

М. О. Лозинский, А. Я. Ильченко*

**ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
В ИНСТИТУТЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК УКРАИНЫ
(ОБЗОР)**

Настоящая работа посвящена 70-летию Института органической химии НАН Украины. Она содержит обзор достижений в области химии гетероциклических соединений, краткую историческую справку и сведения о работах коллектива Института за последние годы.

Ключевые слова: бензимидазолы, бензотиазолы, индоленины, пираны, тиопираны, феназины, цианиновые красители.

В Институте органической химии АН УССР, начиная с его создания в 1939 г., проводятся систематические исследования разнообразных гетероциклических систем, представляющих теоретический интерес и перспективных для применения в разнообразных отраслях науки, медицины, промышленности, сельскохозяйственного производства.

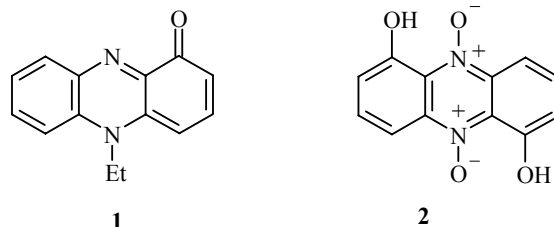
Химия феназина

Тематика исследований А. И. Киприанова (1896–1972) и его сотрудников охватывала, кроме цианиновых красителей, также ряд смежных областей органической химии, таких как синтез и исследование новых гетероциклических соединений, особенно промежуточных продуктов при синтезе красителей. Одним из направлений исследований, развиваемых А. И. Киприановым в послевоенный период, было установление связи между строением гетероциклических соединений и их физиологической активностью. Это научное направление охватывало широкий круг вопросов химии феназина, бензотиазола и пиридопиазолов. Сущность работы заключалась в установлении строения некоторых природных антибиотиков, поиске новых физиологически активных веществ, синтезе новых медицинских препаратов. В 1947 г. под руководством А. И. Киприанова были начаты исследования по химии феназина (С. Б. Серебряный, Ю. С. Розум, В. П. Чернецкий) [1]. Для синтеза производных феназина широко использовалась щелочная конденсация по Волю–Ауэ ароматических нитросоединений с ароматическими аминами. Были синтезированы алкил- и алкоксифеназины, галогено- и трифторметилфеназины и их N-оксиды, ряд других производных феназина. В результате этих исследований был разработан метод синтеза саназина (10-этилфеназинона-1) (1) [2], гомолога природного антибиотика пиоцианина (10-метилфеназинона-1). Саназин прошел широкие клинические испытания и нашел применение при лечении некоторых форм туберкулеза.

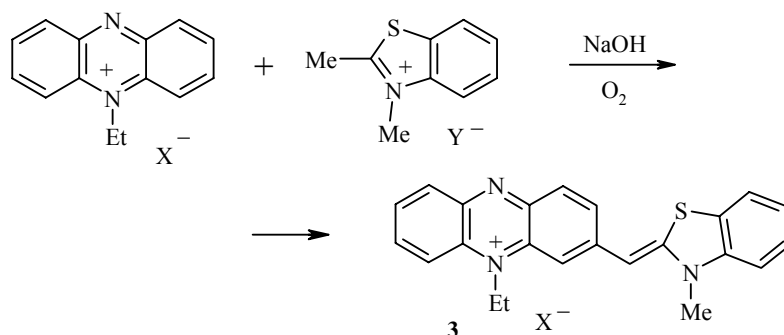
* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Самыми важными достижениями в этой части исследований были уста-

новление строения и синтез N,N-диоксидо-1,5-дигидроксифеназина (**2**) – природного антибиотика иодина, осуществленный С. Б. Серебряным, В. П. Чернецким и А. И. Киприановым в 1950 г. [3, 4]. Это был первый синтез антибиотика, выполненный в СССР.



Широко исследовались нуклеофильные реакции замещения феназиновых солей – аминирование алкилфеназиновых солей, их конденсации с кетометиленовыми соединениями и с четвертичными солями азотистых гетероциклов. При этом были получены цианиновые красители, производные феназина, например краситель **3** [5].



Значительная серия работ проведена исходя из 9,10-диацетилдигидрофеназина. По своим свойствам он представляет собой типичное ароматическое соединение, которое легко нитруется, при хлорировании дает моно- и дихлорпроизводные, причем заместитель направляется в β -положение. Таким образом был разработан метод препаративного получения 2-нитро- и 2-аминофеназинов.

Синтез гетероциклических соединений для получения цианиновых красителей

Работы А. И. Киприанова и его сотрудников, направленные на синтез цианиновых красителей, в значительной мере развивали химию необходимых гетероциклических соединений [6].

Е. Д. Сыч разработала оригинальные методы синтеза многих производных тиазола и его четвертичных солей [7]. Синтезированы 2-метилбензотиазолы с разнообразными заместителями в бензольном ядре (Е. Д. Сыч, И. К. Ушенко) [7–10]. Получены бензимидазолы с разнообразными заместителями, в том числе и гетероциклическими (В. М. Зубаровский) [11–15]. Получены пиридины и хинолины, содержащие заместители с тройными связями в положениях 2 и 4 и используемые для получения красителей (Г. Г. Дядюша) [16]. Синтезирован 2-винилбензотиазол и другие бензотиа-

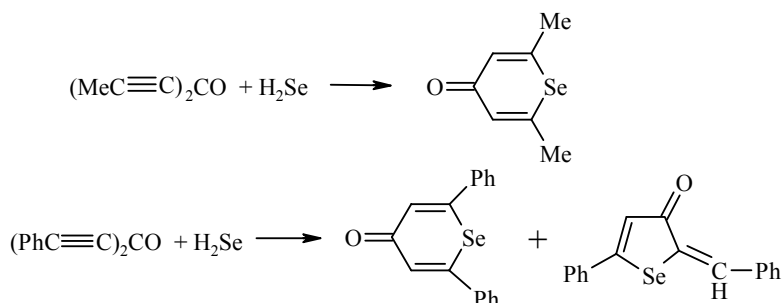
золы, содержащие заместители с двойными связями в положении 2, и изучены реакции присоединения к ним нуклеофильных реагентов (А. Я. Ильченко) [17].

Получены новые трехъядерные конденсированные гетероциклы: тиазолахиноксалины, триазоло-, пиразоло- и имидазобензотиазолы (С. Г. Фридман) [18]. Систематические исследования проведены в области конденсированных азотсодержащих гетероциклов – бензобистиазолов, бензобисоксазолов, бензодипирроленинов. Получены гетероциклические аналоги *n*-диметиламинобензальдегида фуранового, тиофенового и селенофенового рядов (Ф. А. Михайленко) [19].

Впервые получены некоторые конденсированные гетероциклы, содержащие ядро тиазола, например тиазолпиридины, а также мезоионные азотсодержащие гетероциклы (Н. Н. Романов) [20]. Показано, что при взаимодействии α -аминоазолов, в которых отсутствует таутомерия между эндо- и экзоциклическими атомами азота, с ω -бромацетофенонами образуются мезоионные конденсированные азотсодержащие гетероциклы (А. Г. Майданник) [21].

Исследования в области пирионов, солей пирилия, их тио- и селеноаналогов и бензогомологов

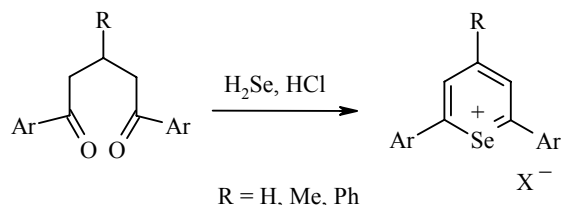
В 60-е гг. полиметиновые красители на основе солей пирилия и их гетероаналогов оставались мало исследованными, хотя от их изучения можно было ожидать новых закономерностей цветности, а также свойств, полезных для ряда новых отраслей применения, в первую очередь для лазерной техники. Оставались не изученными систематически и сами кислород- и серусодержащие шестичленные гетероциклы. Аналогичные производные селена были практически неизвестными. А. И. Толмачевым с сотрудниками проведены исследования в области синтеза, химических и физико-химических свойств пирионов и солей пирилия и их гетероаналогов с целью дальнейшего использования соединений этого типа в синтезе полиметиновых красителей. Оказалось, что ди(пропинил)кетоны в присутствии основных катализаторов способны присоединять селеноводород с образованием производных ранее неизвестной гетероциклической системы 1-селено- γ -пирона. В случае гептадин-3,5-она-4 с высоким выходом образуется 2,6-диметил-1-селено- γ -пирон. В случае же 1,5-дифенилпентандиин-1,4-она-3 одновременно с 2,6-дифенил-1-селено- γ -пироном образуется также 2-бензилиден-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидроселенофен [22].



Найден общий путь получения ранее не известных 2,6-диарил-, 2,4,6-триарил- и 4-алкил-2,6-диарилзамещенных солей селенопирилия, заклю-

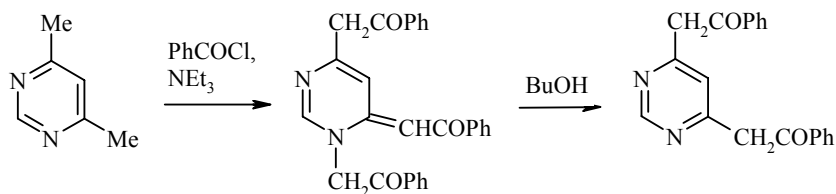
чающийся в обработке замещенных пентандионов смесью селеноводорода с хлороводородом [23].

Изучены спектры ЯМР ^1H , электронное строение, основность 2- и 4-пиронов, тио- и селенопиронов и их реакционная способность [24–28], а также реакционная способность пирилиевых и бензопирилиевых солей [29–31].



Химия пиридинов и пуринов

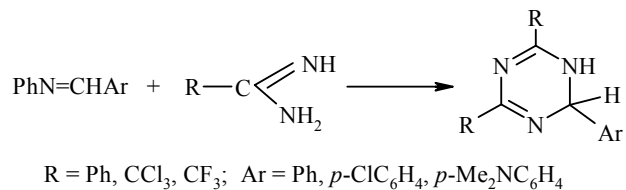
Под руководством В. М. Черкасова выполнен цикл работ по химии пиридиновых и пуриновых гетероциклов. Впервые исследовано взаимодействие активных метильных групп метилпиридинов с хлорангидридами карбоновых кислот [32].



Получен новый тип кетонов пиридинового ряда и изучена их таутомерия. Активность метильных групп в метилпиридинах изучена также в реакции с диметилацеталем диметилформаида. Синтезированы реакционноспособные енамины пиридинового ряда (диметиламино-винилпиридины) и на их основе – новые производные пиридинов: кетоны, тиоамиды и замещенные пиридинылуксусные кислоты.

Впервые в СССР получены эталоны цитокининовой активности – кинетин (6-фурфуриламинопурин, или 6-фурфуриладенин) и 6-бензиламинопурин – и новые типы цитокининов (фитогормонов). Среди последних найдены более активные соединения по сравнению с эталонами [33]. В результате изучения циклизации аминопиридинов установлены факторы, влияющие на направление реакций и выходы соответствующих пуринов (Л. К. Куриленко) [34].

Исследована реакция амидинов карбоновых кислот с альдегидами. Реакция проходит с образованием 1,2-дигидро-*сим*-триазинов по схеме диенового синтеза. Этот метод впервые использован для получения пиридиновых соединений. Найдены реакции переаминирования азометинных и кетиминных амидинов карбоновых кислот, в результате которых образуются также 1,2-дигидро-*сим*-триазины [35].



Получен новый тип гетерилформазанов – несимметричные пиримидиниларилформазаны и симметричные пиримидинил-2-формазаны. Осуществлен диеновый синтез с формазанами, содержащими фрагмент 1,2,4-азадиена-1,3, который при взаимодействии с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в результате 1,4-циклоприсоединения приводит к производным 1,4-дигидро-1,2,4-триазинов (И. А. Насыр) [36]. Синтезированы тиациклофаны пиримидинового ряда (Т. А. Дашевская) [37] и в качестве лейкооснований свободных радикалов – аналоги дифенилпикрилгидразина, которые содержат пиримидиновые циклы – N,N-дифенилгидразинопиримидины. При взаимодействии оксалилхлорида с аминопиримидинами получены пиримидинилизоцианаты, хлорангидриды пиримидинилоксаминовых кислот и продукты их преобразований (И. В. Болдырев) [38].

