

УДК 547.75:547.791.9:547.83:547.859.

# КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ АЗАГЕТЕРИЛОЦТОВИХ КИСЛОТ

П.С.Лебедь, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України,  
02094, м. Київ, Мурманська, 5. E-mail: p\_lebed@rambler.ru

*Ключові слова:* похідні азагетерилуцтових кислот; конденсовані гетероциклічні сполуки; гетероциклізація; анелювання

**В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані, які стосуються використання похідних азагетерилуцтових кислот для синтезу різноманітних типів конденсованих гетероциклічних сполук.**

**THE CONDENSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON AZAHETERYLACETIC ACIDS DERIVATIVES**  
**P.S.Lebed, M.V.Vovk**

*The literature data concerning the application of azaheterylacetic acids derivatives in the synthesis of different types of the condensed heterocyclic compounds have been summarized in the review.*

**КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ АЗАГЕТЕРИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ**

П.С.Лебедь, М.В.Вовк

**В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные, касающиеся использования производных азагетерилуцтових кислот в синтезе разнообразных типов конденсированных гетероцикліческих соединений.**

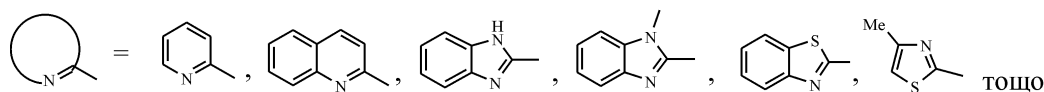
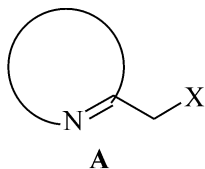
Похідні азагетерилуцтових кислот загальної формули А завдяки взаємному β-розміщенню в їх молекулах метиленової та аза-груп є вираженими представниками 1,3-С,N-бінуклеофільних реагентів (схема 1).

Одночасно вони можуть містити включений у фрагмент Х додатковий електрофільний (X = CN, COOR) або нуклеофільний центр (X = CONHR). Наявність декількох реакційноспроможних центрів, згрупованих у тріади, тетради або пентади атомів, обумовлює їх схильність до конденсацій з широким колом різноманітних реагентів. Структура об'єктів, які розглядаються, передбачає, що продуктами гетероциклізації можуть бути або сполуки, які містять ансамблі гетероциклів, або кон-

денсовані гетероциклічні системи, які утворюються за рахунок анелювання до азагетерильного фрагменту. Можливостям похідних азагетерилуцтових кислот у синтезі останніх і присвячений запропонований літературний огляд.

Детальний аналіз літератури свідчить, що оптимальними похідними азагетерилуцтових кислот у процесах анелювання є нітрили, естери та аміди. Всі наведені в цьому огляді реакції гетероциклізації реалізуються за участю ендоциклічного атома азоту азагетерильного фрагменту.

Перше посилання, в якому згадується використання похідних азагетерилуцтових кислот для отримання конденсованих гетероциклів, датоване 1936 роком [1]. В ньому описаний синтез пред-



X = CN, COOR, CONR<sub>2</sub>

Схема 1

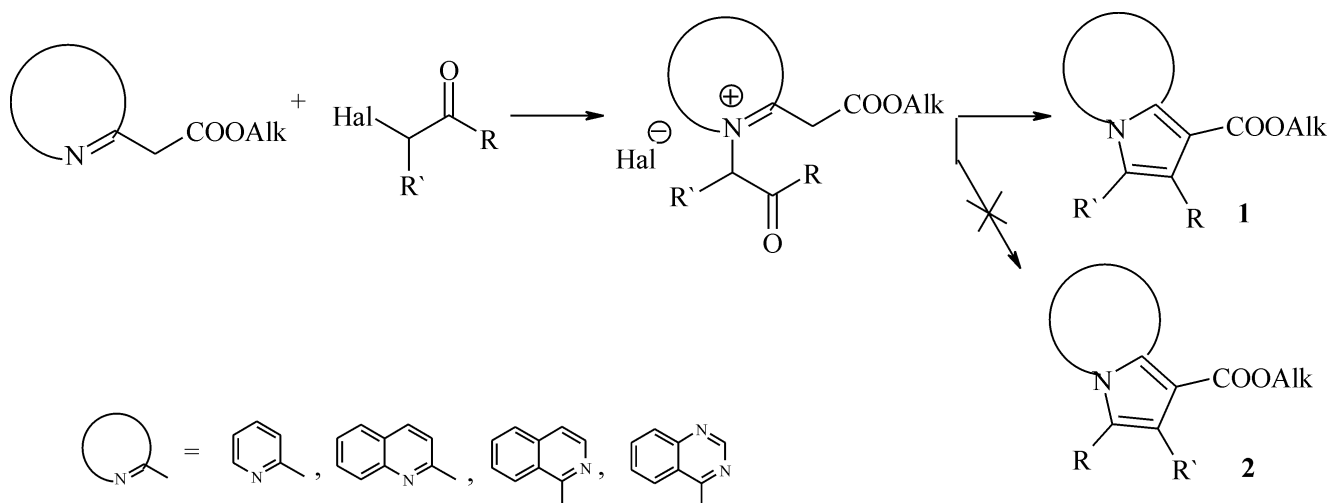


Схема 2

ставників групи лупаніну, ключовою стадією якою є конденсація етил 2-піридилацетату з триетилортоформіатом. Проте системне застосування цих сполук у реакціях гетероанелювання розпочалось наприкінці 50-х років минулого століття і найбільшого розвитку набуло за останні 2 десятиріччя. Доступність та зручність використання в органічному синтезі основних типів похідних азгетерилоцтових кислот робить їх незамінними для отримання різноманітних типів конденсованих гетероциклічних систем. На даний момент з вказаної тематики в літературі нагромаджена значна кількість несистематизованого матеріалу, і тому видавалось доцільним проаналізувати і узагальнити його.

У трьох розділах огляду описані реакції анелювання до гетерокільця похідних азгетерилоцтових кислот відповідно п'яти-, шести- та семичленних циклів. Кожний розділ структурований на підрозділи в залежності від кількості гетероатомів в анелюваному кільці.

#### Піроло- та азоловмісні конденсовані гетероциклічні сполуки

Переважає кількість праць, які стосуються анелювання п'ятичленних циклів до гетерокільця похідних азгетерилоцтових кислот, присвячена конструюванню пірольного ядра, ще декілька робіт описують анелювання 1,2,3-триазольного циклу. Є повідомлення про окремі випадки анелювання циклів тіазолу, ізотіазолу та піразолу. Інформація про можливість утворення подібним чином інших азотовмісних п'ятичленних циклів у літературі відсутня.

#### Піроловмісні конденсовані гетероцикли

1,3-Бінуклеофільні властивості похідних азгетерилоцтових кислот дають змогу утворювати з різноманітними 1,2-С,С-біелектрофілами пірольні цикли, включені у конденсовані гетероароматичні ядра. Зокрема, конденсації за участю по-

хідних 2-піридилоцтових кислот та  $\alpha$ -галогенкетонів є препаративно зручним методом синтезу індолізинів [2-7]. На відміну від класичного методу, що базується на циклоконденсаціях за участю  $\alpha$ -піколінів, цим способом можна досить просто отримувати відповідні похідні індолізин-1-карбонової кислоти.

Встановлено, що інтермедіатом гетероциклізації є продукт алкілування по атому азоту гетерокільця, який при термічній обробці або під дією лужних каталізаторів зазнає циклоконденсації за рахунок взаємодії між карбонільною та метиленою групами, тобто реакція відбувається регіоселективно з утворенням продуктів типу 1. Утворення регіоізомерних сполук типу 2 авторами вказаних вище робіт не спостерігалось. Крім різноманітних індолізинів, за цією схемою були отримані також похідні піроло[1,2-а]хінолінів [3], піроло[1,2-с]хіназолінів [6] та піроло[1,2-а]ізохінолінів [7] (схема 2).

Співробітниками Люблянського університету у 1996 р. був запропонований новий метод синтезу 3-ацилзаміщених індолізинів 5, який базується на взаємодії нітрилів та естерів 2-піридилоцтових кислот 3 з диметилацеталем N,N-диметилформаміду та наступною обробкою  $\alpha$ -галогенкетонами отриманого продукту конденсації 4 [6] (схема 3).

Слід зазначити, що виходячи з  $\alpha$ -піколіну отримати продукт конденсації типу 4 не вдається внаслідок меншої нуклеофільності метильної групи порівняно з метиленою групою реагентів 3 [8]. Запропонований авторами цієї ж роботи підхід до синтезу 3-ациліндолізинів 8 шляхом обробки диметилацеталем N,N-диметилформаміду не власне  $\alpha$ -піколіну, а його четвертинної солі 6 ускладнюється конкуруючою реакцією циклодегідратації солі 6 е у присутності  $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$ , що приводило до 2-заміщених індолізинів 7 або їх суміші з 3-ациліндолізинами 8 (схема 4).

Наведений факт свідчить про доцільність одержання за вказаною вище схемою 3-ацилзаміще-

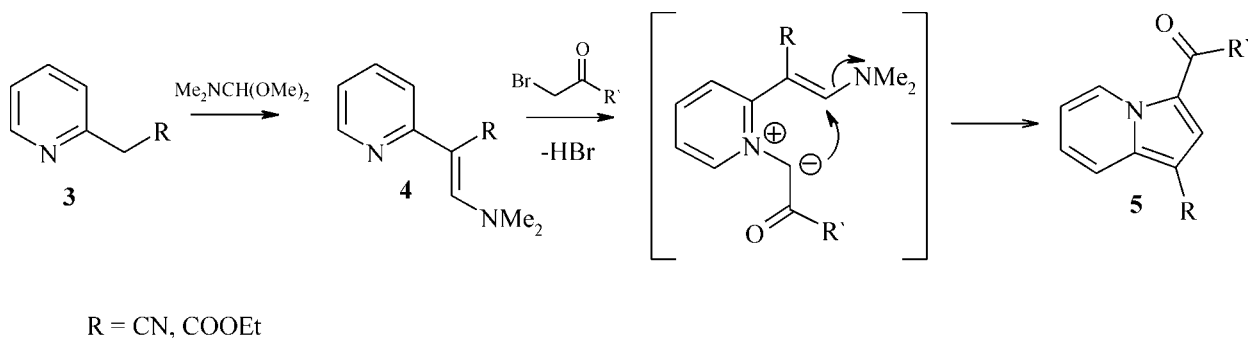


Схема 3

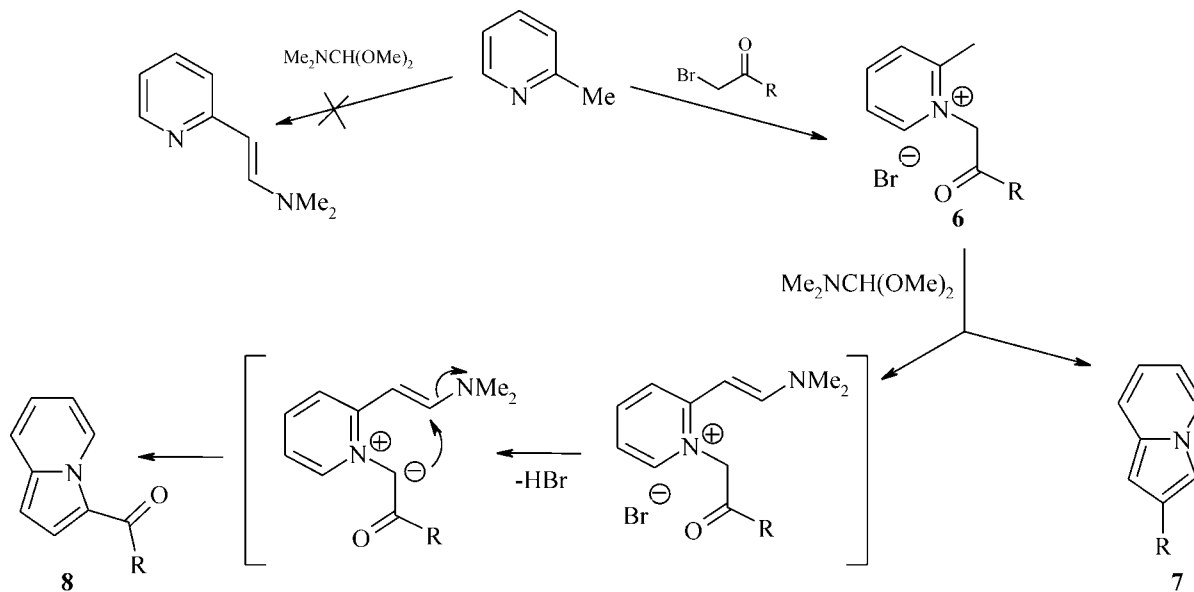


Схема 4

них індолізинів, виходячи з похідних 2-піридил-оцтових кислот.

Для отримання індолізин-3-карбальдегідів в роботах [9, 10] застосовувались етиловий естер 2-піридилоцтової кислоти та відповідні похідні оксирану 9, які можна вважати прихованими 1,2-дикарбонільними реагентами. Виходи продуктів 10 у випадку R = Me, Ph становили біля 50% (схема 5).

Діізопропоксифосфорильна група сполук 10 легко знімалась лужним гідролізом, що приводило до утворення в положенні 3 індолізинового кільця альдегідної групи.

Ще у 70-х роках минулого століття Ф.С.Бабічевим та Ю.М.Воловенком з високими виходами були отримані похідні 2-гідроксііндолізіну та 2-гідроксіпіроло[1,2-а]хіноліну типу 12 при взає-

модії 2-ціанометилпіридину та 2-ціанометилхіноліну з хлорацетилхлоридом [11]. При цьому вдалось виділити проміжні продукти 11, які при нагріванні у висококиплячих розчинниках зазнавали подальшої внутрішньомолекулярної циклізації до піролопіридинів 12. Згодом у роботах Ю.М.Воловенка [12, 13] були описані продукти типу 12, одержані на основі хлорацетилхлориду та інших 2-азагетерилацетонітрилів (схема 6).

Практично одночасно з'явилося повідомлення єгипетських дослідників [14], в якому приводиться інший напрямок циклоконденсації хлорацетилхлориду та 2-бензімідазоліацетонітрилу з утворенням піролоанельованого продукту 13, ізомерного системам 12. Однак, з врахуванням того, що опис спектра ЯМР <sup>1</sup>H отриманого ними продукту не відповідає запропонованій структурі 13,

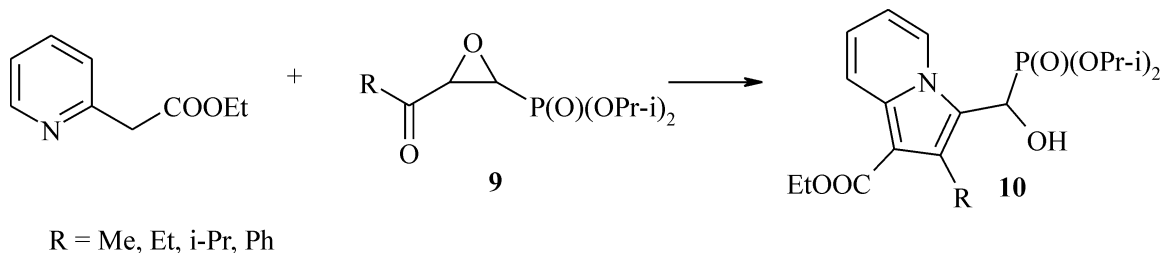


Схема 5

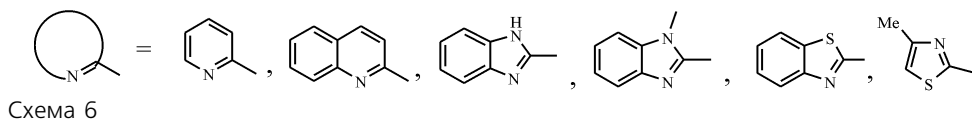
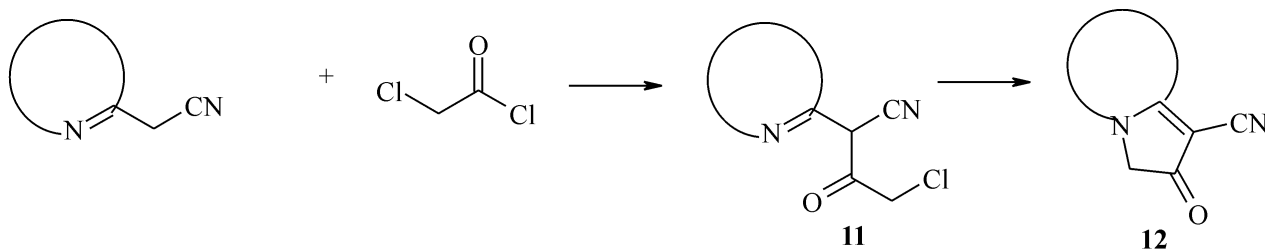


Схема 6

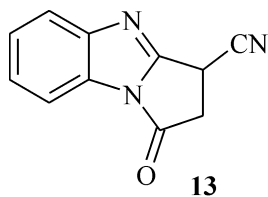


Схема 7

наведені авторами дані очевидно є малодостовірними (схема 7).

