

*Посвящается 80-летию
Института физико-органической химии
Национальной Академии наук Беларуси*

Н. Г. Козлов,* К. Н. Гусак, А. П. Кадуцкий

**РАЗВИТИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОГО СИНТЕЗА СОЕДИНЕНИЙ
РЯДА ХИНОЛИНА (РЕАКЦИЯ Н. С. КОЗЛОВА)
(ОБЗОР)**

Настоящая работа посвящена 80-летию Института физико-органической химии (ИФОХ) НАН Беларуси (в 1929–1959 гг. Институт химии АН БССР). Она содержит обзор достижений в области синтеза и изучения свойств конденсированных гетероциклических систем с фрагментом хинолина – производных хинальдина, бензо[*f*]хинолина, индено- и индолохинолина, бензо[*a*]фенантридина, бензоакридина, тетрагидрохинолина, 1,7- и 4,7-фенантролина. Представлены реакции, лежащие в основе синтеза данных гетероциклов – каталитическое взаимодействие аминов с ацетиленом, каталитическая конденсация азометинов с метил- и α -метил-кетонами, трехкомпонентная конденсация ариламинов, карбонилсодержащих соединений и СН-кислот.

Ключевые слова: азафенантроны, азометины, бензоакридоны, бензохинолины, хинальдин, хинолины, фенантролины, СН-кислоты, бактерициды, люминофоры.

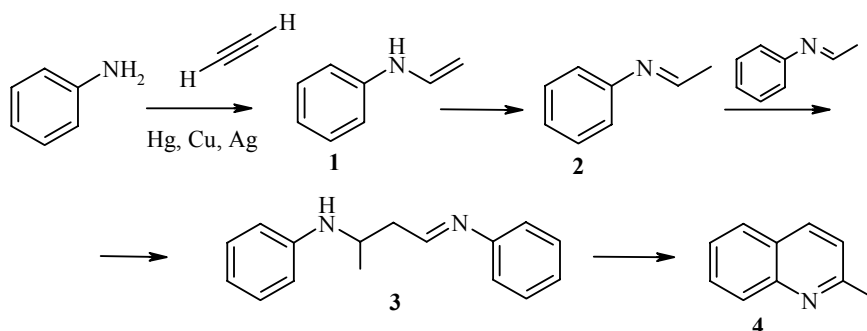
Каталитический синтез хинальдина

Начало систематических исследований, проводимых в Институте в области химии гетероциклических соединений, относится к середине 30-х годов, когда Н. С. Козловым (1907–1993 гг.) с сотрудниками был разработан новый способ получения хинолиновых оснований реакцией каталитической конденсации первичных аминов анилинового ряда с ацетиленом в присутствии солей меди, ртути и серебра. Для объяснения механизма этой реакции было высказано предположение о том, что первым продуктом конденсации является N-виниланилин (**1**), который легко изомеризуется в N-этилиденанилин (**2**). Взаимодействие двух молекул последнего, из которых одна выступает как азометин, а другая как молекула с подвижным атомом водорода, приводит к образованию соответствующих димеров **3**, циклизующихся при нагревании в хинальдин (**4**) и его производные (схема 1).

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку,

отмечена звездочкой.

Схема 1

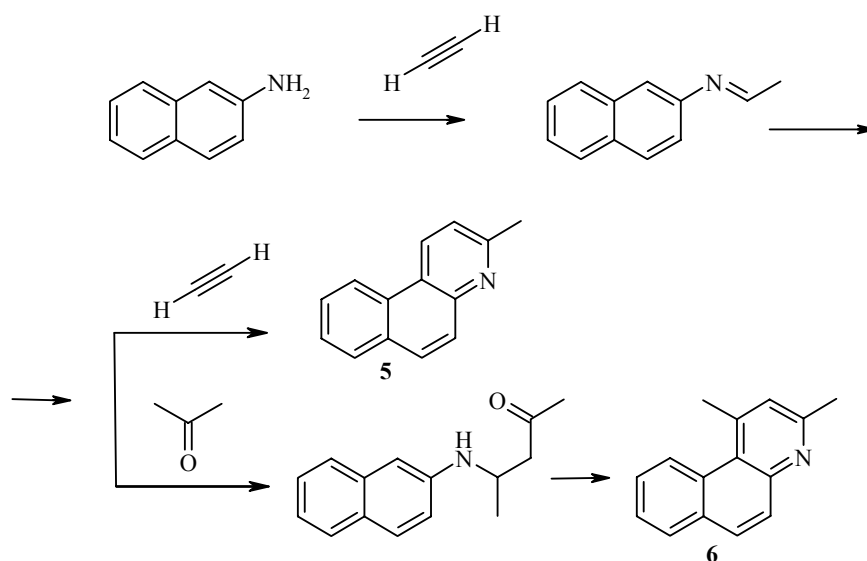


Результаты исследований тех лет отражены в ряде работ и монографии "Каталитический синтез хинальдина" [1–4]. Академик Н. Д. Зелинский писал об этих исследованиях: "Новые способы синтеза хинолиновых соединений, не уступающие общеизвестным методам Скраупа и Дебнер–Миллера, получили со стороны Н. С. Козлова вполне самостоятельное и оригинальное теоретическое обоснование". Эта реакция получила имя ученого и известна как реакция Н. С. Козлова [5].

Синтез метил- и арилпроизводных бензо[*f*]хинолина

В реакцию с ацетиленом был введен бициклический амин – 2-нафтил-амин. В результате впервые этим методом удалось осуществить синтез 3-метилбензо[*f*]хинолина (5) [6]. При проведении каталитической реакции 2-нафтиламина с ацетиленом в присутствии ацетона был получен 1,3-диметилбензо[*f*]хинолин (6) (схема 2).

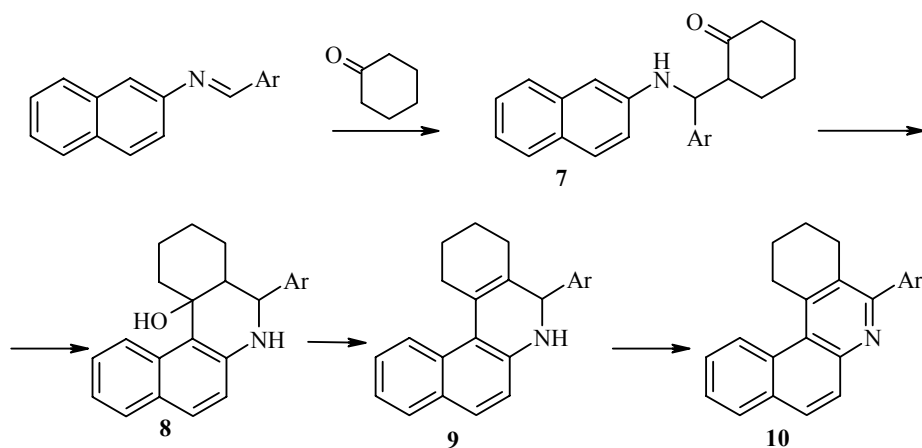
Схема 2



Предложенный механизм реакции также включал стадии образования азометина и его дальнейшее взаимодействие с соединением, содержащим подвижный атом водорода. Из высказанных выше представлений о механизме реакции следовал логический вывод о возможности развития хинолинового синтеза, исходя из азометинов и соединений с подвижными атомами водорода. В 60-е гг. было положено начало изучению широко известной в настоящее время реакции каталитической конденсации азометинов с СН-кислотами. Поскольку наибольшая часть исследований проводилась, исходя из азометинов ряда 2-нафтиламина, конечными продуктами реакции явились многочисленные производные бензо[*f*]хинолина, перспективные для применения в различных отраслях науки, медицины, промышленности, сельскохозяйственного производства. В реакцию вводились разнообразные по строению СН-кислоты – метилкетоны алифатического, ароматического, гетероциклического ряда, эфиры β-оксокислот, циклические кетоны и β-дикарбонильные соединения. Было найдено, что реакцию оснований Шиффа с СН-кислотами, протекающую в растворе алифатического спирта, наиболее эффективно катализирует протон (конц. HCl), активируя молекулу как азометина так и СН-кислотного соединения.

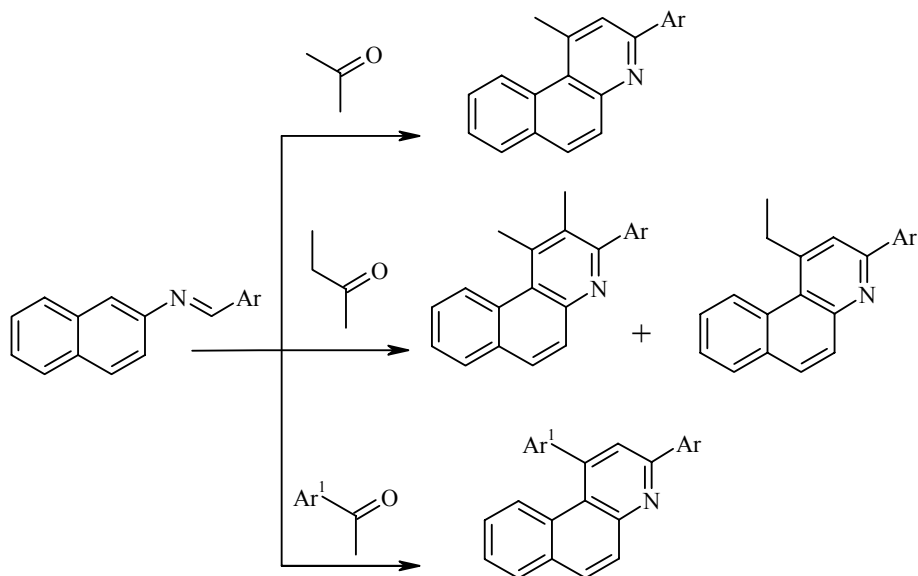
Было установлено, что образование бензо[*f*]хинолинового цикла происходит через ряд промежуточных стадий. Механизм реакции был доказан на примере взаимодействия бензилиден-2-нафтиламина с циклогексаноном выделением всех теоретически возможных продуктов реакции – аддукта азометина и СН-кислоты **7**, циклического аминспирта **8**, дигидропроизводного **9** и полностью ароматического аннелированного карбоциклом бензо[*f*]хинолина **10** [7] (схема 3).

Схема 3



Для получения метил- и арилзамещенных бензо[*f*]хинолинов в реакцию конденсации с арилметил-2-нафтиламинами были введены ацетон, метилэтилкетон, производные ацетофенона [8–10] (схема 4).

Схема 4

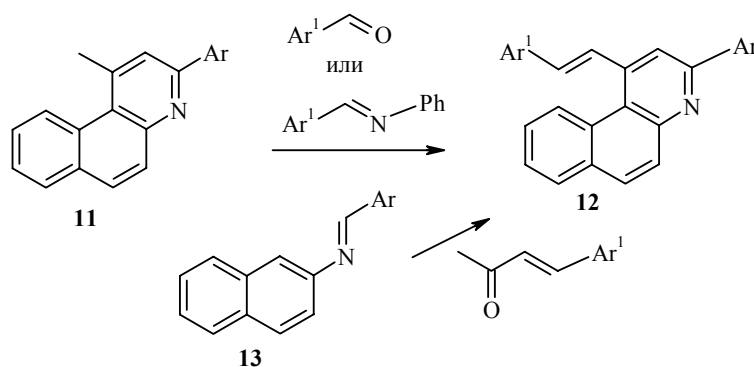


Полученные бензохинолины благодаря наличию в молекуле метильной группы и функциональных заместителей в фенильных ядрах являются ценными исходными веществами для синтеза других более сложных соединений, например, альдегидов, аминов и азометинов бензо[*f*]хинолинового ряда [11–14].

Синтез и реакции стирилпроизводных бензо[*f*]хинолина

Практически важными примерами реакций по метильной группе в ряду бензо[*f*]хинолинов типа **11**, приводящих к полисопряженным гетероароматическим системам **12** – стирильным красителям, люминофорам и светочувствительным материалам, являются конденсация с альдегидами по Кневенагелю и взаимодействие с азометинами анилинового ряда ("анилсинтез") [15–17]. Широкий ряд образующихся в результате этих реакций арилвиниловых (стирильных) производных бензо[*f*]хинолина был получен также каталитической конденсацией арилметилен-2-нафтиламинов **13** с замещенными бензилиденацетонами [18–20] (схема 5).

