

*Памяти Алексея Николаевича Коста –
выдающегося ученого, светлого Человека и Учителя*

Г. Г. Данагулян

**ПЕРЕГРУППИРОВКА КОСТА–САГИТУЛЛИНА
И ДРУГИЕ ИЗОМЕРИЗАЦИОННЫЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ
ПИРИМИДИНОВ**

(ОБЗОР)

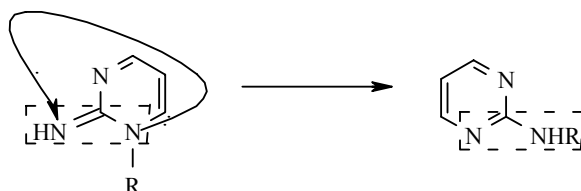
Обобщены и проанализированы данные по изомеризационным рециклизациям пиримидинов. В частности, по перегруппировкам Коста–Сагитуллина и другим превращениям, сопровождающимся замещением эндоциклического атома пиримидина внециклическим атомом азота или углерода (N–N-, N–C- и C–C-рециклизации).

Приведены данные исследований перегруппировки Коста–Сагитуллина и некоторых составляющих ей конкуренцию рециклизаций, а также других изомеризационных превращений пиримидинов, выполненных в Институте органической химии НАН Республики Армения в последние годы.

Ключевые слова: иодиды 1,2-диалкилпиримидиния, пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин, пиримидин, изомеризация, нуклеофильные перегруппировки, рециклизация.

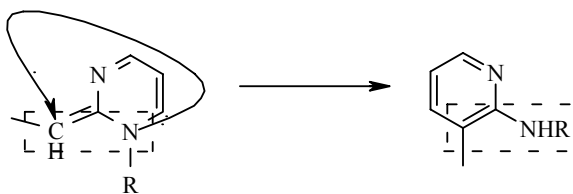
мета-Расположение двух sp^2 -гибридизованных атомов азота "пиридинового" типа в пиримидиновом кольце делает эту систему π -дефицитной, поэтому наиболее характерными для нее являются реакции с нуклеофильными реагентами, в том числе и нуклеофильные рециклизации. Такие превращения могут идти как за счет включения фрагмента нуклеофильного реагента в новое кольцо, так и без такого включения. Перегруппировки, протекающие с включением реагента или его фрагмента в продукт реакции, составляют обширный ряд различных по схеме превращений: превращения пиримидинов, протекающие с участием C-нуклеофилов [1–9], амидинов [10–14], енаминов [15–16], олефинов и ацетиленов [17–20], аминов [21, 22], гидразинов [23–29] и других классов соединений [30, 31]. Эти трансформации достаточно подробно обобщены в серии обзоров [32–41]. В настоящем обзоре сделана попытка анализа и обобщения экспериментальных данных, относящихся к нуклеофильным превращениям производных пиримидина, идущим через стадии раскрытия кольца и повторной циклизации (т.е. рециклизациям), но без включения реагента или его фрагмента в молекулу продукта реакции. В этих реакциях роль нуклеофильного реагента ограничивается лишь промотированием трансформации. Фактически перегруппировка приводит к получению

изомерного по своей сути (но не всегда по составу) соединения. Список разновидностей таких рециклизаций пиримидинов невелик. Прежде всего к ним относятся перегруппировки Димрота, протекающие с разрывом связи C–N пиримидинового кольца и последующим образованием новой связи C–N. При этом циклизация протекает с включением экзоциклического атома азота во вновь образуемое кольцо, а атом азота гетероцикла исходного вещества оказывается вне цикла. Поскольку формально перегруппировка протекает с замещением одного атома азота другим, такие реакции могут быть названы N–N-рециклизациями.



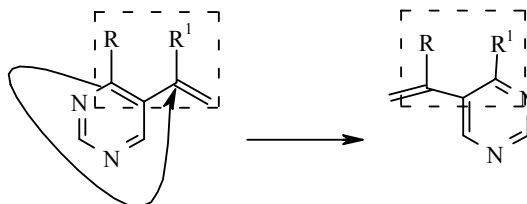
Перегруппировкам Димрота посвящен ряд обзоров [42–44], еще в нескольких – отдельные разделы [45–48], поэтому в настоящей статье мы на них подробно не останавливаемся. Отметим лишь, что эти реакции за время их исследования из неожиданного и необычного превращения, каким представлялись вначале, превратились в инструмент органического синтеза, позволяющий одностадийно получать новые, нередко труднодоступные иными путями, вещества. Публикации последних лет показывают, что в ряду пиримидина перегруппировка Димрота стала важным методом тонкого органического синтеза, применяющимся для трансформации биологически активных и лекарственных веществ – нуклеозидов [49–57] и лекарств [58–63].

Другим, несколько менее изученным типом изомеризационной рециклизации пиримидинового кольца является перегруппировка Коста–Сагитуллина, обнаруженная в 70-е гг. прошлого века в Московском государственном университете им. М. В. Ломоносова [5, 64–67]. Эта реакция, ее модификации, конкурентные превращения, сопровождающие этот процесс, подробно изучаются в последние годы. В отличие от перегруппировки Димрота, здесь в рециклизации участвует экзоциклический атом углерода, а не азота, вследствие чего трансформация приводит к получению не пиримидинового, а пиридинового кольца. Формально рециклизация протекает с замещением эндоциклического атома азота атомом углерода, поэтому для обозначения таких перегруппировок используется термин N–C-рециклизация.



В настоящем обзоре рассматривается и ряд других N–C-рециклизаций,

которые можно отнести к изомеризациям, подобным перегруппировкам Коста–Сагитуллина, а также тип реакций, названных С–С-рециклизациями, включающий внутримолекулярное замещение эндоциклического атома углерода пиримидина экзоциклическим атомом углерода.



При изложении материала мы придерживались следующей схемы:

Енаминовые (N–C) изомеризационные рециклизации пиримидинов (перегруппировки Коста–Сагитуллина).

Перегруппировки Коста–Сагитуллина с включением фрагмента аминного реагента в продукт реакции.

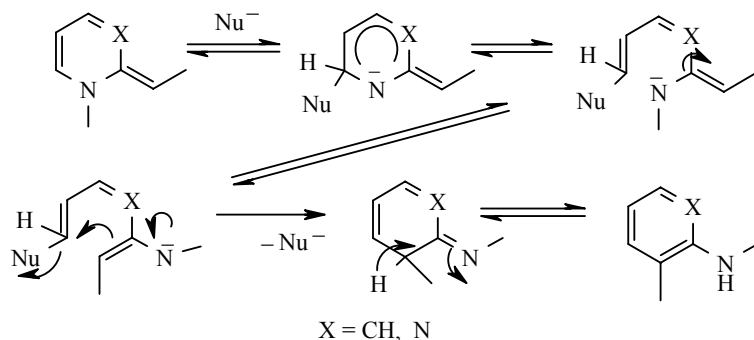
Другие N–C-рециклизации пиримидинов.

Изомеризационная рециклизация с замещением фрагмента пиримидина.

С–С-Рециклизации и аномальные перегруппировки Димрота в ряду пиримидинов.

1. ИЗОМЕРИЗАЦИОННАЯ N–C-РЕЦИКЛИЗАЦИЯ (ПЕРЕГРУППИРОВКА КОСТА–САГИТУЛЛИНА)

Перегруппировка Коста–Сагитуллина была впервые открыта и изучена под руководством проф. А. Н. Коста на примере производных пиридина и пиримидина [5, 64–77]. Такие рециклизации были реализованы как на N-алкилазидиновых солях, так и аннелированных азиновых системах, содержащих мостиковый (общий для двух гетероциклов) атом азота. В результате этих перегруппировок атом углерода боковой цепи вводится в (гетеро)ароматическое кольцо, а N-алкилированный атом азота кольца (в случае солей) или мостиковый атом азота конденсированных систем оказывается за пределами кольца. В ходе реакции связь C–N азина разрывается, и в результате перегруппировки образуется новая связь C–C, причем новое кольцо содержит на один атом азота меньше, чем в исходной молекуле азина.

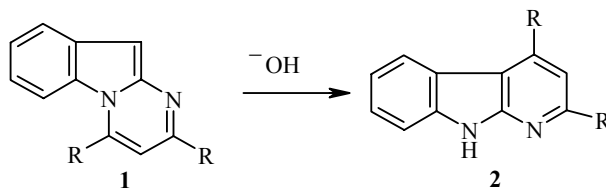


В отличие от перегруппировок Димрота в этих превращениях ключевым фрагментом, принимающим участие в процессе рециклизации, является енаминовая, а не амидиновая группировка молекулы, поэтому эта перегруппировка получила также название "енаминовая перегруппировка".

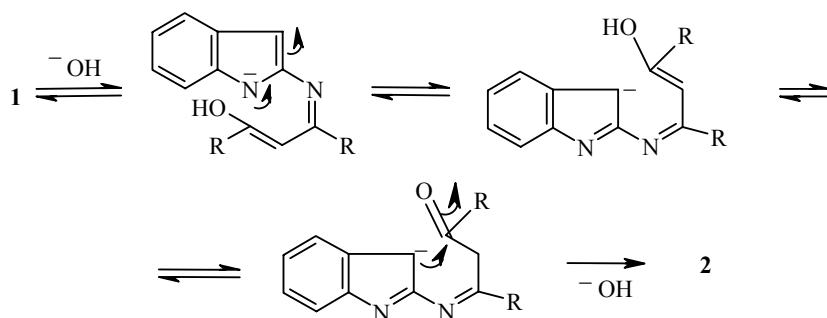
В рамках данного обзора этот тип перегруппировок будет рассмотрен лишь на примерах превращений пириидиновых систем.

1.1. Перегруппировка Коста–Сагитуллина в ряду конденсированных пириидинов

Первый пример изомеризационной перегруппировки пириидинов отмечен в ряду пириидино[1,2-*a*]индола [64]. Было показано, что под действием щелочи замещенные пириидино[1,2-*a*]индолы **1** изомеризуются в α -карболины **2**.

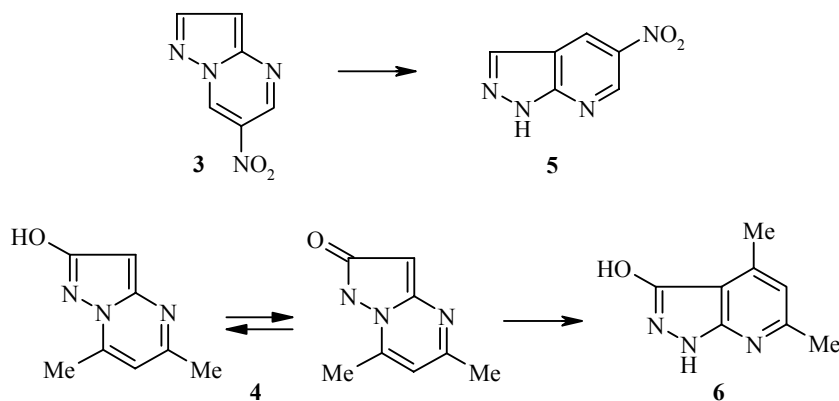


По аналогии со схемой перегруппировки Димрота предложенная схема этого превращения включала первичную атаку гидроксид-иона по пириидиновому кольцу, последующий разрыв связи N–C пириидинового фрагмента, вращение вокруг простой связи C–C и циклизацию с вовлечением во вновь образуемое пириидиновое кольцо атома углерода пиррольного кольца.

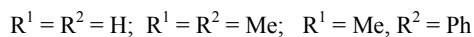
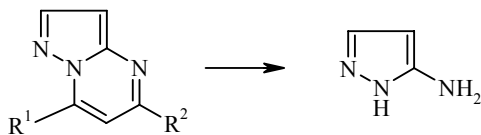


После раскрытия пиримидинового кольца движущей силой перегруппировки становится образующийся в интермедиате енаминовый фрагмент молекулы. Благодаря электронному смещению от атома азота к β -атому углерода енамина и завершающей атаке по карбонильной группе, образуется новое пиридиновое кольцо. По-видимому, в этой трансформации все стадии рециклизации, кроме завершающей (образования связи C–C), являются обратимыми.

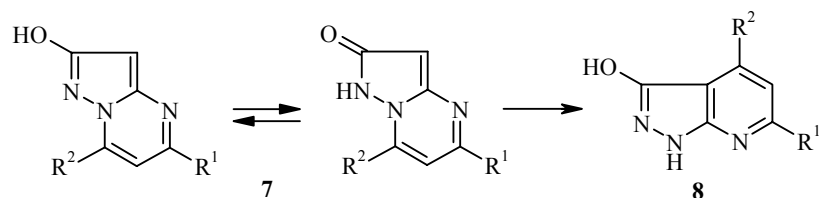
Подобная изомеризационная рециклизация была осуществлена также в ряду пиразоло[1,5-*a*]пиримидина [65]. Оказалось, что в отличие от пиримидоиндолов перегруппировка пиразолопиримидина требует дополнительной активации: либо путем введения электроноакцепторной (нитро) группы в пиримидиновое кольцо, либо гидроксильной группы в пиразольный фрагмент молекулы. Кипячением в 20% растворе щелочи 6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**3**) и 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**4**) были перегруппированы в изомерные 5-нитро- (**5**) и 3-гидрокси-4,6-диметилпиразоло[3,4-*b*]пиридины (**6**).