Синтезированы устойчивые анионные σ -комплексы из 5-нитропиримидинов с анионами ацетона и ацетофенона. Показано, что при рециклизации пиримидиновый цикл под влиянием карбанионов и сильных оснований превращается в производные пиридина и бензола. В результате алкилирования анионных σ -комплексов пиримидинового ряда образуется новый тип дигидропиримидинов, содержащий нитро- и алкильные группы в положении 5, которые окисляются в труднодоступные 5-алкилпиримидины (Г. Я. Ременников) [39].

Новые превращения тиоамидов с активной метиленовой группой в производные азотсодержащих гетероциклов

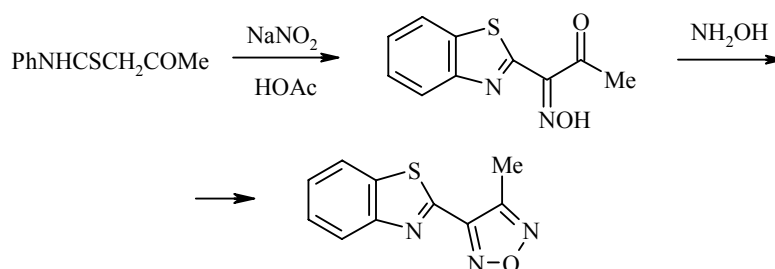
В 1960-х гг. П. С. Пелькис и его сотрудники (Р. Г. Дубенко, В. М. Неплюев, А. Н. Борисевич, А. Д. Грабенко) показали, что тиокарбамоилирование арилизотиоцианатами натриевых производных соединений, которые содержат активную метиленовую группу (например цианкусуного эфира [40], ацетилацетона [41], (арилсульфонил)ацетил(циан)метанов [42, 43]), является общим методом синтеза функционализированных тиоацетамидов различного строения. Было установлено, что эти тиоамиды являются полифункциональными соединениями, способными вступать в реакции как с электрофилами, так и с нуклеофилами. Это обусловило широкое применение указанных реагентов для синтеза разнообразных гетероциклов.

А. Н. Борисевич под руководством М. О. Лозинского впервые получил N-арил-3-оксо(тиоксо)-2-фениламинометиленбутантиоамиды и изучил их реакции конденсации и циклизации в производные пиразола (с производными гидразина), 1,2,4,5-сим-тетразина (с гидразингидратом), пиримидина (с карбонатом гуанидина). Этим способом получены замещенные

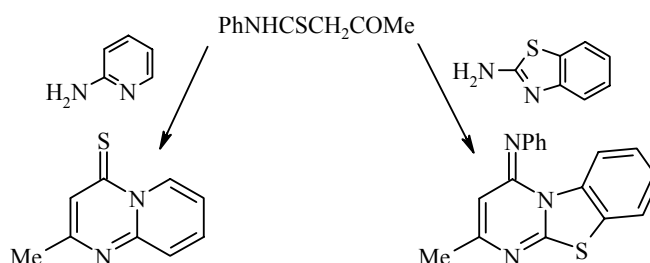
новой конденсированной гетероциклической системы – пиразоло[3,4-*c*]-

пиримидина. Исследованы реакции N-арил-3-оксобутантиоамидов с α -галогенкетонами и этилхлорацетатом, которые приводят к образованию 2-ариламино-5-(алкоил)арил-3-ацетил-5-ацилтиофенов и производных 2-ариламино-3-ацетил-5-этоксикарбонилтиофенов [44].

Выяснено, что при нитрозировании N-арил-3-оксобутантиоамидов нитритом натрия в уксусной кислоте, наряду с гидроксииминированием активных метиленовых групп этих соединений, осуществляется одновременная гетероциклизация тиоариламидных групп, продуктами которой являются 1-(6-R-бензтиазол-2-ил)-1-гидроксиимино-2-пропаноны – исходные соединения для синтеза малоизученных производных 1,2,5-оксадиазола [45].



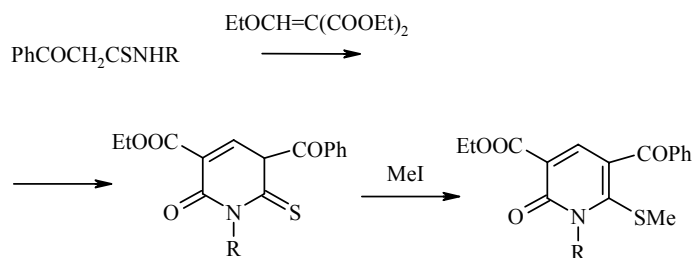
В. Н. Брицун совместно с А. Н. Борисевичем и М. О. Лозинским исследовали региоселективность циклизаций N-арил-3-оксобутантиоамидов с гетероциклическими азотсодержащими 1,3-динуклеофилами [46–49] и показали, что изомерные N-арил-3-оксобутантиоамиды, N-алкил-3-арил-3-оксобутантиоамиды подвергаются автоконденсации до 1-алкил-5-(N-алкиламинотиокарбонил)-4,6-диарил-1,2-дигидропиридин-2-тионов [47, 50].



Вместе с химиками-аналитиками химического факультета Киевского университета им. Т. Г. Шевченко под руководством д. х. н. В. М. Зайцева методом рН-метрического титрования было проведено измерение pK_a тиоамидов с активной метиленовой группой (R^1N, R^2N -3-оксипропантиоамидов, 2-арилсульфонилтиоацетамидов, 2-циантиоацетамидов) [51] и исследовано их циклоацилирование 3-арил-2-пропеноилхлоридами [52, 53]. Найдено, что продуктами реакции являются производные 6-тиоксопиперидин-2-она, 2,3-дигидро-4Н-тиопиран-4-она и дигидро-4Н-1,3-тиазин-4-она. Закономерности этих циклоконденсаций проанализированы и систематизированы в статье [54]. На основе предыдущих исследований

была разработана препаративная методика синтеза 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонилдигидропиридин-2-онов из доступных исходных соеди-

нений – 3-оксопропантиоамидов и диэтилэтоксиметиленмалоната [55].



Впервые показано, что 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонилдигидропиридин-2-оны селективно реагируют с гетероциклическими азотсодержащими 1,3-динуклеофилами, образуя при этом ряд конденсированных полициклических гетеросистем, в том числе и новых пиридо[2,3-*d*][1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, пиразоло[1,5-*a*]пиридо[2,3-*d*]пиримидинов, пиридо[2,3-*d*]пиридо[2',3':3,4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, 5Н-пиридо[2,3-*d*]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридо[2,3-*d*]пиримидинов. Оказалось, что 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонилдигидропиридин-2-оны реагируют и с азотсодержащими 1,4-динуклеофилами – *орто*-фенилендиамином, *орто*-аминотиофенолом и этилендиамином. Реакция проходит как рециклизация с образованием производных 3-(имидазол-2'-ил)-2-пиранона. По этому же направлению проходит и взаимодействие 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонилдигидропиридин-2-онов с 1,5-динуклеофилом – 1,3-диаминопропаном [46–49]. Таким образом, открыта новая рециклизация, которая имеет общий характер и может использоваться как препаративный метод синтеза ранее не известных производных 2-пиранона.

Синтезы биологически активных гетероциклов

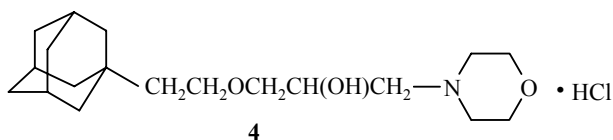
Одним из способов синтеза указанных выше соединений является циклоацилирование тиоамидов производными ненасыщенных карбоновых кислот – ацетилендикарбоновым эфиром, малеиновым ангидридом, эфирами пропиоловой кислоты и др. [56]. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко и М. О. Лозинский впервые показали, что для циклоацилирования тиоамидов можно использовать 3-арил-2-пропеноилхлориды [57–59] и установили, что это взаимодействие имеет общий характер и проходит как с ациклическими, так и с циклическими производными тиомочевины с образованием *N*-ацилтиомочевин и производных 2,3,5,6-тетрагидро-4Н-1,3-тиазин-4-она [60].

Преимуществами разработанных методов синтеза производных 4Н-1,3-тиазин-4-она являются доступность исходных соединений, одностадийность синтеза, технологичность проведения эксперимента, высокие выходы (67–82%) и возможность широкого варьирования заместителей в положении 6 тиазинового кольца. Последний фактор имеет существенное значение при поиске биологически активных соединений.

Тесты на антимикробную активность показали, что 2-арил-2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-оны являются малотоксичными соединениями (в опытах на белых мышах ЛД₅₀ 3200–3890 мг/кг), которые

проявляют высокую бактерицидную активность (на уровне стандартов – цефтазидима, цефоперазона и ампициллина) по отношению к стафилококку золотистому (*S. aureus*) и синегнойной палочке (*E. coli*) [61]. Соединения этого же класса показали значительную гербицидную активность на однодольных растениях [62].

Впервые получена группа ранее не исследованных биологически активных производных 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола, обладающих значительным утеростимулирующим действием (Ю. В. Короткий, М. О. Лозинский) [63–66]. Предложен новый метод получения 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола взаимодействием 1-диалкиламино-2,3-эпоксипропана с первичными и вторичными спиртами в присутствии кислот Льюиса (SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). В результате модификации структуры β -адреноблокаторов найден ряд соединений, имеющих утеростимулирующее действие. Впервые синтезирован новый оригинальный утеростимулирующий препарат адемола (1-адамантилэтокси-3-морфолино-2-пропанолгидрохлорид) (4). Адемола проявляет также анальгетический, транквилизирующий и ноотропный эффекты, что выгодно отличает его от других утеротропных средств. Адемола потенциально может быть использован для лечения болезни Альцгеймера [64].



Адемола проявляет выраженный конкурентный антагонизм по отношению к β -адреномиметикам, что имеет принципиальное значение для комплексной терапии родов. Несмотря на то, что адемола является структурным аналогом анаприлина, она практически не влияет на сердечно-сосудистую деятельность. Установлено, что адемола проявляет некоторую β -адреноблокирующую активность и холиномиметический эффект. Адемола зарегистрирована в Украине и разрешено его применение для стимуляции родовой деятельности.

Синтезированы новые четвертичные соли адамантансодержащих алкоксиаминопропанолов, которые показали значительное антимикробное действие и по показателям превышают известные препараты офлоксацин, флуконазол, амфотерицин [63–66].

Синтезы сульфонилсодержащих гетероциклов

Для синтеза сульфонилсодержащих гетероциклических соединений использованы различные производные метиленбис(сульфонилуксусной) кислоты [67, 68]. Так, динитрил метиленбис(сульфонилуксусной) кислоты взаимодействует с этилформиатом с образованием продуктов замещения C(1), C(5) или C(1), C(3), C(5).

Реакцией арилсульфонилацетонитрилов, динитрилов сульфонилдиуксусной и метиленбис(сульфонилуксусной) кислот с 4-амино-3-метилтио-5-оксо-6-R-4,5-дигидро-1,2,4-триазинами синтезированы 7-амино-3-R¹-8-

(R²-сульфонил)-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны – первые представители геминальных сульфонов, в которых гетероциклические ядра связаны непосредственно с атомами серы сульфонильных групп [69].

**Арилгидразоноилхлориды глиоксиловой и щавелевой кислот
и арилгидразоны этилового эфира бромацетилглиоксиловой
кислоты в синтезе гетероциклов**

С. Н. Кукотою, В. Н. Боднаром, М. О. Лозинским с сотрудниками разработаны доступные способы получения арилгидразоноилхлоридов глиоксиловой и щавелевой кислот и арилгидразонов этилового эфира бромацетилглиоксиловой кислоты и проведены реакции их гетероциклизации, что дало возможность получить много азот- и серусодержащих гетероциклических соединений, в том числе содержащих различные функциональные группы: amino-, азидо-, изо(тио)цианатную, гидразинную и др. [70–72].

