

К. И. Кобраков, А. Г. Ручкина, И. И. Рыбина

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА  
ГИДРАЗИНОПИРИДИНОВ

(ОБЗОР)

В работе обобщены данные по синтезу гидразинопиридинов, их свойствам и применению в различных областях за последние 30 лет.

**Ключевые слова:** биологически активные производные пиридина, гетерилпиридины, гидразинопиридин, гидразоны гидразинопиридинов, пиридилсодержащие азокрасители, соли пиридилдiazония, гетероциклизация.

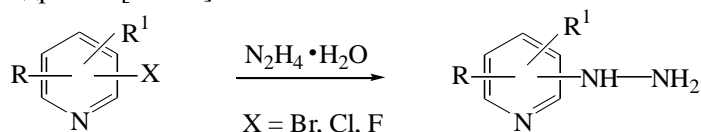
Гидразинопиридины общей формулы  $Ry-NH-NH_2$  активно исследуются в качестве предшественников в синтезе препаратов, обладающих биологической активностью. Наличие в молекуле высоко реакционно-способной гидразиновой группы позволяет вводить пиридиновый фрагмент в сложные молекулярные структуры, представляющие интерес, в частности как эффективные химико-фармацевтические препараты, пестициды. Например, полученные на основе гидразинопиридинов препараты обладают противовоспалительной, противоязвенной, противосудорожной, кардиотонической, противораковой и другими видами активности [1–6]. Гидразинопиридины и их производные рекомендованы как гербициды, регуляторы роста растений, фунгициды [7–10]. Согласно литературным источникам, пик интереса к производным гидразинопиридинов приходится на семидесятые годы, по-видимому, к этому времени относится начало выпуска в некоторых странах 2-гидразинопиридина как коммерческого вещества.

1. Синтез гидразинопиридинов

Гидразинопиридины общей формулы  $Ry-NH-NH_2$  могут быть получены несколькими способами, два из которых (замещение атомов галогена на гидразиногруппу и восстановление соответствующих солей diaзония) можно считать основными.

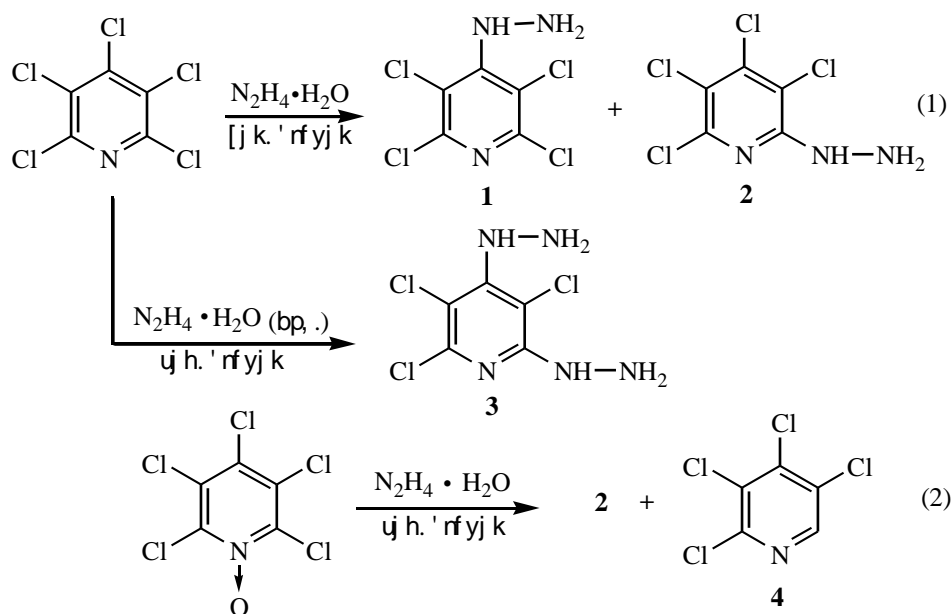
1.1 Нуклеофильное замещение атомов галогена в пиридинах  
или их N-оксидах реакцией с гидразингидратом

Эффективным способом получения замещенных гидразинопиридинов является достаточно хорошо изученная реакция галогенпиридинов с гидразингидратом [10–14].



Реакцию проводят, как правило, в растворителе (пиридин, диоксан, этанол, ацетонитрил, ТГФ, ДМФА, метиленхлорид) в интервале температур 0–150 °С. Температурные условия реакции определяет строение исходного галогензамещенного пиридина.

Как правило, в реакциях полигалогенпиридинов с гидразингидратом получают продукт замещения в положении 4 или 2, с преобладанием первого из них. При избытке гидразингидрата могут быть получены продукты дизамещения – 2,4-дигидразинопиридины:

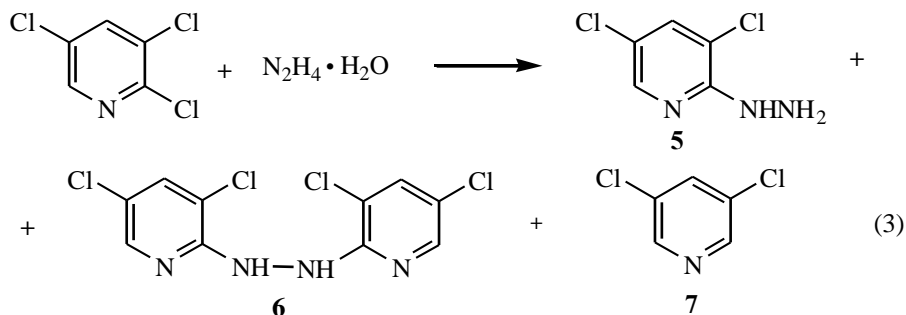


Соотношение продуктов реакции (1) 1–2, 4:1, выход составляет 60–70%.

Иногда в качестве акцептора HCl в реакционную среду вводят Et<sub>3</sub>N [15].

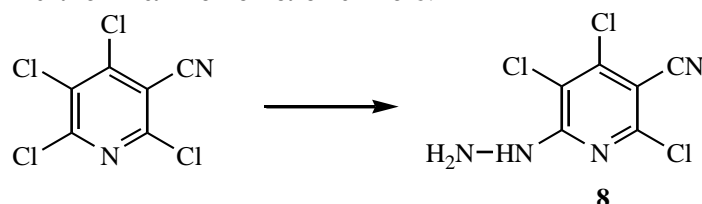
При взаимодействии N-оксида пентахлорпиридина с гидразингидратом (реакция (2)) выход 2-гидразинотетрахлорпиридина составляет 36 % после перекристаллизации. Побочный продукт реакции 4 образуется, по-видимому, за счет внутримолекулярного восстановления N-оксида с одновременным окислительным разложением гидразиногруппы, либо в результате восстановления атома хлора в положении 2 [12].

Кипячение 2,3,5-трихлорпиридина с гидразингидратом (молярное соотношение галогенпиридин–N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O, 1:4) в течение 4 ч без растворителя приводит к образованию 2-гидразино-3,5-дихлорпиридина (5) с выходом 90–96 %. В качестве побочных продуктов реакции (3) были выделены N,N'-дизамещенный гидразин 6 и 3,5-дихлорпиридин 7 [16].

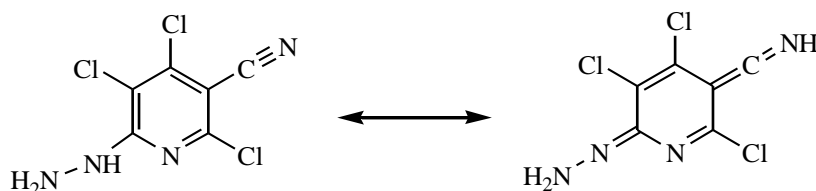


Взаимодействие тетрахлорникотиновой кислоты с гидразингидратом приводит к 4-гидразино-2,5,6-трихлорникотиновой кислоте [17].

При взаимодействии тетрахлорникотинонитрила с гидразингидратом авторами рассматривалась возможность образования семи продуктов различного строения [18]. Однако в случае проведения реакции при комнатной температуре или при охлаждении до 0 – –10 °С в диоксане, ТГФ, ДМФА или метиленхлориде даже при избытке  $N_2H_4 \cdot H_2O$  был выделен только продукт монозамещения **8**, причем нуклеофильное замещение протекает исключительно по положению 6.



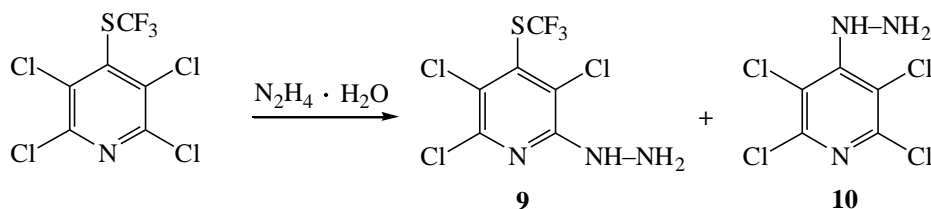
Данные РСА позволяют сделать вывод о том, что соединение **8** существует в виде двух таутомерных форм:



Протекание реакции по положению 6 в тетрахлорникотинонитриле в отличие от изомерного ему тетрахлорпиколинонитрила, где эта реакция идет по положению 4 [19], авторы объясняют дополнительной стабилизацией отрицательного заряда с участием группы CN в  $\sigma$ -комплексе тетрахлорникотинонитрила и отсутствием такой возможности в  $\sigma$ -комплексе тетрахлорпиколинонитрила.

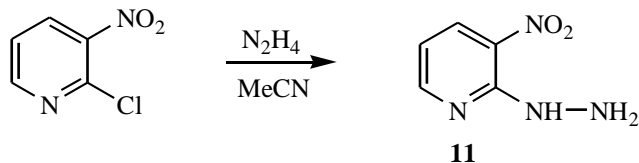
Взаимодействие 4-арил-6-метокси-2-хлор-3,5-дицианопиридинов с гидразингидратом протекает в мягких условиях и приводит к получению соответствующих 4-арил-2-гидразино-6-метокси-3,5-дицианопиридинов [20].

Если в молекуле полигалогенпиридина имеется группа  $SCF_3$ , способная подвергаться нуклеофильному замещению, то контакт такого субстрата с гидразингидратом в течение 1 сут при комнатной температуре приводит к смеси соединений **9** – **10**, 2:1 [21]:



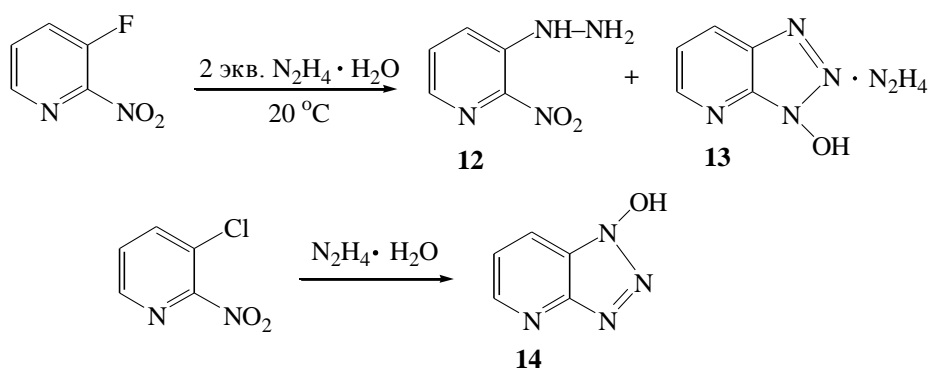
Наблюдаемый результат авторы объясняют резким уменьшением реакционной способности группы  $SCF_3$  по отношению к N-нуклеофилам, в то время как при атаке O- или S-нуклеофилов она легко замещается [21].