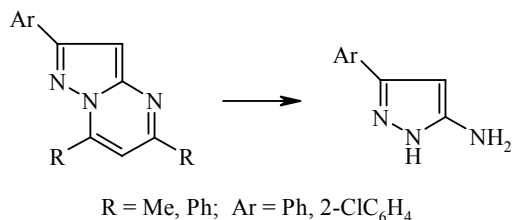
В той же работе [65] показано, что без активирования молекулы пиразолопиримидина зафиксировать перегруппировку не удастся. Так, 5,7-диметил-, 7-метил-5-фенил- и незамещенный пиразоло[1,5-*a*]пиримидины при нагревании со щелочью подвергались лишь расщеплению и превращению в 3-аминопиразол. То есть первый этап реакции – раскрытие цикла – протекал легко, однако завершающая стадия (циклизация) не шла, что и приводило к гидролизу и получению продукта деструкции.



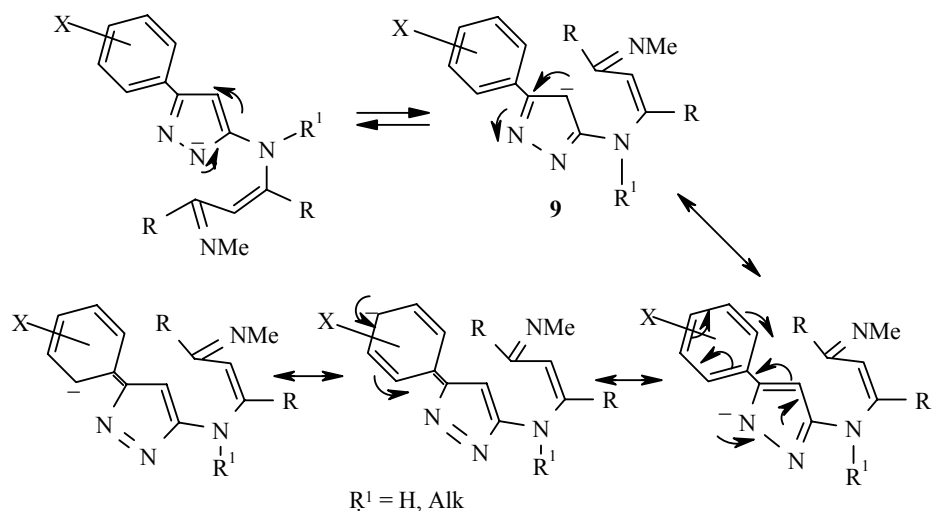
Иницированная основанием перегруппировка пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **7** в пиразоло[3,4-*b*]пиридины **8** осуществлена на ряде примеров ($R^1 = H$, $R^2 = Me$; $R^1 = Me$, $R^2 = Ph$; $R^1 = CF_3$, $R^2 = Me, Ph$) [78]. Изомеризация включает присоединение основания, разрыв связи между атомами углерода и мостикового азота пиримидинового кольца и рециклизацию с элиминированием основания.



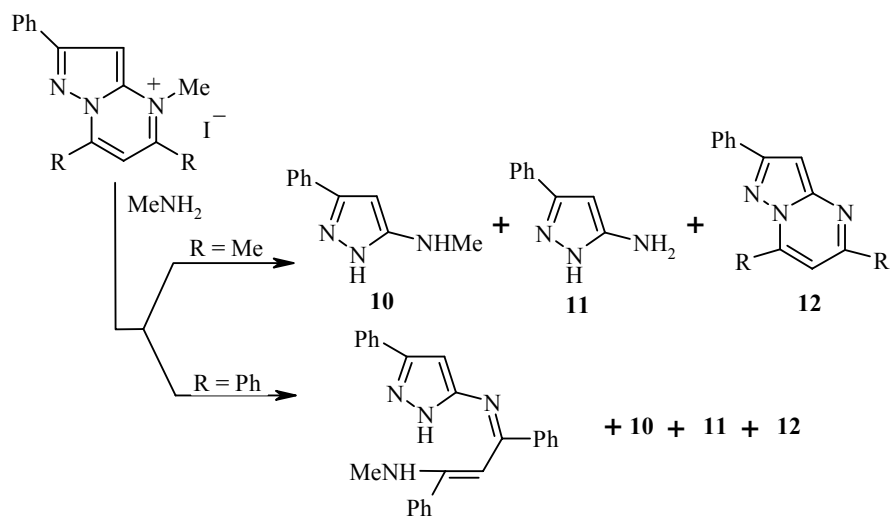
Попытки рециклизации 2-арил-5,7-диметил(дифенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов оказались неудачными: были выделены лишь продукты деструкции – 3-арил-5-аминопиразолы или аддукты расщепления пиримидинового кольца [79].



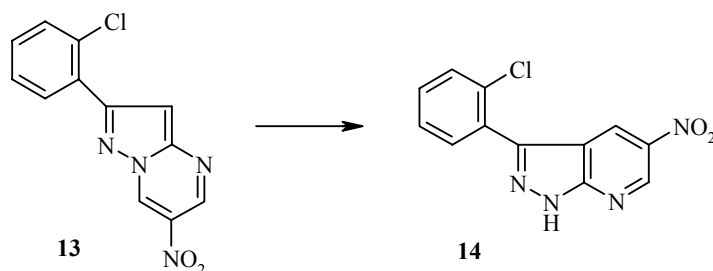
По-видимому, наличие арильной группы в пятичленном кольце способствует большей делокализации отрицательного заряда в пиразольной части молекулы промежуточного аддукта и это приводит к уменьшению электронной плотности на β -енаминовом атоме $C_{(4)}$ интермедиата **9**, что затрудняет осуществление завершающего этапа перегруппировки, приводя к деструкции и образованию аминопиразолов.



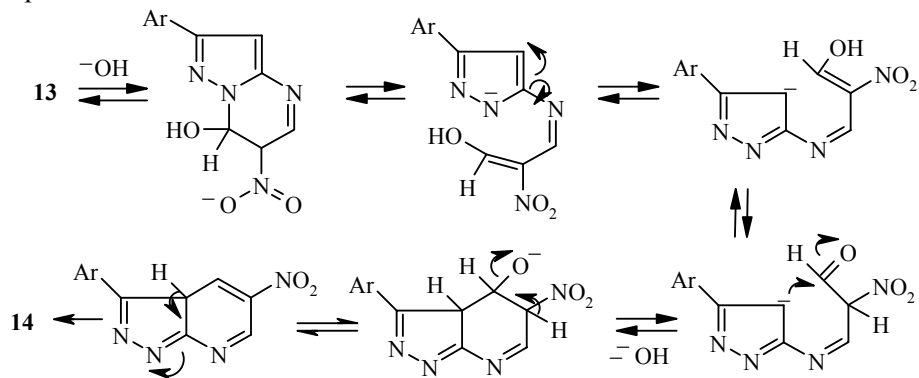
Даже кватернизация пиримидинового атома азота в 2-арилпиразоло-[1,5-*a*]пиримидинах не приводит к рециклизации, и образуются лишь продукты деструкции [79, 80].



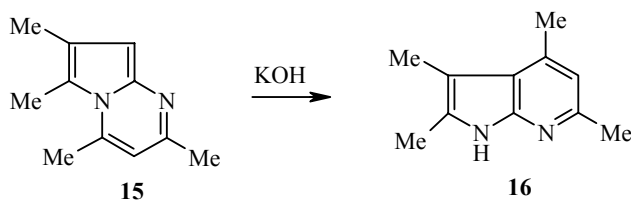
Введение нитрогруппы в пиримидиновое кольцо способствовало рециклизации пиразолопиримидина, содержащего в пиразольном кольце арильный заместитель: 6-нитро-2-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**13**) в водно-спиртовом растворе щелочи был перегруппирован в 5-нитро-3-(2-хлорфенил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин (**14**) [81].



В этом случае электрооакцепторная нитрогруппа увеличивает электрофильность образующейся в интермедиате карбонильной группы, что оказывается достаточным для циклизации и образования пиразоло[3,4-*b*]пиридина **14**.



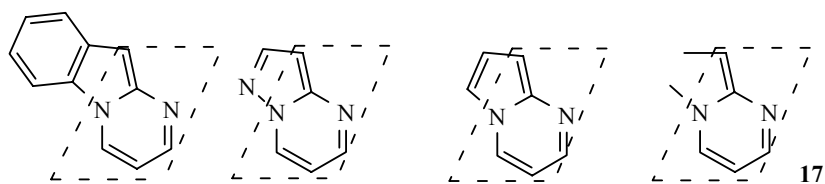
Перегруппировка пирроло[1,2-*a*]пиримидина в пирроло[2,3-*b*]пиридин не потребовала введения нитрогруппы в пиримидиновое кольцо. В водно-спиртовом растворе гидроксида калия 2,4,6,7-тетраметилпирроло[1,2-*a*]пиримидин (**15**) с выходом 56% был изомеризован в 2,3,4,6-тетраметилпирроло[2,3-*b*]пиридин (**16**) [82]. Таким образом, увеличение нуклеофильности пятичленного кольца путем замены атома азота пиридинового типа на метиновую группу привело к повышению электронной плотности на атоме углерода в β-положении енаминового фрагмента, что и облегчило осуществление завершающего этапа изомеризации.



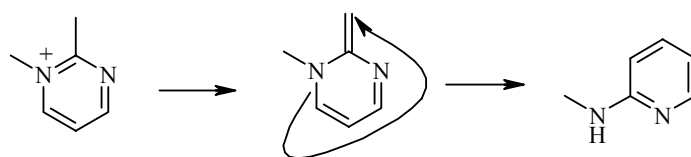
Важно отметить, что перегруппировки всех конденсированных пиримидиновых систем требовали присутствия в реакционной среде воды и не наблюдались в спиртовом растворе этилата натрия.

1.2. Перегруппировки 2-алкилпиримидиниевых солей

В рассматриваемых в предыдущем разделе примерах изомеризации подвергались конденсированные пиримидиновые системы. Но и в пиримидо[1,2-*a*]индолах, и в пиразоло[1,5-*a*]пиримидинах, и в пирроло[1,2-*a*]пиримидине ответственным за перегруппировку был один и тот же фрагмент – пиримидиновое кольцо и занимающий α-положение экзоциклический по отношению к пиримидину атом углерода.

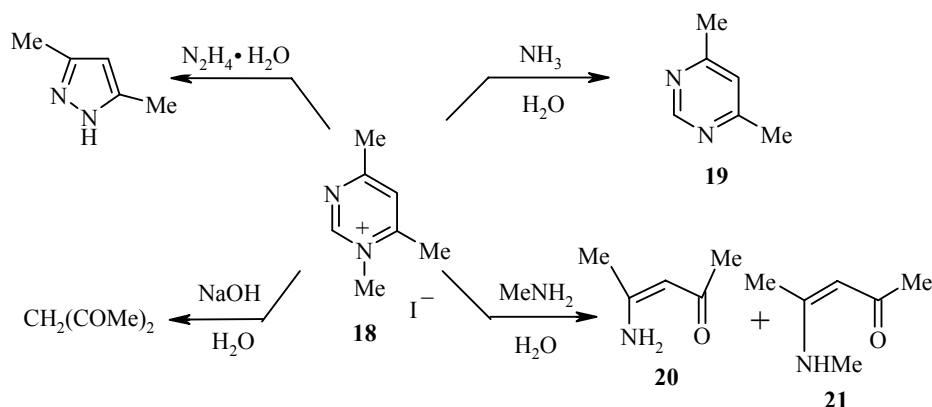


Логично, что следующим этапом исследования этой перегруппировки было использование простейших моделей – 1,2-диалкилпиримидиниевых солей или их ангидрооснований **17**, содержащих все (и только!) структурно-необходимые для перегруппировки фрагменты. Казалось, что эти модели после разрыва связи N–C кольца и последующего образования связи C–C (за счет циклизации по экзоциклическому атому углерода) могут и должны трансформироваться в 2-алкиламинопиридины.

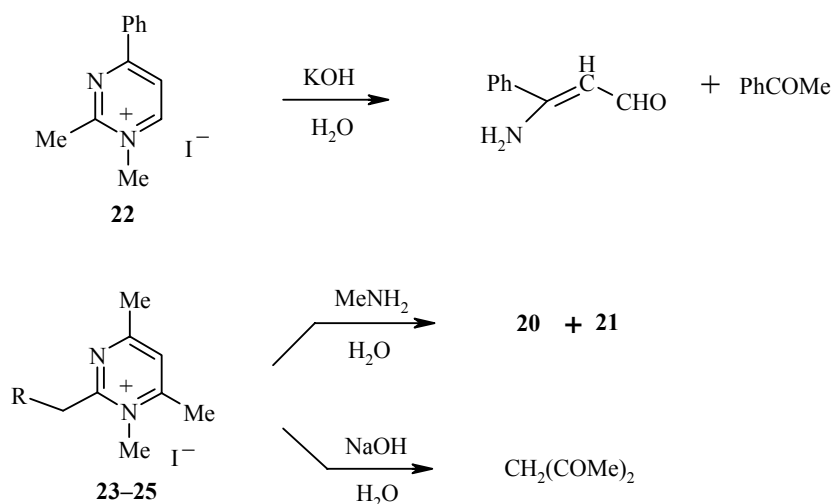


Однако выяснилось, что без обеспечения необходимых структурных и электронных требований такую рециклизацию пиримидинов **17** в производные 2-алкиламинопиридина осуществить трудно.

