

А. Ф. Пожарский, А. В. Гулевская

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ АТОМОВ ВОДОРОДА В РЯДУ ПИРИДАЗИНА*

(ОБЗОР)

Обобщены сведения о реакциях нуклеофильного замещения водорода в ряду моноциклических и конденсированных пиридазинов, пиридазин-N-оксидов и катионов пиридазиния.

Ключевые слова: пиридазины, гетероароматическое нуклеофильное замещение водорода.

Исследование реакций нуклеофильного ароматического замещения имеет более чем вековую историю. Наибольшее внимание традиционно уделяется замещению легко уходящих групп, таких, как Hal, SO₃R, NO₂ и др. Реакции этого типа (S_N^{ipso}) во многих случаях являются основным методом функционализации гетерокольца [1]. Нуклеофильное замещение атома водорода (S_N^H) менее распространено, прежде всего, ввиду известной нестабильности гидрид-иона, который в этих превращениях формально является уходящей группой. Между тем, методология S_N^H позволяет в принципе упростить синтез многих гетероциклических соединений, избавляя от необходимости предварительного введения в гетерокольцо группы-нуклеофуга.

Первые примеры S_N^H -реакций – аминирование и гидроксילирование гетероциклов соответственно амидом натрия и твердой безводной щелочью были описаны Чичибабиным еще в начале XX века. Они в дальнейшем оказали большое влияние на развитие химии пиридина и других азинов (см. обзоры [2–4]). Однако необходимость использования гетерогенных и весьма жестких условий существенно ограничивала сферу применения классической реакции Чичибабина. Важнейшим достижением в этой области стал метод гомогенного окислительного аминирования азинов в системе KNH₂–NH₃–KMnO₄, предложенный около 20 лет тому назад Х. ван дер Пласом (обзоры [5, 6]). Применение перманганата калия в качестве акцептора гидрид-иона позволило работать в исключительно мягких условиях и сделало возможным аминирование субстратов, содержащих лабильные группы или просто неустойчивых в условиях обычной

* Посвящается профессору Э. Я. Лукевицу по случаю его 65-летия.

реакции Чичибабина. Любопытно, что сам этот подход, связанный с использованием в реакции S_N^H -аминирования внешнего окислителя, еще в 30-е годы XX века был развит Бергстромом [7, 8], но предложенные им в качестве окислителей неорганические нитраты оказались не очень удобными.

В отличие от других азидов, исследованию нуклеофильного замещения водорода в пиридазинах в течение длительного времени уделялось небольшое внимание. Первое сообщение о пиридазинах датируется 1886 годом [9], химия этого класса соединений начала интенсивно развиваться лишь в 70-х годах XX века. Интерес к пиридазинам сдерживало, по видимому, то обстоятельство, что их ароматические производные не встречаются в живой природе. Обнаружение биологической активности у ряда производных пиридазина стимулировало бурный рост исследований в этой области (обзор фармакологии пиридазинов см. [10, 11]). Химия пиридазина и его производных представлена в обзорах [12–20]. Некоторые из обнаруженных в последние годы превращений (например, tandemные S_N^H -реакции), как оказалось, не имеют аналогий в азидовом ряду. В этой связи представлялось интересным обобщить всю имеющуюся информацию о реакциях S_N^H -типа в моноциклических и конденсированных пиридазинах.

В настоящем обзоре последовательно рассмотрены превращения нейтральных пиридазинов и активированных систем на их основе (пиридазин-N-оксидов и пиридазиниевых катионов). Кроме того, в распределении материала статьи отражено то обстоятельство, что некоторые S_N^H -реакции протекают по различному механизму, например с участием не только анионных, но и радикальных частиц. Работы, где выделены лишь продукты нуклеофильного присоединения, а не S_N^H -замещения, также цитируются, поскольку соответствующие аддукты, в принципе, могут быть легко подвергнуты ароматизации.

1. Нуклеофильное замещение атомов водорода в нейтральных пиридазинах

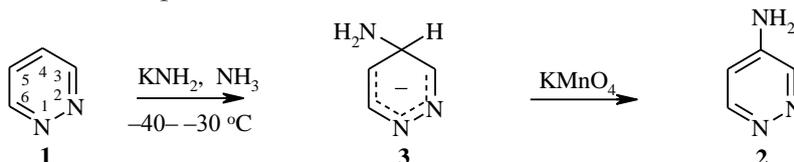
В молекуле пиридазина каждый атом углерода является объектом действия двух противоположных сил: электроноакцепторного влияния сопряженного с ним атома азота в *орто*- или *пара*-положении и слабого электронодонорного влияния (за счет реорганизации π -облака) *мета*-атома азота. Таким образом, характерная черта π -электронного распределения в пиридазине – наличие умеренного положительного π -заряда на всех кольцевых атомах углерода [21].

Специфика расположения гетероатомов в молекуле пиридазина приводит к тому, что интермедиаты, образующиеся в результате присоединения нуклеофилов к любому из атомов углерода, всегда резонансно стабилизированы. При этом энергии нуклеофильной локализации для $C_{(4)}$ - и $C_{(3)}$ - σ -комплексов сравнимы (2.35 и 2.36 β соответственно). Однако в большинстве случаев нуклеофильной атаке в молекуле пиридазина подвергается атом $C_{(4)}$.

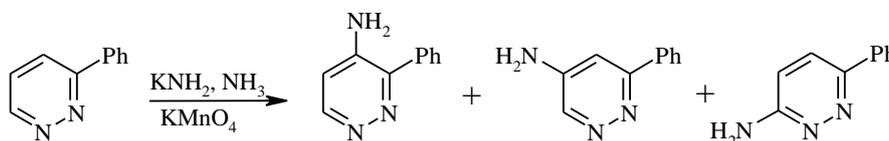
1.1. Взаимодействие с N-нуклеофилами

1.1.1. Окислительное аминирование

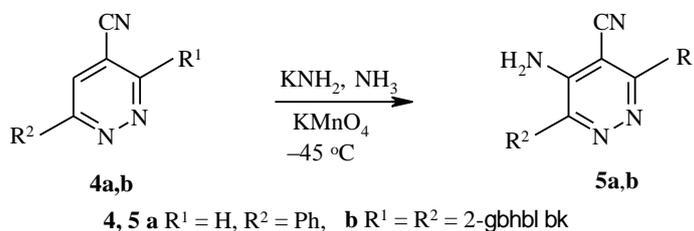
Пиридазин (1) при обработке амидом калия в жидком аммиаке в присутствии KMnO_4 вступает в реакцию окислительного аминирования, образуя с выходом 92% 4-аминопроизводное 2 [22]. Реакция протекает по классическому *AdE*-механизму. Промежуточный дигидроаддукт 3 зафиксирован низкотемпературным методом ЯМР [23]. В отсутствие амида калия, т. е. под действием самого аммиака, реакция не идет, хотя в случае других более π -дефицитных азидов такое возможно.



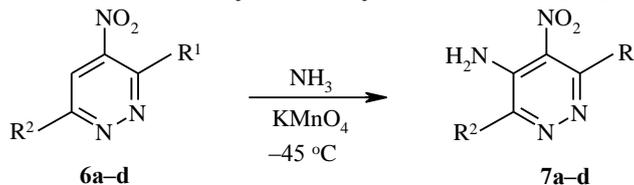
Из 3-фенилпиридазина в аналогичных условиях образуется смесь 4-, 5- и 6-аминопроизводных с выходами 49, 18 и 5% соответственно [22].



При аминировании 3-метоксипиридазинов наблюдается селективное образование 4-аминопиридазинов [22]. При наличии заместителей в положении 4 нуклеофил атакует атом $\text{C}_{(5)}$. Например, 4-цианопиридазины **4a,b** в системе KNH_2 - NH_3 - KMnO_4 превращаются в амины **5a,b** с невысокими выходами (24 и 45% соответственно) [24].

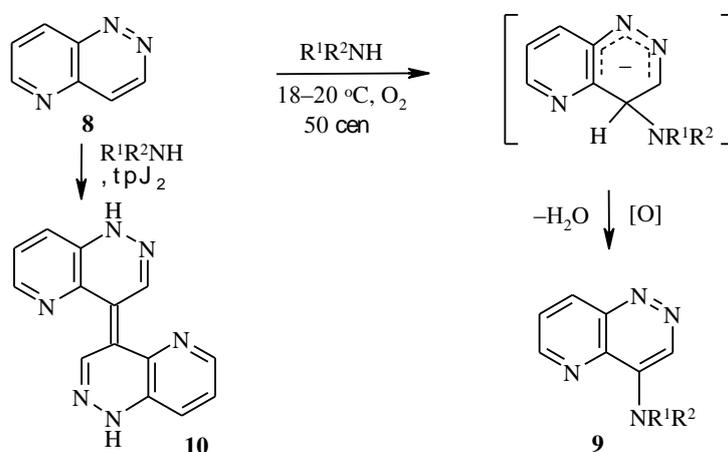


4-Нитрогруппа в пиридазинах **6a-d** существенно облегчает окислительное аминирование, позволяя проводить его даже в отсутствие амида калия [24]. Очевидно, что в условиях кинетического контроля лимитирующей является стадия присоединения аммиака. Продукты **7a-c** получают с выходами 93–98%. Незамещенный 4-нитропиридазин **6d**, существующий лишь в эфирном растворе, образует продукт аминирования **7d** с выходом 18%, что связано, по-видимому, с его неустойчивостью [24].



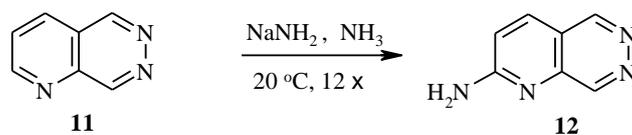
6, 7 a $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **b** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 2\text{-gbhbl bk}$; **c** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **d** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$

Сообщения об окислительном аминировании конденсированных пиридазинов, в частности фталазина и циннолина, в системе $\text{KNH}_2\text{-NH}_3\text{-KMnO}_4$ в литературе отсутствуют. В то же время, имеются сведения об алкиламинировании. Так, при длительном взаимодействии 5-азациннолина (**8**) с алкиламинами образуются 4-алкиламинопроизводные **9**, причем в качестве окислителя σ -комплекса предположительно выступает кислород воздуха (методом ГЖХ в реакционной смеси обнаружена вода в количестве, эквивалентном образующемуся продукту) [25]. В отсутствие доступа воздуха основным продуктом реакции был димер **10**. Соединение **8** реагирует медленно с аминами, обладающими пониженной основностью, например бензиламином, и продукты замещения в этом случае удается получить только при нагревании и добавлении такого окислителя, как $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. С ариламинами и аммиаком азациннолин **8** продуктов аминирования не образует.



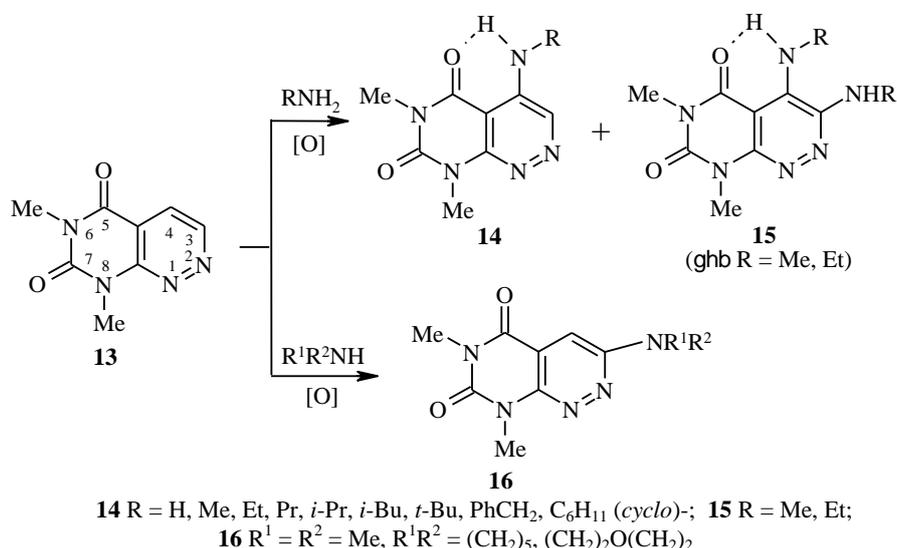
$\text{R}^1 \text{R}^2$ (выход, %): H, Me (70); H, *n*-Bu (95); H, *i*-Pr (30); H, *s*-Bu (20); Me, Me (20); Et, Et (<5); H, $(\text{CH}_2)_5\text{N}$ (50); $(\text{CH}_2)_5\text{N}$ (75); $(\text{CH}_2)_4\text{N}$ (95)

Интересно, что изомерный соединению **8** пиридо[2,3-*d*]пиридазин (**11**) при действии амида натрия в жидком аммиаке (20 °C, 12 ч) аминирован по пиридиновому кольцу, образуя амин **12** с выходом 38% [26].

