

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

Г. Г. Данагулян

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

(ОБЗОР)

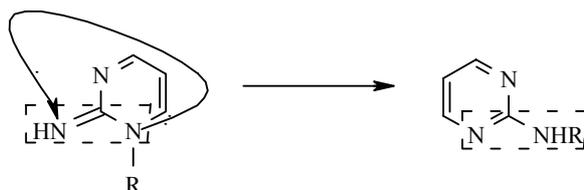
Обобщены и проанализированы данные по изомеризационным рециклизациям пиримидинов. В частности, по перегруппировкам Коста–Сагитуллина и другим превращениям, сопровождающимся замещением эндоциклического атома пиримидина внециклическим атомом азота или углерода (N–N-, N–C- и C–C-рециклизации).

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.

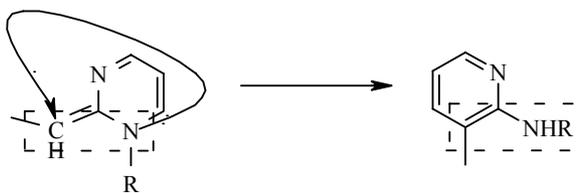
мета-Расположение двух sp^2 -гибридизованных атомов азота "пиридинового" типа в пиримидиновом кольце делает эту систему π -дефицитной, поэтому наиболее характерными для нее являются реакции с нуклеофильными реагентами, в том числе и нуклеофильные рециклизации. Такие превращения могут идти как за счет 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.



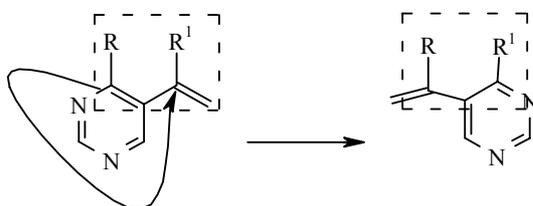
Перегруппировкам Димрота посвящен ряд обзоров [42–44], еще в нескольких – отдельные разделы [45–48], поэтому в настоящей статье мы на них подробно не останавливаемся. Отметим лишь, что эти реакции за время их исследования из неожиданного и необычного превращения, каким представлялись вначале, превратились 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.

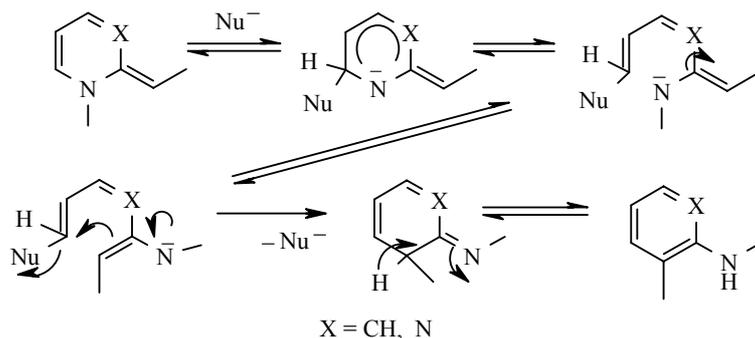
Другие N–C-рециклизации пиримидинов.

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.

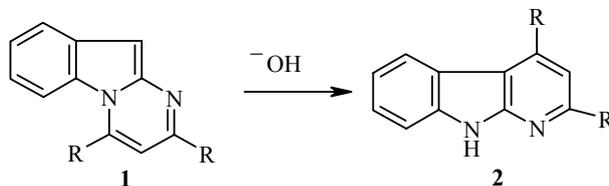


В отличие от перегруппировок Димрота в этих превращениях ключевым фрагментом, принимающим участие в процессе рециклизации, является енаминовая, а не амидиновая группировка молекулы, поэтому эта перегруппировка получила также название "енаминовая перегруппировка".

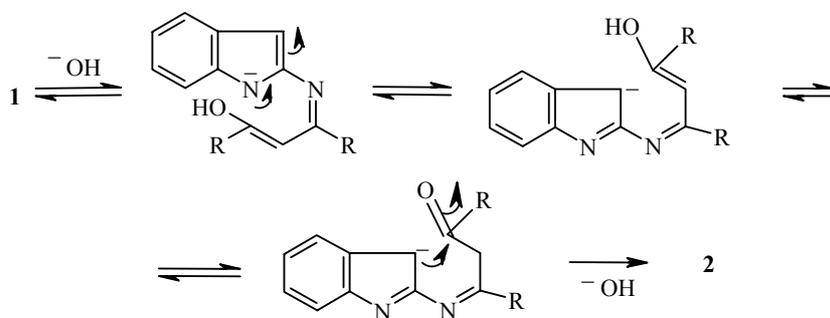
В рамках данного обзора этот тип перегруппировок будет рассмотрен лишь на примерах превращений пиридиновых систем.

1.1. Перегруппировка Коста–Сагитуллина в ряду конденсированных пиридинов

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

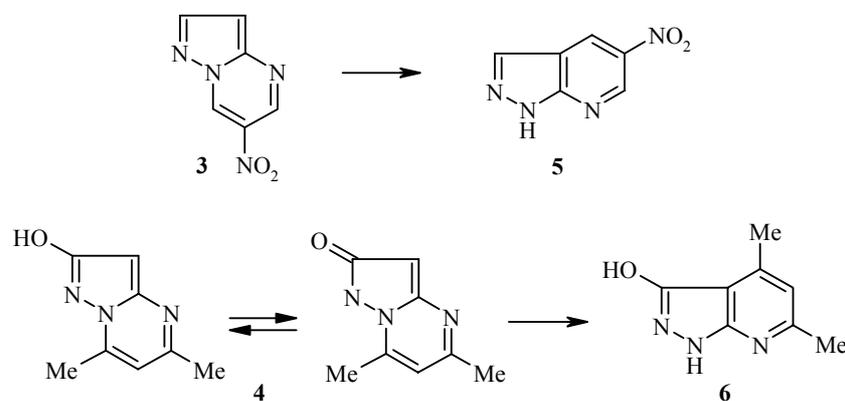


По аналогии со схемой перегруппировки Димрота предложенная схема этого превращения включала первичную атаку гидроксид-иона по пиридиновому кольцу, последующий разрыв связи N–C пиридинового фрагмента, вращение вокруг простой связи C–C и циклизацию с вовлечением во вновь образуемое пиридиновое кольцо атома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

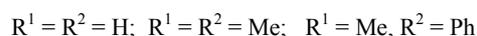
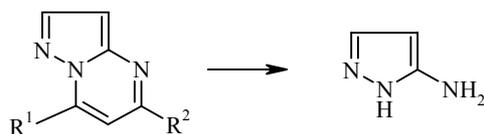


После раскрытия пиримидинового кольца движущей силой перегруппировки становится образующийся в интермедиате енаминовый фрагмент молекулы. Благодаря электронному смещению от атома азота к β -атому углерода енамина и завершающей атаке по карбонильной группе, образуется новое пиридиновое кольцо. По-видимому,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

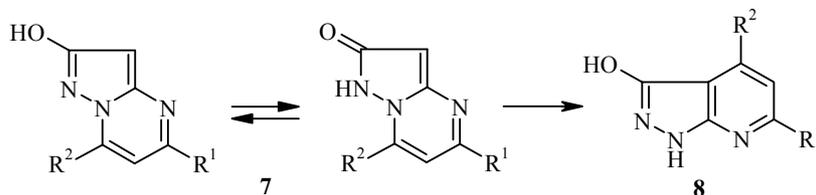
Подобная изомеризационная рециклизация была осуществлена также в ряду пиразоло[1,5-*a*]пиримидина [65]. Оказалось, что в отличие от пиримидоиндолов перегруппировка пиразолопиримидина требует дополнительной активации: либо путем введения электроноакцепторной (нитро) группы в пиримидиновое кольцо, либо 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**).