Як показали дослідження того ж Ю.М.Воловенка [15-18], 2-азагетерилацетонітрили є зручними

реагентами для синтезу більш складних конденсованих піроловмісних ароматичних сполук 14, зокрема, деяких похідних індолізино[2,3-*b*]хіноксалінів [15,16], бензо[5,6]індолізино [2,3-*b*]хіноксалінів [16], піридо[1,2-*a*]індолів та індоло[1,2-*a*]бензімідазолів [17], піразино[2,3-*b*]індолізинів та піразино[2',3':4,5]піроло[1,2-*a*]хінолінів [18]. Як електрофільні компоненти таких взаємодій використовувались ароматичні сполуки з рухливими атомами хлору у віцинальних положеннях (схема 8).

Описаний і приклад побудови поліконденсованих піроловмісних гетероциклічних систем 16 на

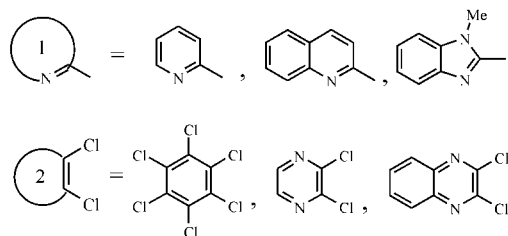
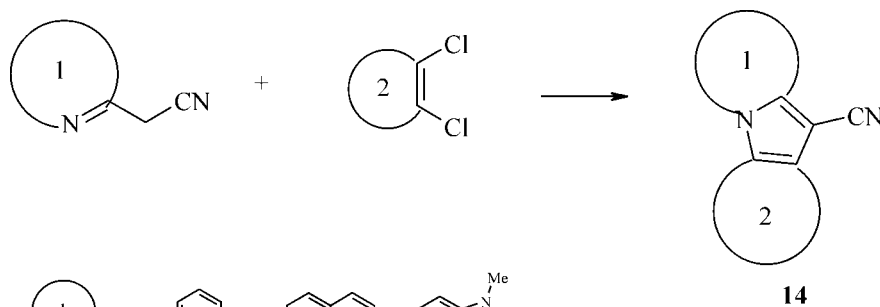


Схема 8

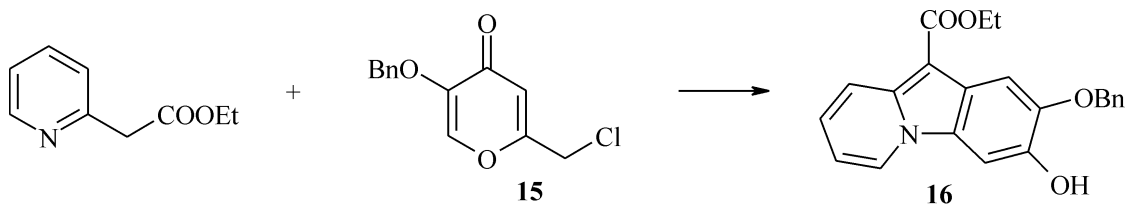


Схема 9

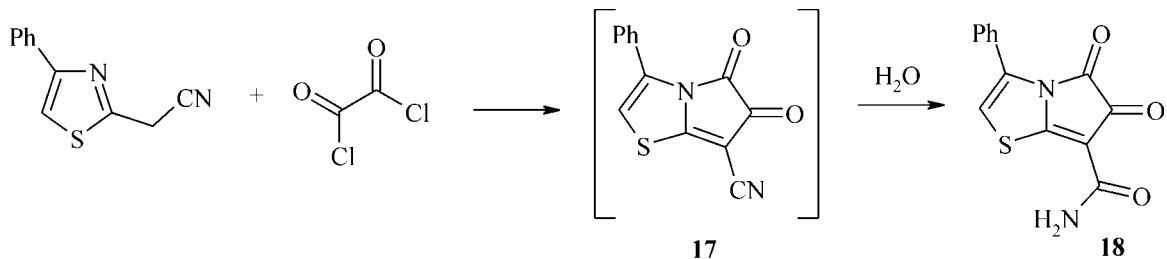


Схема 10

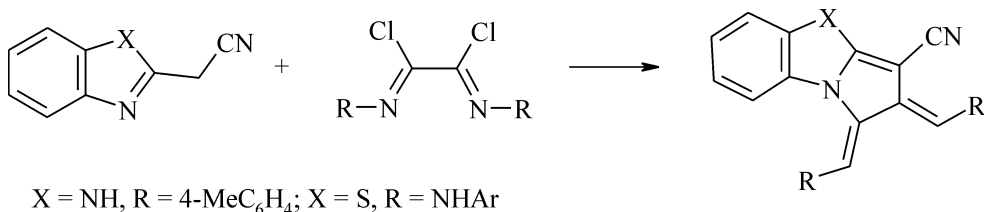


Схема 11

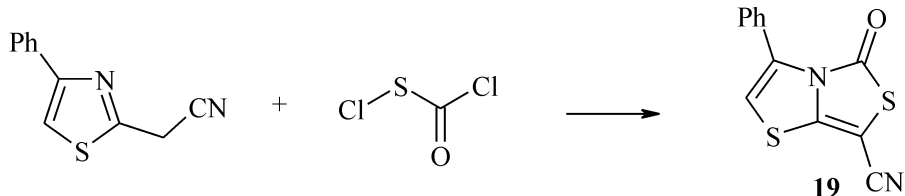


Схема 12

основі взаємодії етилового естеру 2-піридилоцтової кислоти з 5-бензилокси-2-хлорометилпіран-4-оном 15 [19] (схема 9).

У 1974 р. Г.Шефер та К.Гевальд [20] повідомили про можливість отримання з високим виходом піролотіазолу 18 реакцією (4-фенілтіазоліл)-2-ацетонітрилу з оксалілхлоридом (схема 10).

Не викликає сумніву, що проміжною сполукою цієї взаємодії є піролоанельований продукт 17, нітрильна група якого легко гідролізується під дією вологи.

Дещо пізніше [21, 22] з'явилися повідомлення про використання в реакціях піролоанелювання 2-азагетерилацетонітрилів біс[імідоїл(гідразоїл)]хлоридів (схема 11).

### Тіазоло-, ізотіазоло- та піразоловмісні конденсовані сполуки

Незважаючи на успішне використання похідних азагетерилоцтових кислот у синтезі піроловмісних конденсованих гетероциклічних систем, анелювання п'ятичленних гетероциклів з більшою кількістю гетероатомів не знайшло широкого використання і представлено тільки поодинокими прикладами, що обумовлено необхідністю вико-

ристання менш доступних біелектрофільних реагентів.

Так, авторами роботи [20] при використанні хлоркарбонілсульфенілхлориду з виходом 59% був отриманий [1,3]тіазоло[4,3-*b*][1,3]тіазол 19 (схема 12).

При застосуванні трихлорметансульфенілхлориду синтезовані їх ізотіазольні аналоги 20 [23] (схема 13).

Препаративно обидві реакції здійснювались шляхом нетривалого нагрівання реагентів у органічних розчинниках. Головний недолік останньої взаємодії — невисокі виходи цільових продуктів 20 (3-4%).

Описаний також варіант анелювання піразольного циклу шляхом взаємодії 2-бензотіазолілацетонітрилу з гідразин-гідратом [24]. При цьому утворення піразоло[5,1-*b*][1,3]бензотіазолу 21 відбувалось не тільки за рахунок нуклеофільних центрів 2-азагетерилацетонітрилу, що мало місце у всіх вищенаведених прикладах, а й за безпосередньої участі електрофільного атома вуглецю нітрильної групи (схема 14).

### 1,2,3-Тіазоловмісні конденсовані сполуки

На теперішній період у роботах, присвячених анелюванню п'ятичленних циклів із трьома гете-

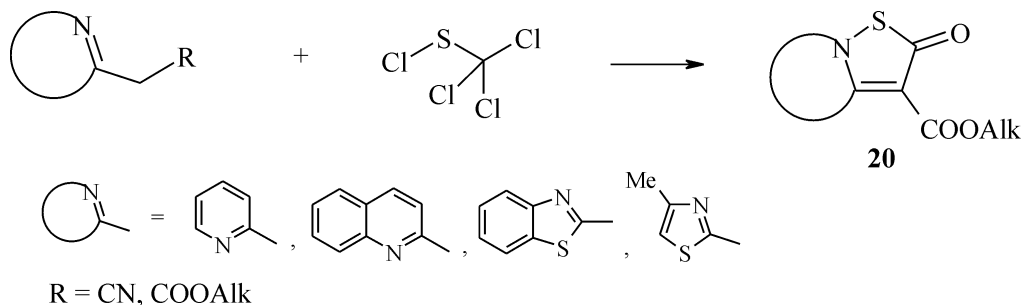


Схема 13

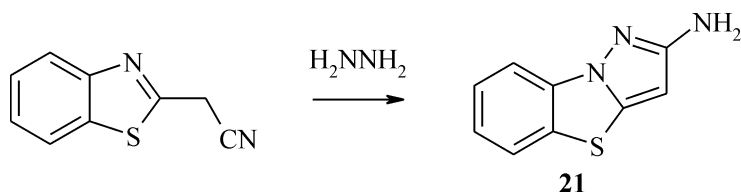


Схема 14

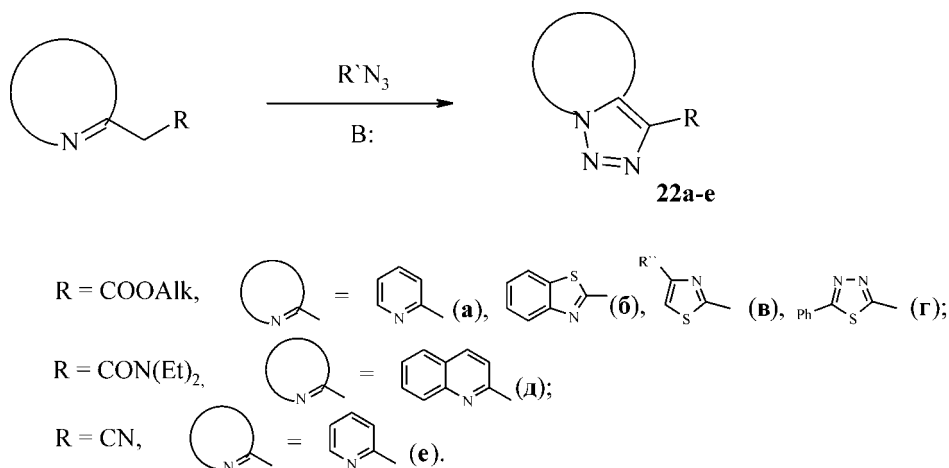


Схема 15

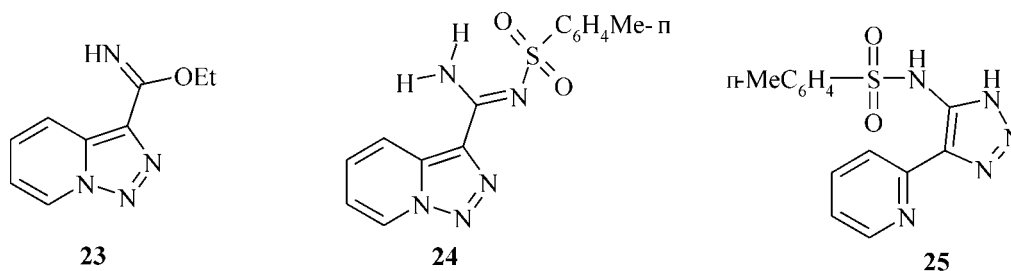


Схема 16

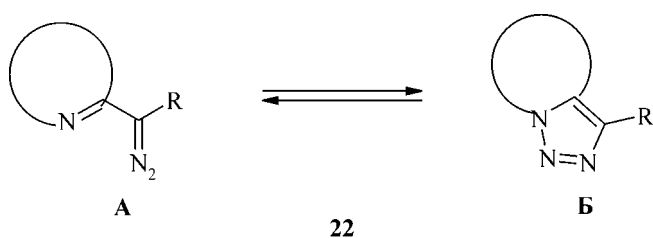


Схема 17

роатомами до гетерокільця похідних азаетерилоцтових кислот, описаний тільки синтез 1,2,3-триазолів [25-28].

Для отримання конденсованих триазолів 22 знайшла використання реакція похідних азаетерилоцтових кислот з органічними азидами в присутності основних каталізаторів. З'ясовано вплив природи замісника R та реакційних умов на характер її перебігу. Зокрема, гетероциклічні сполуки 22а-д були синтезовані із задовільними виходами при дії еквімолярної кількості п-тозилазиду. Як основа для отримання сполуки 22д використовувався етилат натрію [26], а 22а-г — як етилат натрію [25], так і триетиламін [28] (схема 15).

У той же час взаємодія 2-піридилацетонітрилу з п-тозилазидом у присутності етилату натрію приводить до суміші продуктів 23, 24 та 25, які були виділені відповідно з виходами 46, 13 та 41% [27] (схема 16).

Утворення продуктів 23 та 24 пояснюється тим, що нітрильна група сполуки 22е може взаємодіяти як з етилат-аніоном, так і з аніоном п-метилфенілсульфонамиду, в той час як сполука 25 утво-

рюється в результаті приєднання п-тозилазиду до метиленової та нітрильної груп. Проведення цієї ж реакції взаємодією п-тозилазиду з 2-піридилацетонітрилом у розчині ДМФА та в присутності як основи гідриду натрію дозволяє отримувати цільовий продукт 22е з виходом 30%. Однак найкращий вихід сполуки 22е — 76% був досягнутий авторами при використанні 2-азидо-1-етилпіридинійтетрафторборату в етанолі в присутності ацетату натрію.

Авторами роботи [28] була досліджена стійкість циклічної форми продуктів 22б-г. Встановлено, що у твердому стані вказані речовини існують виключно в циклічній формі Б. Біциклічна форма сполуки 22в також стабільна в таких полярних розчинниках, як ацетонітрил або диметилсульфоксид. Однак, за даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів, ця сполука може частково існувати в розкритій формі А в разі менш полярних розчинників. Концентрація ациклічної форми при 25°C для сполуки 22в у хлороформі та бензолі становить відповідно 15% та 29%, але зменшується при зниженні температури. Для сполуки 22б концентрація діазіміноформи А в неполярних розчинниках дещо збільшується (22% при -90°C). Триазолотіадіазоли 22г на противагу своїм тіазольним аналогам переважно схильні існувати в розчинах у розкритому стані (вміст форми А при 25°C становить 80% у хлороформі та 50% в ацетонітрилі) (схема 17).