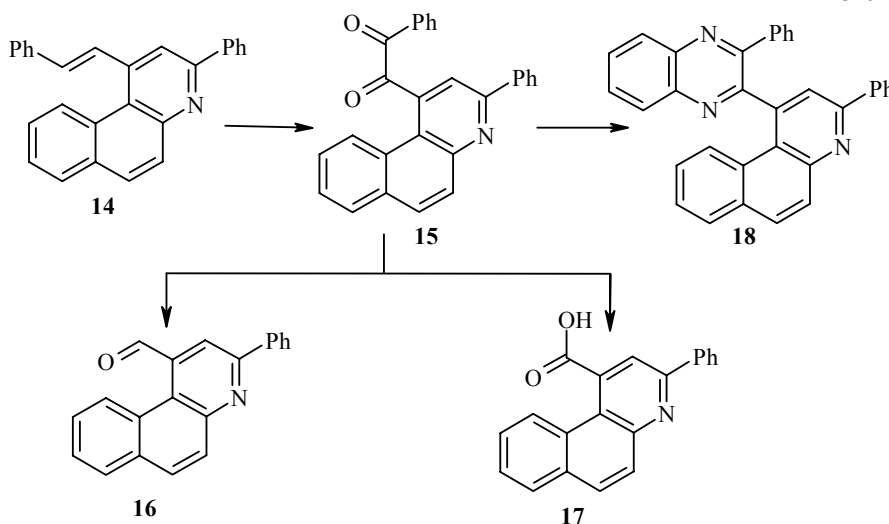
Схема 5



Окисление 1-стирил-3-фенилбензо[*f*]хинолина (**14**) перманганатом калия в условиях реакции Вагнера привело к синтезу труднодоступных карбо-

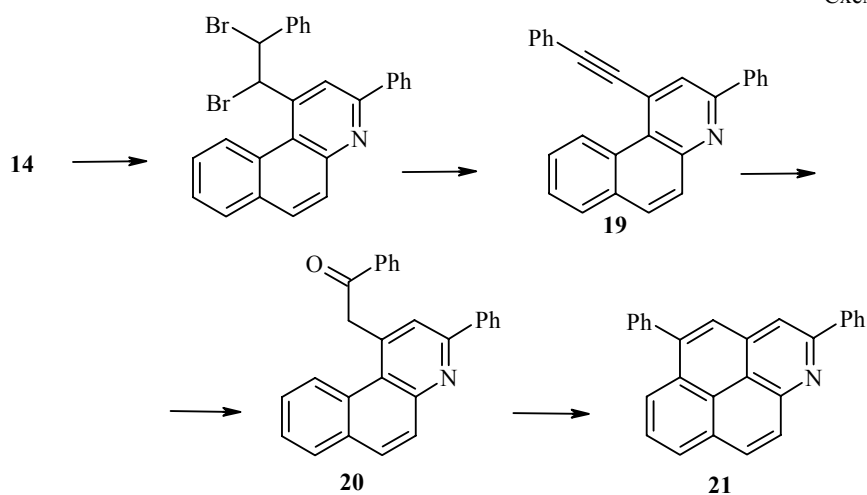
нильных производных бензо[*f*]хинолина – 1-фенил-2-(3-фенилбензо[*f*]хинолин-1-ил)этандио́на (**15**), 3-фенилбензо[*f*]хинолин-1-карба́льдегида (**16**), 3-фенилбензо[*f*]цинхониновой кислоты (**17**) [21]. Была разработана эффективная методика получения фенил(3-фенилбензо[*f*]хинолин-1-ил)этандио́на, позволяющая достичь выхода продукта реакции 80%. Конденсацией diketона **15** с *o*-фенилендиамином синтезирован 3-фенил-1-(3-фенилхин-оксалин-2-ил)бензо[*f*]хинолин (**18**) (схема 6).

Схема 6



На основе соединения **14** синтезированы дибром- и ацетиленовые производные бензо[*f*]хинолина. Гидратацией 3-фенил-1-фенилацетиленил-бензо[*f*]хинолина (**19**) получен 1-фенил-3-фенилбензо[*f*]хинолин (**20**), легко циклизующийся в новую гетероциклическую систему азапирена **21** [22, 23] (схема 7).

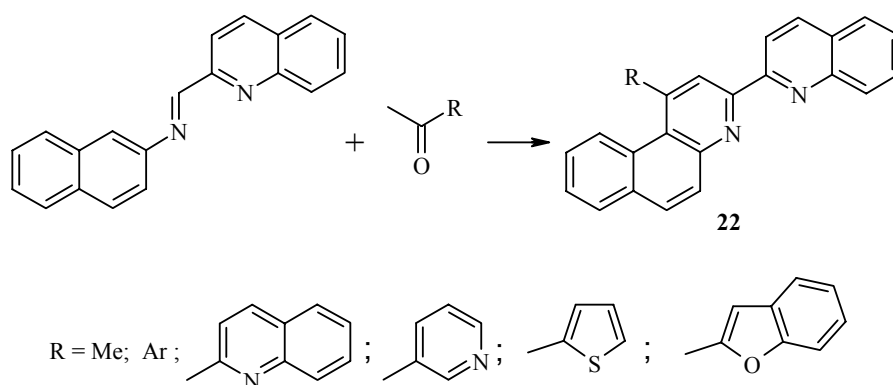
Схема 7



Синтез многоядерных гетероциклических соединений

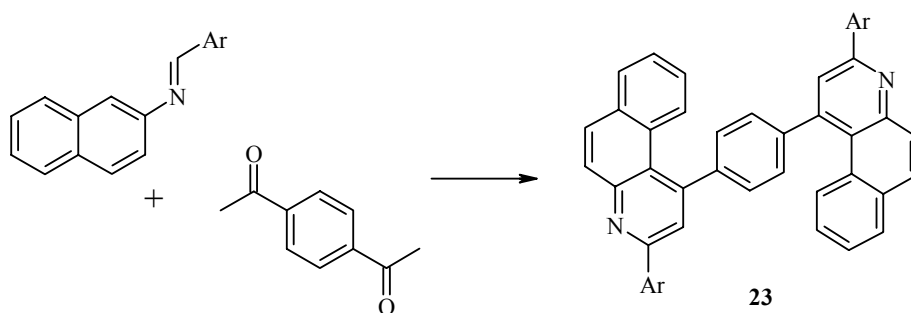
Реакция каталитической конденсации азометинов с СН-кислотами явилась основой для разработки метода получения полигетероциклических соединений, содержащих в молекуле наряду с бензохинолиновым ядром остатки других гетероциклов [24–30]. Существуют два варианта введения гетерильных заместителей в молекулу бензо[*f*]хинолина: а) реакция арилметилен-2-нафтиламинов с метилкетонами гетероциклического ряда – 2-ацетилтиофеном, 3-ацетилпиридином, 2-ацетилхинолином, 2-ацетилбензофураном; б) реакция азометина, полученного из 2-нафтиламина и гетероциклического альдегида, с метилкетонем алифатического или ароматического ряда. Сочетание того и другого вариантов приводит к 1,3-дигетерилбензо[*f*]хинолинам **22** (схема 8).

Схема 8

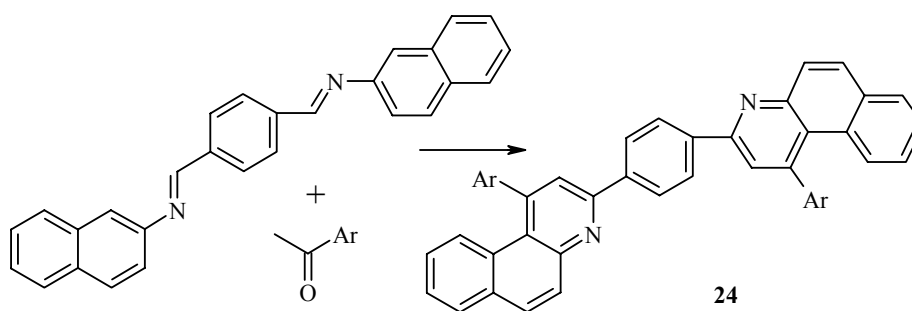


Синтез изомерных полициклических соединений **23** и **24**, содержащих в молекуле два бензохинолиновых заместителя, был осуществлен (схема 9) при взаимодействии арилметилен-2-нафтиламинов с *n*-ацетилацетофеноном или конденсацией диазометина, полученного из терефталевого альдегида и 2-нафтиламина, с метиларилкетонами [31].

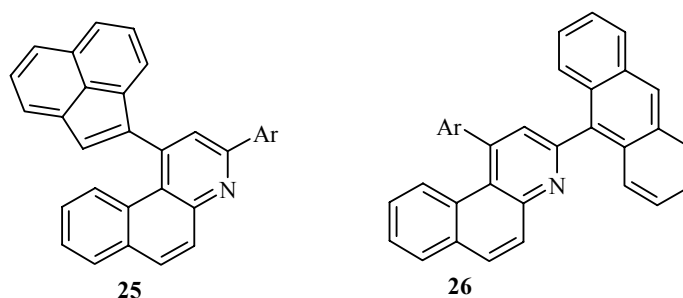
Схема 9



(Продолжение схемы 9)



Результаты изучения конденсации оснований Шиффа с СН-кислотами алифатического, циклоалифатического, ароматического, гетероциклического ряда обобщены в монографии [32]. В более поздних работах представлены данные по синтезу полициклических производных бензо[*f*]-хинолина **25** и **26** с использованием 1-ацетилаценафтена и антраценового альдегида [33, 34].



Полученные соединения могут проявлять специфические физиологические свойства и электронную проводимость в связи с большим размером молекулы и развитой системой сопряженных π -связей.

Конденсация арилметилен-2-нафтиламинов с эфирами β -оксокислот

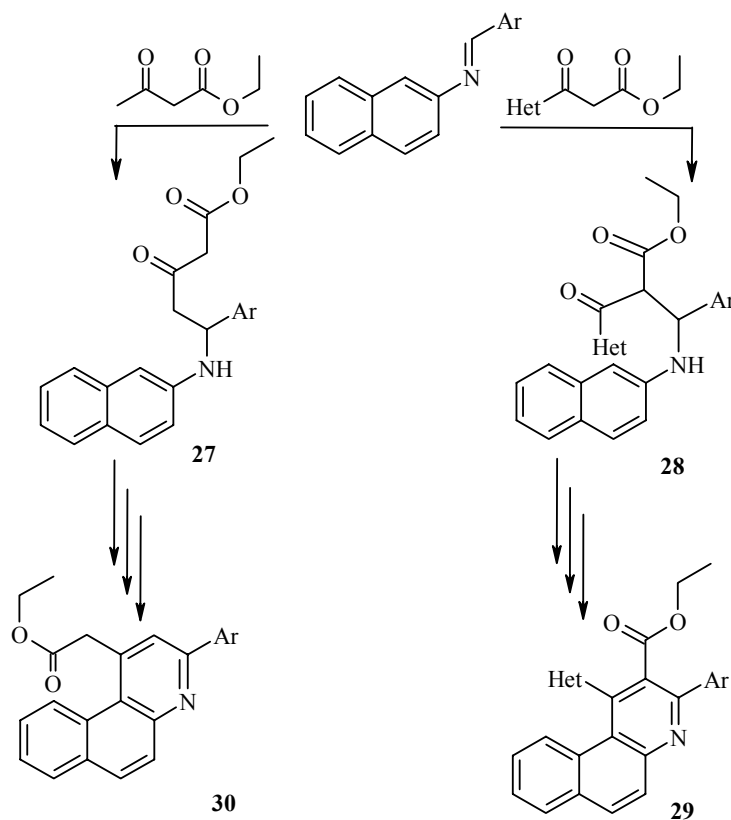
Работы [35–38] были посвящены изучению реакции каталитической конденсации азометинов ряда 2-нафтиламина с β -кетозэфирами, открывающей путь к получению замещенных карбоксильных производных бензо[*f*]-хинолина с высоким потенциалом биологической активности. В реакцию с арилметилен-2-нафтиламинами введены ацетоуксусный эфир, этиловые эфиры 2-фурил-, 2-хинолил-, 3-пиридил- β -оксокарбоновых кислот. Все вышеперечисленные эфиры при взаимодействии с азометинами в

мягких условиях образуют соответствующие аминокетозэфиры **27** и **28** – продукты присоединения СН-кислоты к связи C=N азометина. Конечны-

ми продуктами реакции в случае гетерилзамещенных β -кетоэфиров **28** являются этиловые эфиры 3-арил-1-гетерилбензо[*f*]хинолин-2-карбоновых кислот **29**. В случае ацетоуксусного эфира, несмотря на более высокую подвижность протонов метиленовой группы, чем метильной, реакция протекает с участием пространственно менее затрудненной метильной группы с образованием в результате циклизации этиловых эфиров (3-арилбензо[*f*]хинолин-1-ил)уксусных кислот **30** (схема 10). Такой ход реакции подтверждается выделением интермедиатов – этилового эфира 5-(2-нафтиламино)-3-оксо-5-фенилпентановой кислоты и этилового эфира {3-(*n*-метоксифенил)-3,4-дигидробензо[*f*]хинолин-1-ил}уксусной кислоты.