Так, иодид 1,4,6-триметилпиримидиния **18** при нагревании с водным раствором щелочи легко гидролизуется, образуя ацетилацетон. При действии водного раствора аммиака происходило N-деметилирование с образованием 4,6-диметилпиримидина **19**, а в водном растворе метиламина получалась смесь иминов ацетилацетона **20** и **21**. Реакция с гидразином также не приводила к ожидаемому продукту перегруппировки Коста-Сагитуллина и был выделен 3,5-диметилпиразол [5, 66].

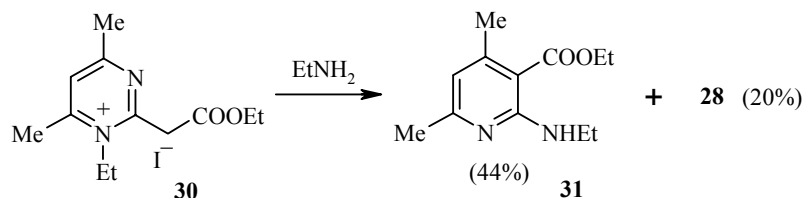


Аналогично, с деструкцией или деметилированием проходили реакции и с 2-метилпиримидиниевыми солями **22–25**.

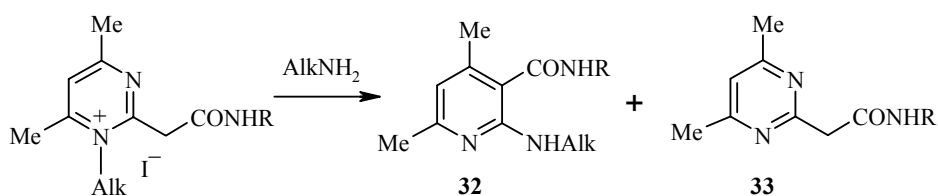


23 R = H; **24** R = Ph; **25** R = COOEt

Аналогично реагировали иодэтилаты: иодид 4,6-диметил-1-этил-2-этоксикарбонилметилпиримидиния **30** в реакции с этиламино превращался и в продукт перегруппировки – 2-этиламинопроизводное никотиновой кислоты **31**, и в продукт дезэтилирования **28** [84].

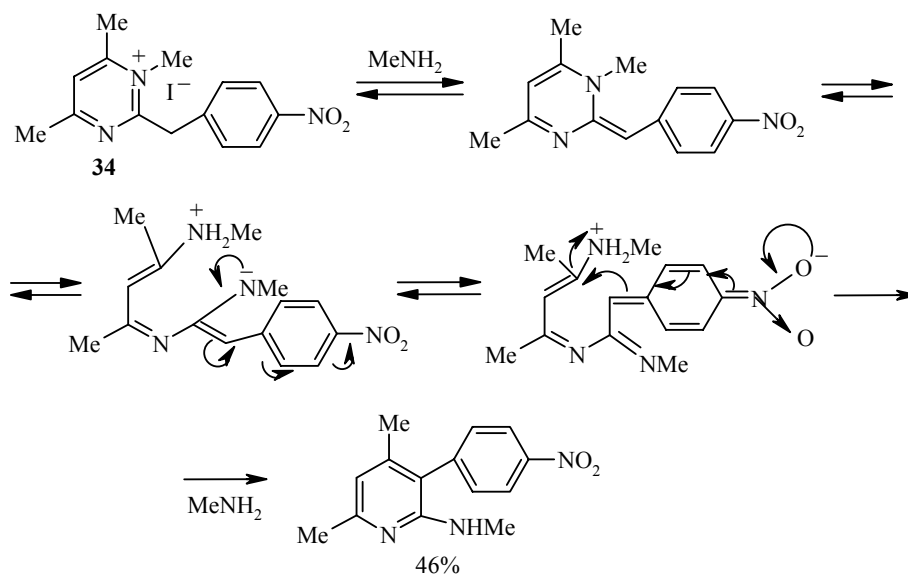


Введение в боковую цепь соли амидной группы, как правило, способствует перегруппировке: выходы производных никотинамида **32** значительно выше выходов продуктов конкурентной реакции дезалкилирования **33** [85–87].

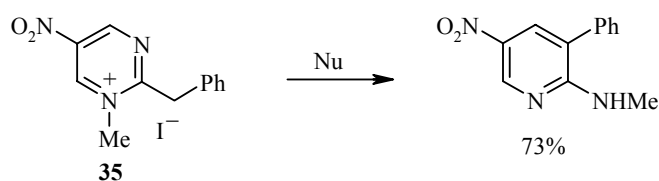


R	Alk	Выход, %	
		32	33
H	Me	50	37
H	Et	58	19
Me	Me	51	25
Et	Me	35	10
Me	Et	45	10

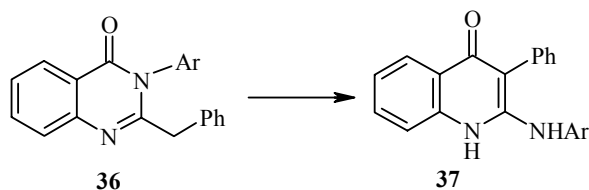
Аналогично перегруппировке Коста–Сагитуллина в ряду пиразоло-[1,5-*a*]пиримидина при введении нитрогруппы в пиримидиновое кольцо пиримидиниевых солей (на примере производных иодида 1-метил-2-бензилпиримидиния **24**) было показано, что выход продукта перегруппировки значительно возрастает (напомним для сравнения: без группы NO₂ перегруппировка соединения **24** идет с выходом 34%) [81, 88]. Введение нитрогруппы в бензольное кольцо (соединение **34**) способствует смещению электронной плотности в ациклическом интермедиате от образующейся аминогруппы к β-атому углерода енамина, что облегчает стадию циклизации.



При введении нитрогруппы в пиридиновое кольцо (соль **35**) облегчается и разрыв кольца, и последующая циклизация на электронодефицитный (из-за близкого расположения к группе NO_2) концевой атом углерода.



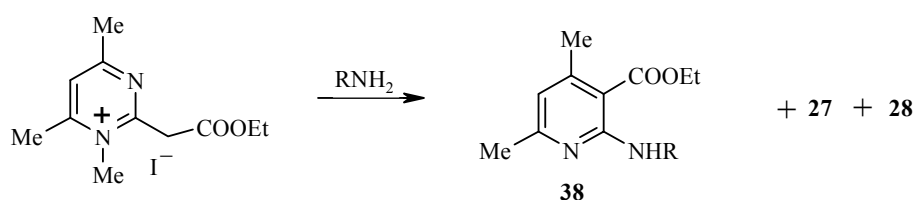
Еще одной пиридиновою системой, на которой реализована перегруппировка Коста–Сагитуллина, является хиназолин: 2-алкилхиназолины **36** были изомеризованы в 2-аминохинолины **37** [67].



1.3. Перегруппировки 2-алкилпиридиниевых солей с включением реагента в продукт рециклизации

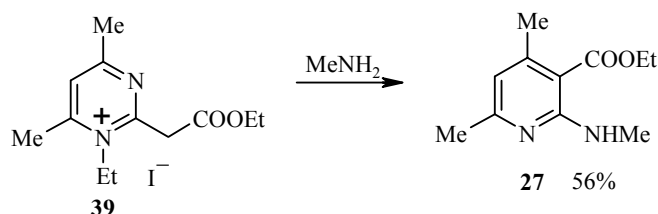
Во всех описанных выше примерах перегруппировок пиридиниевых солей в производные 2-алкиламинопиридина реакции проводили в спиртовых растворах алкиламинов. Отсутствие воды и наличие достаточно сильного нуклеофильного реагента приводило к получению, как правило, двух веществ – продуктов перегруппировки Коста–Сагитуллина и дезалкилирования, причем в последнем случае, по-видимому, реакция шла

с прямой атакой аминного реагента по кватернизованному атому азота гетероцикла [5, 66, 87, 89]. Во всех приведенных выше примерах алкиламин содержал ту же алкильную группу, что была у кватернизованного атома азота пиримидиниевой соли. Однако при введении в реакцию с иодидом 1,4,6-триметил-2-этоксикарбонилметилпиримидиния **25** алкиламина, имеющего иной алкильный заместитель, помимо ожидаемых продуктов деметилирования **28** и рециклизации **27** – 4,6-диметил-2-метиламино-3-этоксикарбонилпиридина – было выделено еще одно вещество – эфир 2-алкиламиноникотиновой кислоты **38**. В этом случае перегруппировка Коста–Сагитуллина шла в двух направлениях: 1) с получением обычного продукта изомеризационной рециклизации **27**, и 2) с включением аминного фрагмента в положение 2 полученного пиридина и образованием "продукта перегруппировки с переаминированием" **38** [82, 87–95].

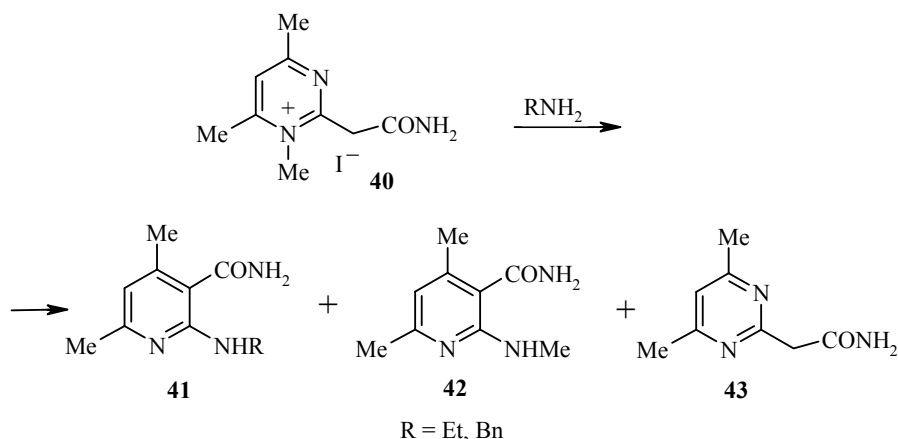


R = Et, Bn, (CH₂)₂OH, (CH₂)₂CO₂Et, CH₂CH(OH)Ph, CH₂CH(OH)C₆H₄-*p*-OH

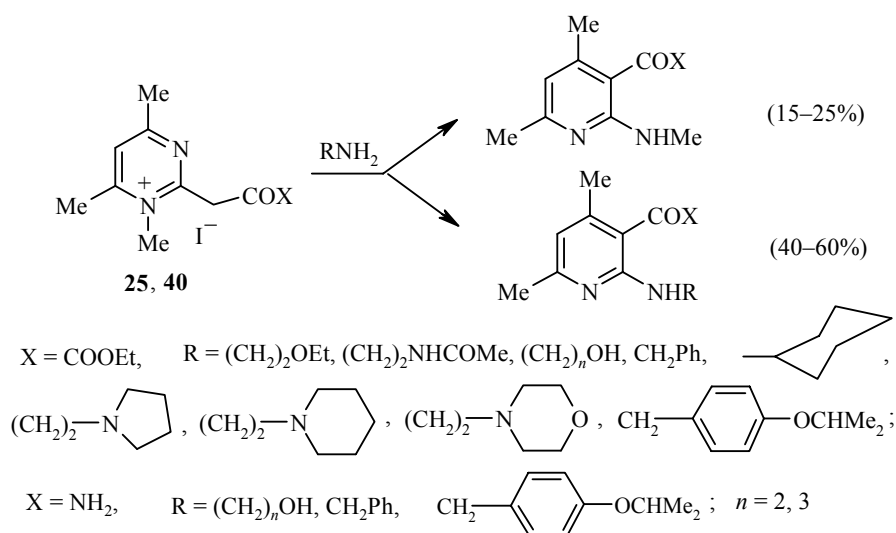
При взаимодействии иодида замещенного этилпиримидиния **39** с метиламином с выходом 56% был выделен лишь "продукт перегруппировки с переаминированием" – 4,6-диметил-2-метиламино-3-этоксикарбонилпиридин (**27**) [84].