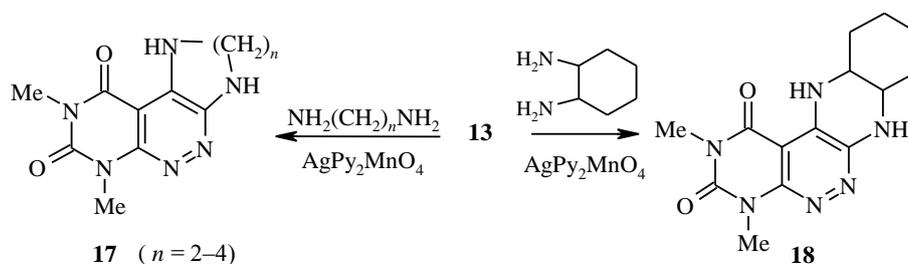


Замечательную способность к моно- и ди-*орто*-замещению в реакции с аминирующими агентами проявляет 6,8-диметилпиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(6H,8H)-дион (**13**). Соединение **13** реагирует с избытком жидкого аммиака и первичных алкиламинов в присутствии KMnO_4 или комплекса $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ при $-78\text{--}20\text{ }^\circ\text{C}$ (в зависимости от температуры кипения амина), образуя с выходом 53–90% 4-аминопроизводные **14**. При взаимодействии с метил- и этиламинами наряду с моноаминами **14** были получены

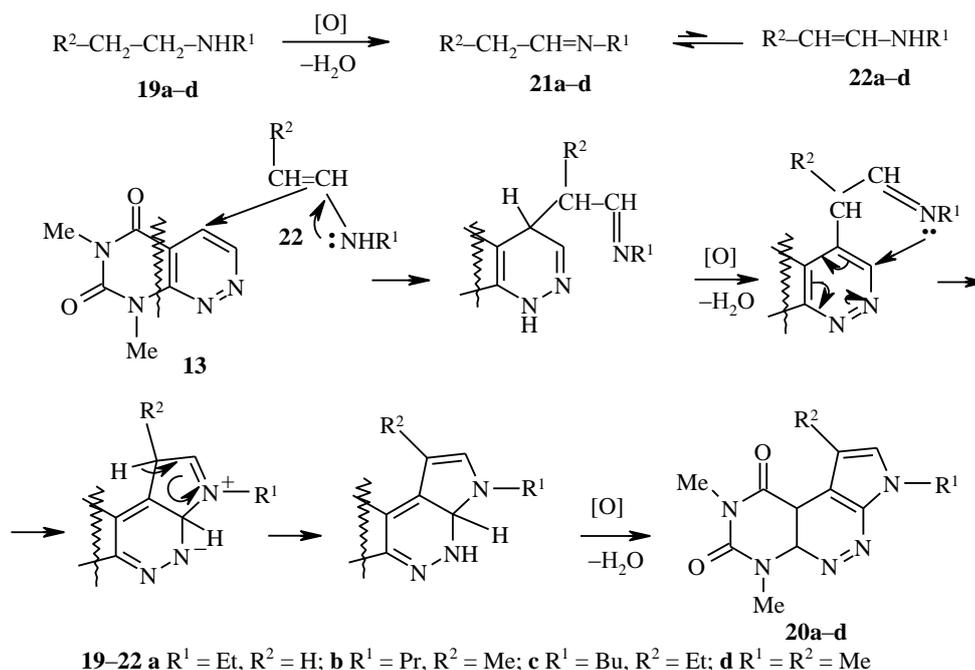
3,4-диаминопиридазины **15** (~10 %). Реакция со вторичными аминами (диметиламин, пиперидином, морфолином) в тех же условиях протекает намного труднее. Единственными продуктами, которые удается выделить в этом случае, являются 3-аминопроизводные **16** (выходы 5–13 %), при этом большая часть исходного вещества остается неизменной [27].



Пиридазиноурацил **13** вступает в тандемные реакции нуклеофильного замещения водорода, что во многом обусловлено наличием в его пиридазиновом кольце двух *орто*-расположенных электронодефицитных атомов углерода. Так, продуктами взаимодействия соединения **13** с бифункциональными нуклеофилами – алифатическими α,ω-диаминами являются полициклические соединения **17**, **18** [28].



Взаимодействие пиридазиноурацила **13** с диэтил-, дипропил-, дибутил- и метилпропиламинами **19a–d** в присутствии окислителя неожиданно приводит к аннелированию пиррольного ядра и образованию 6,8-диметилпирроло[2',3':3,4]пиридазино[6,5-*d*]пиримидин-7,9(6H,8H)-дионов (**20a–d**) [29]. Первой стадией этого превращения является, предположительно, окисление вторичного амина **19a–d** в основание Шиффа **21a–d**, которое реагирует далее с молекулой **13** через равновесные количества енамина **22a–d**. Процесс включает две последовательные S_N^H -реакции, в которых енамин **22** вначале выступает в роли C-нуклеофила, а затем N-нуклеофила, и развивается в соответствии со следующей схемой:



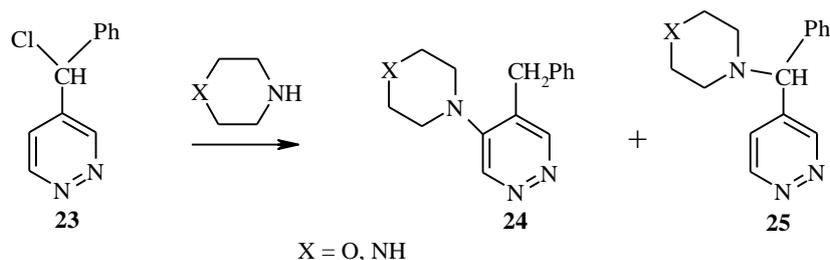
Механизм трансформации **13**→**22** экспериментально подтверждается тем, что соединение **13** реагирует с заведомо полученными азометинами **21a-f** (e $\text{R}^1 = \text{Pr}, \text{R}^2 = \text{H}$, f $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{Me}$) с образованием пирролов **22a-f**.

До последнего времени в литературе отсутствовали сведения о нуклеофильном замещении водорода в циннолине. Мы нашли [30], что в отличие от 5-азациннолина (**8**) и пиридазиноурацила **13** циннолин проявляет низкую реакционную способность по отношению к аминам: не взаимодействует с амидом калия в жидком аммиаке, метил-, бензил- и циклогексиламинами в присутствии окислителя (KMnO_4 или $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$). Реакция циннолина с этилендиамином протекает крайне медленно с образованием в качестве единственного продукта 4,4'-бисциннолила (выход 2.5%). Причиной низкой активности циннолина в реакции окислительного аминирования может быть его весьма низкая π -дефицитность, сравнимая с π -дефицитностью пиридина [1], который также не аминируется в системе $\text{KNH}_2\text{-NH}_3\text{-KMnO}_4$ [6, 23].

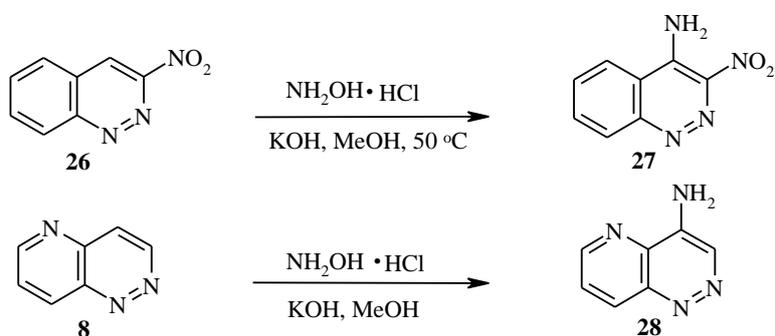
1.1.2. Викариозное нуклеофильное замещение

Все известные реакции викариозного нуклеофильного замещения водорода (VNS) в ряду пиридазина можно разделить на два типа: 1) реакции, в которых ароматизация σ -аддуктов осуществляется за счет отщепления уходящей группы из C-заместителя субстрата; 2) реакции, в которых нуклеофил содержит легко уходящую группу.

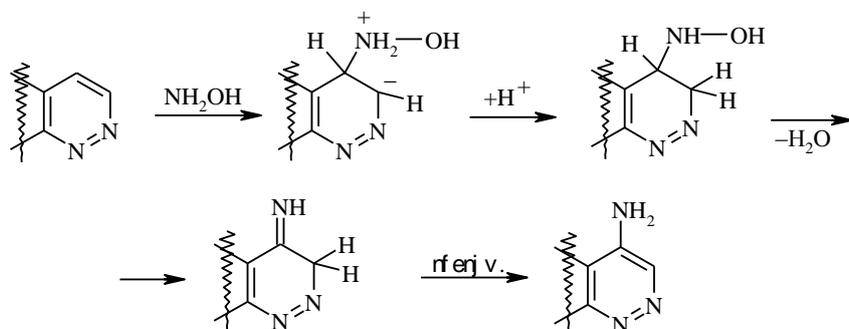
Примеры реакций первого типа немногочисленны. Так, при действии на пиридазин **23** N-метилпиперидина или морфолина образуется смесь продуктов VNS-реакции **24** и нуклеофильного замещения хлора **25** [31].



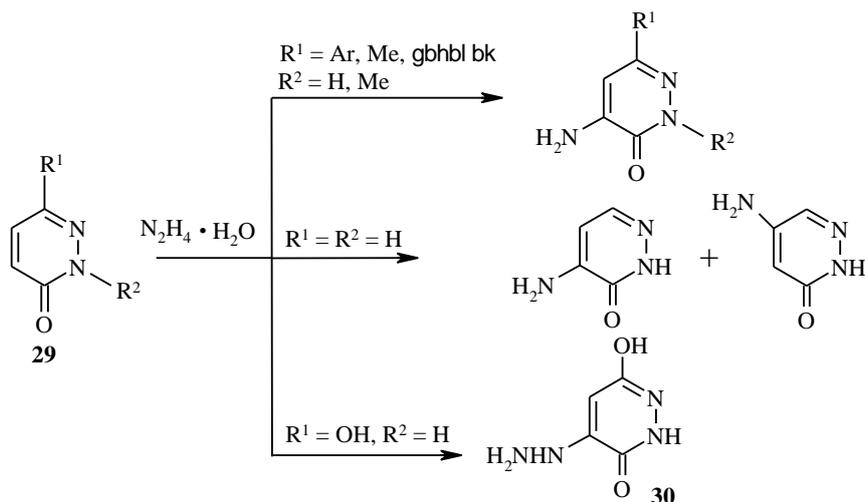
Примером VNS-реакций другого типа может служить взаимодействие 3-нитроциннолина (**26**) или 5-азациннолина (**8**) с гидроксиламином, протекающее в отличие от алкил- и ариламинов легко даже в отсутствие окислителя. Продуктами реакции являются 4-аминопроизводные **27** (выход 62%) и **28** (выход >90%) [25, 32].



Очевидно, ароматизация промежуточного σ -комплекса происходит по следующей схеме:

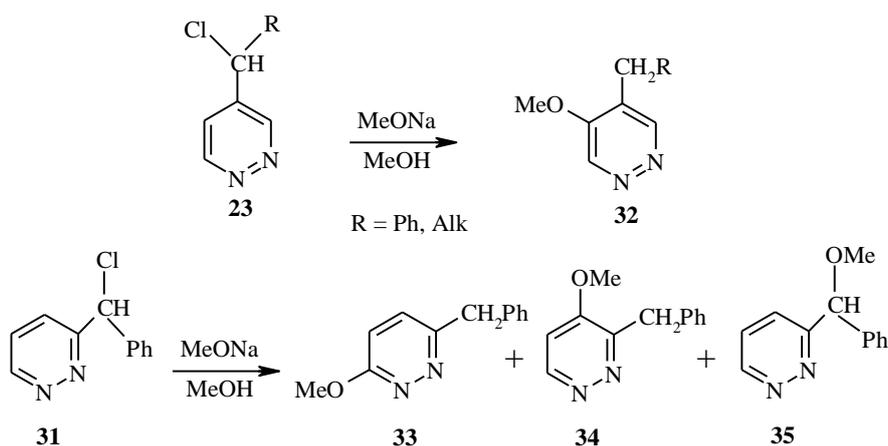


Подобным образом пиридазины **29** реагируют и с гидразингидратом, образуя соответствующие продукты с выходами 30–90%. Из незамещенного пиридазина получается смесь 4- и 5-аминопроизводных с выходами 14 и 24% соответственно. В случае гидразида малеиновой кислоты (**29**, $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$), по-видимому, реализуется классический S_N2 Ag-механизм и при содействии кислорода воздуха образуется 4-гидразинопроизводное **30** (выход 80%) [33, 34]. Однако не исключается возможность первоначального образования 4-аминопиридазина и последующего замещения аминогруппы гидразиногруппой (примеры такого гидразинолиза известны [35–37]).

