

Е. В. Александрова, А. Н. Кравченко<sup>а</sup>, П. М. Кочергин<sup>б\*</sup>

РЕАКЦИИ ГАЛОГЕННИТРОИМИДАЗОЛОВ С НУКЛЕОФИЛАМИ  
(ОБЗОР)

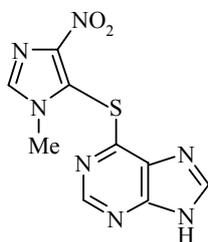
Обобщены и систематизированы литературные данные по реакциям 4(5)-галоген-5(4)-нитро- и 2-галоген-4(5)-нитроимидазолов с нуклеофилами.

**Ключевые слова:** амины, галогеннитроимидазолы, дибромимидазол, дихлоримидазол, нуклеофилы, изомерия.

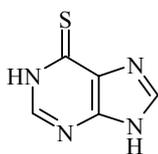
4(5)-Галоген-5(4)-нитро- и 2-галоген-4(5)-нитроимидазолы благодаря химической устойчивости, высокой реакционной способности и доступности оказались удобными объектами для изучения на их основе реакций с O-, S-, N-, C- и N,O-нуклеофилами. Высокая реакционная способность атома галогена в ряду 4(5)-галоген-5(4)-нитроимидазолов обусловлена наличием в "орто"-положении сильной электроноакцепторной группы NO<sub>2</sub>. Активирующее влияние группы NO<sub>2</sub> распространяется и на атом галогена в положении 2 имидазольного ядра.

Продукты реакций галогеннитроимидазолов с различными нуклеофилами находят применение в тонком органическом синтезе, особенно в синтезе гетероциклов с мостиковым атомом азота, биологически активных веществ и лекарственных препаратов. Так, 1-метил-4-нитро-5-(пуринил-6)-меркаптоимидазол под названием азатиоприн нашел применение в качестве медицинского препарата для подавления тканевой несовместимости при пересадке жизненно важных органов и лечении ряда аутоиммунных заболеваний [1–4].

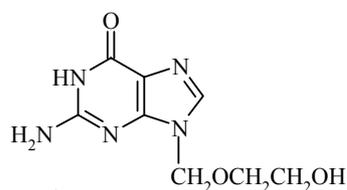
За создание азатиоприна, а также антилейкозного и противовирусного средств – 6-меркаптопурина и ацикловира английские ученые Г. Элайн и Дж. Хитчингс были удостоены Нобелевской премии.



Азатиоприн



Меркаптопурин

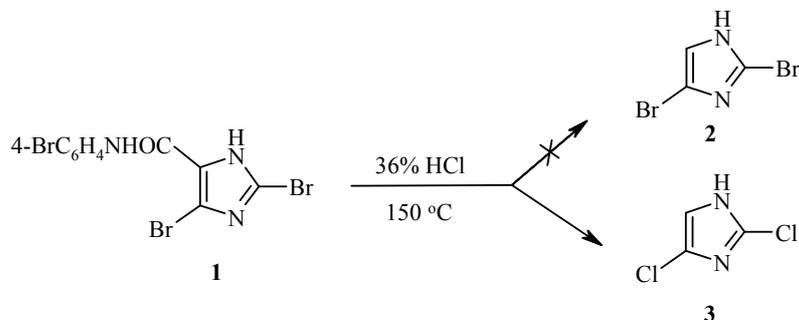


Ацикловир

\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

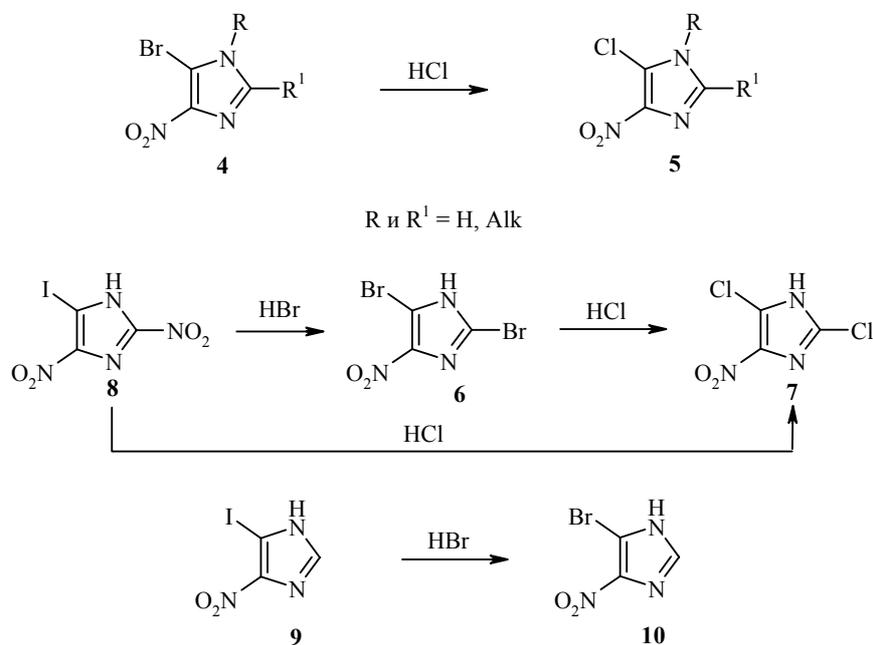
## 1. Реакция перегалогенирования

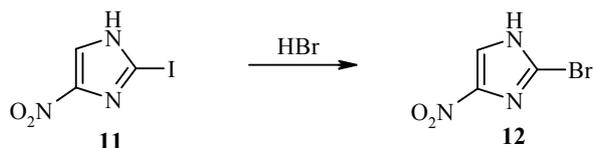
В ряду имидазола реакция замещения одного атома галогена на другой открыта случайно. При гидролизе 4-броманилида 2,4(5)-дибромимидазол-5(4)-карбоновой кислоты (**1**) в конц. HCl при 150 °C вместо ожидаемого 2,4(5)-дибромимидазола (**2**) был выделен 2,4(5)-дихлоримидазол (**3**) [5].



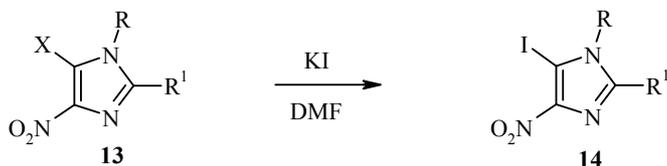
Позднее реакцию перегалогенирования с применением конц. HCl и HBr стали применять в препаративных целях не только для получения хлоримидазолов [6] и фторимидазолов [7] из более доступных бромимидазолов, но и для синтеза хлорнитроимидазолов **5**, **7** [6, 8–12] из бромнитроимидазолов **4**, **6** и иодонитроимидазола **8**. Бромнитроимидазолы **6** [8], **10** [8], **12** [13] получены из иоднитроимидазолов **8**, **9** и **11**.