При взаимодействии азометинов с хинальдилуксусным эфиром наряду с промежуточными аминокетозэфирами были выделены амингидроксиэфир и дигидропроизводное бензо[*f*]хинолина, тем самым было показано, что присутствие в молекуле оксоэфира объемного хинолинового заместителя приводит к замедлению процессов циклизации, дегидратации и дегидрирования промежуточных соединений. Это позволяет остановить процесс на любой из стадий и получить все теоретически возможные продукты реакции.

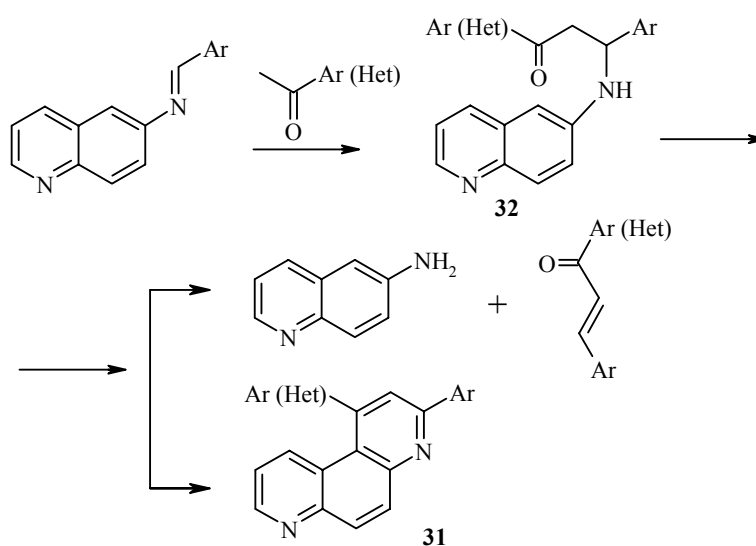
Схема 10



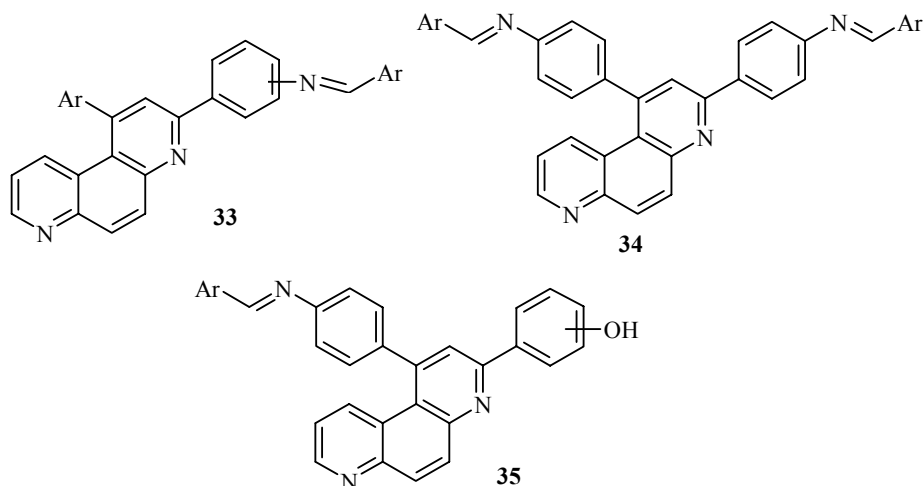
Синтез производных 4,7-фенантролина

На основе реакции каталитической конденсации азометинов 6-аминохинолинового ряда с СН-кислотами были разработаны эффективные методы получения 4,7-фенантролинов **31** – диазааналогов бензо[*f*]хинолиновых систем [39–42]. Показано, что реакция арилметиленден-6-хинолиламинов с ацетофеноном и его *para*-замещенными, 3-ацетилпиридином, 2-ацетилхинолином в среде алифатического спирта в присутствии конц. HCl протекает через стадию образования промежуточных β -аминокетонов хинолинового ряда **32**. Установлено, что в зависимости от структурных факторов и условий конденсации аминокетоны претерпевают превращения по двум направлениям: а) дегидроциклизуются в производные 4,7-фенантролина **31**; б) подвергаются гидраминному расщеплению на 6-аминохинолин и α,β -непредельные кетоны (схема 11).

Схема 11

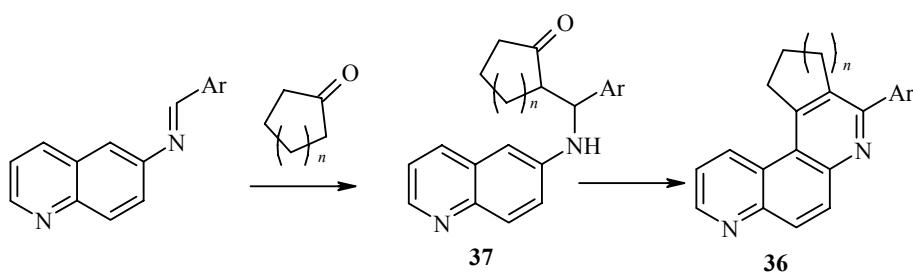


Отдельные исследования посвящены синтезу гидрокси-, нитро- и аминопроизводных 4,7-фенантролина [43, 44], поскольку известно, что введение указанных групп в молекулу гетероциклического соединения приводит к расширению спектра его физиологической активности. Синтетический подход к получению фенантролинов, содержащих в молекуле одновременно гидрокси- и нитрогруппу, основан на возможности варьирования заместителей в альдегидной части молекулы азометина и в фенильном ядре ацетофенона. Синтез аминифенантролинов осуществляли путем восстановления нитросоединений двухлористым оловом в смеси уксусной и соляной кислот. На основе полученных аминопроизводных были синтезированы новые моно- и бис-азометины 4,7-фенантролинового ряда **33–35**.



Конденсация азометинов с циклическими кетонами [45–52] заслуживает особого внимания поскольку позволяет вводить в молекулу азафенантрена циклопентановое и циклогексановое ядра, являющиеся фрагментами ряда природных соединений (стероидов, алкалоидов, простагландинов), проявляющих цитотоксическую, противоопухолевую, пестицидную и др. активность. При кипячении арилметилен-6-хинолиламинов с циклопентаном и циклогексаном в *n*-бутиловом спирте в присутствии конц. HCl синтезированы аннелированные циклопентановым или циклогексановым ядром 3-арилзамещенные 4,7-фенантролины **36** [53, 54]. При проведении реакции при комнатной температуре были выделены предшественники фенантролинов – 2-[(арил)(6-хинолиламино)метил]-циклогексаноны **37** (схема 12).

Схема 12

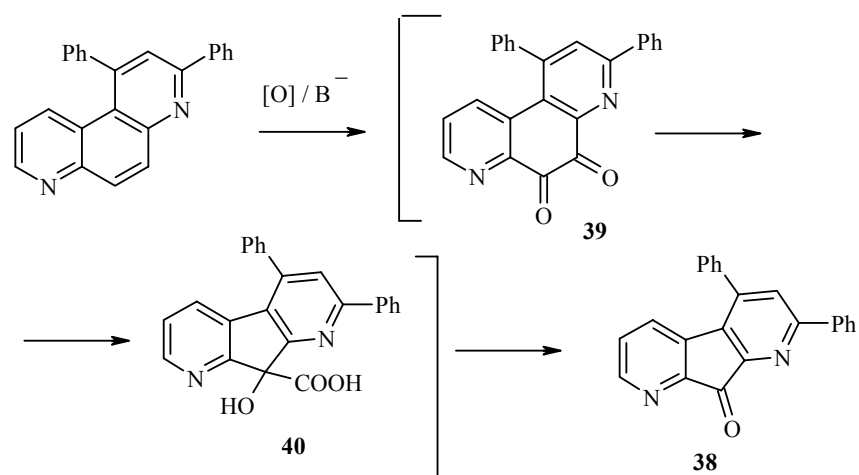


Окисление 1,3-дифенил-4,7-фенантролина

Интерес к окислению 4,7-фенантролина, первоначально предпринятому для доказательства ангулярного строения соединения, полученного по методу Скраупа из *n*-фенилендиамин или 6-аминохинолина, в последние десятилетия обусловлен поиском эффективных путей синтеза 4,7-фенантролинхинонов (лекарственные формы энтобекс, мексаформ) и их аналогов,

проявляющих высокую антибактериальную активность и применяющихся для лечения желудочно-кишечных заболеваний. С целью введения в реакцию окисления новых производных 4,7-фенантролина нами впервые изучено химическое поведение 1,3-дифенил-4,7-фенантролина под действием перманганата калия при нагревании в водном растворе KOH [55]. В качестве единственного продукта окисления с выходом 36% был получен 2,4-дифенил-1,8-диазафлуорен-9-он (**38**) вместо ожидаемых 1,3-дифенил-4,7-фенантролин-5,6-диона (**39**), дифенилзамещенной 3,3'-дипиридил-2,2'-дикарбоновой кислоты или 3,3'-дипиридила.

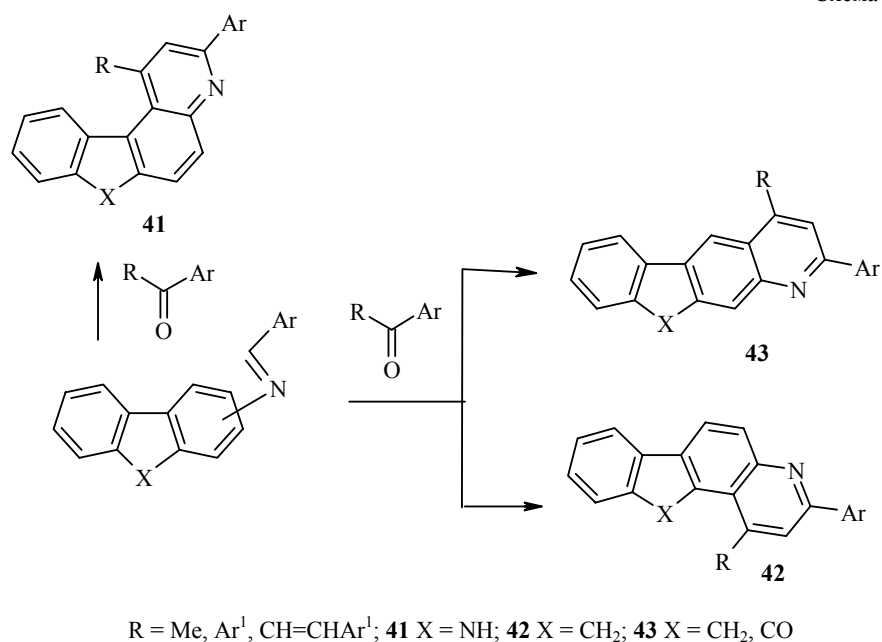
Схема 13



Очевидно, образующийся на первой стадии реакции 1,3-дифенил-4,7-фенантролин-5,6-дион (**39**) подвергается перегруппировке, аналогичной бензильной перегруппировке, в неустойчивую α -гидроксикислоту **40**, которая декарбоксилируется с образованием 2,4-дифенил-1,8-диазафлуорен-9-она (схема 13). С учетом результатов исследований по превращениям фенантрен- и диазафенантренхинонов в щелочной среде обнаруженная окислительная трансформация фенантролина может быть использована для разработки нового подхода к получению труднодоступных соединений ряда диазафлуоренона.

Синтез индоло- и инденохинолинов

Каталитической конденсацией карбазолсодержащих азометингов с ацетоном, замещенными бензилиденацетонами и ацетофенонами синтезированы 1-(метил-, арилвинил-, арил)-3-арилиндоло[2,3-*f*]хинолины **41**. Показано, что из двух альтернативных направлений циклизации, в результате которых возможно образование линейных и ангулярных конденсированных продуктов, реализуется второе направление как термодинамически более выгодное [56] (схема 14).



Конденсация азометинов ряда 2-аминофлуорена с СН-кислотами приводит к образованию ангулярных продуктов (производных индено[2,3-*f*]-хинолина **42**) в смеси с линейными с преобладанием последних (3-арил-1-метил-10Н-индено[1,2-*g*]хинолинов **43**, $X = \text{CH}_2$) лишь в случае ацетона. При введении в реакцию кетонов больших объемов основные продукты (инденохинолины) имеют линейное строение [57, 58]. При взаимодействии ацетофенона с арилметилиден-2-аминофлуорен-9-онами карбонильная группа в молекуле азометина делает положение 1 флуоренового ядра еще менее доступным для замыкания вновь образующегося цикла, единственными продуктами реакции в данном случае являются соединения линейной структуры – 2-арил-4-фенил-10Н-индено[1,2-*g*]хинолин-10-оны **43** ($X = \text{CO}$) [59].