Названные выше типы соединений являются важными синтонами для получения разнообразных классов замещенных гетероциклов, а именно: Δ-1,3,4-оксадиазолон, 1,2,4,5-тетразина [73], хинолина, тетразола, 4-тиазолидона, пиразолон, имидазола, 1,2,4-триазола, 8-триазинона, азетидина, имидазо[1,2-а]пиридина, имидазо[2,1-а]бензотиазола [74], 2,3-дигидро-1,4-бензотиазинона-2, 2,3-дигидро-1,4-бензоселеназинона, имидазо[2,1-б]-бензотиазола [74], тиазоло[3,2-а]бензимидазола [74].

Получены новые производные оксадиазола, тиазолидона, 8-триазинона, [3,2-а]бензимидазотиазола и [3,2-б]бензотиазолоимидазола с остатками арилгидразонов этилового эфира глиоксиловой кислоты и арилгидразонохлороформила. Предложены оригинальные малостадийные способы синтеза труднодоступных гетероциклических систем тиопирано[2,3-а]пиридина, 2,2'-замещенных производных 1,4-бензотиазинона-2, пиридазоло[3,4-а]пиримидина, 5-арил-5,6,7Н-1,2,4-триазоло[1,3]тиазин-7-онов. Найдены новые оригинальные направления гетероциклизации арилгидразонов этилового эфира бромацетилглиоксиловой кислоты в конденсированные гетероциклические системы тиазолобензимидазола и новые замещенные производные тиазола и оксатиолана [73,74].

**Хлорангидриды арилиминощавелевой и диарилиминодихлормалоновой
кислот в синтезе гетероциклов**

В работах О. В. Дашковской и А. Ф. Шиванюк, выполненных под руководством М. О. Лозинского, разработаны простые методы получения хлорангидридов моноариламинов щавелевой кислоты, арилидиоилхлоридов щавелевой кислоты и дихлорангидридов моноарилфенилиминощавелевой кислоты. Изучены реакции их нуклеофильного обмена с дальнейшими химическими превращениями в пятичленные O,S,N-содержащие гетероциклические соединения различного строения, в том числе замещенные 1,3-диазетидиндионы, 2,4-производные Δ⁴-тиазолина, имидазо[1,2-а]бензимидазола, имидазо[2,1-б]бензотиазола и 1-тиазоло[3,2-а]бензимидазола, тетразола, 2,4,6-триоксогексагидро-1,3,5-S-триазина, 2-оксо-

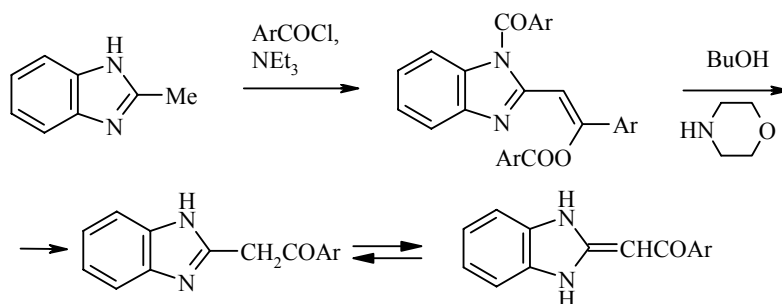
3-фениламино-5,6-дигидро-1,4-оксазина [75–77].

Впервые синтезированы бисарилимидаилхлориды дихлоромалоновой кислоты [77]. Через наличие трех реакционных центров они являются удобными синтонами для получения целого ряда химических соединений – замещенных фосфоновых кислот хинолина, 3,5-диарилимино-4-хлоропиразола, бис(1-арил-5-тетразолил)дихлорметанов или их иминопроизводных, новых замещенных СН-кислот. С использованием 4-арилимино-2,3-дихлорхинолина (промежуточного продукта реакции бисарилимидаилхлорида дихлоромалоновой кислоты) синтезирована новая гетероциклическая система – 9,14-дигидротетразоло[1',5':1,2]хинолино[3,4-*b*]хиноксалин. Предложен метод получения 7-замещенных 2-хлор-2-этоксикарбонил-2Н-1,4-бензотиазин-3(4Н)-онов и исследованы их реакции с нуклеофильными агентами. Изучены химические превращения этих соединений и получены новые спиросоединения – 7-замещенные 3-гидрокси-2,3-дигидро-1,4-бензотиазин-2-спиро-4-(2-оксо-1'-R-фенилимидазолидин-5-оны) [78].

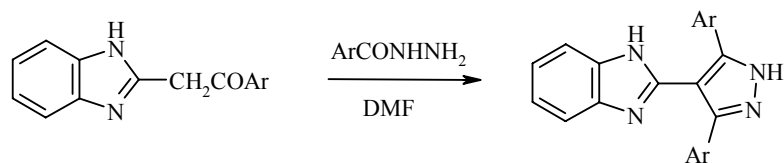
Гетероциклизации на основе 2-фенацилиден-2,3-дигидро-1Н-бензимидазолов и их структурных аналогов

М. О. Лозинским, И. Б. Дзвинчуком и О. В. Выпирайленко проведены разнообразные гетероциклизации и рециклизации на основе 2-фенацилиден-2,3-дигидро-1Н-бензимидазола (ФДБИ) и его структурных аналогов [79–82].

Разработан новый метод синтеза ФДБИ. На первой стадии проводится ацилирование 2-метилбензимидазола ароилхлоридами в присутствии триэтиламина. На второй – полученные продукты подвергаются дезацилированию при нагревании с 1-бутанолом или морфолином. Общий выход ФДБИ 60–89%.



ФДБИ с замещенными гидразинами образует соответствующие алкил-, арил- и ароилгидразоны. Взаимодействие ФДБИ с фенилгидразином при нагревании в трифторуксунной кислоте не останавливается на образовании фенилгидразона, а легко сопровождается индолизацией по схеме реакции Фишера с образованием 2-(2-ариллиндол-3-ил)-1Н-бензимидазолов. Взаимодействие ФДБИ с ароилгидразинами при 200 °С проходит через ароилгидразоны, которые циклизируются с образованием 2-(3,5-диарилпиразол-4-ил)-1Н-бензимидазолов.



Полученные из ФДБИ бензоилгидразоны эффективны в синтезе 2-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)- и 2-(3-арилпиразол-4-ил)-1H-бензимидазолов. Первые образуются при взаимодействии с тионилхлоридом, вторые – с диметилацеталем диметилформаида.

Трехкомпонентная циклоконденсация ФДБИ с ароматическими альдегидами и мочевиной по схеме реакции Биджинелли проходит в солянокислом растворе и дает 6-замещенные 4-арил-5-(2-бензимидазолил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидины.

Окислительная циклоконденсация ФДБИ с *o*-аминотиофенолом сопровождается изомеризацией и дает 3-арил-2-(2-бензимидазолил)-4H-1,4-бензотиазины и (или) изомерные им 2H-1,4-бензотиазины.

ФДБИ удобны для синтеза функционализированных пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов. Так, в реакциях циклоконденсации с малонитрилом, триэтилортомуравьиным эфиром, этоксиметиленмалонитрилом и азлактонами образуются, соответственно, 1-амино-3-арил-2-циано-, 1-арил-4-ароил-2-(бензимидазол-2-ил)-, 1-амино-4-ароил-2-цианопиридо[1,2-*a*]бензимидазолы и N-(3-арил-4-бензоил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол-2-ил)бензамиды.

Алкилирование калиевых солей ФДБИ приводит к 1,4-диарил-2-(2-бензимидазолил)бутан-1,4-диомам. Эти продукты при нагревании с соляной кислотой легко циклизуются с образованием 2-(1,5-диарил-3-фурил)-1H-бензимидазолов, а с гидразингидратом дают 2-(3,6-диарил-2,5-дигидропиридазин-4-ил)-1H-бензимидазолы, которые при действии азотистой кислоты легко окисляются до 2-(3,6-диарилпиридазин-4-ил)-1H-бензимидазолов.

При исследовании ФДБИ и полученных из них соединений обнаружены и изучены несколько новых способов гетероциклизации, которые не имеют прямых аналогий в химии гетероциклических соединений. Так, предложен новый подход к синтезу соединений с γ -незамещенным пиридиновым циклом. В его основе лежит известная реакция Ганча с образованием 1,4-дигидропиридинов. Найдено, что типичная для нее трехкомпонентная циклоконденсация проходит нетипично, если в качестве альдегидного компонента используется 4-(диметиламино)бензальдегид, а взаимодействие осуществляется в кипящей уксусной кислоте. При таких условиях образование соединений с 4-(4-диметиламинофенил)-1,4-дигидропиридиновым циклом сопровождается ароматизацией за счет отщепления N,N-диметиланилина, что приводит к соединениям с γ -незамещенным пиридиновым циклом. В этой реакции в качестве метиленкарбонильного компонента можно использовать ФДБИ, его структурные аналоги (в которых гетерокольцо представлено бензотиазольным, хинолиновым, 1-метилбензимидазольным или имидазольным циклом) и циклогексан-1,3-дионы.

В качестве 1,3-N,C-динуклеофила пригодны 3,5-диметоксианилин, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4-дион, 5-амино-3-метил-1-

фенилпиразол, метил-β-аминокротонат. Установлены закономерности реакции и механизма ароматизации, которая проходит за счет дезариллирования. В результате разработан препаративно удобный и общий метод синтеза γ-незамещенных функционализированных соединений пиридина, в том числе конденсированного с другими циклами (хинолинов, акридинов, пиридо-[2,3-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов).

На основе взаимодействия исходных гидразонов с ароилхлоридами, карбоновыми кислотами и ДМФА при повышенных температурах (150–200 °С) разработан эффективный метод синтеза 1-(5-арилпиразол-3-ил)бензимидазолов. Найдено, что гидразиолизная рециклизация структурного аналога ФДБИ – 2-фенацилиден-2,3-дигидробензотиазола – проходит значительно легче, без ацилирующих реагентов и приводит к 1,9-дигидропиразоло[4,3-*b*][1,4]бензотиазину.

Обнаружено инициирование рециклизации N-монозамещенных гидразонов 2-фенацил-1H-бензимидазолов ацилирующими реагентами. Реакции благоприятствует повышенная электрофильность ацилирующего реагента, и она осуществляется при действии хлорангидридов и ангидридов карбоновых кислот. Рециклизация при инициировании трифторуксусным ангидридом приводит к 5-(*o*-трифторацетаминоанилино)пиразолам.

Таким образом, найдено, что ФДБИ являются доступными и эффективными реагентами полифункционального характера и многоцелевого назначения [79–82]. Они пригодны для синтеза новых гетероциклических соединений многих типов.

Химия частично гидрированных азинов

Достижения в химии 1-функционально замещенных гетерокумуленов использованы для синтеза частично гидрированных производных 1,3-азинов (пиримидинов, 1,3-оксазинов, 1,3-тиазинов). Обнаружены новые внутримолекулярные циклизации 1-(имидоилтио)алкилгетерокумуленов, ставшие базой для создания методов синтеза ранее неизвестных типов 6-алкилиден- или 6-иминофункционализированных 1,3,5-тиадиазинов, мезоионных 2H-1,3,5-тиадиазин-5-ило-4-олатов, перхлоратов 1,3,5-тиадиазиний-[2,3-*b*]бензоксазолиния, а также первого представителя N,S-содержащих четырехчленных гетерилизоцианатов – 3-(1-адамантил)-2-изоцианато-2-трихлорметил-1,3-тиазетидина [83, 84].

Найден оригинальный подход к синтезу новых типов пяти- и семи-членных гетероциклов с экзоциклической гетерокумуленовой группой – 2-изоцианато-1,3-бензодитио(оксотитио)ланов и 2-изоцианато-1,3-бензодитиопинов, который основывается на ранее неизвестном принципе внутримолекулярного сужения семи- и девятичленных гетероциклов [84].

А. В. Большутом и М. В. Вовком изучены внутримолекулярная циклизация структурных изомеров 1-функционализированных алкилгетерокумуленов – N-алкилиденкарбаматов и N-алкилиденмочевин, которая осуществляется за счет взаимодействия электрофильных азометиновой или карбонильной групп с ароматическими (гетероароматическими) ядрами с образованием новой связи углерод–углерод [84].