В случае 5(4)-иодо-2,4(5)-динитроимидазола (**8**) на атом брома и хлора заменяется также группа NO<sub>2</sub> в положении 2 имидазольного кольца [8].





Реакцией 4-нитро-5-хлор(бром)имидазолов **13** с иодистым калием получен ряд 5-иодо-4-нитроимидазолов **14** [14].



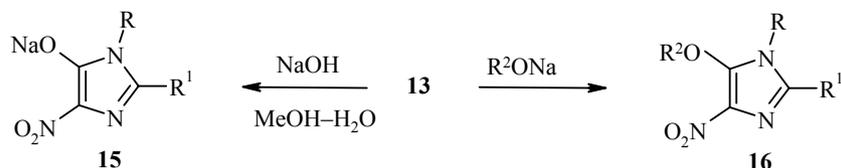
$X = \text{Cl, Br; R} = \text{H, Alk; R}^1 = \text{H, Alk}$

## 2. Реакции с О-нуклеофилами

Реакция 5-галоген-4-нитроимидазолов **13** с NaOH приводит к натриевым солям 5-гидрокси-4-нитроимидазолов **15** [14], а с алкоголями натрия – к 5-алкокси-4-нитроимидазолам **16** [12–18].

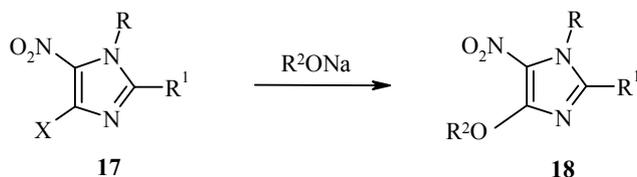
В работе [19] отмечается, что 5-бром-1,2-диметил-4-нитроимидазол, в отличие от его 4-бром-5-нитроизомера, не реагирует с алкоголями, что противоречит экспериментальным данным других авторов [12–18].

5-Галоген-4-нитроимидазолы **13** реагируют также с фенолами [16–18, 20, 21], нафтолами [21], 2-гидроксигетероциклами [20], 8-гидроксихинолином [21], при этом образуются простые эфиры 5-гидрокси-4-нитроимидазолов **16**.



$R = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ar; R}^1 = \text{H, Alk; R}^2 = \text{Alk, Ar, Het}$

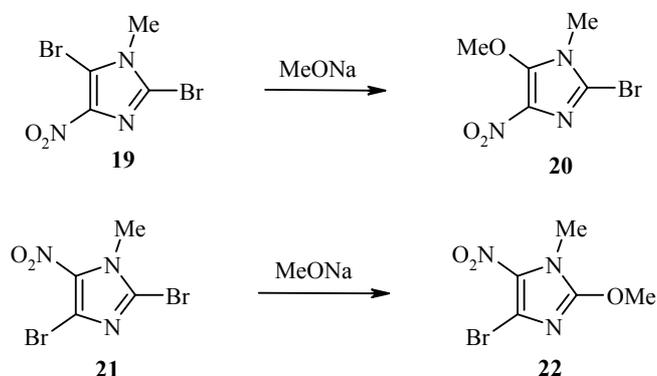
Подобно 5-галоген-4-нитроимидазолам протекает реакция О-нуклеофильного замещения при взаимодействии 4-галоген-5-нитроимидазолов **17** с алкоголями натрия [19, 22], фенолом [22] и 8-гидроксихинолином [22], при этом получают простые эфиры 4-гидрокси-5-нитроимидазолов **18**.



$X = \text{Cl, Br; R} = \text{Alk; R}^1 = \text{H, Alk; R}^2 = \text{Alk, Ar, Het}$

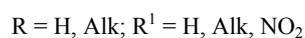
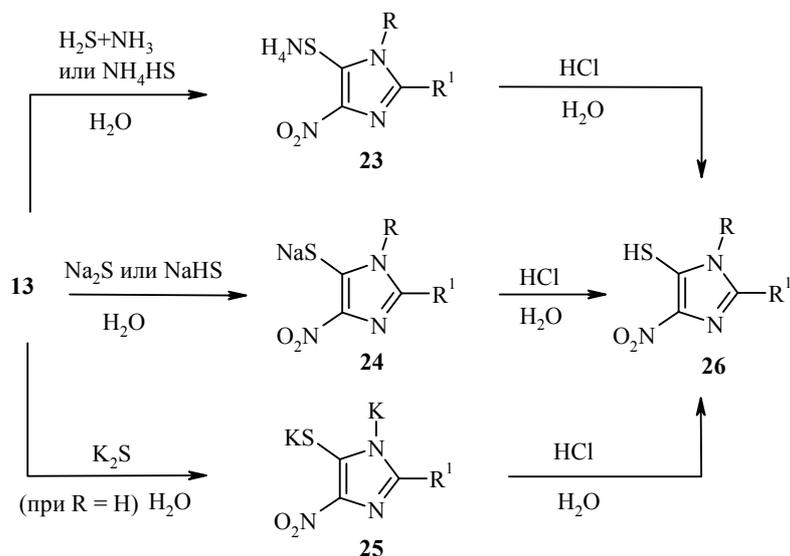
Реакция 2,5-дибром-1-метил-4-нитроимидазола **19** и его 5-нитроизо-

мера **21** с метилатом натрия протекает по-разному. В случае дибромида **19** получается 5-метоксипроизводное **20** (выход 40%), а дибромида **21** – 2-метоксипроизводное **22** (выход 100%) [12].



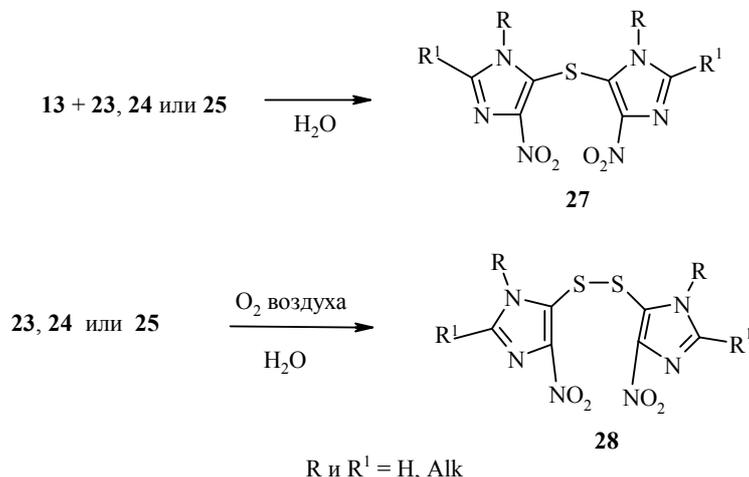
### 3. Реакция с S-нуклеофилами

Галогеннитроимидазолы легко вступают в реакцию с S-нуклеофилами как неорганической, так и органической природы. Так, взаимодействием 5-галоген-4-нитроимидазолов **13** с сероводородом в водном или спиртовом растворах аммиака [23–30], гидросульфидом аммония [23], сульфидом натрия [23], гидросульфидом натрия [31], гидросульфидом калия [23] и тиомочевинной [23] были получены аммонийные, натриевые и калиевые соли 5-меркапто-4-нитроимидазолов **23–25**, при разложении которых соляной или уксусной кислотой выделяют свободные 5-меркапто-4-нитроимидазолы **26** [23–32].

