

УДК 547.869 + 547.867 + 547.853

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2,3-ТА 3,4-ДИГІДРО-1,3-АЗИН-4(2)-ОНІВ

В.А.Сукач, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул.Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua*Ключові слова: похідні 2,3(3,4)-дигідро-1,3-азин-4(2)-онів; гетероциклічні сполуки; синтез; гетероциклізація***В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані по методах синтезу 2,3(3,4)-дигідропіримідин-4(2)-онів, 2,3(3,4)-дигідро-1,3-оксазин-4(2)-онів, 2,3(3,4)-дигідро-1,3-тіазин-4(2)-онів та їх конденсованих аналогів.****SYNTHESIS OF 2,3- AND 3,4-DIHYDRO-1,3-AZIN-4(2)-ONES DERIVATIVES**

V.A.Sukach, M.V.Vovk

The literature data concerning the methods of synthesis of 2,3(3,4)dihydropyrimidin-4(2)-ones, 2,3(3,4)dihydro-1,3-oxazin-4(2)-ones, 2,3(3,4)dihydro-1,3-thiazin-4(2)-ones and their fused analogues have been summarized in the review.**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3- И 3,4-ДИГИДРО-1,3-АЗИН-4(2)-ОНОВ**

В.А.Сукач, М.В.Вовк

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза 2,3(3,4)-дигидропиримидин-4(2)-онов-, 1,3-оксазин-4(2)-онов-, 1,3-тиазин-4(2)-онов и их конденсованных аналогов.

Гетероциклічні системи 1,3-азинів (1,3-тіазину, 1,3-оксазину та піримідину) є суттєво важливими в хімії гетероциклічних сполук. На теперішній час розроблена значна кількість способів отримання різноманітних похідних 1,3-азинів, а також їх частково гідрованих та конденсованих аналогів [1]. Для багатьох похідних 2,3-дигідро-1,3-азин-4-онів типу I та структурно ізомерних 3,4-дигідро-1,3-азин-2-онів типу II, які є одними з найбільш поширених та вивчених класів частково гідрованих 1,3-азинів, виявлена висока біоактивність, зросла кількість патентів та біологічних тестів таких сполук як лікарських препаратів (схема 1). У зв'язку з цим їх хімія отримала додатковий стимул для розвитку. Особливу увагу дослідників привертає створення нових та вдосконалення вже відомих методів синтезу цих важливих гетероциклічних сполук, а також пошук ефективних підходів до їх функціоналізації.

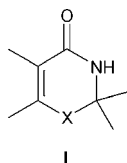
У той же час у літературі відсутні узагальнені та систематизовані відомості про досягнуті результати у цій області гетероциклічної хімії, що спонукало нас детально проаналізувати наявну інформацію і подати її у вигляді тематичного огляду, підрозділи якого класифіковані за типом хімічних

реакцій, а матеріал подається в порядку збільшення порядкового номера гетероатома основного циклу.

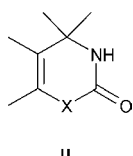
1. Синтез 2,3-дигідро-1,3-азин-4-онів та їх конденсованих аналогів**1.1. Взаємодія 2-аміно(гідрокси, меркапто)бензамідів та їх гетероциклічних аналогів з альдегідами та кетонами**

Взаємодія 2-аміно(гідрокси, меркапто)бензамідів 1 та їх гетероциклічних аналогів з альдегідами та кетонами є найпоширенішим методом синтезу конденсованих 2,3-дигідроазин-4-онів типу 2 (схема 2).

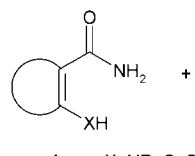
Для одержання похідних 2,3-дигідроксиазолін-4-ону, 2,3-дигідробензоксазин-4-ону та 2,3-дигідробензотіазин-4-ону виходять з відповідних антраніламідів, саліциламідів та тіосаліциламідів. Застосування інших карбо- або гетероциклічних 2-аміно(гідрокси, меркапто)карбоксамідів дає конденсовані гетероциклічні системи з ядром 2,3-дигідроазин-4-ону. У реакцію вводились монофункціональні альдегіди та кетони, їх функціоналізовані похідні, а також різноманітні синтетичні еквіваленти (ацеталі, тіоамінали, алкілідендігалогеніди тощо). Циклоконденсації зазначеного типу відбуваються при нагріванні, найчастіше в при-



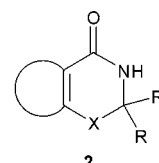
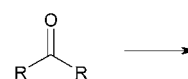
X=S, O, NR