Найдена новая реакция термической циклизации N-алкилиден-O-арилкарбаматов и N-алкилиден-N'-арилмочевин, в которой ароматическое ядро

выступает в функции С-нуклеофильного компонента. Установлена роль условий и структурных факторов, которые контролируют ее протекание, выяснены пределы синтетического применения, а также предложены наиболее вероятные схемы циклизаций [85].

Разработаны методы получения новых частично гидрированных трифторметилзамещенных бенз[1,3]оксазинов, нафто[1,3]оксазинов, хиназолинов и бензхиназолинов. Показано, что реакции 2-тригалогенметил-2Н-1,3-бензоксазинов-2-онов с нуклеофильными реагентами являются удобными методами синтеза их новых производных.

Для иминоаналогов интермедиатов циклизации N-алкилиден-O-арилкарбаматов – N-(1-арокси-2,2,2-трифторэтил)-N'-арилкарбодиимидов – найдена реакция некаталитического внутримолекулярного ацилирования бензольного ядра карбодиимидными группами. Обнаружено, что фактором, контролирующим осуществление атаки карбодиимидной группы на ароксильный фрагмент, является нуклеофильность последнего. Полученные экспериментальные результаты показали, что циклизуются только карбодиимиды, содержащие в положении 3 фенильного ядра электронодонорные заместители. На основании данной реакции разработан метод синтеза новых типов 4-N-ариламино-2-трифторметил-2,3-дигидро-4Н-бенз[1,3]оксазинов.

Предложен метод синтеза N-арил(гетерил)-N'-метоксикарбонилтригалогенацетамидов, основанный на взаимодействии арил(гетерил)аминов с N-(1-хлоро-2,2,2-тригалогено)этилиден-O-метилкарбаматами. Разработан общий препаративно удобный подход к частично гидрированным тригалогенметилсодержащим пиримидиновым системам, основанный на способности N-арил(гетерил)-N'-метоксикарбонилтригалогенацетамидов к внутримолекулярному взаимодействию за счет электрофильной атаки метоксикарбонильной группы по арильному (гетерильному) заместителю, выступающему в функции С-нуклеофильной составляющей. Циклизацией N-нафтил-N'-метоксикарбонилтригалогенацетамидов получены тригалогенметилзамещенные бенз[*h*]- и бенз[*f*]хиназолиноны. В свою очередь, на основе N-фуоро(тиено, пиразоло, изоксазоло)-N'-метоксикарбонилтригалогенацетамидов синтезированы, соответственно, новые производные фуоро[2,3-*d*]пиримидин-4-онов, тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов и изоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-онов с тригалогенметильной группой в положении 2 пиримидинового ядра [86, 87].

П. С. Лебедь и М. В. Вовк впервые исследовали взаимодействие 1-хлоралкилгетерокумуленов и N-(1-хлоралкилиден)карбаматов с рядом производных 2(3)-азагетерилуксусных кислот [88]. Циклизацией 1-хлоралкилизотиоцианатов с эфирами и нитрилами 2-пиридил(бензотиазолил)уксусных кислот получены изомерные трифторметилсодержащие пиридо[1,2-*c*]пиримидины и пиримидо[6,1-*b*][1,3]бензотиазолы [89]. Циклоконденсацией 1-хлоралкилизотиоцианатов и 1-хлоралкилкарбодиимидов с производными 3-(1,2,4)-триазолилуксусной кислоты получены изомерные 1- и 3-оксо(арилимино)тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидины. Показано, что 1,1-дихлоралкилизотиоцианаты и N-(1-хлоралкилиден)карбаматы являются удобными электрофильными компонентами гетероциклизаций, которые приводят к гетероконденсированным пиримидин-1-онам, а 1-хлоралкилкарбодиимиды – к гетероконденсированным 1(3)-(N-ариламино)дигидропиримидинам.

Найдена новая в химии гетерокумуленов реакция нетривиальной циклизации 1-хлоралкилкарбодиимидов с триэтиламино, результатом которой является образование пиримидоконденсированных цвиттер-ионных структур – 4-арил-6-метил-4-трифторметил-2-триэтиламмоний-3,4-дигидрохиназолинидов [90].

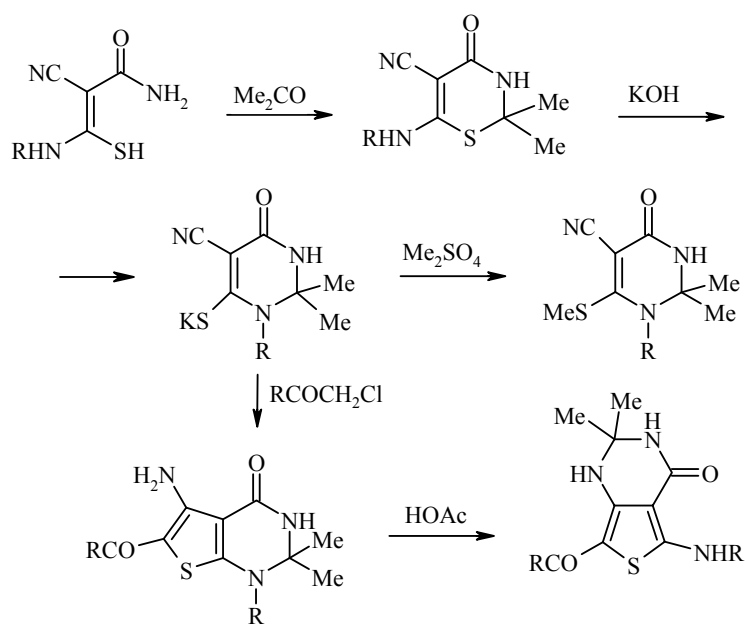
Впервые осуществлена циклоконденсация 1-хлоралкилкарбодиимидов с производными азаетерилуксусных кислот. Установлено, что N-(1-арил-2,2,2-трифтор-1-хлорэтил)-N'-арилкарбодиимиды реагируют с производными 2-пиридил-, 2-бензотиазолил- и 2-бензимидазолилуксусных кислот, образуя конденсированные 1-(N-арилимино)-3-трифторметилдигидропиримидины. Циклизация 1-хлоралкилкарбодиимидов с нитрилами 3-(1,2,4)-триазолилуксусной кислоты приводит к 1-N-арилиминопроизводным, а с эфирами этой кислоты – к региоизомерным 3-N-арилиминопроизводным [89].

При исследовании химических превращений гетероконденсированных пиримидинов найдены ранее не известные рециклизации: 2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-онов(тионов) под действием α -бромокетонов и этилового эфира бромуксусной кислоты в производные 1,3-оксазолидинов и 1,3-тиазолидинов; гетероконденсированных 1H-3-трихлорметил-4-цианопиримидин-1-онов под действием гидразингидрата – в 1,2,4-триазол-3-ил-2-гетерилиденацетонитрилы [90].

В. А. Сукач, А. В. Большут и М. В. Вовк предложили два методологических подхода к синтезу новых высокофункционализированных производных 2,3(3,4)-дигидро-1,3-азин-4(2)-онов и их конденсированных аналогов. Первый из них является воплощением принципа построения 1,3-азинового цикла по схеме [5+1]-гетероциклизации и базируется на реакции доступных 2-алкил(арил)амино-2-меркапто-1-цианакриламидов с карбонильными соединениями [90]. В основе второго лежит новый вариант формирования гетероциклического ядра по схеме [3+3]-циклоконденсации, который был удачно реализован на примерах взаимодействия 1-хлоралкилизотиоцианатов с 1,3-С,N-, -С,O- и -С,S-бинуклеофильными реагентами [90].

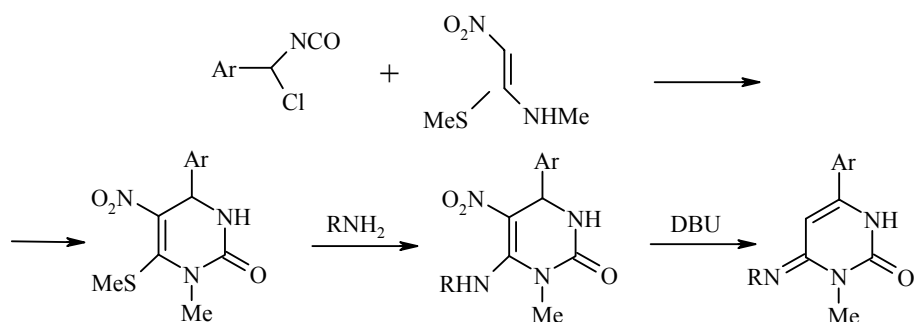
В результате проведенных экспериментов опровергнуты литературные данные относительно структуры продуктов конденсации 2-алкил(арил)амино-2-меркапто-1-цианакриламидов с альдегидами и кетонами и установлено, что в действительности они являются производными 6-алкил(арил)амино-2,3-дигидро-1,3-тиазин-4(1H)-она. Впервые показана возможность превращения этих соединений под действием оснований в тиоляты 6-меркапто-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она. Последние дают S-алкилированные продукты при взаимодействии с диметилсульфатом или бензилхлоридом, а при обработке разведенной соляной кислотой превращаются в исходные тиазины. При алкилировании 2,3-дигидро-1,3-тиазин-4(1H)-онов α -галогенкетонами, в результате рециклизации тиазинового цикла в пиримидиновый и последующей внутримолекулярной конденсации Торпа, образуются производные 2,3-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-она.

При нагревании в уксусной кислоте была обнаружена их склонность к превращению в изомерную гетероциклическую систему 2,3-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-4(1H)-она. Детально изучено влияние температуры и природы заместителей на протекание этого процесса [91, 92].



С целью синтеза труднодоступных функционально замещенных 2,3-дигидро-1,3-тиазин-4(1H)-онов были исследованы реакции 1-хлоралкилизотиоцианатов с N,N-циклоалкиламиноцианоацетамидами. Показано, что в случае 1-хлорбензилизотиоцианатов образуются соответствующие 6-(N,N-циклоалкиламино)производные 2,3-дигидро-1,3-тиазин-4(1H)-она. 1-Арил-2,2,2-трифтор-1-хлорэтилизотиоцианаты, в зависимости от своих электрофильных свойств, могут давать как аналогичные тиазиновые гетероциклы с трифторметильной группой, так и продукты нециклического строения – 2-арил-3,3,3-трифтор-1-цианоацетонамиды [93].

Установлено, что региоселективность циклоконденсации 1-хлоралкилизотиоцианатов с 1,3-дикетонами и производными 4-гидроксипиранин-2-она зависит от строения изотиоцианатного компонента и приводит к 3,4-дигидро-1,3-оксазин-2-онам или структурно изомерным 2,3-дигидро-1,3-оксазин-4-онам. На основе полученных данных впервые предложена и реализована схема синтеза 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов (соединений Биджинелли), которая базируется на циклоконденсации 1-хлорбензилизотиоцианатов с дезактивированными енамими – эфирами β-аминокротоновой кислоты и S,N(N,N)-нитрокетенацеталями. В результате получены ранее труднодоступные 1-арилзамещенные и функционализированные по положению 6 производные этой важной гетероциклической системы. Синтезированные 6-метилтио-5-нитро-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны являются удобными синтез-блоками для проведения реакций с алифатическими и ароматическими аминами, что позволило получить ряд разнообразных 6-аминопроизводных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, которые при нагревании в присутствии сильного основания денитрозируются в производные цитозина [93, 94].

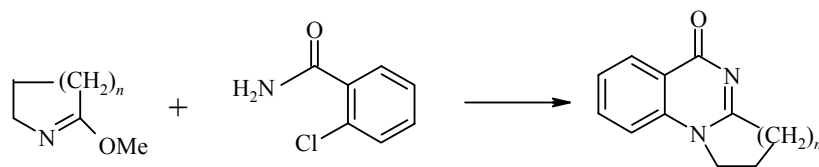


Использование производных лактамов в синтезе гетероциклов

Одним из направлений проводимых в институте исследований по химии гетероциклических соединений является разработка методов синтеза азагетероциклов, содержащих в своей структуре насыщенный фрагмент. К таким соединениям относятся конденсированные гетероциклические системы с одним или несколькими насыщенными циклами, а также ω -аминоалкилзамещенные гетероциклы. Эти типы гетероциклов привлекают внимание своей близостью к природным соединениям, а также их разнообразным использованием в качестве фармацевтических препаратов, пестицидов и др.