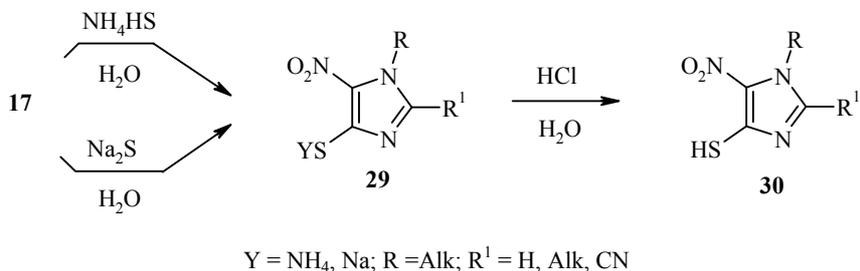


В некоторых случаях реакции галогеннитроимидазолов **13** с сульфи-

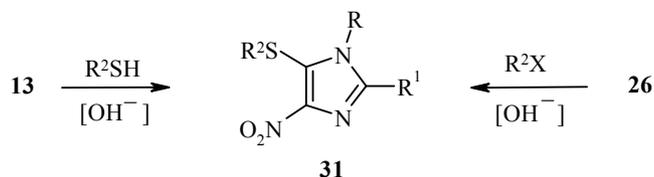
дами и гидросульфидами аммония и щелочных металлов сопровождаются образованием побочных продуктов – ди(нитроимидазолил)сульфидов **27** и ди(нитроимидазолил)дисульфидов **28** [23]. Сульфиды **27** получают в результате реакции исходных галогеннитроимидазолов **13** с образующимися солями нитромеркаптоимидазолов **23–25**, дисульфиды **28** – в результате окисления солей нитромеркаптоимидазолов **23–25** кислородом воздуха.



Реакцией 4-галоген-5-нитроимидазолов **17** с сероводородом [12], гидросульфидом аммония [23] и сульфидом натрия [23] были синтезированы 4-меркапто-5-нитроимидазолы **30**.



Реакция 5-галоген-4-нитроимидазолов **13** с меркаптанами [17, 20, 23–50] и 5-меркапто-4-нитроимидазолов **26** с галоидными соединениями [24, 26, 31–36, 38, 39, 47–53] приводит к образованию тиоэфиров **31**.

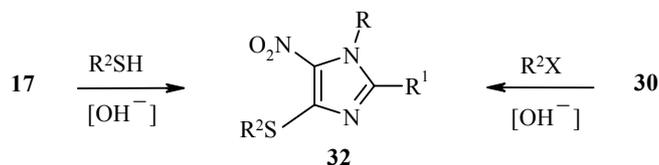


R и R<sup>1</sup> = H, Alk; R<sup>2</sup> = Alk, CH<sub>2</sub>COOH, Ar, Aralk, Het; X = Cl, Br, I

Из тиоэфиров **31** высокой иммунодепрессивной активностью обладают

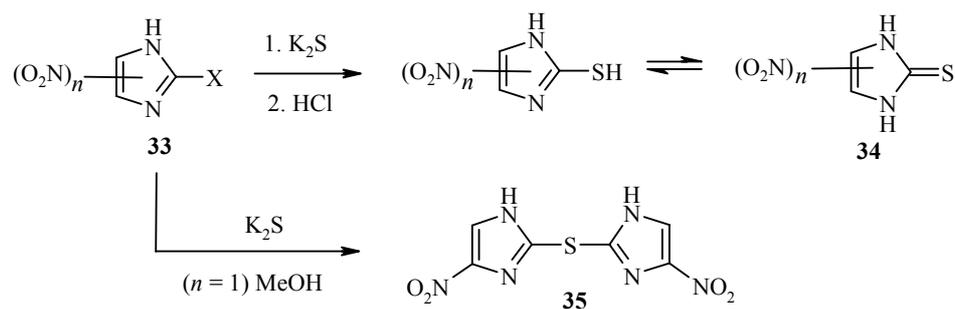
азатиоприн ( $R = \text{Me}$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{пуринил-6}$ ) [33–36] и соединение под шифром С-87 ( $R = \text{Et}$ ,  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{2-аминопуринил-6}$ ) [46].

По аналогичным схемам взаимодействием 4-галоген-5-нитроимидазолов **17** с меркаптанами [12, 13, 22, 36, 47, 48, 50] и 4-меркапто-5-нитроимидазолов **30** с галоидными соединениями [12, 45, 47, 50] синтезированы тиоэфиры **32**.



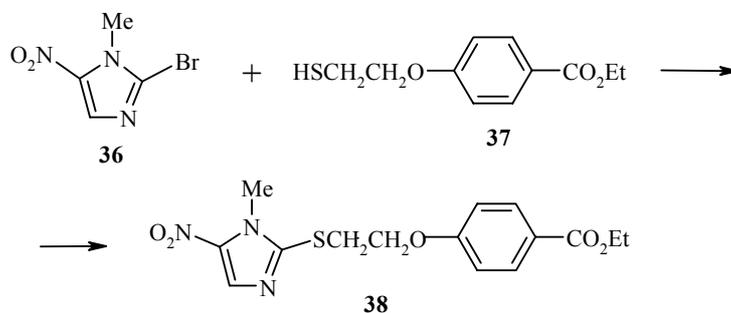
$R$  и  $R^1 = \text{H}$ , Alk;  $R^2 = \text{Alk}$ , Ar,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ , Het;  $X = \text{Cl}$ , Br, I

Реакция 2-галоген-4(5)-нитроимидазолов с *S*-нуклеофилами тоже протекает в мягких условиях. При взаимодействии 2-галоген-4(5)-нитро(4,5-динитро)имидазолов **33** с сульфидом калия в воде были получены имидазолинтионы **34**. При проведении этой реакции в метаноле образуются диимидазолсульфиды **35** [32].