В 1979 г. способ получения сложных полициклических азаароматических соединений, основанный на реакции каталитической конденсации азометин с СН-кислотами, получил признание в химической литературе как "Синтез Н. Козлова" [60].

Трехкомпонентная конденсация в дизайне конденсированных азотсодержащих гетероциклов

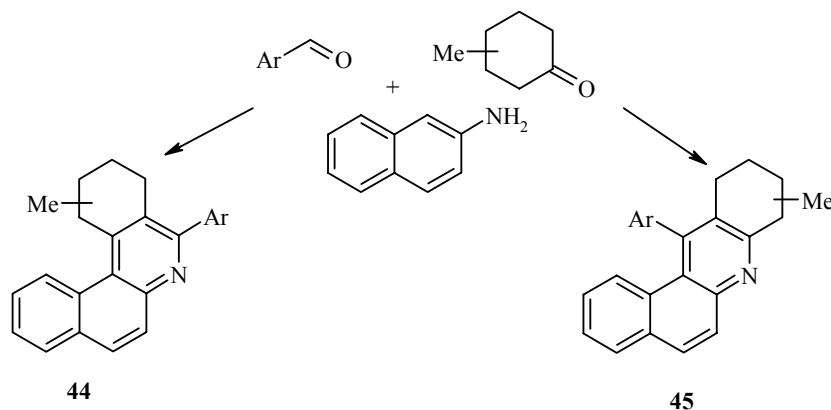
С середины 90-х гг. интенсивно развиваются исследования новых подходов к синтезу полиядерных гетероциклических структур на основе мультикомпонентных реакций. С целью получения производных бензо[*f*]-хинолина, бензо[*a*]фенантридина, бензо[*a*]акридина, 1,7- и 4,7-фенантролина изучена трехкомпонентная конденсация различных по строению

арил(гетерил)аминов, альдегидов и СН-кислот как метод связывания (сборки) нескольких структурных фрагментов, содержащихся в молекулах

компонентов-субстратов, в единую молекулу функционализированного полициклического азагетероцикла.

Достоинства одностадийного способа продемонстрированы на примере синтеза 1-арил(или метил)-3-арил(или гетерил)бензо[*f*]хинолинов, бензо[*a*]фенантридинов, циклопента[*c*]бензо[*f*]хинолинов и 4,7-фенантролинов, исходя из 2-нафтил- или 6-хинолиламина, ароматических или гетероароматических альдегидов, ацетона, замещенных в фенильном ядре ацетофенонов и циклических кетонов [61–66]. Особенно эффективна трехкомпонентная конденсация в тех случаях, когда выделение азометинов в кристаллическом состоянии затруднительно [61] или вместо азометинов образуются аминали [67, 68]. В то же время образование азометинов в качестве интермедиатов и последующее кислотнo-катализируемое взаимодействие их с метилкетонами является наиболее вероятным путем синтеза вышеперечисленных азафенантроновых производных. Возможен также другой вариант протекания трехкомпонентной конденсации, когда образующийся на первой стадии из амина и СН-кислоты енамин присоединяет молекулу бензальдегида и полученный ариламинокетон дегидроциклизуется в систему азафенантрена. Оба варианта протекания реакции обнаружены при изучении взаимодействия 2-нафтиламина с ароматическими альдегидами и 2-, 3- и 4-метилциклогексанонами [69, 70]; в случае 3- и 4-метилциклогексанонов получены изомерные продукты циклизации – 5-арил-2-(или 3-)метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*a*]фенантридины **44** и 12-арил-9-(или 10-)метил-8,9,10,11-тетрагидробензо[*a*]акридины **45** (схема 15).

Схема 15



Наибольшее развитие трехкомпонентная конденсация получила применительно к синтезу аннелированных аза- и диазафенантронов с использованием в качестве СН-кислот циклических β-дикарбонильных соединений – производных 1,3-циклогександиона, 1,3-индандиона, тетрагидрофуран- и тетрагидропиран-2,4-диона, 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (кислота Мельдрума) [7–15].

Конденсация нафтил-, хинолиламинов с ароматическими альдегидами и производными 1,3-циклогександиона

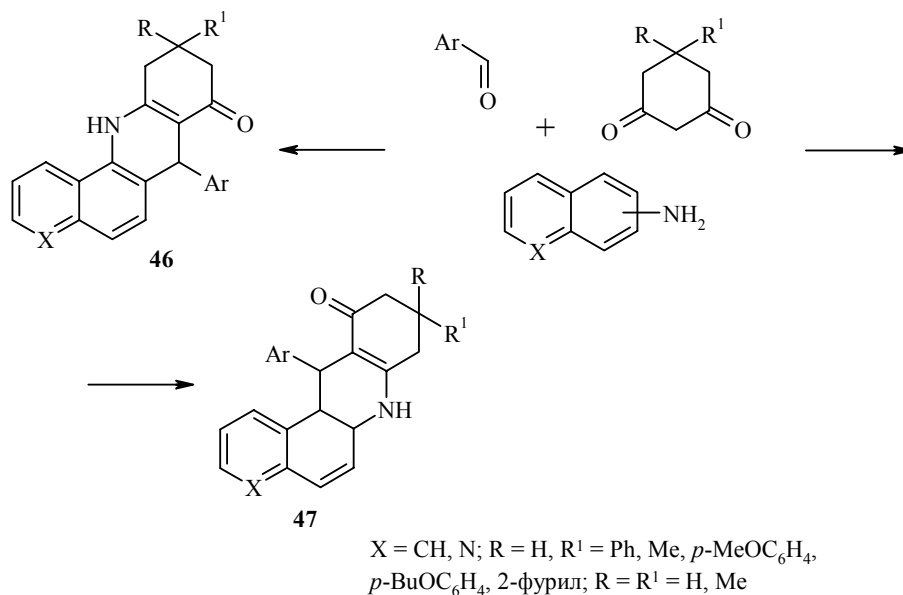
Циклические β -дикетоны благодаря наличию двух енолизующихся карбонильных групп и находящейся между ними метиленовой группы широко используются в синтезе конденсированных гетероциклов. Конденсация аминов ряда 1- и 2-нафтиламина, 5- и 6-хинолиламина с ароматическими, гетероароматическими альдегидами и 1,3-циклогександионом или его производными (димедоном, фендионом, 5-метил-, 5-(*n*-метоксифенил-, *n*-бутоксифенил)-, 5-(2-фурил)-1,3-циклогександионом) протекает в растворе алифатического спирта в отсутствие катализатора, роль которого выполняет протон енолизованной формы β -дикетона. В результате реакции образуются оксосоединения тетрациклической структуры с азафенантреновым (бензо[*f*]хинолиновым или фенантролиновым) фрагментом [71–76].

Относительно строения образующихся продуктов конденсации вплоть до конца 90-х гг. существовали разногласия, сущность которых заключалась в определении места аннелирования карбоцикла к системе азафенантрена и в соответствии с этим в отнесении структуры к системе частично гидрированного бензо[*a*]фенантридона или изомерного бензо[*a*]акридона, а также бензо[*a*]- или бензо[*b*][4,7]фенантролинона и бензо[*b*]- или бензо[*c*][1,7]фенантролинона. Появившиеся результаты рентгеноструктурного анализа продуктов конденсации 1- и 2-нафтиламина с арилальдегидами и димедоном и данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , полученные при использовании методов двумерной спектроскопии ЯМР (COSY, NOESY, HSQC и HMBC), однозначно свидетельствовали об образовании в результате реакции оксопроизводных бензо[*a*]акридина, бензо[*b*][1,7]- и бензо[*b*][4,7]фенантролина [75, 76]. Предложен механизм образования этих соединений, включающий перегруппировку промежуточного продукта присоединения СН-кислоты по связи $\text{C}=\text{N}$ азометина (дезаминирование и присоединение образовавшегося 2-арилметилена-1,3-циклогександиона к амину по атому углерода с наибольшей электронной плотностью: С-2 или С-1 нафталинового и С-5 или С-6 хинолинового ядра) и циклизацию полученного аминодикетона.

Установлено влияние структурных факторов и электронной природы заместителей в молекуле альдегида на выход целевых продуктов реакции. Предложены препаративные методики получения и осуществлен синтез (схема 16) новых производных бензо[*f*]хинолина, бензо[*a*]акридина, 1,7- и 4,7-фенантролина (**46** и **47** соответственно), перспективных в качестве люминофоров, светочувствительных материалов, биоактивных субстанций широкого спектра действия.

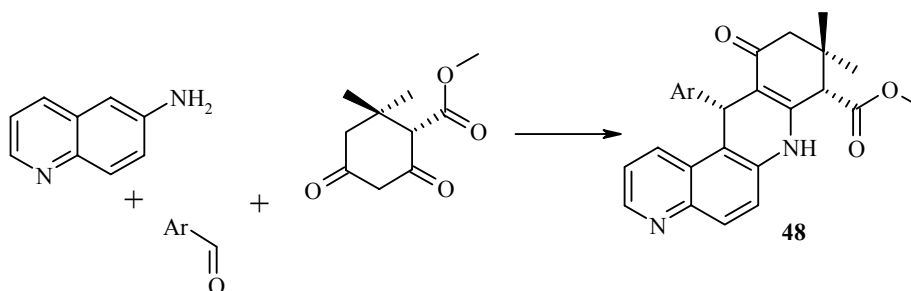
Обнаружено, что при использовании в реакции 5-монозамещенных 1,3-циклогександионов [5-Ph-, 5-Me-, 5-(4-MeOC₆H₄-, 4-BuOC₆H₄-), 5-(2-фурил)], содержащих асимметрический центр конечные продукты конденсации образуются в виде смеси двух диастереомеров [77–80].

Схема 16



Конденсация 5,5-диметил-4-метоксикарбонил-1,3-циклогександиона с 6-хинолиламином и альдегидами ароматического, гетероароматического, алициклического ряда в этаноле приводит к образованию смеси *цис*- и *транс*-12-арил(гетарил, циклогексенил)-9,9-диметил-8-метоксикарбонил-8,9,10,12-тетрагидро-7Н-бензо[*b*]-4,7-фенантролин-11-онов **48** (схема 17). В данном случае за счет СН-кислотной составляющей реакционной смеси в молекулу гетероцикла наряду с асимметрическими атомами углерода вводится дополнительная функциональная (сложноэфирная) группа [81].

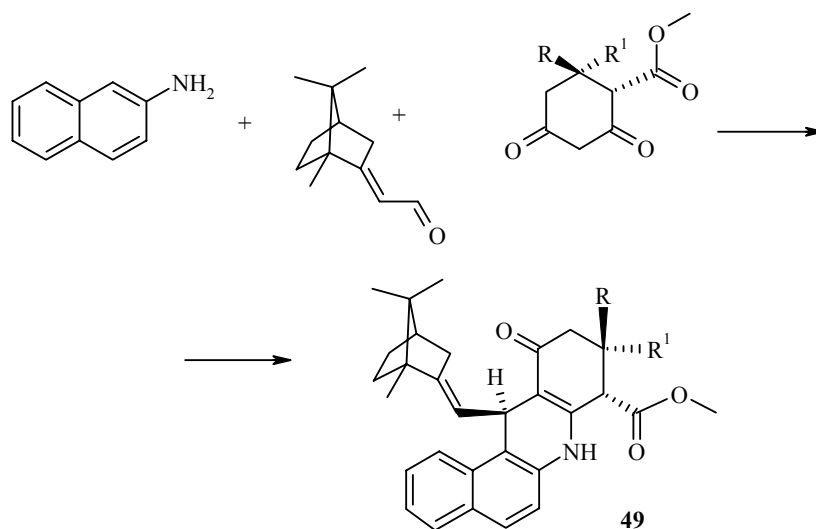
Схема 17



Трехкомпонентной конденсацией (2-борнилиден)ацетальдегида и 2-нафтиламина с различными, в том числе диссимметричными, циклическими β -дикетонами синтезированы (схема 18) производные 12-(2-борнилиден)-метил-8,9,10,12-тетрагидро-7Н-бензо[*a*]акридин-11-она **49**, молекулы которых содержат три и более асимметрических атома углерода и структурный фрагмент природного соединения. Установлено, что стерические факторы определяют образование преимущественно (12*R*)-изомеров бензакридонов ($R/S = 7:5$) и ориентацию заместителей циклогексенонового фрагмента. Этими же факторами обусловлена региоспецифичность реак-

ции, приводящая к исключительному образованию 8,9-дизамещенных бензоакридонов при использовании 4,5-дизамещенных циклогексан-1,3-дионов [82].

