино-1,2,4-триазинов **6a-c** азотистой кислотой привела к азидам **7Aa-c** (схема 4), которые самопроизвольно изомеризовались в тетразолы **7Ta-c**.³² Как и в случае соединений **3Aa-h** (схема 3), сигналы азидной группы в ИК спектре продукта, полученного из гетарилгидразина **6a**, зафиксированы в области 2170–2180 см⁻¹ как в растворе CHCl₃, так и в вазелиновом масле. В остальных случаях наблюдались только сигналы циклической формы. Тип аннелирования азольного и азинового циклов в тетразолотриазинах **7Ta-c** был установлен путем сравнения химических сдвигов атомов углерода с данными спектров ЯМР ¹³C модельных соединений, в качестве которых использовались дезааналоги – 1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин **8** и 1,2,4-триазоло[1,5-*b*][1,2,4]триазин **9**. По схеме 4 видно, что сдвиги 1,2,4-триазинных фрагментов в углеродных спектрах соединений **7Tb** и **9** практически совпадают. На основании этого результата сделан вывод, что продуктами

циклизации азидов **7Aa-c** являются тетразоло[1,5-*b*]-[1,2,4]триазины **7Ta-c**. Необходимо подчеркнуть, что процесс изомеризации соединений **7Ab,c** исследовался ранее.^{33,34} Однако в этих работах рассматривался только вариант образования структур **7T'b,c**, а в качестве доказательства строения тетразольного изомера использовались данные элементного анализа. Очевидно, что в этом случае выводы о строении продуктов циклизации азидов **7Ab,c** являются ошибочными.

Схема 4*



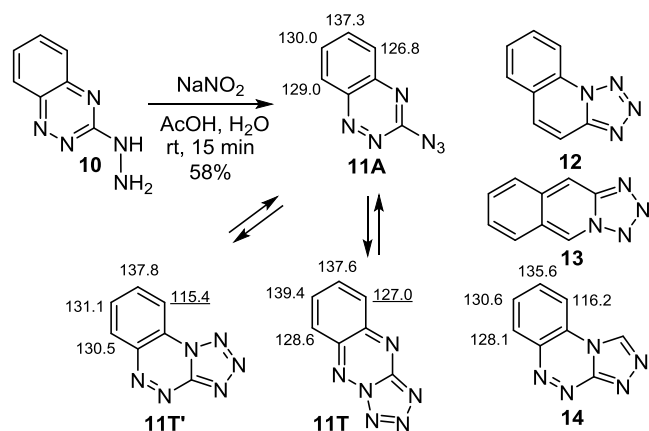
* Для соединения **7Tb** (R¹ = Me) и модельных структур **8** и **9** указаны химические сдвиги (м. д.) сигналов 1,2,4-триазинового цикла, наблюдаемые в спектрах ЯМР ¹³C в растворе ДМСО-*d*₆.

Азидо-тетразольная таутомерия была исследована и для продукта **11A**, полученного обработкой 3-гидразино-1,2,4-бензотриазина **10** азотистой кислотой (схема 5).^{35,36} Так, в ИК спектре, записанном в растворе CHCl₃, была зафиксирована полоса азидогруппы (2150 см⁻¹), которая отсутствовала при регистрации спектра в КВг. Эти наблюдения позволили авторам утверждать о превращении азиды **11A** в изомер **11T'**. При этом не были представлены серьезные доказательства строения предполагаемого соединения **11T'**, а также не рассмотрены возможности образования другого изомера **11T**.

В какой-то степени в работе³⁷ предпринята попытка решить проблему установления направления изомеризации азиды **11A**. С этой целью была проведена оценка УФ спектров полициклической структуры **11T'** и модельных соединений **12** и **13**. Оказалось, что спектральные характеристики соединений **11T'** и **12** очень близки. Далее для более глубокого анализа азидо-тетразольной таутомерии авторы использовали спектроскопию ЯМР. Такой подход дал возможность зафиксировать в растворе ДМСО-*d*₆ тройной набор сигналов соединений **11T'**, **11A** и **11T** в соотношении 6.5:2.5:1. В то же время анализ значений химических сдвигов некоторых сигналов бензольного фрагмента показал близость данных спектров ЯМР ¹³C тетразола **11T'** и

модельного триазолотриазина **14** (схема 5). Этот результат дал дополнительное основание полагать, что основным компонентом равновесной смеси, полученной при реакции продукта взаимодействия гетарилгидразина **10** с азотистой кислотой, является соединение **11T'**, у которого тип аннелирования между тетразольным и 1,2,4-триазиновым циклами определен как [5,1-с]. Несмотря на то, что данный подход трудно признать прямым и идеальным, удалось установить диагностические признаки, которые позволяют в данном ряду соединений различать изомеры **11T'** и **11T**. К этим характеристикам относится химические сдвиги атомов углерода (115.4 и 127.0 м. д., подчеркнуты на схеме 5), которые имеют в качестве заместителя атом водорода и располагаются в бензольном цикле через две ковалентные связи относительно атома N-4 триазинового цикла.

Схема 5*

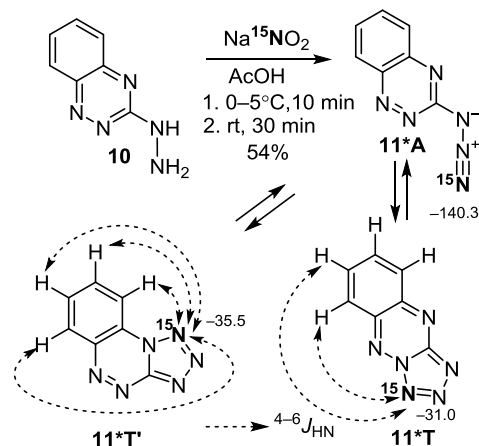


* Для соединений **11A**, **11T'**, **11T** и модельного соединения **14** указаны химические сдвиги (м. д.) некоторых сигналов, наблюдаемые в спектрах ЯМР ^{13}C в растворе ДМСО- d_6 .

Использование в реакции диазотирования гетарилгидразина **10** ^{15}N -меченого NaNO_2 (^{15}N , 98%) позволило селективно ввести изотопную метку в азидогруппу.³⁸ В результате было синтезировано соединение **11*A** (схема 6). Включение метки дало возможность исследовать азидо-тетразольное равновесие с помощью анализа дальних констант спин-спинового взаимодействия ^1H - ^{15}N ($^{4-6}J_{\text{HN}}$) напрямую, без привлечения модельных соединений, и зафиксировать не только переходы циклических форм в азиды, но и однозначно доказать строение тетразольных изомеров. Измерение спин-спиновых взаимодействий между меченым атомом азота и протонами бензольного цикла проведено с помощью экспериментов спин-эхо в одномерных протонных спектрах. При этом значения констант колебались от 0.17 до 0.04 Гц. Как и в предыдущем случае,³⁷ в растворе ДМСО- d_6 регистрировалась тройная смесь изомерных форм **11*T'**, **11*A** и **11*T** в соотношении 79:12:9 по данным интегральной интенсивности. Дальнейший анализ дальних констант ^1H - ^{15}N показал, что все протоны в изомере **11*T'**

вступали в спин-спиновое взаимодействие с меченым атомом, тогда как в случае тетразола **11*T** $^{4-6}J_{\text{HN}}$ измерялись только у двух сигналов протонов (схема 6). Для азида **11*A** дальние КССВ ^1H - ^{15}N не наблюдались. Значения $^{4-6}J_{\text{HN}}$ однозначно подтвердили строение каждого изомера. Добавление небольшого количества трифторуксусной кислоты (ТФА) к раствору ДМСО- d_6 незначительно меняло соотношение между изомерами. Использование чистой дейтерированной ТФА (ТФА- d) сместило равновесие практически в сторону азида **11*A**. Лишь небольшие количества тетразольного изомера **11*T'** (~1%) удалось диагностировать в растворе ТФА- d . Однако, несмотря на такую низкую концентрацию циклического изомера **11*T'**, константы ^1H - ^{15}N для этой формы удалось зафиксировать. Наличие атома ^{15}N в структуре этих изомеров дало дополнительную возможность использовать 1D спектры ЯМР ^{15}N для оценки равновесия. При этом сигнал меченого атома азота для тетразолов **11*T'** и **11*T** регистрировался в области от -36 до -30 м. д., а для азидоформы химические сдвиги наблюдались в интервале от -140 до -130 м. д. Важно отметить, что измерение КССВ ^1H - ^{15}N подтвердило соотношение сигналов меченых атомов в 1D спектрах ЯМР ^{15}N .