Существуют два основных подхода к получению частично насыщенных соединений этого класса – восстановление гетероароматических соединений; использование в гетероциклизациях насыщенных функциональных производных. Плодотворным направлением в синтезе как полиметиле-, так и ω -аминоалкильных гетероциклов является использование в качестве интермедиатов так называемых активированных форм лактамов – лактимных и тиолактимных эфиров, ацеталей лактамов, имидоилхлоридов и др. Высокая реакционная способность и доступность этих соединений позволяют широко использовать их в гетероциклизациях или на их основе получать соответствующие циклические амидины и енамины, которые также являются ценными исходными соединениями в синтезе разнообразных азагетероциклов.

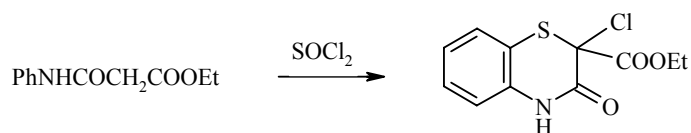
Примером успешного использования указанного подхода может быть метод синтеза бензаннелированных 1,2-полиметилепроизводных 1,3-дизагетероциклов. Метод заключается в циклизации N-(2-галогенарил)амидинов, их N-ацил- и N-сульфонилпроизводных за счет внутримолекулярного арилирования. Исходные соединения могут быть получены в одну стадию из лактимных эфиров или циклических имидоилхлоридов и 2-галогенанилинов, 2-галогенбензамидов или 2-галогенбензолсульфонамидов. Были разработаны два пути их циклизации в полиметилепроизводные бензимидазола, 4-хиназолона и 1,2,4-бензтиадиазин-1,1-диоксида в зависимости от природы галогена, размера насыщенного цикла и наличия электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре. Один из них – термическая циклизация, заключающаяся в нагревании исходных соединений выше 150 °С. Метод удобен для синтеза 1,2-полиметилебензимидазолов с акцепторными заместителями (К. Г. Назаренко, Т. И. Широкая) [95], а также производных 1,2-полиметиле-4-хиназолона [96].



Другой путь включает использование системы CuI–лиганд как катализатора внутримолекулярного арилирования. Такой подход обеспечивает прекрасные результаты для бромпроизводных амидинов и сульфонил-амидинов. В этом случае циклизация осуществляется в мягких условиях (80 °С, ацетонитрил), а выходы конечных продуктов мало зависят от размера насыщенного цикла и наличия акцепторных заместителей в ароматическом ядре. Комбинирование этих двух методов дает возможность получить широкий спектр производных 1,2-полиметилен-1,3-диазагетероциклов с различными заместителями как в ароматическом ядре, так и в насыщенном мостике. Таким образом, проведенные исследования сделали легкодоступными эти производные бензимидазола, 4-хиназолон и 1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида и открыли широкие возможности как для поиска среди них биологически активных соединений, так и для их дальнейшего использования в синтезе более сложных гетероциклических систем [97].

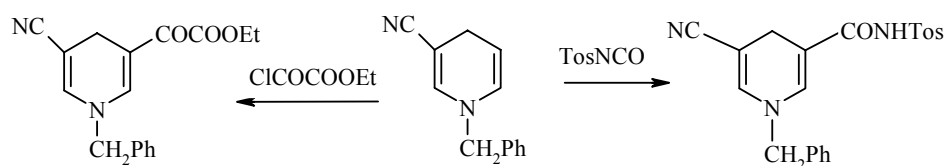
Изучены реакции рециклизации с участием лактимных и тиолактимных эфиров, а также полученных на их основе циклических амидинов и енаминов [98].

Синтезированы 2-хлор-2-этоксикарбонил-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-оны [99], из которых легко получают разнообразные 2-арил- и 2-гетерилпроизводные [100–102].

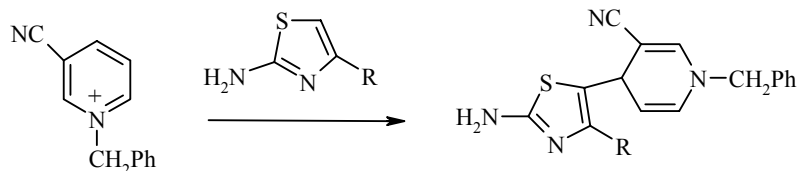


Получение дигидропиридинов

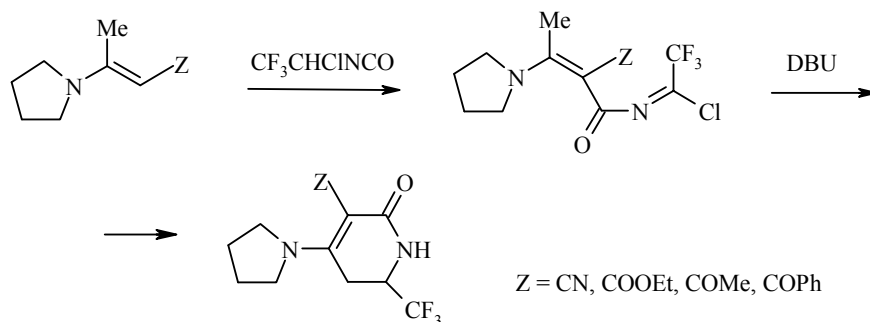
А. Н. Костюк и Д. М. Волоchnik внесли существенный вклад в методы функционализации дигидропиридинов. Они показали, что 5-незамещенные 1,4-дигидропиридины, которые в положении 3 имеют электроакцепторные группы, пригодны к электрофильной функционализации. N-Бензил-3-циано-1,4-дигидропиридин селективно ацилируется такими высокоактивными реагентами как этилоксалилхлорид и тозилизоцианат с образованием соответствующих производных. Его фосфорилирование дает возможность получить ряд фосфорилированных производных [103].



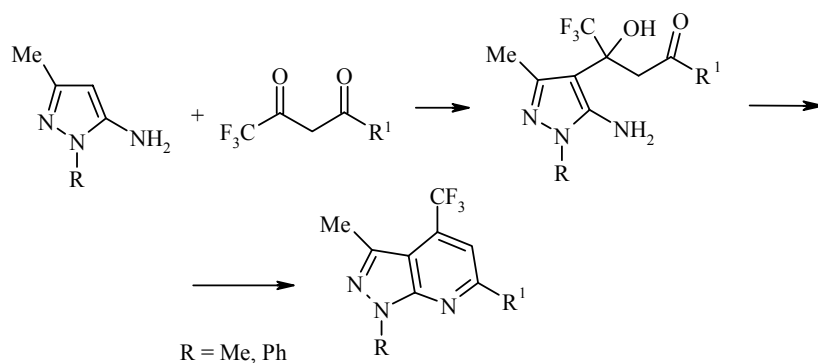
Найдено, что 5-аминопиразолы, 5-аминоизоксазол, 2-аминотиазолы и 6-аминоурацилы с высокими выходами присоединяются к N-бензил-3-цианпиридинийхлориду с образованием соответствующих N-бензил-4-гетарил-3-циано-1,4-дигидропиридинов [104].



А. Н. Костюк, Д. М. Волочнюк, Д. А. Сибгатулин показали, что α -хлоро- β,β -трифторэтилизоцианаты реагируют с α -метилзамещенными енаминами в присутствии триэтиламина по β -положению енамина с образованием карбамоилированных ациламинов, которые в присутствии влаги образуют енамиды, циклизуящиеся под действием сильных оснований ДБУ или ДБН в производные 5,6-дигидропиридинов-2 [105].

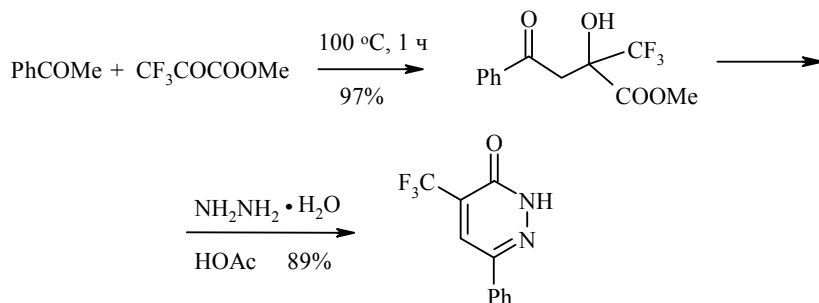


Д. М. Волочнюк, Д. А. Сибгатулин и др. разработали удобный общий метод синтеза трифторметилсодержащих конденсированных гетероциклов, заключающийся во взаимодействии трифторзамещенных-1,3-дикетон с рядом электронообогащенных аминогетероциклов. Реакция проходит региоселективно с высокими выходами [106].



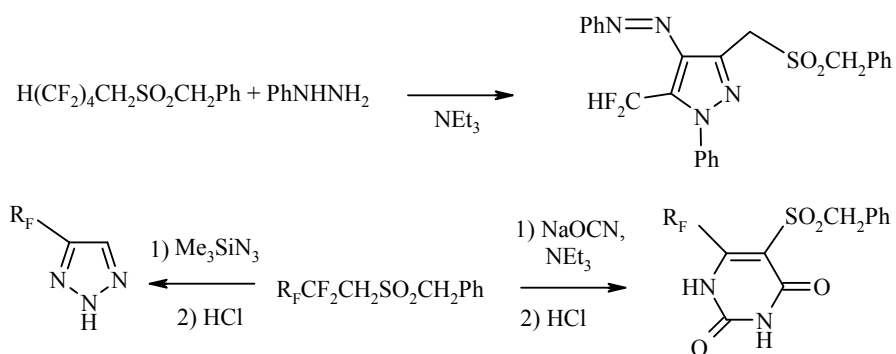
А. Н. Костюк, Д. М. Волочнюк и Д. А. Сибгатулин разработали новый

подход к синтезу 4-трифторметилпиридазин-3-онов, базирующийся на взаимодействии енаминов с метиловым эфиром трифторпировиноградной кислоты с последующей циклизацией полученных продуктов с гидразином [107].



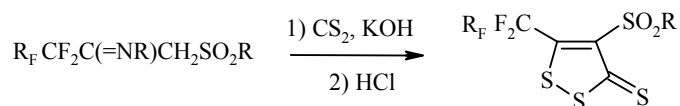
Химия серусодержащих гетероциклов

Для синтеза разнообразных полифторалкилзамещенных азотсодержащих гетероциклов (пирролов, пиразолов, триазолов, урацилов, пиримидинов) широко использовались 1,1-дигидрополифторалкилсульфоны (В. М. Тимошенко, Ю. Г. Шермолович) [108–110], например:



Полифторалкандитиокарбоксилаты в реакциях циклоприсоединения с диметилацетилендикарбоксилатом дают производные 1,3-дитиолов [111].

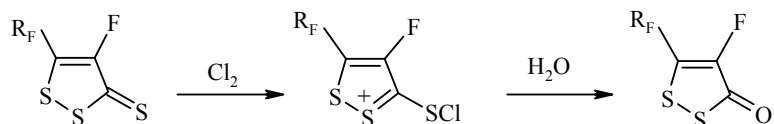
При реакции β-полифторалкил-β-иминосulфонов с сероуглеродом в щелочной среде с последующим подкислением соляной кислотой образуется смесь замещенных 1,2-дитиол-3-тионов.