2-Гидразино-3-нитропиридин (**11**) получают с выходом более 80% реакцией 3-нитро-2-хлорпиридина с гидразином в безводной среде [22, 23]:



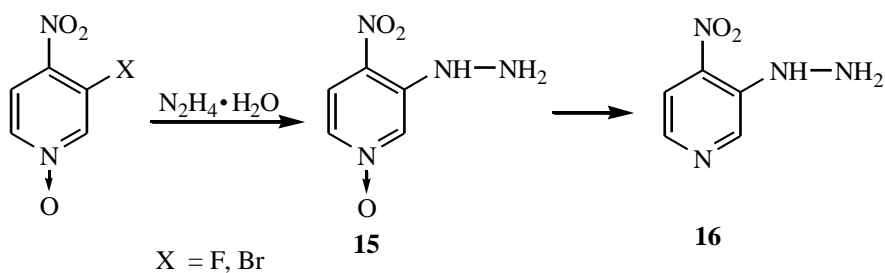
По этой же схеме получают 4-гидразино-3-нитропиридин из соответствующего нитрохлорпиридина [24].

В работе [25] указывается, что при взаимодействии 2-нитро-3-хлор-(фтор)пиридина с гидразингидратом реакция замещения атома галогена осложняется побочной реакцией циклизации:



Избыток гидразингидрата способствует полному превращению гидразинопиридина **12** в соль пиридотриазола **13**.

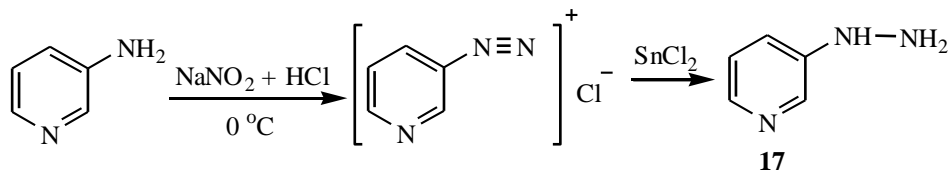
В случае 3-галоген-4-нитропиридин-N-оксидов образуются соответствующие гидразинопиридины. Реакцию можно закончить или на стадии замещения, или провести до восстановления N-оксида [24]:



## 1.2. Восстановление солей диазония

Второй основной метод получения гидразинопиридинов основан на восстановлении солей пиридиндиазония. Диазотированием соответствующих аминопиридинов ( $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$ , 0 °C) получают соли пиридиндиазония, которые могут быть восстановлены различными способами до гидразинопиридинов [10, 26, 27].

Этим методом получают гидразинопиридины с гидразиногруппой в положении 3, трудно доступном для нуклеофильной атаки:



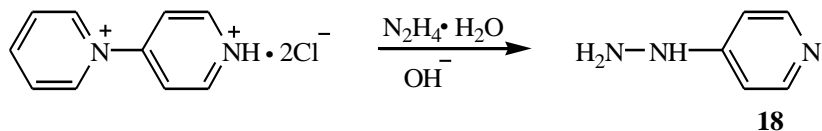
В некоторых случаях восстановление проводят сульфит-анионом [26]. Метод используют для осторожного восстановления на случай, если в ароматическом ядре есть группировки, восстанавливающиеся водородом в момент выделения и восстановление которых нежелательно.

Если в катионе пиридингидразония помимо диазогруппы нет других восстанавливающихся фрагментов, соответствующий гидразинопиридин можно получать, используя в качестве восстановителя хлорид олова и соляную кислоту [27].

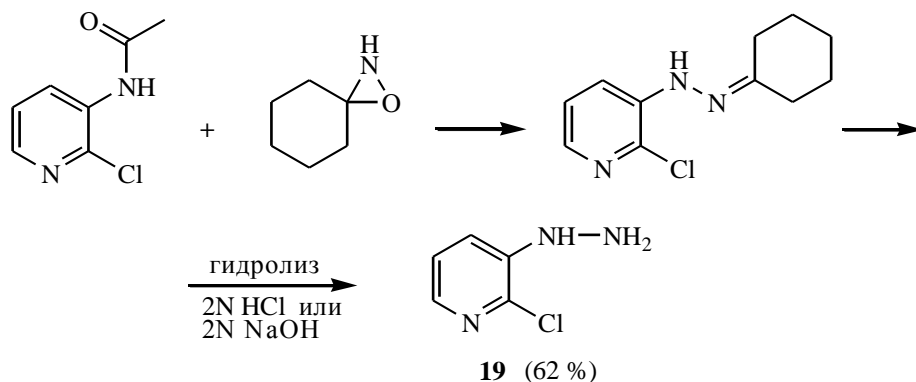
### 1.3. Другие методы получения гидразинопиридинов

Описаны также некоторые специальные методы получения 3- и 4-гидразинопиридинов.

Незамещенный 4-гидразинопиридин (**18**) получают реакцией дихлорида 4-пиридилпиридиния с гидразингидратом в основной среде с выходом 70% [28, 29].

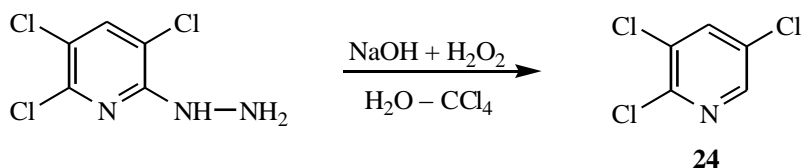


Предложено [30] получать 3-гидразино-2-хлорпиридин (**19**) из 3-ацетиламино-2-хлорпиридина аминированием 1-окса-2-азаспиро[2,5]октаном с последующим гидролизом образовавшегося гидрозна:



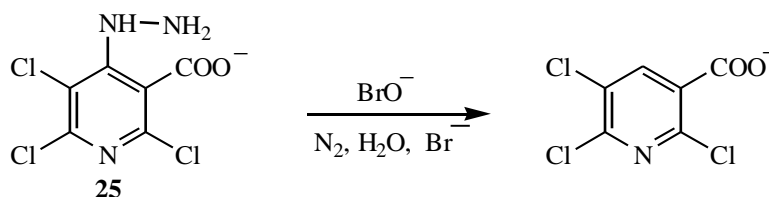


Почти теоретический выход (при чистоте 99.5%) 2,3,5-трихлорпиридина (**24**) можно получить при проведении реакции 2-гидразино-3,5,6-трихлорпиридина с NaOH в присутствии пероксида водорода [31]:



Аналогично протекает реакция при действии на 2-гидразино-3,5,6-трихлорпиридин водной щелочи в этаноле или пропан-2-оле (выход пиридина **24** 83%) [32], или NaOCl в CCl<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O [15].

2,5,6-Трихлорникотиновая кислота с хорошим выходом была получена из 4-гидразино-2,5,6-трихлорникотиновой кислоты (**25**) в результате следующего взаимодействия [17]:



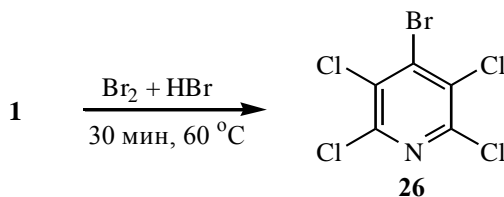
Следует подчеркнуть, что практически все описанные выше реакции замещения гидразиногруппы являются одной из стадий получения полихлорпиридинов с определенным положением атомов хлора в цикле, с целью дальнейшего использования этих хлорпиридинов в синтезе высокоэффективных гербицидов [31].

Действие ацетата или оксида серебра, сульфата меди на нитрогидразинопиридины приводит к окислительному разложению гидразиногруппы с образованием 3-нитропиридинов [24].

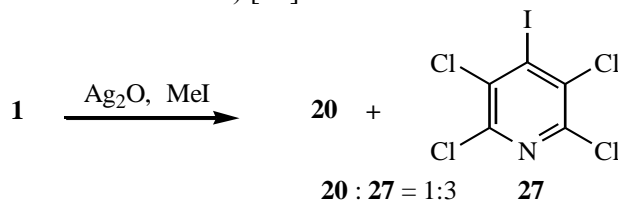
### 2.1.2. Замещение на галоген

Замещение гидразиногруппы может быть использовано для введения в ароматическое кольцо атома галогена.

Замещение на Br или I используют для получения соответствующих полигалогенпиридинов с достаточно высокими выходами, в то время как другими методами (реакцией пентахлорпиридина с бромлирующими или иодирующими агентами) не удастся достичь выхода, превышающего 30% [34]. Так гидразиногруппа в 4-гидразино-2,3,5,6-тетрахлорпиридине замещается на атом брома при взаимодействии со смесью Br<sub>2</sub>-HBr, при этом выход целевого соединения достигает 68%:

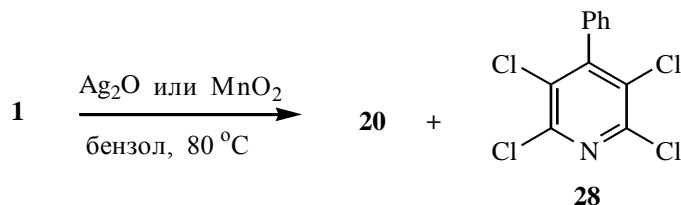


Взаимодействие пиридина **1** с оксидом серебра и метилиодидом в апротонной среде приводит к замещению гидразиногруппы на атомы водорода и иода (**20** и **27** соответственно) [12]:



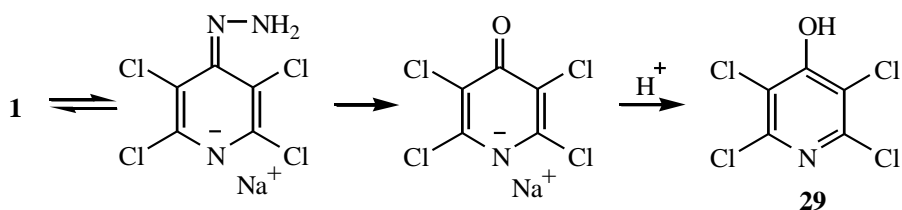
### 2.1.3. Замещение гидразиногруппы на фенильный остаток

При действии на 4-гидразино-2,3,5,6-тетрахлорпиридин (**1**)  $\text{Ag}_2\text{O}$  или  $\text{MnO}_2$  в бензоле образуется смесь 2,3,5,6-тетрахлорпиридина (**20**) и 4-фенил 2,3,5,6-тетрахлорпиридина (**28**) в соотношении 1:1 [12]:



### 2.1.4. Замещение на гидроксильную группу

Замещение гидразиногруппы на гидроксил проводят действием водного гидроксида натрия при  $100^\circ\text{C}$ . Реакция проходит, вероятно, через стадию образования имино-аминного таутомера, стабилизация которого видимо осуществляется солевой формой:



К такому же результату приводит реакция с перокситрифторуксусной кислотой ( $\text{CF}_3\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}_2$ ) [12].

## 2.2. Восстановление гидразиногруппы

Гидрогенизация 2-гидразино-3-нитропиридина в этаноле в присутствии никелевого катализатора при комнатной температуре в течение 5 ч приводит к образованию 2,3-диаминопиридина [22].

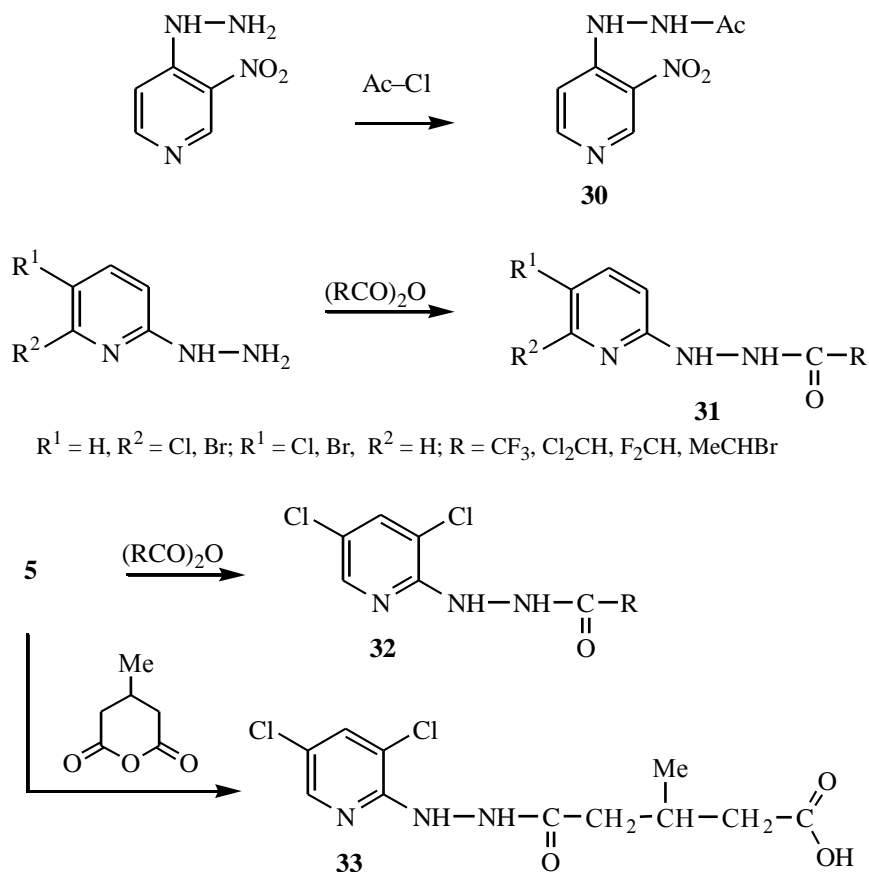
При пиролизе 4-гидразинопиридина **1** при  $160^\circ\text{C}$  в течение 2 ч образуются 4-амино-2,3,5,6-тетрахлорпиридин и 2,3,5,6-тетрахлорпиридин в соотношении 7:1 [12].