Схема 6*

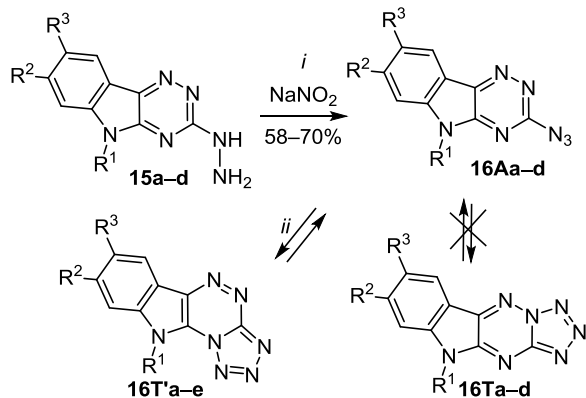


* Химические сдвиги (м. д.) атома ^{15}N указаны относительно MeNO_2 . Спектр зарегистрирован в растворе ДМСО- d_6 .

Разные группы исследователей изучали взаимодействие 3-гидразино-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов **15a-d** с азотистой кислотой, генерированной в фосфорной, уксусной или соляной кислотах (схема 7).³⁹⁻⁴² Например, были получены соединения **16Aa-d**, которые спонтанно переходили в тетразольную форму, что подтверждалось отсутствием полос поглощения азидогруппы и наличием сигналов тетразольного фрагмента в области 1180–1220 cm^{-1} в ИК спектрах, записанных в КВг.^{39,40,42} Тип аннелирования тетразольного и триазинового циклов для соединений **16T'a-d** обоснован результатами работы.³⁷

Проведение реакции в концентрированной H_3PO_4 позволило зафиксировать образование азида **16Aa**, который при кипячении в уксусном ангидриде превра-

Схема 7



i: H_3PO_4 or HCl or AcOH ; 1. 0–5°C, 30 min; 2. rt or 5°C, 2 h

ii: DMF-EtOH or DMF or PhH or Ac_2O

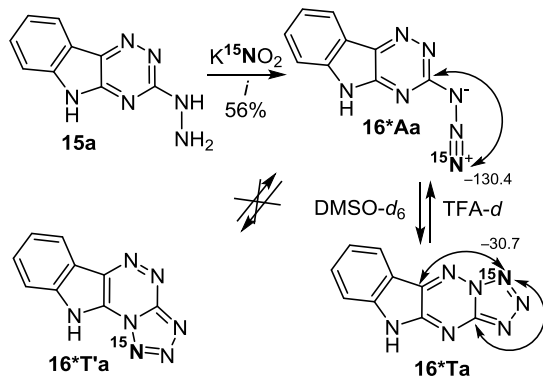
a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; **b** $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{F}$; **c** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{F}$;

d $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; **e** $\text{R}^1 = \text{Ac}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$

шался в гетероцикл **16T'e**, при этом наряду с циклизацией азидогруппы протекала реакция ацилирования (схема 7). Получение 3-азидо-1,2,4-триазина **16Aa** подтверждено данными ИК спектров, в которых присутствовала полоса азидогруппы при 2150 cm^{-1} .⁴¹

Для однозначного установления направления циклизации азида **16Aa** были реализованы эксперименты с изотопно-меченым соединением (схема 8).⁴³ Применение K^{15}NO_2 в кислой среде в реакции диазотирования соединения **15a** позволило получить азид **16*Aa**, который спонтанно циклизовался в тетразол **16*Ta**. Исследование меченого образца методом спектроскопии ЯМР ^{13}C в растворе $\text{DMSO-}d_6$, показало наличие констант $^{2-3}J_{\text{CN}}$ у двух атомов углерода 1,2,4-триазинового цикла тетразольного изомера. Такая спектральная картина доказывает, что соединение **16*Aa** при циклизации превращается в структуру **16*Ta**, у которой тетразольный и азиновый фрагменты аннелированы по типу [1,5-*b*]. Важно отметить, что альтернативный циклический изомер **16*T'a** диагно-

Схема 8*



i: H_3PO_4

1. 0–5°C, 15 min;

2. rt, 30 min

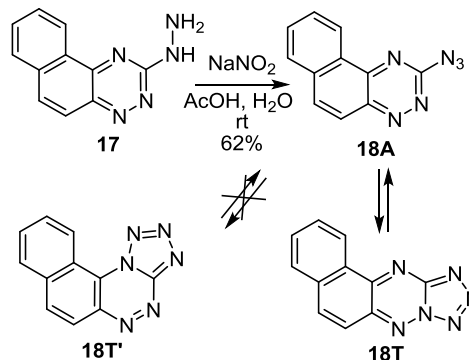
* Химические сдвиги (м. д.) ^{15}N указаны относительно MeNO_2 . Спектр зарегистрирован в растворе $\text{TFA-}d$.

стировать не удалось. При этом в случае образования соединения **16*T'a** константы $^{13}\text{C-}^{15}\text{N}$ должны были наблюдаться в 1D спектре ЯМР ^{13}C у всех сигналов атомов углерода 1,2,4-триазинового цикла.

Изучение азидо-тетразольного равновесия соединения **16*Ta** в растворе $\text{TFA-}d$ позволило установить, что через 30 дней после растворения соотношение между структурами **16*Aa** и **16*Ta** составило 87:13. Наличие меченого атома азота дало возможность наблюдать кольчато-цепные превращения методом спектроскопии ЯМР ^{15}N , а измерение КССВ $^{13}\text{C-}^{15}\text{N}$ подтвердило, что тип аннелирования [1,5-*b*] между тетразольным и триазиновым циклами в кислой среде для изомера **16*Ta** сохранился. Кроме того, азид **16*Aa** характеризовался единственной константой $^3J_{\text{CN}}$. Таким образом, введение изотопа ^{15}N в азольный цикл тетразола[1,5-*b*][1,2,4]триазинов позволило зафиксировать напрямую не только переходы тетразолов в азиды, но и доказать строение циклических форм.

Реакционная способность нафтопроизводных 3-азидо-1,2,4-триазинов **18A** отличалась от таковой 3-азидо-1,2,4-бензотриазинов **11A**.⁴⁴ Так, соединение **18A**, полученное обработкой гетероцикла **17** азотистой кислотой, циклизовалось в тетразола[1,5-*b*]триазин **18T** (схема 9).

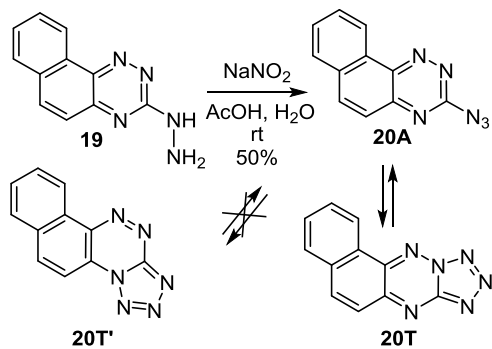
Схема 9



Представленный процесс наблюдался методом ИК спектроскопии. В спектре сырого продукта регистрировалась сильная полоса азидогруппы при 2120 cm^{-1} (KBr), исчезающая после перекристаллизации из диоксана. При этом в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , записанных в $\text{DMSO-}d_6$, были зафиксированы сигналы единственной тетразольной формы **18T**. Проведение рентгеноструктурного анализа подтвердило гипотезу циклизации азида **18A** в тетразола[1,5-*b*][1,2,4]триазин **18T**.

Кроме того, в литературе⁴⁴ обсуждается еще один случай азидо-тетразольной таутомерии для производных 1,2,4-триазинов. Обнаружено, что продукт взаимодействия соединения **19** и HNO_2 , представляющий собой азид **20A**, изомеризовался в циклическую форму **20T**, у которой тетразольный и триазиновый циклы аннелированы по типу [1,5-*b*] (схема 10). Вывод о строении соединения основан на данных РСА. Переход азида **20A** в тетразольный изомер удалось установить с помощью ИК спектроскопии. Первоначально в спектре продукта диазотирования соеди-

Схема 10



нения **19** наблюдались две полосы азидогруппы (2150 и 2120 см^{-1} , КВr). После кристаллизации соединения **20A** из EtOH сигналы, характерные для азиды, в ИК спектре не проявлялись, что подтверждает переход открытой формы в циклический изомер **20T**.