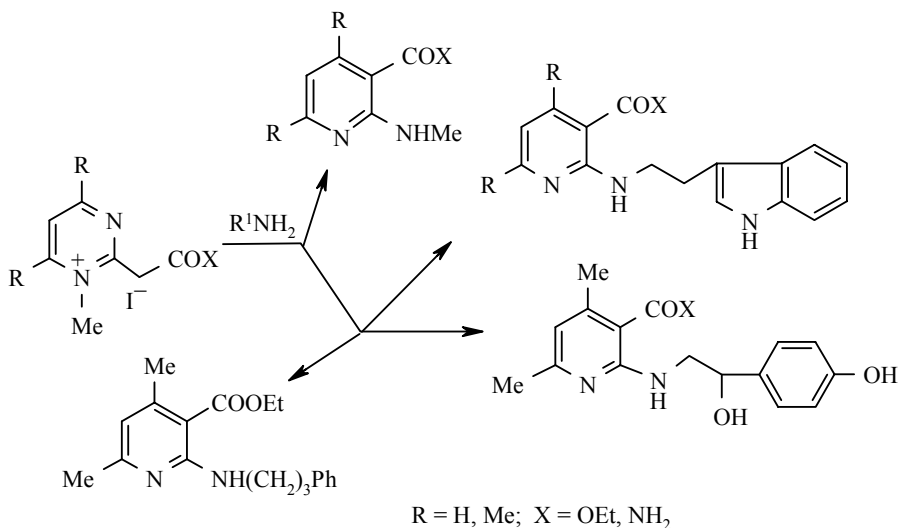
Отмеченная перегруппировка с переаминированием была осуществлена также в реакциях иодметилатов амидов замещенной пиримидинилуксусной кислоты с алкиламинами, причем в этом случае основным продуктом реакции, как правило, становился продукт перегруппировки с переаминированием [86, 87]. Так, иодметилат амида пиримидинилуксусной кислоты **40** с этиламином образует в основном 2-этиламинопроизводное **41** (55%), и лишь с выходами по 7% продукты нормальной перегруппировки (без переаминирования) **42** и деметилирования **43**.



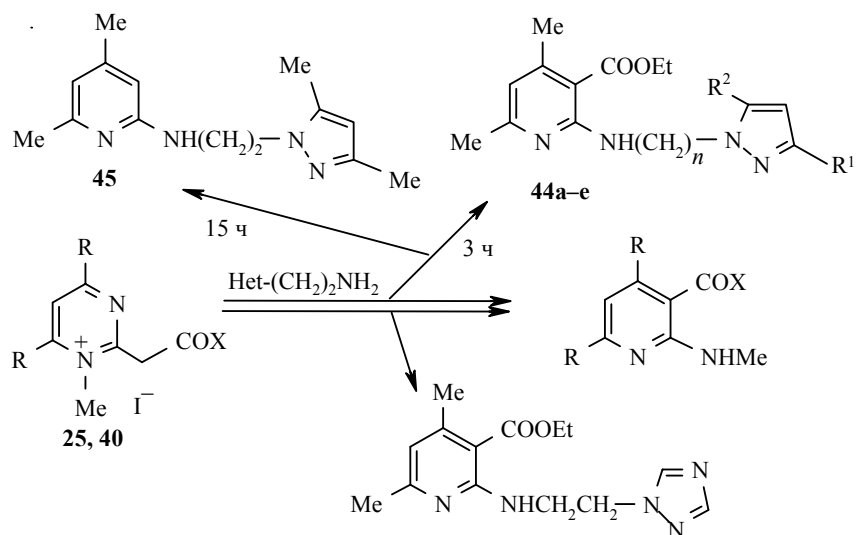
Эти данные свидетельствуют о том, что в ряду пиридиниевых солей перегруппировка Коста–Сагитуллина с включением аминного фрагмента в продукт рециклизации имеет общий характер. Важно, что это превращение может быть использовано для введения различных аминных групп в положение 2 пиридинового кольца. Обмен аминных фрагментов делает данную реакцию удобной для синтеза новых пиридинов, а подбором соответствующего амина можно вводить в пиридиновое кольцо различные группы, в том числе и фармакофорные. Действительно, пиридиниевые соли могут реагировать с аминами, содержащими фармакофорные группы, перегруппировываясь с образованием двух различных производных 2-алкиламиноникотиновой кислоты – без аминного обмена (2-метиламинопроизводного) и с фрагментом аминного реагента [96–98]. Изучены перегруппировки модельных солей пиридиния **25** и **40** под действием аминоспиртов, аминоэфиров и диаминов. Выяснено, что проведение реакции в 4-кратном избытке амина (как например в случае пирролидина, пиперидина, морфолина) и без растворителя повышает выход продукта перегруппировки с переаминированием.



Перегрупуировка с переаминированием осуществлена также под действием таких биогенных аминов, как триптамин, октопамин и 3-фенилпропиламин [96, 97]. Были получены соединения, содержащие фрагменты двух биогенных молекул – никотиновой кислоты и природного амина.



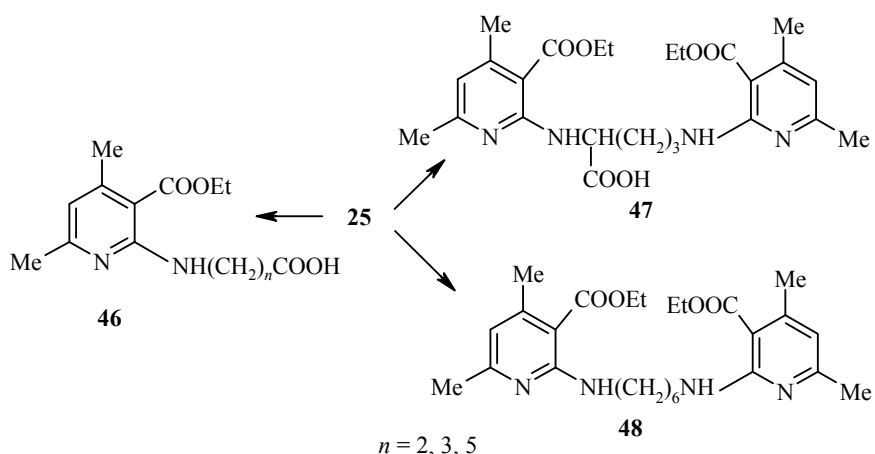
Иодиды **25** и **40** перегрупуированы также под действием аминов, содержащих биологически активные пиразольное и триазольное кольца [96]. Замечено, что направление реакции зависит от продолжительности ее проведения. Так, в реакции с 3,5-диметилпиразолилэтиламином ($R = R^1 = R^2 = \text{Me}$; $n = 2$) при нагревании в течение 3 ч получается производное 2-алкиламиноникотиновой кислоты **44d**, а за 15 ч – производное 2-алкиламинопиридина **45** (с элиминированием сложноэфирной группы).



R = H, Me; X = OEt, NH₂, Het = 3-R¹, 5-R²-пиразол-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил;

44 a R¹ = R² = H; **b** R¹ = H, R² = Me; **c** R¹ = Me, R² = H;
d, e R¹ = R² = Me; **a-d** $n = 2$, **e** $n = 3$

Перегруппировка с обменом аминного фрагмента может идти и под действием аминокислот и их эфиров. Мы синтезировали производные никотиновой кислоты **46**, содержащие фрагменты β-аланина и его эфира, γ-аминомасляной кислоты, аминокaproновой кислоты. С орнитином, содержащим две аминогруппы, кроме продукта нормальной перегруппировки получается и бис-аддукт **47**, что впервые в процессе перегруппировок Коста–Сагитуллина отмечено в [97]. Аналогично, с участием обеих аминогрупп, может идти реакция и с гексаметилендиамином, где кроме продукта обычной перегруппировки (без аминного обмена) с невысоким выходом (~18%) было выделено биспиридилпроизводное гексаметилендиамина (соединение **48**) [98].



1.4. Перегруппировки иодалкилатов производных 2-пиримидинуксусной кислоты в присутствии воды

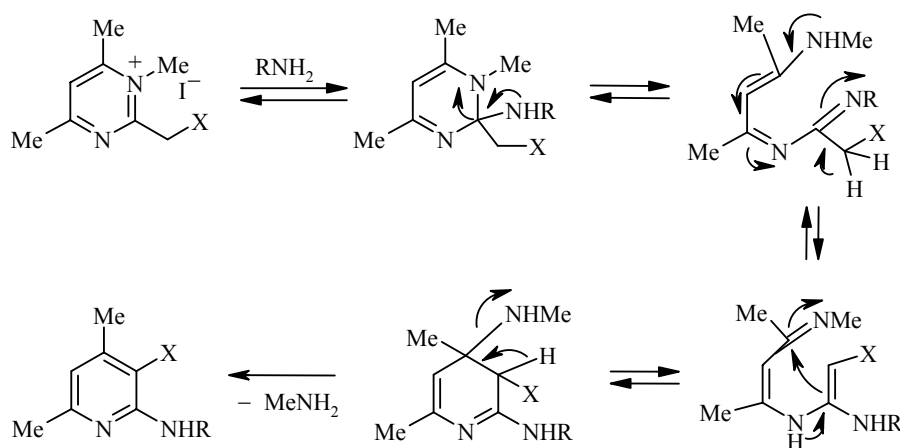
Направление перегруппировки Коста–Сагитуллина зависит не только от используемого в реакции аминного реагента, но и от растворителя, в частности, от присутствия в реакционной среде воды. Выше уже отмечалось, что в водных растворах конкуренцию перегруппировке составляют гидролиз и деструкция молекулы. Однако оказалось, что ограниченное количество воды не препятствует рециклизации в производные пиридина, правда, в этом случае перегруппировка идет иначе – с образованием производного пиридона. Количество воды в реакционной смеси может существенно влиять на ход реакции. Так, иодид **25** в водно-спиртовом (воды ~20%) растворе диэтиламина в основном образует продукт деметилирования **28** (50%) и лишь немного пиридона **49** (17%). Меньшее количество воды способствует образованию продукта рециклизации **27** (35%) и пиридона (17%) и понижает долю продукта деметилирования **28** до 10% [99].

В ИК спектре соединения **51** частота валентных колебаний карбонильной группы сложного эфира претерпела значительное смещение (на 90 см^{-1}) по сравнению с областью поглощения той же группы в исходной пиридиниевой соли **25** (1640 вместо 1730 см^{-1}). В спектре **51** отмечена также полоса гидроксильной группы в области $3300\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, отсутствующая в ИК спектре исходной соли. Важно, что разбавление раствора **51** в CCl_4 не приводило к смещению частоты поглощения карбонильной группы, что однозначно свидетельствует о наличии в исследуемом образце внутримолекулярной, а не межмолекулярной водородной связи. Это возможно лишь при присоединении гидроксильной группы к атому $\text{C}_{(2)}$ пиридина.

В спектре ЯМР ^1H основания **51** отмечен уширенный сигнал протона гидроксильной группы, а также сильнополюсный сдвиг сигналов протонов всех групп, связанных с пириридиновым кольцом.

В масс-спектре аддукта **51** зафиксирован молекулярный ион $[\text{M}]^+$ 208, соответствующий массе его ангидрооснования **52**, образующегося при элиминировании воды из соединения **51**.

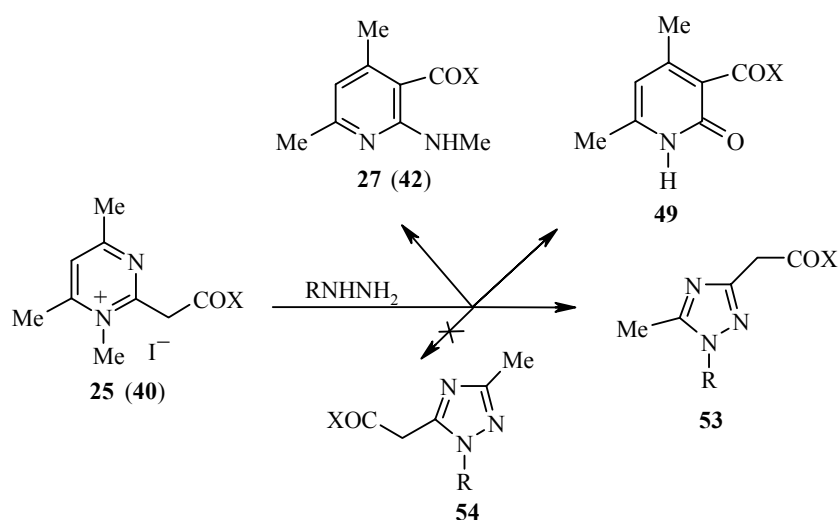
При нагревании соединения **51** в спиртовом растворе гидроксида калия с выходом 35% был получен пиридон **49**, который выделялся и в процессе перегруппировок Коста–Сагитуллина. При взаимодействии того же вещества **51** со спиртовыми растворами различных аминов (метиламина, бензиламина, этаноламина) оно превращалось в соответствующие аминопиридины – продукты перегруппировки с переаминированием. Основным продуктом в этих реакциях также был пиридон **49**. Все это позволило предложить схему перегруппировки с переаминированием через первичную атаку нуклеофила по положению 2 пиридинового кольца.



1.6. Превращения пиридиниевых солей под действием производных гидразина

1.6.1. Взаимодействие пиридиниевых солей с монозамещенными гидразинами

Реакции производных гидразина с пиридинами и пиридиниевыми солями, как правило, приводят к образованию производных пиразола [24–27]. Реже образуются 1,2,4-триазолы [102–105]. При взаимодействии иодметилатов пиридиния **25** и **40** с монозамещенными гидразинами превращения могут протекать как с получением продуктов перегруппировки Коста–Сагитуллина (были выделены производные 2-метиламиноникотиновой кислоты **27**, **42** или пиридон **49**), так и сопровождаться образованием производных 1,2,4-триазола **53** [97, 98, 106].