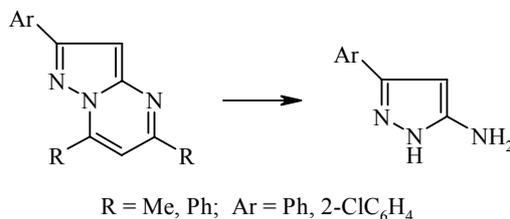
В той же работе [65] показано, что без активирования молекулы пиразолопиримидина зафиксировать перегруппировку не удастся. Так, 5,7-диметил-, 7-метил-5-фенил- и незамещенный пиразоло[1,5-*a*]пиримидины при нагревании со щелочью подвергались лишь расщеплению и превращению в 3-аминопиразол. То есть первый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



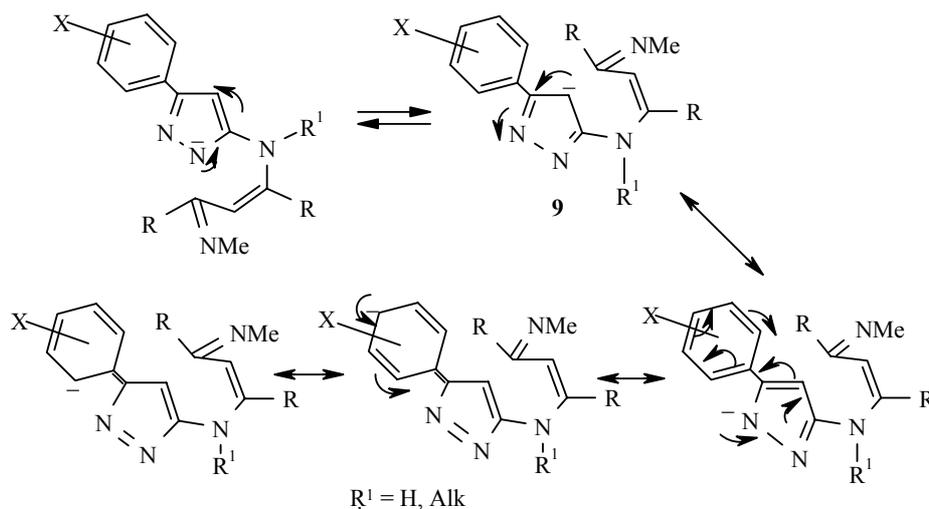
Иницированная основанием перегруппировка пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **7** в пиразоло[3,4-*b*]пиридины **8** осуществлена на ряде примеров ($R^1 = H$, $R^2 = Me$; $R^1 = Me$, $R^2 = Ph$; $R^1 = CF_3$, $R^2 = Me, Ph$) [78]. Изомеризация включает присоединение основания, разрыв связи между атомами углерода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



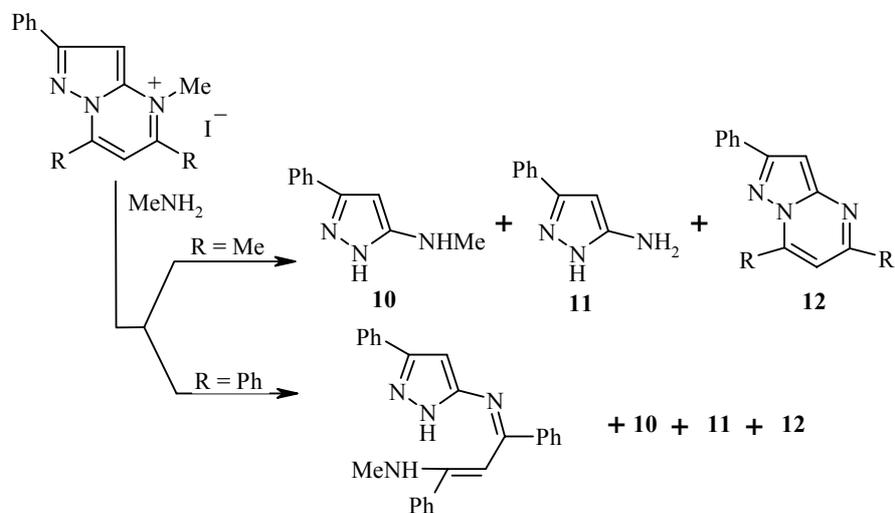
Попытки рециклизации 2-арил-5,7-диметил(дифенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов оказались неудачными: были выделены лишь продукты деструкции – 3-арил-5-аминопиразолы или аддукты расщепления пиримидинового кольца [79].



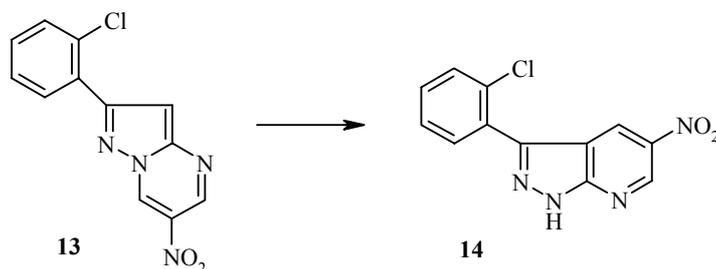
По-видимому, наличие арильной группы в пятичленном кольце способствует большей делокализации отрицательного заряда в пиразольной части молекулы промежуточного аддукта и это приводит к уменьшению электронной плотности на β -енаминовом атоме $C_{(4)}$ интермедиата **9**, что затрудняет осуществление завершающего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



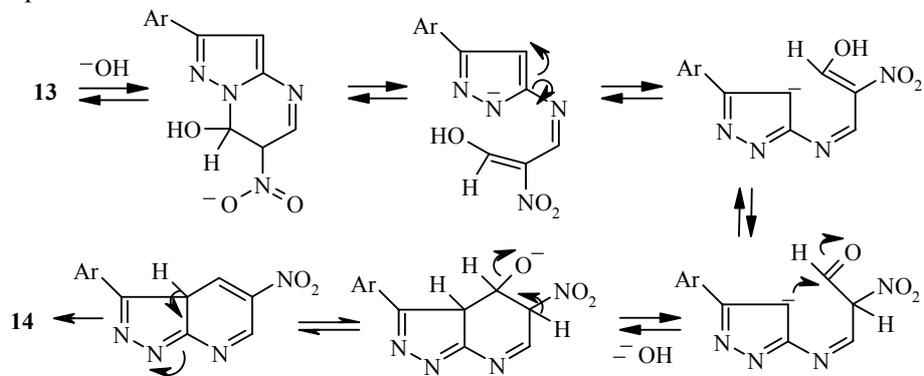
Даже кватернизация пиримидинового атома азота в 2-арилпиразоло-[1,5-*a*]пиримидинах не приводит к рециклизации, и образуются лишь продукты деструкции [79, 80].



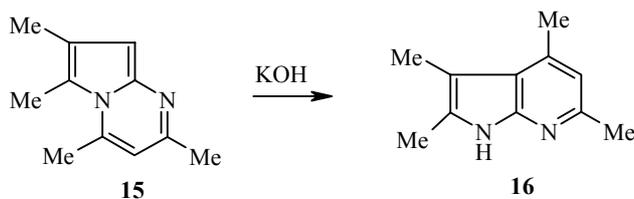
Введение нитрогруппы в пиримидиновое кольцо способствовало рециклизации пиразолопиримидина, содержащего в пиразольном кольце арильный заместитель: 6-нитро-2-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**13**) в водно-спиртовом растворе щелочи был перегруппирован в 5-нитро-3-(2-хлорфенил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин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



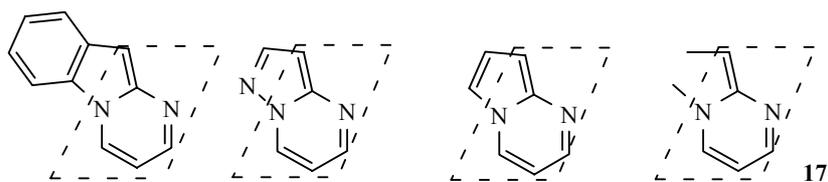
Перегруппировка пирроло[1,2-*a*]пиримидина в пирроло[2,3-*b*]пиридин не потребовала введения нитрогруппы в пиримидиновое кольцо. В водно-спиртовом растворе гидроксида калия 2,4,6,7-тетраметилпирроло[1,2-*a*]пиримидин (**15**) с выходом 56% был изомеризован в 2,3,4,6-тетраметилпирроло[2,3-*b*]пиридин (**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.