Слід також зазначити, що тіадіазол 26, тіатриазол 27 [29, 30] та тетразоли 28, 29 [31-35], на відміну від азольних та діазольних аналогів, не схильні до внутрішньомолекулярної циклізації (схема 18).

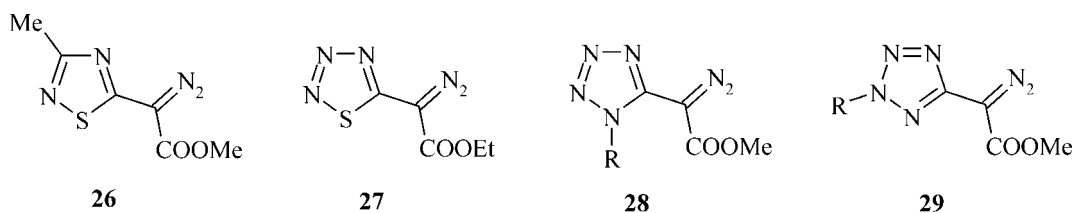


Схема 18

З наведених вище фактів можна зробити висновки, що схильність естерів 2-азагетерилоцтових кислот до 1,2,3-триазолоанелювання зменшується по мірі зниження нуклеофільності їх азагетерильного центру.

**Піридо- та піримідоанелювані гетероциклічні системи**

Найбільша кількість досліджень, які стосуються гетериланелювання похідних азагетерилоцтових кислот, присвячена побудові шестичленних циклів. Серед них біля 90% праць описують анелювання піридинового ядра. У решті робіт розглядаються гетероциклізації з утворенням піримідинового циклу.

**Піридовмісні конденсовані гетероциклічні сполуки**

**Конденсація похідних 2-азагетерилоцтових кислот з ортоформіатом**

Одним з найстаріших методів піридоанелювання в ряду похідних азагетерилоцтових кислот є

конденсація 2-піридилацетатів під дією триетилортоформіату, що приводить до утворення хінолізинових 34 [1, 36-38].

Аналогічну циклоконденсацію було здійснено шляхом обробки 2-піридил(хіноліл)ацетатів диїодметаном [38, 39] або формальдегідом [38]. Одночасно автори робіт [39, 40] описують утворення під дією диїодметану нециклічного продукту 30 та частково гідрованого хінолізинону 31, які, вочевидь, є попередниками сполуки 34 (схема 19).

Механізм взаємодії 2-піридил(хіноліл)ацетатів з триетилортоформіатом не досліджувався, хоча вже тоді у статті [1] було зроблено припущення про утворення продукту реакції шляхом внутрішньомолекулярної циклоконденсації інтермедиату 33. Набагато пізніше авторами роботи [41] був виділений продукт безпосередньої взаємодії етил 2-піридилацетату з триетилортоформіатом — 3-етокси-2-піридинілакрилат 32. Останній є вираженим біелектрофільним реагентом, який при взаємодії з ще однією молекулою 2-піридил(хіноліл)ацетату може утворювати сполуку 33.

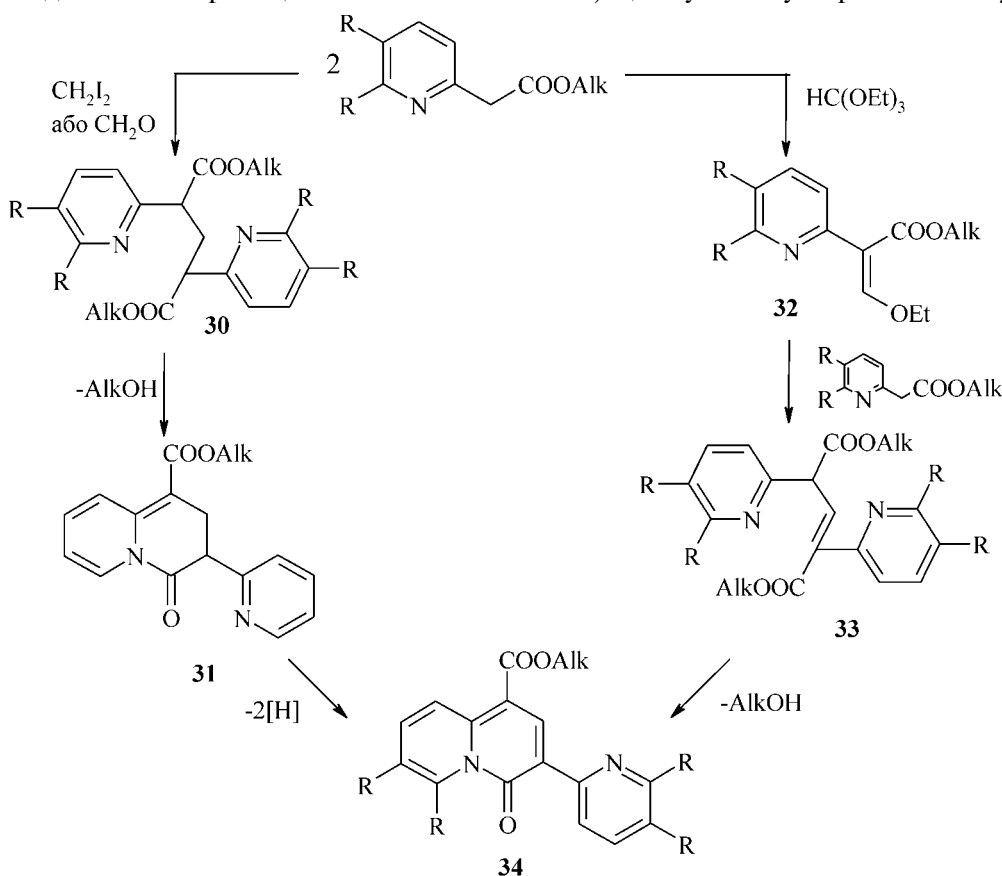


Схема 19

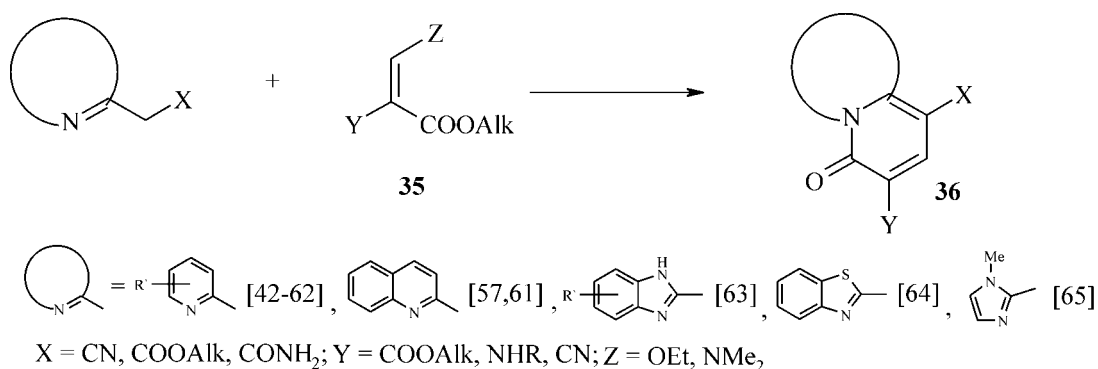


Схема 20

**Взаємодія похідних 2-азагетерилоцтових кислот з акрилатами та естерами ацетиленкарбонової кислоти**

Запропонований підхід знайшов підтвердження в низці публікацій, в яких 2-заміщені 3-етокси(диметиламіно)акрилати 35 успішно використовувались як електрофільні агенти піридоанелювання з утворенням аналогічних до сполук 34 гетероциклічних систем 36 (схема 20).

Слід зазначити, що при Y = CN сполуки 35 реагують неоднозначно [48, 50, 66] внаслідок конкуренції електрофільних центрів на атомах вуглецю нітрильної та алкоксикарбонільної груп. Циклізація за рахунок атаки нітрильної групи приводить до утворення конденсованих імінопіридинів 37. У статті [50] повідомляється про утворення при взаємодії етил 2-піридилацетату з 3-етокси-2-ціаноакрилатом хінолізинонів типу 36 та їх імінопохідних 37 у співвідношенні відповідно 1:2.3. В роботі [48] авторами були знайдені умови, за яких із задовільними виходами можна добути як один, так і інший продукт аналогічної циклоконденсації (схема 21).

У випадку застосування як біелектрофільного реагента 2-(метоксиметил)малонітрилу єдиним продуктом гетероанелювання є імінопіридини 37 [48, 67, 68].

Гетероанелювання 2-бензімідазоліацетонітрилу із 2-заміщеними 3-диметиламіно-акрилонітрилами з високим виходом приводить до продуктів 38, однак напрямок взаємодії, на думку авторів, принципово інший [69, 70] (схема 22).

Використання в подібній реакції 2-ароїлзаміщених 3-диметиламіноакрилонітрилів супроводжується утворенням піридинів, які не містять ні аміно(іміно)-, ні оксо-функцій [71, 72], хоча дані щодо структури отриманих продуктів суперечливі.

Описано також утворення сполук типу 36 та 37 із алкільними та арильними замісниками в о-положенні по відношенню до замісників X або Y анелюваного піридинового ядра [73].

За схемою, подібною до перетворень за участю реагентів 35, але з утворенням менш функціоналізованих конденсованих піридинів 39 та 40, вступає у циклоконденсацію із 2-бензімідазоліацетонітрилами β-амінокротонітрил [74]. У цьому випадку реакція супроводжується елімуванням не етанолу або диметиламіну, як у попередніх випадках, а аміаку (схема 23).

У піридоанелюванні похідних 2-азагетерилоцтових кислот ефективно використовуються також ариліденмалонітрили та 2-ціано-3-арілакрилати 41, взаємодія з якими приводить до диза-

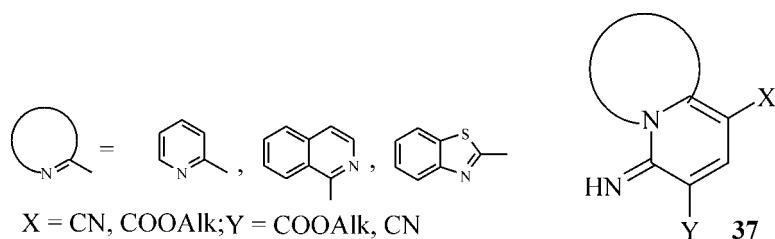


Схема 21

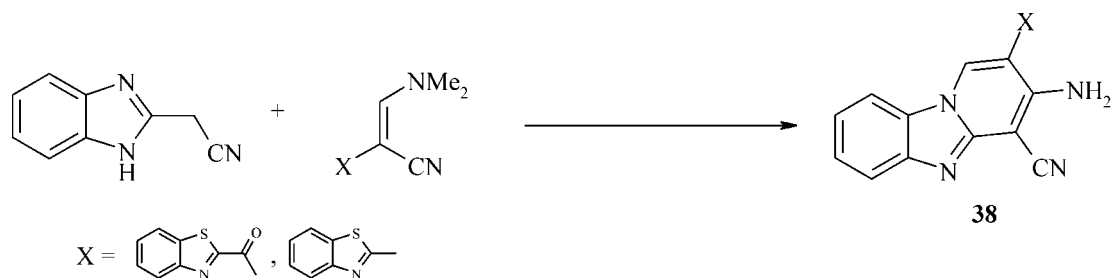


Схема 22



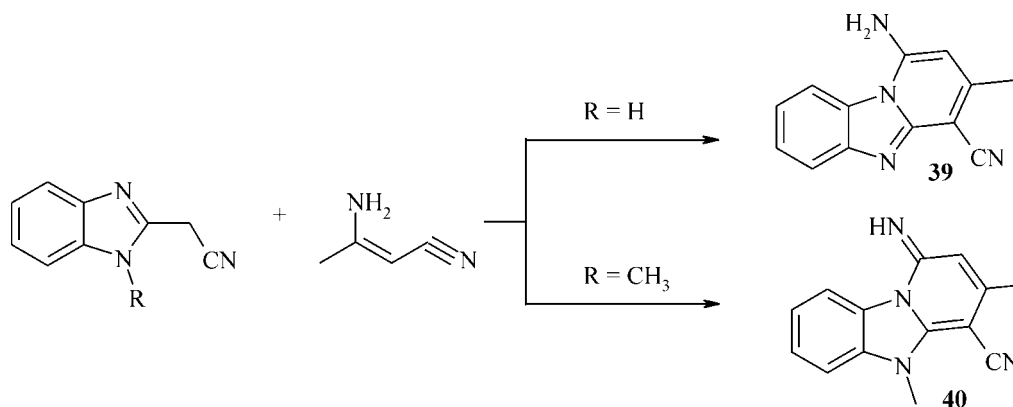


Схема 23

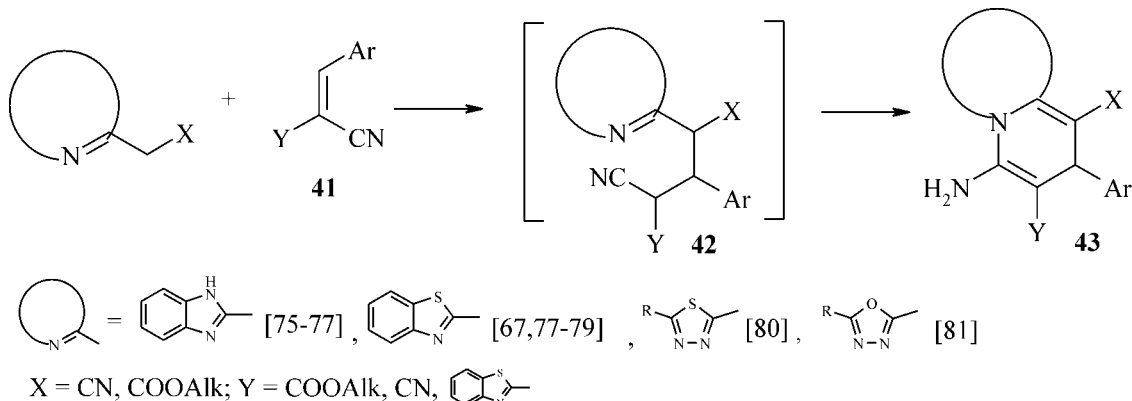


Схема 24

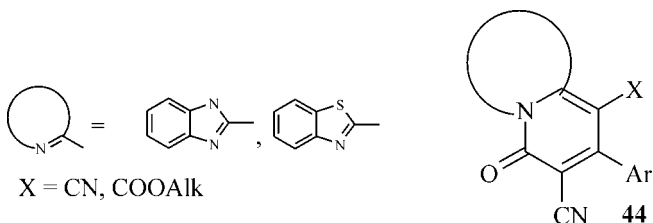


Схема 25

мішених конденсованих амінопіридинів 43 [67, 75-81] (схема 24). Механізм реакції на першій стадії включає, найбільш імовірно, приєднання за Міхаелем, яке приводить до утворення інтермедиату 42, та наступну внутрішньомолекулярну взаємодію нітрильної групи з атомом азоту гетероциклу.

Авторами робіт [79, 82] показана також можливість при використанні 3-арил-2-ціаноакрилатів 41 ( $\text{Y} = \text{COOAlk}$ ) внутрішньомолекулярної взаємодії між алкоксикарбонільною та іміногрупами, що приводить до відповідних конденсованих окспіридинів 44 (схема 25).