Описаны еще два случая превращения 3-азидо-1,2,4-триазинов **22A** и **24A** в тетразоло[1,5-*b*][1,2,4]триазины **22T** и **24T**⁴⁵ (схема 11 и 12). При добавлении NaNO_2 к соединениям **21** и **23**, растворенным в водной AcOH, образуются соответственно азиды **22A** и **24A**. Строение соединений **22A** и **24A** обосновано данными ИК спектров (полоса при 2140 см^{-1} , в растворе CHBr_3). Кипячение азидотриазинов **22A** и **24A** в EtOH приводило к полициклическим структурам **22T** и **24T**. Альтернативные структуры **22T'** и **24T'** исключены из рассмотрения на основании сравнения результатов, представленных в предыдущих работах.^{32,37}

Схема 11

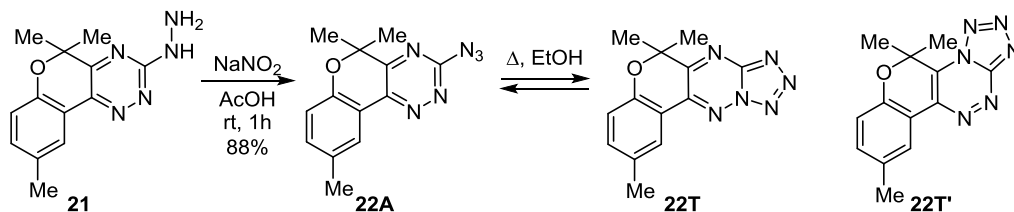


Схема 12

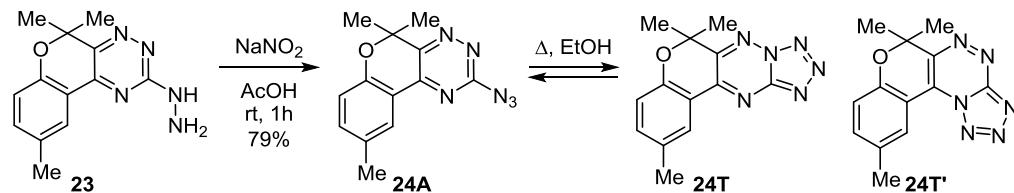
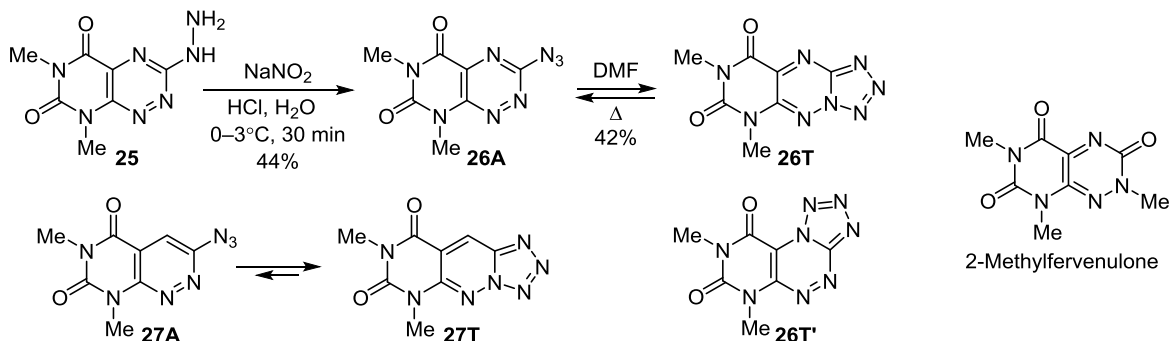


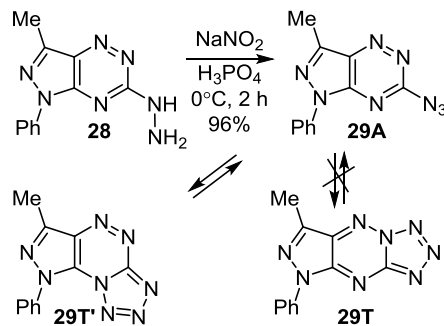
Схема 13



Стандартная процедура превращения гетарил-гидразина **25** в азид **26A** была использована для получения аналогов антибиотика 2-метилфервенулона⁴⁶ (схема 13). Присутствие в ИК спектре сигнала 2200 см^{-1} подтвердило образование 3-азидо-1,2,4-триазина **26A**. Нагревание азиды **26A** в ДМФА до 150 °C привело к тетразолотриазины **26T**. При этом авторы учитывали, что изомеризация азиды может протекать по альтернативному пути и приводить к соединению **26T'**. Выбор типа сочленения азольного и азинового циклов при циклизации азиды **26A** сделан на основании результатов, опубликованных ранее,³⁰ и сравнении данных ИК и УФ спектроскопии с модельным соединением **27T**, которое заведомо характеризуется единственным способом аннелирования тетразольного и триазинового циклов.

В литературе⁴⁷ описано взаимодействие 2-гидразино-1,2,4-триазина **28** с NaNO_2 в концентрированной H_3PO_4 (схема 14). Авторы обнаружили отсутствие полосы

Схема 14



поглощение в области 2120–2150 cm^{-1} в ИК спектре полученного продукта. Поэтому продукту диазотирования соединения **28** приписана трициклическая структура **29T'**. Несмотря на два возможных направления циклизации азида **29A**, никаких аргументов в пользу образования гетероцикла **29T'**, в котором азольный и триазиновый циклы аннелированы по типу [5,1-с], представлено не было.

Другая картина азидо-тетразольной таутомерии представлена в работах, посвященных диазотированию 3-гидразинопиразоло[4,3-*e*]триазинов **30a–c** и **32**^{48–50} (схема 15 и 16). Продемонстрировано, что в результате реакции наблюдалось образование азидов **31Aa–c** и **33A**, которые при кристаллизации из EtOH или самопроизвольно циклизовались в соответствующие тетразолы **31Ta–c** и **33T**.

Схема 15

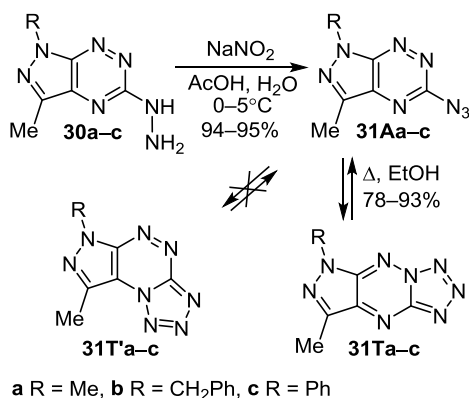
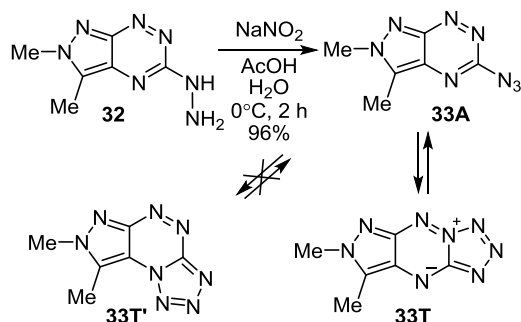


Схема 16



Строение азидов **31Aa–c** и **33A** подтверждено данными ИК спектроскопии. Для соединения **31Aa** процесс превращения в циклический изомер **31Ta** зафиксирован методом спектроскопии ЯМР ¹H в CDCl₃. Тип аннелирования для соединений **31Ta–c** однозначно установлен методом РСА.

В случае циклизации азида **33A** наиболее предпочтительным направлением на первый взгляд является путь, приводящий к соединению **33T'**. Однако проведенный рентгеноструктурный анализ показал, что конденсация соединения **33A** приводит к образованию бетаиновой структуры **33T**.