Схема 18



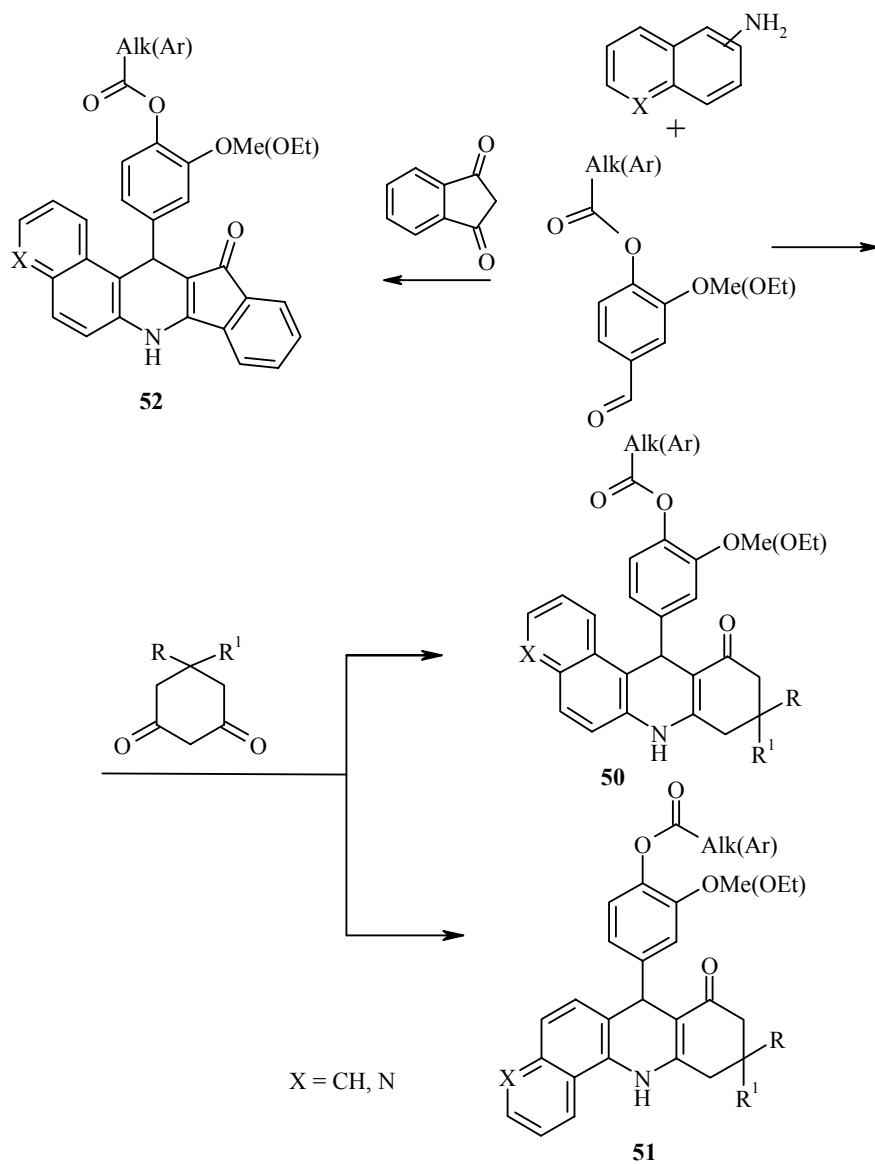
Сложные эфиры ванилина и ванилала в реакции конденсации с аминами ряда нафталина и хинолина и циклическими β-дикетонами

В качестве альдегидных составляющих трехкомпонентной конденсации изучены природные соединения – ванилин (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид) и ванилаль (4-гидрокси-3-этоксibenзальдегид), относящиеся к группе растительных фенолов и используемые в кондитерской, парфюмерной, косметической промышленности. Являясь поставщиком метокси(или этокси)фенольного заместителя и метинового фрагмента в структуру азагетероциклов, ванилин играет исключительную роль в синтезе биологически активных соединений аза- и диазафенантренового ряда – аналогов бактерицидов, кардиопротекторов, ингибиторов ферментов, анальгетиков, алкалоидов ряда меликопина, эвоксантина и др.

С целью увеличения количества и разнообразия функциональных групп в молекуле азагетероцикла, изменения его гидрофильно-липофильных характеристик и расширения биологических возможностей проведена этерификация исходной ванилиновой молекулы хлорангидридами кислот алифатического (C₁–C₁₂) и ароматического ряда и полученные сложные эфиры ванилина введены в реакцию с нафтил-, хинолиламины и производными 1,3-циклогександиона, 1,3-индандиона. Трехкомпонентная конденсация протекает при кипячении эквимольных количеств реагентов в 1-бутаноле в отсутствие катализатора, что позволяет, несмотря на относительно высокую температуру, предотвратить гидролиз ванилиналканоатов и бензоатов, вступающих в конденсацию по альдегидной группе. В результате с выходом до 90% образуются (схема 19) производные бензоакридонов **50**, **51** (X = CH), бензоинденохинолинонов **52**, бензофенантролинонов **50**, **51** (X =

N), содержащие в молекуле наряду с кетонной карбонильной группой функции простого и сложного эфиров [83–91].

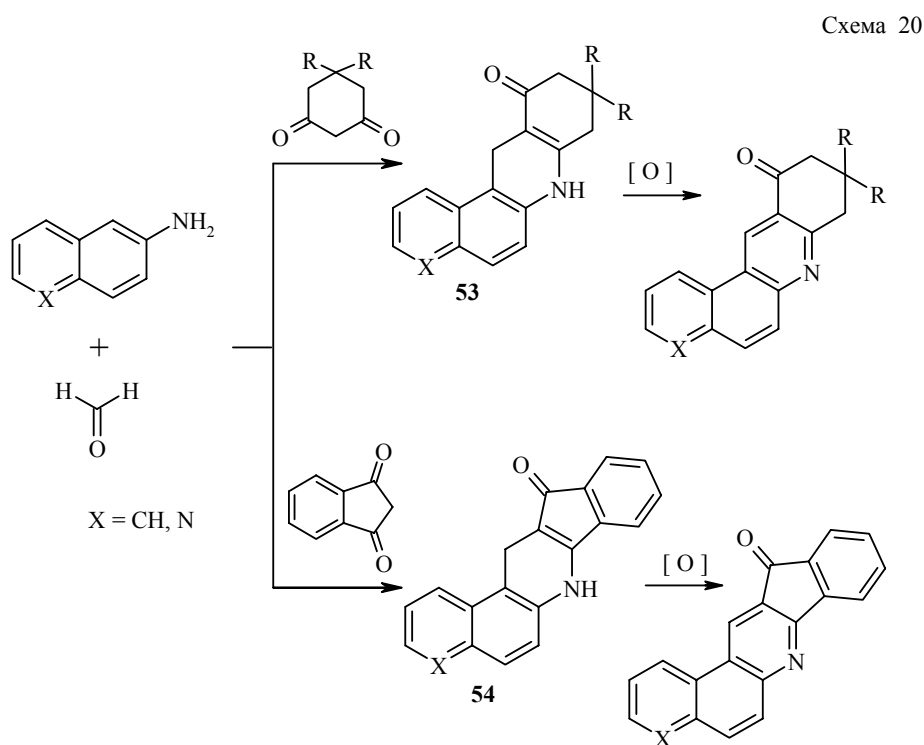
Схема 19



Синтез гетероциклических систем трехкомпонентной конденсацией ароматических аминов с формальдегидом и циклическими β -дикарбонильными соединениями

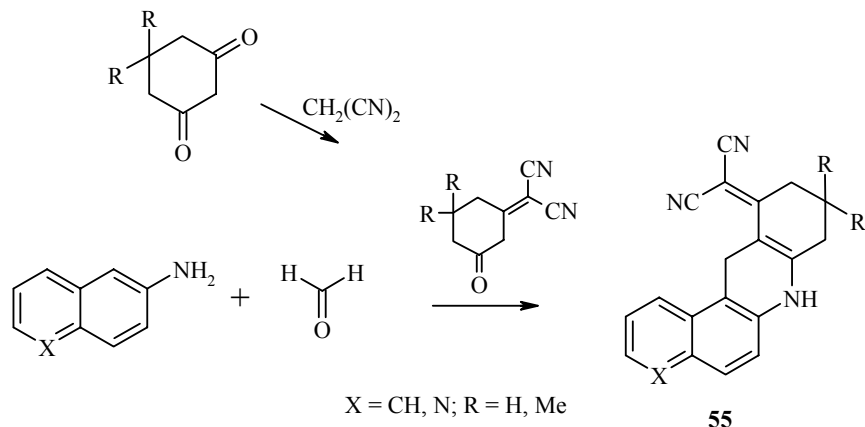
Конденсация 2-нафтил-, 6-хинолиламина с формальдегидом и производными 1,3-циклогександиона, индандиона, осуществляемая кратковременным кипячением эквимольной смеси реагентов в этиловом спирте в отсутствие катализатора приводит к образованию частично гидрированных полиядерных гетероциклических соединений **53**, **54** (бензоакридонов, бензоинденохинолинонов, 4,7-фенантролинонов), не содержащих заместителей в *para*-положении к атому азота (схема 20). Реакция, как правило, протекает с высокими (65–90%) выходами. Продукты выпадают в осадок из горячей реакционной смеси, что существенно упрощает их выделение и очистку. Фильтрация выпавшего осадка и промывание его этиловым спиртом с последующей перекристаллизацией из ДМФА дает чистые (более 97%, по данным ЯМР) образцы [92].

Ароматизация дигидропиридинового цикла продуктов конденсации осуществляется окислением нитритом натрия в уксуснокислом растворе.



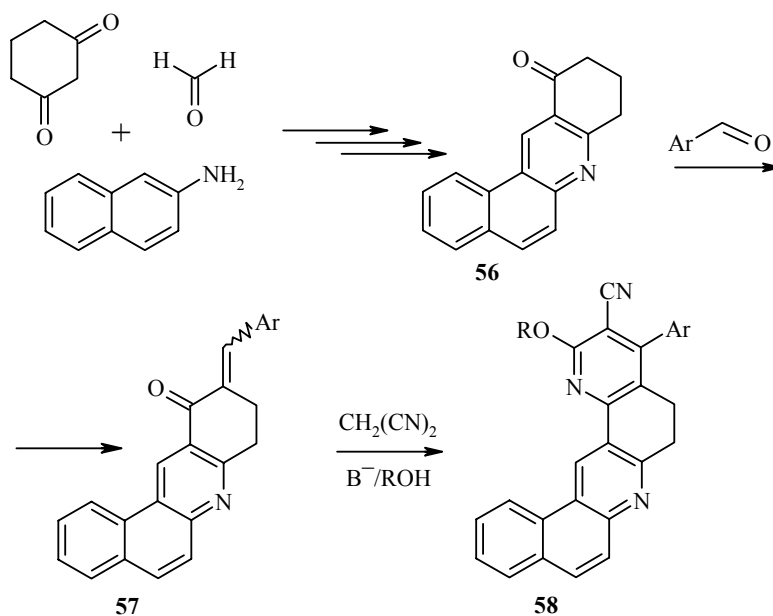
Показана возможность получения производных бензоакридина **55**, содержащих в молекуле две нитрильные группы, путем предварительной модификации исходного дикетона реакцией с динитрилом малоновой кислоты по Кневенагелю и дальнейшей конденсации образующихся гидроксидициклогексиденпропандинитрилов с 2-нафтиламином и формальдегидом [93] (схема 21).

Схема 21



С целью получения новых, полифункциональных соединений, содержащих частично гидрированный бензо[*a*]акридиновый фрагмент, осуществлено взаимодействие 9,10-дигидро-8Н-бензо[*a*]акридин-11-она (**56**) с различными ароматическими альдегидами. В результате с хорошими выходами получены классические продукты кротоновой конденсации – 10-арилиден-9,10-дигидро-8Н-бензо[*a*]акридин-11-оны **57**. Взаимодействие синтезированных арилиденовых производных с динитрилом малоновой кислоты при кипячении смеси реагентов в метиловом или этиловом спирте в присутствии 50% водного КОН приводит к образованию производных 1,7-диазадибензо[*a,j*]антрацена **58**, содержащих нитрильный и алкоксильный заместители (схема 22), при этом остаток простого эфира соответствует спирту в котором проводилась конденсация [94].