Перша стадія реакції анелювання за участю ацетиленкарбонових кислот також відбувається як приєднання за Міхаелем [83, 84]. Піридобензотіазоли 45 та 46 утворюються при кімнатній температурі з високими виходами в присутності каталітичних кількостей триетиламіну [83] (схема 26).

Піридоанелювання за подібною схемою успішно було проведено з іншими представниками похідних азаетерилоцтових кислот — 6-пуринілацетатами [84].

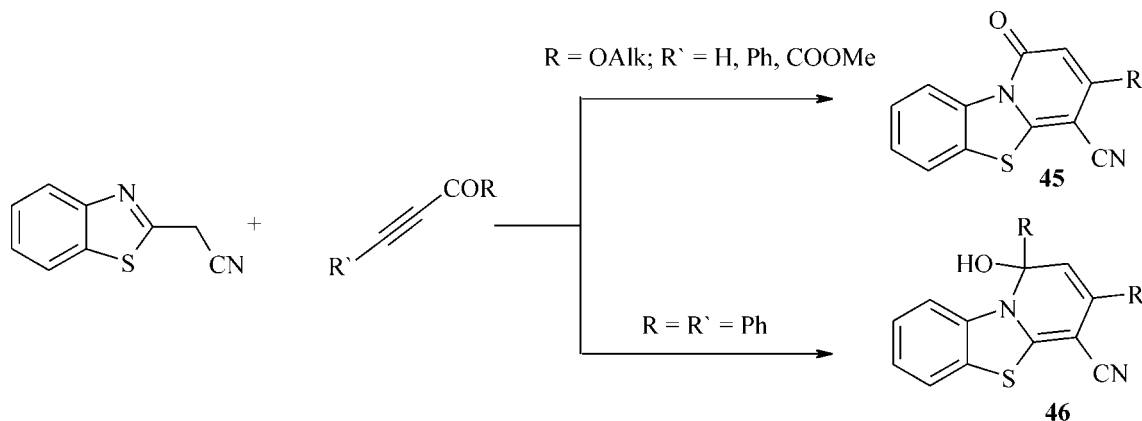


Схема 26

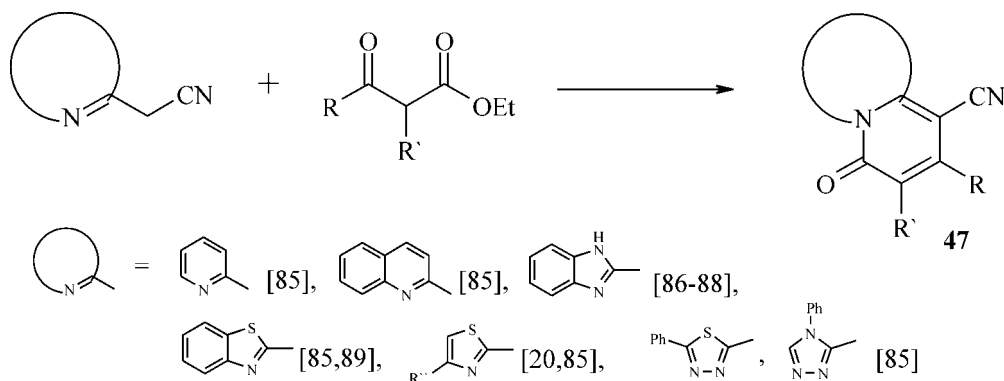


Схема 27

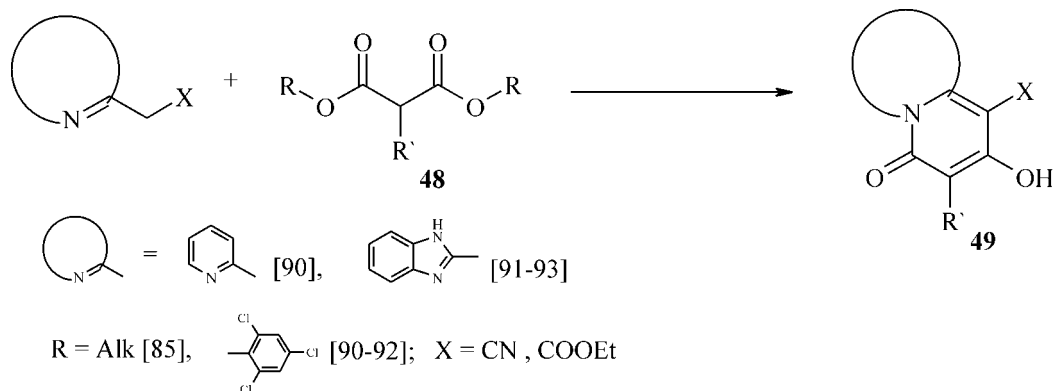


Схема 28

**Взаємодія похідних 2(3)-азагетерилоцтових кислот з  $\beta$ -дикарбонільними сполуками та їх аналогами**

Наступною значимою групою електрофільних агентів, які плідно застосовуються в синтезі піридоконденсованих гетероциклічних систем, є 1,3-дикарбонільні сполуки та їх аналоги. Використання  $\beta$ -кетоестерів дозволяє здійснити синтез алкіл(арил)заміщених конденсованих піридонів 47 із задовільними виходами [20, 85-89]. Серед більшості робіт [20, 85, 86, 89] по застосуванню ацетоцтового естеру на особливу увагу заслуговує нещодавнє повідомлення [85], в якому виходи цільових продуктів доведені практично до кількісних (схема 27).

При введенні в конденсацію діалкіл(арил)малонатів 48 були отримані з задовільними та висо-

кими виходами конденсовані діоксопіридини 49 [90-93] (схема 28).

Слід зазначити, що інші похідні маленової кислоти — власне малононітрил [94] та фенілгідразомалононітрил [95] — також можуть використовуватись у піридоанелюванні похідних азагетерилоцтової кислоти, утворюючи відповідні діаміно(аміно-іміно) аналоги сполук 49.

Взаємодія  $\beta$ -дикетонів та захищених форм  $\beta$ -кетואльдегідів або діальдегідів з похідними 2-піридилоцтових кислот є зручним методом синтезу хінолізинієвого циклу [96-98]. Так, 2-піридилацетати реагують із етоксієнонами 50 у присутності суміші трифтороцтової, оцтової та бромоводневої кислот з утворенням хінолізинієвих солей 51 [97, 98]. Механізм реакції на першій стадії включає

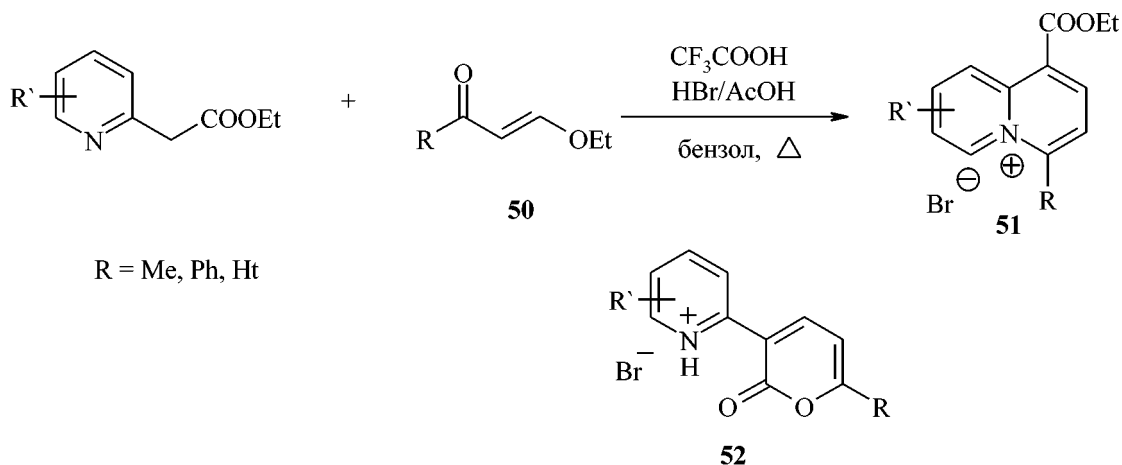


Схема 29

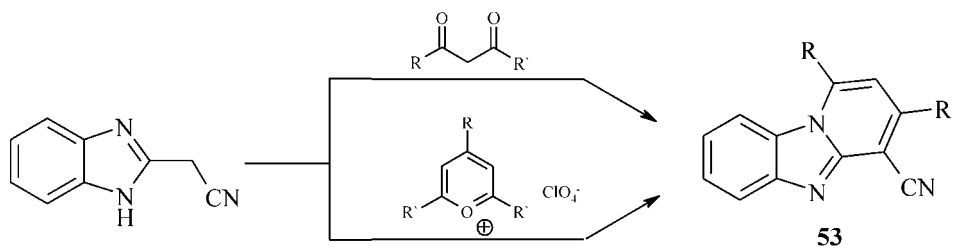


Схема 30

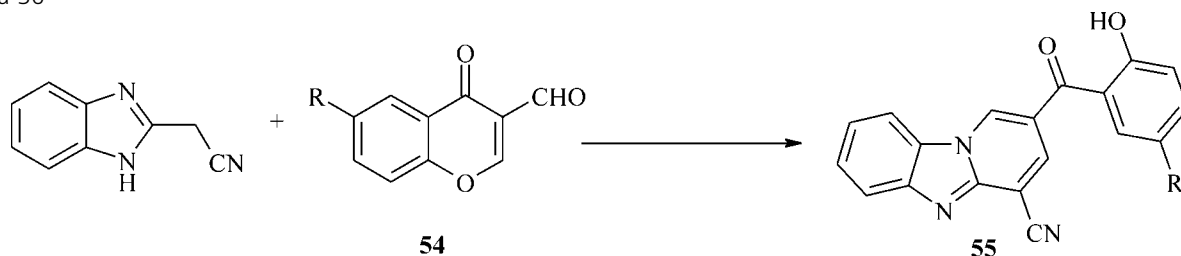


Схема 31

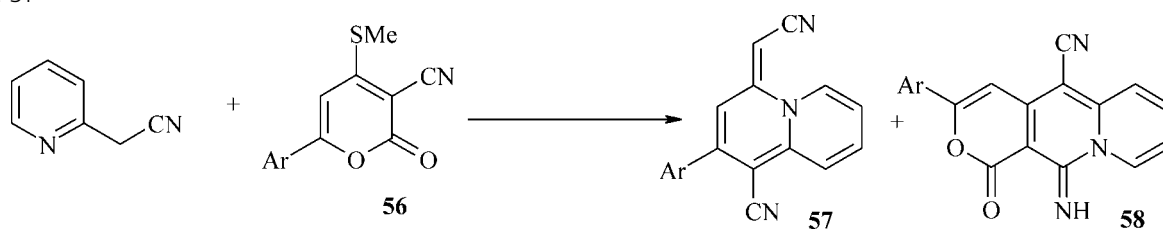


Схема 32

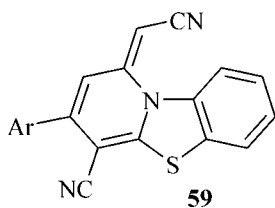


Схема 33

конденсацію альдегідної групи відповідного  $\beta$ -кетואльдегіду, генерованого реагентом 50 у кислому середовищі, з активною метиленовою групою піридилацетату. Доказом такої схеми взаємодії є виділення як побічного продукту реакції сполуки 52 (схема 29).

Іншим способом похідні хінолізинієвих кислот отримують при нагріванні відповідних електрофільних агентів з перхлоратом 2-піридилацетонітрилу [96]. Цим методом можна синтезувати також різноманітні солі піридобензазолію на основі перхлоратів 2-бензоксазоліл-, 2-бензотіазоліл- та 2-(1-N-метилбензімідазоліл)ацетонітрилів.

N-Незаміщений 2-бензімідазоліацетонітрил на противагу наведеним вище похідним азаетерилоцтових кислот, схильний взаємодіяти з  $\beta$ -дикетонами (кетואльдегідами) за схемою утворення нейтральних молекул — піридобензімідазолів 53 [99-103] (схема 30).

Як і у випадку інших похідних азаетерилоцтових кислот, така циклоконденсація відбувається регіоселективно — при  $R \neq R'$  більш активна карбонільна група біелектрофілу взаємодіє з метиленовою компонентою 2-азаетерилацетонітрилу, а за рахунок іншої відбувається гетероциклізація. В

альтернативному варіанті синтезу сполук 53 з виходом до 90%, запропонованим Т. Ціммерманом [104], замість  $\beta$ -дикетонів використані перхлорати 2,4,6-триарилпірилію (схема 30).

У літературі описані декілька прикладів піридоанелювання похідних азаетерилоцтових кислот, що включають процес рециклізації. Взаємодія 2-бензімідазоліацетонітрилу з хроменаліями 54 теж, вочевидь, розпочинається з альдольної конденсації [105] (схема 31).

Подібна поведінка в такій реакції характерна і для 3,4-дигідропіран-5-алів [106].

На основі інших похідних піранів — реагентів 56 також можна отримати конденсовані піридинові системи. Зокрема, в роботі [107] повідомляється, що піранони 56 взаємодіють із 2-піридилацетонітрилом з утворенням суміші продуктів 57 та 58, які були виділені з виходами відповідно 13-21% та 72-78% (схема 32).

У той же час згідно із даними праці [108] при застосуванні у даній реакції 2-бензотіазоліацетонітрилу основним продуктом взаємодії є подібні до сполук 57 піридобензотіазоли 59, виходи яких сягають 75-85% (схема 33).

Перетворення за участю метиленпохідних оксазолонів 60 [109-112], тетрагідрофуранонів 62a [113, 114] та піролідинонів 62b [115, 116] перебігають подібно до реакцій похідних азаетерилоцтових кислот з реагентами 35 з тією лише формальною відмінністю, що механізм утворення сполук 61 та 63 включає на останньому етапі процес рециклізації (схема 34).

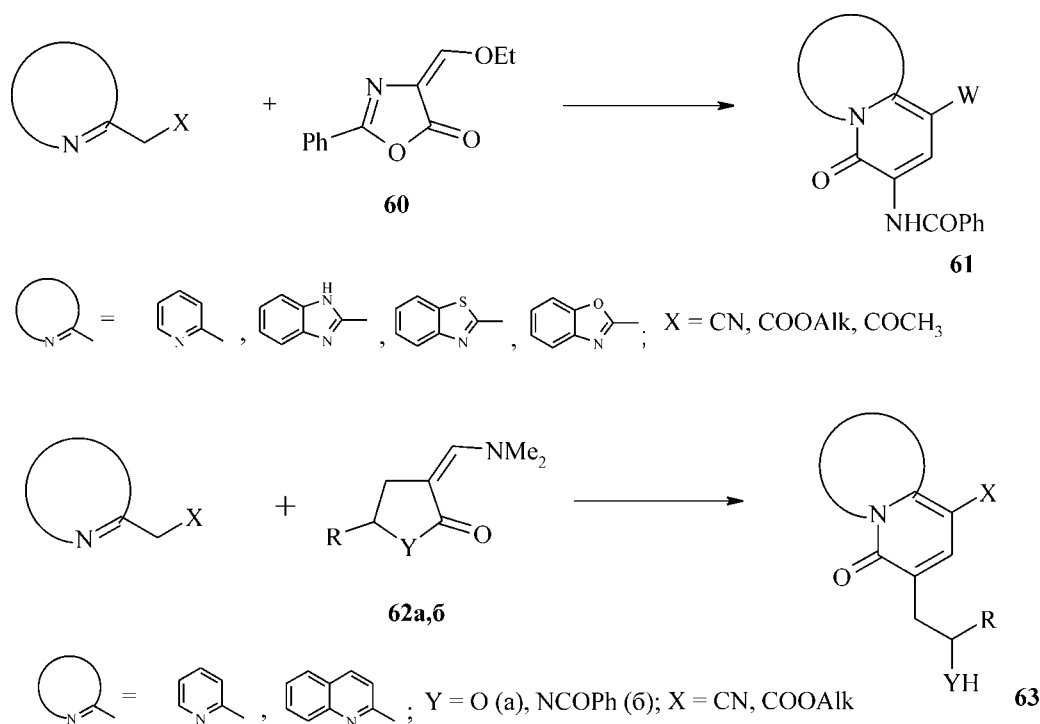


Схема 34

Використання в реакції з похідними азаетерил-оцтових кислот інших реагентів циклічної будови — перхлоратів дитіолою 64 — є зручним підходом до конденсованих піридинтіонів 65 [23] (схема 35).