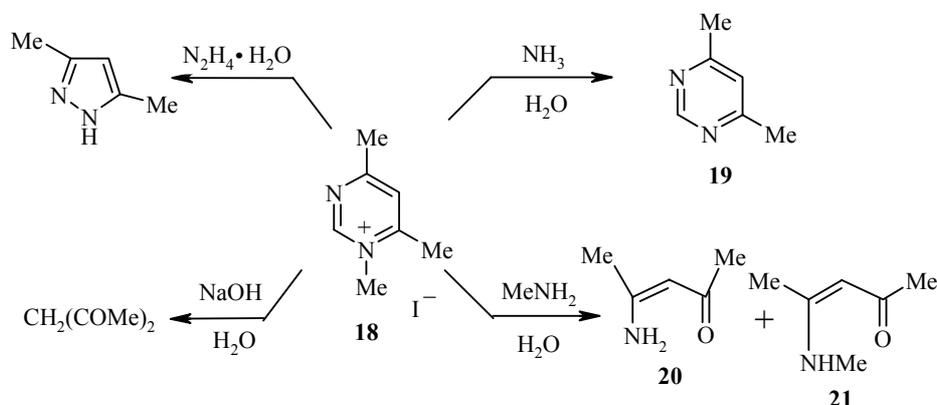


Логично, что следующим этапом исследования этой перегруппировки было использование простейших моделей – 1,2-диалкилпиримидиниевых солей или их ангидрооснований **17**, содержащих все (и только!) структурно-необходимые для перегруппировки фрагменты. Казалось, что эти модели после разрыва связи N–C кольца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

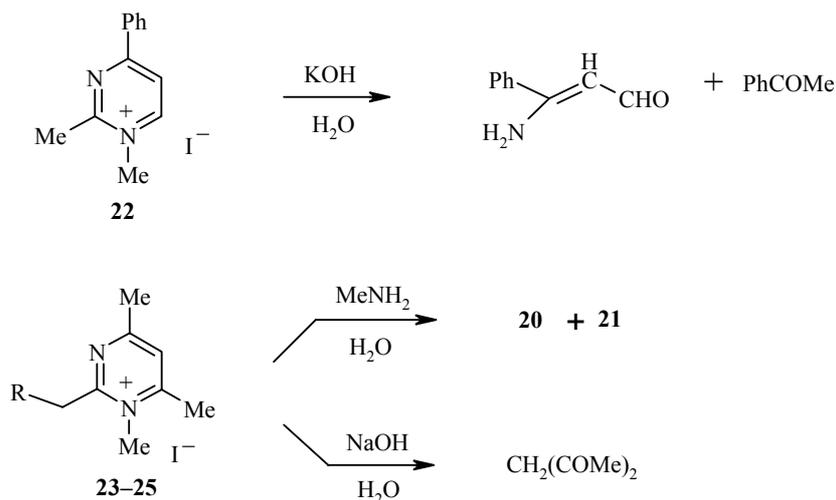


Однако выяснилось, что без обеспечения необходимых структурных и электронных требований такую рециклизацию пиримидинов **17** в производные 2-алкиламинопиридина осуществить трудно.

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].

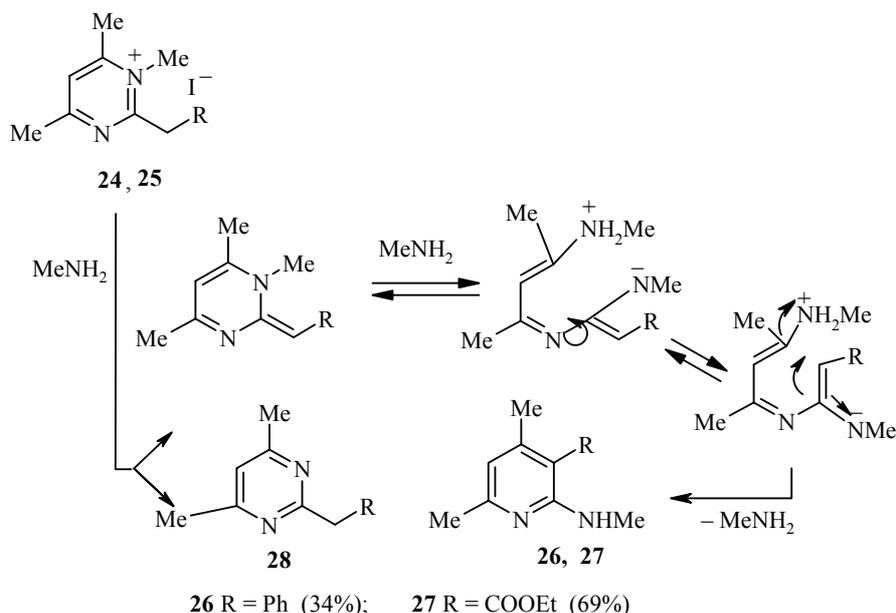


Аналогично, с деструкцией или деметилированием проходили реакции и с 2-метилпиримидиниевыми солями **22–25**.

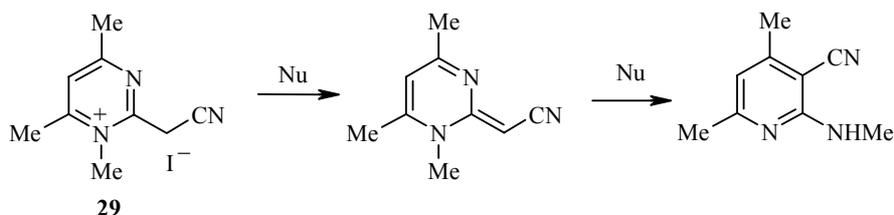


23 R = H; **24** R = Ph; **25** R = COOEt

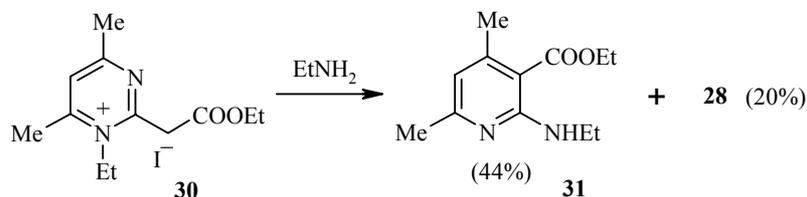
Согласно приведенным примерам, первый этап рециклизации пиридинов идет нормально – раскрытие кольца происходит, однако далее, как правило, наблюдается деструкция, причиной которой может быть либо недостаточная электронная плотность на атоме углерода (атоме, по которому должна пойти атака концевой карбонильной группы интермедиата), либо присутствие в растворе воды, способствующей гидролизу. Действительно, оказалось, что введение в боковую цепь электроноакцепторных – фенильной и сложноэфирной групп (соединения **24** и **25**) и исключение воды (проведением реакции в спиртовом растворе метиламина) привело к изомеризации в производные 2-метиламинопиридина **26** и **27** с частично протекающим деметилированием (образование соединения **28**) [5, 66].



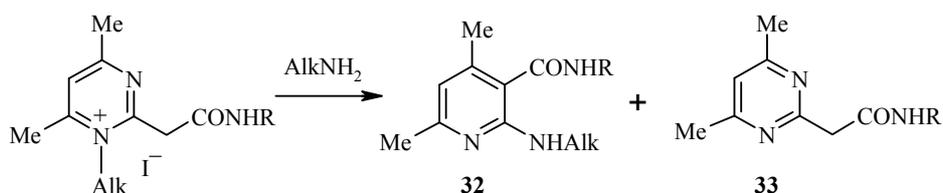
Введение в боковую цепь нитрильной группы оказало более существенное влияние: в спиртовом растворе метиламина рециклизация иодида **29** шла с выходом 72%, а под действием этилата натрия – количественно, даже при комнатной температуре [83]. Легкость, с которой шла перегруппировка иодида **29** в спиртовом растворе этилата натрия, позволила изучить процесс в растворе CD₃OD, содержащем CD₃ONa, в динамике изменения спектров ЯМР. Опыты свидетельствуют об образовании на первом этапе реакции ангидроформы за счет отрыва протона от метиленовой группы [83].



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].



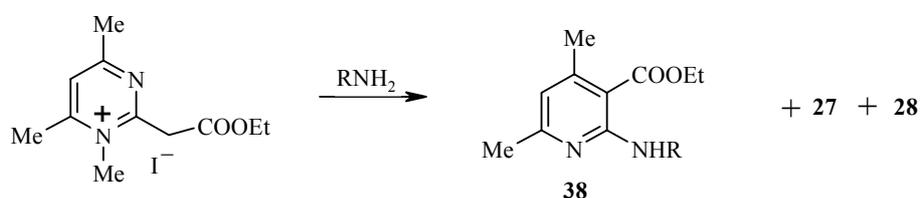
Введение в боковую цепь соли амидной группы, как правило, способствует перегруппировке: выходы производных никотинамида **32** значительно выше выходов продуктов конкурентной реакции дезалкилирования **33** [85–87].



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

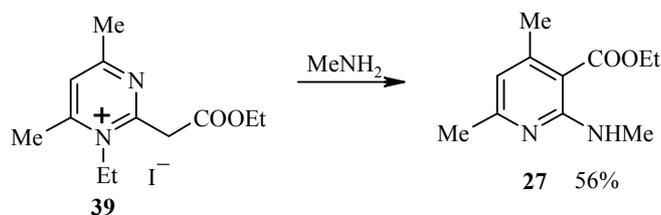
Аналогично перегруппировке Коста–Сагитуллина в ряду пиразоло-[1,5-*a*]пиримидина при введении нитрогруппы в пиримидиновое кольцо пиримидиниевых солей (на примере производных иодида 1-метил-2-бензилпиримидиния **24**) было показано, что выход продукта перегруппировки значительно возрастает (напомним для 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.