Получение 2-азидо-1,2,4-триазинов реакцией нуклеофильного замещения

Второй метод синтеза 3-азидо-1,2,4-триазинов и их тетразольных изомеров основан на реакции нуклеофильного замещения легко уходящей группы в положении 3 1,2,4-триазинового цикла на азидогруппу. Этот подход позволяет напрямую получать данный класс гетарилазидов.

Для ранее представленного соединения **3Ai** предложен альтернативный метод синтеза, который включает обработку хлортриазина **34** в ацетоне водным раствором NaN₃ (схема 17).⁵¹ В этой же работе подобным образом из хлорпроизводного **35** был получен азидотриазин **36A** (схема 18).

Схема 17

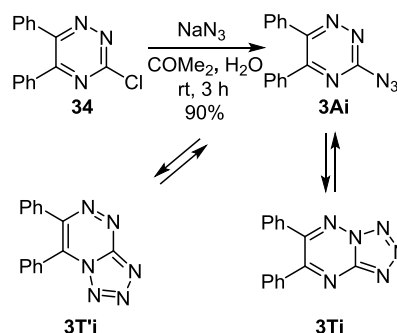
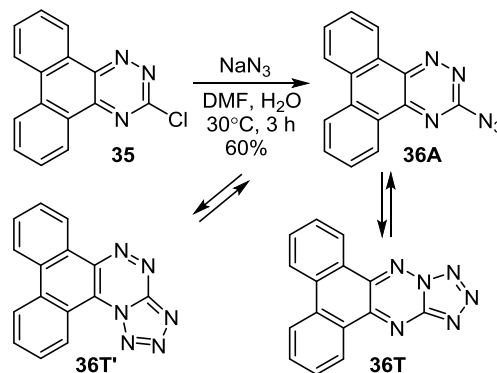


Схема 18

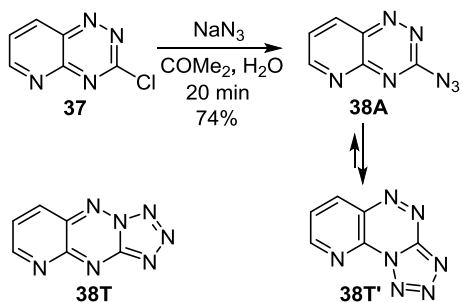


Доказательства строения соединений **3Ai** и **36A** основывались на записанных в КВг ИК спектрах, в которых содержались характерные полосы поглощения 2137 и 2135 cm^{-1} , соответствующие сигналам азидогрупп. Несмотря на то, что соединения **3Ai** и **36A** способны превращаться в изомеры **3Ti** и **36T** или **3T'i** и **36T'**, авторы не рассматривают азидо-тетразольную таутомерию для данных структур, а делают упор на изучение особенностей химической реакции с триалкил- и диэтилфосфонатами.

NaN₃ был использован и в случае замещения хлора в пиридоотриаazine **37** (схема 19).^{35,36} Реакция протекала в водном ацетоне. При этом авторам удалось разделить две изомерные формы **38A** и **38T'**. Соединение **38A** фиксировалось и в растворе, и в твердом виде

ИК спектроскопией, но оказалось менее стабильным, чем тетразольная форма **38Т'**. Так, с течением времени соединение **38А** в растворе ДМСО-*d*₆ или в кристаллах самопроизвольно превращалось в тетразольный изомер **38Т'**, что подтверждено данными спектров ЯМР ¹Н и ИК спектров. Основным недостатком при исследовании азидо-тетразольной таутомерии соединения **38А** оказалось то, что не рассматривался вариант циклизации, приводящий к структуре **38Т**. Кроме того, явно недостаточно данных в пользу образования структуры **38Т'**.

Схема 19

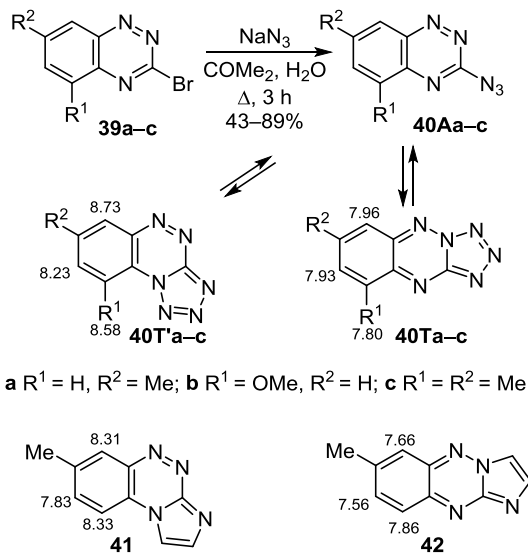


Еще один пример использования NaN_3 в реакции замещения галогена (схема 20) представлен для бензотриазинов **39а–с**.⁵² В результате реакции синтезированы азиды **40Аа–с**. Азидо-тетразольное равновесие производных триазина **40Аа–с** исследовано в комбинации методов спектроскопии ЯМР ¹Н и ИК спектроскопии.

Так, в спектрах ЯМР ¹Н соединений **40Аа–с**, записанных в ДМСО-*d*₆ и ацетоне-*d*₆, преобладали тетразольные формы или же содержание одного из тетразольных изомеров было близко концентрации азида. Для гетероцикла **40Аб** и диметилпроизводного **40Ас** происходило образование линейных изомеров **Т**. В случае азида **40Аа** циклизация протекала с образованием структуры **40Т'а**. Использование в качестве растворителя CDCl_3 приводило к смещению равновесия в сторону открытой формы, в результате наблюдалось доминирование азидов **40Аа–с**. Соотнесение сигналов протонов азидов **40Аа–с** из сложных смесей с тетразольными изомерами проводилось с учетом данных спектров ЯМР ¹Н бромпроизводных **39а–с**. Следует отметить, что тип аннелирования тетразольного и триазинового циклов установлен на основании сравнения химических сдвигов протонов в спектрах ЯМР ¹Н аннелированного бензольного фрагмента тетразольных форм **40Та–с** и **40Т'а–с** и модельных соединений, в качестве которых выступали соответствующие производные имидазо[1,2-*a*][1,2,4]триазинов. На схеме 20 представлен пример сопоставления некоторых сигналов спектров ЯМР ¹Н изомеров **40Та** и **40Т'а** и соединения **41** и **42**. Эти характеристики показывают, что химические сдвиги протонов бензольного фрагмента зависят от типа конденсации азольного и азинового циклов.

Исследование продукта полученного взаимодействием соединения **43** с NaN_3 методом ИК спектроскопии позволило зафиксировать самопроизвольную

Схема 20*

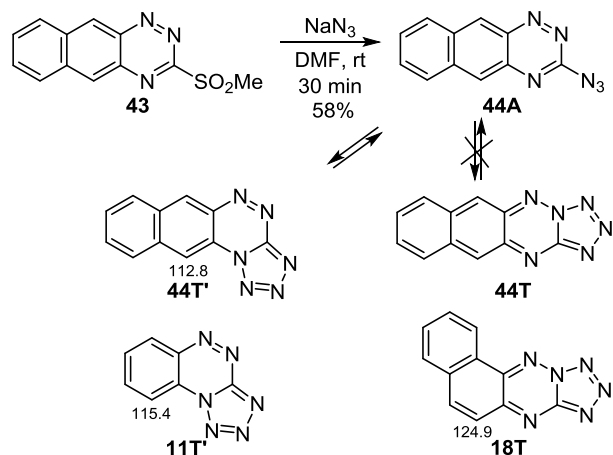


a $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$; b $\text{R}^1 = \text{OMe}, \text{R}^2 = \text{H}$; c $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$

* Химические сдвиги (м. д.) протонов бензольных фрагментов соединений **40Та**, **40Т'а**, **41** и **42** в спектрах ЯМР ¹Н, записанных в ДМСО-*d*₆.