II



1 X=NR, O, S



2

Схема 1

Схема 2

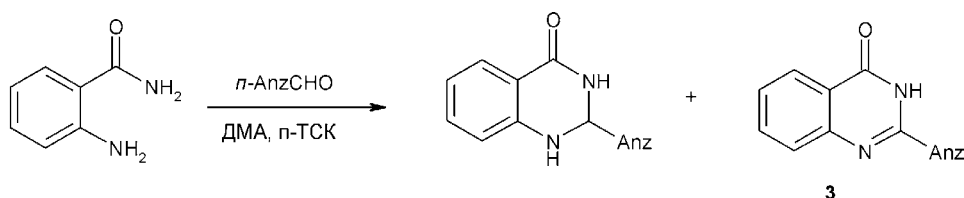


Схема 3

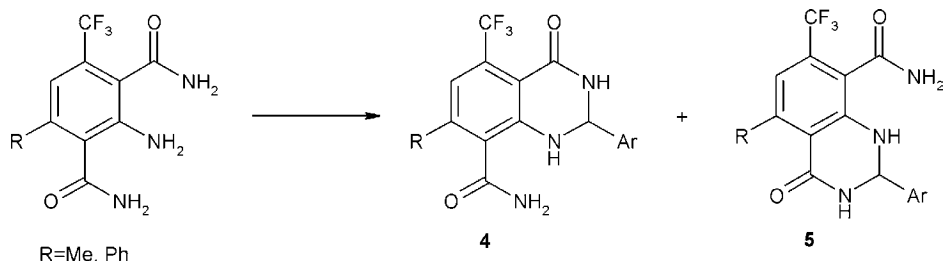


Схема 4

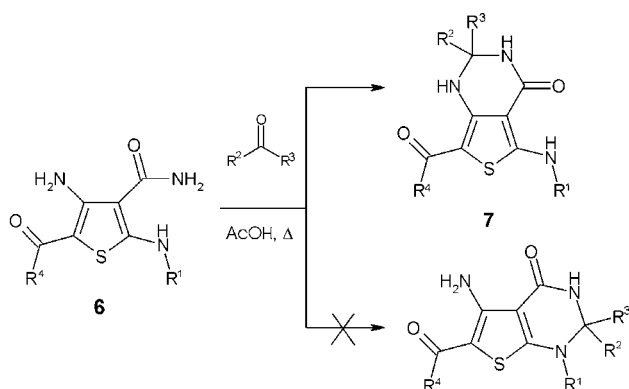


Схема 5

сутності кислотних або основних катализаторів і тому були класифіковані в даному підрозділі у відповідності до умов перебігу реакцій.

1.1.1. Конденсація в кислотних умовах

Синтез найпростіших представників 2-заміснених 2,3-дигідрохіназолін-4-онів та інших гетероциклічних систем з ядром 2,3-дигідропримідин-4(1H)-ону як сполук, схильних інгібувати поділ клітин [2] та проявляти високу антигіпертензивну активність [3], вперше був здійснений в 1967 р. Спосіб їх одержання полягав у конденсації 2-амінобензамідів або їх гетероциклічних аналогів (амі-

нотіофенкарбоксамідів) з карбонільними сполуками в кислотних умовах. Як катализатори знайшли застосування мінеральні кислоти [4-7], *p*-толуолсульфо кислота (*p*-ТСК) [8-16], кислоти Льюїса (ZnCl_2) [17-19] та оцтова кислота, що одночасно виконувала роль розчинника [20-27]. Як побічний процес спостерігалось дегідрогенування до хіназолінону типу 3, що відбувалось у диметилацетаміді в присутності *p*-ТСК [14] (схема 3).

При можливості альтернативних варіантів перебігу реакції, як правило, утворюються суміші регіоізомерів, наприклад, 4 та 5 [23] (схема 4).

У молекулах тіофенів 6 наявні дві аміногрупи, тому при взаємодії з альдегідами та кетонами не виключалась можливість утворення структур як тієно[3,4-*d*]піримідинового, так і тієно[2,3-*d*]піримідинового типів. Встановлено, що в даній конденсації з високими виходами утворюються виключно 2,3-дигідротієно[3,4-*d*]піримідин-4(1H)-они 7 [28] (схема 5).