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].

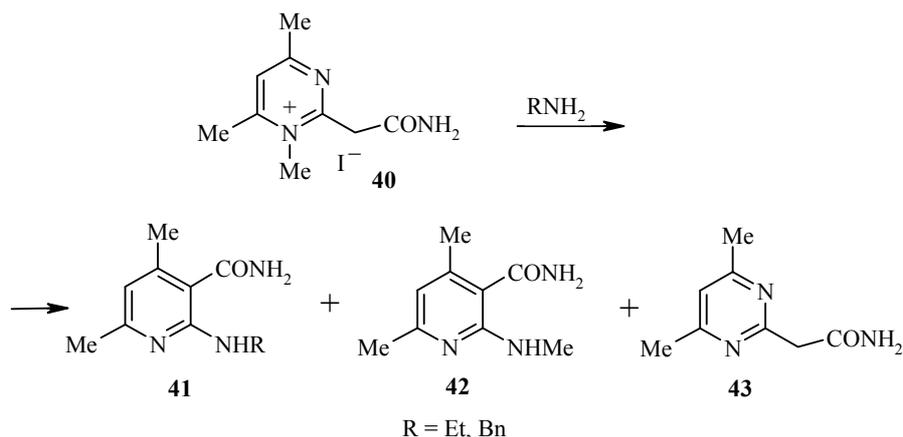


R = Et, Bn, (CH₂)₂OH, (CH₂)₂CO₂Et, CH₂CH(OH)Ph, CH₂CH(OH)C₆H₄-*p*-OH

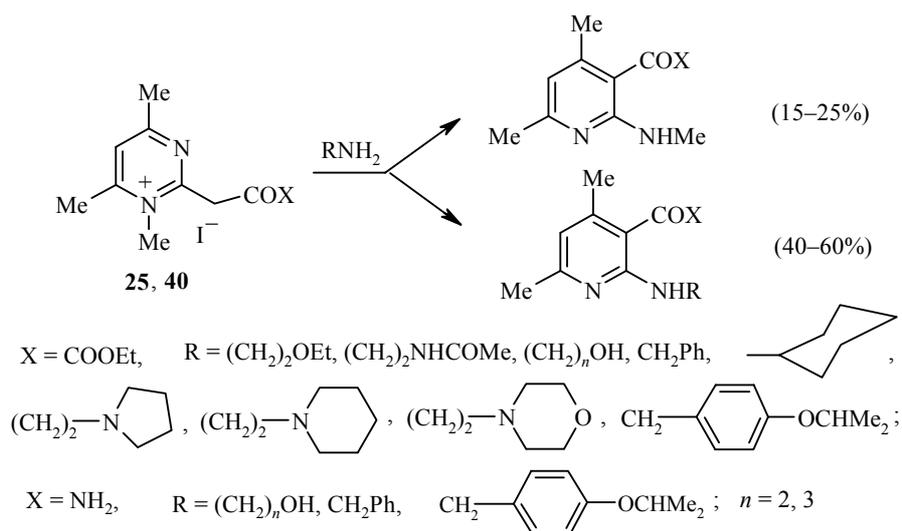
При взаимодействии иодида замещенного этилпиримидиния **39** с метиламином с выходом 56% был выделен лишь "продукт перегруппировки с переаминированием" – 4,6-диметил-2-метиламино-3-этоксикарбонилпиридин (**27**) [84].



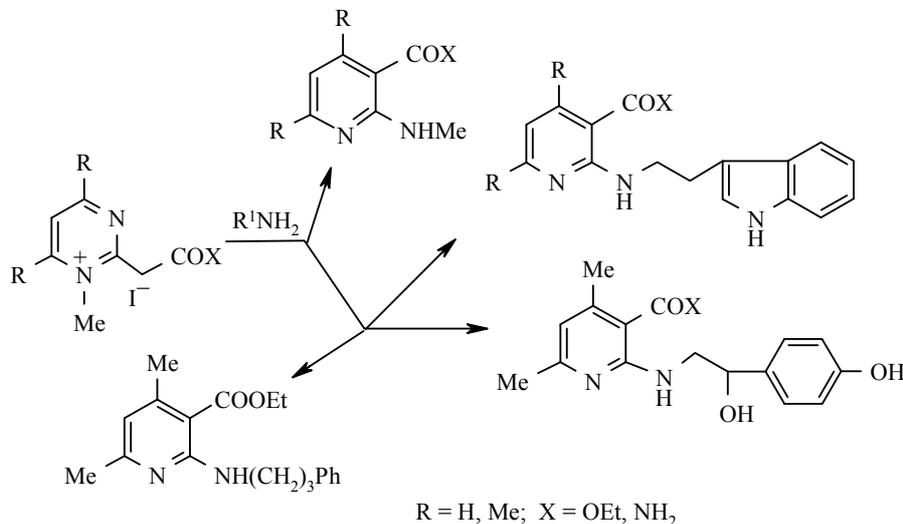
Отмеченная перегруппировка с переаминированием была осуществлена также в реакциях иодметилатов амидов замещенной пиримидинилуксусной кислоты с алкиламинами, причем в этом случае основным продуктом реакции, как правило, становился продукт перегруппировки с переаминированием [86, 87]. Так, иодметилат амида 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**.



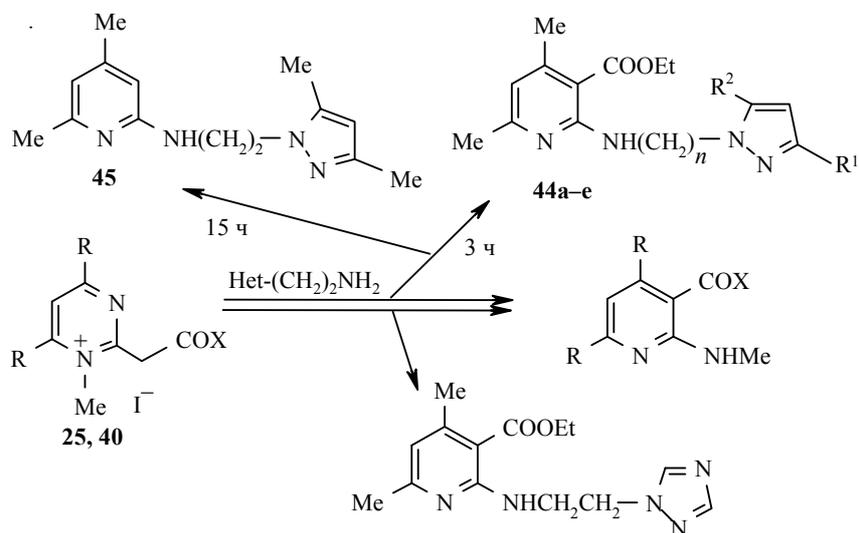
Эти данные свидетельствуют о том, что в ряду пиридиниевых солей перегруппировка Коста–Сагитуллина с включением аминного фрагмента в продукт рециклизации имеет общий характер. Важно, что это превращение может быть использовано для введения различных аминных групп в положение 2 пиридинового кольца. Обмен 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.