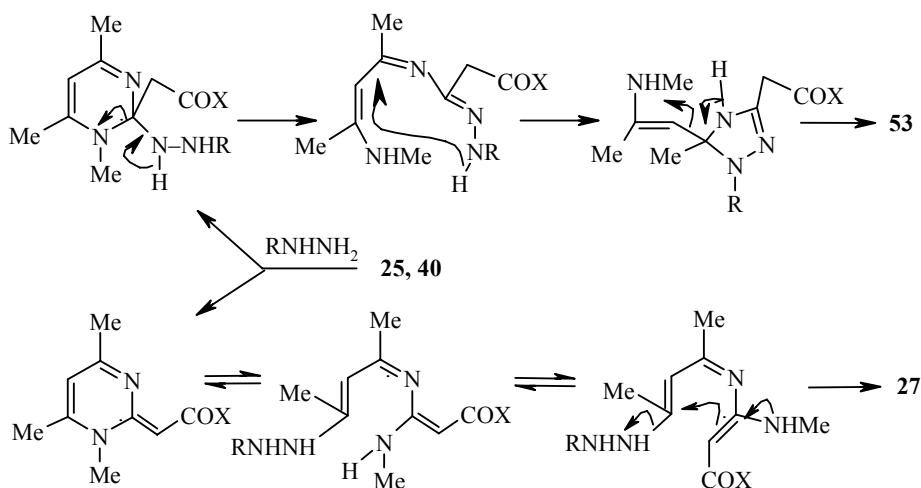


X = OEt, NH₂; R = CH₂CH₂CN, CH₂COOEt, Ph, *p*-HO₂CC₆H₄,
2-бензил-6-метилпириמיד-4-ил

По-видимому, при образовании производного триазола первая стадия рециклизации – атака производного гидразина – идет по положению 2 пиридина, последующая гетероциклизация с участием второго атома азота гидразина приводит к замыканию 1,2,4-триазольного кольца. Однако трансформация протекает и за счет атаки нуклеофила по положению 6, что ведет к изомеризационной рециклизации в производные пиридина.

На основании спектров ЯМР ¹H NOESY доказано, что во всех случаях образуется лишь один из возможных изомеров 1,2,4-триазола – эфир (или амид) 1-замещенной 5-метил-1,2,4-триазол-3-уксусной кислоты **53**. В спектрах всех соединений наблюдается кросс-пик между протонами заместителя у атома N₍₁₎ и метильной группы [106]. Так, если в соединении **53** заместителем в положении 1 триазольного кольца является фенильная группа или его *para*-замещенный аналог, то кросс-пик наблюдается между сигналами метильной группы и *орто*-протонами бензольного кольца, что

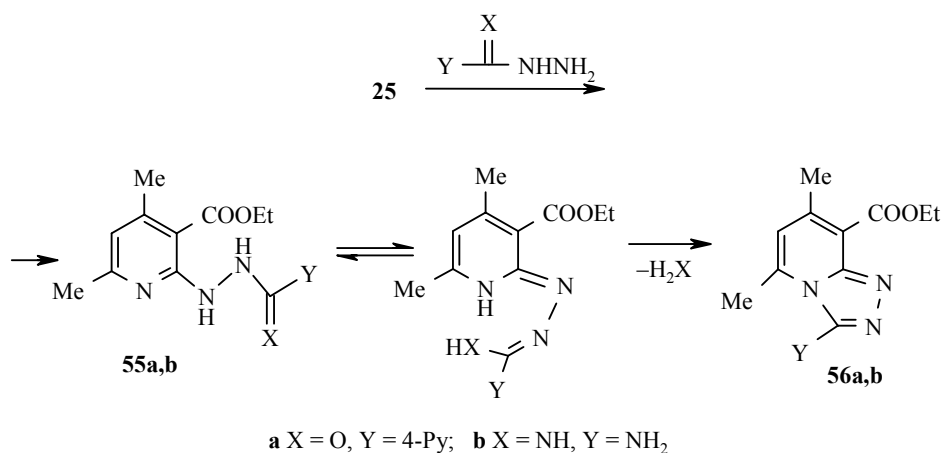
однозначно свидетельствует о нахождении метильной группы в положении 5 триазола. Аналогично, в спектрах соединений **53** – продуктов взаимодействия солей **25** и **40** с 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидином – наблюдается отчетливый кросс-пик между протонами метильной группы триазольного кольца и протоном Н-5 пиримидинового фрагмента. Та же картина отмечается и в случае алифатических заместителей в положении 1. Ни в одном спектре не наблюдалось взаимодействия между протонами заместителя у атома N₍₁₎ и метиленовой группы фрагмента уксусной кислоты, что могло бы свидетельствовать об образовании соединения **54**. Схема превращений представлена ниже:



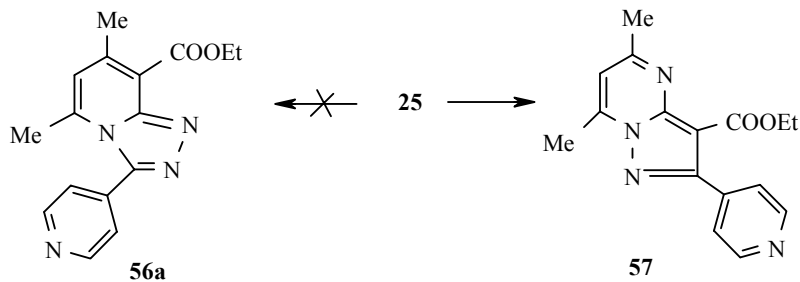
1.6.2. Взаимодействие пиримидиниевых солей с гидразидами карбоновых кислот

В продолжение исследований реакций замещенных гидразинов с 1,2-диалкилпиримидиниевыми солями было изучено взаимодействие иодида **25** с гидразидами карбоновых кислот. В этом случае реакционная способность одного из атомов азота реагента, связанного с ацильной группой, могла оказаться недостаточной для участия в процессе гетероциклизации, поэтому не исключалось, что возможным направлением превращения могло быть протекание перегруппировки Коста–Сагитуллина с включением фрагмента аминного реагента (соединение **55**). Однако выяснилось, что и здесь превращение идет в ином направлении. При взаимодействии соли **25** с гидразидом изоникотиновой кислоты и амингуанидином, наряду с продуктом деметилирования, а в случае амингуанидина и обычной перегруппировки Коста–Сагитуллина (соединение **27**), были выделены вещества, которым на основании спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии было приписано строение производных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиридина **56a,b** [107]. Предполагалось, что

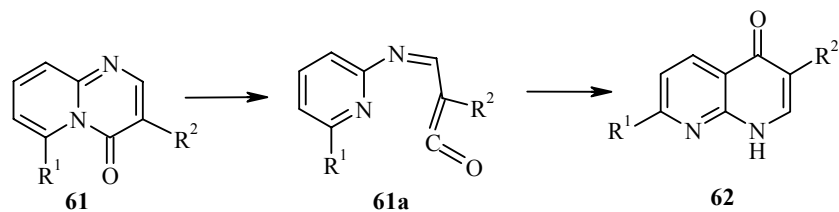
после образования "продукта перегруппировки с переаминированием" (соединения **55**) происходит повторная циклизация с образованием триазольного кольца.



Однако позднее на основании данных РСА выделенного соединения **56a** (продукта взаимодействия соли **25** с гидразидом изоникотиновой кислоты) была показана ошибочность приписываемой структуры и однозначно доказано образование не производного 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиридина **56a**, а изомерного ему 5,7-диметил-2-(пиридил-4)-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**57**) [97, 98].



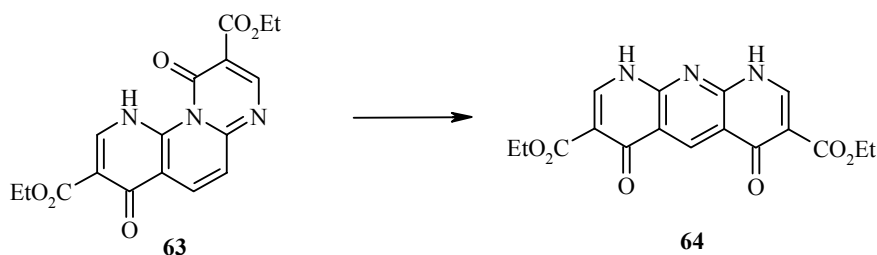
Аналогичный результат был отмечен при рентгеноструктурном изучении продукта взаимодействия соли **25** с гидразидом циануксусной кислоты. Доказано, что наряду с 2-метиламинопиридином **27** образуется 5,7-диметил-2-цианметил-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин **58**. Подобная перегруппировка пиримидиниевой соли в производное пиразоло[1,5-*a*]пиримидина зафиксирована и под действием гидразидов некоторых других карбоновых кислот, что свидетельствует об общем характере этой, ранее не описанной рециклизации 1,2-диалкилпиримидиниевых солей. В реакциях с гидразидами алифатических карбоновых кислот (муравьиной, уксусной, циануксусной, замещенной пиримидинилуксусной) рециклизация приводит к образованию еще одного производного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина – 2-гидрокси-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина **59**. Интересно, что в реакциях с гидразидами бензойных кислот были выделены не производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, а промежуточные псевдооснования **60**.



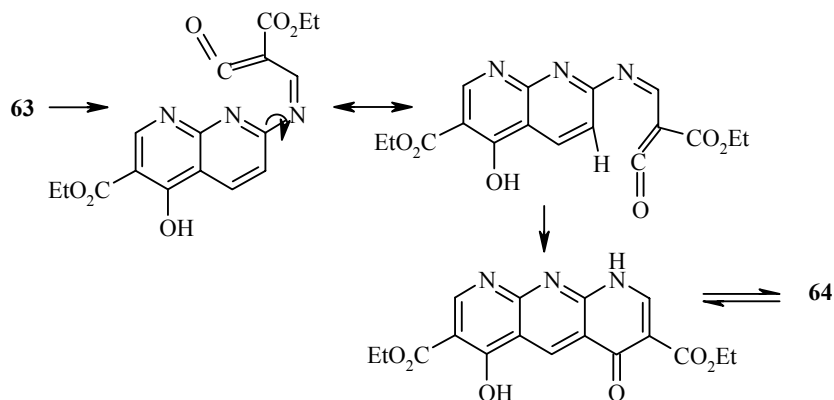
$R^1 = \text{Me, Et, OEt, OH, NHAc}; R^2 = \text{CO}_2\text{Et, COMe, CN, COCF}_3, \text{Me, Et, Ph}$

Перегруппировка требует присутствия заместителя в пиридиновом кольце, в положении, соседнем с мостиковым атомом азота. Авторы считают, что нахождение в одной плоскости оксогруппы и другого заместителя рядом с мостиковым атомом азота приводит к напряжению связи $C_{(4)}-C_{(5)}$, из-за чего она подвержена деформации. Снятие такой деформации – движущая сила изомеризации. Предполагалось, что реакция происходит через промежуточный кетен **61a**.

Подобное ацильное перемещение от атома азота к атому углерода замечено и при изомеризации пиримидо[1,2-*a*][1,8]нафтиридина **63** в производное тиридина **64** [110].

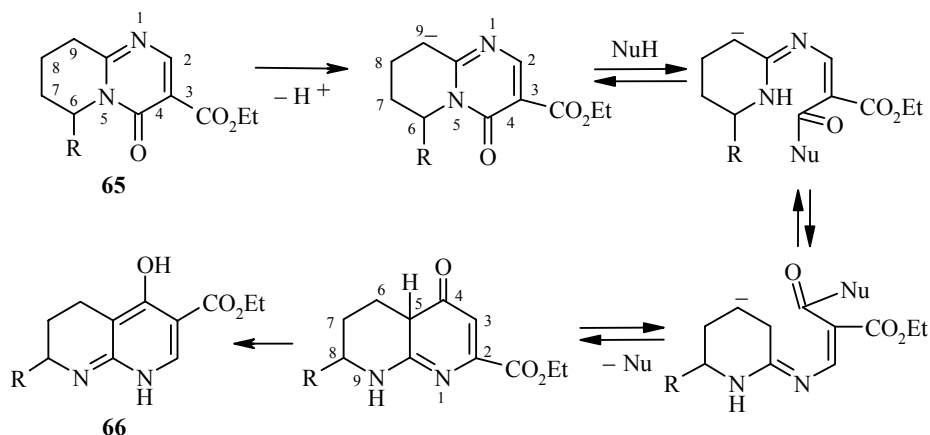


Перегруппировка протекает с разрывом связи N–C и образованием новой связи C–C.