циклизацию гетероцикла **44А** в тетразольный изомер⁴⁴ (схема 21). В этом случае возможно образование соединения **44Т'** или **44Т**. При этом регистрация спектра ЯМР ¹Н продукта циклизации азидо-1,2,4-триазина **44А** в растворе ДМСО-*d*₆ показала, что существует одна тетразольная форма из двух возможных. Тип аннелирования тетразольного и триазинового циклов в данном случае установлен на основании результатов исследования ЯМР ¹³С. На примере предыдущей работы³⁷ в качестве диагностического признака был выбран сдвиг атома углерода нафталинового фрагмента, связанного с атомом водорода и располагающегося через две связи от азота N-4 триазинового цикла (схема 21). При сравнении этого химического сдвига с аналогичными сигналами бензотриазина **11Т'** и соединения **18Т** продукту циклизации азида **44А** авторами приписана структура **44Т'**.

Схема 21*



* Химические сдвиги (м. д.) сигналов атомов углерода в нафталильных фрагментах соединения **44Т'** и модельных структур **11Т'** и **18Т**. Спектры ЯМР ¹³С записаны в ДМСО-*d*₆.

Схема 22

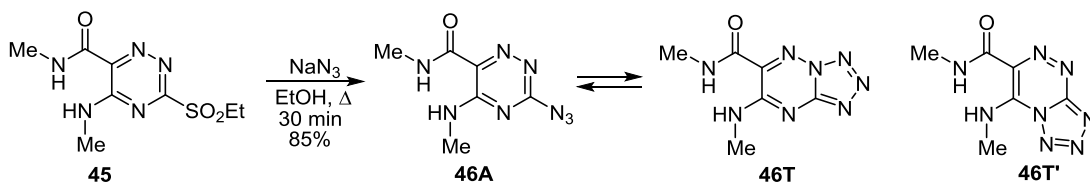
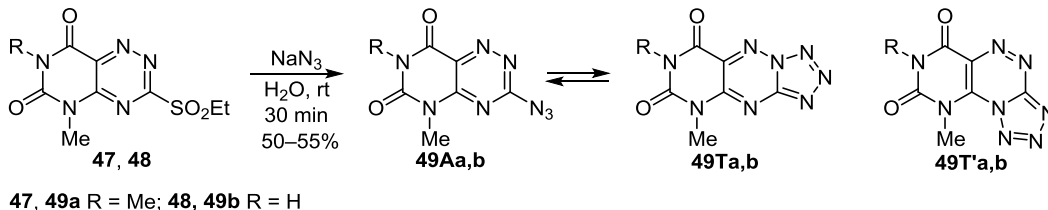


Схема 23



Взаимодействие гетероцикла **45** с эквимолярным количеством NaN_3 позволило получить тетразолотриазин **46T** путем замещения сульфонильной группы (схема 22).⁵³ Тетразольный характер строения в кристаллическом состоянии продукта замещения сульфогруппы подтвержден отсутствием в ИК спектре полосы поглощения в области $2100\text{--}2200\text{ см}^{-1}$. Важно отметить, что раскрытие тетразольного цикла в соединении **46T** не происходило даже в TFA.

В данном исследовании при наличии двух направлений циклизации азида **46A** (продукты **46T** и **46T'**) не рассматриваются вопросы доказательства типа аннелирования триазинового цикла.

Нуклеофильное замещение с участием NaN_3 оказалось альтернативным методом синтеза азидо- и тетразолопроизводных азафервенулина, в том числе и соединения **49Aa**.⁵⁴ Так, обработка соединений **47, 48** NaN_3 привела к гетероциклам **49Aa** и **49Tb** (схема 23). Структуры **49Aa** и **49Tb** подтверждены ИК спектрами. Дальнейшая циклизация азида **49Aa** в тетразол, в отличие от работы,⁴⁶ не проводилась.

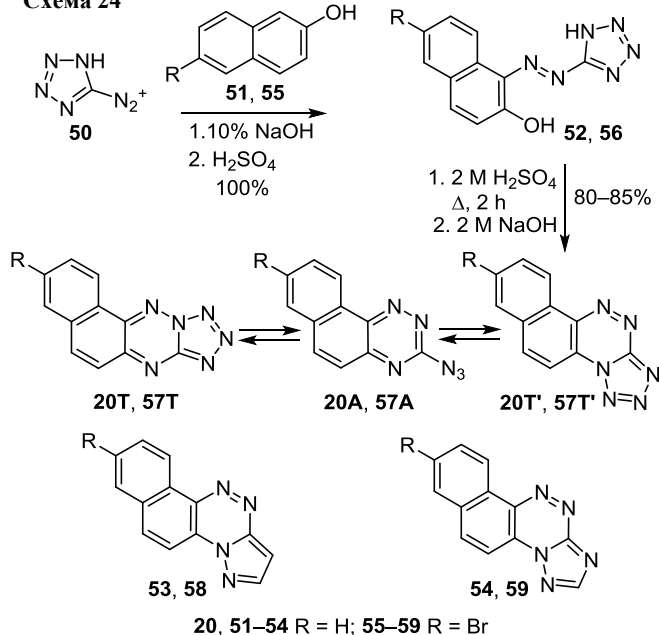
Тип аннелирования тетразольного и триазинового циклов для соединения **49Tb** установлен однозначно как [1,5-*b*] на основании данных РСА, которые были представлены в более поздней статье.⁵⁵ Исследование азидо-тетразольного равновесия соединения **49Tb** методом спектроскопии ЯМР ^1H показало, что в $\text{DMCO-}d_6$ находятся две формы – тетразольная **49Tb** и азидная **49Ab**. Добавление TFA приводит к смещению равновесия в сторону азидной формы, а в пиридине преобладает тетразольный изомер. Диагностические признаки в этом случае представляли собой сигналы протонов *N*-метильных групп, что не позволяет исключить образование альтернативной структуры **49T'b**.

Синтез 3-азидо-1,2,4-триазинов и их циклических изомеров на основе производных тетразолов

Диазотирование 5-аминотетразола и последующее сочетание диазоазола **50** с CH -активными соединениями является одним из приемов построения 1,2,4-триазинового цикла на основе азольного фрагмента. Одна из первых работ в этом направлении была опубликована в 1974 г. с использованием в качестве

азосоставляющей β -нафтола **51** (схема 24).⁵⁶ Процесс сочетания проводился в основных условиях при интенсивном охлаждении. В результате было получено азосоединение **52**, которое, по мнению авторов, превращалось в тетразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин **20T'**.

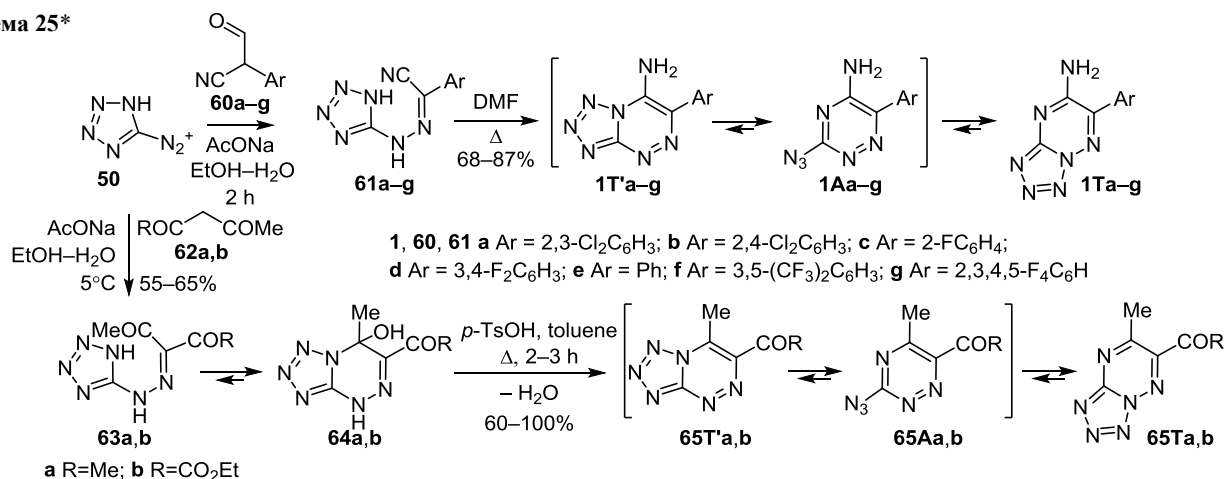
Схема 24



Методом ИК спектроскопии было установлено, что продукт циклизации соединения **52** в кристаллическом состоянии находится в тетразольной форме, а в растворе $\text{DMCO-}d_6$ или CDCl_3 полициклическая структура **20T'** начинает изомеризоваться в азид **20A**. Тип аннелирования тетразольного и триазинового циклов установлен на основании сравнения УФ спектров соединения **20T'** и модельных структур **53** и **54**. Вследствие этого анализа процесс изомеризации гетероцикла **20T'** в тетразол **20T** был исключен.