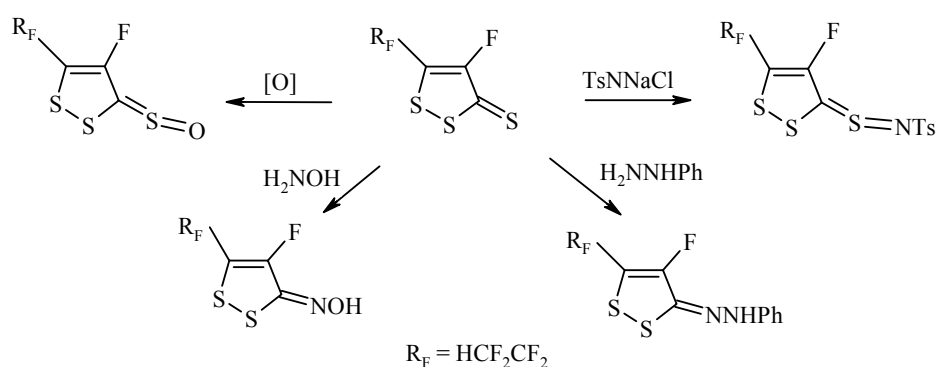
4-Фтор-5-полифторалкил-3Н-1,2-дитиол-3-тионы образуются при нагревании α,β-ненасыщенных β-бромдитиоэфиров с элементарной серой [112].

Дитиолтионы хлорируются в мягких условиях с образованием 3-хлор-

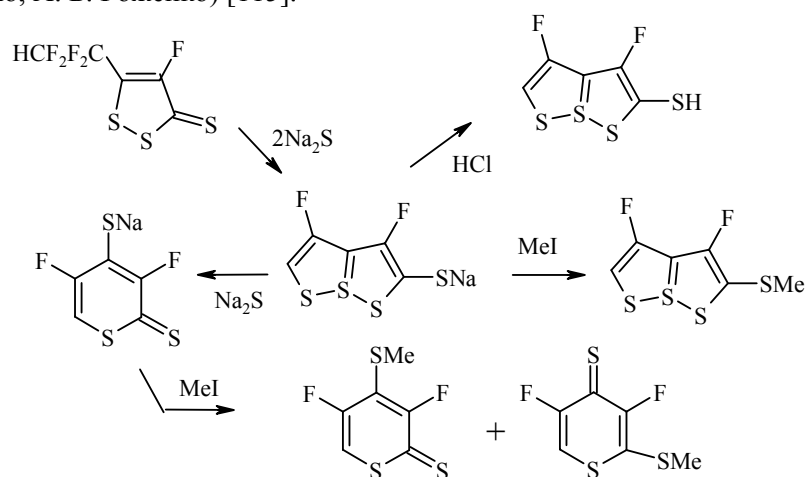
тио-1,2-дителиолевых солей, которые легко гидролизуются с образованием 1,2-дителиол-3-онов, а при реакции с алкил- или ариламинами образуют продукты замещения экзоциклического атома серы на иминогруппу – 3-имино-1,2-дителиены.



Дителиолтионы легко окисляются *мета*-хлорнадбензойной кислотой до сульфонов, а также окисляются хлораминами до сульфенимидов [113, 114]. Дителиолтионы конденсируются с гидроксиламином и гидразинами, образуя оксими и гидразоны.



При реакции дителиолтиона с 2 экв. сульфида натрия с последующим подкислением реакционной смеси образуется 2-меркаптопроизводное тритиапенталена, а после добавления к реакционной смеси метилиодида – 2-метилтиопроизводное. При взаимодействии дителиолтиона с 3 экв. сульфида натрия после подкисления образуется 4-меркаптопиран-2-тион. Обработка реакционной смеси метилиодидом приводит к образованию смеси (1:1) двух изомерных тиопирантионов (И. Н. Фесун, В. М. Тимошенко, А. Б. Роженко) [115].

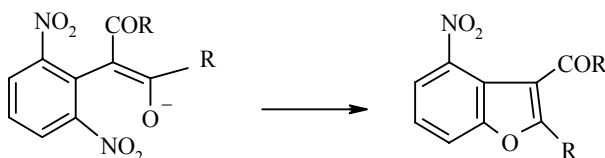


Таким образом, разработаны методы синтеза фторполифторалкилза-

мещенных 1,2-дитиол-3-тионов, которые являются удобными исходными для синтезов новых фторсодержащих гетероциклов с атомом серы (дитиол-3-онов, -иминов, -оксимов, -гидразонов, -илиденов, -сульфинимидов, -сульфинов, галогензамещенных дитиоланов). Показано, что реакция 5-тетрафторэтил-4-фтор-1,2-дитиол-3-тиона с сульфидом натрия приводит к фторсодержащим производным тиопирантионам или тритиапенталену (В. М. Тимошенко, Ю. Г. Шермолович) [114, 115].

Гетероциклизация на основе полинитроароматических соединений

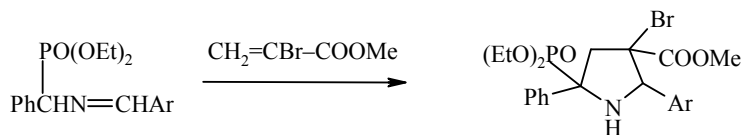
Поиск путей превращения полинитроароматических соединений является важным с учетом их доступности. Показано, что β -дикарбонильные производные динитро- и тринитробензолов легко превращаются в функционализированные бензофураны путем внутримолекулярного замещения нитрогруппы [116].



Превращения ди- или тринитротолуолов в соответствующие альдегиды и последующая реакция с ариламинами приводят к внутримолекулярной гетероциклизации с образованием функционализированных индазол-1-оксидов [117].

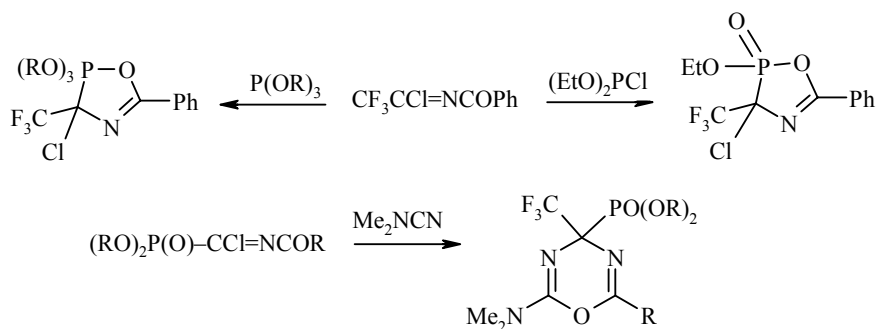
Азотсодержащие гетероциклы на основе фосфорилированных иминов и функционализированных гетеродиенов

Разработаны синтезы азотсодержащих гетероциклов на основе фосфорилированных азааллильных систем. Для конструирования гетероциклов можно использовать азааллильный фрагмент, азометиную связь или 1,3-гетеродиеновую систему. Наличие активирующей фосфорной группы в ариленаминофосфонатах обуславливает возможность 1,2-Н-сдвига и генерирования азометинилидов, которые легко образуют моно- и бициклические производные фосфорилированных пирролидинов при взаимодействии с диполярфилами [118–120].



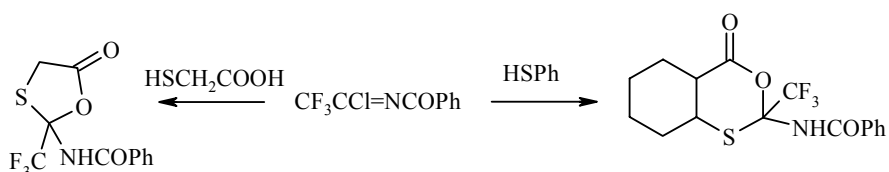
Стереоселективность циклоприсоединения зависит от способа генерирования азометинилидов. Наличие в диполярофиле одновременно активирующего (COOR) и нуклеофугного (Br) заместителей позволяет получать конденсированные трех- и четырехчленные азотсодержащие гетероциклы с фрагментами аминофосфоновых и аминокислот [119, 120].

Циклизация иминов с α -меркаптокарбоновыми кислотами по связи C=N открывает путь к производным тиазолидонов с фосфорильной группой [121–124]. Разработаны синтезы функционализированных гетеродиенов, использованных в получении пяти- и шестичленных гетероциклов за счет реакций [4+1]- и [4+2]-циклоприсоединения. Таким путем можно получать оксазафосфолины [125–133], фосфорилированные оксадиазины [134], дигидрооксазины и дигидрооксазолы [133–135], например:



Высокая реакционная способность активированных иминокарбоксилатов позволяет использовать эти системы для аминоалкилирования электронообогащенных гетероциклов. Таким путем синтезированы, в частности, функционализированные индолы, содержащие фрагменты трифтораланина [136].

На основе имидоилхлоридов и меркаптокарбоновых кислот разработан простой метод синтеза биологически перспективных 1,3-оксатиолан-5-онов и 3,1-бензоксатиан-4-онов, содержащих защищенную аминогруппу и полифторалкильный заместитель у атома C(2) гетероцикла. Особенностью новой гетероциклизации является то, что иминный атом углерода выступает в качестве 1,1-электрофила, а карбоксильная функция реагирует своим O-нуклеофильным центром [137].



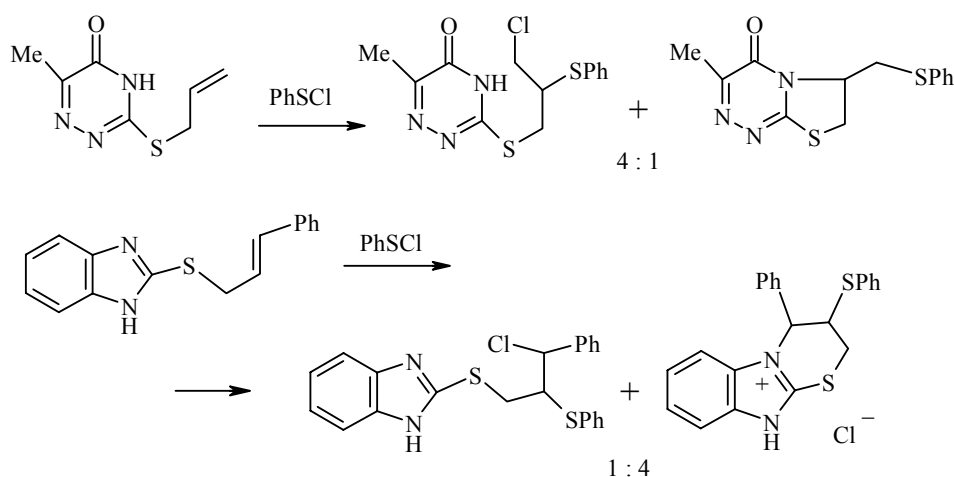
Показано, что взаимодействие сульфонилиминов трифторпирувата с фосфитами приводит к оксазафосфолинам с пятикоординированным атомом фосфора, которые спонтанно перегруппировываются с переносом сульфонильной группы от азота к углероду с образованием C-сульфонильных производных трифтораланина [132].

Синтезы гетероциклических соединений с помощью реакций электрофильной внутримолекулярной циклизации олефинов

и ацетиленов

В результате проведенных исследований установлено, что реакции производных 2-аллил-, 2-циннамил-, 2-пропаргилтиенопиримидина, которые проходят при участии электрофилов, можно направить в сторону образования ангулярных (под действием иода, брома, диоксида селена и галогеноводородных кислот) или линейных (под действием концентрированной серной кислоты) производных тиазолино-, тригидротиазино-, тиазоло-, дигидроселенотиазинотиенопиримидина [138].

Установлены закономерности арилсульфенилхлорирования для ряда S-алкенил- и S-алкинилзамещенных ди-, три-, тетраазотсодержащих гетероциклов. В неполярном растворителе проходят преимущественно реакции с образованием продуктов электрофильного присоединения против правила Марковникова. В полярном растворителе образуются преимущественно продукты внутримолекулярной циклизации по правилу Марковникова, причем с количественными выходами, если в реакционную среду вносить добавки перхлората лития (В. И. Станинец, А. И. Васькевич, Р. И. Васькевич) [139–143], например:



Изучены реакции нуклеофильного замещения галогенов в продуктах бром- и иодоциклизации 2-(2-пропенилтио)-4(1H)-хиназолинона под действием аминов или калиевых солей гетероароматических тиолов. В результате получены функционально замещенные производные тиазолохиназолинона. Обнаружены антиоксидантные свойства и показана способность синтезированных соединений проявлять кардиопротекторное и вазодилаторное действие [144–146].

Реакции электрофильного присоединения к ненасыщенным соединениям широко использовались для синтеза разнообразных гетероциклических систем, однако селен- и теллурсодержащие электрофилы в таких реакциях ранее были изучены недостаточно.