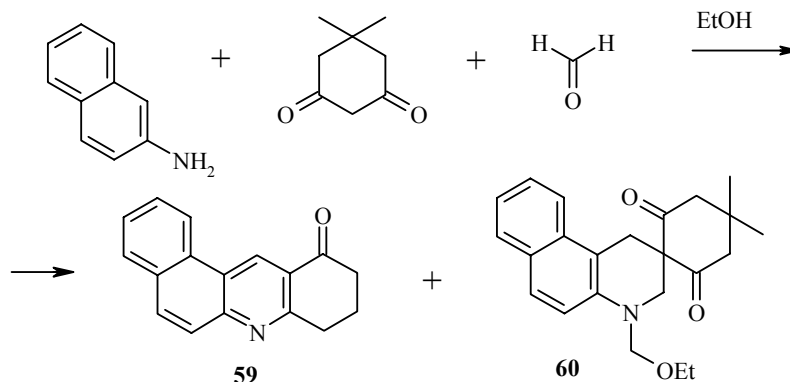
Схема 22



Синтез спироциклических производных бензо[*f*]хинолина

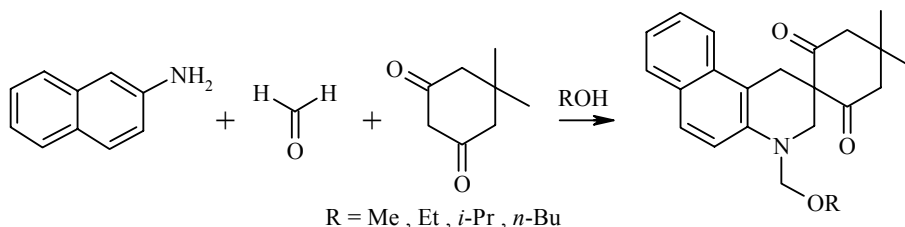
При изучении трехкомпонентной конденсации ароматических аминов с циклическими β -дикетонами и различными альдегидами было найдено, что взаимодействие 2-нафтиламина с димедоном и формальдегидом давало, наряду с "классическим" продуктом бензо[*a*]акридоновой структуры **59**, небольшое количество спироциклического бензо[*f*]хинолина **60**, содержащего заместители во втором и четвертом положениях цикла (схема 23).

Схема 23



При проведении конденсации 2-нафтиламина и димедона в присутствии большого избытка формальдегида в среде алифатического спирта при комнатной температуре спироциклический продукт становится основным, что позволяет осуществлять целенаправленный синтез *N*-алкоксиметилированных производных бензо[*f*]хинолина, содержащих замещенный 2-азаспиро[5.5]ундекановый фрагмент [95] (схема 24).

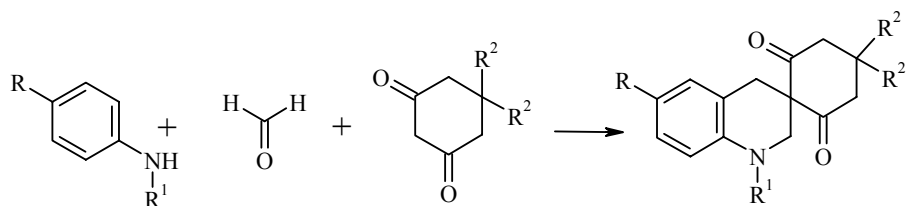
Схема 24



Новая трехкомпонентная реакция анилинов, формальдегида и β -дикетонов. Простой синтез 3-спирозамещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов

Впервые изучены реакции вторичных аминов анилинового ряда с формальдегидом и циклическими β -дикетонами [96]. Показано, что конденсация гладко протекает при непродолжительном кипячении смеси исходных реагентов в этиловом спирте, давая 3-спиросочлененные производные 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (схема 25).

Схема 25

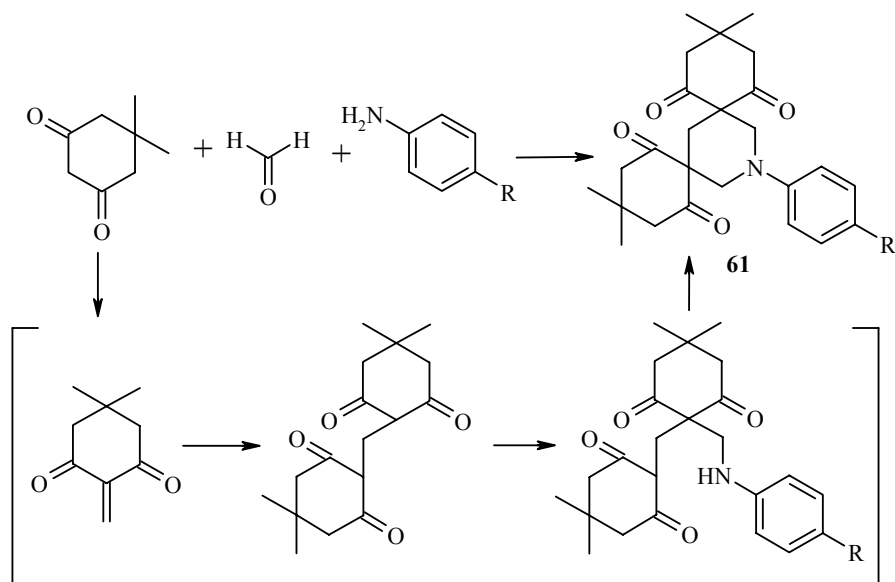


R = Me, OMe; R¹ = Alk, Bz и др.; R² = H, Me

Предложен механизм реакции, протекающей через стадию образования основания Манниха, его перегруппировку и циклизацию образовавшегося аминодикетона в спиротетрагидрохиолин. Полученные соединения содержат в структуре 2-азаспиро[5.5]ундекановый фрагмент, который является структурной основой группы пиперидиновых алкалоидов (сибирин, нитрамин, нитрабирин и др.), выделенных из селитрянки сибирской (*Nitraria sibirica Pall*) и имеющих структурное сходство с нейротоксическими алкалоидами семейства хистриникотоксина. Частично дегидрированная 2-азаспиро[5.5]ундекановая система также является структурным фрагментом ряда токсинов, выделенных из некоторых видов морских устриц.

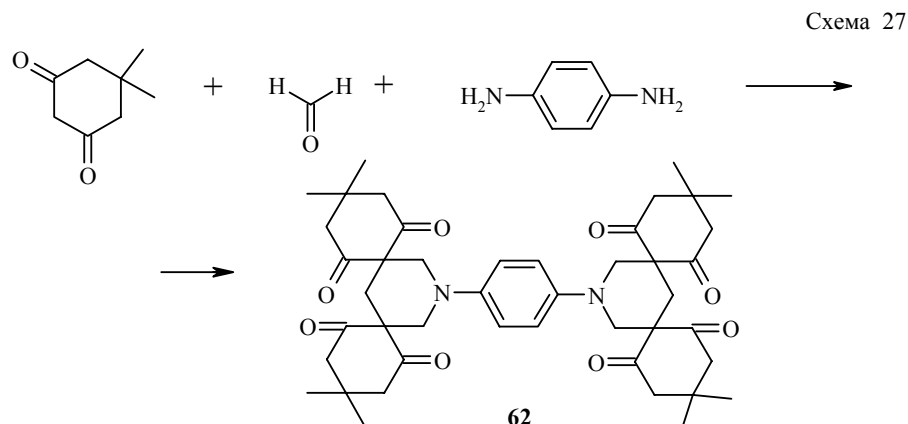
Интересно отметить, что конденсация незамещенных по атому азота анилинов, содержащих заместители в *para*-положении относительно аминогруппы, с димедоном и формальдегидом приводит к образованию 3,5-диспиросочлененных пиперидинов **61** [97]. Трансформация вероятно протекает через последовательные реакции Кневенагеля, Михаэля и двойную реакцию Манниха (схема 26).

Схема 26



Введение в такую реакцию *n*-фенилендиамин позволило получить интересный продукт **62**, содержащий две симметричные биспиропипери-

диновые циклические системы [97] (схема 27).



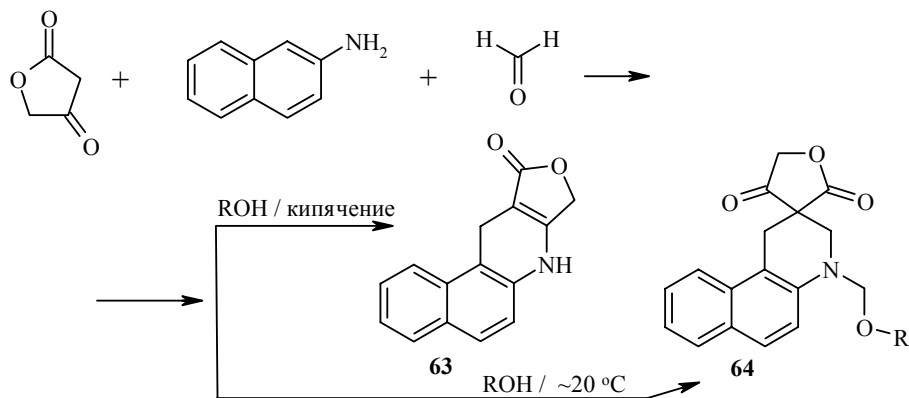
Синтез конденсированных гетероциклов с двумя различными гетероатомами N и O в молекуле

В качестве синтонов трехкомпонентной конденсации впервые использованы гетероаналоги циклических β-дикетонов – тетрагидрофуран-2,4-дион (тетроновая кислота), 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (кислота Мельдрума), 6-метил-, 6,6-диметил-, 6-фенил-, 6-спироциклооктилтетрагидропиран-2,4-дионы [98–103].

На основе реакции 2-нафтил-, 6-хинолиламина с формальдегидом или замещенными бензальдегидами и тетрагидрофуран- или тетрагидропиран-2,4-дионами разработан высокоэффективный способ получения и осуществлен синтез новых конденсированных гетероароматических систем с двумя различными гетероатомами N и O в молекуле – аннелированных фурановым или пирановым ядром производных аза- и диазафенантрена. Установлено, что протекающие в процессе синтеза гетероциклов реакции присоединения и циклоконденсации осуществляются при участии кетонной карбонильной группы тетрагидрофуран- или пирандиона с сохранением в структуре образующегося полицикла лактонной группировки.

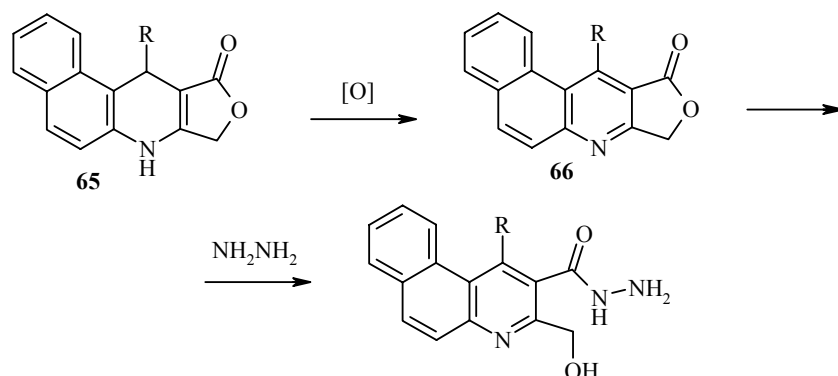
Найдено, что конденсация 2-нафтиламина, формальдегида и тетроновой кислоты, в зависимости от условий синтеза и соотношения реагентов, приводит к селективному образованию двух типов продуктов, различающихся характером аннелирования и механизмом формирования бензохинолинового ядра: при взаимодействии эквимольных количеств исходных веществ в кипящем алифатическом спирте образуется производное дигидробензо[*f*]фуро[3,4-*b*]хинолина **63** с выходом 65 %. При комнатной температуре и соотношении исходных веществ амин – альдегид – дикарбонильное соединение, 1:1:≥6, конденсация приводит к селективному образованию N-алкоксиметилированных спиропроизводных тетрагидробензо[*f*]хинолина **64** с выходами около 80%.