Выводы этой работы были в дальнейшем пересмотрены в статье этих же авторов, где дополнительно в качестве CH -активного компонента использовали 6-бromo-2-нафтол **55**.⁵⁷ Таким образом, было получено соединение **56**, которое превращалось в триазин **57T**.

Схема 25*



* Для соединений **1Ta-g** указан суммарный выход с учетом всех стадий.

Тетразольный характер полученного изомера доказан ИК спектром, записанным в таблетках КВг. Наличие азидо-тетразольной таутомерии подтвердили и исследования, проведенные с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Протонный спектр продукта конденсации азосоединения **56** в растворе CDCl₃ содержал двойной набор сигналов соединений **57A** и **57T** равной интенсивности. В то же время в ДМСO-*d*₆ фиксировался единственный изомер **57T**. Тип аннелирования тетразольного и триазинового циклов в этом случае установлен сопоставлением химических сдвигов сигналов протонов тетрациклической структуры **57T** и модельных соединений **58** и **59** (схема 24). Основными диагностическими признаками в спектре ЯМР ¹H, которые были использованы для определения структуры соединения **57T**, являлись сигналы нафтильного фрагмента. При этом появление атома брома значительно упростило спиновую картину по сравнению с продуктами циклизации соединения **52**. Это позволило более полно провести сравнение спектров ЯМР ¹H тетразоло[5,1-*b*][1,2,4]триазина **57T** и бромпроизводных азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **58** и **59**. Таким образом, основной вывод этой работы показал, что при конденсации гидразонов **52** и **56** образуются линейные структуры **20T** и **57T**, которые являются продуктами перегруппировки тетразольных изомеров **20T'** и **57T'**. Очевидно, что представленный процесс протекает через соответствующие азиды **20A** и **57A**. Кроме того, для соединения **20T** был представлен альтернативный метод получения, а выводы о строении данного тетразолотриазина в работах^{44,57} хорошо согласуются.

Взаимодействие соли диазония **50** с различными СН-активными соединениями оказалось удобным приемом для синтеза 2-азидо-1,2,4-триазинов и их тетразольных аналогов. Так, реакция α-формилфенилацетонитрилов **60a-g** и соединения **50** привела к гидразонам **61a-g** (схема 25).²⁹ При этом одновременно с процессом сочетания происходило отщепление формильной группы, которая была использована для активации СН-кислотности арилацетонитрилов, которые сами не реагировали с диазотетразолом **50**. Циклизация гидразонов **61a-g** протекала при кипячении в ДМФА и приводила к структурам **1Ta-g**. Подобные превращения описаны и для гидразонов **63a,b**, полученных с участием β-дикарбонильных соединений **62a,b**.⁵⁸ Важно отметить, что в данной работе для гидразонов **63a,b** зафиксирован факт существования этих структур в циклической форме **64a,b**, подтверждающий путь образования тетразолов **65T** через азиды **65A** и тетразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **65T'**. Преобразование соединений **64a,b** в триазины **65T'a,b** и дальнейшая их изомеризация в тетразолы **65Ta,b** протекала при нагревании в толуоле в присутствии *p*-TsOH (схема 25). Строение соединений **1Ta-g** и **65Ta,b** подтверждено данными РСА.

Еще один пример трансформации тетразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **T'** в изомерные тетразоло[1,5-*b*][1,2,4]триазины **T** представлен для продуктов циклизации гидразона **67**, полученного с участием нитроуксусного эфира **66** (схема 26).⁵⁹ Превращение соединения **67** в тетразолотриазины протекало при кипячении с ароматическими аминами **68a-d**. Возможны два пути этого процесса (схема 26). Путь А предполагает

Схема 26

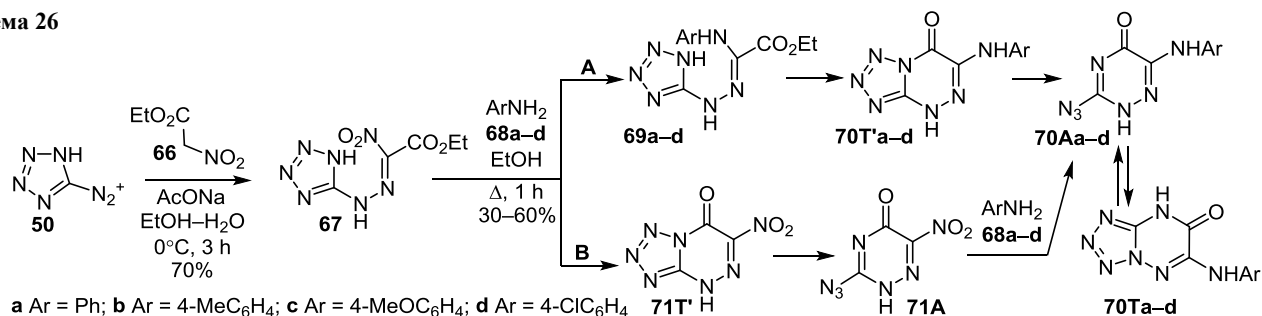
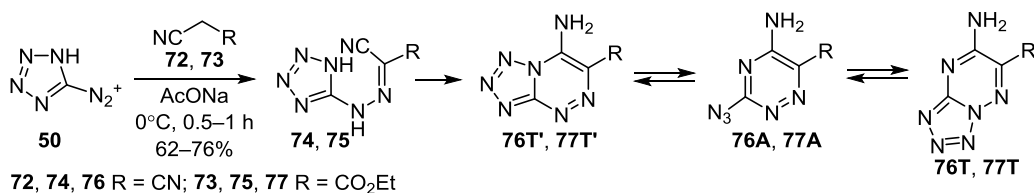


Схема 27



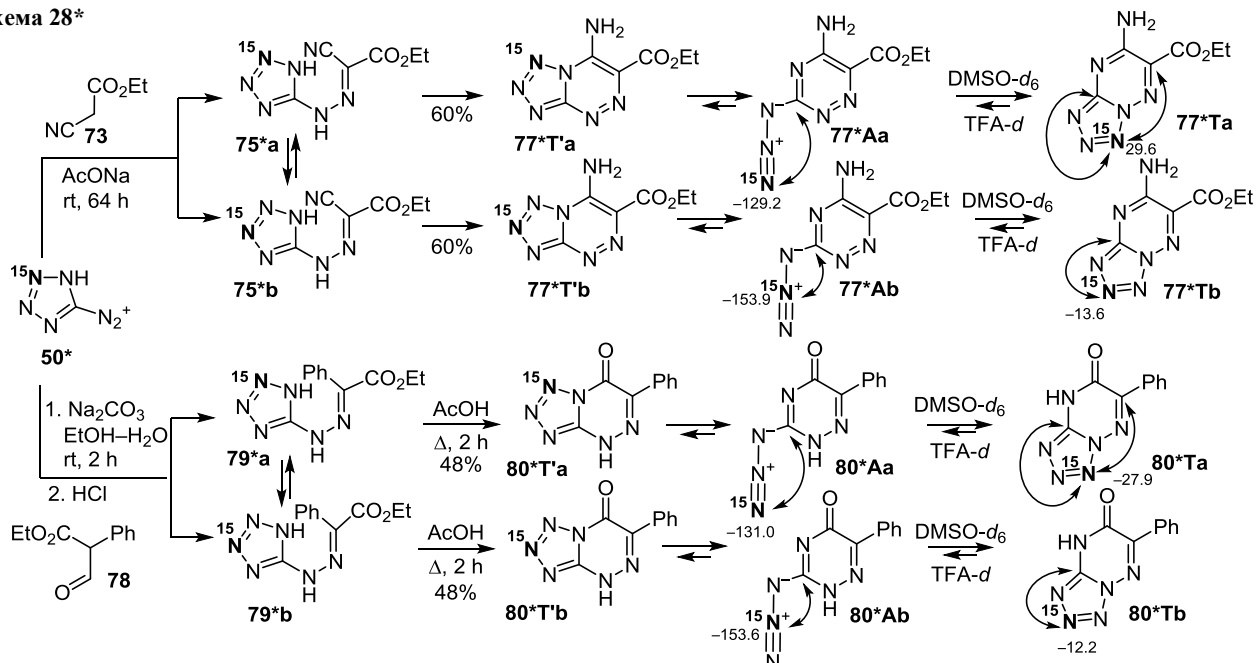
замещение нитрогруппы в гидразоне **67** и получение соединений **69a–d**, которые далее циклизовались в гетероциклы **70T'a–d** с последующей изомеризацией в тетразола[1,5-*b*][1,2,4]триазины **70Ta–d** через азидо-тетразольную перегруппировку. Альтернативный вариант протекания реакции (направление В) предполагает циклизацию гидразона **67** на первом этапе. Замещение же нитрогруппы происходит уже в образовавшемся триазиновом цикле тетразольного производного **71T'** или азида **71A**. Отсутствие в ИК спектрах тетразола[1,5-*b*][1,2,4]триазинов **70Ta–d** полос поглощения азидогруппы и нитрогруппы доказало, что образование тетразольного производного сопровождается процессом замещения нитрогруппы. Окончательно строение соединений **70Ta–d** было установлено на основании рентгеноструктурного анализа триазина **70Tc**.