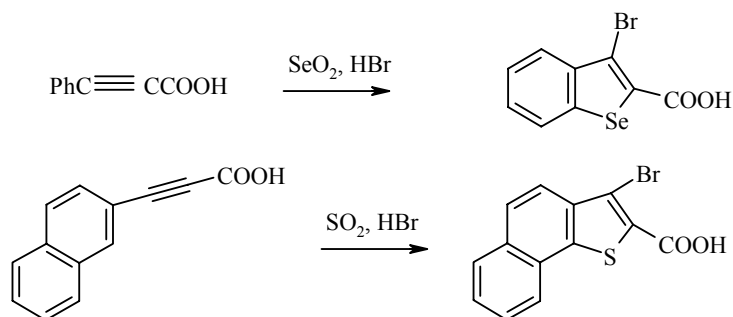
Показано, что при реакции производных 2-пропаргилтио-5-R-1,3,4-оксадиазолов с фенилселентригалогенидами образуются галогениды 6-галогенметилен-2-R-1,3,4-оксадиазоло[3,2-*b*][1,4,2]тиаселеназиния, а в слу-

чае производных 2-аллилтио-5-*R*-1,3,4-оксадиазолов с фенилселентригалогенидами – аддукты состава 1:1 [147, 148].

Найдены новые варианты реакций электрофильной внутримолекулярной циклизации, например, тандемреакция гетероциклизации иодом ди(3-аллил-4-оксотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)дисульфидов, гетероциклизация гетарилтиосемикарбазидов при действии алкилгалогенидов, 2-алкенилзамещенных мочеви и тиомочевин при действии тионилхлорида [145, 149, 150].

Разработана гетероциклизация олефинов и ацетиленов под действием тетрагалогенидов селена и теллура в междуфазных условиях вода–диэтиловый эфир, что позволило увеличить выходы гетероциклических соединений [148, 151, 152].

Открыта новая реакция окислительно-восстановительной гетероциклизации ацетиленов при действии диоксидов халькогенов и галогеноводородов, при которой образуются серу- и селенсодержащие гетероциклические соединения [138, 153–155], например:



Новые реагенты для гетероциклизации

В результате гетероциклизаций *o*-альдегидокислот (эфиров) карбо- и гетероциклических рядов с бифункциональными реагентами получены производные фталазин-1(2H)-она, пиридо[2,3-*d*]пиридазин-5(6H)-она, фуоро[2,3-*d*]пиридазин-4(5H)-она и 8-*R*-3,4-дигидро-4H-пиридазин[4,5-*b*]индол-4-онов. Изучены гетероциклизации 5-*R*-3-формил-2-этоксикарбонилиндролов с енаминонами гетероциклического ряда на примере 6-аминоурацилов. Синтезированы 1-гетарил-3-оксо-1,3-дигидро-2-изобензофураны реакцией *o*-альдегидокислот ароматического ряда с замещенными производными индола и 5-аминопиразолом [156].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Б. Серебряный, *Успехи химии*, **24**, 313 (1955).
2. А. И. Киприанов, М. М. Крощенко, *Укр. хим. журн.*, **22**, 351 (1956).
3. А. И. Киприанов, С. Б. Серебряный, В. П. Чернецкий, *ДАН*, **69**, 651 (1949).
4. С. Б. Серебряный, В. П. Чернецкий, А. И. Киприанов, *ДАН*, **70**, 645 (1950).
5. А. И. Киприанов, Э. А. Пономарева, *Укр. хим. журн.*, **26**, 78 (1960).
6. А. И. Киприанов, *Цвет и строение цианиновых красителей*, Наукова думка, Киев, 1979, 666 с.
7. Е. Д. Сыч, *Укр. хим. журн.*, **25**, 344 (1959).

8. Е. Д. Сыч, *Укр. хим. журн.*, **19**, 657 (1953).
9. А. И. Киприанов, И. К. Ушенко, Е. Д. Сыч, *ЖОХ*, **15**, 200 (1945).
10. А. И. Киприанов, И. К. Ушенко, *ЖОХ*, **15**, 207 (1945).
11. В. М. Зубаровский, Г. П. Ходот, *ХГС*, 1559 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 1456 (1970)].
12. В. М. Зубаровский, Р. Н. Москалева, М. П. Бачурина, *ЖОХ*, **32**, 1581 (1962).
13. В. М. Зубаровский, Р. Н. Москалева, М. П. Бачурина, *ЖОХ*, **34**, 80 (1964).
14. В. М. Зубаровский, М. П. Бачурина, *ХГС*, 209 (1967). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **3**, 152 (1967)].
15. В. М. Зубаровский, *ХГС*, 1542 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 1397 (1973)].
16. А. И. Киприанов, Г. Г. Дядюша, *ДАН УССР*, 1119 (1959).
17. А. И. Киприанов, А. Я. Ильченко, Л. М. Сыромолотова, *ЖОХ*, **34**, 1926 (1964).
18. С. Г. Фридман, А. И. Киприанов, *ЖОрХ*, **4**, 696 (1968).
19. Ф. А. Михайленко, Л. И. Шевчук, А. А. Шулежко, *ЖОрХ*, **8**, 1968 (1972).
20. Ю. П. Ковтун, Н. Н. Романов, *ХГС*, 498 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 413 (1985)].
21. А. Г. Майданник, В. А. Чуйгук, Ф. А. Михайленко, *Укр. хим. журн.*, **52**, 200 (1986).
22. А. И. Толмачев, М. А. Кудинова, *ХГС*, 274 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **10**, 241 (1974)].
23. М. А. Кудинова, С. В. Кривун, А. И. Толмачев, *ХГС*, 857 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 790 (1973)].
24. М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, А. А. Ищенко, А. И. Толмачев, *Теор. эксперим. химия*, **11**, 690 (1975).
25. А. И. Толмачев, Л. М. Шулежко, М. Ю. Корнилов, *Укр. хим. журн.*, **40**, 286 (1974).
26. А. И. Толмачев, Л. М. Шулежко, А. А. Кисиленко, *ЖОХ*, **38**, 118 (1968).
27. В. К. Погорельий, И. И. Кухтенко, А. И. Толмачев, *Теор. эксперим. химия*, **11**, 619 (1975).
28. А. И. Толмачев, Ж. Н. Белая, Г. П. Сырова, Л. М. Шулежко, Ю. Н. Шейнкер, *ЖОХ*, **43**, 636 (1973).
29. А. И. Толмачев, В. П. Срибная, *ЖОХ*, **35**, 316 (1965).
30. А. И. Толмачев, *ЖОХ*, **32**, 3746 (1962).
31. А. И. Толмачев, М. А. Кудинова, Л. М. Шулежко, *ХГС*, 178 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 142 (1977)].
32. Л. П. Приказчикова, Л. М. Хутова, В. М. Черкасов, *ХГС*, 1146 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **10**, 998 (1974)].
33. Л. Н. Кулаева, В. М. Черкасов, Г. С. Третьякова, *ДАН*, **166**, 1204 (1968).
34. Л. К. Куриленко, В. М. Черкасов, *Укр. хим. журн.*, **45**, 760 (1979).
35. В. М. Черкасов, Н. А. Капран, *ХГС*, 281 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 261 (1973)].
36. И. А. Насыр, В. М. Черкасов, *ХГС*, 1409 (1976). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **12**, 1165 (1976)].
37. В. М. Черкасов, Т. А. Дашевская, А. А. Кисиленко, *ХГС*, 848 (1980).
38. И. В. Болдырев, И. Ф. Владимирцев, Е. А. Романенко, Н. Г. Корженевская, Е. В. Титов, В. М. Черкасов, *ХГС*, 1248 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 1006 (1977)].
39. В. М. Черкасов, Г. Я. Ременников, А. А. Кисиленко, *ХГС*, 691 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 526 (1982)].
40. А. Д. Грабенко, П. С. Пелькис, Л. Н. Кулаева, *ЖОХ*, **32**, 2248 (1962).
41. А. Н. Борисевич, А. Д. Грабенко, П. С. Пелькис, *ЖОХ*, **33**, 2223 (1963).
42. В. М. Неплюев, Ю. Н. Усенко, Р. Г. Дубенко, П. С. Пелькис, *ЖОрХ*, **6**, 164 (1970).

43. В. М. Неплюев, Т. А. Синенко, Р. Г. Дубенко, П. С. Пелькис, *ЖОрХ*, **9**, 347 (1973).
44. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 292 (2005).
45. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 759 (2005).
46. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **42**, 1529 (2006).
47. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, В. В. Пироженок, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 283 (2007).
48. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 99 (2007).
49. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 1552 (2007).
50. В. М. Брицун, А. М. Борисевич, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 6, 119 (2007).
51. В. Н. Брицун, В. О. Дорошук, Н. В. Богдан, В. М. Зайцев, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 5, 40 (2007).
52. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 292 (2005).
53. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 623 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 546 (2006)].
54. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *Журн. орг. фарм. химии*, **5**, № 3, 46 (2007).
55. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, А. Н. Чернега, Е. Б. Русанов, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1660 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1411 (2007)].
56. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1283 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1083 (2007)].
57. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, В. В. Пироженок, *ЖОрХ*, **37**, 1102 (2001).
58. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1103 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 960 (2003)].
59. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **42**, 1731 (2006).
60. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *Журн. орг. фарм. химии*, **5**, № 3, 3 (2007).
61. В. Н. Брицун, Н. А. Вринчану, Н. М. Денисюк, Ю. М. Максимов, М. О. Лозинский, *Журн. орг. фарм. химии*, **4**, 60 (2006).
62. В. М. Брицун, В. В. Швартау, В. С. Петренко, М. О. Лозинский, *Фізіологічно активні речовини*, № 2, 30 (2002).
63. Ю. В. Короткий, И. И. Красавцев, Л. М. Зайцев, М. О. Лозинский, Б. М. Клебанов, Н. Р. Городецкова, Пат. Украины 3177, *Бюлетень Промислова власність*, № 5–1, 3.185 (1994).
64. Л. М. Зайцев, Ю. В. Короткий, И. И. Красавцев, М. О. Лозинский, Б. М. Клебанов, Т. А. Воронина, И. В. Хромова, С. Б. Середенин, Пат. Украины 23451, *Бюлетень Промислова власність*, № 8, 3.1.17 (1999).
65. Ю. В. Короткий, М. О. Лозинский, Г. И. Степанюк, Н. И. Волощук, Пат. Украины 58841, *Бюлетень Промислова власність*, № 8, 4.47 (2003).
66. Ю. В. Короткий, М. О. Лозинский, Г. А. Ципкун, В. А. Загорий, Пат. Украины 53558, *Бюлетень Промислова власність*, № 1, 4.45 (2003).
67. И. М. Базавова, В. М. Неплюев, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **18**, 865 (1982).
68. И. М. Базавова, В. М. Неплюев, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **19**, 83 (1983).
69. В. Н. Брицун, И. М. Базавова, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1844 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1623 (2003)].
70. М. О. Лозинский, С. Н. Кукота, Т. Н. Кудря, Е. С. Губницкая, П. С. Пелькис, *ЖОрХ*, **5**, 1432 (1969).
71. С. Н. Кукота, М. О. Лозинский, П. С. Пелькис, *Укр. хим. журн.*, **42**, 1162 (1976).