Схема 28



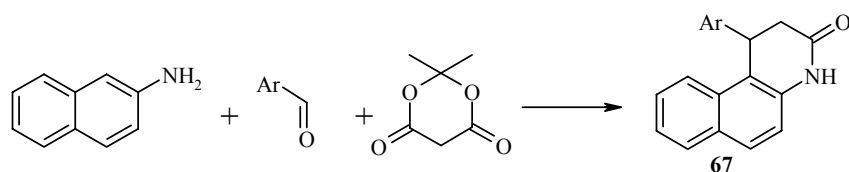
Полиядерные N,O-содержащие гетероциклы, полученные трехкомпонентной конденсацией 2-нафтиламина, альдегидов и циклических β -дикарбонильных соединений, содержащих в цикле кислородный атом, перспективны для дальнейшего использования в гетероциклическом синтезе. Окисление дигидропиридинового цикла в молекуле дигидробензо[*f*]фууро[3,4-*b*]хинолинона **65** и последующее раскрытие кислородсодержащего цикла молекулы бензо[*f*]фууро[3,4-*b*]хинолинона **66** является примером простого и удобного метода синтеза труднодоступных 2-замещенных производных бензо[*f*]хинолина (схема 29).

Схема 29



При взаимодействии 2-нафтиламина с ароматическими альдегидами и кислотой Мельдрума при нагревании в этиловом спирте в отсутствие катализатора происходило расщепление изопропилиденмалонатного цикла с выделением CO_2 и ацетона, что приводило к образованию перспективных для биологических исследований оксипроизводных тетрагидробензо[*f*]хинолина **67** [102, 103] (схема 30).

Схема 30

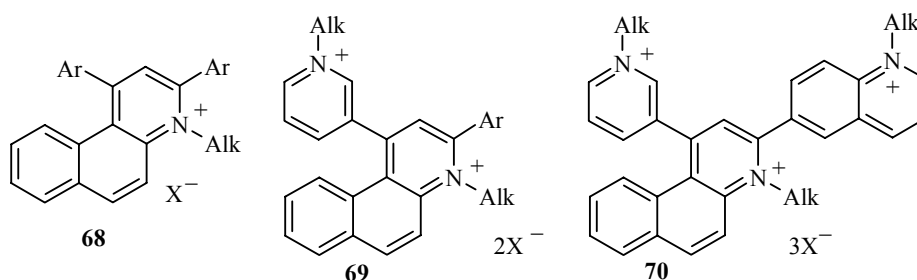


Простота методики, возможность варьировать альдегидный компонент,

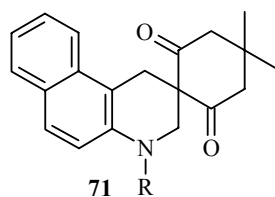
высокий выход (до 80%) и чистота (не менее 97%) селективно образующихся продуктов реакции позволяют использовать данную реакцию для целенаправленного синтеза аналогов противоопухолевых препаратов – функционализированных производных бензо[*f*]хинолина с гидрированным пиридиновым циклом.

Синтез биологически активных производных бензо[*f*]хинолина и 4,7-фенантролина

Основным направлением синтеза биологически активных соединений является синтез четвертичных солей и аддуктов с кислотами бензо[*f*]хинолина и 4,7-фенантролина, представляющих собой катионные субстраты (сильные акцепторы электронов), взаимодействующие с молекулами ДНК или молекулами рецептора, являющимися донорами электронов. Была изучена реакция N-алкилирования алкил-, аллил-, бензилгалогенидами, этиловым эфиром *n*-толуолсульфокислоты производных бензо[*f*]хинолина и 4,7-фенантролина, в том числе и многоядерных. В результате получены моно-, бис- и трисчетвертичные соли – аналоги широко известного трипаноцидного препарата азафенантронового ряда – этидий-бромид (3,8-диамино-6-фенил-5-этилфенантридинийбромид). Среди синтезированных соединений выявлены вещества с высокой противовирусной, бактерицидной, фунгицидной, противогрибковой, рострегулирующей, гипотензивной активностью, мощные ингибиторы дыхательной цепи бактериальных мембран. Некоторые вещества, проявившие высокую антиферментную активность, могут быть использованы в аффинной хроматографии для выделения с высокой степенью чистоты фермента ацетилхолинэстеразы. При изучении антибактериальных, фунгицидных и антиферментных свойств производных аза- и диазафенантрена отмечено возрастание биологической активности при переходе от свободных оснований к четвертичным солям **68–70** [104–109].



Разработан препаративный метод синтеза новых потенциально биологически активных солей *спиро*-производных бензо[*f*]хинолина **71** с рядом природных карбоновых кислот (кетопиновой, 10-камфорсульфоновой, 3-*экзо*-изокамфанонсульфоновой, абиетиновой, бензойной, *L*-аланином, *L*-валином, *L*-лейцином, *L*-изолейцином, никотиновой, янтарной, 4,4'-бифенилдикарбоновой и 2-гидрокси-4,4'-бифенилдикарбоновой) при кипячении в метаноле. Подобраны оптимальные соотношения реагентов в зависимости от строения кислоты. Выход солей составил 91–96% [110].

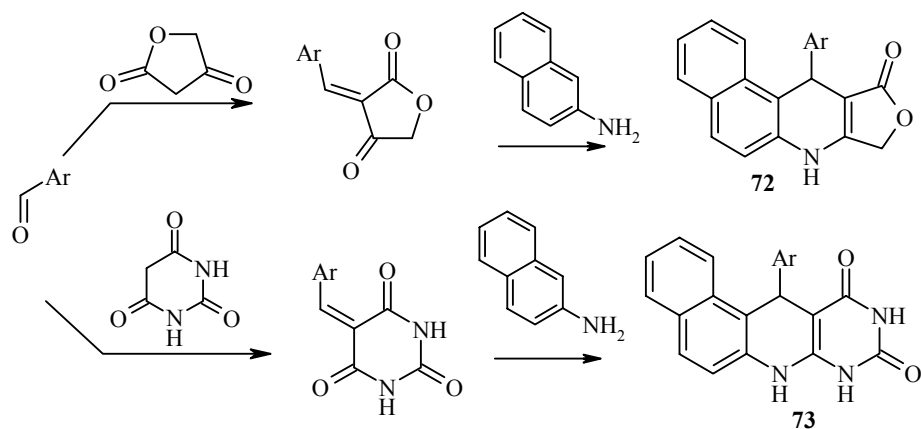


Люминофоры и красители в ряду аза- и диазафенантронов

Развитая система сопряженных связей в молекулах синтезированных азаароматических соединений обуславливает люминесцентную активность этих гетероциклов. Исследованы спектрально-люминесцентные свойства более 100 соединений аза- и диазафенантронового ряда, среди которых выявлены вещества (производные бензо[*f*]хинолина, 4,7-фенантролина), обладающие высокими квантовыми выходами флуоресценции (60–80%), перспективные в качестве люминесцирующих добавок, например, для крашения полимерных волокон [26, 111–119].

Изучены спектрально-люминесцентные и нелинейно-оптические характеристики карбонилсодержащих конденсированных гетероциклов – 11-арил-8,11-дигидробензо[*f*]фууро[3,4-*b*]хинолин-10(7H)-онов **72**, 12-арил-8,12-дигидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-9,11(7H,10H)-дионов **73** и интермедиатов их синтеза – арилиденовых производных тетрагидрофуран-2,4-диола и 2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтриона [98, 120, 121] (схема 31).

Схема 31



Установлено, что все исследованные соединения в кристаллическом состоянии при комнатной температуре обладают флуоресценцией высокой и средней интенсивности, при этом максимумы флуоресценции изменяются в широком спектральном диапазоне (400–690 нм). Для ряда соединений обнаружены нелинейно-оптические эффекты: двухфотонно возбуждаемая флуоресценция и генерация второй гармоники (ГВГ) лазерного излучения, позволяющие рассматривать эти соединения в качестве перспективных материалов при создании элементов для визуализации невидимого ИК лазерного излучения, оптической записи информации и создании нелинейно-оптических элементов для ГВГ.

На основе четвертичных солей 1-метил-, 1,2-диметил- и 1-этил-3-арилбензо[f]хинолина синтезированы полиметинцианиновые красители азафенантrenoвого ряда [122–125]. Изучено превращение β-анилиновинилпроизводных 3-арилбензо[f]хинолиниевых солей в основания гемицианинов – внутрииноидные красители, являющиеся промежуточными продуктами при синтезе несимметричных полиметиновых красителей. Установлено, что пентаметинцианиновые красители бензохинолинового ряда являются одними из наиболее глубоко окрашенных среди известных полиметиновых красителей с такой же длиной хромофора, они обладают высокой генерационной эффективностью (в пределах 20–30%) в спектральном диапазоне 940–1010 нм и могут использоваться в качестве эффективных лазерных сред оптических квантовых генераторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. С. Козлов, П. Н. Федосеев, *Каталитический синтез хинальдина*, Изд-во Бел. акад. наук, Минск, 1935, 58 с.
2. Н. С. Козлов, М. Голод, *ЖОХ*, **6**, 1089 (1936).
3. Н. С. Козлов, Д. Мицкевич, *ЖОХ*, **7**, 1082 (1937).
4. Н. С. Козлов, Е. Гимпелевич, *Сб. работ Ин-та химии АН БССР*, **3**, 29 (1937).
5. В. И. Ардашев, *Успехи химии*, **23**, 20 (1954).
6. Н. С. Козлов, *ЖОХ*, **7**, 1860 (1937).
7. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева, Г. С. Бычкова, *Весці АН БССР, сер. хім. навук*, № 5, 80 (1969).
8. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников, М. С. Гайсинович, *ХГС*, 467 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 313 (1965)].
9. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, И. П. Стремек, *ХГС*, 249 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **10**, 219 (1974)].
10. Н. С. Козлов, Р. К. Исаева, *ХГС*, 379 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 252 (1965)].
11. Н. С. Козлов, Л. В. Паздникова, *Весці АН БССР, сер. хім. навук*, № 4, 68 (1967).
12. Н. С. Козлов, Л. В. Коробченко, И. П. Стремек, *Весці АН БССР, сер. хім. навук*, № 4, 118 (1974).
13. Н. С. Козлов, И. А. Шур, *ДАН*, **123**, 102 (1958).
14. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева, *ХГС*, 811 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 708 (1975)].
15. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, С. А. Батище, *ХГС*, 688 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 633 (1973)].
16. Н. С. Козлов, Г. С. Шманай, *Весці АН БССР, сер. хім. навук*, № 4, 70 (1971).
17. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, Г. Н. Лысенко, М. М. Огородникова, *ЖОрХ*, **45**, 444 (2009).
18. Н. С. Козлов, Т. Е. Козлова, *ДАН*, **184**, 602 (1969).
19. Н. С. Козлов, Т. А. Козлова, *ХГС*, 112 (1969). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **5**, 89 (1969)].
20. Н. С. Козлов, Г. П. Коротышова, *Весці АН БССР, сер. хім. навук*, № 3, 89 (1969).
21. Н. С. Козлов, Г. С. Шманай, *ХГС*, 1121 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **10**, 974 (1974)].
22. Н. С. Козлов, В. А. Сержанина, Е. В. Королева, Г. С. Бычкова, *Весці АН БССР, сер. хім. навук*, № 4, 74 (1969).