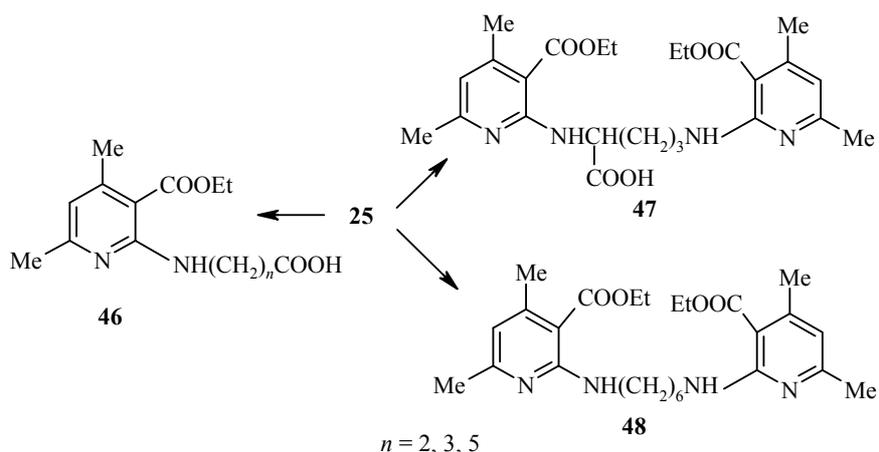
Иодиды **25** и **40** перегрупуированы также под действием аминов, содержащих биологически активные пиразольное и триазольное кольца [96]. Замечено, что направление реакции зависит от продолжительности ее проведения. Так, в реакции с 3,5-диметилпиразолилэтиламином ($R = R^1 = R^2 = \text{Me}$; $n = 2$) 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

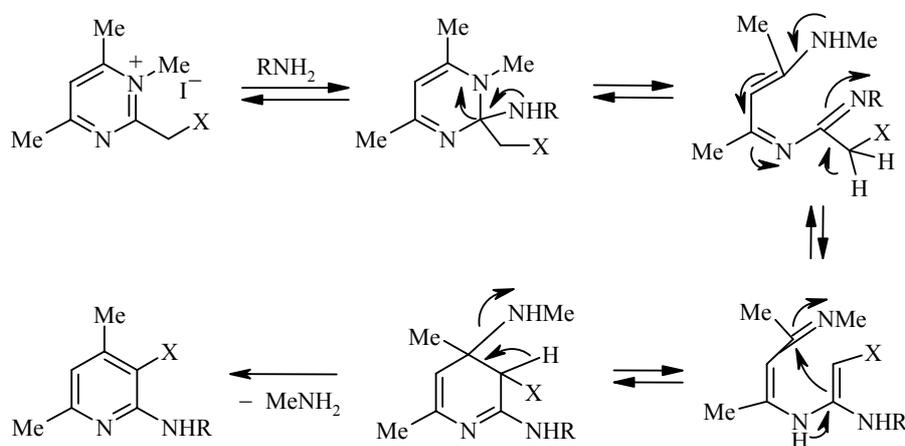
Направление перегруппировки Коста–Сагитуллина зависит не только от используемого в реакции аминного реагента, но и от растворителя, в частности, от присутствия в реакционной среде воды. Выше уже отмечалось, что в водных растворах конкуренцию перегруппировке составляют гидролиз и деструкция молекулы. 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**.

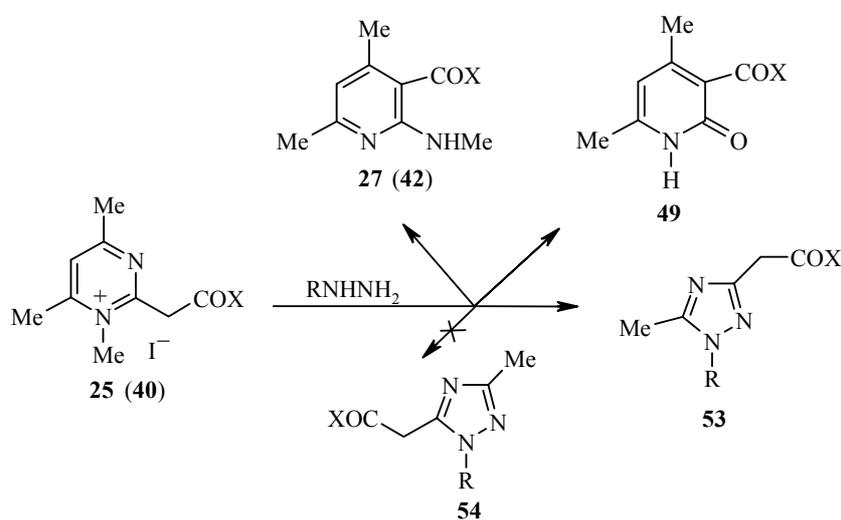
При нагревании соединения **51** в спиртовом растворе гидроксида калия с выходом 35% был получен пиридон **49**, который выделялся и в процессе перегруппировок Коста–Сагитуллина. При взаимодействии того же вещества **51** со спиртовыми растворами различных аминов (метиламина, бензиламина, этаноламина) 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].

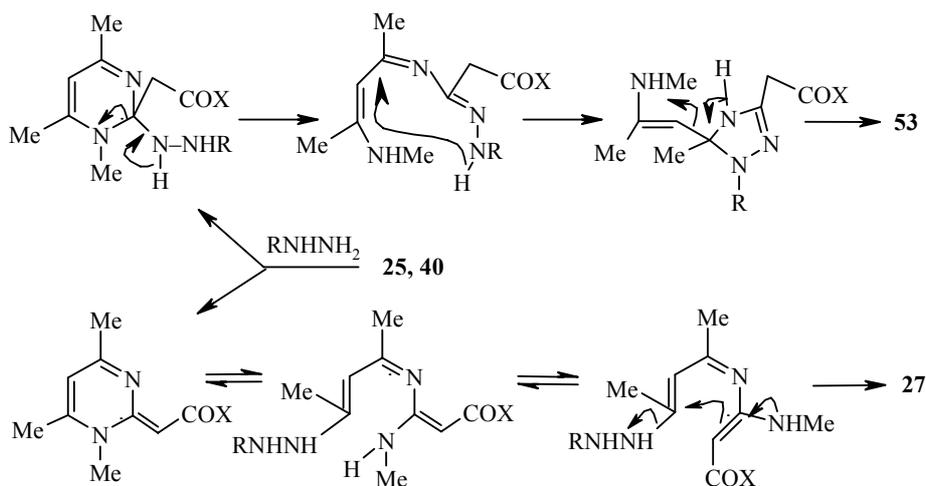


X = OEt, NH₂; R = CH₂CH₂CN, CH₂COOEt, Ph, *p*-HO₂CC₆H₄,
2-бензил-6-метилпириמיד-4-ил

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 *ortho*-протонами бензольного кольца, что

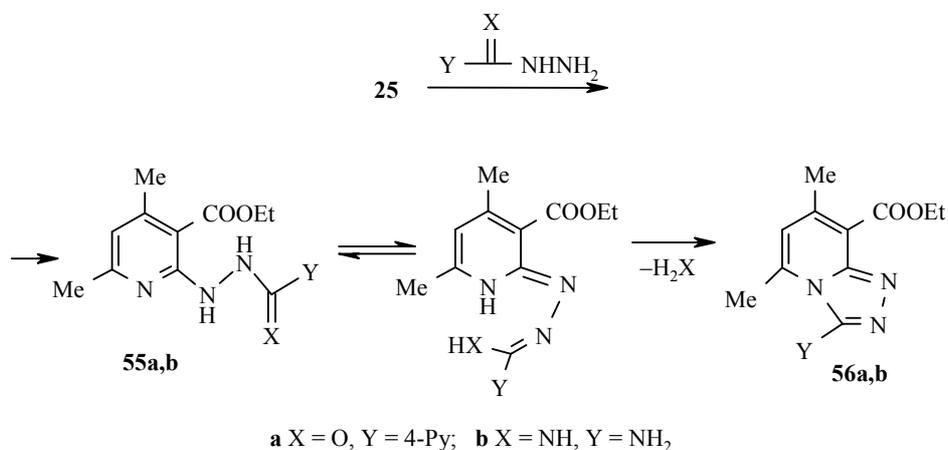
однозначно свидетельствует о нахождении метильной группы в положении 5 триазола. Аналогично, в спектрах соединений **53** – продуктов взаимодействия солей **25** и **40** с 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидином – наблюдается отчетливый кросс-пик между протонами метильной группы триазольного кольца 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:



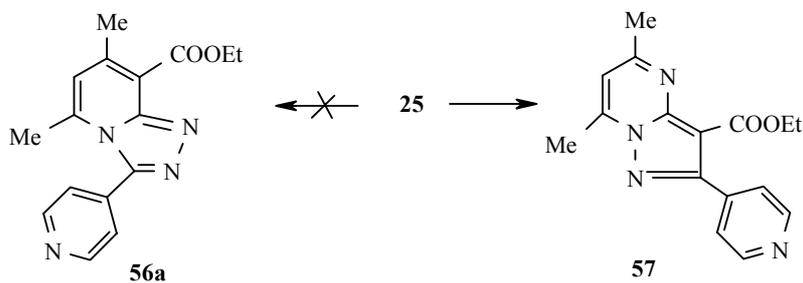
1.6.2. Взаимодействие пиримидиниевых солей с гидразидами карбоновых кислот

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

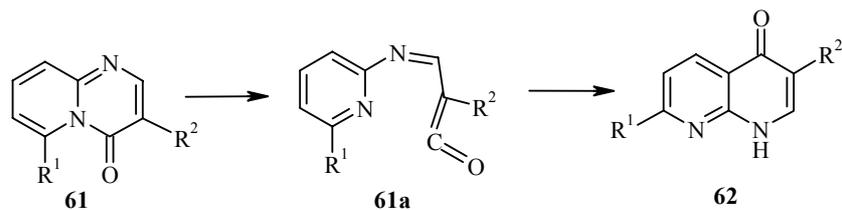
после образования "продукта перегруппировки с переаминированием" (соединения **55**) происходит повторная циклизация с образованием триазольного кольца.