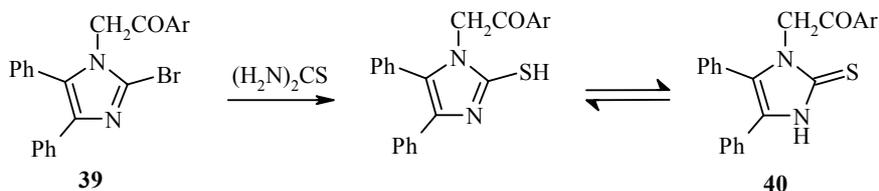
$X = \text{Cl}$ , Br, I;  $n = 1, 2$

Реакцией 2-бром-1-метил-5-нитроимидазола **36** с тиолом **37** получен тиоэфир **38** [13].



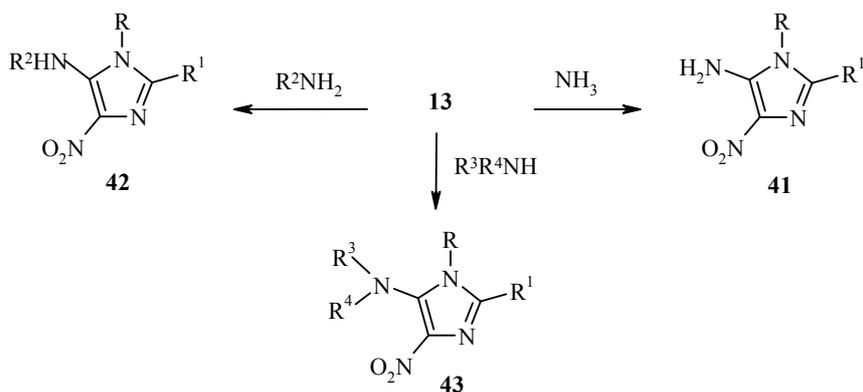
Взаимодействие 1-арилметил-2-бром-4,5-дифенилимидазола **39** с тио-

мочевинной приводит к имидазолин-2-тионам **40** – полупродуктам синтеза производных имидазо[2,1-*b*]тиазола [54].



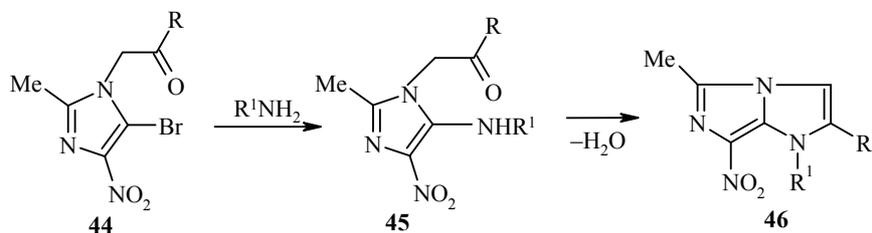
#### 4. Реакции с N-нуклеофилами

5-Галоген-4-нитроимидазолы **13** реагируют с аммиаком [55], первичными [16–18, 21, 56] и вторичными [14, 19, 56–58] аминами, диалкиламиноалкиламинами [16, 17, 20, 56], аминспиртами [19, 59], аминофенолами [21], аминокислотами [60] и гетероциклическими соединениями, содержащими свободную группу NH [20, 57]. В результате этих реакций был синтезирован большой ряд производных 5-амино-4-нитроимидазола **41–43**.



R = Alk; R<sup>1</sup> = H, Alk; R<sup>2</sup> = Alk, Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; R<sup>3</sup> = Alk;  
R<sup>4</sup> = Alk; R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>N – вторичный алициклический или гетероциклический амин

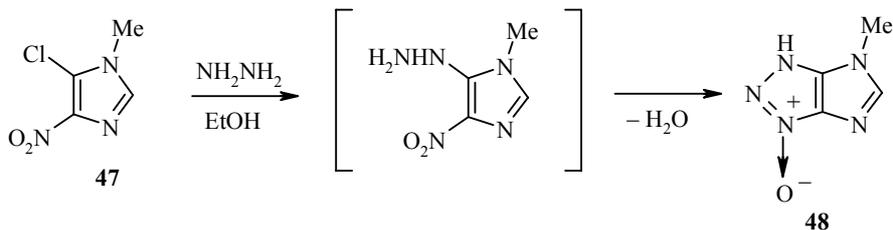
Реакция 1-ацилметил-5-бром-2-метил-4-нитроимидазолов **44** с аминами протекает с образованием производных имидазо[5,1-*a*]имидазола **46**. В мягких условиях удается выделить промежуточные соединения **45** [61, 62].



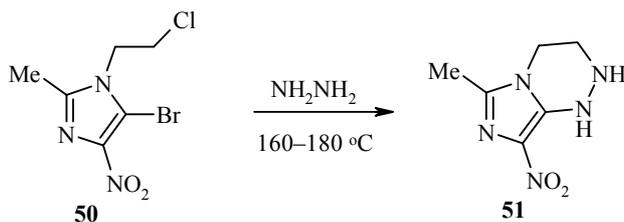
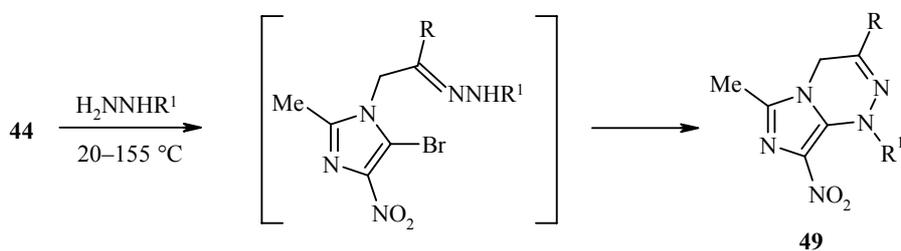
R = Alk, Ar; R<sup>1</sup> = Alk, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, Ar, Aralk

При взаимодействии 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазола **47** с гидразин-

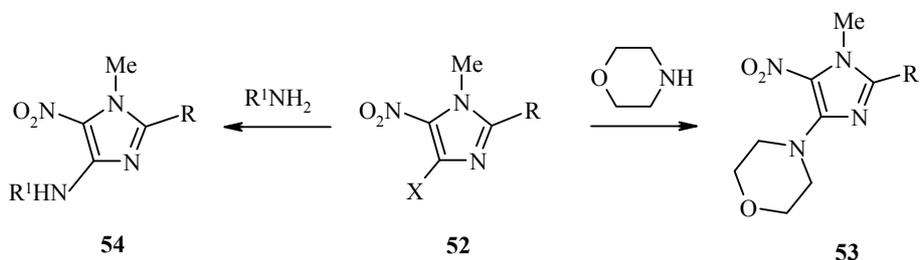
гидратом получен N-оксид 1-метилимидазо[4,5-*d*]триазола **48** [63].