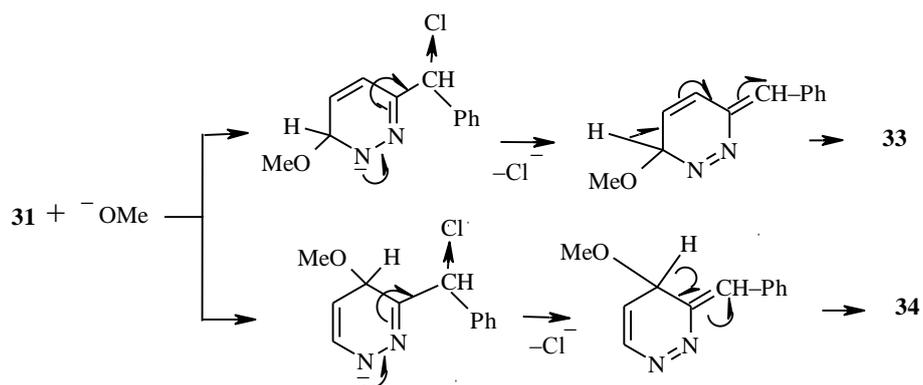


1.2. Взаимодействие с O-нуклеофилами

Пиридазины **23**, **31** при действии метилата натрия в метаноле подвергаются преимущественно викариозному нуклеофильному замещению [31, 38]. При этом реакция 4-замещенных соединений **23** с MeONa протекает селективно с образованием 5-метоксипроизводных **32** (выходы ~50%), а в случае 2-замещенных **31** получена смесь 4- и 6-метоксипроизводных **33**, **34** (выходы 22 и 15% соответственно) и 3-(α -метоксибензил)пиридазина **35** (выход 19%) [38].

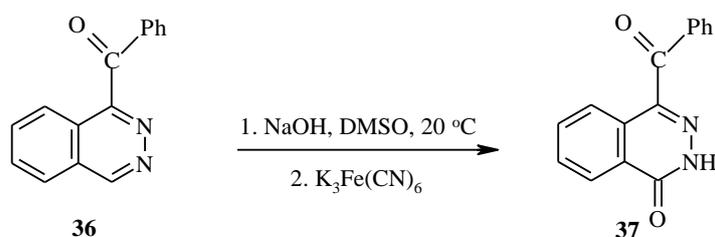


Приведенная ниже схема демонстрирует механизм образования продуктов *теле*-замещения **33** и **34**:



Аналогично протекает взаимодействие соединения **31** с этилатом и β -(диметиламино)этилатом натрия [38], а при действии на него N- и S-нуклеофилов или фенолята натрия имеет место исключительно реакция замещения галогена по S_N2 -типу [39, 40].

Описано окислительное гидроксирование 1-бензоилфалазина (**36**) щелочью в ДМСО, однако выход продукта реакции **37** составляет всего 23% [39].

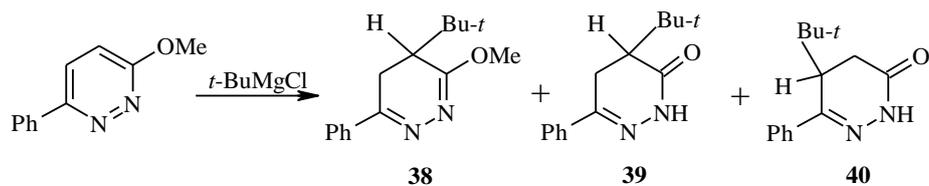


1.3. Взаимодействие с C-нуклеофилами

1.3.1. Реакции с металлоорганическими реагентами

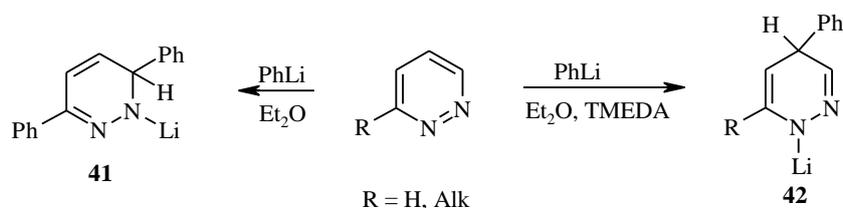
Реактивы Гриньяра и литийорганические соединения присоединяются к пиридазинам с образованием 1,4-аддуктов. Последние способны к перегруппировке в 1,2-дигидропроизводные [41–56].

3,6-Диметокси-4-*tert*-бутилпиридазин атакуется *tert*-бутилмагнийхлоридом по атому C₍₅₎ и после обработки водой образуется смесь *цис*- и *транс*-4,5-дигидроаддуктов [53, 54]. Из 3-метокси-6-фенилпиридазина в тех же условиях получается преимущественно 4-*tert*-бутил-3-метокси-6-фенил-4,5-дигидропиридазин (**38**), наряду с изомерными 4,5-дигидропиридазинонами **39**, **40** [15].



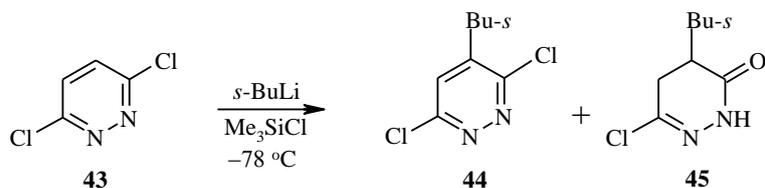
3,6-Диметоксипиридазин взаимодействует с *tert*-бутиллитием и *n*-бутиллитием с образованием соответствующих 4-замещенных 4,5-дигидропиридазинов [15].

В отличие от приведенных примеров пиридазин и 6-алкилпиридазины при действии фениллития в эфире превращаются в продукты присоединения по атому C₍₃₎ **41**, что, очевидно, связано с предварительной координацией PhLi по азатруппе N₍₂₎. Добавки N,N,N',N'-тетраметилэтилендиами на способствуют образованию C₍₄₎-аддукта **42** [47].

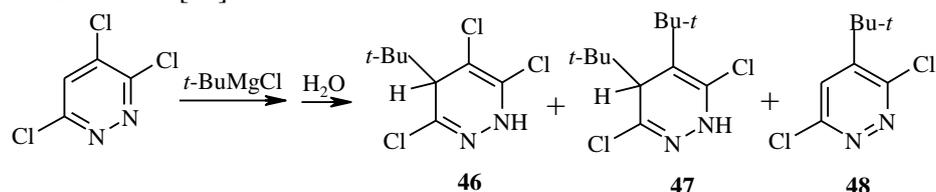


Нуклеофильное присоединение к пиридазину перфторалкиллитиевых реагентов, генерируемых *in situ* из перфторалкилиодидов и MeLi–LiBr в присутствии BF₃·Et₂O, происходит исключительно в *орто*-положение к азатруппе [56].

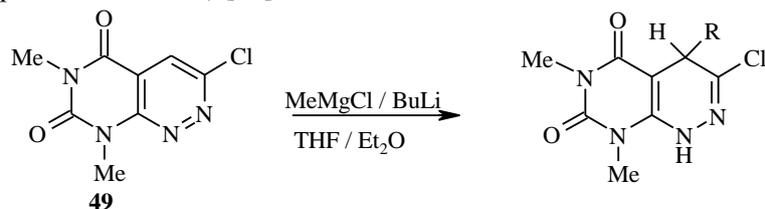
1,4-Присоединение преобладает в случае хлорпиридазинов, но реакция протекает неоднозначно. Так, 3,6-дихлорпиридазин (**43**) реагирует с *втор*-бутиллитием в присутствии триметилхлорсилана с образованием 4-*втор*-бутилпроизводного **44** и дигидропиридазинона **45** [52].

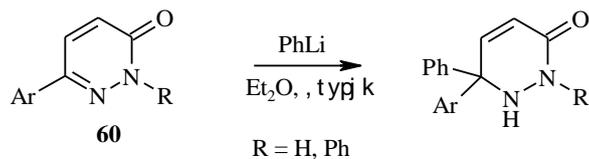


Взаимодействие 3,4,6-трихлорпиридазина с *tert*-бутилмагнийхлоридом приводит к смеси продуктов **46–48**, в которой преобладают соединения **46** и **47** [55].



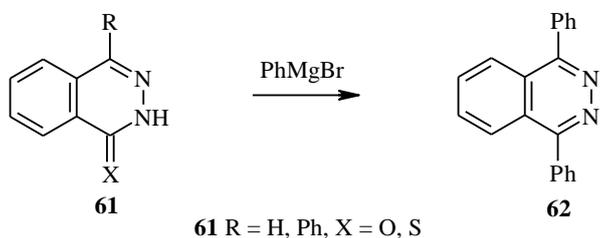
В 3-хлор-6,8-диметилпиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(6H,8H)-дионе (**49**) нуклеофильной атаке подвергается атом C₍₄₎ (при R = Me выход продукта 58%, при R = Bu – 21%) [48].





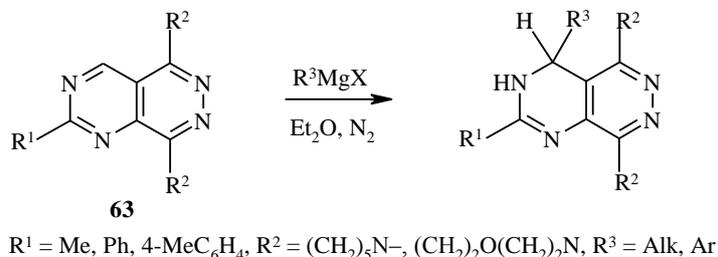
6-Арил-2,4-дифенилпиридазин-3(2H)-оны реагируют с избытком PhLi или PhMgBr с образованием 6-арил-2,3,4,6-пентафенил-1,2,3,4-тетрагидропиридазинов [49].

При взаимодействии PhMgBr с фталазинонами или фталазинтионами **61** получается 1,4-дифенилфталазин (**62**), в то время как действие PhLi приводит исключительно к 4-фенил-3,4-дигидрофталазин-1(2H)-онам (-тионам) [16].



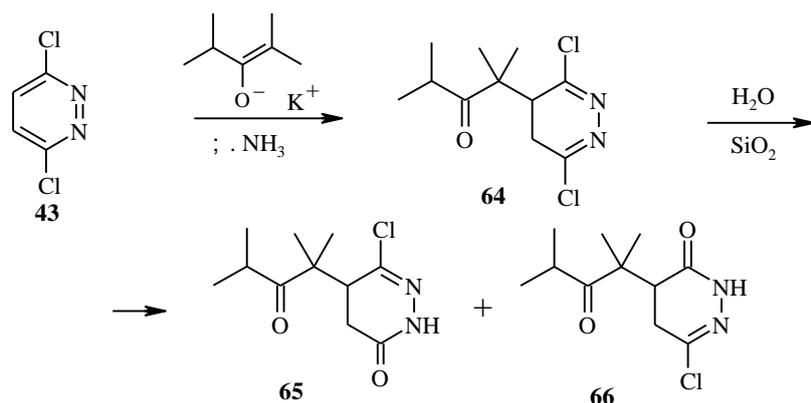
1-Замещенные фталазин-N₍₂₎-оксиды при действии металлоорганических реагентов подвергаются C₍₄₎-присоединению [16].

В пиридино[4,5-d]пиридазинах **63** более активным по отношению к магниорганическим соединениям является пиридиноновый цикл [57].



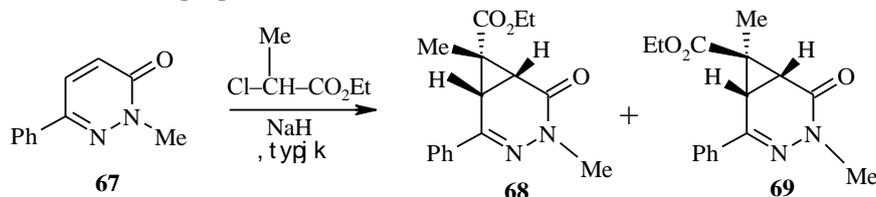
1.3.2. Реакции с енолят- и цианид-ионами

Описаны примеры взаимодействия пиридазинов с амбидентными нуклеофилами, в частности енолятами. Так, 3,6-дихлорпиридазин (**43**) реагирует с калиевым енолятом диизопропилкетона в жидком аммиаке с образованием неустойчивого дигидроаддукта **64**, который в присутствии влажного силикагеля гидролизует до изомерных хлордигидропиридазинов **65**, **66** [58].