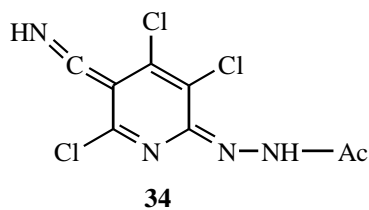
## 2.3. Реакции замещения атома водорода в гидразиногруппе

### 2.3.1. Ацилирование

В качестве ацилирующих агентов для гидразинопиридинов могут быть использованы алифатические карбоновые кислоты, их ангидриды или галогенангидриды. Реакция протекает в отсутствие растворителя [35, 36] или в растворителе [16] при комнатной температуре (или при слабом нагревании):



Реакцией 2-гидраино-3,4,6-трихлор-5-цианопиридина **8** с уксусным ангидридом наряду с соответствующим ацетильным производным (последнее было получено также встречным синтезом при взаимодействии 2,4,5,6-тетрахлор-3-цианопиридина с гидразидом уксусной кислоты) с выходом 11% был выделен 2-(2-ацетил)гидраино-5-карбонимидоил-3,4,6-трихлор-2,5-дигидропиридин (**34**) [37]:

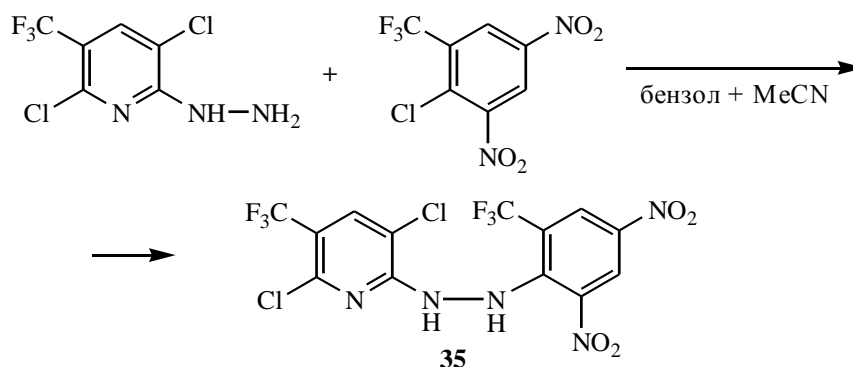


Образование столь необычного соединения авторы связывают со склонностью исходного гидразинопиридина к существованию в хиноидной форме [18, 38], фиксируемой в данном случае ацетильным фрагментом.

Ацилгидразины могут быть получены нуклеофильным замещением атомов галогенов в пиридиновом цикле на группу  $-\text{NH}-\text{NH}-\text{COR}$  [39] действием гидразидов соответствующих кислот.

### 2.3.2. Арирование

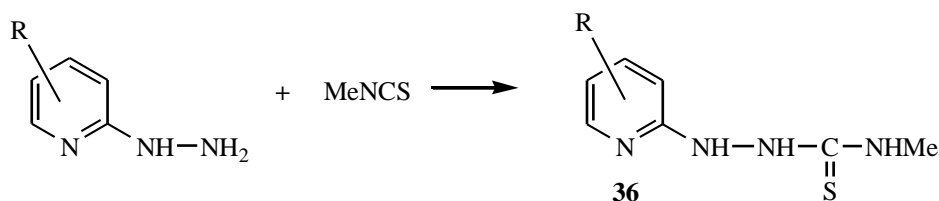
Продукт арирования **35** получен в апротонной среде с невысоким выходом ( $< 20\%$ ) [8]:



## 2.4. Реакции присоединения гидразиногруппы по кратным связям

### 2.4.1. Взаимодействие с метилизотиоцианатом

Обработкой замещенных гидразинопиридинов  $\text{MeNCS}$  был получен ряд 3- или 4-(4-метилтиосемикарбазидо)пиридинов **36** [4]:



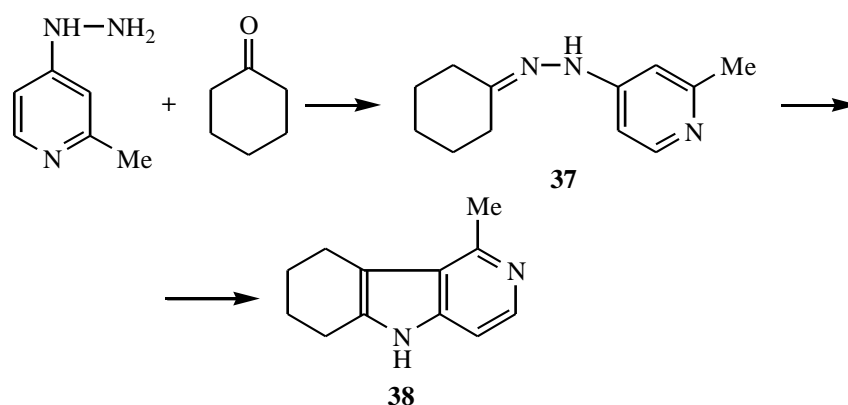
### 2.4.2. Реакции гидразинопиридинов с карбонилсодержащими соединениями

При кипячении эквимолярных количеств 2-гидразино-3,5-дихлорпиридина **5** и карбонильных соединений различного строения или 1,2-нафтохинона образуются соответствующие гидразоны или 1,2-нафтохинонимин [16].

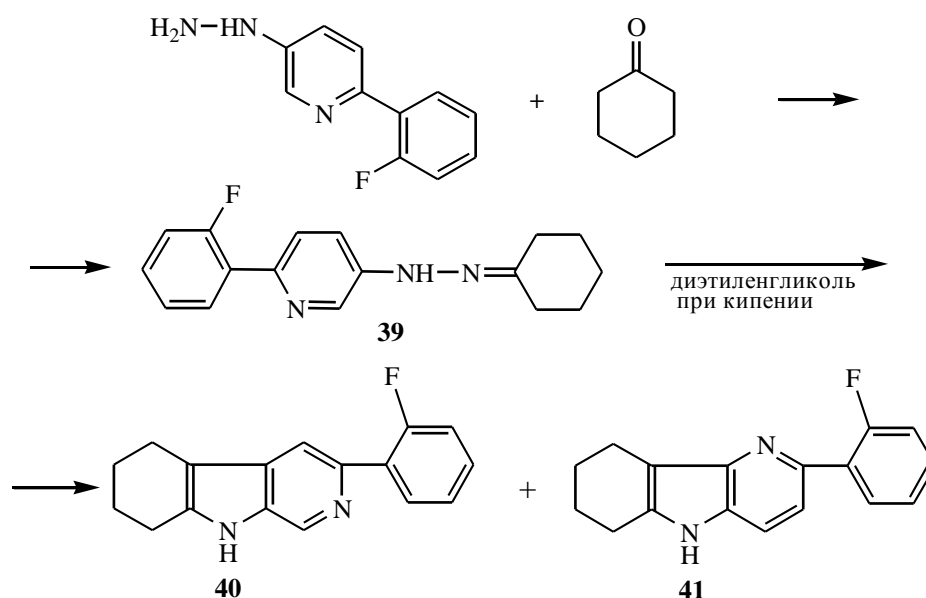
Взаимодействием 6-гидразино-2,4,5-трихлорникотинонитрила с рядом алифатических, ароматических и  $\alpha, \beta$ -непредельных альдегидов и кетонов были получены соответствующие гидразоны, изучены их масс-спектры и предложены направления фрагментации молекулярных ионов при действии электронного удара [40].

Образующиеся в реакциях пиридилгидразоны способны вступать в дальнейшие химические трансформации. Наиболее интересны, на наш взгляд, реакции циклизации, приводящие к гетероциклическим производным пиридинов.

К таким реакциям относят индольную циклизацию пирид-2-ил- и пирид-4-илгидразонов [41]. Распространенный метод циклизации по Фишеру предполагает использование конденсирующего агента  $ZnCl_2$ , однако, имеются сведения, что циклизация пиридилгидразонов по этой схеме инициируется не кислотными катализаторами, а нагреванием [42]. Пирид-4-илгидразоны ацетона, пропионового альдегида, ацетофенона и циклогексанона превращаются в азаиндолы по реакции Фишера кипячением в триэтиленгликоле или диэтиленгликоле [41, 43, 44].

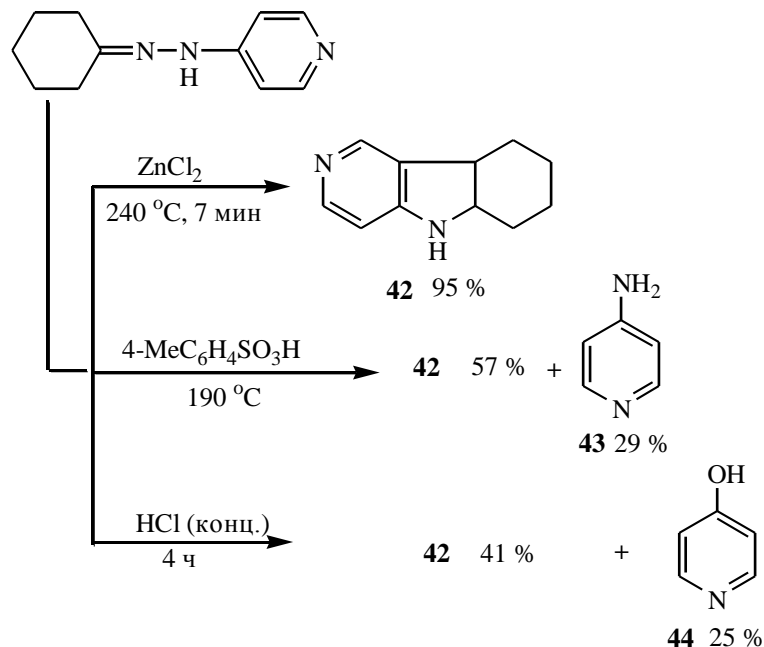


В случае циклогексанона в результате циклизации могут образовываться два изомерных соединения **40** и **41** [45]:

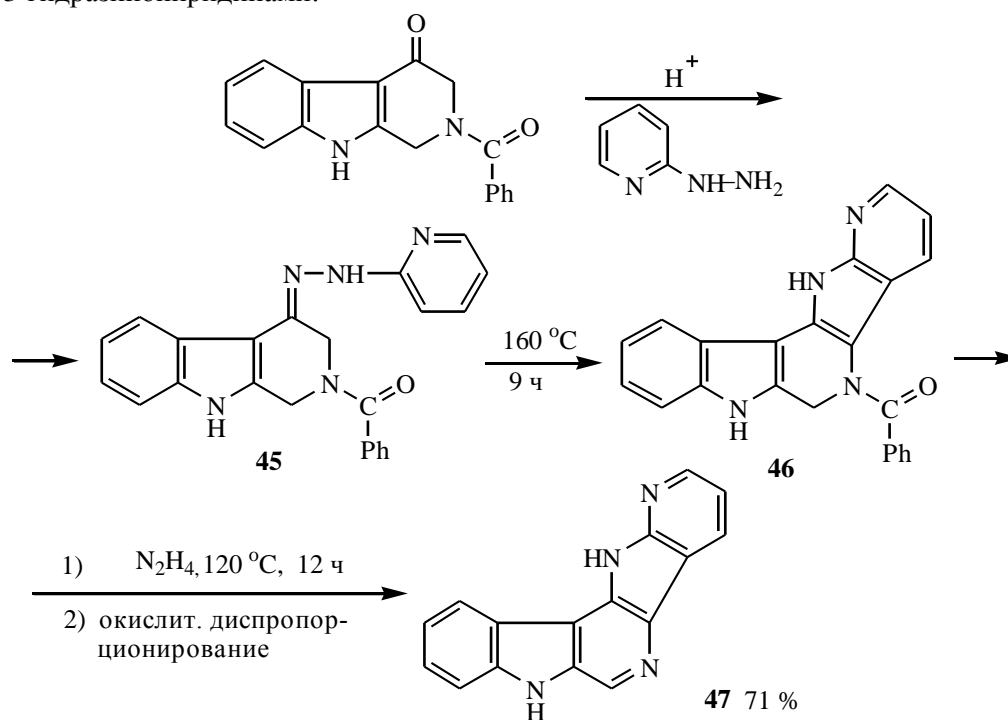


Авторы отмечают, что кипячение в ди- или триэтиленгликоле нельзя считать некаталитической реакцией, так как возможно, что эти растворители при высокой температуре оказывают каталитическое действие.