Реакции 1-ацилметил-5-бром-2-метил-4-нитроимидазолов **44** и 5-бром-2-метил-4-нитро-1-(2-хлорэтил)имидазола **50** с гидразинами приводят к производным имидазо[5,1-*c*]-1,2,4-триазина **49**, **51** [64, 65].



Аналогично вступают в реакции с N-нуклеофилами 4-галоген-5-нитроимидазолы. Описаны реакции соединений **52** с аммиаком [55], аминами [14, 19, 22, 58], аминспиртами [19, 59], аминокислотами [60] и производными имидазола со свободной группой NH [20, 59]. В результате были получены замещенные 4-амино-5-нитроимидазолы **53**, **54**.

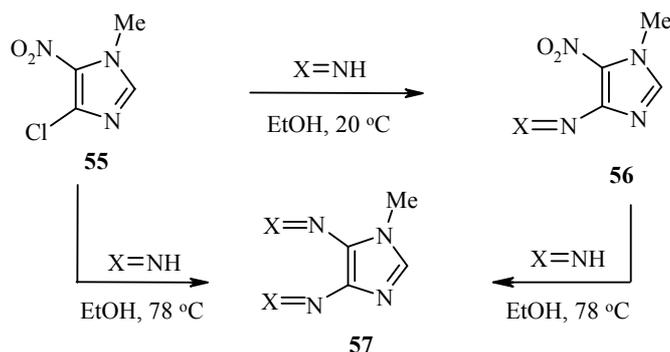


X = Cl, Br, I; R = H, Me; R<sup>1</sup> = H, Alk, Ar, Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH

В ряду галогеннитропроизводных имидазола и 2,2'-диимидазола опи-

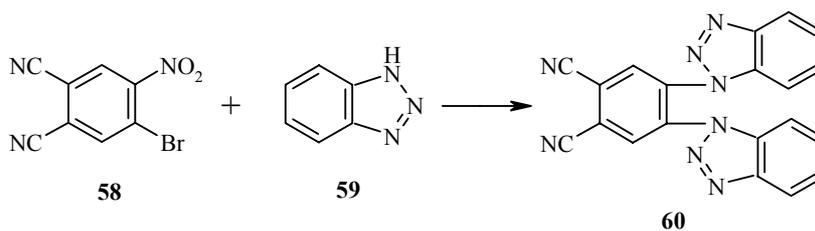
сана необычная реакция с N-нуклеофилами, в результате которой не только атом галогена, но и группа NO<sub>2</sub> замещается на фрагмент N-нуклеофила. Так, при кипячении 4,4'-дибром-5,5'-динитро-2,2'-диимидазола в анилине был получен 4,4',5,5'-тетрафениламино-2,2'-диимидазол [66].

В случае 1-метил-5-нитро-4-хлоримидазола **55** реакция замещения атома хлора и группы NO<sub>2</sub> на фрагменты вторичных алициклических аминов протекает при более низкой температуре (78 °С) [14]. В результате были получены производные почти не изученного ранее 4,5-диаминоимидазола **57**.

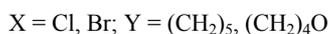
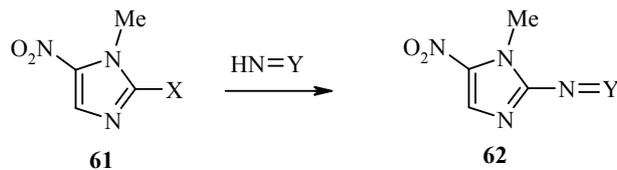


Следует отметить, что изомерное соединение 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазол **47** реагирует с вторичными аминами при 130–132 °С и реакция останавливается на стадии замещения атома хлора [56].

Недавно было показано, что реакция замещения атома галогена и группы NO<sub>2</sub> на фрагмент N-нуклеофила может протекать и в бензольном ряду при наличии в молекуле сильных электроноакцепторных групп, например группы CN. Так, при взаимодействии 1-бром-2-нитро-4,5-дицианобензола **58** с бензотриазолом **59** был получен 1,2-ди(бензотриазолил)-4,5-дицианобензол [67].

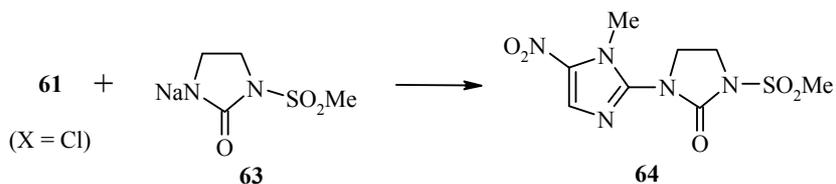


В работах [58, 68] описаны реакции 2-галоген-4(5)-нитроимидазолов с N-нуклеофилами. Так, взаимодействием 1-метил-5-нитро-2-хлор(бром)имидазолов **61** с вторичными алициклическими аминами получены соответствующие 2-аминозамещенные 5-нитроимидазолы **62** [58, 68].



По аналогичной схеме протекает реакция 1-метил-4-нитро-2-хлоримидазола с морфолином [58].

При взаимодействии соединения **61** (X = Cl) с натриевой солью имидазолидин-2-она **63** было синтезировано диимидазолильное производное **64** [58].

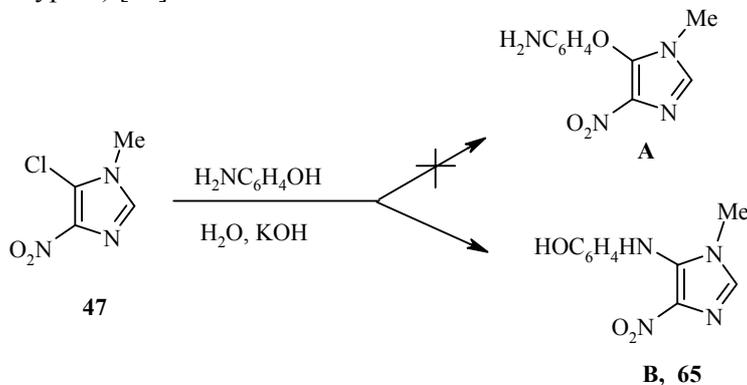


В работе [69] приведен обширный материал по применению спектральных методов для установления структуры изомерных 1-замещенных 4-нитро- и 5-нитроимидазолов, в том числе галогеннитроимидазолов.