6-Метил(этил)-4-оксо-3-этоксикарбонил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидины **65** в воде, в присутствии пирролидина или пиперидина (20 °С, 2 ч), были перегруппированы с выходом 60–90% в 7-метил(этил)-3-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-4-оны **66** [111, 112]. Авторы отмечали, что в отсутствие основания перегруппировка протекает очень медленно: при $R = \text{Me}$ и при 20 °С реакция завершилась за 6 мес, а при $R = \text{Et}$ – в течение нескольких лет. Отмечено также, что применение

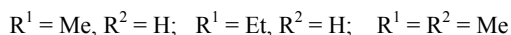
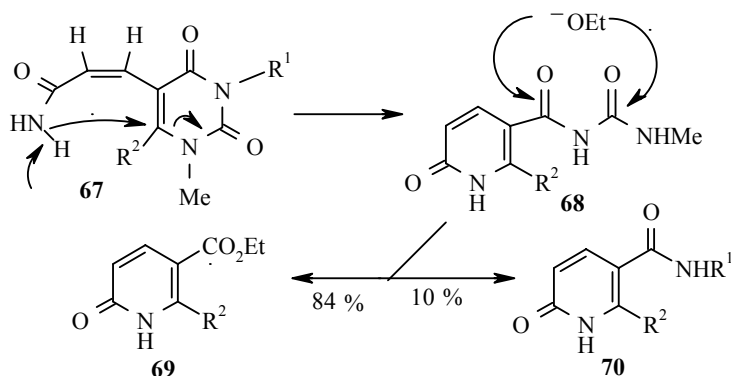
оснований с более выраженным нуклеофильным характером (NH_3 , NH_2OH) нежелательно, так как они реагируют со сложноэфирной группой [112].



Описанные перегруппировки схематически схожи с перегруппировками Коста-Сагитуллина и являются примерами N-C-рециклизаций.

3. ИЗОМЕРИЗАЦИОННАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ С ЗАМЕЩЕНИЕМ ФРАГМЕНТА NCNC ПИРИМИДИНА ФРАГМЕНТОМ NCCC БОКОВОЙ ЦЕПИ

Замещение четырехатомного фрагмента пиримидинового кольца было отмечено в реакциях некоторых производных урацила, содержащих в положении 5 заместитель с фрагментом CCCN . Обработка *Z*-изомера 5-(2-карбамоилвинил)-1,3-диалкилурацила **67** этанольным раствором этилата натрия приводит к первичной атаке концевой аминогруппы боковой цепи по положению 6 молекулы урацила. Расщепление связи $\text{C}_{(6)}-\text{N}_{(1)}$ и образование связи N-C дает пиридин-6(1H)-он **68**. Последующая атака этилат-иона по карбонильным группам боковой цепи приводит к двум производным пиридин-6-она **69** и **70** [113]. Аналогичные результаты были получены для *E*-изомера.



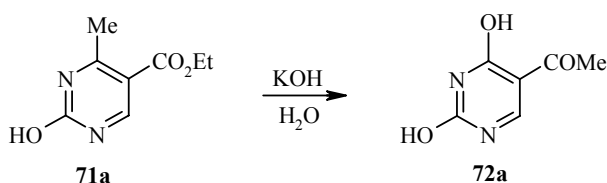
На этапе перехода исходного пиримидина в промежуточный аддукт **68**, т. е. до его превращения в стабильные пиридоны, рециклизация является

изомеризационной, поскольку реализуется благодаря участию в трансформации лишь фрагментов исходного вещества. В то же время она отличается от перегруппировок Димрота и Коста–Сагитуллина тем, что фактически, по своей сути, является примером внутримолекулярной заместительной рециклизации, в которой формирование нового гетероцикла происходит за счет замещения четырехатомного фрагмента (NCNC) пириимидина четырехатомным фрагментом (NCCC) боковой цепи.

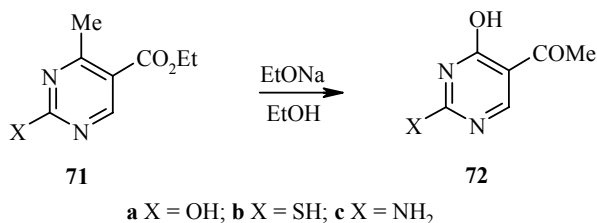
4. С–С-РЕЦИКЛИЗАЦИИ И АНОМАЛЬНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ДИМРОТА В РЯДУ ПИРИМИДИНОВ

4. 1. С–С-Рециклизации 5-этоксикарбонилпириимидинов

До последнего времени имелось лишь несколько отрывочных и несистематизированных упоминаний о примерах подобных превращений. Так, в 1933 г. Бергман и Джонсон отметили, что при нагревании в водном растворе гидроксида калия 2-гидрокси-4-метил-5-этоксикарбонилпириимидин **71a** превращается (с невысоким выходом) в 5-ацетил-2,4-дигидроксипириимидин **72a** [114].



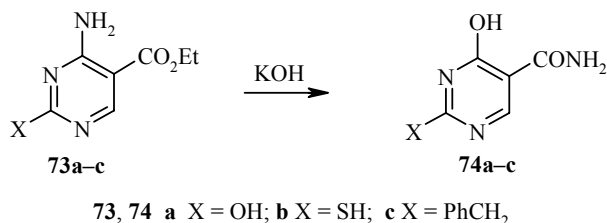
В 1982 г. Р. С. Вартаняну и сотрудникам удалось подвергнуть подобному превращению 2-меркапто- и 2-амино-4-метил-5-этоксикарбонилпириимидины **71b,c** которые под действием спиртового раствора этилата натрия были перегруппированы в соответствующие 5-ацетил-4-гидроксипириимидины **72b,c** [115].



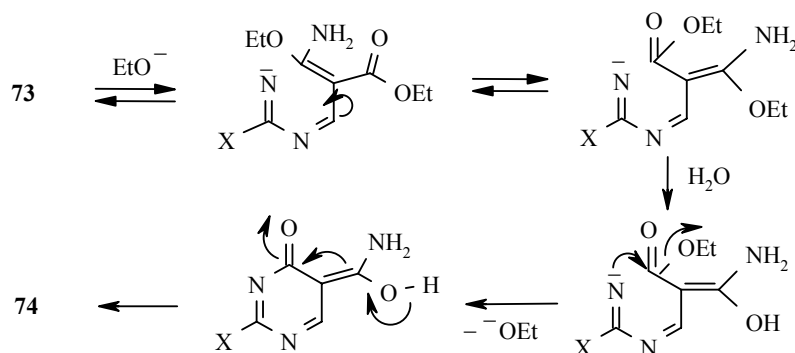
Однако в цитируемых статьях, как впрочем и позднее, ни упомянутые, ни другие авторы не предприняли попыток глубже изучить такие превращения.

Недавно было показано, что при кратковременном кипячении в водном растворе щелочи замещенные 4-амино-5-этоксикарбонилпириимидины **73a–c** с выходом 48–59% перегруппировываются в производные 4-гидрокси-5-

карбамоилпиримидина **74a–c**. Такое превращение в спиртовом растворе этилата натрия не протекает [116].

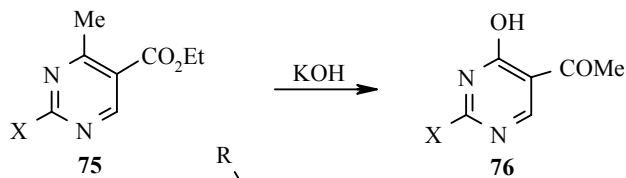


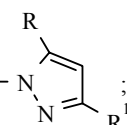
Описываемая рециклизация идет путем замены атома углерода цикла (C₄) на экзоциклический атом углерода сложноэфирной группы. По-видимому, нуклеофильная атака и раскрытие цикла в этом превращении могут обратимо происходить и под действием этоксид-иона, однако, последний этап рециклизации – циклообразование, может и должен быть осуществлен лишь при добавлении воды, что по-видимому, и позволяет ациклическому интермедиату стабилизироваться благодаря переходу енольной формы в карбонильную. Необходимым же условием для перегруппировки является проведение реакции в присутствии щелочи.



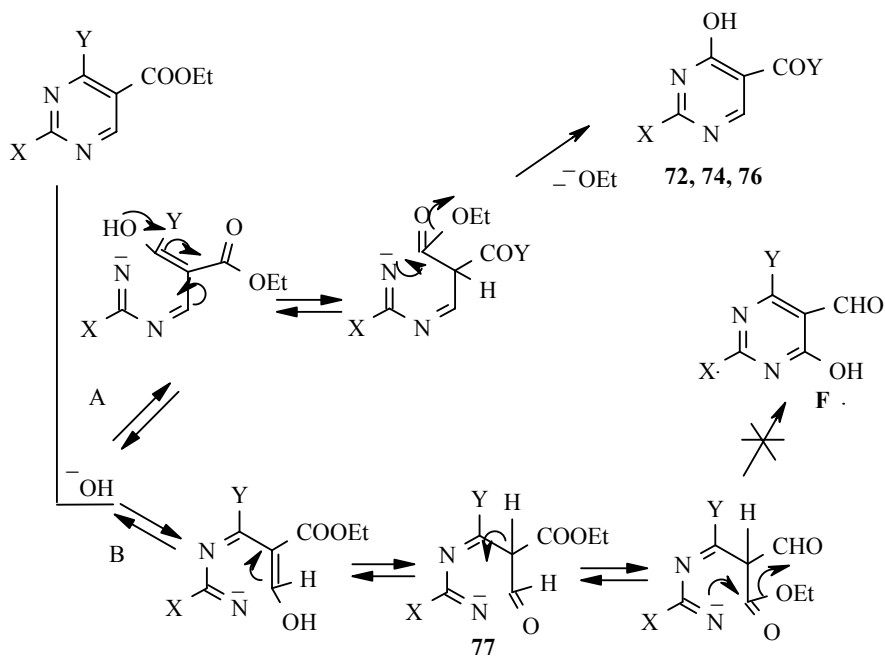
Отметим, что этот результат, а именно, необходимость присутствия в реакционной среде гидроксид-иона, созвучен с данными, зарегистрированными ранее при перегруппировке Коста–Сагитуллина для конденсированных систем с мостиковым атомом азота [65, 78, 80].

Аналогичное превращение наблюдается и при взаимодействии 2,4-диметил-5-этоксикарбонилпиримидина (**75a**), 2-бензил-4-метил-5-этоксикарбонилпиримидина (**75b**) и 4-метил-2-(пиразол-1-ил)-5-этоксикарбонилпиримидинов **75c–e** со щелочью. При кратковременном кипячении 5-этоксикарбонилпиримидинов **75a,b** со спиртовым KOH, а в случае производных пиразолилпиримидина **75c–e** уже при комнатной температуре, образуются соответствующие 5-ацетилпроизводные **76** с выходом 73–82% [117, 118].



a X = Me, **b** X = Bn, **c-e** X = ; R = R¹ = H; R = R¹ = Me; R = Me, R¹ = Ph

По-видимому, во всех описанных примерах перегруппировок (4-амино- и 4-метилпроизводных) реакция начинается с атаки гидроксильной группы по положению 4 пиридина и идет через последующее раскрытие кольца и циклизацию с атакой атома азота по атому углерода сложноэфирной группы (путь А). Ожидалось, что более предпочтительным направлением атаки нуклеофила может быть атака по свободному от заместителей положению 6 пиридинового кольца и, как следствие такой рециклизации – образование производного 5-формилпиридина **F** (путь В). Однако вероятное при таком направлении атаки и раскрытии пиридинового кольца образование интермедиата **77** с более электрофильной, а, следовательно, и более активной формильной группой на этапе циклизации, по-видимому, должно было исключить возможность конкурентной атаки по сложноэфирному атому углерода, и как результат приводить к обратимому образованию исходной молекулы. И наоборот, атака по положению 4 необратимо ведет к получению термодинамически более выгодных конфигураций производных 5-ацетил- или 5-карбамоил-пиридина **72**, **74** и **76**.



4.2. C–C-Рециклизации в ряду азоло[1,5-*a*]пиримидинов

C–C-Рециклизация отмечена и в ряду конденсированных пиримидинов: 7-метил-6-этоксикарбонилазоло[1,5-*a*]пиримидины **78–80** в течение нескольких минут (с выходом 58–67%) трансформировались в соответствующие 6-ацетил-7-гидроксипроизводные **81–83** уже при комнатной температуре [119, 120].

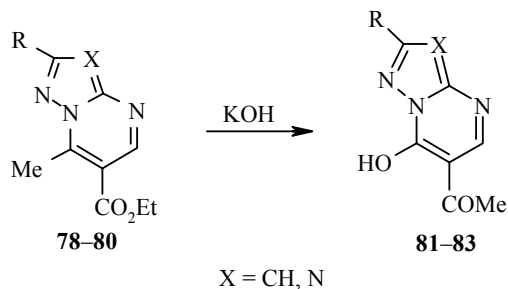
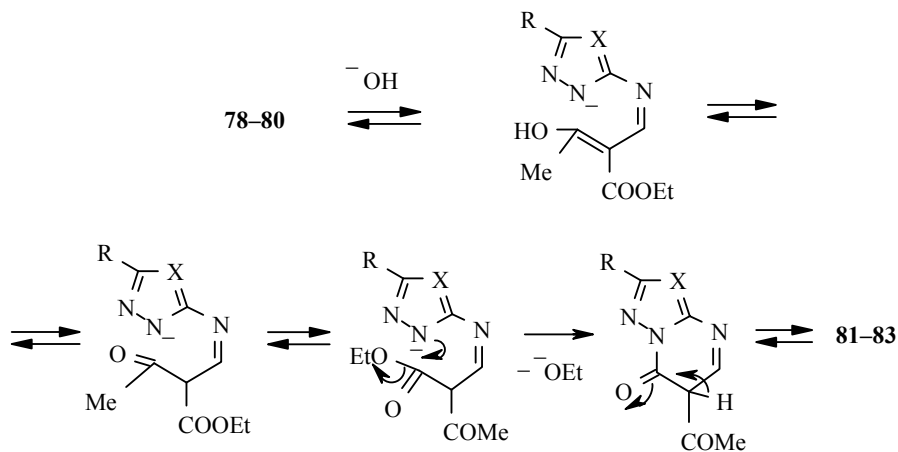
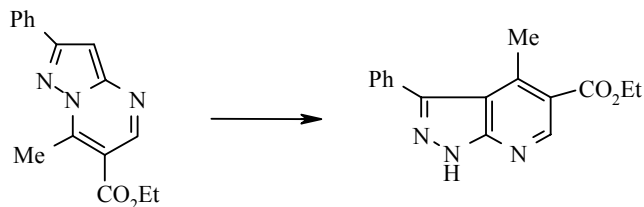


Схема такого превращения приведена ниже.