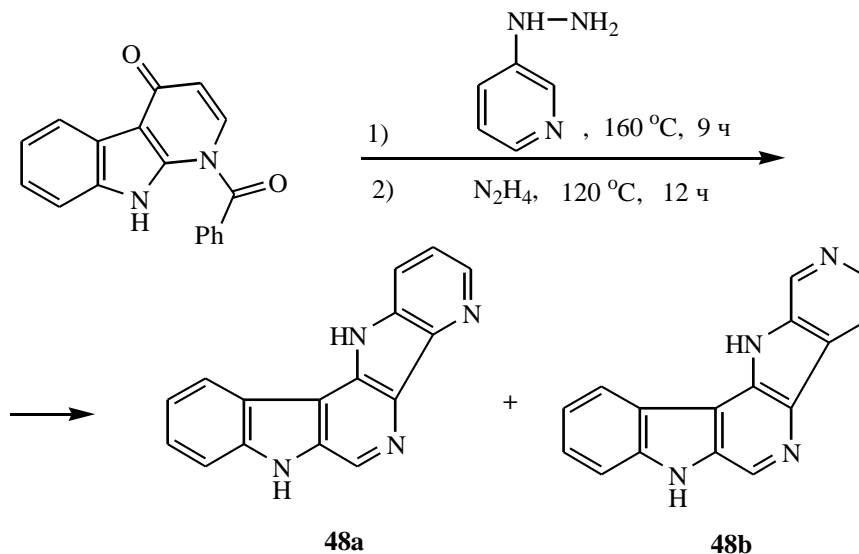
В некоторых случаях сообщают о каталитическом действии различных соединений в циклизации пиридилгидразонов. Индолизации пирид-2-илгидразонов ацетона и ацетальдегида способствует фторированный  $\text{Al}_2\text{O}_3$  [41]. Циклизация по Фишеру пирид-4-илгидраза циклогексанона успешно протекает в кислых средах [42, 44]:



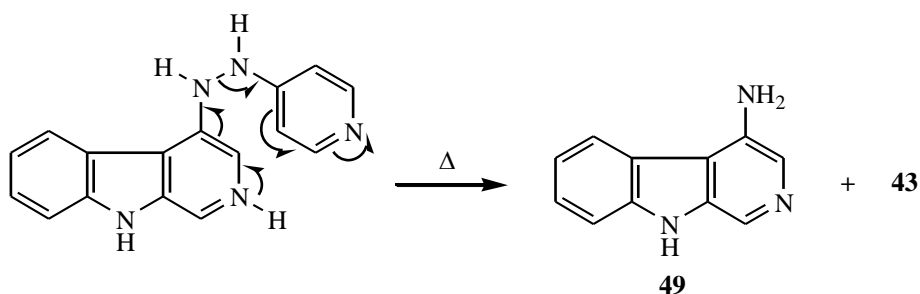
В процессе поиска водорастворимых лигандов бензодиазепиновых рецепторов была исследована реакция пиридоиндонов с гидразинопиридинами. Как оказалось, циклизация по Фишеру идет успешно с 2- и 3-гидразинопиридинами:



Как и следовало ожидать, в случае 3-гидразинопиридина получена смесь изомеров **48a** и **48b**:

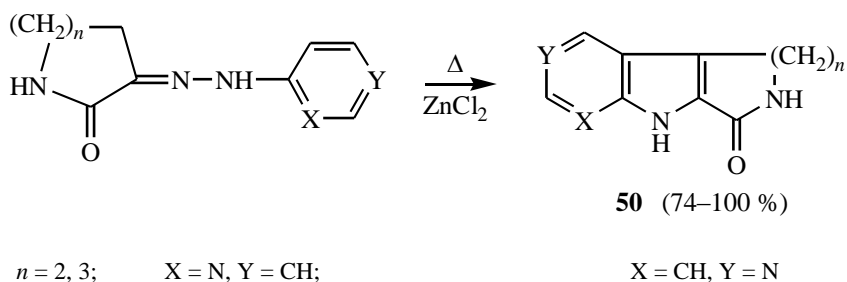


Установлено, что 4-гидразинопиридин реагирует по другой схеме и приводит к 4-амино- $\beta$ -карболину (**49**) и 4-аминопиридину (**43**) [46]:



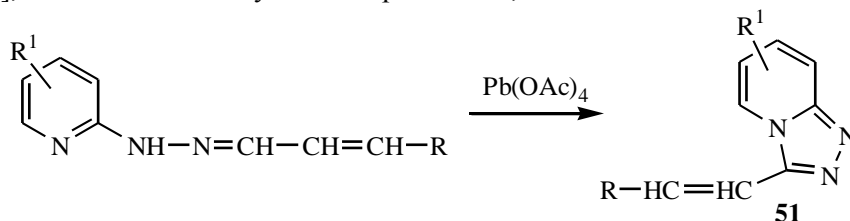
Авторы объясняют такой ход реакции тем, что атом азота пиридинового кольца в этом случае способствует эффективной делокализации электронной плотности переходного состояния в пиридиновом цикле, что, по-видимому, препятствует циклизации и приводит к доминирующему образованию 4-аминопиридина [27, 46].

Гидразоны оксолактамов, полученные взаимодействием с 2- или 4-гидразинопиридином циклизуются при нагревании в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  с образованием трициклических соединений **50** [47]:

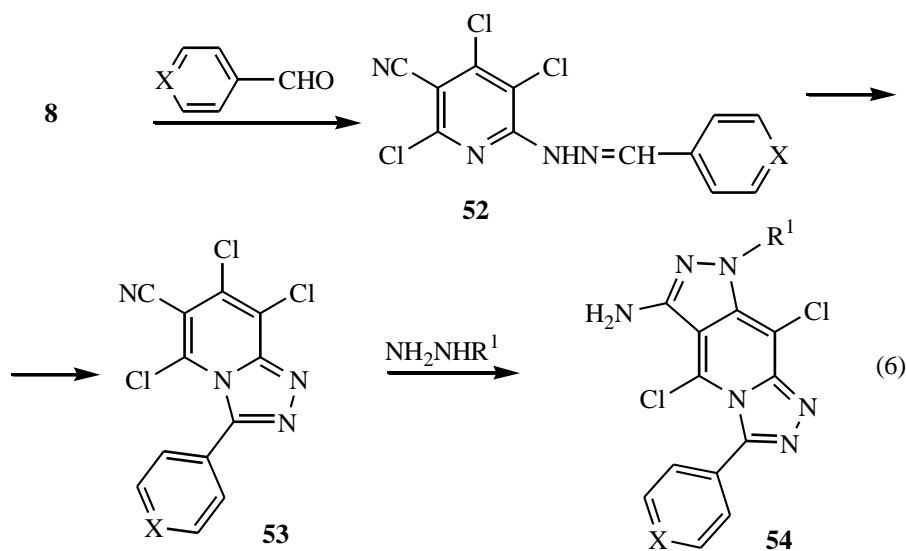


В присутствии некоторых каталитических систем циклизация пирид-2-илгидразонов карбонильных соединений проходит с участием атома азота пиридинового цикла. Так, действие соляной кислоты, эфира  $\text{BF}_3$  на пирид-2-илгидразоны циклогексанола приводит к образованию или карбазольных, или триазиновых производных [41].

В присутствии тетраацетата свинца пирид-2-илгидразоны альдегидов циклизуются до триазолов с участием атома азота пиридинового цикла [48], а не до соответствующих пиразолинов, как можно было бы ожидать:

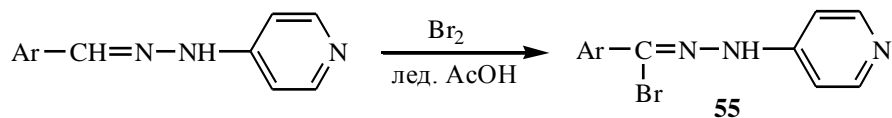


По аналогии, ряд гидразонов *n*-замещенных бензальдегидов и пирид-4-илальдегида под действием тетраацетата свинца в уксусной кислоте претерпевает окислительную гетероциклизацию в аннелированные 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридины **53** с выходами 50–80%, реакция (6), [49, 50]. Отмечена зависимость выходов продуктов гетероциклизации от типа заместителя в *n*-положении к карбонильной группе: при увеличении донорных свойств заместителя выход триазолопиридинов возрастает [49]. При взаимодействии последних с гидразинами нуклеофильное замещение протекает по положению 4 пиридинового кольца и сопровождается гетероциклизацией с участием цианогруппы с образованием аннелированных трициклических систем **54** (выход 40–70%) [50]:



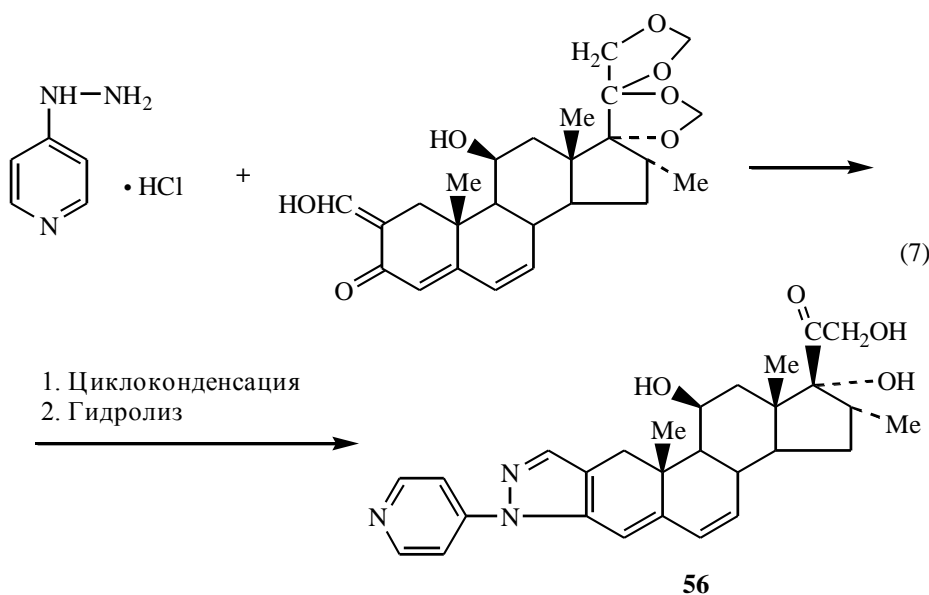
Легкость протекания окислительной гетероциклизации гидразонов авторы объясняют существованием выгодной *cis*-конфигурации гидразонного фрагмента, что и было подтверждено данными РСА указанных соединений [50]. (Ранее такое наблюдалось при образовании тозил-2-азетидинов [51].)