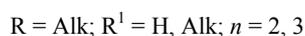
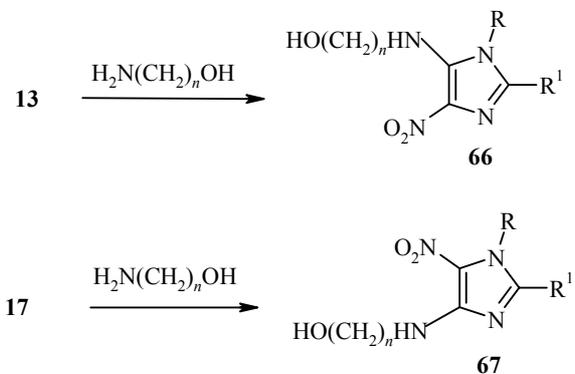
## 5. Реакции с амбидентными N,O-нуклеофилами

Аминофенолы и аминспирты содержат два нуклеофильных центра, поэтому реакция 5-галоген-4-нитроимидазолов с этими нуклеофилами теоретически может протекать по группам OH и NH<sub>2</sub>, приводя к образованию простых эфиров 5-гидрокси-4-нитроимидазолов (структура **A**), N(5)-замещенных 5-амино-4-нитроимидазолов (структура **B**) или их смеси.

На самом деле реакция 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазола **47** с 2-, 3- и 4-аминофенолами в водном растворе гидроксида калия протекает по более нуклеофильному центру молекулы – группе NH<sub>2</sub>, при этом получают с высокими выходами 5-(гидроксифениламино)-1-метил-4-нитроимидазолы **65** (структура Б) [21].



Аналогично реагируют 5-галоген-4-нитро- и 4-галоген-5-нитроимидазолы **13**, **17** с аминспиртами, приводя к образованию соответствующих 5-(гидроксиалкиламино)-4-нитро- и 4-(гидроксиалкиламино)-5-нитроимидазолов **66**, **67** [19, 59].

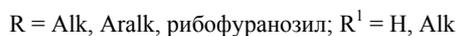
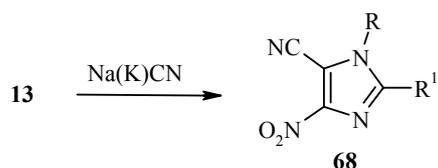


## 6. Реакции с С-нуклеофилами

Положение группы NO<sub>2</sub> в молекуле галогеннитроимидазолов определяет различное поведение этих соединений по отношению к цианидам щелочных металлов.

Реакция 5-галоген-4-нитроимидазолов **13** с цианидами калия или натрия в низших спиртах в присутствии иодидов этих металлов как катализаторов протекает с образованием 4-нитро-5-цианимидазолов **68** с высокими выходами [12, 18, 19, 22, 26, 43, 70–76]. В ДМСО эта реакция протекает в отсутствие катализатора [12, 73].

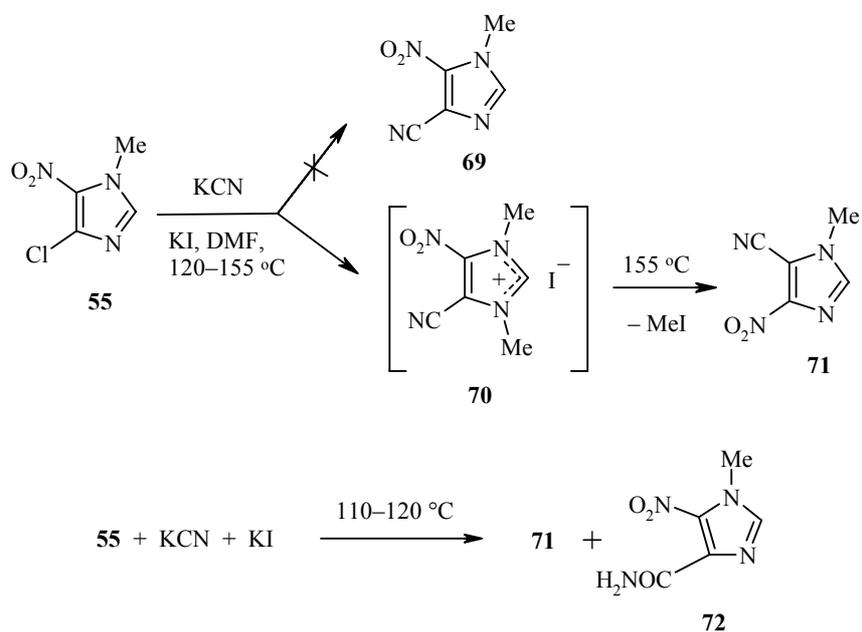
Соединения **68** нашли применение для синтеза производных пурина [77–80].



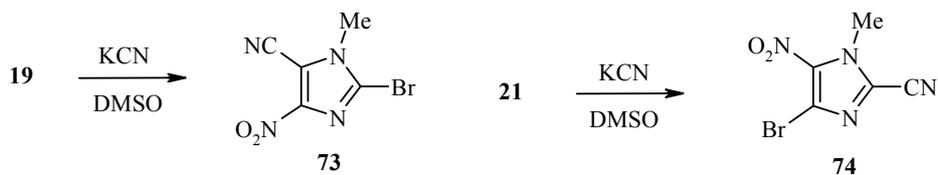
Исключением оказались 4(5)-бром-5(4)-нитро-, 2,4(5)-дибром-5(4)-нитро- и 1-бензил-2,5-дибром-4-нитроимидазолы, которые, по данным работы [43], не реагируют с KCN в присутствии KI при нагревании в метаноле. По нашему мнению, для прохождения этих реакций требуется более высокая температура.

Необычно ведут себя в реакции с цианистым калием 5-нитро-4-хлор- (бром)имидазолы. При нагревании в низших спиртах реакция не идет [18, 19, 22, 43, 70, 71]. В ДМФА при 120–155 °С вместо ожидаемого 1-метил-5-нитро-4-цианоимидазола **69** был получен его изомер – 1-метил-4-нитро-5-цианимидазол **71** (выход 52%) [70, 71].

Механизм этой перегруппировки не установлен. Авторы работы [19] предполагают, что в ДМФА возможно образование четвертичной соли **70**, термическое расщепление которой приводит к образованию **71**. Однако такое описание механизма реакции не объясняет образования наряду с соединением **71** также 1-метил-5-нитроимидазол-4-карбоксамид **72** (хотя и с очень низкими выходами) при нагревании хлорнитроимидазола **55** со смесью цианида и иодида калия при 110–120 °С в отсутствие ДМФА [70].