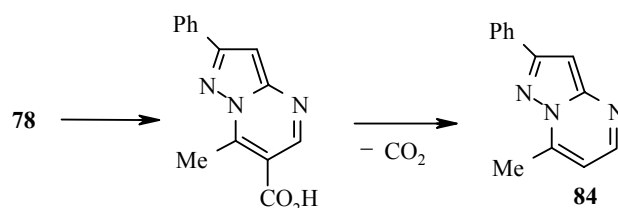
При изучении перегруппировки пиазоло[1,5-*a*]пиримидинов не исключалась вероятность протекания другой – конкурентной C–C-рециклизации – трансформации в производные пиазоло[3,4-*b*]пиридина (по типу перегруппировки Коста-Сагитуллина), что могло осуществиться за счет разрыва связи N–C₍₇₎ пиримидинового кольца и последующей циклизации с атакой по атому C₍₄₎ азола.



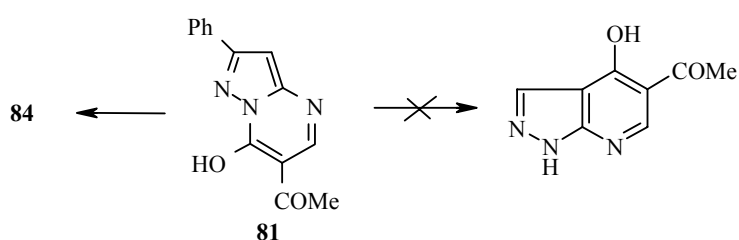
Однако при кипячении в течение 20 ч 7-метил-2-фенил-6-этоксикарбо-

1472

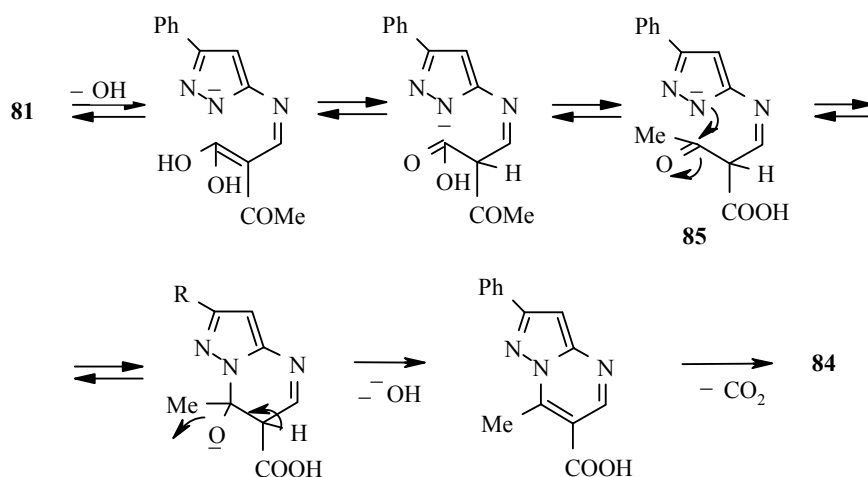
нилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**78**) с 15% водно-спиртовым раствором гидроксида калия образуется не ожидаемый продукт перегруппировки Коста–Сагитуллина, а 7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**84**).



Попытка осуществить в тех же условиях перегруппировку 6-ацетилпроизводного **81** также не привела к соответствующему продукту рециклизации по Косту–Сагитуллину – единственным выделенным веществом оказался тот же пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **84** [120, 121].



Образование одного и того же соединения **84** в двух реакциях, по-видимому, можно объяснить протеканием ряда последовательных рециклизационных превращений, включающих раскрытие пиримидинового кольца, его циклизацию и декарбоксилирование. Свидетельством цепи рециклизаций является также хроматографическое обнаружение и исчезновение соединения **81** в процессе трансформации соединения **78** в соединение **84**.

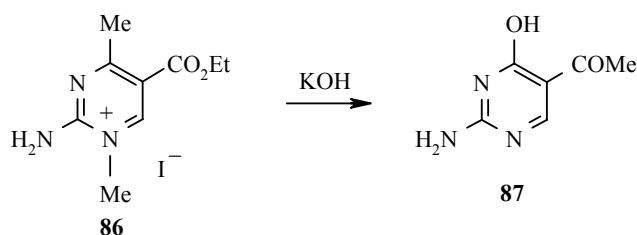


Получение соединения **84** и отсутствие перегруппировки Коста–Сагитуллина объясняется недостаточной, по сравнению с атомом N₍₁₎, нуклеофильностью образующегося в интермедиате **85** атома C₍₄₎ пиразольного кольца.

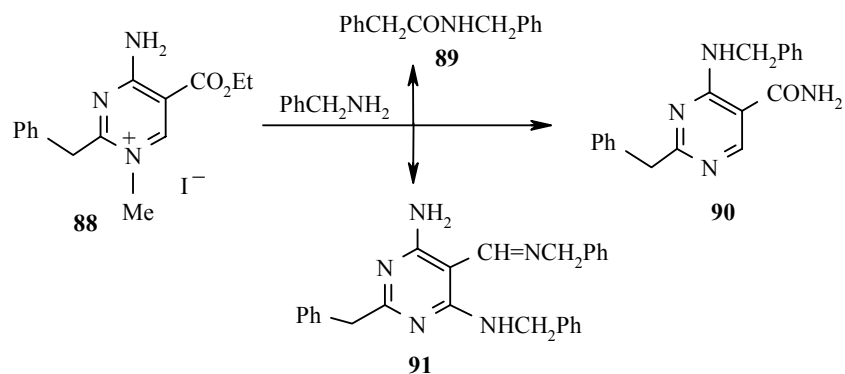
4. 3. Примеры C–C-рециклизаций в ряду пиримидиниевых солей

Предприняты попытки изучить рециклизации пиримидинов на моделях, потенциально способных одновременно вступать и в перегруппировки Димрота и (или) Коста–Сагитуллина, и подвергаться превращениям типа С–С-рециклизаций.

Реакцией иодида 2-амино-1,4-диметил-5-этоксикарбонилпиримидиния **86** со спиртовым раствором KOH с выходом 77% получен 2-амино-5-ацетил-4-гидроксипиримидин (**87**).



При взаимодействии иодида 4-амино-2-бензил-1-метил-5-этоксикарбонилпиримидиния **88** с бензиламином получилась смесь трех веществ – продукта деструктивного аминлиза **89** и двух продуктов С–С-рециклизации – 2-бензил-4-бензиламино-5-карбамоилпиримидина (**90**) и бензилимина 4-амино-2-бензил-6-бензиламинопиримидин-5-альдегида (**91**) [119]. Образование соединений **90** и **91** является результатом С–С-рециклизаций, протекающих, соответственно, с атакой по положениям 4 и 6.



Нагревание той же соли **88** со спиртовым раствором метиламина с выходом 55% привело к метилимину 2-амино-4-гидрокси-6-метиламино-5-фенилпиримидин-3-альдегида **92**.

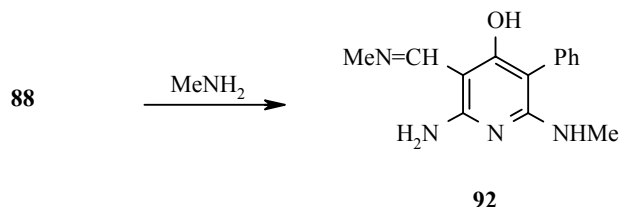
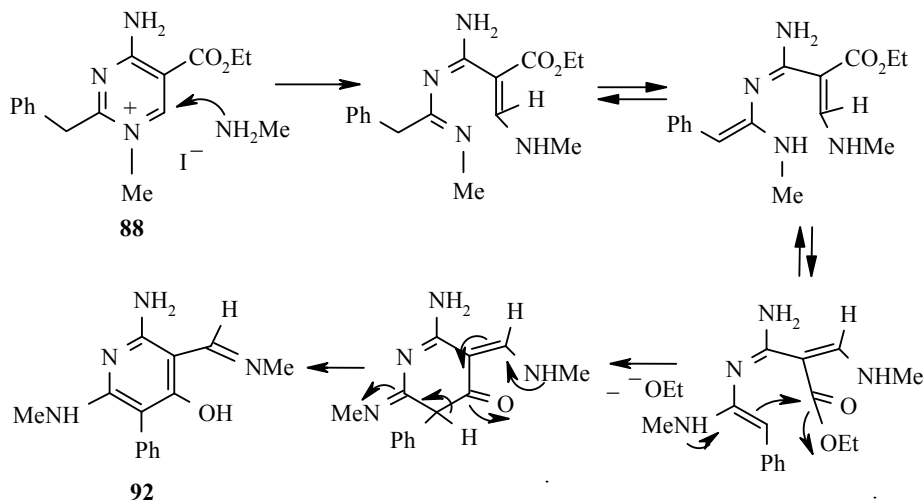


Схема трансформации, представленная ниже, включает раскрытие пиримидинового кольца по связи N₍₁₎–C₍₆₎, последующее синхронное

вращение (то есть протекающее одновременно (параллельно) как вокруг связи C₍₂₎-N₍₃₎, так и C₍₄₎-C₍₅₎), и наконец циклизацию, завершающую перегруппировку (формально две перегруппировки – Коста–Сагитуллина и C–C-рециклизацию).



4. 4. Аномальные перегруппировки Димрота

Определяя место C–C-рециклизации в ряду других изомеризационных рециклизаций пиримидинов, следует отметить, что эта трансформация, отличаясь от перегруппировок Димрота и Коста–Сагитуллина, имеет с ними и общие признаки. Все эти перегруппировки являются рециклизациями, протекающими по, так называемому, ANRORC-механизму – включающему 3 основных этапа, давших ему название: Additional Nucleophile (присоединение нуклеофила) – Ring Opening (раскрытие кольца) – Ring Closure (закрытие кольца) [38]. Наиболее близки к C–C-рециклизациям, и прежде всего к приведенной выше перегруппировке иодида **88** в метил-имин **92**, аномальные перегруппировки Димрота, также протекающие с раскрытием кольца (разрыв связи N–C), но на этапе циклизации участвующие в реакции за счет экзоциклического атома углерода (подобно C–C-рециклизациям).

В частности, это относится к перегруппировке 5-цианопроизводных 1,2-дигидро-2-имино-1-метилпиримидинов **93**. После раскрытия кольца (обычной для перегруппировок Димрота первой стадии реакции), последующий этап аномальной рециклизации идет иначе, с участием атома углерода нитрильной группы. Так, если при pH 9 взаимодействие соединения **93** со щелочью приводит к ожидаемому продукту перегруппировки Димрота – 2-метиламино-5-цианопиримидину **94**, то при pH 14 основным продуктом превращения становится 6-амино-2-метиламино-5-формилпиримидин **95** [122].

*
* *

Таким образом, как показывает представленный обзор, несмотря на трудности, связанные с возможностью легкой деструкции молекулы за счет разрыва связей C–N кольца или протекания альтернативных превращений, изучение нуклеофильных рециклизаций пиримидинов, в том числе и перегруппировки Коста–Сагитуллина, весьма интересно. Эта область химии гетероциклов еще далеко не исследована и полна непредсказуемыми превращениями. При умелом подборе условий реакции, реагентов и пиримидиновых субстратов можно получить неожиданные результаты, представляющие интерес как в препаративном плане, так и с точки зрения выявления фундаментальных свойств этой гетероциклической системы. Следовательно эти рециклизационные превращения, несмотря на более чем 125-летнюю историю работ в химии пиримидина, сохраняют свою актуальность и продолжают быть интересными для исследователей.