Проте в ряді випадків ця взаємодія відбувається дуже неоднозначно. Зокрема виходи для похідних 2-піридил- та 2-тіазолоіоцтових кислот коливаються в межах 30-48%. Найбільш гладко анелювання перебігає для 2-бензотіазоліл- та 1-N-метилбензімідазоліацетонітрилів або ацетатів (виходи — 68-76%), а для 2-хінолілацетату цей показник сягає лише 13%.

**Конденсація 2-азаетерилацетонітрилів з хлорангідридами о-галогенбензойних кислот та їх аналогами**

Ю.М.Воловенко та А.Г.Немазаний здійснили анелювання хінолінового циклу в ряду 2-азаетерилацетонітрилів дією хлорангідридів о-галогенбензойних кислот [117-119]. Зазначалось, що хлорангідриди 66 при незначному нагріванні взаємодіють з відповідними азаетерилацетонітрилами з утворенням С-ацильованих продуктів 67 (на

схемі показана одна з можливих прототропних форм отриманої системи). Останні у висококиплячих розчинниках зазнають внутрішньомолекулярної циклізації, що приводить до гетерилконденсованих хінолінонів 68. Повідомлялось і про можливість аналогічної взаємодії за участю етил 2-піридилацетату [120].

Згодом з'явилися роботи цих авторів, в яких було знайдено принципово інший напрямок циклоконденсації за участю 2-азаетерилацетонітрилів та похідних о-галогенбензойних кислот. Виявилось, що відповідні естери або аміді реагентів 66 взаємодіють з досліджуваними об'єктами за схемою С-алкілювання та наступного замикання утвореного інтермедіату 69 в систему ізохінолінону 70, структурно ізомерну отриманим раніше системам 68 [121, 122]. Одержаний таким чином результат пояснюється, вочевидь, слабшою ацилюючою здатністю амідів та естерів карбонових кислот у порівнянні з їх хлорангідридами. Замісником R у складі реагента 66 є або атом водню,

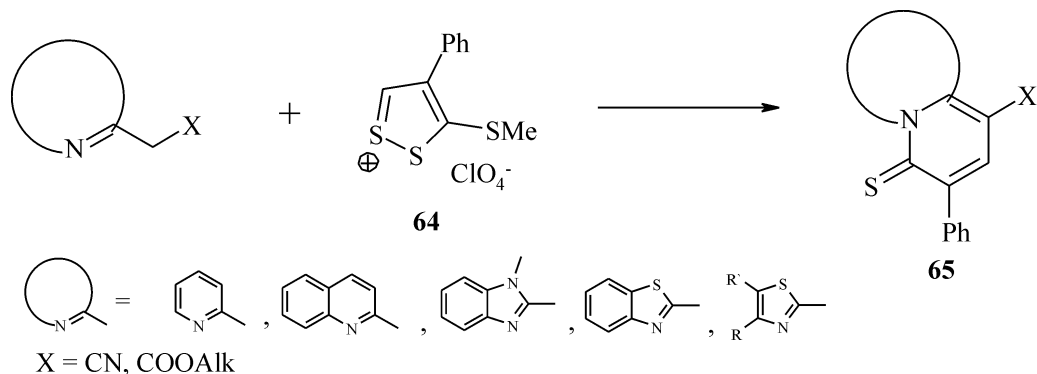


Схема 35

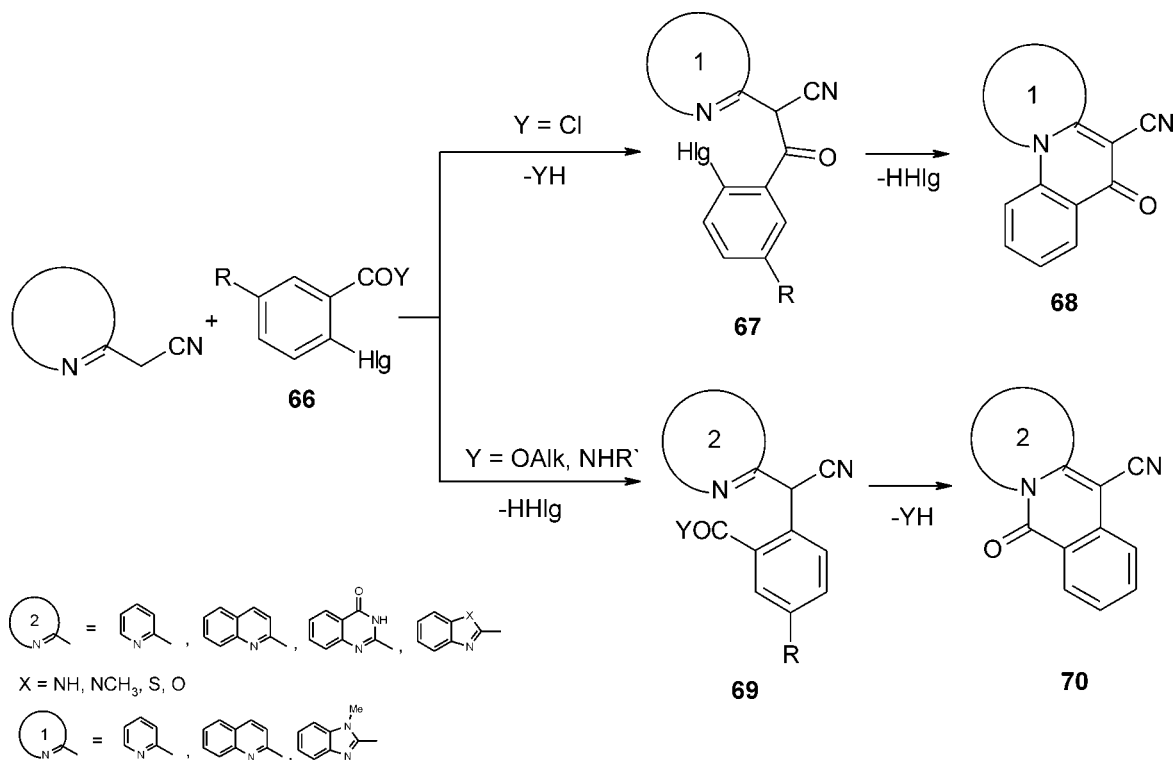


Схема 36

або електроакцепторна група, яка значно підвищує рухливість атома галогену та полегшує перебіг реакції (схема 36).

Подібно до похідних о-галогенбензойних кислот із 2-азагетерилацетонітрилами взаємодіють їх гетероаналоги: 2-хлоронікотиніохлорид [123], 3-галогенізонікотиніохлорид та 4-хлоронікотиніохлорид [124], хлорангідрид 5-хлоро-2-метилсульфоніл-4-карбонової кислоти [125] та її етиловий естер [126], 2-хлоронікотинаміди [127], етилові естери відповідних галогенонікотинінових кислот та галогеноізонікотинінових кислот [122].

При використанні в конденсації з 2-ціанометилпіридином 2-хлоронікотиніонітрилу була отримана імінопохідна 71 [128] (схема 37).

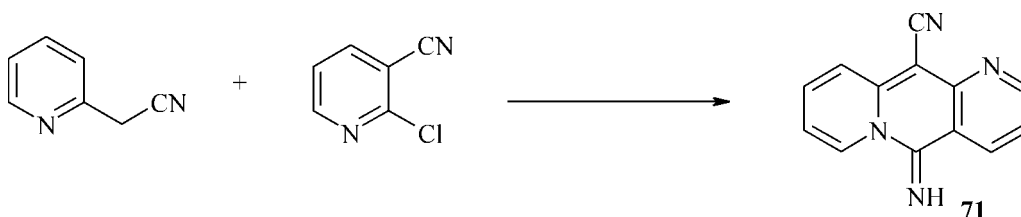


Схема 37

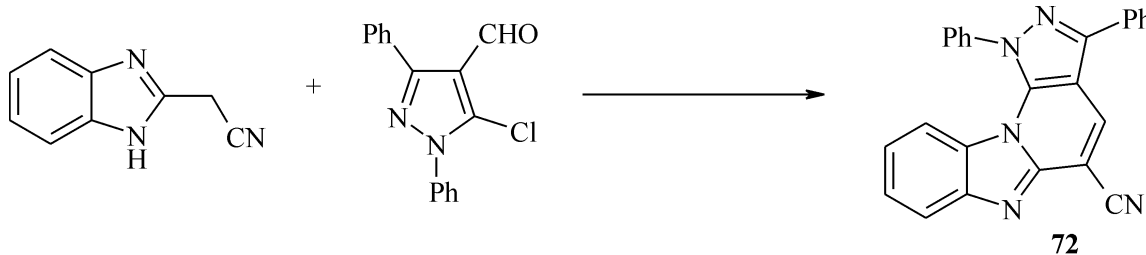


Схема 38

У роботі [129] показана перспективність синтезу поліконденсованої гетероциклічної системи 5-хлор-4-формілпіразолу 72 (схема 38).

#### Піримідовмісні конденсовані гетероциклічні сполуки

Перші роботи, присвячені анелюванню піримідинового циклу до похідних азагетерилоцтових кислот, з'явилися тільки наприкінці минулого століття. Їх аналіз свідчить про недостатню опрацьованість цього сегменту хімії гетероциклів.

На теперішній час описаний підхід до синтезу піримідоконденсованих циклів, який передбачає використання як електрофільної компоненти похідних вугільної та карбамінової кислот.

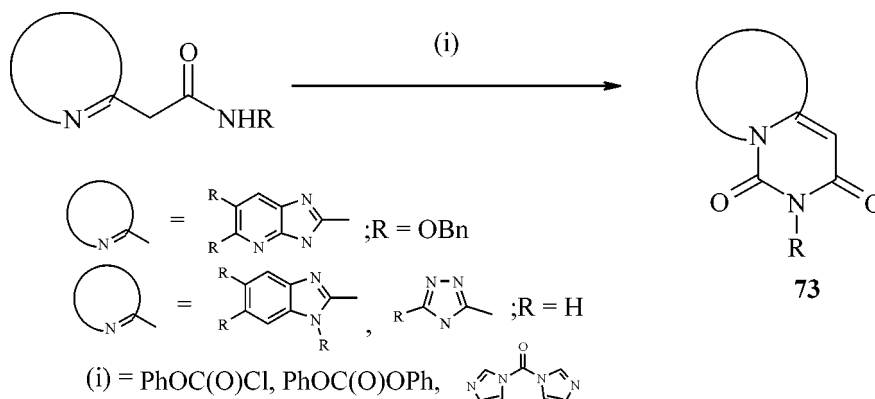


Схема 39

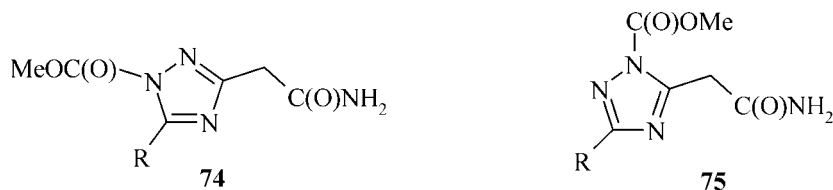


Схема 40

### Взаємодія 2(3)-азагетерилацетамідів з похідними вугільної кислоти

Можливість утворення конденсованого піримідинового циклу 73 ґрунтується на здатності взаємодії як ендосиклічного атома азоту гетероцикла, так і атома азоту амідної групи з електрофільним центром таких похідних вугільної кислоти, як хлорфенілкарбонат [130], дифенілкарбонат [130], карбоніл(біс)імідазол [131, 132] (схема 39).

Роботи, які описують таке гетероанелювання, не наводять можливого механізму реакції, однак імовірно, що взаємодія розпочинається з атаки електрофільного реагента на ендосиклічний атом азоту, що є більш нуклеофільним порівняно з атомом азоту амідного фрагмента.

За даними роботи [130], реакція 3-триазолілацетамідів з хлорометилкарбонатом приводить до двох сполук з однаковою молекулярною масою, які, на думку авторів, є регіоізомерними структурами 74 та 75 (схема 40). Утворення піримідинового циклу в таких системах не спостерігалось.

### Взаємодія похідних 2-азагетерилоцтових кислот з N-функціонально заміщеними імідатами

Ряд біелектрофільних реагентів, які можна розглядати як N-функціонально заміщені імідати (етоксиметилкарбамати 76, N-ацил(ароїл)імідати 77, етоксиметилентіосечовини 78 та диметилціанодитіоімідат 79) також знайшли використання для піримідоанелювання похідних азагетерилоцтових кислот. У роботі [133] описано отримання з високими виходами бензо[4,5]імідазо[1,2-с]піримідинів 80–82 шляхом тривалого нагрівання реагентів у ксилолі. Дещо раніше було показано, що при проведенні реакції між реагентом 77 та похідними 2-бенз-імідазолілоцтової кислоти при відсутності розчинника в умовах мікрохвильового опромінення утворюються регіоізомерні до сполук 81 конденсовані структури 83 [134]. Про мож-

ливість одержання бензо[4,5]імідазо[1,2-с]піримідинових систем 84 за участю споріднених біелектрофільних реагентів — ціанодитіоімідаців 79 повідомлялось авторами дослідження [135] (схема 41).

### Взаємодія похідних 2-азагетерилоцтових кислот з нефункціональованими ізоціанатами та ізотіоціанатами

У 1988 р. Т.Кеппе запропонував підхід до синтезу піримідобензімідазолів 86 циклоконденсацією 2-бензімідазолілацетатів з алкілізоціанатами [136] (схема 42).

Наведене перетворення реалізується за рахунок внутрішньомолекулярної взаємодії етоксикарбонільної групи та N-карбамоїльного фрагмента інтермедіату 85 і, вочевидь, не може бути застосовано до інших похідних 2-азагетерилоцтових кислот. Можливості цієї реакції також обмежені використанням арилізоціанатів, які дають продукт карбамоїлювання 87.

У літературі описана взаємодія 4-піримідил-ацетонітрилу 88 з фенілізотіоціанатом, яка приводить до утворення гетероциклічної системи 89 [137] (схема 43).