В ледяной уксусной кислоте пирид-4-илгидразоны способны к взаимодействию другого рода. Показана [52] возможность замещения метинного протона при взаимодействии с Br<sub>2</sub>:

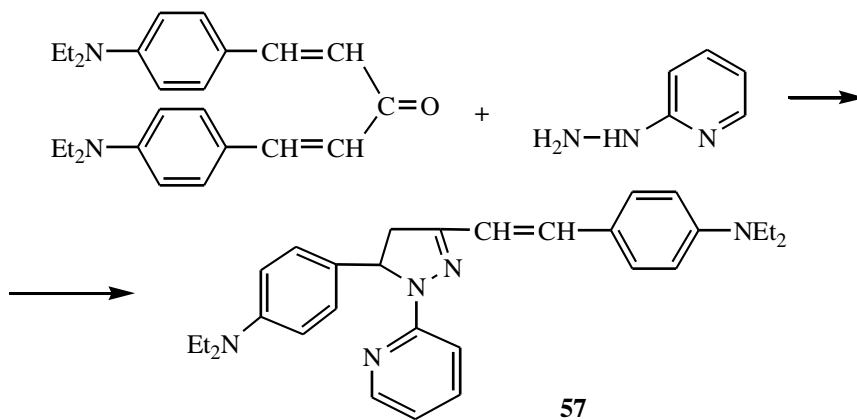


Установлено, что стадией, определяющей скорость реакции, является изомеризация доминирующего *E*-изомера в активный *Z*-изомер.

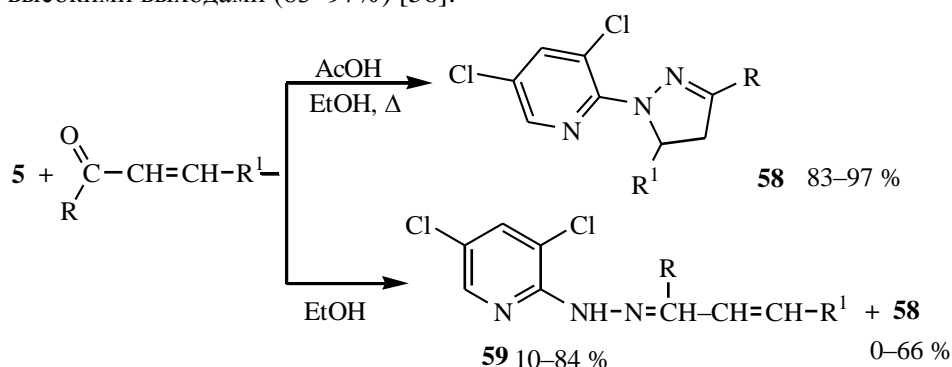
Использование прегнадиенонов в синтезе гидразонов на основе 4-гидразинопиридина приводит к получению прегнатриенопиразола **56**, проявляющего активность в отношении гранулемы и являющегося, рассасывающим и противовоспалительным средством [5, 53, 54]:



При взаимодействии гидразинопиридинов с  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями могут быть получены соответствующие пиразолины. Так, реакцией 2-гидразинопиридина с бис-(*n*-диэтиламиностирил)кетонем в этаноле в присутствии уксусной кислоты с выходом 35% получен пиридилзамещенный пиразолин **57** [55]:

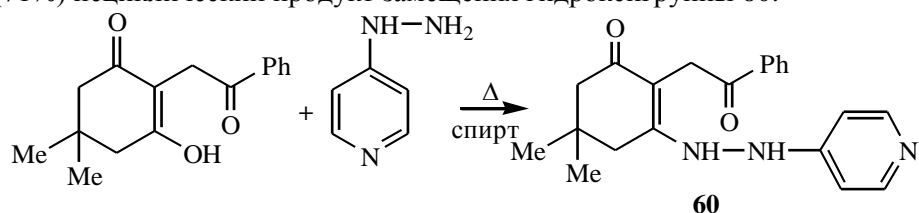


Кипячением смеси гидразинопиридина **5** с  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами и кетонами также были получены соответствующие пиразолины с высокими выходами (83–97%) [56]:

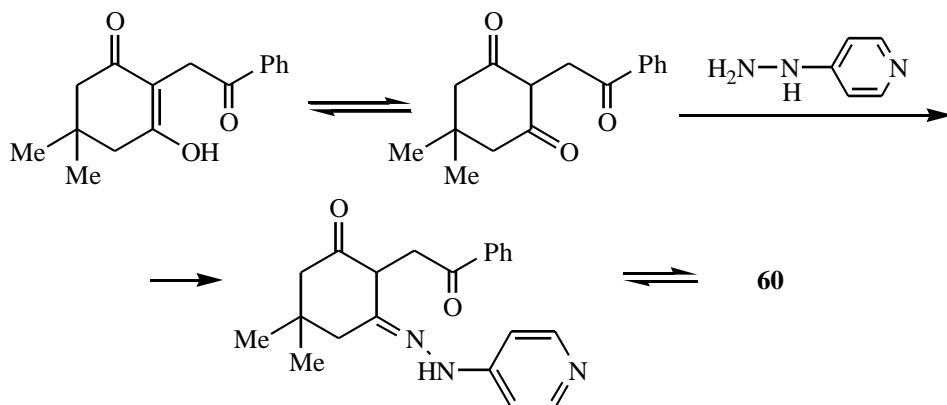


В случае проведения реакции при комнатной температуре образуется смесь продуктов линейного **59** и циклического строения **58**, причем их выход и соотношение зависят от типа заместителей в карбонильном компоненте [56].

При разработке методов получения препаратов, действующих на центральную нервную систему, авторами [57] была проведена серия реакций полифункциональных карбонильных соединений с монозамещенными гидразинами, в частности, с 4-гидразинопиридином. В отличие от наблюдаемого обычно в таких случаях образования соответствующего гидразона и последующей циклизации, получен с хорошим выходом (71%) нециклический продукт замещения гидроксигруппы **60**:

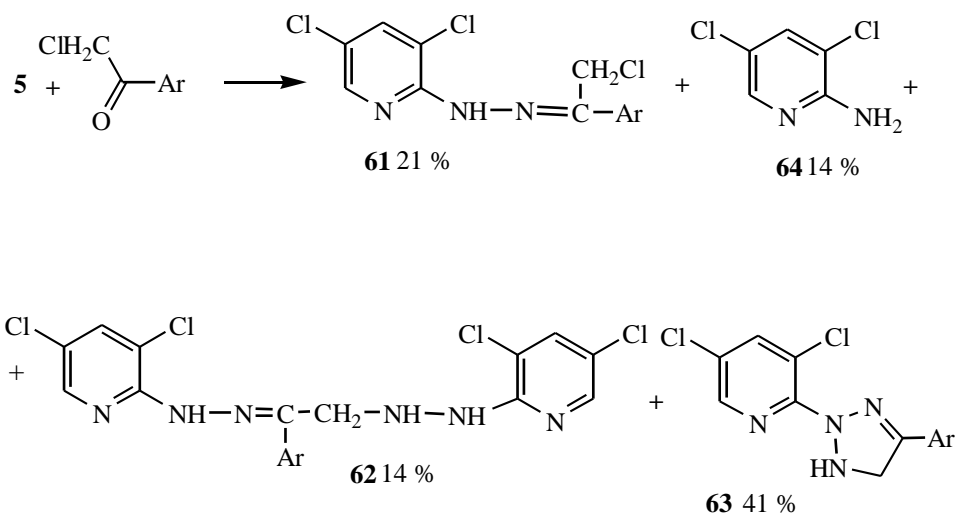


Причины неожиданного хода реакции авторами не комментируются. Однако структура соединения **60** подтверждена необходимыми анализами и спектральными данными. Можно предположить, что взаимодействие проходит через стадию образования гидразона с таутомерной формой полифункционального карбонильного соединения:

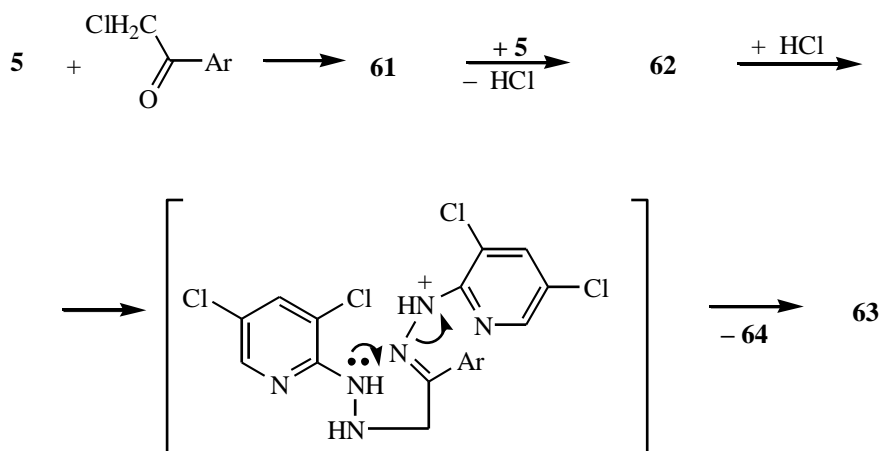




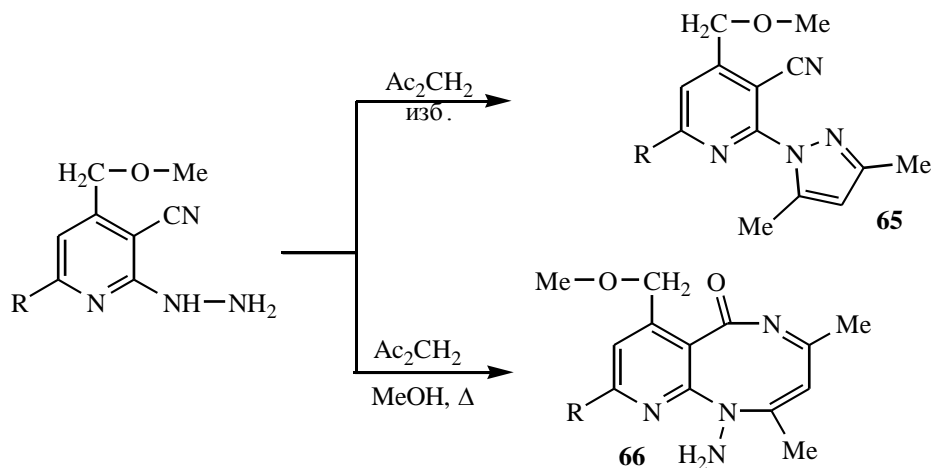
Обнаружено необычно протекающее взаимодействие гидразинопиридина **5** с 2-хлор-3',4'-дигидроксиацетофеноном, приводящее к образованию, наряду с целевым гидразоном **61**, еще трех продуктов реакции (**62**–**64**) [58]:



Авторами предлагается следующая схема образования указанных соединений [58]:



В случае реакции с дикарбонильными соединениями на направление процесса влияют строение исходного гидразинопиридина и условия реакции [59]. Установлено, что конденсация 4,6-дизамещенных 2-гидразино-3-цианопиридинов с ацетилацетоном без растворителя в избытке  $\beta$ -дикарбонильного соединения приводит к (2-пиразол-1-ил)пиридину **65**. В то же время в кипящем метаноле циклизация приводит к аминодиазепину **66**:

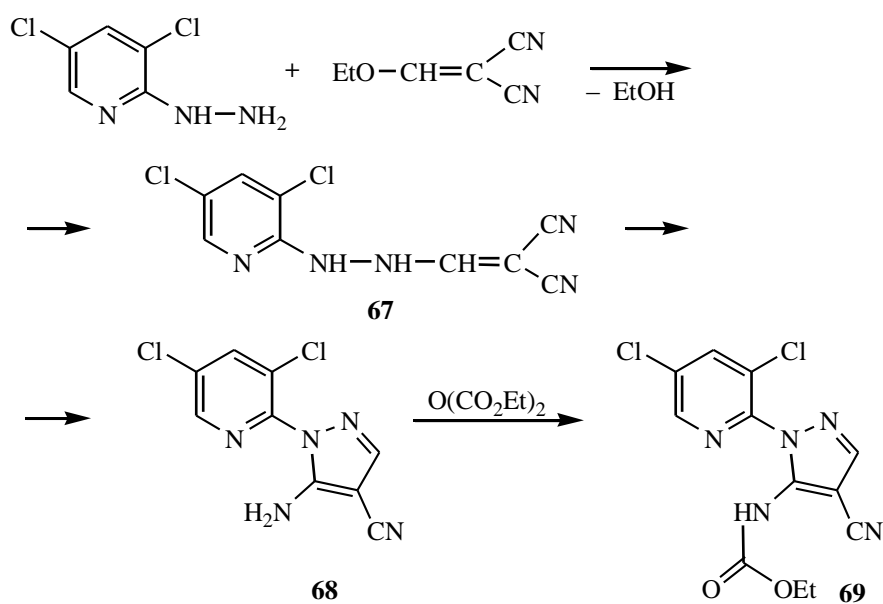


Кипячение гидразинопиридина **5** с ацетилацетоном и дибензоилметаном в этаноле в присутствии уксусной кислоты приводит к соответствующим 1-(3,5-дихлорпирид-2-ил)пиразолам [56]. Аналогично реакцией соединения **5** с ацетоуксусным эфиром получают пиридилзамещенный пиразолон [56].