Работа выполнена при поддержке совместного гранта № СН 090–02/12040 Национального фонда науки и передовых технологий Республики Армения (NFSAT) и Фонда поддержки гражданских исследований и разработок США (US CRDF), гранта № 13403 US CRDF, а также в рамках темы 0543 Министерства науки и образования Армении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Albert, W. Pendergast, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1794 (1973).
2. E. A. Oostveen, H. C. van der Plas, *Rec. Trav. Chim.*, **93**, 233 (1974).
3. V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Rec. Trav. Chim.*, **102**, 373 (1983).
4. K. Hirota, Y. Kitade, S. Senda, M. J. Halat, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4423 (1979).
5. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Г. Г. Данагулян, *ХГС*, 1400 (1978).
6. K. Hirota, Y. Kitade, S. Senda, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2409 (1981).
7. K. Hirota, Y. Kitade, S. Senda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1859 (1984).
8. K. Hirota, Y. Kitade, S. Senda, *Heterocycles*, **14**, 407 (1980).
9. K. Hirota, Y. Kitade, S. Senda, *J. Org. Chem.*, **46**, 846 (1981).
10. P. Barezynski, H. C. van der Plas, *J. Org. Chem.*, **47**, 1077 (1982).
11. V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *J. Org. Chem.*, **48**, 2667 (1983).
12. D. A. de Bie, B. Geursten, H. C. van der Plas, *J. Org. Chem.*, **51**, 71 (1986).
13. E. A. Oostveen, H. C. van der Plas, H. Jongejan, *Rec. Trav. Chim.*, **95**, 209 (1976).
14. H. C. van der Plas, *Heterocycles*, **9**, 33 (1978).
15. A. T. M. Marcelis, H. C. van der Plas, *Tetrahedron*, **45**, 2693 (1989).
16. A. E. Frissen, A. T. M. Marcelis, H. C. van der Plas, *Tetrahedron*, **45**, 803 (1989).
17. V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3965 (1982).
18. K. T. Potts, M. Sorm, *J. Org. Chem.*, **36**, 8 (1971).
19. H. Neunhoeffer, B. Lehmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1113 (1975).
20. P. J. Machin, A. E. A. Porter, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 404 (1973).
21. H. W. van Meeteren, H. C. van der Plas, *Tetrahedron Lett.*, 4517 (1966).
22. H. W. van Meeteren, H. C. van der Plas, *Rec. Trav. Chim.*, **86**, 567 (1967).
23. H. C. van der Plas, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 427 (2000).
24. H. C. van der Plas, H. Jongejan, *Rec. Trav. Chim.*, **87**, 1065 (1968).

25. H. C. van der Plas, H. Jongejan, *Tetrahedron Lett.*, 4385 (1967).
26. S. Senda, K. Hirota, T. Asao, J. Jamada, *Heterocycles*, **4**, 1765 (1976).
27. J. Clark, M. Curphey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 184 (1974).
28. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Г. Г. Данагулян, *ХГС*, 706 (1976).
29. М. А. Е. Шабан, А. Е. А. Morgaan, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **73**, 131 (1999).
30. N. Nishiwaki, M. Tamura, K. Hori, Ya Tohda, M. Ariga, *Molecules*, **8**, 500 (2003).
31. M. Pätzelt, J. Liebscher, *Synthesis*, 879 (1995).
32. H. C. van der Plas, *Ring Transformations of Heterocycles*, Acad. Press., London, New York, 1973, **1**, **2**.
33. Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко, в сб. *Пятичленные ароматические гетероциклы*, Зинатне, Рига, 1979, с. 188.
34. H. C. van der Plas, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **74**, 1 (1999).
35. А. В. Иващенко, О. Н. Гаричева, *ХГС*, 579 (1982).
36. D. L. Boger, *Tetrahedron*, **39**, 2869 (1983).
37. Н. В. Алексеева, Л. Н. Яхонтов, *Успехи химии*, **59**, 888 (1990).
38. H. C. van der Plas, *Acc. Chem. Res.*, 462 (1978).
39. В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Успехи химии*, **53**, 1648 (1984).
40. H. C. van der Plas, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **84**, 31 (2003).
41. В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *Нитроазины*, Наука, Сиб. отд-ние, Новосибирск, 1991.
42. D. J. Brown, in *Mechanisms of Molecular Migrations*, В. S. Thyagarajan (Ed.), Wiley-Intersci., New York, 1968, **1**, p. 209.
43. M. Wahren, *Z. Chem.*, **9**, 241 (1969).
44. E. S. H. El Ashry, El Kilany, N. Rashed, H. Assafir, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **75**, 80 (1999).
45. Э. М. Гизатуллина, В. Г. Карцев, *ХГС*, 1587 (1993).
46. E. S. H. El Ashry, N. Rashed, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **72**, 127 (1998).
47. М. А. Е. Шабан, А. Е. А. Morgaan, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **75**, 244 (1999).
48. М. А. Е. Шабан, А. Е. А. Morgaan, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **77**, 345 (2000).
49. P. Roques, J. Y. Legall, L. Lacombe, M. Olomucki, *J. Org. Chem.*, **57**, 1579 (1992).
50. D. Loakes, D. M. Brown, S. A. Salisbury, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1333 (1999).
51. K. Shah, Yi Liu, C. Deirmengian, K. M. Shokat, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 3565 (1997).
52. S. K. Nandeeshaiyah, S. Y. Ambekar, T. P. Krishnantha, *Indian J. Chem. (Sect. B)*, **37**, 995 (1998).
53. T. Fujii, T. Itaya, *Rev. Heteroat. Chem.*, **16**, 257 (1997).
54. T. Fujii, T. Itaya, M. Ohba, *Heterocycles*, **46**, 659 (1997).
55. T. Fujii, T. Itaya, *Heterocycles*, **48**, 359 (1998).
56. T. Fujii, T. Itaya, *Heterocycles*, **48**, 1673 (1998).
57. T. Fujii, T. Itaya, *Heterocycles*, **51**, 393 (1999).
58. N. Suzuki, T. Miwa, S. Aibara, H. Kanno, H. Takamori, M. Tsubokawa, Y. Ryokawa, W. Tsukada, S. Isoda, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 357 (1992).
59. E. Nicolai, G. Cure, J. Goyard, M. Kirchner, J.-M. Teulon, A. Versigny, M. Cazes, F. Caussade, A. Virone-Oddos, A. Cloarec, *J. Med. Chem.*, **37**, 2371 (1994).
60. L. L. Lai, D. H. Reid, *Heteroat. Chem.*, **7**, 97 (1996).
61. K. Shah, Yi Liu, C. Deirmengian, K. M. Shokat, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 3565 (1997).
62. T. Ben-Hadda, N. Benchat, B. El-Bali, S. Abouricha, M. Moueqqit, M. Mimouni, *Med. Pharm. Chem.*, **1** (2003).
63. A. Anafloos, N. Benchat, M. Mimouni, S. Abouricha, T. Ben-Hadda, B. El-Bali, A. Hakkou, V. Nacht, *Letters in Drug Design & Discovery*, **1**, 224 (2004).
64. Р. С. Сагитуллин, Т. В. Мельникова, А. Н. Кост, *ХГС*, 1436 (1974).
65. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Г. Г. Данагулян, *ХГС*, 558 (1977).
66. R. S. Sagitullin, A. N. Kost, G. G. Danagulyan, *Tetrahedron Lett.*, 4135 (1978).
67. А. Н. Кост, Ю. В. Кожевников, М. Е. Коншин, *ХГС*, 1286 (1980).
68. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, С. П. Громов, *ДАН*, **230**, 1106 (1976).
69. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, С. П. Громов, *Heterocycles*, **7**, 997 (1977).
70. Р. С. Сагитуллин, С. П. Громов, А. Н. Кост, *ДАН*, **236**, 634 (1977).
71. Я. П. Страдынь, *ХГС*, 1567 (1979).
72. Химический энциклопедический словарь, Сов. энциклопедия, Москва, 1983, с. 279.
73. Химическая энциклопедия, Москва, Сов. энциклопедия, 1990, **2**, с. 963.

74. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 264.
75. В. И. Теренин, А. Н. Румянцев, Е. В. Кабанова, *Вестник МГУ. Сер. 2. Химия*, **33**, 203 (1992).
76. Р. С. Сагитуллин, А. Н. Кост, *ЖОрХ*, **16**, 658, (1980).
77. G. P. Shkil, V. Lusic, D. Muceniece, R. S. Sagitullin, *Tetrahedron*, **51**, 8599 (1995).
78. R. Balicki, *Polish J. Chem.*, **57**, 1377 (1984).
79. Г. Г. Данагулян, А. П. Бояхчян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, *Тез. докл. V Республиканской конф. по органическому синтезу*, Ереван, 1999, с. 35.
80. Г. Г. Данагулян, Г. А. Паносян, А. П. Бояхчян, *ХГС*, 665 (2002).
81. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, О. В. Кочикян, *Тез. докл. симп. Химическая наука Армении на пороге XXI века*, Ереван, 2000, с. 131.
82. Г. Г. Данагулян, А. П. Бояхчян, А. А. Сафарян, *ХГС*, 1577 (1995).
83. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Д. А. Тадевосян, *ХГС*, 560 (2004).
84. G. G. Danagulyan, L. G. Sahakyan, A. R. Katritzky, S. N. Denisenko, *Heterocycles*, **53**, 419 (2000).
85. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, *Хим. журн. Арм.*, **53**, 62 (2000).
86. G. G. Danagulyan, L. G. Sahakyan, *Proc. First Eurasian Meeting on Heter. Chem. Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry*. Suzdal, Russia, 2000, p. 18.
87. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 395 (2004).
88. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 698 (2000).
89. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 351 (2001).
90. Г. Г. Данагулян, *Тез. докл. симп. Химическая наука Армении на пороге XXI века*, Ереван, 2000, с. 14.
91. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 1434 (1999).
92. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *Хим. журн. Арм.*, **53**, 147 (2000).
93. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *Тез. докл. симп. Химическая наука Армении на пороге XXI века*, Ереван, 2000, с. 130.
94. Г. Г. Данагулян, *1-я Всерос. конф. по химии гетероциклов памяти А. Н. Коста*, *Тез. докл.*, Суздаль, Россия, 2000, с. 25.
95. G. G. Danagulyan, in *Nitrogen-containing heterocycles and alkaloids, Proc. of the I Intern. Conf. Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, Moscow, 2001, **1**, p. 236.
96. G. G. Danagulyan, L. G. Sahakyan, A. D. Mkrtychyan, H. S. Attaryan, in *Abstr. BOSS 10 Symp.*, Louvain-la-Neuve, Belgium, 2004, p. Tue 24.
97. G. G. Danagulyan, in *Abstr. of 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry (EAHM-2004)*, Novosibirsk, Russia, 2004, (www.nioch.nsc.ru/conf2004).
98. G. G. Danagulyan, D. A. Tadevosyan, R. A. Tamazyan, in *Abstr. BOSS 10 Symposium*, Louvain-la-Neuve, Belgium, 2004, p. Tue 25.
99. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, А. Р. Кагрицкий, С. Н. Денисенко, *ХГС*, 1572 (1999).
100. Г. Г. Данагулян, Н. Ш. Маилян, *1-я Всерос. конф. по химии гетероциклов памяти А. Н. Коста*, *Тез. докл.*, Суздаль, Россия, 2000, с. 163.
101. Г. Г. Данагулян, Ф. С. Киноян, Д. А. Тадевосян, *ХГС*, 303 (2003).
102. H. C. Van der Plas, H. Jongejan, *Rec. Trav. Chim.*, **89**, 680 (1970).
103. H. C. Van der Plas, H. Jongejan, *Rec. Trav. Chim.*, **91**, 336 (1972).
104. R. G. Dickinson, N. W. Jacobsen, *Aust. J. Chem.*, **28**, 2435 (1975).
105. R. G. Dickinson, N. W. Jacobsen, *Aust. J. Chem.*, **28**, 2741 (1975).
106. А. Д. Мкртчян, Дис. канд. хим. наук, Ереван, 2005.
107. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Д. А. Тадевосян, *ХГС*, 305 (2003).
108. Z. Meszaros, I. Hermecz, *Tetrahedron Lett.*, 1019 (1975).
109. I. Hermecz, Z. Meszaros, L. Vasvari-Debreczy, A. Horvath, G. Horvath, M. Pongor-Csakvari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 789 (1977).
110. L. Vasvari-Debreczy, I. Hermecz, Z. Meszaros, P. Dvortsak, G. Toth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 227 (1980).
111. I. Hermecz, A. Horvath, T. Eros-Takacsy, B. Podanyi, *Heterocycles*, **32**, 1455 (1991).
112. I. Hermecz, Z. Meszaros, *Heterocycles*, **12**, 1407 (1979).
113. K. Hirota, Y. Kitade, K. Shimada, Y. Maki, *J. Org. Chem.*, **50**, 1512 (1985).
114. W. Bergmann, T. B. Johnson, *Ber.*, **66**, 1492 (1933).
115. Р. С. Варганян, Ж. В. Казарян, С. А. Варганян, *ХГС*, 1558 (1982).

116. Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, *ХГС*, 1735 (2003).
117. Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 294 (2005).
118. Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, *Хим. журн. Арм.*, **58**, 70 (2005).
119. G. G. Danagulyan, A. D. Mkrtchyan, in *Abstr. Intern. Conf. Natural Products and Physiologically Active Substances (ICNPAS-2004)*. Novosibirsk, Russia, 2004, /List of poster presentations. Website (www.nioch.nsc.ru/conf2004/).
120. Г. Г. Данагулян, А. Д. Мкртчян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 569 (2005).
121. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, А. Д. Мкртчян, *Докл. НАН Армении*, **104**, 329 (2004).
122. D. J. Brown, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. (C)*, 164 (1966).
123. E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany, N. Rashed, A. Mousaad, H. Assafir, *Z. Naturforsch. Sect. B*, **53**, 1203 (1998).

*Институт органической химии НАН
Республики Армения, Ереван 375091
e-mail: gdanag@email.com*

Поступило в редакцию 06.05.2005