23. Н. С. Козлов, Е. В. Королева, В. А. Сержанина, Р. Д. Сауц, *Весці АН БССР, сер. хім. навук*, № 4, 92 (1972).
24. Н. С. Козлов, Л. К. Слободчикова, Г. С. Шманай, *ДАН*, **187**, 803 (1969).
25. Н. С. Козлов, Т. Е. Козлова, *ДАН БССР*, **13**, 614 (1969).
26. Н. С. Козлов, Л. Ф. Гладченко, В. А. Сержанина, Р. Д. Сауц, *ХГС*, 1646 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 1337 (1978)].
27. Н. С. Козлов, Л. К. Слободчикова, Г. С. Шманай, *ДАН БССР*, **15**, 328 (1971).
28. Н. С. Козлов, С. В. Михалевская, В. А. Сержанина, Р. Д. Сауц, *ХГС*, 516 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 422 (1983)].
29. Н. С. Козлов, С. В. Михалевская, В. А. Сержанина, Р. Д. Сауц, *ДАН БССР*, **28**, 810 (1984).
30. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, С. А. Махнач, *ХГС*, 960 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 822 (1996)].
31. Н. С. Козлов, Л. В. Паздникова, В. А. Сержанина, *ДАН БССР*, **13**, 242 (1969).
32. Н. С. Козлов, *5,6-Бензохинолины*, Наука и техника, Минск, 1970, 135 с.
33. Н. С. Козлов, Г. С. Шманай, Данг Ньы Тай, *ХГС*, 1102 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 895 (1986)].
34. Н. С. Козлов, Г. С. Шманай, Л. Ф. Гладченко, *ХГС*, 1536 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 1268 (1985)].
35. Н. Г. Козлов, Р. Д. Сауц, К. Н. Гусак, *ЖОрХ*, **36**, 556 (2000).
36. Н. С. Козлов, В. А. Сержанина, Н. А. Крот, К. Н. Ковалевич, И. П. Михайлова, Р. Д. Сауц, *ХГС*, 169 (1979). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **15**, 139 (1979)].
37. К. Н. Гусак, В. А. Сержанина, Н. Г. Козлов, В. В. Грень, *ХГС*, 1406 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 1220 (1994)].
38. К. Н. Гусак, Н. Г. Козлов, Р. Д. Сауц, В. А. Сержанина, *ХГС*, 807 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 696 (1996)].
39. Н. С. Козлов, К. Н. Гусак, В. А. Сержанина, Н. А. Крот, *ХГС*, 1398 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 1151 (1985)].
40. Н. С. Козлов, К. Н. Гусак, В. А. Сержанина, Г. С. Шманай, *ДАН БССР*, **29**, 336 (1985).
41. Н. С. Козлов, Г. С. Шманай, К. Н. Гусак, *ДАН БССР*, **29**, 141 (1985).
42. Н. С. Козлов, К. Н. Гусак, В. А. Сержанина, *ХГС*, 796 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 664 (1990)].
43. К. Н. Гусак, Н. Г. Козлов, *ЖОХ*, **73**, 1018 (2003).
44. К. Н. Гусак, Н. Г. Козлов, А. Б. Терешко, *ЖОХ*, **74**, 844 (2004).
45. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева, И. П. Стремек, *Весці АН БССР, сер. хім. навук*, № 2, 90 (1969).
46. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева, *ХГС*, 519 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 484 (1971)].
47. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева, И. П. Михайлова, *ХГС*, 1243 (1979). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **15**, 1007 (1979)].
48. Н. С. Козлов, Л. Ф. Гладченко, Г. П. Коротышовва, *ХГС*, 976 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 758 (1980)].
49. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, *ЖОХ*, **71**, 279 (2001).
50. Н. С. Козлов, С. В. Михалевская, Л. Ф. Гладченко, В. А. Сержанина, *ХГС*, 947 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 759 (1986)].
51. Н. Г. Козлов, Л. С. Якубович, В. Л. Мурашко, *ЖОрХ*, **36**, 947 (2000).
52. Н. Г. Козлов, Л. А. Попова, *ЖОрХ*, **35**, 628 (1999).
53. Н. С. Козлов, К. Н. Гусак, В. А. Сержанина, *ДАН*, **287**, 1142 (1986).
54. А. Б. Терешко, Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, *ЖОХ*, **73**, 1712 (2003).
55. К. Н. Гусак, Н. Г. Козлов, А. Б. Терешко, *ЖОрХ*, **40**, 1369 (2004).
56. Н. С. Козлов, В. В. Мисенжников, Т. П. Шулятьева, В. М. Аданин, В. Г. Сахаровский, *ХГС*, 498 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 405 (1983)].

57. Н. С. Козлов, В. И. Летунов, В. В. Мисенжников, *ДАН БССР*, **14**, 1021 (1970).
58. Н. С. Козлов, В. И. Летунов, В. В. Мисенжников, *ДАН БССР*, **15**, 703 (1971).
59. Н. Г. Козлов, Л. А. Попова, Р. Д. Сауц, *ЖОрХ*, **36**, 605 (2000).
60. Я. П. Страдынь, *ХГС*, 1567 (1979). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **15**, 1267 (1979)].
61. Н. Г. Козлов, Л. А. Попова, Л. С. Якубович, *ЖОрХ*, **36**, 1716 (2000).
62. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, *ЖОрХ*, **39**, 279 (2003).
63. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, *ЖОХ*, **76**, 1894 (2006).
64. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, *ЖОрХ*, **42**, 1680 (2006).
65. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, *ЖОрХ*, **43**, 249 (2007).
66. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, *ЖОрХ*, **44**, 1059 (2008).
67. Н. С. Козлов, Г. В. Воробьева, *ХГС*, 1379 (1981). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **17**, 1035 (1981)].
68. Н. С. Козлов, К. Н. Гусак, В. А. Сержанина, *ДАН БССР*, **32**, 141 (1988).
69. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, С. И. Фирганг, А. С. Шашков, *ЖОрХ*, **40**, 549 (2004).
70. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, *ЖОрХ*, **45**, 601 (2009).
71. К. Н. Гусак, Н. Г. Козлов, А. Б. Терешко, *ЖОрХ*, **40**, 1709 (2004).
72. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, А. Б. Терешко, С. И. Фирганг, А. С. Шашков, *ЖОрХ*, **40**, 1228 (2004).
73. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, *ЖОрХ*, **42**, 1680 (2006).
74. Н. Г. Козлов, В. А. Тарасевич, Л. И. Басалаева, Д. А. Василевский, *ЖОрХ*, **42**, 114 (2006).
75. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, А. В. Ткачев, *ХГС*, 877 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 740 (2007)].
76. Н. Г. Козлов, А. Б. Терешко, К. Н. Гусак, *ЖОрХ*, **43**, 1375 (2007).
77. К. Н. Гусак, А. Б. Терешко, Н. Г. Козлов, *ЖОрХ*, **41**, 742 (2005).
78. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, В. В. Скатецкий, *ЖОрХ*, **42**, 119 (2006).
79. Н. Г. Козлов, Е. В. Королева, Ж. В. Игнатович, К. Н. Гусак, А. П. Кадуцкий, *ЖОрХ*, **43**, 902 (2007).
80. Н. Г. Козлов, А. Б. Терешко, Е. В. Королева, Ж. В. Игнатович, К. Н. Гусак, *ЖОрХ*, **45**, 270 (2009).
81. Н. Г. Козлов, А. Б. Терешко, *ЖОрХ*, **45**, 1154 (2009).
82. С. С. Ковальская, Н. Г. Козлов, Е. А. Дикусар, *ЖОрХ*, **45**, 197 (2009).
83. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, Е. А. Дикусар, *Химия природ. соед.*, 70 (2004).
84. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, *ЖОХ*, **75**, 654 (2005).
85. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, Е. А. Дикусар, *ЖОрХ*, **41**, 1671 (2005).
86. К. Н. Гусак, Н. Г. Козлов, *ЖОХ*, **75**, 1637 (2005).
87. Н. Г. Козлов, К. Н. Гусак, А. Б. Терешко, Е. А. Дикусар, *ЖОрХ*, **40**, 738 (2004).
88. Н. Г. Козлов, А. Б. Терешко, К. Н. Гусак, *ЖОрХ*, **42**, 281 (2006).
89. В. В. Скатецкий, Н. Г. Козлов, Е. А. Дикусар, *ЖОрХ*, **43**, 1488 (2007).
90. Н. Г. Козлов, Е. А. Дикусар, Б. А. Однобурцев, *ЖОрХ*, **44**, 1527 (2008).
91. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, *ХГС*, 1408 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1223 (2006)].
92. А. П. Кадуцкий, Н. Г. Козлов, *ЖОрХ*, **42**, 1403 (2006).
93. А. П. Кадуцкий, Н. Г. Козлов, *ЖОрХ*, **42**, 764 (2006).
94. А. П. Кадуцкий, Н. Г. Козлов, С. Л. Бондарев, *ЖОрХ*, **42**, 1398 (2006).
95. А. П. Кадуцкий, Н. Г. Козлов, *ЖОрХ*, **42**, 877 (2006).
96. А. Р. Kadutskii, N. G. Kozlov, *Synlett*, 3349 (2006).
97. А. Р. Kadutskii, N. G. Kozlov, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4560 (2008).
98. Н. Г. Козлов, С. Л. Бондарев, А. П. Кадуцкий, Л. И. Басалаева, Ф. С. Пашковский, *ЖОрХ*, **44**, 1041 (2008).
99. А. П. Кадуцкий, Н. Г. Козлов, Ф. С. Пашковский, *ЖОрХ*, **45**, 399 (2009).

100. Н. Г. Козлов, Ф. С. Пашковский, А. Б. Терешко, И. П. Локоть, К. Н. Гусак, Ф. А. Лахвич, *ЖОрХ*, **39**, 125 (2003).
101. Н. Г. Козлов, Ф. С. Пашковский, К. Н. Гусак, Е. В. Королева, А. Б. Терешко, И. П. Локоть, *ЖОрХ*, **40**, 584 (2004).
102. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, *ЖОрХ*, **42**, 527 (2006).
103. Н. Г. Козлов, Л. И. Басалаева, Л. Ю. Тычинская, *ЖОрХ*, **38**, 1218 (2002).
104. Н. С. Козлов, В. А. Сержанина, М. Н. Шашихина, К. Н. Ковалевич, Р. Д. Сауц, С. В. Жаврид, О. Д. Жихарева, *Весті АН БССР, сер. хім. навук*, № 1, 70 (1978).
105. Н. С. Козлов, Р. Д. Сауц, В. А. Сержанина, Г. В. Ковалев, И. А. Бочарова, *ДАН БССР*, **24**, 520 (1980).
106. Н. С. Козлов, Р. Д. Сауц, Н. Г. Рожкова, В. А. Сержанина, Е. И. Андреева, *Весті АН БССР, сер. хім. навук*, № 3, 61 (1982).
107. Н. С. Козлов, И. Г. Щербак, О. Д. Жихарева, Ф. А. Тугушева, Г. С. Шманай, А. И. Куликова, В. А. Сержанина, Л. А. Романчук, Р. Д. Сауц, К. Н. Ковалевич, *Весті АН БССР, сер. хім. навук*, № 1, 74 (1982).
108. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, М. Н. Шашихина, С. В. Жаврид, В. М. Челнов, *Весті АН БССР, сер. хім. навук*, № 5, 118 (1979).
109. В. А. Сержанина, Н. Я. Юрашевич, К. Н. Гусак, Ф. Б. Качеровская, *Биобиблиографический указатель научных трудов академика АН БССР Н. С. Козлова*, Наука и техника, Минск, 1987, 105 с.
110. Е. А. Дикусар, А. П. Кадуцкий, Н. Г. Козлов, А. П. Ювченко, Л. А. Мельничук, *Весті НАН Беларусі, сер. хім. навук*, № 1, 62 (2006).
111. Н. С. Козлов, В. А. Сержанина, Г. В. Воробьева, Р. Д. Сауц, Л. Ф. Гладченко, *ДАН БССР*, **22**, 910 (1978).
112. Н. С. Козлов, Л. Ф. Гладченко, В. А. Сержанина, Г. В. Воробьева, О. Д. Жихарева, Г. С. Шманай, Р. Д. Сауц, *ХТС*, 1237 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 997 (1977)].
113. Н. С. Козлов, Л. Ф. Гладченко, В. А. Сержанина, Г. С. Шманай, И. П. Стремек, Г. П. Коротышова, Р. Д. Сауц, *ХТС*, 511 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 418 (1978)].
114. Н. С. Козлов, Л. Ф. Гладченко, Л. В. Коробченко, Т. Е. Козлова, *Весті АН БССР, сер. хім. навук*, № 4, 18 (1979).
115. Н. С. Козлов, Л. Ф. Гладченко, Г. В. Воробьева, В. А. Сержанина, Р. Д. Сауц, *ХТС*, 810 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 660 (1977)].
116. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, Л. Ф. Гладченко, Д. И. Буракова, Н. Н. Данченко, *ХТС*, 969 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 758 (1980)].
117. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, А. П. Луговкин, А. А. Кирсанов, *ДАН БССР*, **27**, 1006 (1983).
118. Н. С. Козлов, К. Н. Гусак, В. А. Сержанина, Л. Ф. Гладченко, Н. А. Крот, *ХТС*, 1651 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 1329 (1987)].
119. Н. С. Козлов, Л. В. Коробченко, Г. С. Шманай, М. П. Цвирко, *ХТС*, 116 (1976). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **12**, 106 (1976)].
120. Н. Г. Козлов, В. Е. Агабеков, С. Л. Бондарев, Л. И. Басалаева, А. П. Кадуцкий, *ДАН Беларусі*, **53**, 65 (2009).
121. Н. Г. Козлов, С. Л. Бондарев, Б. А. Однобурцев, Л. И. Басалаева, *Журн. природ. соед.*, **80**, 1041 (2007).
122. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, А. Н. Рубинов, В. А. Мостовников, С. А. Батище, *ЖОХ*, **46**, 395 (1976).
123. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, В. А. Мостовников, С. А. Батище, *ХТС*, 1523 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 1183 (1982)].
124. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, *ДАН БССР*, **22**, 1098 (1978).
125. Н. С. Козлов, О. Д. Жихарева, *Весті АН БССР, сер. хім. навук*, № 4, 61 (1981).

*Институт физико-органической химии
НАН Беларуси, Минск 220072, Беларусь
e-mail: loc@ifoch.bas-net.by*

Поступило 29.10.2009