В случае использования реакции азосочетания диазотетразола **50** с малодинитрилом **72** и этиловым эфиром циануксусной кислоты **73** (схема 27) описаны примеры получения 3-азидо-1,2,4-триазина **76A** и тетразолотриазина **77T'**.^{60,61} Данный процесс протекал через образование гидразонов **74** и **75**, которые циклизовались спонтанно (соединение **74**) или при кипячении в AcOH (соединение **75**). При этом первоначально образующийся тетразола[5,1-*c*][1,2,4]триазин **76T'** самопроизвольно превращался в открытую форму **76A**, а при конденсации соединения **75** образовывался гетеро-

цикл **77T'**. Строение азида **76A** подтверждено рентгеноструктурным анализом. Азидо-тетразольное равновесие для продукта циклизации гидразона **74** другими методами не исследовалось. Бициклический характер соединения **77T'** подтверждается отсутствием полосы поглощения в области 2100–2200 см⁻¹ в ИК спектре. Кроме того, для доказательства строения триазина **77T'** использован элементный анализ и УФ спектроскопия. Приведенные методы по установлению строения соединения **77T'** не позволили однозначно подтвердить тип аннелирования бициклической структуры и не сняли вопроса о возможности его изомеризации в тетразола[1,5-*b*]триазин **77T**.

Окончательно установить структуру продукта циклизации гидразона **75** удалось, используя в реакции сочетания с циануксусным эфиром **73** ¹⁵N-меченого диазотетразола **50*** (схема 28).⁴³ Полученное таким образом соединение **75***, благодаря прототропной таутомерии, существовало в двух формах **a** и **b**, которые самопроизвольно циклизовались в смесь изомеров **77*Ta,b**, через тетразолы **77*T'a,b** и азиды **77*Aa,b**. Аналогичным образом протекало взаимодействие с формилпроизводным этилового эфира фенилуксусной кислоты **78**.^{43,62} В результате циклизации таутомерных форм **a** и **b** гидразона **79*** получены тетразолотриазины **80*Ta,b** с различным расположением изотопной метки ¹⁵N в азольном цикле. Наличие

Схема 28*



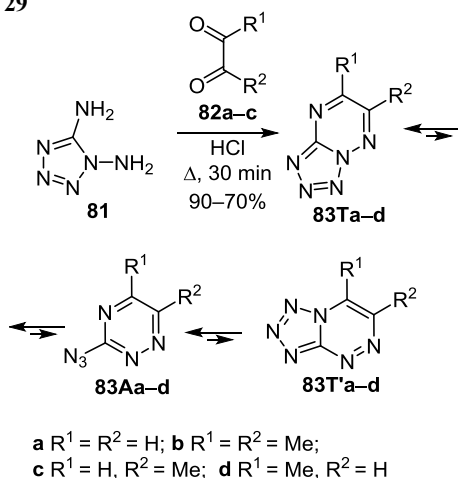
* Химические сдвиги (м. д.) ¹⁵N указаны относительно MeNO₂. Спектр зарегистрирован в растворе TFA-*d*. Для соединений **77*Ta,b** и **80*Ta,b** указан суммарный выход с учетом всех стадий.

атома ^{15}N в структурах **77*Ta,b** и **80*Ta,b** позволило использовать анализ констант спин-спиновой взаимодействия ^{13}C – ^{15}N для установления и подтверждения строения.⁴³ В углеродных спектрах соединений **77*Ta,b** и **80*Ta,b** зафиксировано взаимодействие с атомом ^{15}N двух атомов углерода 1,2,4-триазинового фрагмента. Такая картина однозначно подтверждает тип аннелирования [1,5-*b*] тетразольного и триазинового циклов в соединениях **77*Ta,b** и **80*Ta,b**, поскольку при образовании альтернативных бициклических структур **77*Т'a,b** и **80*Т'a,b** КССВ ^{13}C – ^{15}N наблюдались у каждого атома углерода азинового цикла, а в случае азидов **77*Аa,b** и **80*Аa,b** только у одного атома углерода наблюдалось спин-спиновое взаимодействие с меченым атомом. Несмотря на то, что циклизация гидразонов **75*a,b** и **79*a,b** должна приводить к тетразолао[5,1-*c*][1,2,4]триазинам, существования структур **77*Т'a,b** и **80*Т'a,b** зафиксировано не было. Рентгеноструктурный анализ немеченого соединения **77Т** полностью подтвердил данные, полученные на основе анализа КССВ ^{13}C – ^{15}N .

Кроме того, КССВ ^{13}C – ^{15}N и значения химических сдвигов меченых атомов в 1D спектрах ЯМР ^{15}N оказались удобными диагностическими характеристиками для исследования азидо-тетразольной таутомерии в данном ряду соединений (схема 28). Значительные различия в сдвигах меченых атомов позволяли легко фиксировать кольчато-цепные превращения. С привлечением этих характеристик установлено, что в растворе TFA-*d* смесь соединений **77*Ta,b** полностью перегруппировывается в азиды **77*Аa,b** в течение 12 ч. Тогда как для продукта циклизации гидразона **79*** в растворе TFA-*d* через 30 дней после растворения соотношение между **80*Аa,b** и **80*Ta,b** было 60:40.

Конденсация диаминотетразола **81** с α -дикарбонильными соединениями **82a-c** еще один пример построения тетразолао[1,5-*b*][1,2,4]триазинов на основе азольного цикла (схема 29).⁶³ Реакция азола **81** с глиоксалем **82a** и 2,3-бутандионом **82b** привела к соединениям **83Ta,b**. При взаимодействии диамина **81** с метилглиоксалем **82c** образовывалась смесь тетразола-триазинов **83Тс,d**.

Схема 29



Строение полученных соединений **83Ta-d** установлено на основании данных, представленных в работе.³⁰ В дальнейшем этот вывод был подтвержден результатами РСА соединения **83Тd**, опубликованными в работе.²⁴

Анализ литературных данных и результатов исследований, выполненных в нашей лаборатории, показывает, что азидо-тетразольное равновесие в ряду 3-азидо-1,2,4-триазинов, как правило, смещено в сторону образования тетразолао[1,5-*b*][1,2,4]триазинов, и для объяснения этого факта необходимы как дополнительные экспериментальные данные, так и теоретические исследования. В то же время имеется ряд примеров, в которых зафиксировано существование открытоцепной формы и другого циклического изомера (тетразолао[5,1-*c*]-[1,2,4]триазина), что требует от химиков, работающих в этой области, весьма скрупулезного отношения к доказательству строения и установлению кольчато-цепных равновесий в этом ряду гетероциклов.