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].



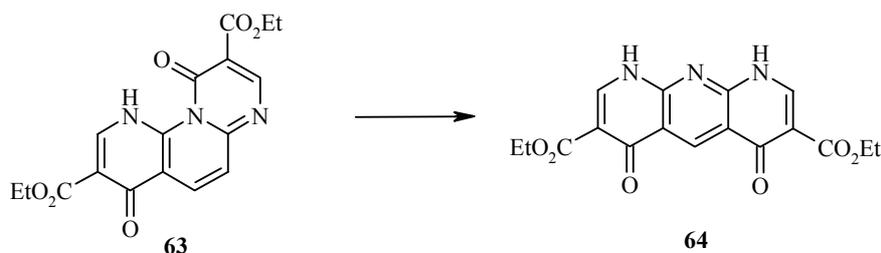
Аналогичный результат был отмечен при рентгеноструктурном изучении продукта взаимодействия соли **25** с гидразидом циануксусной кислоты. Доказано, что наряду с 2-метиламинопиридином **27** образуется 5,7-диметил-2-цианметил-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин **58**. Подобная перегруппировка 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**.



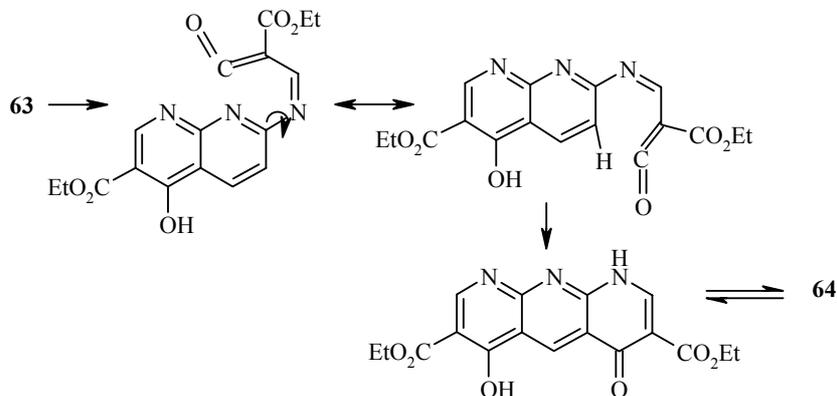
$R^1 = \text{Me, Et, OEt, OH, NHAc}; R^2 = \text{CO}_2\text{Et, COMe, CN, COCF}_3, \text{Me, Et, Ph}$

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].

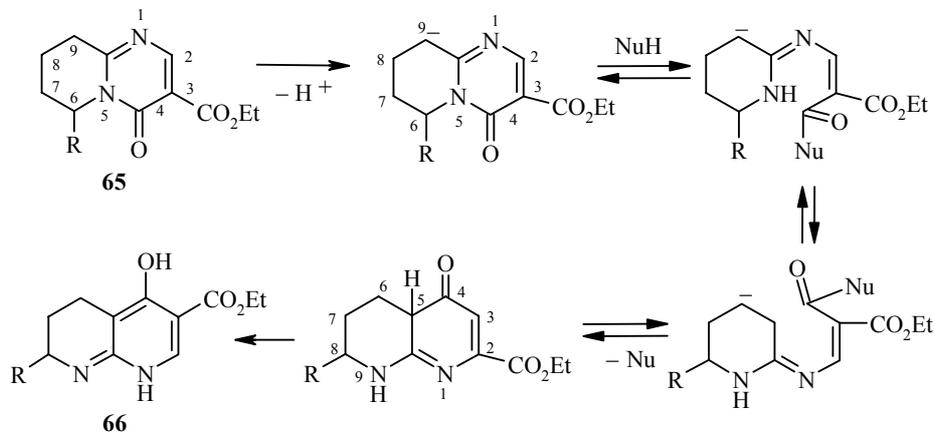


Перегруппировка протекает с разрывом связи N–C и образованием новой связи C–C.



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

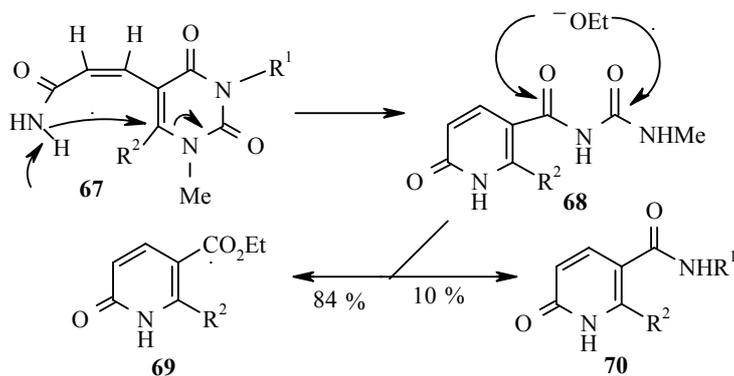
оснований с более выраженным нуклеофильным характером (NH_3 , NH_2OH) нежелательно, так как они реагируют со сложноэфирной группой [112].



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 пиридинового 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.



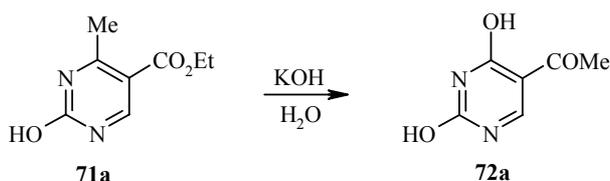
На этапе перехода исходного пиридина в промежуточный аддукт **68**, т. е. до его превращения в стабильные пиридоны, рециклизация является

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.

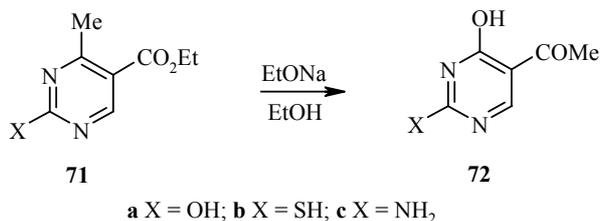
4. С–С-РЕЦИКЛИЗАЦИИ И АНОМАЛЬНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ДИМРОТА В РЯДУ ПИРИМИДИНОВ

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].



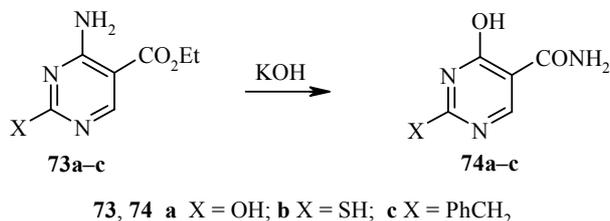
В 1982 г. Р. С. Вартаняну и сотрудникам удалось подвергнуть подобному превращению 2-меркапто- и 2-амино-4-метил-5-этоксикарбонилпириимидины **71b,c** которые под действием спиртового раствора этилата натрия были перегруппированы в соответствующие 5-ацетил-4-гидрокси-пириимидины **72b,c** [115].



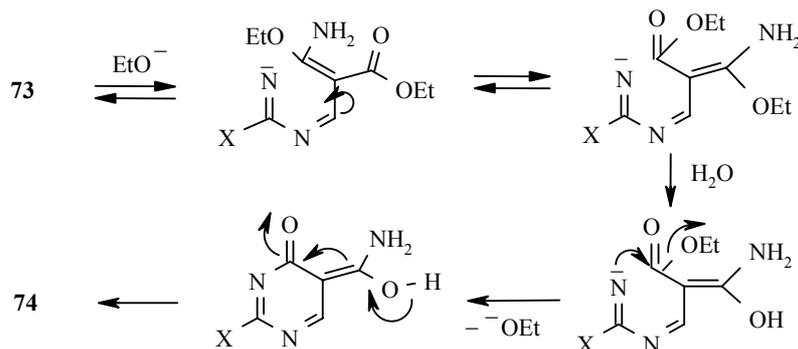
Однако в цитируемых статьях, как впрочем и позднее, ни упомянутые, ни другие авторы не предприняли попыток глубже изучить такие превращения.

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].