### Взаємодія похідних азагетерилоцтових кислот з функціональованими гетерокумуленами

Функціонально заміщені гетерокумулени видаються більш перспективними реагентами піримідоанелювання до гетероциклу похідних азагетерилоцтових кислот. Разом з тим, тільки в трьох працях наводяться результати синтезу на основі N-функціональованих ізоціанатів та ізотіоціанатів піримідоконденсованих гетероциклічних систем. Перша з них датована 1986 р. і описує взаємодію 2-бензотіазолілацетонітрилу з бензоїлізотіоціанатом, у результаті якої утворюється піримідобензімідазол 91 [79]. Однак дещо пізніше отримання сполуки 1.91 було спростовано вітчизняними вченими [138]. Отже, є підстави стверджувати, що метод циклоконденсації за участю похідних азаге-

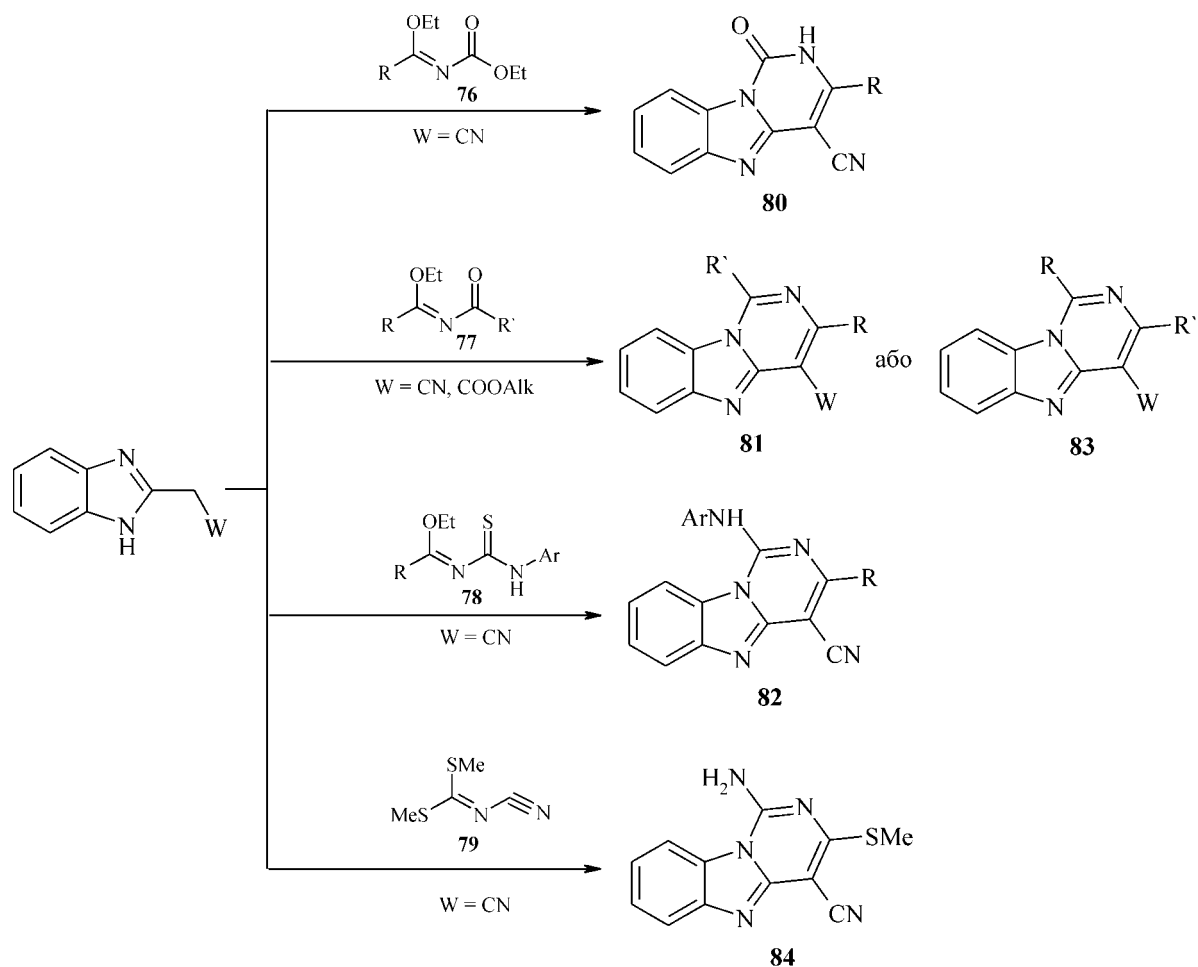


Схема 41

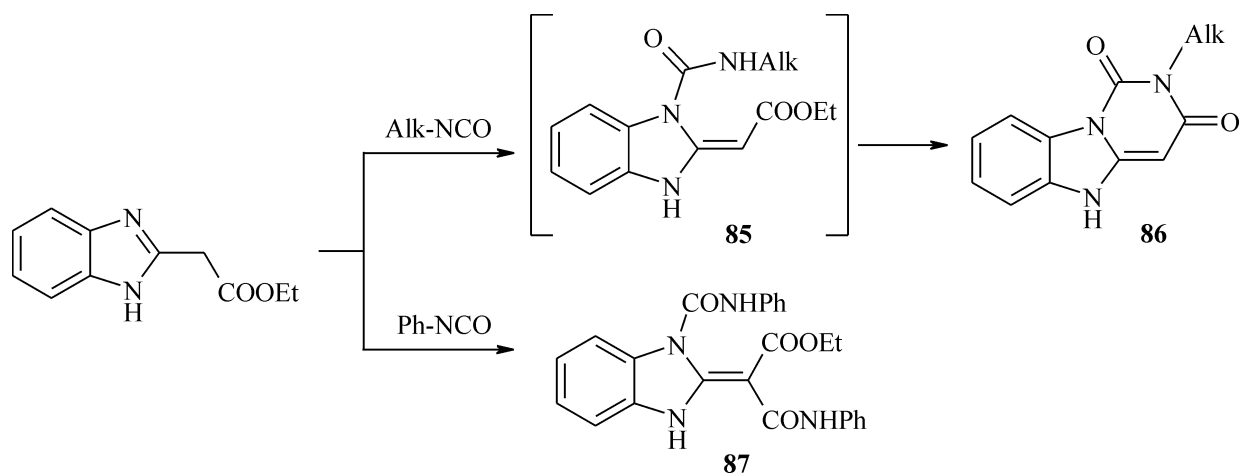


Схема 42

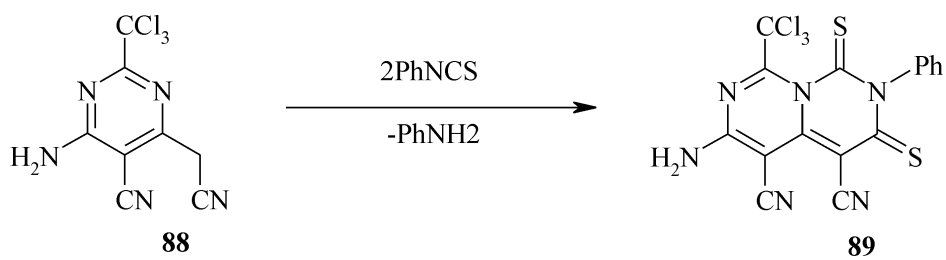


Схема 43

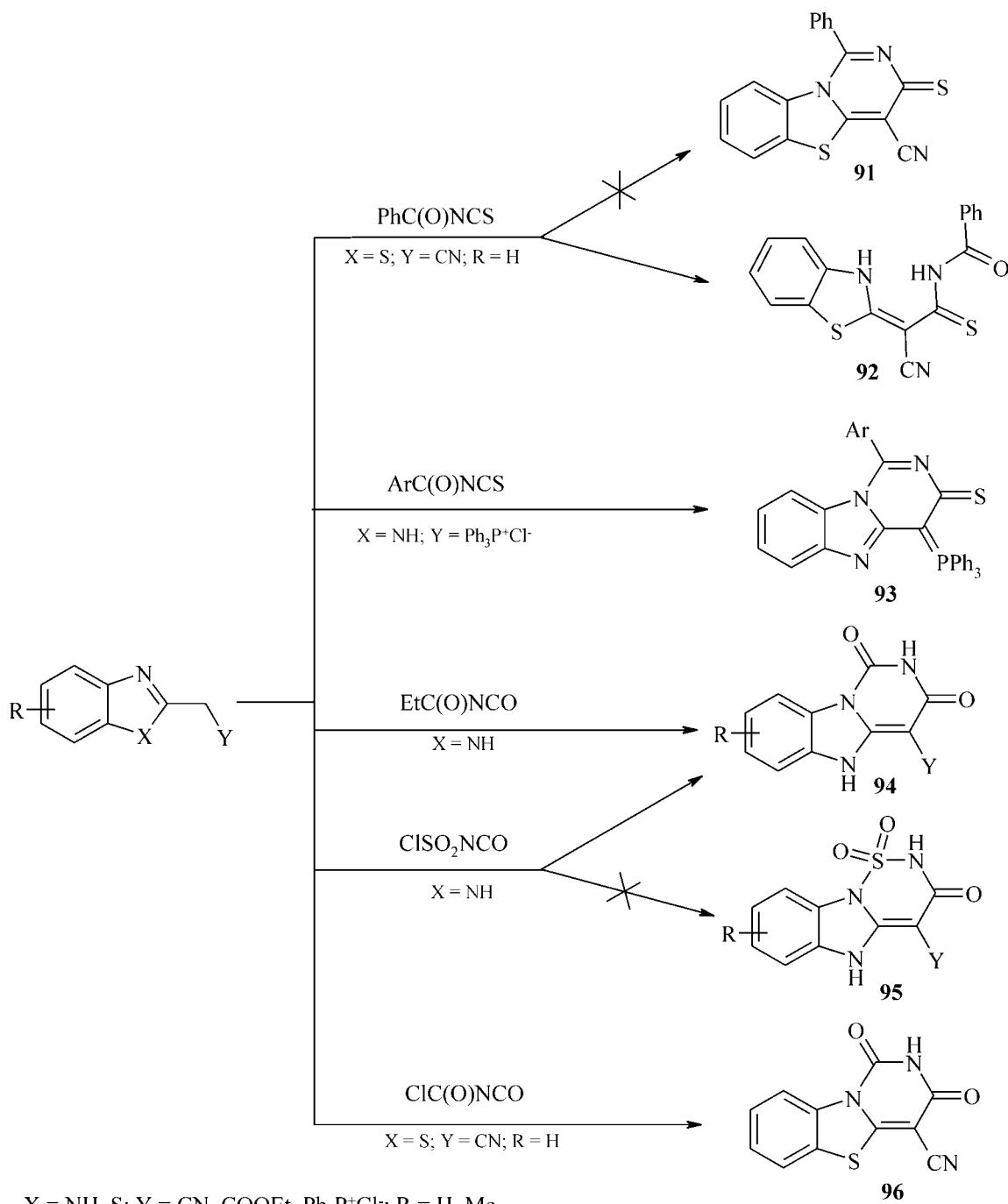


Схема 44

терилицтових кислот та ароїлізотіоціанатів практично не розроблений. Відома тільки взаємодія між вказаними вище реагентами, що приводить до нециклічного продукту 92 [139], та строго доказана конденсація (2-бензімідазолілметил)(трифеніл)фосфонійхлориду з ароїлізотіоціанатами, в результаті якої утворюється конденсована система 93 [140]. Вдалою виявилась спроба застосування в реакції піримідоанелювання етокси- та хлорокарбонілізоціанатів, які приводили до сполук 94 [141] та 96 [142]. Слід зазначити, що неочікуваним [141] було утворення при взаємодії похідних 2-бензі-

імідазолілоцтової кислоти з хлорсульфонілізоціанатом замість продукту 95 сполук 94 (схема 44).

Розвиток вказаної проблематики отримав плідне продовження в циклі робіт, присвяченому піримідоанелюванню похідних азагетерилицтових кислот з 1-хлоралкілгетерокумуленами [143-146].

На прикладі взаємодії 1-хлоралкілізоціанатів 97 з 2-піридилацетонітрилом [143] та похідними 2-бензотіазолілоцтових кислот [144] вперше в ряду реакцій за участю карбофункціоналізованих гетерокумуленів було виявлено вплив реакційних умов на селективність перебігу циклоконденсації.



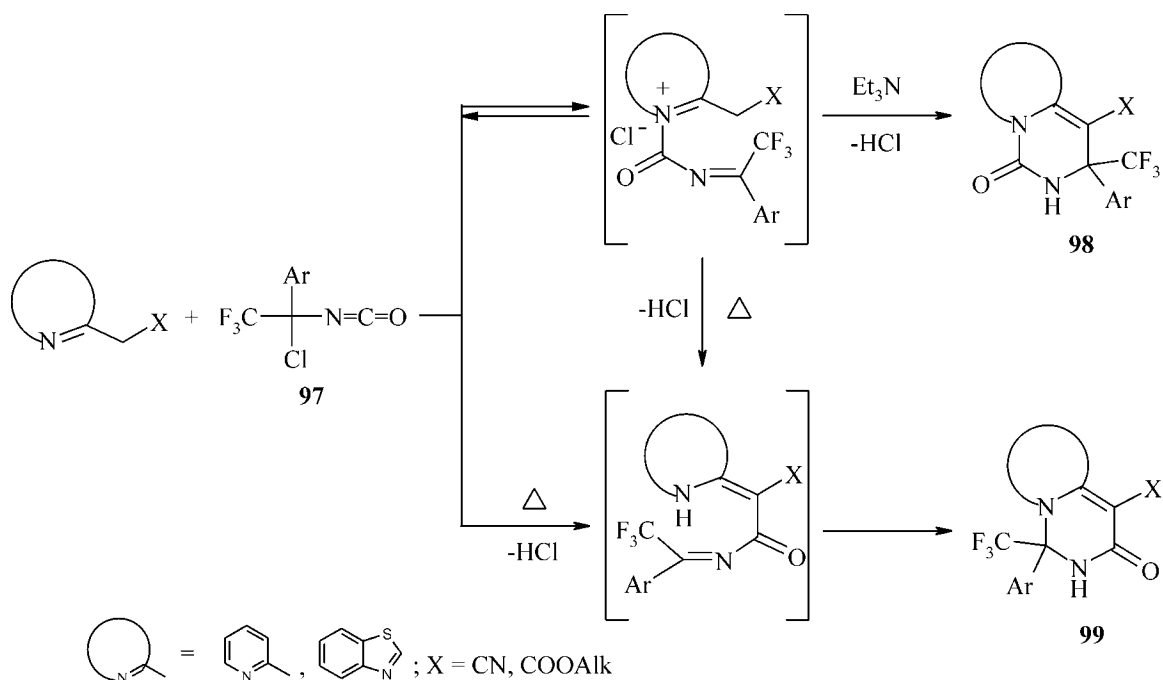


Схема 45

Це дало змогу розробити метод спрямованого конструювання регіоізомерних дигідропіримідинів, конденсованих з піридиновим та бензотіазольним ядрами.

Зокрема, у присутності триетиламіну взаємодія між вказаними реагентами відбувається при кімнатній температурі і приводить до утворення дигідропіримідин-1-онів 98. За відсутності акцептора хлористого водню при нагріванні у киплячому бензолі або толуолі 1-хлоралкілізоціанати 97 реагують із відповідними похідними 2-азагетерилоцтових кислот з утворенням структурно ізомерних конденсованих дигідропіримідин-3-онів 99 (схема 45).

Дослідження взаємодії ізоціанатів 97 з похідними 2-бензімідазолілоцтової кислоти показало, що проведення реакції як у присутності акцептора хлороводню при кімнатній температурі, так і за його відсутності при підвищеній температурі при-

водить з високими виходами тільки до одного з двох можливих типів продуктів — тетрагідропіримідо[1,6-а]бензімідазол-1-онів 100 [145] (схема 46).

Допускається, що такий факт зумовлений підвищеною основністю бензімідазольного циклу порівняно з бензотіазольним та піридиновим, внаслідок чого продукт первинного N-карбамоїлювання А є більш стабільним і не схильним до дисоціації на вихідні реагенти, що могло б сприяти утворенню регіоізомерних сполук 101.