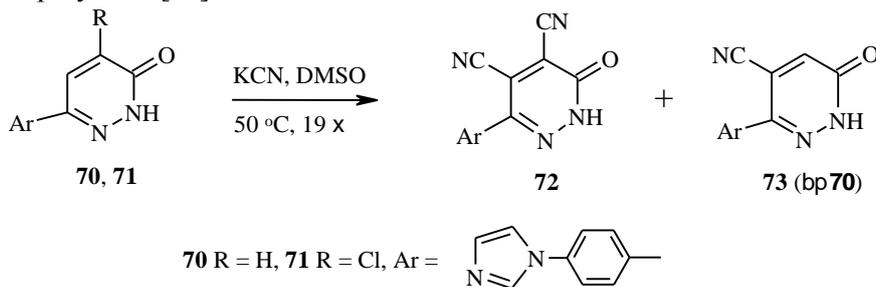


Реакционная способность соединения **43** в данном случае не вполне типична для галогенгетаренов, у которых в этих условиях чаще замещается галоген [58].

Пиридазинон **67** при действии этилового эфира 2-хлорпропионовой кислоты в присутствии гидрида натрия подвергается метилированию по связи $C_{(4)}=C_{(5)}$ с образованием конденсированных стереоизомерных циклопропанов **68**, **69** [59].

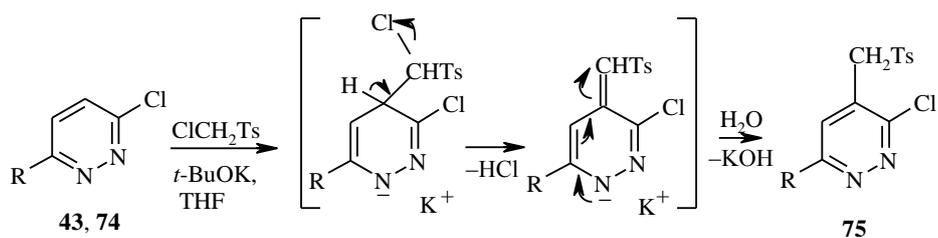


При взаимодействии пиридазин-3-она **70** и его 4-хлорпроизводного **71** с KCN в ДМСО был выделен 4,5-дицианид **72**. В случае соединения **70** наряду с основным продуктом образуется моноцианопроизводное **73** [60]. Отмечается, что это превращение протекает быстрее в присутствии кислорода и значительно медленнее в инертной атмосфере. При проведении реакции с $\text{Cu}(\text{CN})_2$ или KCN в других растворителях цианиды **72**, **73** не образуются [60].



1.3.3. VNS-реакции

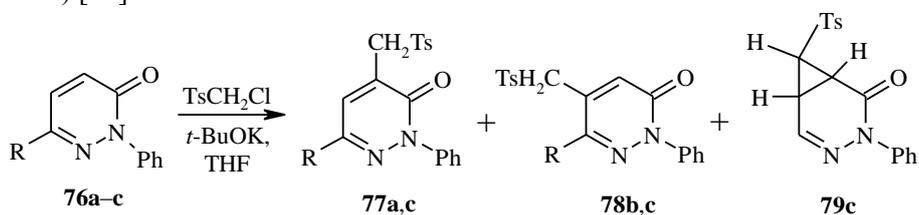
Реакция 3-хлор- (**74**) и 3,6-дихлорпиридазинов (**43**) с тозилхлорметаном в присутствии *t*-BuOK в ТГФ приводит к образованию продукта **75** (выход 37–98%), как результату замещения не атома хлора, а атома водорода в наиболее электронодефицитном положении 4 [61]. Очевидно, роль нуклеофила выполняет генерируемый *in situ* тозилхлорметильный карбанион.



43 R = Cl, **74** R = H

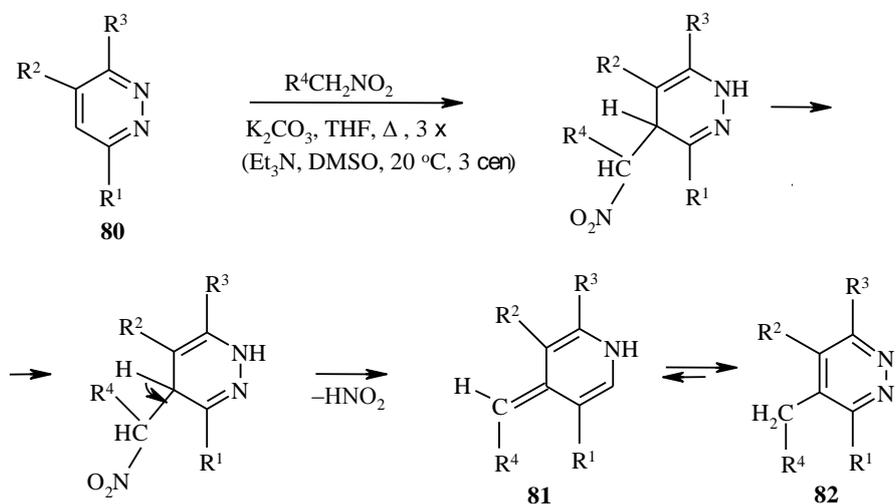
Незамещенный пиридазин не вступает в подобное превращение, предположительно, в силу его более низкой электрофильности [61].

В аналогичных условиях 6-R-пиридазины образуют с высокими выходами 4- и 5-тозилметилпроизводные **77a** (93%), **78b** (88%) соответственно [61]. Для соединения **76c** реакция протекает неоднозначно и приводит к смеси продуктов **77c–79c** (выходы 26, 12 и 15% соответственно) [61].



76–78 a R = Cl, **b** R = MeO, **c** R = H

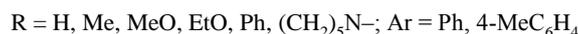
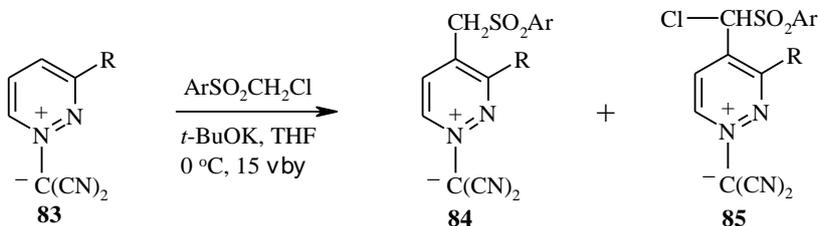
Сообщается также об алкилировании пиридазин-3,6-дионов нитроалканами в основных средах [61]. Взаимодействие пиридазинов **80** с нитрометаном или нитроэтаном в присутствии основания приводит к соответствующим 5-метил- и 5-этилпроизводным **82** (выходы 10–93%) [62].



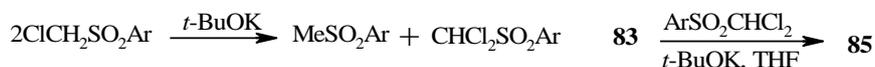
80, 81 R¹ = CO₂Me, R² = R³ = H, R⁴ = Me; R¹ = R³ = Cl, R² = CN, R⁴ = H, Me

Аналогично 4-карбоксо- и 4-этоксикарбонилпиридазин-3(2H)-оны и изомерные им пиридазин-6(1H)-оны алкилируются в положение 5 [62].

Удобным субстратом для проведения викариозного нуклеофильного замещения являются дицианметилиты пиридазиния **83**. VNS-реакция протекает здесь селективно по атому C₍₄₎ даже при наличии донорного заместителя в положении 3 и приводит к продуктам **84** (выходы 14–75%) и **85** (выходы 0–70%) [63, 64].



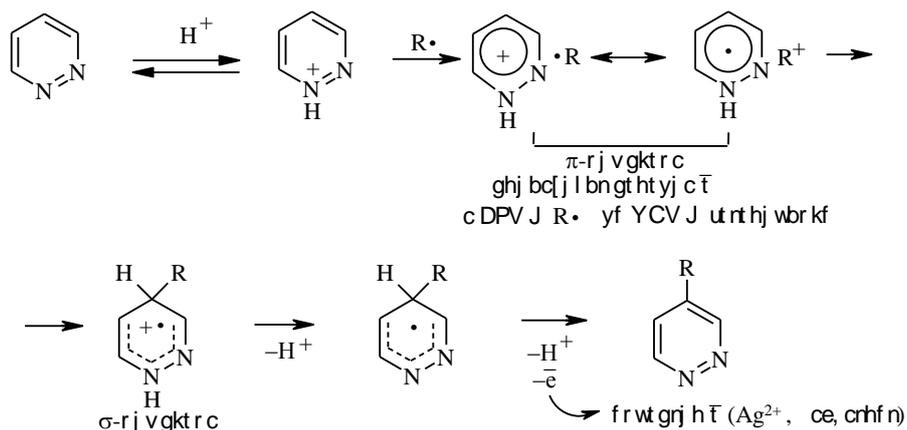
Соединение **85**, как полагают, также является продуктом викариозного нуклеофильного замещения и образуется по следующей схеме [63, 64]:



Соотношение соединений **84** и **85** зависит от заместителя R. При R = H продукт **85** преобладает, в то время как при R = EtO, Ph – не образуется вообще. Отсутствие замещения по атому C₍₆₎ объясняют его стерической затрудненностью.

1.3.4. Радикальное нуклеофильное замещение

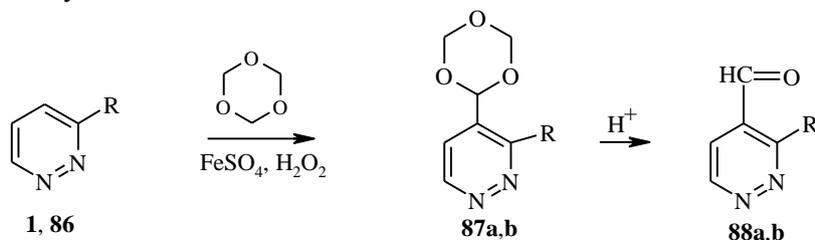
Как и большинство π-дефицитных азинов, пиридазины подвергаются гомолитическому алкилированию и ацилированию по Миниши [65]. Механизм реакции можно представить следующей схемой:



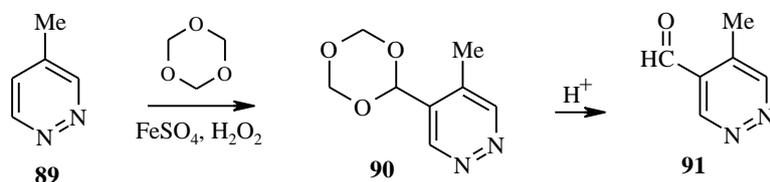
Алкильные радикалы генерируют различными методами, но наиболее эффективным является окислительное декарбоксилирование карбоновых кислот пероксисульфат-ионом, катализируемое ионами серебра. Ацильные радикалы получают в системе RCHO–FeSO₄–*t*-BuOOH–H₂SO₄.

Алкильные и ацильные радикалы имеют нуклеофильный характер, поэтому легко и весьма селективно реагируют с азинами в кислой среде.

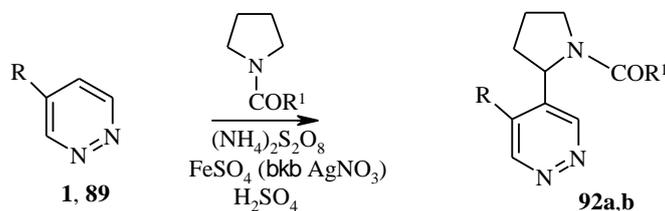
Реакции пиридазинов **1**, **86** и **89** с *s*-триоксанильными радикалами, генерируемыми из 1,3,5-триоксана под действием реагента Фентона ($\text{FeSO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$), происходят исключительно по положению 4(5) и сопровождаются образованием триоксанилпроизводных **87**, **90**, выход которых не превышает обычно 30% [66, 67]. В результате гидролиза соединений **87**, **90** получаются альдегиды **88** и **91** соответственно.



87a, 88a R = H; **86, 87b, 88b** R = Me



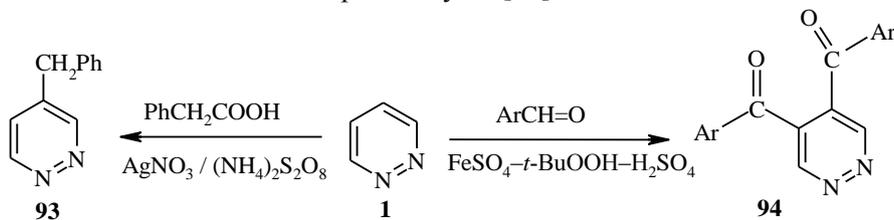
Взаимодействие пиридазина **1** и 4-метилпиридазина **89** с *N*-ацил-2-пирролидинильными радикалами приводит к образованию соединений **92a,b** [17, 68].