Как было отмечено выше, надежным методом, используемым для однозначного определения изомерной формы азидотриазинов в кристаллическом состоянии, бесспорно, является РСА. В то же время при изучении данного типа превращений в растворах высокую эффективность показали современные методики спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . При этом потенциал этих методов значительно возрастает при введении меченых атомов азота в азидогруппу, что приводит к появлению дополнительных характеристик в виде КССВ ^1H – ^{15}N и ^{13}C – ^{15}N . Кроме того, включение изотопных меток ^{15}N позволяет использовать данные спектров ЯМР ^{15}N для оценки азидо-тетразольных превращений. К сожалению, возможности этого метода в полной мере пока не раскрыты. Можно с уверенностью сказать, что дальнейшее развитие работ с использованием современного арсенала спектроскопии ЯМР и изотопно-меченых азидогетероциклов позволит пролить свет не только на природу азидо-тетразольных перегруппировок, но и окажется полезным для изучения других типов кольчато-цепных превращений.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации (4.6351.2017/8.9) и при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-03-01029).

Список литературы

- Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*; Wiley: New York, 2013, 7th ed.
- Guasch, L.; Sitzmann, M.; Nicklaus, M. C. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 2423.
- Charushin, V. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, 2008, vol. 9, p. 95.
- Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Maes, B. U. W.; Cossy, J.; Poland, S., Series Eds.; Springer: Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2014, vol. 37, p. 1.

5. Fizer, M.; Slivka, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 155. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 155.]
6. Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2007, vol. 93, p. 57.
7. El Ashrya, E. S. H.; Nadeem, S.; Shah, M. R.; Kilany, Y. E. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2010, vol. 101, p. 161.
8. Pakal'nis, V. V.; Zerov, A. V.; Yakimovich, S. I.; Alekseev, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1107. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1201.]
9. Shchegol'kov, E. V.; Sadchikova, E. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 572. [Журн. орган. химии **2009**, 45, 586.]
10. Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3025.
11. Alkorta, I.; Blanco, F.; Elguero, J.; Claramunt, R. M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2863.
12. Alkorta, I.; Blanco, F.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5071.
13. Burke, L. A.; Elguero, J.; Leroy, G.; Sanal, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 1685.
14. Birney, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 243.
15. Bakulev, V. A.; Gloriov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 420. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 504.]
16. Pochinok, V. Ya.; Avramenko, L. F.; Grigorenko, P. S.; Skopenko, V. N. *Russ. Chem. Rev.* **1975**, 44, 1028. [Успехи химии **1975**, 44, 1028.]
17. Ershov, V. A.; Postovskii, I. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1971**, 7, 668. [Химия гетероцикл. соединений **1971**, 711.]
18. Постовский, И. Я.; Гончарова, И. Н. *Журн. общ. химии* **1963**, 33, 2334.
19. Верещагина, Н. Н.; Постовский, И. Я. *Журн. общ. химии* **1964**, 34, 1745.
20. Sheinker, J. N.; Postovskii, I. Ya.; Bednyagina, N. P.; Senyuvina, L. B.; Lipatova, L. F. *Dokl. Chem.* **1961**, 141, 1388. [Докл. АН СССР **1961**, 1388.]
21. Tišler, M. *Synthesis* **1973**, 3, 123.
22. Butler, R. N. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., Eds.; Elsevier: New York, 1977, vol. 21, p. 323.
23. Ostrovskii, V. A.; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, 2008, vol. 6, p. 257.
24. Han, Z.; Yao, Q.; Du, Z.; Tang, Z.; Cong, X.; Zhao, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 280.
25. Wu, J.-T.; Zhang, J.-G.; Yin, X.; He, P.; Zhang, T.-L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 4690.
26. Taha, M. A. M. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 505.
27. Taha, M. A. M.; El-Badry, S. M. *Monatsh. Chem.* **2008**, 139, 1261.
28. Shchegol'kov, E. V.; Khudina, O. G.; Ivanova, A. E.; Burgart, Ya. V.; Sadchikova, E. V.; Kravchenko, M. A.; Saloutin, V. I. *Pharm. Chem. J.* **2014**, 48, 383. [Хим.-фарм. журн. **2014**, 48, 29.]
29. Ulomskii, E. N.; Shestakova, T. S.; Deev, S. L.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, 54, 726. [Изв. АН, Сер. хим. **2005**, 1993.]
30. Goodman, M. M.; Atwood, J. L.; Carlin, R.; Hunter, W.; Paudler, W. W. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2860.
31. Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1221.
32. Goodman, M. M.; Paudler, W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1866.
33. Dornow, A.; Menzel, H.; Marx, P. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2185.
34. Dornow, A.; Pietsch, H.; Marx, P. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2647.
35. Messmer, A.; Hajós, G.; Benko, P.; Pallas, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 575.
36. Messmer, A.; Hajós, G.; Benko, P.; Pallos, L. *Magy. Kem. Foly.* **1974**, 80, 527.
37. Messmer, A.; Hajós, G.; Tamás, J.; Neszmélyi, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1823.
38. Shestakova, T. S.; Shenkarev, Z. O.; Deev, S. L.; Chupakhin, O. N.; Khalymbadza, I. A.; Rusinov, V. L.; Arseniev, A. S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6975.
39. Joshi, K. C.; Chand, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 1783.
40. Younes, M. I.; Abbas, H. H.; Metwally, S. A. *Arch. Pharm.* **1987**, 320, 1191.
41. Abdel-Latif, F. F.; Shaker, R. M.; Mahgoub, S. A.; Badr, M. Z. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 769.
42. Ram, V. J. *Arch. Pharm.* **1980**, 313, 108.
43. Deev, S. L.; Shenkarev, Z. O.; Shestakova, T. S.; Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Arseniev, A. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8487.
44. Hajós, G.; Messmer, A.; Neszmélyi, A.; Párkányi, L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3199.
45. Vinot, N.; Maitte, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 721.
46. Nishigaki, S.; Ichiba, M.; Senga, K. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1628.
47. Youssef, M. S. K.; Hassan, Kh. M.; Atta, F. M.; Abbady, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1565.
48. Mojzych, M.; Karczmarzyk, Z.; Rykowski, A. *J. Chem. Crystallogr.* **2005**, 35, 151.
49. Mojzych, M.; Karczmarzyk, Z.; Wysocki, W.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zaczek, N. *J. Mol. Struct.* **2014**, 1067, 147.
50. Karczmarzyk, Z.; Mojzych, M.; Rykowski, A. *J. Mol. Struct.* **2007**, 829, 22.
51. El-Khoshien, Y. O. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 139, 163.
52. Castellón, S.; Meléndez, E.; Pascual, C.; Villarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3886.
53. Azev, Yu. A.; Vereshchagina, N. N.; Postovskii, I. Ya.; Pidémkii, E. L.; Goleneva, A. F. *Pharm. Chem. J.* **1981**, 15, 789. [Хим.-фарм. журн. **1981**, 15, 50.]
54. Azev, Yu. A.; Postovskii, I. Ya.; Pidémkii, E. L.; Goleneva, A. F. *Pharm. Chem. J.* **1980**, 14, 230. [Хим.-фарм. журн. **1980**, 14, 39.]
55. Klyuev, N. A.; Aleksandrov, G. G.; Azev, Yu. A.; Sidorov, E. O.; Esipov, S. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, 22, 95. [Химия гетероцикл. соединений **1986**, 114.]
56. Villarrasa, J.; Granados, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 11, 867.
57. Castellón, S.; Villarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3168.
58. Shchegol'kov, E. V.; Ivanova, A. E.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, E80.
59. Rusinov, V. L.; Dragunova, T. V.; Zyryanov, V. A.; Aleksandrov, G. G.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 455. [Химия гетероцикл. соединений **1986**, 1668.]
60. Rusinov, V. L.; Dragunova, T. V.; Zyryanov, V. A.; Aleksandrov, G. G.; Klyuev, N. A.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 455. [Химия гетероцикл. соединений **1984**, 557.]
61. Gray, E. J.; Stevens, M. F. G.; Tennant, G.; Vevers, R. J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1496.
62. Shestakova, T. S.; Deev, S. L.; Ulomsky, E. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; D'yachenko, O. A.; Kazheva, O. N.; Chekhlov, A. N.; Slepukhin, P. A.; Kodess, M. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, 55, 2071. [Изв. АН, Сер. хим. **2006**, 1993.]
63. Willer, R. L.; Henry, R. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5371.