## 2.5. Синтез азотистых гетероциклов на основе гидразинопиридинов

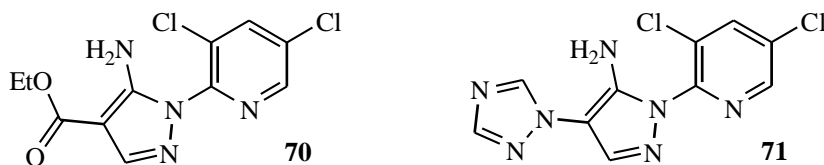
Помимо описанных выше примеров получения пиридилзамещенных гетероциклов на основе реакции гидразинопиридинов с карбонильными соединениями, которые, по сути, являются дальнейшими превращениями первоначально образующихся соответствующих гидразонов, в литературе приведен ряд синтезов гетарилпиридинов с субстратами, функциональные группы которых способны реагировать с гидразиновым фрагментом.

В 1984–1985 гг. запатентованы эффективные гербициды [10, 13, 60, 61], синтезированные по следующей схеме:

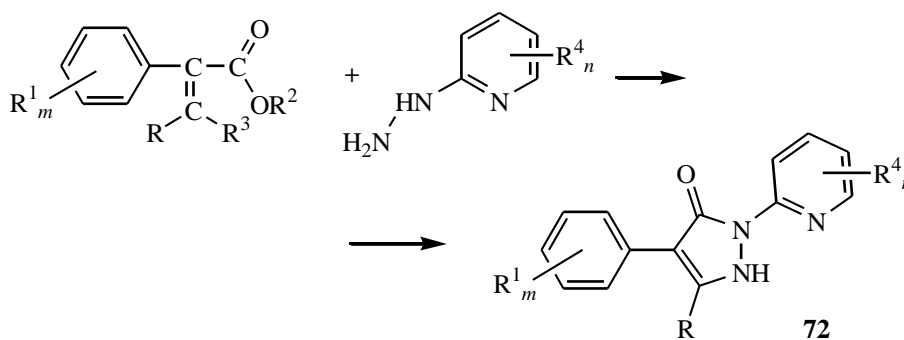


Ацилирование проводят с целью усиления гербицидных свойств полученных соединений [60].

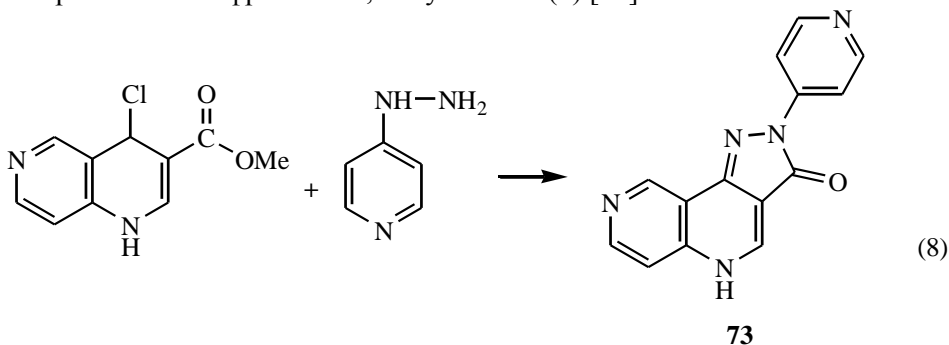
По аналогичной реакции были получены пиразолилпиридины **70** [10, 13] и **71** [61]:



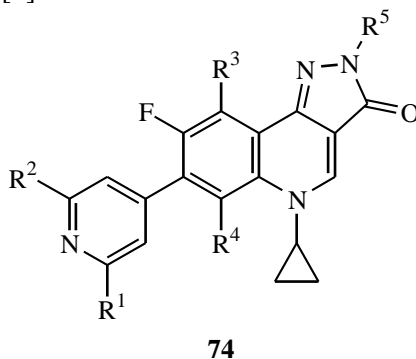
Реакцией гидразинопиридинов с  $\alpha$ -арилзамещенными эфирами  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот получены пиридилпиразолонны **72** [62]:



Полигетероциклическое соединение **73**, включающее три пиридиновых и пиразолоновый фрагменты, получают по (8) [63]:

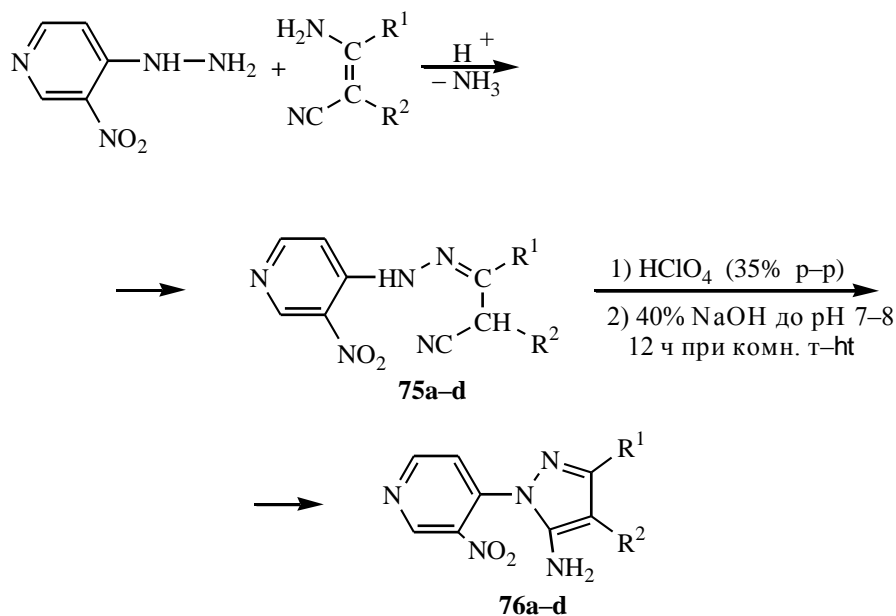


Аналогичным образом получают пиразольные соединения, имеющие следующее строение [2]:



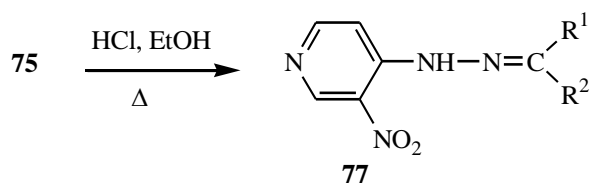
$R^5 = 2$ -пиридил или 4-пиридил

При циклизации гидразонов нитрилов  $\beta$ -кетокислот **75**, образующихся при взаимодействии 3-нитро-4-гидразинопиридина с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными  $\beta$ -аминонитрилами, получают соответствующие аминопиразолы **76** [64]:

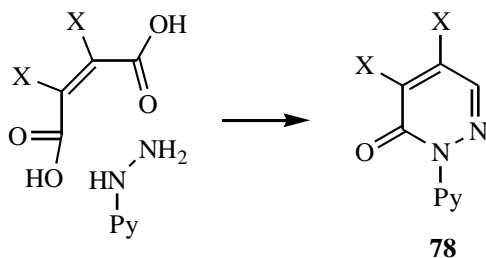


**a**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **b**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **c**  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ; **d**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$

Интересно отметить, что обработка гидразонов **75** соляной кислотой в этаноле не приводит к образованию аминопиразолов **76**. Причиной этого, по мнению авторов, могут являться электроноакцепторные свойства нитрогруппы, вследствие чего электронная плотность на группе  $-\text{NH}-$  снижается, и при ужесточении условий реакции происходит отщепление нитрильной группы с образованием гидразонов **77** [64]:

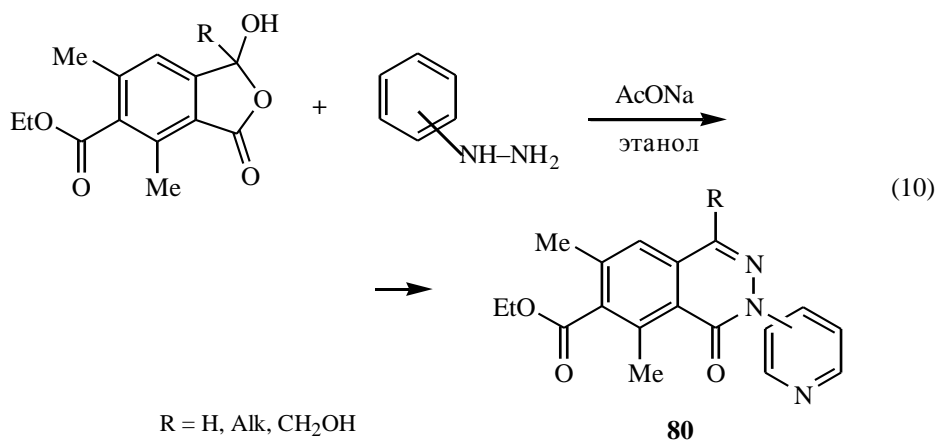
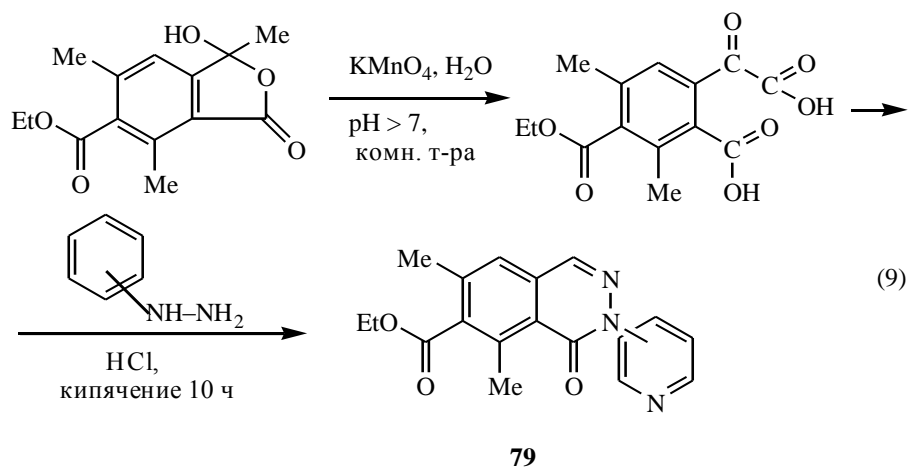


Описан синтез пиридилпиридазинов **78** с выходом  $\sim 90\%$  взаимодействием гидразинопиридинов с производными бут-2-ендиовой кислоты [65]:

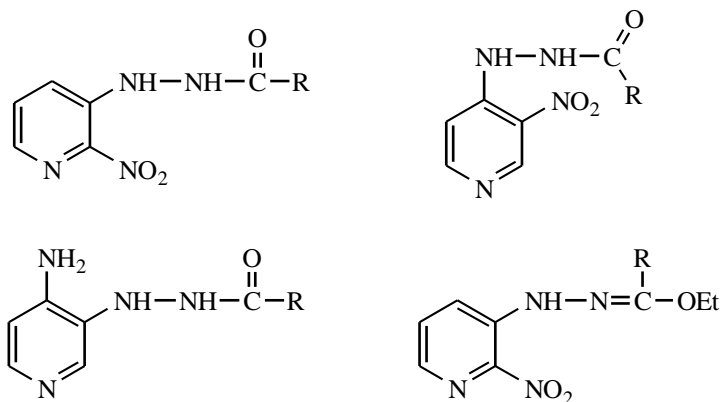


Py = 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил; X = Cl, Br

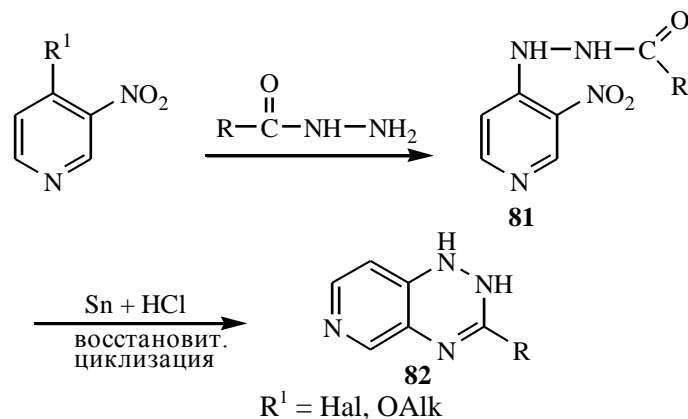
Пиридилфалазоны **79** и **80** получены по (9) и (10) взаимодействием 2- и 3-гидразинопиридинов с соответствующими субстратами [66, 67]:



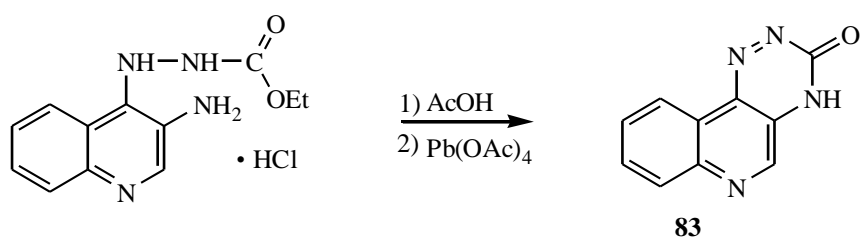
Пиридины, конденсированные с триазиновыми циклами, получают на основе ацилированных гидразинопиридинов или гидразонов следующего строения:



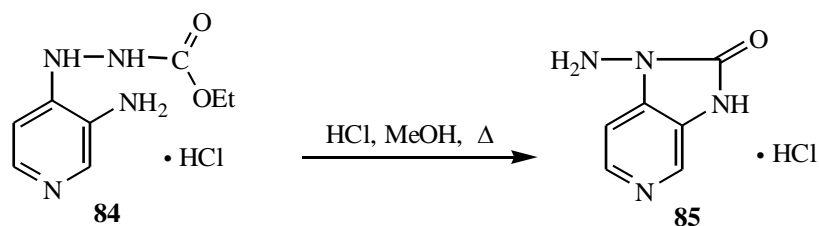
Для осуществления целевой реакции необходимо наличие в *o*-положении к гидразиногруппе аминогруппы или нитрогруппы, которая может быть восстановлена либо заранее, либо в процессе циклизации [35, 39, 68–70]. Гидразиногруппа также может быть проацилирована перед циклизацией, или ацелилированная гидразиногруппа вводится перед циклизацией замещением атома галогена или алкоксигруппы, находящихся в *o*-положении к нитрогруппе:



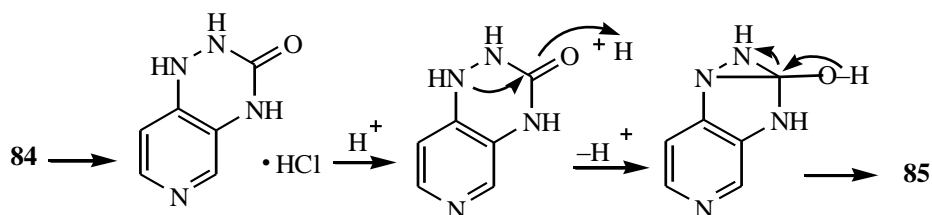
При наличии карбоксилатной группы в исходном соединении конечным продуктом циклизации является триазинон **83** [71]:



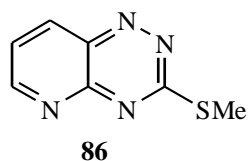
В случае пиридина **84** применение в качестве катализатора HCl приводит к соединению **85** [72].



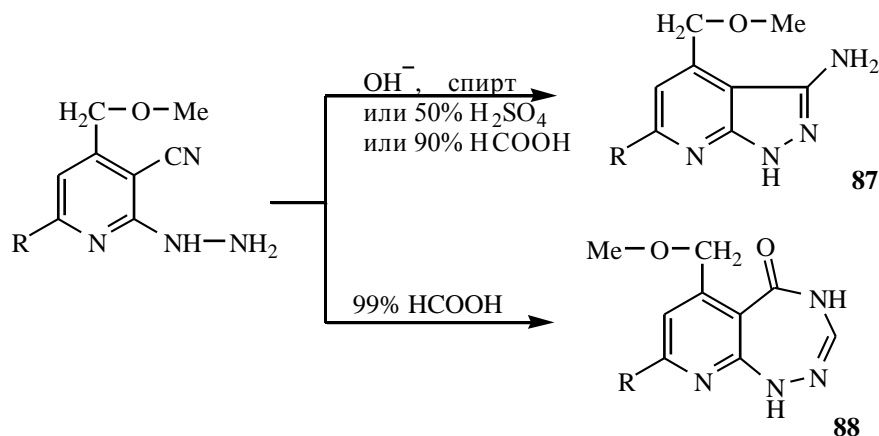
Предполагают, что образование 1-амино-1H-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2(3H)-она (**85**) происходит по схеме:



Пиридотриазин **86** получен с выходом 50% из 2-амино-3-гидразинопиридина циклизацией с  $\text{CS}_2$  и последующим метилированием иодистым метилом [73]:



Наличие в молекуле исходного гидразинопиридина нитрильной группы в соседнем положении к гидразиногруппе способствует внутримолекулярной циклизации [59], причем процесс идет как в кислой, так и в щелочной среде. Так, действие спиртовой щелочи, 50 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или 90 %  $\text{HCOOH}$  на 4,6-дизамещенные 2-гидразино-3-цианопиридины приводит к образованию пиразоло[4,5-*b*]пиридинов **87**. При использовании 99%  $\text{HCOOH}$  образуются пиридо[5,6-*b*]триазепиноны **88**.

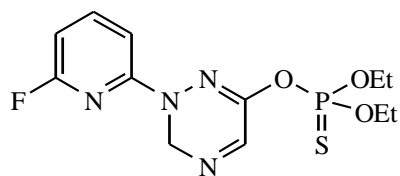


### 3. Возможные области практического применения гидразинопиридинов и их производных

Гидразинопиридины, а также полученные на их основе соединения, как правило, проявляют высокую биологическую активность, поэтому они нашли практическое применение в качестве гербицидов, инсектицидов, фунгицидов, регуляторов роста растений, а также в качестве фармацевтических препаратов различного назначения (от жаропонижающих до препаратов кардиологического, противоопухолевого, иммуностимулирующего профиля).

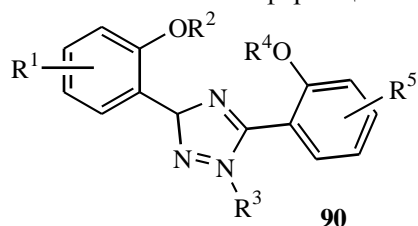
Так, например, соединения **69–71** запатентованы как новые высокоэффективные гербициды [10, 13, 60, 61], причем пиразол **71** показал, по результатам тестирования, наивысшую активность среди гербицидов своего класса [61]. Для использования в качестве гербицида рекомендовано также соединение **35** [8].

Соединение **89**, представляющее собой пиридилгидрокситриазин, этерифицированный фосфорорганическими соединениями, проявляет инсектицидные свойства [7]:



89

Замещенные 3,5-диарил-1,2,4-триазолы **90**, обладающие способностью образовывать с металлами хелатные соединения, рекомендованы к использованию в качестве фармацевтических средств [74]:



R<sup>3</sup> = пиридил, алкилпиридил

90

Установлено, что некоторые ацилированные гидразинопиридины **31** проявляют противоотечные свойства [36].

Некоторые производные гидразинопиридина **8** проявляют противовоспалительную, анальгетическую, противомикробную и антидепрессантную активность [75], обладают ингибирующим или же, напротив, активирующим действием на транспортную функцию Ca-АТФазы саркоплазматического ретикулума [76].

Соединения **36** и **74** проявляют противоопухолевую активность [2, 4], рассматривается возможность их применения в качестве противоопухолевых средств.

Смесь пиридоиндолов **40** и **41** проявляет активность в качестве лигандов GABA-рецепторов головного мозга [45].

Продукт реакции (7) **56**, проявляющий рассасывающую и противовоспалительную активность, был испытан в сравнении с гидрокортизоном. Кроме противовоспалительных свойств препарат способен ингибировать гранулему, а 1% спиртовой раствор активен в отношении псориаза [54]. Авторы отмечают, что пиразольные производные на основе 2-гидразинопиридина и 3-гидразинопиридина обладают незначительным терапевтическим эффектом [5, 53, 54].

Проведенные испытания показали антидепрессантные свойства соединения **60** [57].

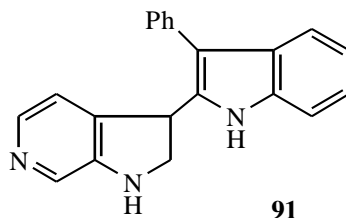
Пиридилпиразолон **72** рекомендованы для использования в качестве фармацевтических препаратов – ингибиторов липоксигеназы, полезных при различных заболеваниях: респираторных, кровеносных сосудов, воспалительных процессах, дерматологических, а также в качестве цитопротекторов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [62].

Производные пиридилпиразолонов **73** проявляют ингибирующую активность по отношению к флунитрозепаму [63].

Фталазоны, полученные по реакциям (9) и (10), рекомендованы как противотромбозные средства [66, 67]. Полициклические системы, включающие фталазольные фрагменты, проявляют противоишемическую активность [77].



Дигидропирролопиридины представляют интерес в качестве фармацевтических препаратов [1, 45]. Например, производное **91**, синтезированное на основе 3-гидразино-2-метоксипиридина, проявляет ингибирующее действие по отношению к  $H^+$ ,  $K^+$ , что полезно при лечении язвенных заболеваний [1]:



Производные гидразинопиридинов применяются также в различных областях промышленности, в частности соединение **57** использовалось для усовершенствования рецептур, применяемых в электрофотографии [55].

Описано использование гидразонов гидразинопиридина **5** в качестве исходных соединений в синтезе красителей со специальными свойствами (фунгициды для придания биостойкости текстильным материалам против плесневых грибов) [16].

Приведенные данные по химическим свойствам гидразинопиридинов и возможным областям практического применения их производных позволяют оценить их как высокореакционные и перспективные исходные, которые могут быть эффективно использованы в самых разнообразных синтезах, позволяющих ввести пиридильный фрагмент в сложные органические структуры.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Takahashi, M. Harigome, K. Momose, Sh. Nagai, N. Oshida, M. Sugita, K. Katsuyama, Ch. Suzuki, K. Nakamaru, Jpn. Pat. 06247967; *Chem. Abstr.*, **122**, 105862 (1995).
2. M. P. Wentland, US Pat. 5334595; *Chem. Abstr.*, **121**, 230766 (1994).
3. J. E. Francis, K. J. Doebel, P. M. Schutte, E. F. Bachmann, R. E. Detlefsen, *Can. J. Chem.*, **60**, 1214 (1982).
4. D. Twomey, *Proc. Roy. Ir. Acad., B*, **74**, 37 (1974).
5. Merck and Co. Inc., Austrian Pat. 318827; *Chem. Abstr.*, **83**, 10605 (1975).
6. G. Nadler, M. Martin, R. Zimmermann, Eur. Pat. Appl. EP 351213; *Chem. Abstr.*, **113**, 59233 (1990).
7. Ch. E. Pawlowski, US Pat. 4298602; *Chem. Abstr.*, **96**, 85744 (1982).
8. Sh. Shuitsu, I. Shigenara, S. Mizukoshi, T. Nakajima, Sh. Nishimura, T. Oshima, Jpn. Pat. 02104575; *Chem. Abstr.*, **113**, 115104 (1990).
9. R. Andree, U. Busse, R. Kirsten, H. J. Santel, K. Luerssen, R. R. Schmidt, Ger. Offen DE 3917469; *Chem. Abstr.*, **114**, 164251 (1991).
10. O. Schallner, R. Gehring, J. Stetter, Ger. Offen DE 3520330; *Chem. Abstr.*, **106**, 156458 (1987).
11. F. G. Mann, A. F. Prior, T. J. Willcox, *J. Chem. Soc.*, 3830 (1959).
12. I. Collins, S. M. Roberts, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., C*, 167 (1971).
13. O. Schallner, R. Gehring, J. Stetter, H.-J. Santel, R. R. Schmidt, US Pat. 4772312; *Chem. Abstr.*, **106**, 156458 (1987).
14. I. Collins, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., C*, 1523 (1970).
15. S. D. McGregor, D. Stanley, US Publ. Pat. Appl. B 537053; *Chem. Abstr.*, **85**, 46366 (1976).