Відзначається своїми особливостями і реакція 1-хлоралкілізоціанатів 97 з похідними 3-(1,2,4)-триазолілоцтової кислоти 102, характер замісника R в яких є визначальним для її перебігу. Так, у випадку R=CN як при кімнатній температурі в присутності триетиламіну, так і за його відсутності при нагріванні утворюються похідні 1-оксопіримідо[1',6':1,5][1,2,4]триазоло[4,3-а]-азепінів 103. При

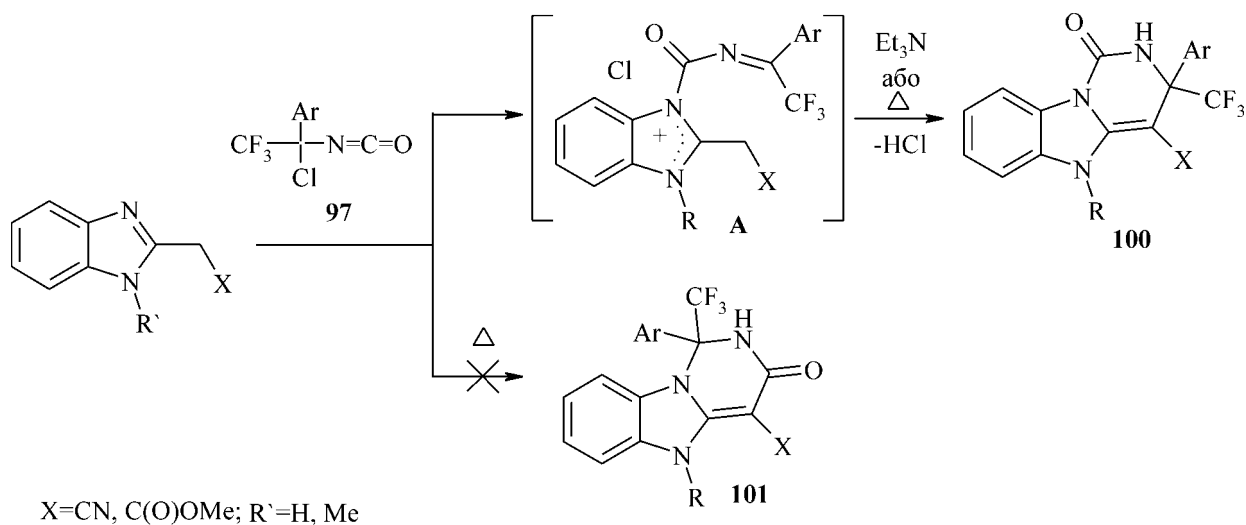


Схема 46

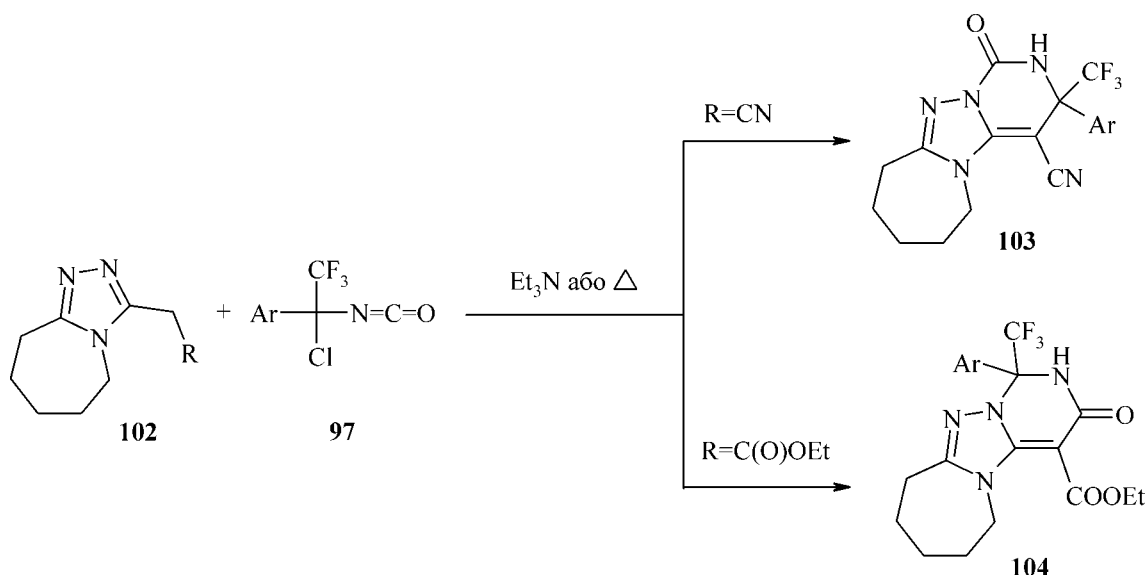
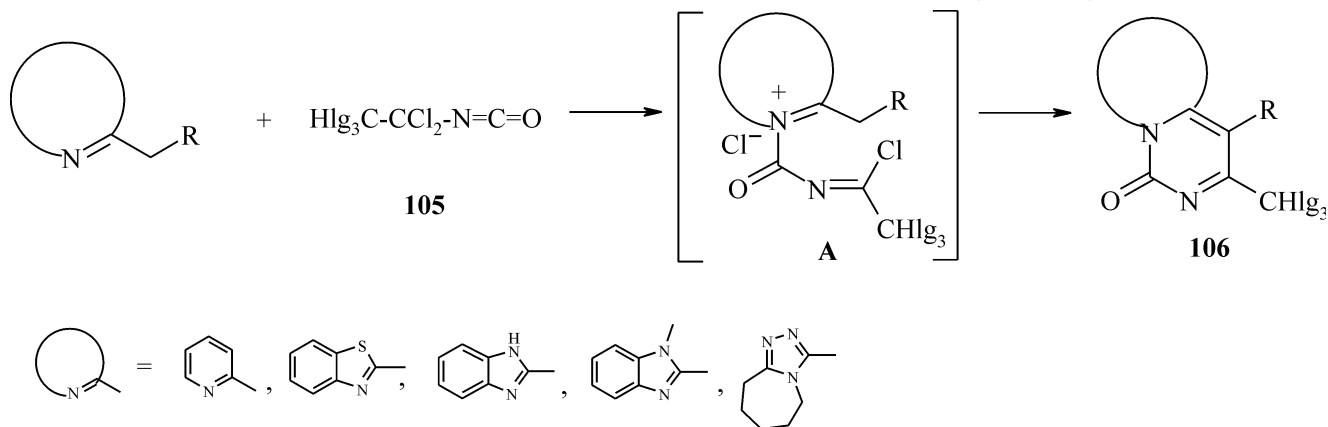


Схема 47

R=COOEt в аналогічних умовах були виділені 3-оксохідні піримідо[1',6':1,5][1,2,4]триазоло [4,3-а]азепінів 104 [146] (схема 47).

У серії наведених вище робіт [143-146] розглянута також можливість використання 1,1-дихлоралкілізоціанатів 105 для синтезу гетероконденсованих 3-тригалогенометилпіримідин-1-онів 106. У цьому випадку взаємодія відбувається

виключно в одному напрямку незалежно від умов проведення реакції абоструктури бінуклофільної компоненти. Через сильно виражені електрофільні властивості ізоціанатів 105 має місце утворення достатньо стійких солей типу А, які під дією основи або при підвищенні температури швидко дегідрохлоруються до похідних піримідин-1-онів 106 (схема 48).



R = CN, COOEt; Hlg = F, Cl

Схема 48

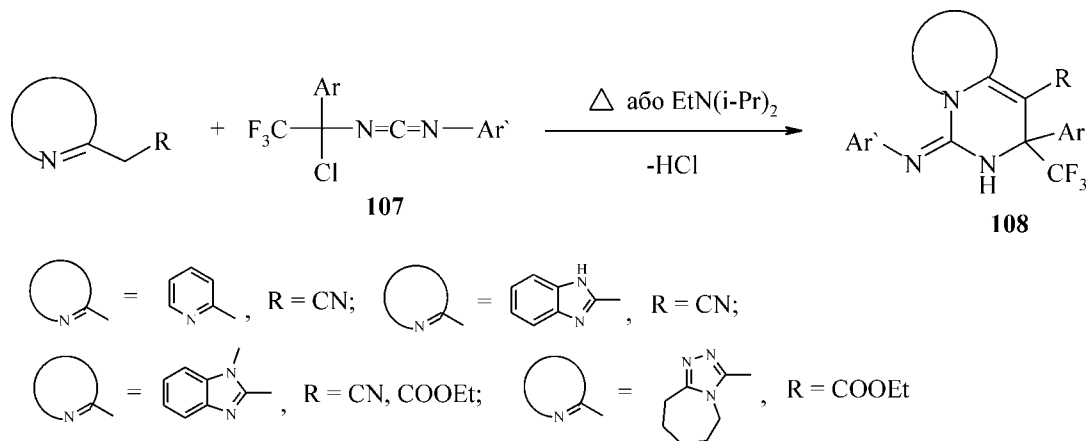


Схема 49

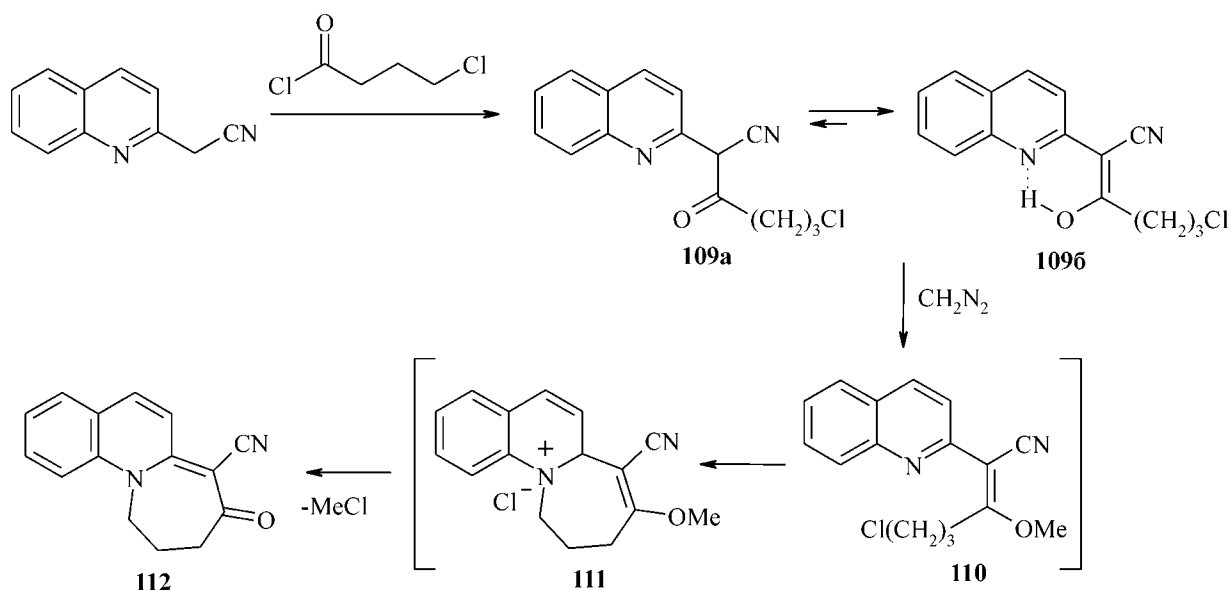


Схема 50

Похідні азгетерилоцтових кислот взаємодіють з 1-хлоралкілкарбодіімідами 107 при нагріванні в бензолі або при кімнатній температурі в присутності N-етил-N,N-діізопропіламіну з утворенням гетероконденсованих 1-(N-ариліміно)дигідропіридинів 108 [143,145,146] (схема 49).

#### Азепіноанельовані гетероциклічні системи

У літературі є тільки одне повідомлення [147], яке стосується синтезу тетрагідрозепінохіноліну 112 анелюванням азепінового циклу при взаємодії 2-хінолілацетонітрилу з 4-хлоробутаноїлхлоридом. Встановлено, що на першій стадії утворюється нециклічний продукт C-ацилювання 109a, котрий існує переважно в прототропній формі 109b, яка

стабілізована водневим зв'язком і через це не зазнає внутрішньомолекулярної циклізації при нагріванні в етиловому спирті. O-Метильований діазометаном продукт 110, навпаки, відразу ж вступає в реакцію внутрішньомолекулярного алкілювання. При цьому в кінцевому випадку була виділена не сполука 111, а оксоазепінохінолін 112, що є наслідком гідролітичного відщеплення метоксигрупи (схема 50).

#### Висновки

У проаналізованому та узагальненому матеріалі висвітлені аспекти реакцій анелювання до похідних азгетерилоцтових кислот відповідно п'яти-, шести- та семичленних гетероциклів.

#### Література

1. Cleo G.R., Morgan W.McG., Raper R. // *J. Chem. Soc.* — 1936. — Part II. — P. 1025-1028.
2. Hagishita S., Yamada M., Shirahase K. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39, №19. — P. 3636-3658.
3. Jukic L., Bratusek U., Skof M. et al. // *XГС.* — 1996. — №11-12. — С. 1510-1514.
4. Oehler E., El-Badawi M., Zbiral E. // *Chem. Ber.* — 1984. — Vol. 117, №10. — P. 3034-3047.
5. Bragg D.R., Wibberley D.G. // *J. Chem. Soc.* — 1962. — Vol. 7. — P. 2627-2632.
6. Bandurco V.T., Wong E.M., Levine S.D., Hajos Z.G. // *J. Med. Chem.* — 1981. — Vol. 24, №12. — P. 1455-1460.
7. Iwao M., Kuraishi T. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1980. — Vol. 53, №1. — P. 297-298.
8. Copar A., Stanovnik B., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 30, №6. — P. 1577-1580.
9. Oehler E., El-Badawi M., Zbiral E. // *Chem. Ber.* — 1985. — Vol. 118, №9. — P. 4099-4130.
10. Oehler E., Zbiral E., El-Badawi M. // *Tetrahedron Lett.* — 1983. — Vol. 54, №50. — P. 5599-5602.
11. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М. // *XГС.* — 1976. — №8. — С. 1147.
12. Воловенко Ю.М., Шokol Т.В., Меркулов А.С., Бабичев Ф.С. // *Укр. хім. журн.* — 1993. — Т. 59, №1. — С. 55-58.
13. Воловенко Ю.М., Воловченко Т.А., Твердохлебов А.В. // *XГС.* — 2001. — №8. — С. 1101-1111.
14. Khalafallah A.K., Selim M.A., El-hamd R.M. et al. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1995. — Vol. 34, №12. — P. 1066-1070.
15. А.с. 1384590 (1988) СССР // *Б.И.* — 1988. — №12.
16. Козыничко А.П., Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С., Промоненков В.К. // *XГС.* — 1990. — №1. — С. 85-87.
17. Шokol Т.В., Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С. // *XГС.* — 1990. — №12. — С. 1696-1697.
18. Литвиненко С.В., Воловенко Ю.М., Савич В.И., Бабичев Ф.С. // *XГС.* — 1992. — №1. — С. 107-111.
19. Teitei, Tsutomu. // *Aust. J. Chem.* — 1983. — Vol. 36, №11. — P. 2307-2316.
20. Schaefer H., Gewalt K. // *J. Prakt. Chem.* — 1974. — Bd. 316. — S. 684-692.
21. Langer P., Wuckelt J., Doering M., Goerls H. // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 65, №12. — P. 3603-3611.
22. Dawood K.M. // *J. Chem. Res. Synop.* — 1998. — №3. — P. 128-129.
23. McKinnon D.M., Spevack P., Tipples G. // *Can. J. Chem.* — 1988. — Vol. 66. — P. 2339-2344.
24. Shafei A.K., El-Sayed A.M., Soliman A.M. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1987. — Vol. 117, №7. — P. 385-390.