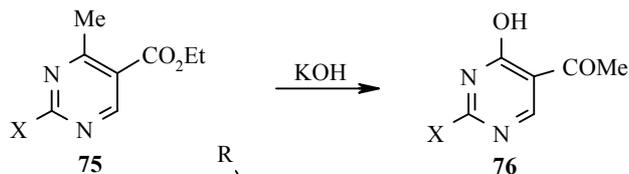


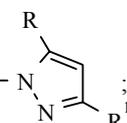
Описываемая рециклизация идет путем замены атома углерода цикла (C₄) на экзоциклический атом углерода сложноэфирной группы. По-видимому, нуклеофильная атака и раскрытие цикла в этом превращении могут обратимо происходить и под действием этоксид-иона, однако, последний этап рециклизации – циклообразование, 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.



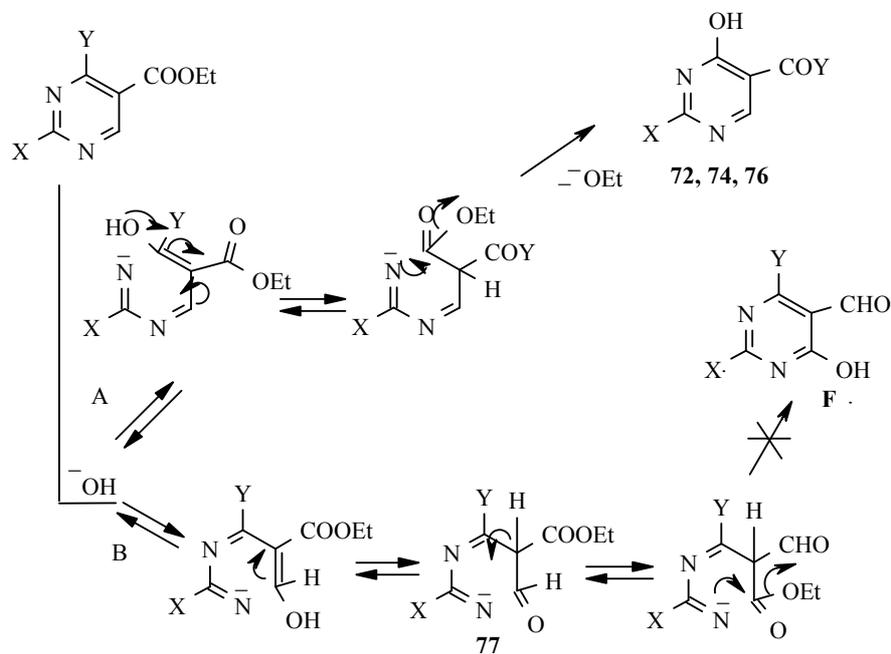
Отметим, что этот результат, а именно, необходимость присутствия в реакционной среде гидроксид-иона, созвучен с данными, зарегистрированными ранее при перегруппировке Коста–Сагитуллина для конденсированных систем с мостиковым атомом азота [65, 78, 80].

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].

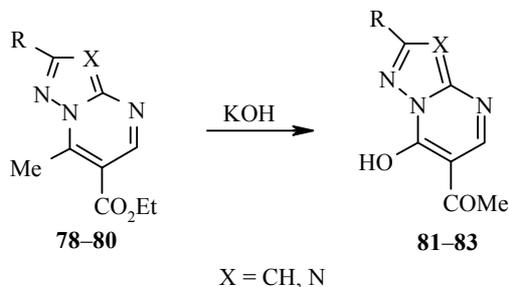
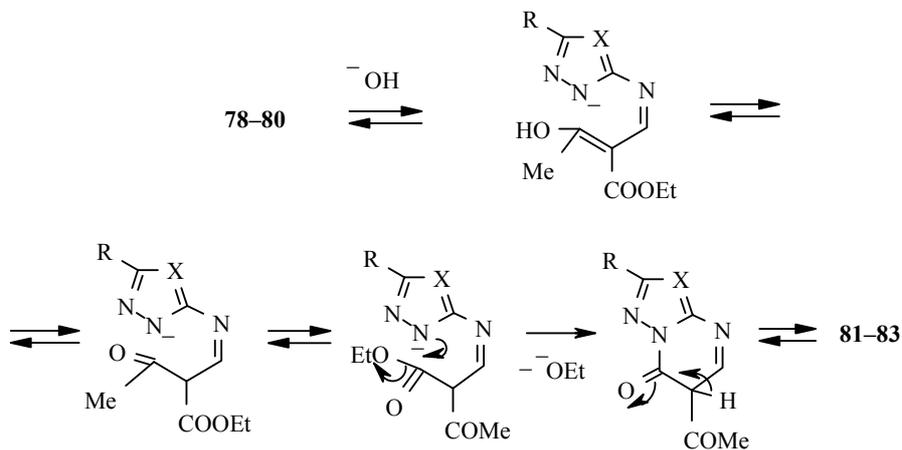
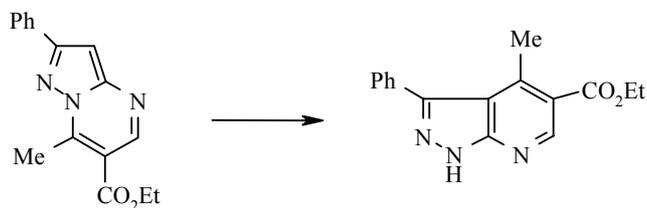


Схема такого превращения приведена ниже.



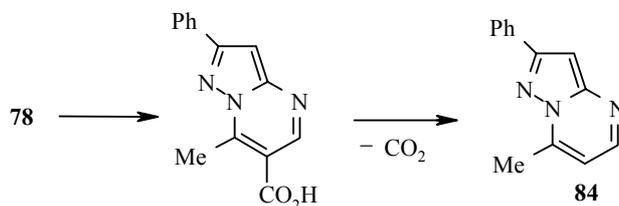
При изучении перегруппировки пиазоло[1,5-*a*]пиримидинов не исключалась вероятность протекания другой – конкурентной C–C-рецикликации – трансформации в производные пиазоло[3,4-*b*]пиридина (по типу перегруппировки Коста–Сагитуллина), что могло осуществиться за счет разрыва связи N–C₍₇₎ пиримидинового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



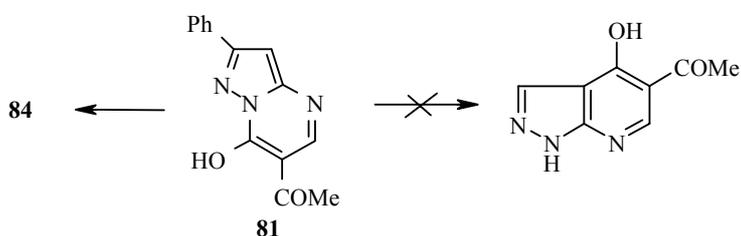
Однако при кипячении в течение 20 ч 7-метил-2-фенил-6-этоксикарбо-

1472

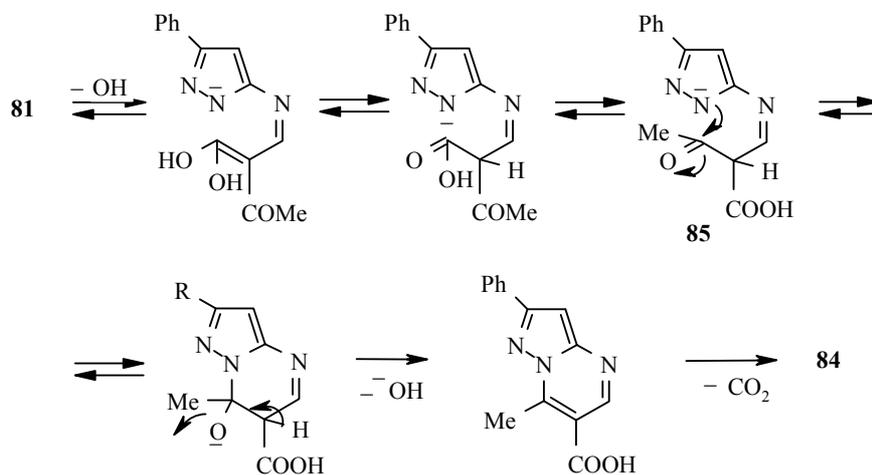
нилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**78**) с 15% водно-спиртовым раствором гидроксида калия образуется не ожидаемый продукт перегруппировки Коста–Сагитуллина, а 7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**84**).



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**.