92 a R = H; **89, 92b** R = Me

В 3-метилпиридазине **86** в аналогичных условиях происходит замещение водорода как при атоме $\text{C}_{(4)}$, так и $\text{C}_{(5)}$ [17].

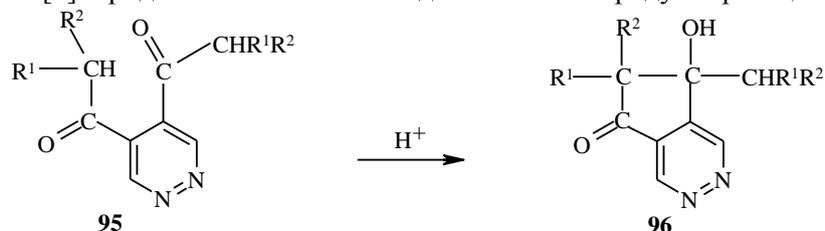
Взаимодействие пиридазинов с метильными радикалами, генерируемыми из уксусной кислоты, характеризуется низкой региоселективностью [74], напротив, гомолитическое бензилирование пиридазина **1** приводит исключительно к 4-бензилпиридазину **93** [69].



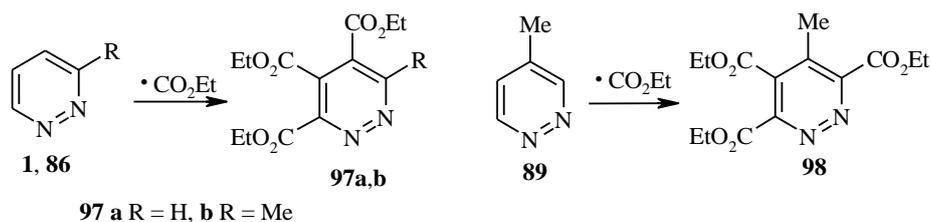
Ar = Ph; 4-MeOC₆H₄; 3,4-Me₂C₆H₃

Ароильные радикалы также атакуют положения 4(5) пиридазина **1**, при этом с выходами 55–75% образуются дикетоны **94** [69, 70]. 4-Метил- и 4-этоксикарбонилпиридазины в тех же условиях образуют 5-моноароил-производные [71–73].

Реакция пиридазина **1** с алифатическими ацильными радикалами приводит к 4,5-диацилпроизводным **95**, которые самопроизвольно подвергаются внутримолекулярной альдольной конденсации с образованием циклопента[*d*]пиридазина **96** в качестве единственного продукта реакции [71].



Нуклеофильная атака этоксикарбонильного радикала мало избирательна, поскольку введение акцепторной группы CO₂Et в пиридазиновое ядро способствует дальнейшему нуклеофильному замещению. Так, при действии на пиридазин **1**, 3- и 4-метилпиридазины **86** и **89** этилпирувата в условиях реакции Миниши образуются тризамещенные **97**, **98** [75].

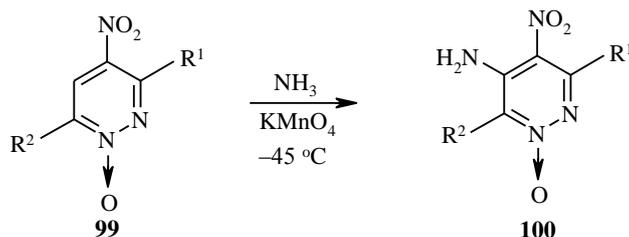


В двухфазной системе H₂O–CH₂Cl₂ 4-алкилпиридазины подвергаются монозамещению по атому C₍₅₎ [75, 76], пиридазин **1** и 3-метилпиридазин **86** образуют 4,5-пиридазиндикарбоксилаты [76].

2. Нуклеофильное замещение атомов водорода в пиридазин-N-оксидах

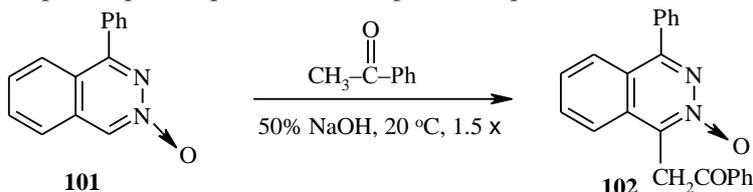
2.1. Классические реакции присоединения–отщепления (S_N2 Ar)

Взаимодействие N₍₁₎-оксидов 4-нитропиридазинов **99** с аммиаком и KMnO₄ приводит к 5-аминопиридазинам **100**, выходы которых составляют 50–75 % [77]. N-Оксидная группа не принимает видимого участия в реакции и остается неизменной.



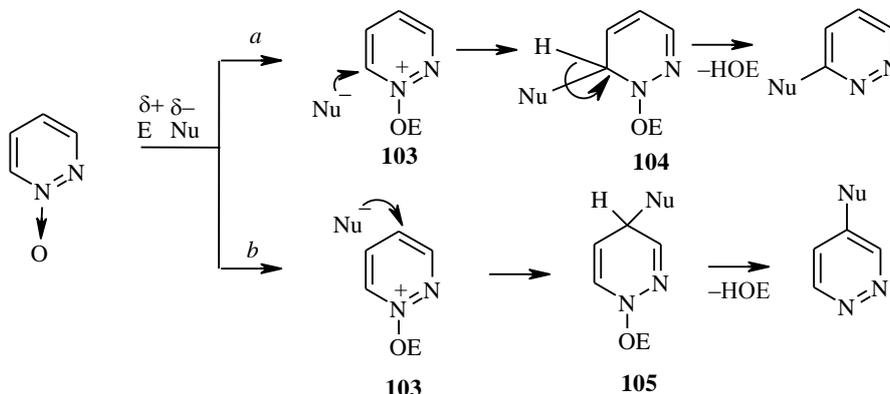
99, 100 R¹, R² = H, Ph, MeS, MeO

4-Фенилфталазин-2-оксид **101** реагирует с ацетофеноном в водно-щелочном растворе с образованием 1-фенацилпроизводного **102** [78].



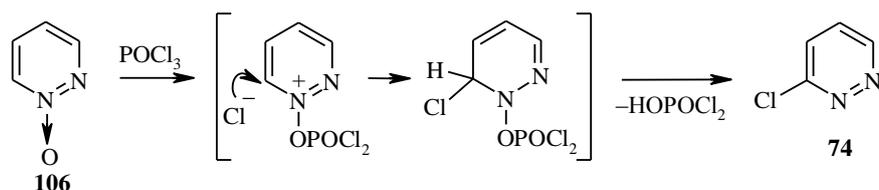
2.2. Реакции нуклеофильного замещения водорода с участием N-оксидной функции

Нуклеофильное замещение водорода в пиридазин-1-оксидах, сопровождающееся потерей оксидной группы, осуществляется по одному из представленных ниже направлений:

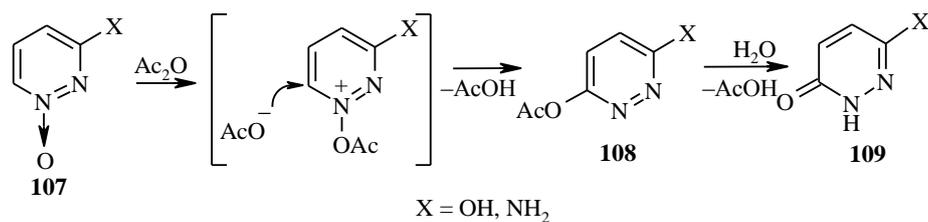


В обоих случаях реакция протекает через промежуточный катион **103**, который далее присоединяет нуклеофил. Аддукты **104**, **105** ароматизируются с отщеплением частицы HOE. Таким образом, процесс не требует внешнего окислителя, роль которого, в определенном смысле, выполняет N-оксидная функция. Путь *a* реализуется в случае незамещенных по атому C₍₆₎ субстратов, путь *b* – при занятом α-положении. Типичными превращениями подобного рода являются галогенирование N-оксидов хлорокисью фосфора и перегруппировка Катады, проходящая под действием ангидридов карбоновых кислот и дающая пиридазин-3-оны.

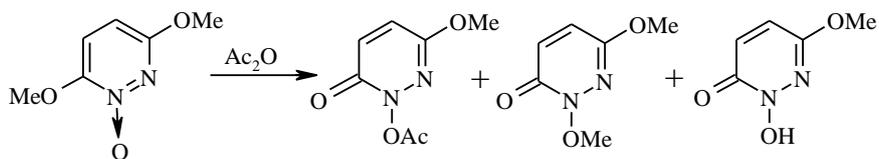
Обработка пиридазин-1-оксида (**106**) хлорокисью фосфора приводит к 3-хлорпиридазину (**74**) [14]. В тех же условиях из 3-метокси- и 3,6-диметилпиридазин-1-оксидов образуются 6-хлор- и 4-хлорпроизводные соответственно [14].



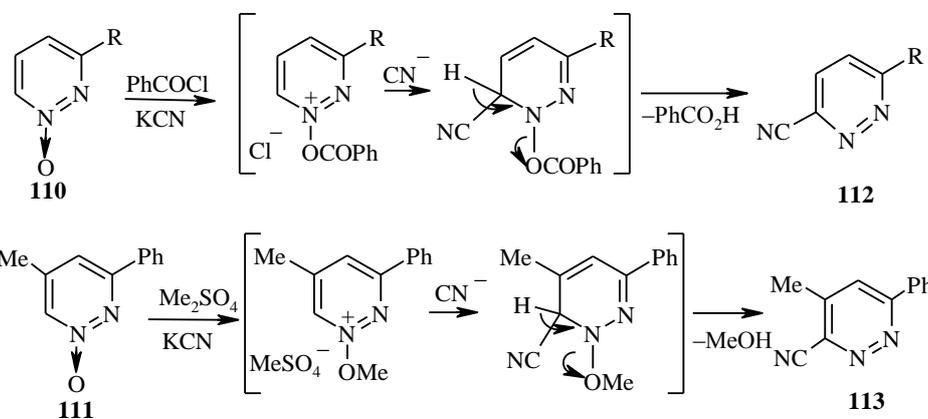
N-Оксиды **107** при кипячении в уксусном ангидриде и последующем гидролизе первоначально образующихся ацетоксипроизводных **108** трансформируются в пиридазины **109** [14].



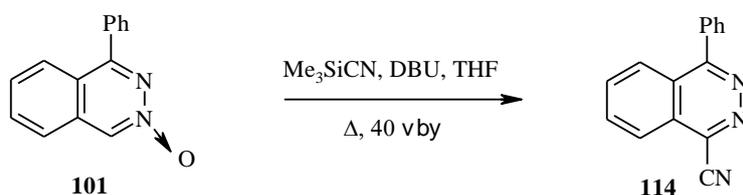
При наличии в α -положении к N-оксидной функции метильной, алкоксильной групп или атома галогена реакция протекает неоднозначно, приводя к сложной смеси продуктов нуклеофильного замещения и гидролиза [14].



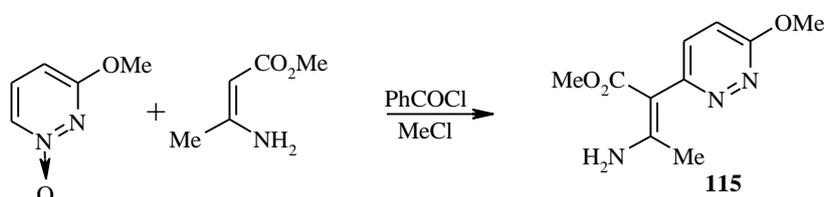
Удобным способом введения цианогруппы в гетерокольцо является реакция N-оксидов с цианид-ионом в присутствии ацилирующих или алкилирующих средств. Так, взаимодействие пиридазиноксидов **110**, **111** с цианид-ионом и бензоилхлоридом (или диметилсульфатом) приводит к образованию 3-цианопиридазинов **112**, **113** [14].



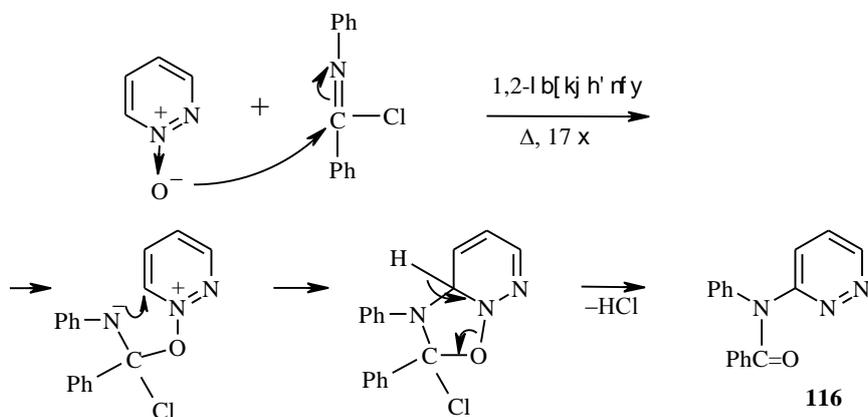
Фталазиноксид (**101**) при обработке триметилсилилцианидом с выходом 76% превращается в нитрил **114**. Реакция протекает в условиях межфазного катализа [79].