72. М. О. Лозинский, В. Н. Боднар, С. В. Коновалихин, О. А. Дьяченко, Л. О. Атовмян, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2635 (1990).
73. М. О. Лозинский, П. С. Пелькис, С. Н. Санова, *Укр. хим. журн.*, **30**, 68 (1964).
74. М. О. Лозинский, П. С. Пелькис, *ЖОрХ*, **1**, 798 (1965).
75. М. О. Лозинский, А. Ф. Шиванюк, П. С. Пелькис, *ДАН УССР, сер. Б*, 1096 (1969).
76. М. О. Лозинский, А. Ф. Шиванюк, П. С. Пелькис, *ДАН УССР, сер. Б*, 266 (1968).
77. А. Ф. Шиванюк, Е. В. Дашковская, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **22**, 200 (1986).
78. А. Ф. Шиванюк, С. В. Середа, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **58**, 682 (1992).
79. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, А. Я. Ильченко, *Журн. орг. фарм. химии*, **1**, № 1–2, 13 (2003).
80. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы*, под ред. В. Г. Карцева, ICSPF, Москва, 2006, т. 1, с. 275.
81. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, там же, с. 281.
82. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хинолины: Химия и биологическая активность*, под ред. В. Г. Карцева, ICSPF, Москва, 2007, т. 6, с. 64.
83. М. В. Вовк, *ЖОрХ*, **30**, 1700 (1994).
84. М. В. Вовк, А. В. Больбут, *Журн. орг. фарм. химии*, **1**, № 3–4, 26 (2003).
85. M. V. Vovk, A. V. Bol'but, A. N. Chernega, *J. Fluor. Chem.*, **116**, 97 (2002).
86. M. V. Vovk, A. V. Bol'but, V. I. Bojko, V. V. Pirozhenko, A. N. Chernega, *Mendeleev Commun.*, 198 (2001).
87. M. V. Vovk, A. V. Bol'but, V. I. Dorokhov, V. V. Pyrozhenko, *Synth. Commun.*, **32**, 3449 (2002).
88. П. С. Лебедь, М. В. Вовк, *Журн. орг. фарм. химии*, **4**, № 2, 3 (2006).
89. М. В. Вовк, П. С. Лебедь, А. Н. Чернега, В. В. Пирожено, В. И. Бойко, И. Ф. Цымбал, *ХГС*, 52 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 47 (2004)].
90. М. В. Вовк, П. С. Лебедь, А. Н. Чернега, В. В. Пирожено, *ЖОрХ*, **40**, 222 (2004).
91. M. V. Vovk, V. A. Sukach, A. N. Chernega, V. V. Pyrozhenko, A. V. Bol'but, A. M. Pinchuk, *Heteroatom Chem.*, **16**, 426 (2005).
92. M. V. Vovk, V. A. Sukach, V. V. Pyrozhenko, A. V. Bol'but, *Heteroatom Chem.*, **17**, 104 (2006).
93. V. A. Sukach, A. V. Bol'but, A. D. Sinita, M. V. Vovk, *Synlett*, 375 (2006).
94. V. A. Sukach, A. V. Bol'but, M. V. Vovk, *Synthesis*, 835 (2007).
95. K. G. Nazarenko, T. I. Shyrokaaya, K. V. Shvidenko, A. A. Tolmachev, *Synth. Commun.*, **33**, 4303 (2003).
96. K. G. Nazarenko, T. I. Shyrokaaya, A. A. Tolmachev, *Synth. Commun.*, **33**, 303 (2003).
97. А. Я. Ильченко, К. Г. Назаренко, Т. И. Широкая, А. А. Толмачев, А. И. Толмачев, *Укр. хим. журн.*, **69**, № 11–12, 48 (2003).
98. K. G. Nazarenko, K. V. Shvidenko, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev, *Synth. Commun.*, **33**, 4241 (2003).
99. А. Ф. Шиванюк, М. О. Лозинский, В. Н. Калинин, Ю. А. Соколова, Л. О. Атовмян, О. А. Дьяченко, *ЖОрХ*, **26**, 1345 (1990).
100. А. Ф. Шиванюк, С. В. Середа, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **58**, 682 (1992).
101. K. G. Nazarenko, N. A. Shtil, A. N. Chernega, M. O. Lozinskii, A. A. Tolmachev, *Synthesis*, 1195 (2004).
102. K. G. Nazarenko, N. A. Shtil, M. O. Lozinskii, A. A. Tolmachev, *Tetrahedron*, **63**,

- 7727 (2007).
103. A. N. Kostyuk, D. M. Volochnyuk, L. N. Lupiha, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5423 (2002).
 104. D. M. Volochnyuk, A. N. Kostyuk, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 391 (2003).
 105. D. M. Volochnyuk, A. N. Kostyuk, A. V. Bol'but, D. A. Sibgatulin, A. S. Kuklya, M. V. Vovk, *Synthesis*, 2196 (2004).
 106. D. M. Volochnyuk, A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko, D. A. Sibgatulin, S. A. Kovalyova, A. A. Tolmachev, *Synthesis*, 1531 (2003).
 107. D. A. Sibgatulin, D. M. Volochnyuk, A. N. Kostyuk, *Synlett*, 1907 (2005).
 108. В. М. Тимошенко, Я. В. Николин, Н. П. Колесник, Ю. Г. Шермолович, *ЖОрХ*, **37**, 666 (2001).
 109. В. М. Тимошенко, Я. В. Николин, А. Н. Чернега, Э. Б. Русанов, Ю. Г. Шермо-лович, *ХГС*, 518 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 470 (2001)].
 110. V. M. Timoshenko, Ya. V. Nikolin, A. N. Chernega, Yu. G. Shermolovich, *Eur. J. Org. Chem.*, 1619 (2002).
 111. A. V. Rudnichenko, V. M. Timoshenko, Yu. G. Shermolovich, *J. Fluor. Chem.*, **125**, 439 (2004).
 112. V. M. Timoshenko, J.-P. Bouillon, Yu. G. Shermolovich, C. Portella, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5809 (2002).
 113. И. Н. Фесун, В. М. Тимошенко, А. Н. Чернега, Ю. Г. Шермолович, *ЖОрХ*, **42**, 130 (2006).
 114. И. Н. Фесун, В. М. Тимошенко, Ю. Г. Шермолович, *ЖОрХ*, **42**, 277 (2006).
 115. I. M. Fesun, A. V. Rozhenko, V. M. Timoshenko, *J. Fluor. Chem.*, **127**, 774 (2006).
 116. П. П. Онысько, Н. В. Проклина, В. П. Прокопенко, Ю. Г. Гололобов, *ЖОрХ*, **23**, 606 (1987).
 117. P. P. Onys'ko, V. P. Prokopenko, in: *Proc. Int. Conf. "Chemistry of Nitrogen Heterocycles"*, Kharkiv, 2003, p. 110.
 118. П. П. Онысько, Т. В. Ким, Е. И. Киселева, А. В. Туров, *ЖОХ*, **60**, 1425 (1990).
 119. П. П. Онысько, Т. В. Ким, Е. И. Киселева, А. Д. Синица, *ЖОХ*, **63**, 1906 (1993).
 120. T. V. Kim, E. I. Kiseleva, P. P. Onys'ko, A. D. Sinitsa, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **109–110**, 397 (1996).
 121. П. П. Онысько, Т. В. Ким, Е. И. Киселева, А. Д. Синица, *ЖОХ*, **67**, 1642 (1997).
 122. Yu. V. Rassukana, P. P. Onys'ko, K. O. Davydova, A. D. Sinitsa, *Eur. J. Org. Chem.*, 3643 (2004).
 123. Yu. V. Rassukana, N. V. Kolotylo, O. A. Sinitsa, V. V. Pirozhenko, P. P. Onys'ko, *Synthesis*, 2627 (2007).
 124. Н. В. Колотило, А. А. Синица, Ю. В. Рассукана, П. П. Онысько, *ЖОХ*, **76**, 1260 (2006).
 125. П. П. Онысько, Т. В. Колодка, А. А. Кудрявцев, А. Д. Синица, *ЖОХ*, **63**, 1562 (1993).
 126. П. П. Онысько, Т. В. Колодка, А. Д. Синица, *ЖОХ*, **63**, 2240 (1993).
 127. П. П. Онысько, Т. В. Колодка, Н. В. Колотило, А. А. Кудрявцев, А. Д. Синица, *ЖОХ*, **64**, 396 (1994).
 128. П. П. Онысько, Т. В. Колодка, А. Д. Синица, *ЖОХ*, **65**, 948 (1995).
 129. Н. В. Колотило, А. А. Синица, П. П. Онысько, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2101 (1998).
 130. Ю. В. Рассукана, Я. А. Сизоненко, А. А. Синица, В. И. Бойко, А. А. Подопригорина, П. П. Онысько, *ЖОХ*, **72**, 1798 (2002).
 131. Yu. V. Rassukana, K. O. Davydova, P. P. Onys'ko, A. D. Sinitsa, *J. Fluor. Chem.*, **117**, 107 (2002).

132. P. P. Onys'ko, O. A. Suvalova, Yu. V. Rassukana, T. I. Chudakova, A. D. Sinitsa, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 1855 (2003).
133. P. P. Onys'ko, Yu. V. Rassukana, A. D. Sinitsa, *Curr. Org. Chem.*, **12**, 2 (2008).
134. P. P. Onys'ko, A. A. Sinitsa, V. V. Pirozhenko, A. N. Chernega, *Heteroatom Chem.*, **13**, 22 (2002).
135. P. P. Onys'ko, Yu. V. Rassukana, A. D. Sinitsa, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **183**, 399 (2008).
136. П. П. Онисько, Ю. В. Рассукана, А. Д. Синица, *ЖОХ*, **72**, 1802 (2002).
137. Yu. V. Rassukana, E. A. Khomenko, P. P. Onys'ko, A. D. Sinitsa, *Synthesis*, 3195 (2006).
138. Ю. И. Геваза, В. И. Станинец, *ХТС*, 435 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 359 (1985)].
139. А. И. Васькевич, В. И. Станинец, *Укр. хим. журн.*, **72**, № 3–4, 44 (2006).
140. А. И. Васькевич, В. И. Станинец, *Укр. хим. журн.*, **72**, № 11–12, 37 (2006).
141. А. И. Васькевич, В. И. Станинец, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 1, 51 (2007).
142. А. И. Васькевич, А. В. Туров, В. И. Станинец, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 3, 60 (2007).
143. А. И. Васькевич, Р. И. Васькевич, В. И. Станинец, С. А. Бут, А. Н. Чернега, *ЖОрХ*, **43**, 1530 (2007).
144. Ю. Л. Зборовский, В. В. Орысык, А. А. Добош, В. И. Станинец, В. В. Пироженко, А. Н. Чернега, *ХТС*, 1255 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1099 (2003)].
145. В. В. Орысык, Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец, А. А. Добош, С. М. Хрипак, *ХТС*, 739 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 649 (2003)].
146. Ю. Л. Зборовский, В. В. Орысык, В. И. Станинец, С. Н. Надточий, А. Ю. Богуславский, В. Ф. Сагач, А. В. Дмитриева, А. Н. Чернега, *Журн. орг. фарм. химии*, **1**, № 3–4, 80 (2003).
147. В. Г. Лендел, В. Г. Кривовяз, Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец, *Укр. хим. журн.*, **68**, № 3–4, 111 (2002).
148. В. Г. Лендел, В. Г. Кривовяз, Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец, А. В. Туров, *Укр. хим. журн.*, **68**, № 9–10, 43 (2002).
149. Р. И. Васькевич, С. М. Хрипак, В. И. Станинец, Ю. Л. Зборовский, А. М. Нестеренко, В. В. Пироженко, *Укр. хим. журн.*, **66**, № 11, 47 (2000).
150. Р. И. Васькевич, С. М. Хрипак, В. И. Станинец, Ю. Л. Зборовский, А. Н. Чернега, *ЖОрХ*, **36**, 1091 (2000).
151. Ю. В. Мигалина, В. И. Станинец, В. Г. Лендел, А. С. Козьмин, Н. С. Зефилов, *ХТС*, 1633 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 1303 (1977)].
152. Ю. В. Мигалина, В. И. Станинец, В. Г. Лендел, И. М. Балог, В. А. Палюлин, А. С. Козьмин, Н. С. Зефилов, *ХТС*, 58 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 49 (1977)].
153. Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец, В. И. Савченко, *ЖОрХ*, **28**, 760 (1992).
154. Ю. Л. Зборовский, В. Ф. Левон, В. И. Станинец, *ЖОХ*, **64**, 1567 (1994).
155. Ю. Л. Зборовский, В. Ф. Левон, В. И. Станинец, *ЖОХ*, **66**, 1847 (1996).
156. В. В. Шелякин, М. О. Лозинский, В. Г. Карцев, в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Изохинолины: химия и биологическая активность*, под ред. В. Г. Карцева, Международный благотворительный фонд "Научное партнерство", Москва, 2008, т. 7, с. 313.