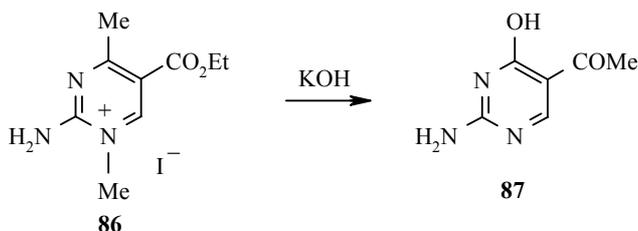


Получение соединения **84** и отсутствие перегруппировки Коста–Сагитуллина объясняется недостаточной, по сравнению с атомом N₍₁₎, нуклеофильностью образующегося в интермедиате **85** атома C₍₄₎ пиразольного кольца.

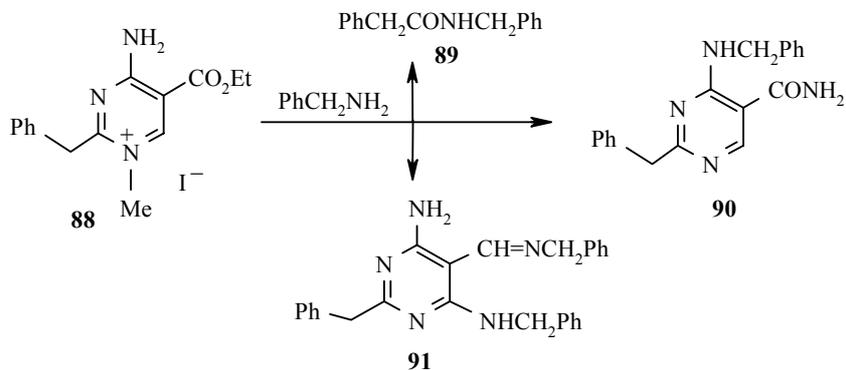
4. 3. Примеры C–C-рециклизаций в ряду пиримидиниевых солей

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 бензилимины 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**.

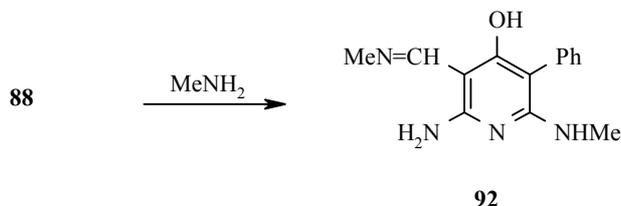
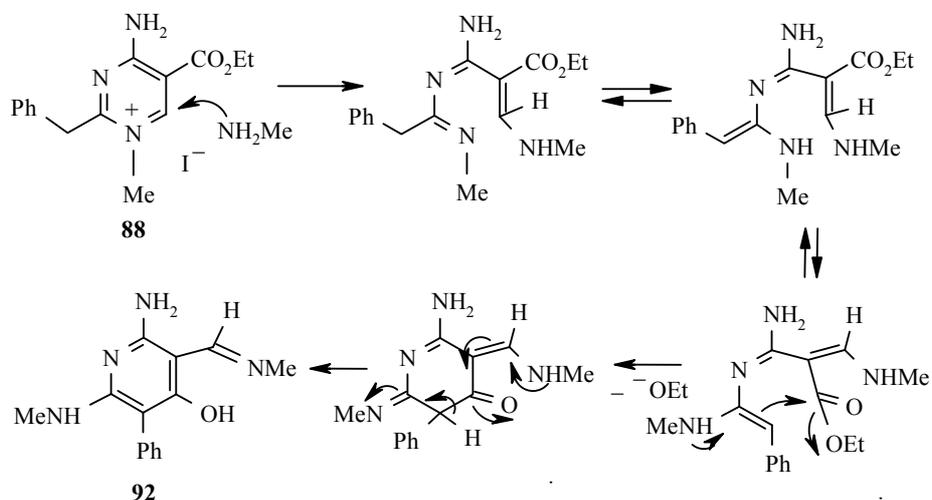


Схема трансформации, представленная ниже, включает раскрытие пиримидинового кольца по связи N₍₁₎–C₍₆₎, последующее синхронное

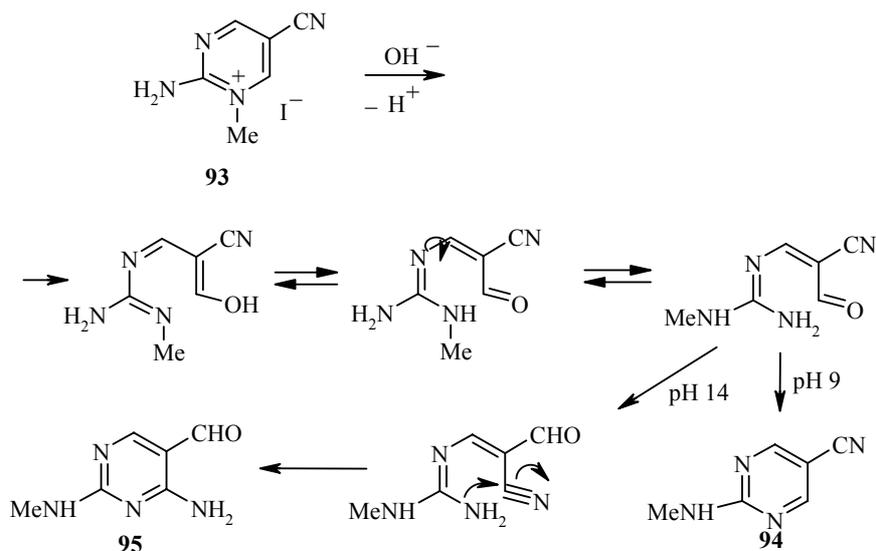
вращение (то есть протекающее одновременно (параллельно) как вокруг связи C₍₂₎-N₍₃₎, так и C₍₄₎-C₍₅₎), и наконец циклизацию, завершающую перегруппировку (формально две перегруппировки – Коста–Сагитуллина и C–C-рециклизацию).



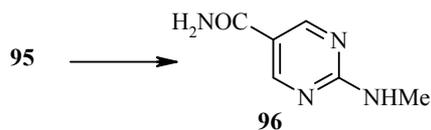
4. 4. Аномальные перегруппировки Димрота

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).

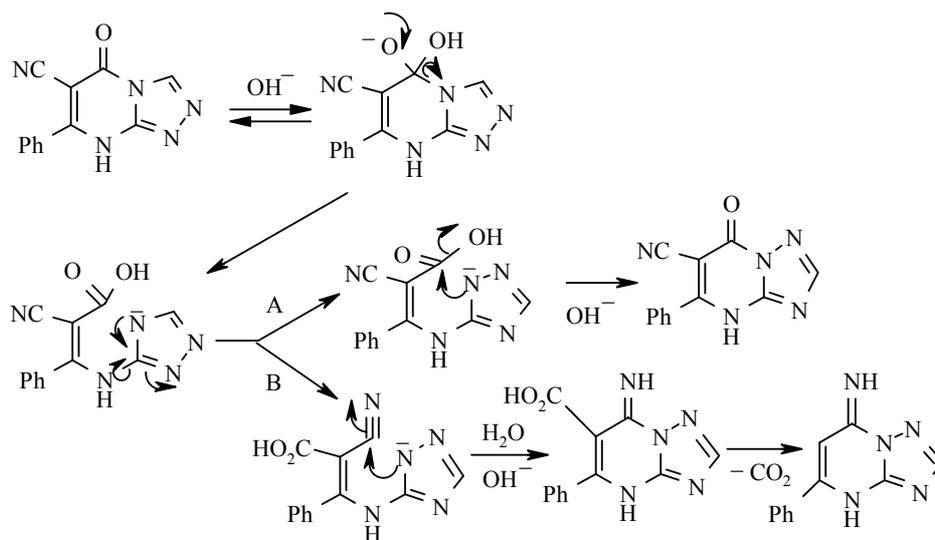
В частности, это относится к перегруппировке 5-цианопроизводных 1,2-дигидро-2-имино-1-метилпиримидинов **93**. После раскрытия кольца (обычной для перегруппировок Димрота первой стадии реакции), последующий этап аномальной рециклизации идет иначе, с участием атома углерода нитрильной группы. Так, если 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].



При длительном нахождении в щелочном растворе образуется еще одно вещество – продукт повторной аномальной рециклизации Димрота [122].



Такое течение перегруппировки Димрота, а именно, с включением в процесс рециклизации экзоциклического атома углерода, получило название "аномальная перегруппировка Димрота". Подобное аномальное превращение замечено и в процессе перегруппировок триазолопиримидинов (путь В), которое реализуется параллельно с классической перегруппировкой Димрота (путь А) [123].



*
* *

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*, B. 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, B. 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