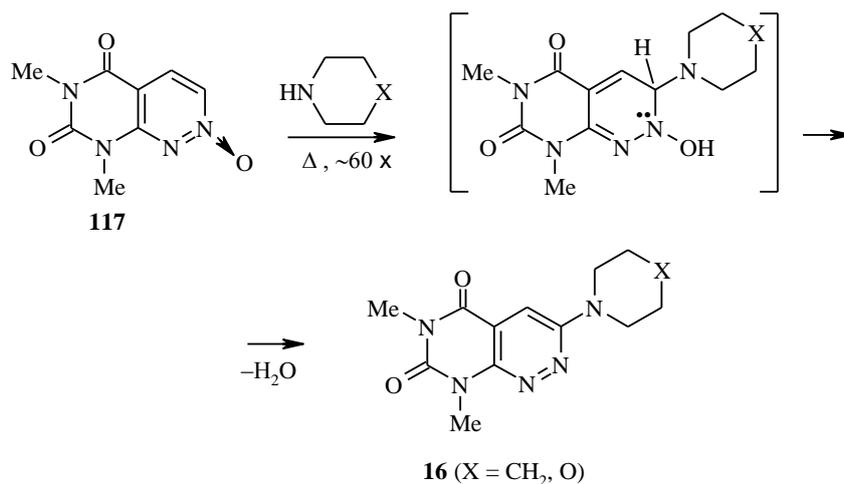
Аналогично в пиридазиновое кольцо могут быть введены и другие заместители. Так, 3-метоксипиридазин-1-оксид реагирует с метиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты в присутствии бензоилхлорида, образуя α -(6-метокси-3-пиридазинил)- β -аминокротоонат (**115**) с выходом 48% [80].



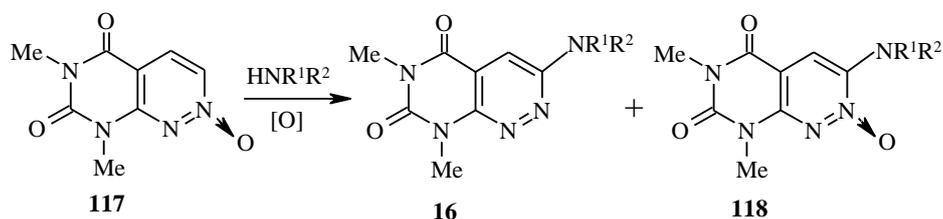
При действии на пиридазин-1-оксид N-фенилбензиимилоилхлорида с выходом 18% получен 3-(N-бензоиланилино)пиридазин (**116**). Имилоилхлорид одновременно выполняет роль алкилирующего средства и нуклеофила; реакция, как полагают, протекает по следующей схеме [81]:



При длительном кипячении $N_{(2)}$ -оксида 6,8-диметилпиримидо[4,5-*c*]-пиридазин-5,7(6H,8H)-диона (**117**) в избытке пиперидина и морфолина образуются 3-пиперидино- и 3-морфолинопроизводные **16** с выходом 42 и 36% соответственно [82]. Соединение **117** не реагирует с алкаминами при комнатной температуре.

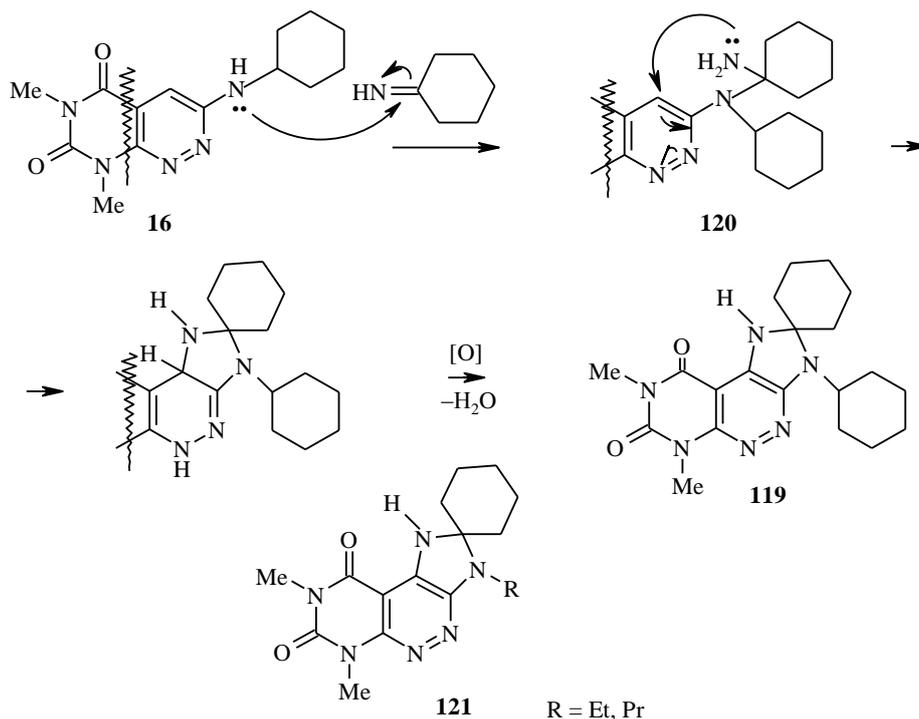


Известно, что нуклеофильное замещение атома водорода в азин-N-оксидах ускоряется при добавлении окислителя [6], причем в этом случае возможно сохранение N-оксидной функции. Действительно, взаимодействие N-оксида **117** с алкаламидами в присутствии KMnO_4 или $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$, хотя и протекает с образованием трудноразделимой смеси 3-аминопроизводных **16** и **118** (суммарный выход 50–68 %), последние в ней в большинстве случаев преобладают [82].



R^1, R^2 : H, H; H, Me; H, Et; HPr; H, PhCH_2 ; Me, Me; H, C_6H_{11} ; $(\text{CH}_2)_5$; $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$

В случае циклогексиламина наряду с соответствующими аминами **16** и **118** с выходом 5% образуется имидазолин **119** (А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский, Д. В. Беседин, неопубликованные результаты). По-видимому, в ходе превращения **117**→**119** 3-аминопроизводное **16** [$\text{R}^1\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$] взаимодействует с циклогексанониминном, образующимся *in situ* в результате окисления циклогексиламина. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака аминогруппы интермедиата **120** по атому $\text{C}_{(4)}$ пиридазинового кольца приводит к спироциклическому продукту **119**.

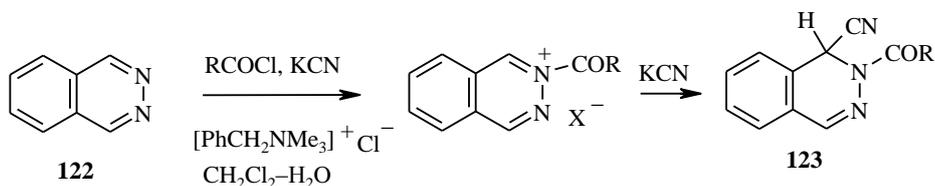


Экспериментальным подтверждением предложенного механизма служит синтез спиранов **119**, **121** действием циклогексиламина на заведомые амины **16** ($R^1R^2 = H, Et; H, Pr; (CH_2)_5$, $NR^1R^2 =$ циклогексиламино) в тех же условиях.

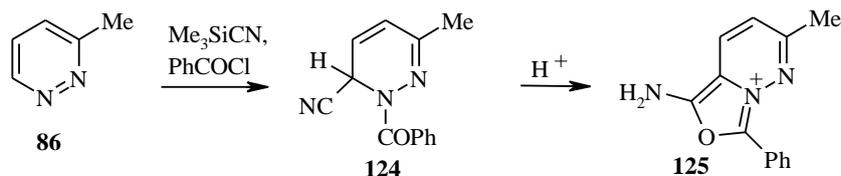
3. Взаимодействие пиридазиниевых катионов с нуклеофилами

3.1. Реакция Райссерта

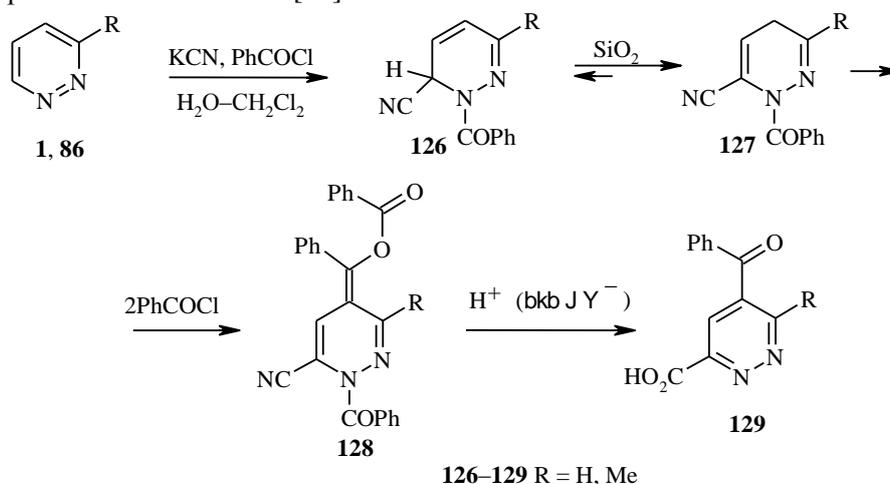
Конденсированные пиридазины с трудом вступают в реакцию Райссерта в классических условиях [83, 84]. Однако в присутствии катализатора фазового переноса фталазин **122** гладко взаимодействует с цианидом калия и ацилхлоридами, образуя аддукты **123** [85, 86].



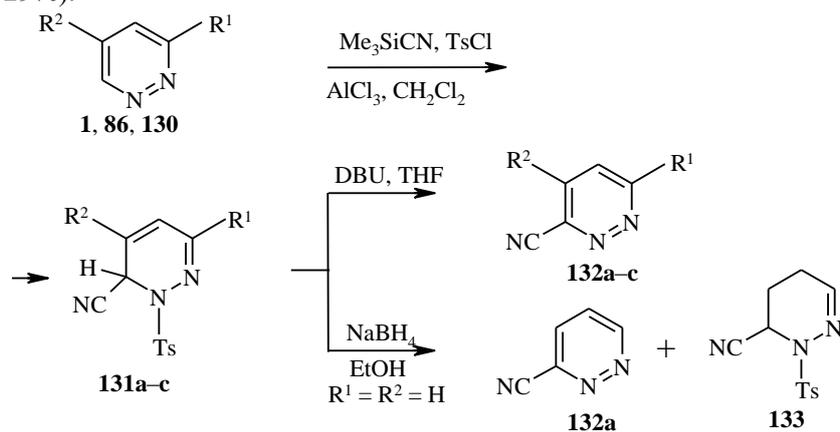
Интересно, что моноциклические пиридазины также вступают в эту реакцию [87–89]. 3-Метилпиридазин **86** при обработке триметилсилилцианидом и свежеперегнанным бензоилхлоридом образует соединение Райссерта **124** (выход 41%) [87]. При использовании неперегнанного бензоилхлорида, содержащего примеси воды и HCl, был выделен продукт дальнейшей циклизации соединения **124** – соль оксазолопиридазиния **125** [87].



Взаимодействие пиридазинов **1** и **86** с KCN и бензоилхлоридом в системе вода–CH₂Cl₂ осложнено изомеризацией первоначально образующегося соединения Райссера. 2,3-Дигидроаддукт **126** практически полностью таутомеризуется на силикагеле в 2,5-дигидропроизводное **127**. Последнее подвергается дальнейшему двойному бензоилированию с образованием эфира енола **128**, гидролиз которого приводит к 5-бензоилпиридазин-3-карбоновой кислоте **129** [88].