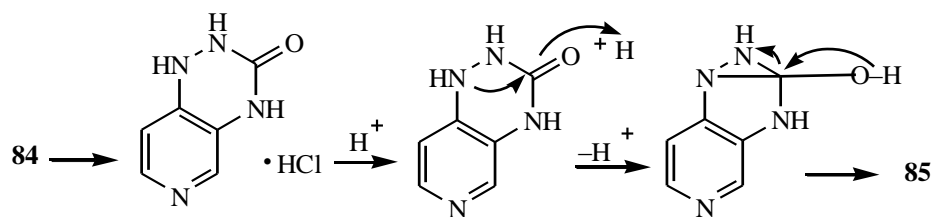
16. К. И. Кобраков, В. К. Королев, И. И. Рыбина, В. И. Келарев, *ХТС*, 1066 (2000).
17. В. П. Данильчук, А. М. Сипягин, в кн. *Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов*. Сб. материалов, вып. 2, Черноголовка, 1988, 63.
18. Э. Г. Алиев, В. Г. Карцев, Э. М. Гизатуллина, С. В. Чапышев, Л. О. Атовмян, в кн. *Химия биологически активных азотистых гетероциклов*. Сб. материалов межинститутского коллоквиума, вып. 1, Черноголовка, 1990, 28.
19. S. D. McGregor, US Pat. 4087431; *Chem. Abstr.*, **89**, 109124 (1978).
20. И. И. Наумова, В. И. Промоненков, А. С. Петровский, в кн. *Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов*. Сб. материалов Всесоюзной конференции, Черноголовка, 1988, 129.
21. А. М. Сипягин, С. В. Пальцун, И. А. Помыткин, Н. Н. Алейников, *ХТС*, 63 (1994).
22. J. B. Campbell, E. R. Lavagnino, A. J. Pike, Eur. Pat. Appl. EP 159112; *Chem. Abstr.*, **104**, 148751 (1986).
23. A. Lewis, R. G. Shepherd, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 41 (1971).
24. R. Gawinecki, D. Rasala, *Heterocycles*, **26**, 2727 (1987).
25. Г. А. Мокрушина, Ю. А. Азев, И. Я. Постовский, *ХТС*, 1004 (1975).
26. Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967, **10/2**, 203.
27. M. J. Martin, M. L. Trudell, H. D. Arauzo, M. S. Allen, A. J. Laloggia, L. Deng, C. A. Schultz, Y.-Ch. Tan, Y. Bi, K. Narayanan, L. J. Dorn, K. F. Koehler, Ph. Skolnick, J. M. Cook, *J. Med. Chem.*, **35**, 4105 (1992).
28. Л. Н. Яхонтов, М. Ф. Маршалкин, *Синтез гетероциклических соединений*, № 11, 21 (1979); *Chem. Abstr.*, **94**, 30516 (1981).
29. А. с. СССР 363700; *Chem. Abstr.*, **78**, 159442 (1973). (Открытия, изобретения, промышленные образцы, товарные знаки, **50**, № 4, 58 (1973)).
30. S. Andraea, E. Schmitz, *Heterocycles*, **37**, 379 (1994).
31. Н. Тајика, Т. Tezuka, К. Wada, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03200769; *Chem. Abstr.*, **116**, 59231 (1992).
32. S. D. McGregor, D. Stanley, H. O. Sankbeil, US Pat. 3947457; *Chem. Abstr.*, **84**, 180074 (1976).
33. S. D. McGregor, D. Stanley, US Pat. 4127575; *Chem. Abstr.*, **90**, 103850 (1979).
34. A. G. Mark, H. Suschitzky, B. J. Wakefield, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1472 (1979).
35. P. Benko, A. Messmer, A. Gelleri, L. Pallos, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **90**, 285 (1976).
36. J. P. Dusza, US Pat. 4260767; *Chem. Abstr.*, **95**, 132677 (1981).
37. Э. М. Гизатуллина, В. Г. Карцев, в кн. *Химия азотистых гетероциклов*. Тез. докладов межинститутского коллоквиума, Черноголовка, 1995, 86.
38. В. Г. Карцев, Э. М. Гизатуллина, З. Г. Алиев, *ХТС*, 369 (1992).
39. П. Бенко, Л. Паллош, А. Мишшмер, А. Геллери, И. Сабо, Л. Петеч, П. Герег, А. Варга, пат. СССР 888823, *Открытия, изобретения, промышленные образцы, товарные знаки*, № 45, 281 (1981); *РЖХим*, 15О119П (1982).
40. П. А. Шарбатян, У. А. Абдуллаев, Э. М. Гизатуллина, В. Г. Карцев, в кн. *Химия биологически активных азотистых гетероциклов*. Сб. материалов межинститутского коллоквиума, вып. 1, Черноголовка, 1990, 37.
41. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974.
42. V. Robinson, *The Fisher Indol Synthesis*, J. Wiley and Sons, Ltd., New York, 1982, Chap. 2–5 and references cited therein.
43. A. Molina, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, B. de Pascual-Teresa, F. Gago, M. M. Rodrigo, M. Ballesteros, *J. Org. Chem.*, **61**, 5587 (1996).
44. Л. Н. Яхонтов, М. Ф. Маршалкин, О. С. Анисимова, *ХТС*, 508 (1972).
45. Ch. A. Blum, A. J. Hutchison, R. F. Horvath, PCT Int. Appl. WO 94 25.461; *Chem. Abstr.*, **122**, 105865 (1995).
46. Yun-Chou Tan, M. L. Trudell, J. M. Cook, *Heterocycles*, **27**, 1607 (1988).
47. Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков, Е. В. Пронина, В. Г. Смирнова, *ДАН*, **212**, 389 (1973).
48. R. N. Butler, F. L. Scott, T. A. F. O'Mahony, *Chem. Rev.*, **73**, 93 (1973).
49. Э. М. Гизатуллина, А. В. Пилюк, З. Г. Алиев, В. Г. Карцев, в кн. *Химия биологически активных азотистых гетероциклов*. Сб. материалов межинститутского коллоквиума, вып. 1, Черноголовка, 1990, 48.
50. В. Г. Карцев, Э. М. Гизатуллина, *Тезисы докладов V Всесоюзной конференции по химии азотсодержащих гетероциклических соединений*, ч. 1, Черноголовка, 1991, 50.

51. З. Г. Алиев, А. М. Сипягин, В. Г. Карцев, Л. О. Атовмян, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 134 (1986).
52. A. F. Hegarty, P. J. Maroney, F. L. Scott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1466 (1973).
53. J. Hannah, Can. Pat. 975 754; *Chem. Abstr.*, **85**, 21723 (1976).
54. J. Hannah, K. Kelly, A. A. Patchett, S. L. Steelman, E. R. Morgan, *J. Med. Chem.*, **18**, 168 (1975).
55. Sh. Ishikawa, Sh. Ohkawa, Sh. Masubuchi, Ger. Offen DE 2935536; *Chem. Abstr.*, **93**, 115946 (1980).
56. К. И. Кобраков, И. И. Рыбина, В. И. Келарев, В. К. Королев, *ХГС*, в печати.
57. K. Nagarajan, J. David, R. K. Shah, *J. Med. Chem.*, **19**, 508 (1976).
58. К. И. Кобраков, И. И. Рыбина, В. И. Келарев, *ХГС*, 1567 (2000).
59. И. С. Арустамова, В. Г. Пивень, в кн. *Химия азотистых гетероциклов*. Тезисы докладов межинститутского коллоквиума, Черногловка, 1995, 122.
60. K. Dickore, R. Gehring, K. Sasse, H. J. Santel, R. R. Schmidt, Ger. Offen DE 3520327; *Chem. Abstr.*, **106**, 119882 (1987).
61. J. Stetter, O. Shallner, R. Gehring, M. Linding, H. J. Sautel, R. R. Schmidt, Ger. Offen DE 3520328; *Chem. Abstr.*, **106**, 8460 (1987).
62. K. Sasse, M. Hammond, F. Seuter, E. Perzborn, B. Pelster, G. Sturton, T. Abram, Ger. Offen DE 3443308; *Chem. Abstr.*, **105**, 153057 (1986).
63. N. Yokoyama, Eur. Pat. Appl. EP 115469; *Chem. Abstr.*, **101**, 211137s (1984).
64. S. Hauptmann, G. Blattmann, W. Schindler, *J. Prakt. Chem.*, **318**, 835 (1976).
65. F. Sauter, P. Stanetty, A. Blaschke, H. Vyplel, *J. Chem. Res., Synop.*, No. 4, 103 (1981); *Chem. Abstr.*, **95**, 97697 (1981).
66. M. Ishikawa, Pat. Jpn. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 8047678; *Chem. Abstr.*, **94**, 15756 (1981).
67. M. Ishikawa, H. Tanaka, Y. Eguchi, Sh. Ito, Y. Takashima, M. Kobayashi, Ger. Offen DE 2932259; *Chem. Abstr.*, **92**, 215457 (1980).
68. N. Ple-Colombier, G. Queguiner, P. Pastour, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 1073 (1973).
69. E. Gy, T. Gyoguszervegyeszeti Gyar, Ger. Offen DE 2237073; *Chem. Abstr.*, **78**, 124640 (1973).
70. P. Benko, A. Geller, A. Messmer, L. Pallos, *Magy. Kem. Foly.*, **82**, No. 4, 166 (1976); *Chem. Abstr.*, **85**, 123873 (1976).
71. G. C. Wright, J. E. Gray, C.-N. Yu, *J. Med. Chem.*, **17**, 244 (1974).
72. G. C. Wright, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 601 (1976).
73. И. Я. Постовский, Ю. А. Азев, Г. А. Мокрушина, *ХГС*, 1140 (1976).
74. R. Lattman, P. Acklin, PCT Int. Appl. WO 97 49 395; *Chem. Abstr.*, **128**, 114953 (1998).
75. В. Э. Колла, И. И. Градель, М. В. Пушкарева, Г. В. Матвеев, А. М. Сипягин, Э. М. Гизатуллина, С. В. Пальцун, М. В. Эксанова, В. Г. Карцев, в кн. *Химия биологически активных азотистых гетероциклов*. Сб. материалов межинститутского коллоквиума, вып. 1, Черногловка, 1990, 143.
76. Л. В. Татьянаенко, В. Г. Карцев, А. М. Сипягин, Э. М. Гизатуллина, С. В. Пальцун, И. В. Лисецкая, в кн. *Химия биологически активных азотистых гетероциклов*. Сб. материалов межинститутского коллоквиума, вып. 1, Черногловка, 1990, 169.
77. T. M. Bare, M. J. Chardelaine, T. W. Davenport, J. R. Empfield, L. E. Garcia-Davenport, P. F. Jackson, J. A. McKinney, Ch. D. McLaren, R. B. Sparks, PCT Int. Appl. WO 96 15 127; *Chem. Abstr.*, **125**, 142755 (1996).

Московский государственный текстильный  
университет им. А. Н. Косыгина,  
Москва 119991  
e-mail: office@msta.ac.ru

Поступило в редакцию 19.11.2001

ФОРМУЛА К СТРАНИЦЕ 344



Ниже авторский вариант