25. Abarca B., Hayles D. J., Jones G., Sliskovic R. D. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1983. — №6. — P. 1341-1350.
26. Abarca B., Bellesteros R., Gomez-Aldaravi E., Jones G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1985. — P. 1897-1902.
27. Jones G., Mouat D.J., Pitman M.A. et al. // *Tetrahedron.* — 1995. — Vol. 51, №40. — P. 10969-10978.
28. L'abbe G., Luyten I., Toppet S. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29, №4. — P. 713-717.
29. L'abbe G., Deketele M., Dekerk J.-P. // *Tetrahedron Lett.* — 1982. — Vol. 23, №10. — P. 1103-1104.
30. L'abbe G., Deketele M., Vanderstede E., Toppet S. // *Bull. Soc. Belg.* — 1988. — P. 163-164.
31. L'abbe G., van Stappen P., Toppet S. // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41, №20. — P. 4621-4631.
32. L'abbe G., Vandendriessche A., Toppet S. // *Tetrahedron.* — 1988. — Vol. 44, №12. — P. 3617-3626.
33. L'abbe G., Beenaerts L. // *Tetrahedron.* — 1989. — Vol. 45, №3. — P. 749-756.
34. L'abbe G., Gelinne M., Toppet S. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25, №6. — P. 1741-1744.
35. Moderhack D., Goos K.-H. // *Chem. Ber.* — 1987. — Vol. 120, №6. — P. 921-930.
36. Clemo G.R., Fox B.W., Raper R. // *J. Chem. Soc.* — 1954. — №8. — P. 2693-2701.
37. Leonard N.J., Beyler R.E. // *J. Amer. Chem. Soc.* — Vol. 72, №3. — P. 1316-1323.
38. Clemo G.R., Nath B. // *J. Chem. Soc.* — 1952. — Part II. — P. 2196-2198.
39. Sorm F., Keil B. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1948. — Vol. 13. — P. 544-556.
40. Clemo G.R., Raper R., Short W.S. // *J. Chem. Soc.* — 1949. — Part I. — P. 663-669.
41. Beccalli E.M., Rosa C., Marchesini A. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49, №22. — P. 4287-4290.
42. Kusar M., Svete J., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, №4. — P. 1041-1046.
43. Selic L., Grdadolnik G., Stanovnik B. // *Heterocycles.* — 1998. — Vol. 49, №1. — P. 133-142.
44. Sato Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1958. — Vol. 6. — P. 222-223.
45. Bevk D., Kmetec M., Recnik S. et al. // *XTC.* — 2001. — №12. — C. 1651-1663.
46. Recnik S., Toplak R., Svete J. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2000. — Vol. 37, №4. — P. 783-790.
47. Toplak R., Svete J., Stanovnik B., Grdadolnik S.G. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1999. — Vol. 36, №1. — P. 225-236.
48. Schwartz A., Pal Z., Szabo L. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 645-650.
48. Boekelheide V., Lodge J.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1951. — Vol. 73. — P. 3681-3684.
49. Govindachari T.R., Rajadurai S., Subramanian M., Thyagarajan B.S. // *J. Chem. Soc.* — 1957. — №9. — P. 3839-3844.
50. Bohlmann F., Ottawa N., Keller R. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* — 1954. — Bd. 587. — S. 162-167.
51. Bohlmann F., Englisch A., Politt J. et al. // *Chem. Ber.* — 1955. — Bd. 88. — S. 1831-1838.
52. Adams R., Miyano S. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1954. — Vol. 76, №12. — P. 3168-3171.
53. Adams R., Reifschneider W. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 81. — P. 2537-2541.
54. Selic L., Grdadolnik S.G., Stanovnik B. // *Helv. Chim. Acta.* — 1997. — Vol. 80, №8. — P. 2418-2425.
55. Jukic L., Svete J., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2001. — Vol. 38, №4. — P. 869-876.
56. Strah S., Stanovnik B., Grdadolnik S.G. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34, №1. — P. 263-267.
57. Selic L., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34, №3. — P. 813-816.
58. Sorsak G., Grdadolnik S.G., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1998. — Vol. 35, №6. — P. 1275-1280.
59. Sorsak G., Grdadolnik S.G., Stanovnik B. // *Ach. Mod. Chem.* — 1998. — Vol. 135, №4. — P. 613-624.
60. Smodis J., Stanovnik B., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1994. — Vol. 31, №1. — P. 125-128.
61. Toplak R., Zucchiati M., Grdadolnik S., Stanovnik B. // *Heterocycles.* — 1999. — Vol. 50, №2. — P. 853-866.
62. Babu V.N.S.R., Babu A.N., Anand V., Hanumanthu P. // *Synth. Commun.* — 1998. — Vol. 28, №23. — P. 4439-4444.
63. Trapani G., Franco M., Latrofa A. et al. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1992. — Vol. 27, №1. — P. 39-44.
64. Matsuda Y., Gotou H., Katou K. et al. // *Heterocycles.* — 1990. — Vol. 31, №6. — P. 977-982.
65. Hill R.K., Glassick C.E., Flidner J.L. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 81, №3. — P. 737-739.
66. Fathy N. M., Motti F.M.A., Elgemeie G.E.H. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.).* — 1988. — Vol. 321. — P. 509-512.
67. Kurata K., Awaya H., Gotou H. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, №7. — P. 3034-3037.
68. Dawood K.M., Kandeel Z.E., Farag A.M. // *J. Chem. Res. Synop.* — 1998. — №4. — P. 208-209.
69. Dawood K.M., Farag A.M., Kandeel Z.E. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1999. — №2. — P. 537-547.
70. Al-Shiekh M.A., Al-Zaydi K.M., Hafez E.A. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 2000. — №1. — P. 173-192.
71. Al-Afaleq E.I. // *Synth. Commun.* — 2000. — Vol. 30, №11. — P. 1985-2000.
72. Kambe S., Saito K., Oki T. et al. // *Synthesis.* — 1984. — №7. — P. 601-602.
73. Воловенко Ю.М., Іванов В.В. // *XTC.* — 1997. — №9. — C. 1280-1282.
74. Elnagdi M.H., Sadek K.U., El-Maghraby M.A. et al. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1995. — Vol. 105, №1-4. — P. 51-56.
75. Bogdanowicz-Szwed K., Czarny A. // *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* — 1993. — Vol. 335, №3. — P. 279-282.
76. Raslan M.A. // *J. Chin. Chem. Soc.(Taipei).* — 2000. — Vol. 47, №4. — P. 961-965.
77. Saito K., Kambe S., Nakano Y. et al. // *Synthesis.* — 1983. — №3. — P. 210-212.
78. Elgemeie G.E.H., Aal F.M. // *Heterocycles.* — 1986. — Vol. 24, №2. — P. 349-353.
79. Sowellum S.Z.A., Khodeir M.N.M., El-Amin S.M., Elagamey A.A. // *Pharmazie.* — 1988. — Vol. 43, №8. — P. 533-534.
80. Elnagdi M.H., Erian A.W., Sadek K.U., Selim M.A. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1990. — №5. — P. 1124-1142.
81. Abdelhamid A.O., Zohdi H.F., Ziada M.M. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 2000. — Vol. 39, №3. — P. 202-209.
82. Konwar D., Boruah R.C., Sandhu J.S. // *Heterocycles.* — 1986. — Vol. 24, №12. — P. 3369-3372.
83. Odijk W.M., Koomen G.J. // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41, №10. — P. 1893-1904.
84. Воловенко Ю.М., Шокол Т.В. // *XTC.* — 2003. — №4. — C. 629-631.
85. Rida S.M., Soliman F.S.G., Badawey El-Sayed A.M., Kappe T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 1725-1728.
86. Russell R.K., Nievelt C.E. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1995. — Vol. 32, №1. — P. 299-306.
87. Badawey E.A.M., Kappe T. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1999. — Vol. 34, №7-8. — P. 663-667.

88. Elgemeie G.H., Shams H.Z., Elkholy Y.M., Abbas N.S. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 2000. — Vol. 165. — P. 265-272.
89. Dannhardt G., Kappe T., Meindl W., Schober B. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*. — 1990. — Vol. 323, №6. — P. 375-379.
90. Rida S.M., Soliman F.S.G., Badawey El-Sayed A.M. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 1087-1093.
91. Soliman F.S.G., Rida S.M., Badawey El-S.A.M., Kappe T. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*. — 1984. — Vol. 317, №11. — P. 951-958.
92. Badawey E.A.M., Kappe T. // *Farmacolo.* — 1995. — Vol. 50, №7-8. — P. 537-542.
93. Zayed S. E., Aziz S. I., Erian A. W. et al. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1995. — Vol. 102, №1-4. — P. 51-58.
94. Kandeel Z. El-Shatat. // *J. Chem. Res. Synop.* — 1995. — №7. — P. 290-291.
95. Чуйчук В.А., Воловенко Ю.М. // *ХГС.* — 1975. — №11. — С. 530-532.
96. Golebiewski W.M., Wrobel J.T. // *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* — 1990. — Vol. 38, №1-12. — P. 17-27.
97. Szychowski J., Leniewski A., Wrobel J.T., Glinka T. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1992. — Vol. 57, №5. — P. 1072-1080.
98. Elgemeie G.E.H., Metwally N.H., Jones P.G. // *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* — 1998. — Vol. 54, №12. — P. 1871-1873.
99. Elgemeie G.E.H., Fathy N.M., Hopf H. et al. // *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* — 1998. — Vol. 54, №8. — P. 1107-1109.
100. Elgemeie G. H., Metwally N. H. // *Monatsh. Chem.* — 2000. — Vol. 131, №7. — P. 779-786.
101. Кузьменко В.В., Комиссаров В.Н., Симонов А.М. // *ХГС.* — 1981. — №11. — С. 1497-1502.
102. Mencke B., Schmitt K. // *Arch. Pharm.* — 1967. — Bd. 300, №6. — S. 481-483.
103. Zimmermann T. // *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* — 1993. — Vol. 335, №8. — P. 717-720.
104. Reddy K., Rao A.V.S. // *Org. Prep. Proced. Int.* — 1997. — Vol. 29, №3. — P. 355-357.
105. Montero A., Feist H., Michalik M. et al. // *Synthesis.* — 2002. — №5. — P. 664-668.
106. Ram V.J., Srivastava P., Nath M., Saxena A.S. // *Synthesis.* — 1999. — №11. — P. 1884-1888.
107. Ram V.J., Srivastava P., Agrawal N. // *J. Chem. Res. Synop.* — 2001. — №10. — P. 421-423.
108. Kolar P., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 30, №5. — P. 1253-1260.
109. Chiba T., Takahashi T., Kaneko C. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, №9. — P. 4002-4004.
110. Chiba T., Takahashi T., Kaneko C. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, №9. — P. 4002-4004.
111. Badawey E., Kappe T. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1995. — Vol. 30, №4. — P. 327-332.
112. Skof M., Svete J., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2000. — Vol. 37, №4. — P. 703-706.
113. Mihelic D., Jakse R., Svete J. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2001. — Vol. 38, №6. — P. 1307-1312.
114. Skof M., Svete J., Stanovnik B. // *Heterocycles.* — 1999. — Vol. 51, №5. — P. 1051-1058.
115. Skof M., Svete J., Stanovnik B., Golic-Grdadolnik S. // *Helv. Chim. Acta.* — 2000. — Vol. 83, №4. — P. 760-766.
116. Воловенко Ю.М., Немазаний А.Г., Рябоконт І.Г., Бабичев Ф.С. // *Укр. хім. журн.* — 1988. — Т. 54, №3. — С. 295-300.
117. А.с. 1237667 (1986). СССР // Б.И. — 1989. — №22.
118. Воловенко Ю.М., Немазаний А.Г., Шевченко В.А., Бабичев Ф.С. // *Докл. АН УССР. Сер. Б.* — 1983. — №9. — С. 27-30.
119. Ziegler C.B., Moran D.B., Fenton T.J., Lin Y. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1990. — Vol. 27, №3. — P. 587-589.
120. Немазаний А.Г., Воловенко Ю.М., Силаева Т.А., Бабичев Ф.С. // *Докл. АН СССР.* — 1990. — Т. 310, №5. — С. 1135-1137.
121. Nemažany A., Haider N. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, №4. — P. 1147-1151.
122. Воловенко Ю.М., Немазаний А.Г., Бабичев Ф.С. // *Докл. АН УССР. Сер. Б.* — 1984. — №3. — С. 33-35.
123. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М., Немазаний А.Г., Тюхтенко С.И. // *Укр. хім. журн.* — 1986. — Т. 52, №5. — С. 506-509.
124. Воловенко Ю.М., Блюмин Е.В. // *ХГС.* — 1998. — №12. — С. 1696-1697.
125. Blyumin E.V., Volovenko Yu.M., Neunhoffer H. et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58, №28. — P. 5733-5740.
126. Nemažany A., Haider N. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34, №2. — P. 397-400.
127. Okuda S. // *Pharm. Bull.* — 1957. — P. 462-467.
128. Abd El Latif F.M., Barsi M.A., Elrady E.A., Hassan M. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1999. — №12. — P. 2953-2974.
129. Shankar R.B., Pews R.G. // *Heterocycles.* — 2000. — Vol. 53, №5. — P. 1151-1154.
130. Hubschwerlen C., Pflieger P., Specklin J.-L. et al. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, №8. — P. 1385-1392.
131. Sraga J., Guerry P., Kompis I. // *Helv. Chim. Acta.* — 1994. — Vol. 77, №4. — P. 1057-1064.
132. Harizi A., Hajjem B., Baccar B. // *Rev. Roum. Chim.* — 1998. — Vol. 43, №1. — P. 35-40.
133. Rahmouni M., Derdour A., Bazureau J.P., Hamelin J. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №26. — P. 4563-4564.
134. Elgemeie G.H., Sood S.A. // *J. Chem. Res. Synop.* — 2001. — №10. — P. 439-441.
135. Badawey E.A.M., Rida S.M., Soliman F.S.G., Kappe T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 1401-1404.
136. Elnagdi M.H., Elfahham H.A., Ghazlan S.A.S., Elgemeie G.E.H. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1982. — №11. — P. 2667-2670.
137. Resnyanskaya E., Tverdokhlebov A.V., Volovenko Y.M. et al. // *Synthesis.* — 2002. — №18. — P. 2717-2724.
138. Nawwar G.A.M., Zaki M.M.E.A., Chabaka L.M. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1993. — Vol. 79, №1-4. — P. 195-206.
140. Смолий О.Б., Музыка Л.В., Чернега А.Н., Драч Б.С. // *ЖОХ.* — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1807-1812.
141. Badawey E.A.M., Rida S.M., Soliman F.S.G., Kappe T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 405-408.
142. Elgemeie G.H., El-Ezbawy S.R., Ali H.A. // *Synth. Commun.* — 2001. — Vol. 31, №22. — P. 3459-3468.
143. Вовк М.В., Лебедь П.С., Чернега А.Н. и др. // *ХГС.* — 2004. — №1. — С. 52-63.
144. Вовк М.В., Лебедь П.С., Сукач В.А., Корнилов М.Ю. // *ЖОрХ.* — 2003. — Т. 39, №12. — С. 1852-1859.
145. Вовк М.В., Лебедь П.С., Пироженко В.В., Цымбал И.Ф. // *ЖОрХ.* — 2004. — Т. 40, №11. — С. 1715-1724.
146. Vovk M.V., Lebed P.S., Yepishev V.I., Pirozhenko V.V. // *ЖОФГ.* — 2004. — Т. 2, №2(6). — С. 20-25.
147. Воловенко Ю.М., Пустовит Ю.М., Бабичев Ф.С. // *Докл. АН УССР Сер. Б.* — 1981. — №2. — С. 44-47.

Надійшла до редакції 07.03.2005 р.