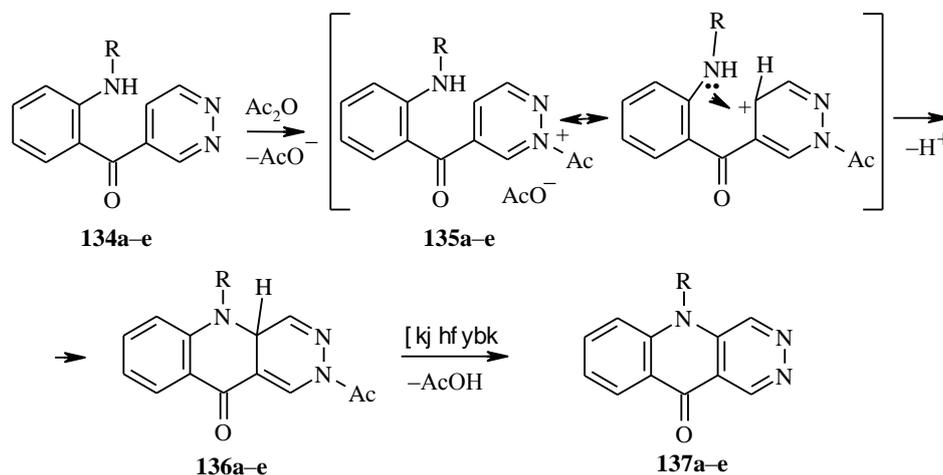
Полученные из соединений **1**, **86**, **130** нормальные аддукты Райссера **131** под действием DBU превращаются в 3-цианопиридазины **132a–c** с хорошими выходами [88]. При действии на соединение **131a** NaBH₄ образуется смесь нитрила **132a** (выход 29%) и тетрагидропиридазина **133** (выход 29%).



130 R¹ = H, R² = Me; **131**, **132 a** R¹ = R² = H, **b** R¹ = Me, R² = H, **c** R¹ = H, R² = Me

3.2. Другие реакции

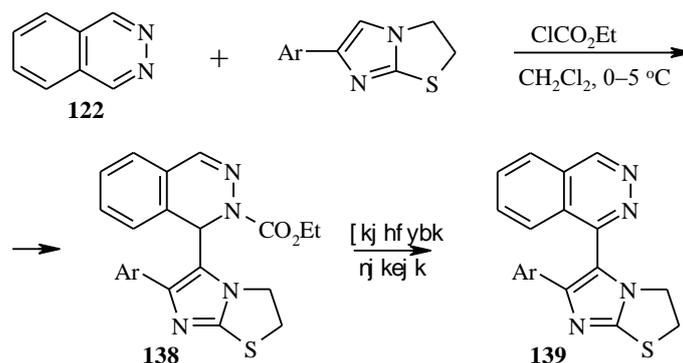
Соли N-ацилпиридазиния легко реагируют и с другими типами нуклеофилов, давая продукты замещения атомов водорода. Так, при нагревании 4-(*o*-алкиламинобензоил)пиридазинов **134a–e** в уксусном ангидриде с выходами 44–51% образуются 2-ацетилдигидродиазаакридоны **136a–e** (очевидно, через интермедиаты **135a–e**), которые далее могут быть окислены хлоранилом до соединений **137a–e** (выходы 29–37%) [90, 91]:



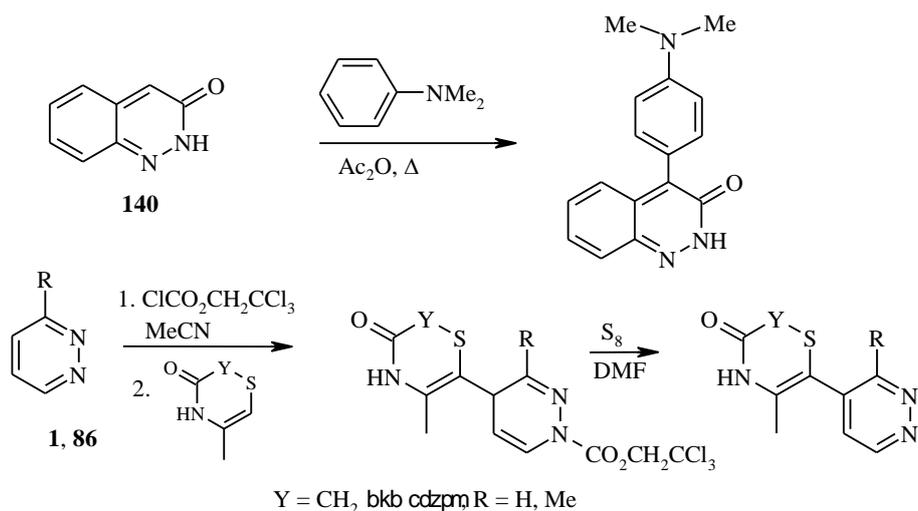
134–137 a R = Bu, **b** R = PhCH₂, **c** R = (CH₂)₂OH, **d** R = CH₂CH(OMe)₂, **e** R = CH₂-CH=CH₂

Диазаакридоны **137** могут быть получены с выходами 81–88% нагреванием заведомо приготовленной соли **135** в 0.1 N растворе NaOH в присутствии кислорода воздуха.

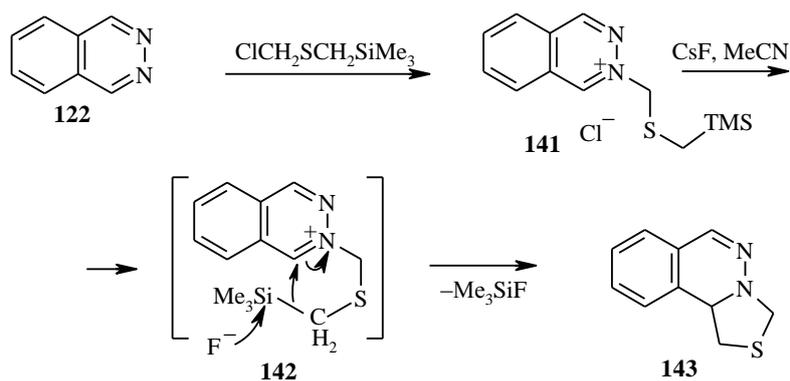
Предварительное N-ацилирование позволяет осуществлять в мягких условиях замещение атома водорода остатками нейтральных C-нуклеофилов. Например, фталазин (**122**) присоединяет 6-арил-2,3-дигидроимидазо-[2,1-*b*]тиазол в присутствии хлоругольного эфира. Аддукт **138** (выход 62%) может быть окислен хлоранилом до соединения **139** (выход 32%) [92].



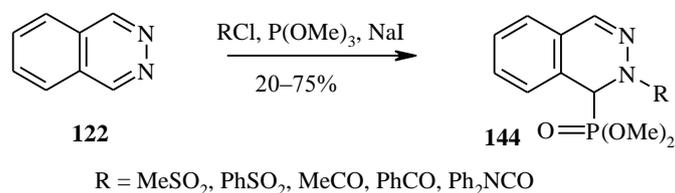
Подобный подход позволяет C-арилировать также циннолон (**140**) [93], пиридазин (**1**) и 3-метилпиридазин (**86**) [94, 95].



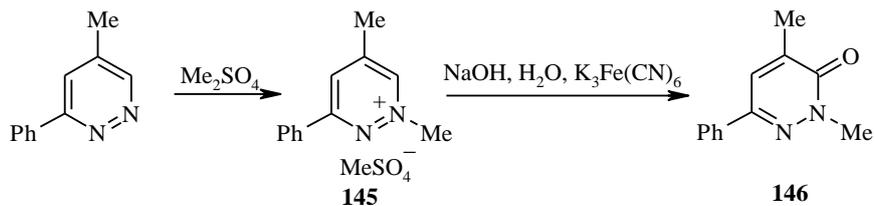
Кватернизация фталазина (**122**) хлорметил(триметилсилилметил)сульфидом с последующей обработкой полученной с выходом 96% четвертичной соли **141** фторидом цезия приводит к образованию с выходом 92% тиазолино[4,3-*a*]фталазина (**143**) [96].



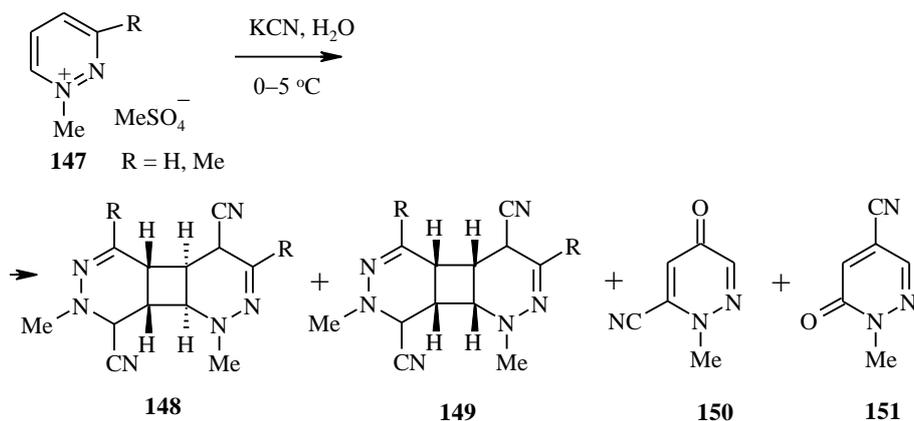
Редкий пример введения Р-нуклеофила в пиридазиновое кольцо описан в работе [97]. Фталазин (**122**) реагирует с триметилфосфитом и ацилхлоридами в присутствии иодида натрия, образуя в результате последовательно протекающих реакций Райссера и Арбузова диметилфосфорильные аддукты **144**:



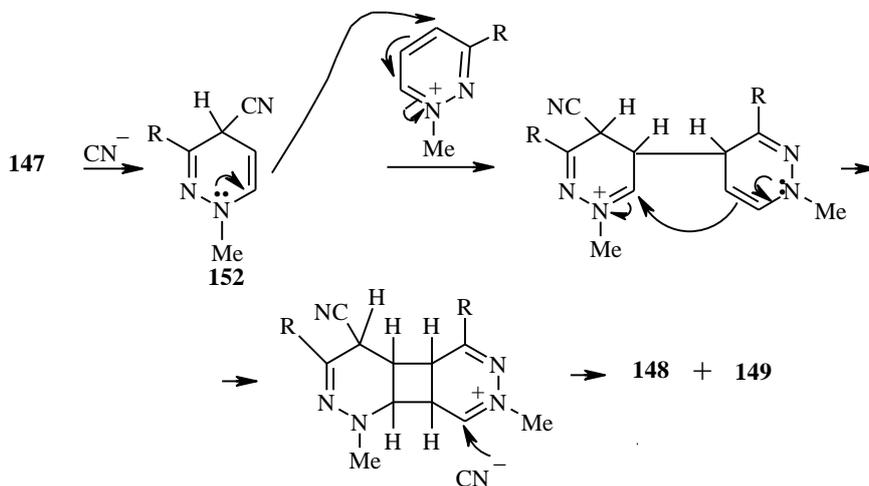
Соли пиридазиния **145** вступают в реакцию Деккера, однако, продукт окислительного гидроксирования – пиридазинон **146** получается лишь с выходом 22% [98].



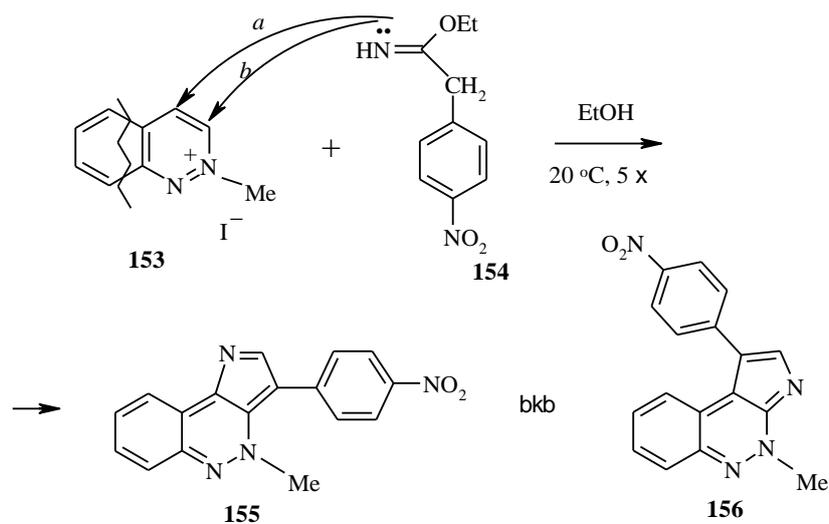
Соли 1-метилпиридазиния **147** циклодимеризуются в присутствии цианид-иона в водном растворе. При этом наряду с димерами **148** (выходы 10–20%), **149** (выходы 2–5%) с выходами менее 2% выделены пиридазины **150**, **151** [99, 100].