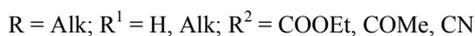
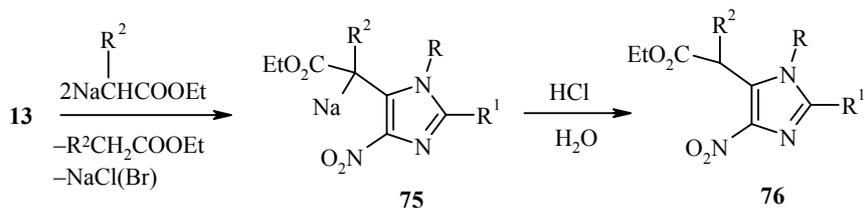


По-разному протекают реакции 2,5-дибром-1-метил-4-нитроимидазола **19** и его 5-нитроизомера **21** с KCN в ДМСО в присутствии 18-краун-6-эфира. Как и в случае метилата натрия, при взаимодействии 4-нитроизомера **19** происходит замещение атома брома в положении 5 имидазольного кольца, при этом образуется 4-нитро-5-цианимидазол **73**. В тех же условиях из 5-нитроизомера **21** получен 5-нитро-2-цианимидазол **74** [12].

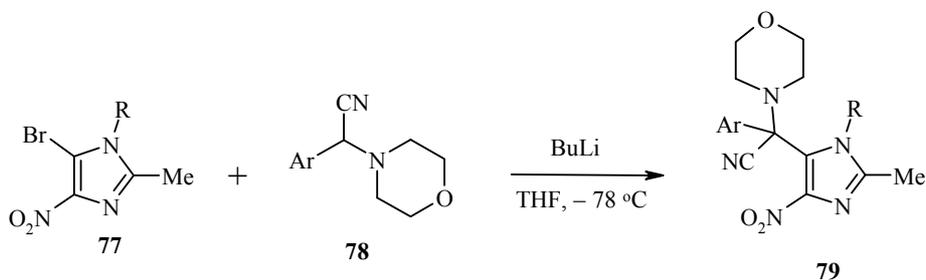


Реакция 5-галоген-4-нитроимидазолов **13** с натриевыми солями СН-ки-

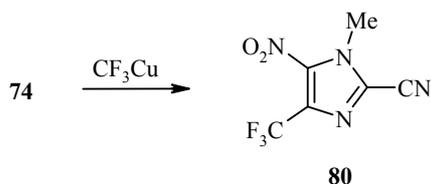
слот приводит к образованию 4-нитроимидазолил-5-СН-кислот **76** [81].



В результате реакции 5-бром-4-нитроимидазолов **77** с  $\alpha$ -арилморфолил-ацетонитрилами **78** в ТГФ в присутствии бутиллития получены соответствующие нитрилы **79** [82].



В работе [12] описана реакция 4-бром-5-нитроимидазола **74** с трифторметилмедью, в результате которой синтезирован 1-метил-5-нитро-4-трифторметил-2-цианимидазол **80**.



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 15-е изд., М.: Изд. "Новая волна", 2005.
2. R. P. Baughman, E. E. Lower, *Clin. Immunotherap.*, **67**, 431 (1996).
3. T. Munster, D. E. Furst, *Clin. Exper. Rheumatology*, **17**, 529 (1999).
4. J. N. Stolk, A. M. Boerbooms, R. A. de Abreu, D. G. de Koning, H. J. van

- Bensekom, W. H. Muller, L. B. Van de Putte, *Arthritis Rheum.*, **41**, 1858 (1998).
5. H. King, W. O. Murch, *J. Chem. Soc.*, **123**, 621 (1923).
  6. A. W. Lutz, S. De Lorenzo, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 399 (1967).
  7. E. C. Coad, Lin Hui, P. G. Rasmussen, *Tetrahedron*, **55**, 2811 (1999).
  8. Г. П. Шарнин, Р. Х. Фассахов, Т. А. Енейкина, *ХГС*, 1666 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1332 (1977)].
  9. J. Suwinski, E. Saiwinska, J. Witras, M. Widel, *Pol. J. Chem.*, **56**, 1261 (1982).
  10. J. Suwinski, E. Saiwinska, J. Witras, M. Widel, *Acta Pol. Pharm.*, **43**, 124 (1986).
  11. T. J. Benson, B. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 211 (1992).
  12. G. Chauviere, C. Viode, J. Perie, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 119 (2000).
  13. J. P. Dickens, R. L. Dyer, B. J. Hamill, T. A. Harrow, R. H. Bible, P. M. Finnegan, K. Hendrick, Ph. G. Owston, *J. Org. Chem.*, **46**, 1781 (1981).
  14. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлихунова, М. А. Клыкков, *ХГС*, 689 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 648 (1971)].
  15. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Ш. А. Аветян, *Арм. хим. журн.*, **31**, 435 (1978).
  16. A. Mroczkiewicz, *Acta Pol. Pharm.*, **41**, 397 (1984).
  17. A. Mroczkiewicz, *Acta Pol. Pharm.*, **41**, 435 (1984).
  18. S. Kulkarni, M. R. Grimmett, L. R. Hanton, J. Simpson, *Aust. J. Chem.*, **40**, 1399 (1987).
  19. V. Sunjic, T. Faidiga, M. Japeli, P. Rema, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 53 (1969).
  20. V. P. Arya, K. Nagarayan, S. J. Shenoу, *Indian J. Chem.*, **21B**, 1115 (1982).
  21. Л. А. Резниченко, Р. Н. Гирева, П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, *ХГС*, 327 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 294 (1998)].
  22. K. Shimada, S. Kuriyama, T. Kanazawa, M. Satoh, S. Toyoshima, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **91**, 221 (1971).
  23. П. М. Кочергин, *ХГС*, 749 (1966). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **2**, 576 (1966)].
  24. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, Е. М. Викторова, *ХГС*, Сб. 1, *Азотсодержащие гетероциклы*, Рига, Зинатне, 1967, с. 126.
  25. B. Sh. Huang, M. J. Lauzon, J. C. Parham, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 811 (1979).
  26. М. А. Ирадян, Г. М. Степанян, А. Х. Айвазян, В. С. Мерзоян, Ш. А. Аветян, З. С. Исакакян, Д. Ш. Манучарян, Н. Х. Даян, Б. Т. Гарибджанян, *Хим.-фарм. журн.*, **15**, № 2, 40 (1981).
  27. М. А. Ирадян, А. Х. Айвазян, В. С. Мерзоян, Г. М. Пароникян, Т. П. Саркисян, Г. М. Степанян, Ф. Г. Арсенян, Б. Т. Гарибджанян, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 667 (1987).
  28. S. Kulkarni, M. R. Grimmett, *Aust. J. Chem.*, **40**, 1415 (1987).
  29. М. А. Ирадян, А. Х. Айвазян, В. С. Мерзоян, Г. М. Степанян, Ф. Г. Арсенян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Пароникян, Т. П. Саркисян, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 411 (1988).
  30. А. И. Ирадян, Н. С. Ирадян, Г. М. Степанян, Ф. Г. Арсенян, Г. М. Пароникян, Г. А. Дарбинян, Э. В. Казарян, Б. Т. Гарибджанян, *Хим.-фарм. журн.*, **37**, № 2, 17 (2003).
  31. A. Hasan, C. R. Lambert, P. C. Stivastava, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1877 (1990).
  32. В. В. Нургатин, Г. П. Шарнин, В. В. Нургатина, Б. М. Гинзбург, *ХГС*, 812 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 616 (1982)].
  33. G. H. Hitchings, G. B. Elion, Brit. pat. 878646; *Chem. Abstr.*, **56**, 15523 (1962).
  34. G. H. Hitchings, G. B. Elion, US Pat. 3056785; *Chem. Abstr.*, **58**, 5701 (1963).
  35. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *Мед. пром. СССР*, № 8, 6 (1965).
  36. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *ХГС*. Сб. 1, *Азотсодержащие гетероциклы*, Зинатне, Рига, 1967, с. 130.
  37. The Wellcome Foundation Ltd., Брит. пат. 973007; *РЖХим*, 14Н303 (1966).
  38. H. Schubert, H. Simon, A. Jumar, *Z. Chem.*, **8**, 62 (1968).
  39. A. Mroczkiewicz, *Acta Pol. Pharm.*, **38**, 379 (1981).

40. S. Puig-Torres, G. E. Martin, S. B. Larson, S. H. Simonsen, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 155 (1984).
41. И. Могонобу, С. Масаси, К. Садаму, Н. Токуро, Пат. Японии 57-38598; *РЖХим*, 130187П (1984).
42. S. Balonic, A. Mroczkiewicz, B. Hoffmann, F. Wika, A. Lukowsci, Пат. Польши 128301; *РЖХим*, 110151П (1987).
43. B. Iddon, N. Khan, Bee Lan Lim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1437 (1987).
44. N. Jones, J. L. Maddocks, PCT Int. Appl. WO 9000549; *Chem. Abstr.*, **113**, 145338 (1990).
45. J. G. Buchanan, A. E. McCaid, R. H. Wightman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 955 (1990).
46. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, Л. С. Толвинская, И. Б. Жукова, В. Г. Пухальская, Л. Ю. Телегин, Л. А. Певницкий, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 11, 9 (2000).
47. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *ХГС*, 217 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 178 (2000)].
48. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *ХГС*, 221 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 182 (2000)].
49. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, *ХГС*, 372 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 311 (2000)].
50. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *ХГС*, 538 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 490 (2001)].
51. П. М. Кочергин, Э. А. Башкир, *ХГС*, 754 (1966). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **2**, 581 (1966)].
52. П. М. Кочергин, Э. А. Башкир, *ХГС*, 762 (1966). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **2**, 588 (1966)].
53. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, Л. М. Викторова, *ХГС*, 93 (1967). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **3**, 63 (1967)].
54. И. А. Мазур, П. М. Кочергин, Г. С. Ткаченко, *ХГС*, 824 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 763 (1970)].
55. П. М. Кочергин, С. Г. Вереникина, *ХГС*, 765 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 519 (1965)].
56. П. М. Кочергин, С. Г. Вереникина, *ХГС*, 770 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 522 (1965)].
57. K. Nagarajan, V. P. Arya, T. George, V. Sudarsanam, R. K. Shan, A. Nagana Goud, S. J. Shenoy, V. Honkan, Y. S. Kulkarni, M. K. Rao, *Indian J. Chem.* **21B**, 928 (1982).
58. V. Sudarsanam, K. Nagarajan, T. George, S. J. Shenoy, V. V. Jyer, A. P. Kaulgud, *Indian J. Chem.*, **21B**, 989 (1982).
59. П. М. Кочергин, Л. А. Резниченко, Р. Н. Гирева, Е. В. Александрова, *ХГС*, 1346 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 1142 (1998)].
60. П. М. Кочергин, Л. А. Резниченко, Р. Н. Гирева, Е. В. Александрова, *ХГС*, 48 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 45 (1999)].
61. В. А. Лифанов, П. М. Кочергин, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 12, 59 (1993).
62. П. М. Кочергин, В. А. Лифанов, *ХГС*, 490 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 429 (1994)].
63. A. Kreutzberger, *J. Org. Chem.*, **27**, 886 (1962).
64. М. В. Повстяной, М. А. Клыков, Н. М. Горбань, П. М. Кочергин, *ХГС*, 855 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 751 (1975)].
65. М. А. Клыков, М. В. Повстяной, П. М. Кочергин, *ХГС*, 1540 (1979). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **15**, 1237 (1979)].
66. K. Lemstedt, H. Rolker, *Ber.*, **38**, 2955 (1943).
67. И. Г. Абрамов, А. В. Смирнов, М. Б. Абрамова, С. А. Ивановский, В. В. Плахтинский, *ХГС*, 1219 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1062

- (2000)].
68. G. B. Barlin, *J. Chem. Soc., (B)*, 641 (1969).
  69. R. Nagarajan, V. Sudarsaman, P. C. Parthasarathy, V. Parya, S. J. Shenoy, *Indian J. Chem.*, **21B**, 1006 (1982).
  70. J. Baddiley, J. G. Buchman, F. E. Hardy, J. Stewart, *J. Chem. Soc.*, 2893 (1959).
  71. E. C. Taylor, P. K. Loeffler, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3147 (1960).
  72. N. J. Leonard, K. L. Carravay, J. P. Helgeson, *J. Heterocycl. Chem.*, **2**, 291 (1965).
  73. G. E. Trout, P. R. Levy, *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas*, **84**, 1257 (1965).
  74. R. J. Rousseau, R. K. Robins, L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2661 (1968).
  75. H. Simon, H. Lettan, H. Schubert, A. Jumar, *Z. Chem.*, **9**, 58 (1969).
  76. Л. А. Резниченко, Е. В. Александрова, П. М. Кочергин, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 8, 30 (2000).
  77. J. Sarasin, E. Wegmann, *Helv. Chem. Acta*, **7**, 713 (1924).
  78. F. Montequí, D. Plaza, *Anal. Soc. Espani Fizica Quim.*, **24**, 731 (1926).
  79. F. Montequí, *Anal. Soc. Espani Fizica Quim.*, **25**, 182 (1927).
  80. F. Q. Mann, J. W. Q. Porter, *J. Chem. Soc.*, 751 (1945).
  81. П. М. Кочергин, Л. А. Резниченко, Р. Н. Гирева, Е. В. Александрова, *ХТС*, **54** (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 51 (1999)].
  82. J. D. Albright, D. B. Moran, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 913 (1986).

Запорожский государственный университет,  
Запорожье 690035, Украина

Поступило 22.03.2007

<sup>a</sup> Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991, Россия

<sup>b</sup> Центр по химии лекарственных средств  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 110815, Россия  
e-mail: oaochls@yandex.ru