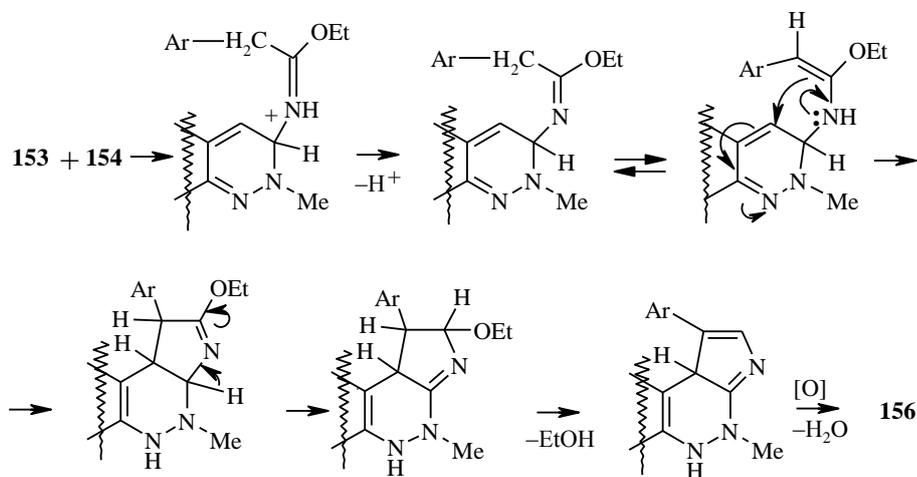
Механизм образования димеров **148**, **149**, предположительно, включает нуклеофильную атаку райссертовского аддукта **152** на исходный катион и последующую внутримолекулярную циклизацию, как показано на схеме:



При обработке иодида 2-метилциннолина (**153**) иминоэфиром **154** с выходом 68% образуется пирролоциннолин [101], для которого авторы не решились выбрать одну из двух возможных структур (**155** или **156**). По нашему мнению, структура **156** более вероятна, так как положение 3 в ионе 2-метилциннолина более электронодефицитно и поэтому иминный атом азота на первой стадии, вероятно, атакует именно его.



Механизм этой интересной реакции, в которой иминоэфир **154** выступает как бифункциональный нуклеофил, можно представить приведенной ниже схемой. Роль окислителя, скорее всего, играет кислород воздуха, хотя нельзя исключить, что дегидрирующим агентом является и иминоэфир (за счет нитрогруппы), который берется в избытке.



1-Метил-3,6-бис(диметиламино)пиридазинийид присоединяет реактив Гриньяра по атому C₍₄₎ [102].

Заключение

Рассмотренные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что пиридазинам свойственны практически все типы S_N^H -реакций, встречающихся в ряду других азинов. В то же время специфика некоторых пиридазиновых систем, в особенности конденсированных, заключается в повышенной склонности к реакциям множественного нуклеофильного замещения водорода. Среди последних по препаративной и теоретической значимости выделяются тандемные $S_N^H - S_N^H$ -реакции, протекающие под действием бифункциональных нуклеофилов и позволяющие в один прием аннелировать к пиридазиновому ядру другие гетерокольца. Исследование этих превращений в будущем представляется весьма перспективным и интересным, равно как и поиск других гетероциклических субстратов, способных проявлять подобную реакционную способность.

Работа частично выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 01-03-32338).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, 2000.
2. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, *Аминирование гетероциклов по Чичибабину*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 1971.
3. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, В. Н. Доронькин, *Успехи химии*, **47**, 1933 (1978).
4. С. К. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **44**, 1 (1988).
5. X. ван дер Плас, *XTC*, 1011 (1987).
6. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Acad. Press, San Diego etc., 1994.
7. F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1748 (1934).
8. F. W. Bergstrom, *J. Org. Chem.*, **3**, 424 (1938).
9. F. Fischer, *Ann.*, 147 (1886).
10. G. Heinisch, H. Frank, *Progr. Med. Chem.*, Elsevier, Amsterdam, **27**, 1 (1990).
11. G. Heinisch, H. Frank, *Progr. Med. Chem.*, Elsevier, Amsterdam, **29**, 141 (1992).
12. M. Tišler, B. Stanovnik, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **9**, 211 (1968).
13. M. Tišler, B. Stanovnik, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **24**, 363 (1979).
14. M. Tišler, B. Stanovnik, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **49**, 385 (1990).
15. M. Tišler, B. Stanovnik, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. A. R. Katritzky, Elsevier, Amsterdam, 1984, **3B**, 1.
16. W. J. Coates, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. A. R. Katritzky, Elsevier, Amsterdam, 1996, **6**, 1.
17. G. Heinisch, *Heterocycles*, **26**, 481 (1987).
18. G. Heinisch, *Bull. Soc. chim. belg.*, **101**, 579 (1992).
19. N. Haider, G. Heinisch, *Heterocycles*, **35**, 519 (1993).
20. N. Haider, G. Heinisch, *Acta Pharm. Hung.*, Suppl., 47 (1996).
21. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, 59.
22. H. Hara, H. C. van der Plas, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1285 (1982).
23. J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 682 (1972).
24. A. T. M. Marcelis, H. Tondyes, H. C. van der Plas, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 831 (1988).
25. М. Ф. Будыка, П. Б. Терентьев, А. Н. Кост, *XTC*, 1554 (1977).
26. D. B. Paul, H. J. Rodda, *Austral. J. Chem.*, **22**, 1745 (1969).
27. А. В. Гулевская, Д. В. Беседин, А. Ф. Пожарский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1161 (1999).

28. D. V. Besedin, A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii, *Mendeleev Commun.*, 150 (2000).
29. A. V. Gulevskaya, D. V. Besedin, A. F. Pozharskii, Z. A. Starikova, in press.
30. Н. А. Булучевская, А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский, неопубликованные результаты.
31. G. Heinisch, R. Waglechner, *Monatsh. Chem.*, **115**, 1171 (1984).
32. H. E. Baumgarten, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5109 (1955).
33. B. Singh, *Heterocycles*, **22**, 519 (1984).
34. W. J. Coates, A. McKillop, *Heterocycles*, **29**, 1077 (1989).
35. J. A. Elvidge, J. A. Pickett, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1483 (1972).
36. S. Alazawe, J. A. Elvidge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 696 (1974).
37. W. J. Coates, A. McKillop, *Heterocycles*, **35**, 1313 (1993).
38. G. Heinisch, T. Huber, *Lieb. Ann.*, 19 (1992).
39. T. Higashino, M. Takemoto, K. Tanji, C. Iijima, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4193 (1985).
40. G. Heinisch, T. Huber, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1787 (1989).
41. L. Avellen, I. Crossland, K. Lund, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 2104 (1967).
42. L. Avellen, I. Crossland, K. Lund, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 1887 (1969).
43. F. G. Baddar, M. H. Nosseir, N. L. Doss, N. N. Messiha, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1091 (1972).
44. I. Crossland, H. Kofod, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 751 (1970).
45. I. Crossland, E. Kelstrup, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 1669 (1968).
46. A. K. Fateen, N. A. K. Shams, *J. Chem. U. A. R.*, **11**, 301 (1968).
47. R. E. van der Stoel, H. C. van der Plas, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **97**, 116 (1978).
48. А. В. Гулевская, В. В. Горюненко, А. Ф. Пожарский, *XTC*, 1113 (2000).
49. A. K. Fateen, A. H. Moustafa, A. M. Kadah, N. A. Shams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 457 (1980).
50. C. Kashima, A. Katoh, M. Fukasawa, Y. Omote, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 927 (1985).
51. F. G. Baddar, A. El-Habashi, A. K. Fateen, *J. Chem. Soc.*, 3342 (1965).
52. V. D. Piaz, A. Capperucci, *Synlett*, 762 (1998).
53. I. Crossland, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 3257 (1972).
54. I. Crossland, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 4183 (1972).
55. I. Crossland, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 2700 (1968).
56. H. Uno, S. Okada, H. Suzuki, *Tetrahedron*, **47**, 6231 (1991).
57. S. Vurugo, S. Kikuchi, Pat. USA No. № 3880850, 1976; *РЖХим*, 70211П (1976).
58. D. R. Carver, T. D. Greenwood, J. S. Hubbard, A. P. Komin, Y. P. Sachdevo, *J. Org. Chem.*, **48**, 1180 (1983).
59. G. Leclerc, C. G. Wermuth, *Bull. Soc. Chim. France*, 2468 (1969).
60. E. W. Badger, W. H. Moos, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1515 (1986).
61. A. Ostrowicz, S. Baloniak, M. Makosza, A. Rykowski, *Tetrah. Lett.*, **33**, 4787 (1992).
62. M. Yanai, S. Takeda, M. Nishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1856 (1977).
63. T. Itoh, Y. Matsuya, K. Nagata, M. Okada, A. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2067 (1995).
64. T. Itoh, Y. Matsuya, K. Nagata, M. Miyazaki, N. Tsutsumi, A. Ohsawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1637 (1998).
65. F. Minisci, *Synthesis*, 1 (1973).
66. G. Gardini, *Tetrah. Lett.*, 4113 (1972).
67. G. Heinisch, I. Kirchner, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1501 (1980).
68. G. Heinisch, A. Jentzsch, I. Kirchner, *Tetrah. Lett.*, 619 (1978).
69. G. Heinisch, G. Lötsh, *Heterocycles*, **22**, 1395 (1984).
70. G. Heinisch, A. Jentzsch, M. Pailer, *Monatsh. Chem.*, **105**, 648 (1974).
71. M. Braun, G. Hanel, G. Heinisch, *Monatsh. Chem.*, **109**, 63 (1978).
72. G. Heinisch, R. Waglechner, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1727 (1984).
73. G. Heinisch, I. Kirchner, *Monatsh. Chem.*, **110**, 365 (1979).
74. G. Heinisch, I. Kirchner, I. Kurzmann, G. Lötsh, R. Waglechner, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **316**, 508 (1983).
75. G. Heinisch, G. Lötsh, *Tetrahedron*, **41**, 1199 (1985).
76. G. Heinisch, *Free Radicals in Synthesis and Biology*, Ed. F. Minisci, Kluwer Acad. Publ., 1989, 71.
77. H. Tondyes, H. C. van der Plas, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 621 (1986).
78. E. Hayashi, E. Ohishi, *Yakugaku Zasshi*, **87**, 940 (1967) (цит. по [6]).

79. A. Miyashita, T. Kawashima, C. Iijima, T. Higashino, *Heterocycles*, **33**, 211 (1992).
80. M. Iwao, T. Kuraishi, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1425 (1978).
81. R. A. Abramovitch, R. B. Rogers, G. M. Singer, *J. Org. Chem.*, **40**, 41 (1975).
82. Д. В. Беседин, А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский, *XTC*, 1403 (2000).
83. B. S. Uff, R. C. Budhram, *Heterocycles*, **6**, 1789 (1977).
84. F. D. Popp, J. M. Wefer, C. W. Klinouski, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 879 (1968).
85. B. S. Uff, R. C. Budhram, *Synthesis*, 206 (1978).
86. J. Esguerra, J. Alvares-Builla, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 917 (1988).
87. S. Veeraraghavan, D. Bhattacharjee, F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 443 (1981).
88. W. Dostal, G. Heinisch, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1543 (1985).
89. W. Dostal, G. Heinisch, *Heterocycles*, **24**, 793 (1986).
90. M. Grabenwöger, N. Haider, G. Heinisch, *Lieb. Ann.*, 481 (1989).
91. N. Haider, G. Heinisch, *Heterocycles*, **35**, 519 (1993).
92. S. Shilcrat, I. Lantos, M. McGuire, L. Pridgeon, L. Davis, D. Eggleston, D. Staiger, L. Webb, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1663 (1993).
93. Е. О. Сидоров, Автореф. дис. канд. хим. наук, Свердловск, 1975.
94. H. Yamazaki, H. Harada, K. Matsuzaki, K. Yoshioka, M. Takase, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2243 (1987).
95. H. Yamazaki, H. Harada, K. Matsuzaki, K. Yoshioka, M. Takase, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 45 (1990).
96. A. Hosomi, S. Hayashi, K. Hoashi, Y. Tominaga, *J. Org. Chem.*, **52**, 4423 (1987).
97. I. Takeuchi, Y. Hamada, K. Hatano, Y. Kurono, T. Yashiro, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1504 (1990).
98. G. Leclerc, C. G. Wermuth, *Bull. Soc. Chim. France*, 1752 (1971).
99. H. Igeta, T. Tsuchiya, C. Kanero, *Tetrah. Lett.*, **30**, 2883 (1971).
100. С. Канеко, Т. Тsuchiya, Н. Igeta, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1764 (1973).
101. О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, Л. М. Наумова, А. И. Резвухин, Н. А. Клюев, *XTC*, 1549 (1981).
102. E. Kelstrup, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 1797 (1969).

Ростовский государственный университет,
Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: APozharskii@chimfak.rsu.ru

Поступило в редакцию 23.05.2001