Циклоконденсація саліциламідів з альдегідами та кетонами з метою синтезу 2,3-дигідробензоксазин-4-онів детально вивчалась Г.Е.Цауггом, який запропонував три варіанти проведення реакції в кислотних умовах: HCl в EtOH ; H_2SO_4 в CHCl_3 з азеотропною відгонкою води; нагрівання без роз-

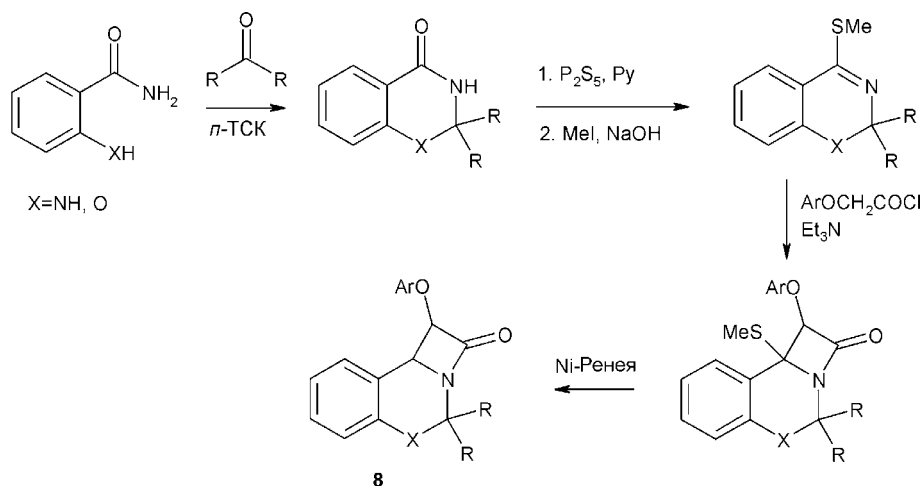


Схема 6

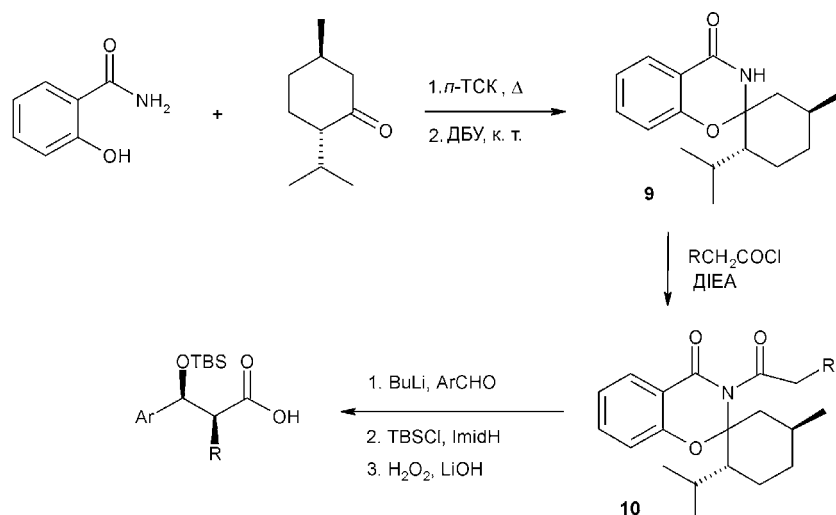


Схема 7

чинника [29, 30]. Деякі сполуки цього типу проявляють, подібно до саліциламиду, анагетичну дію. Розроблені методи дали можливість отримати оксо- та азааналоги цефалоспоринового антибіотика дегіацефаму 8 [9] (схема 6).

Для синтезу важкодоступних 2-галогеналкілзаміщених дигідробензоксазінонів були використані ацеталі відповідних альдегідів і кетонів у безводних умовах [31].

Хіральні сполуки ряду 2,3-дигідробензоксазін-4-ону типу 9 отримували для подальшого застосування в синтезі оптично активного інтермедиату тіеноміцинового антибіотика, а також для проведення енантіоселективної альдольної конденсації альдегідів та 3N-ацилбензоксазину 10 (схема 7). В обох підходах гетероциклічний фрагмент був використаний для успішного створення нового асиметричного центру з високою селективністю [32, 33].

Одним із зручних методів одержання конденсованих 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4-онових систем є конденсація відповідних 2-меркаптокарбоксамідів (тіосаліциламідів, меркаптопіридинкарбоксамідів та інших сполук) з різноманітними альдегідами та кетонами в присутності кислот [34-37]. Зокрема, низькотоксична сполука 11, що проявляє проти-запальну дію, була отримана з виходом 86% циклізацією ваніліну з тіосаліциламідом [37] (схема 8).

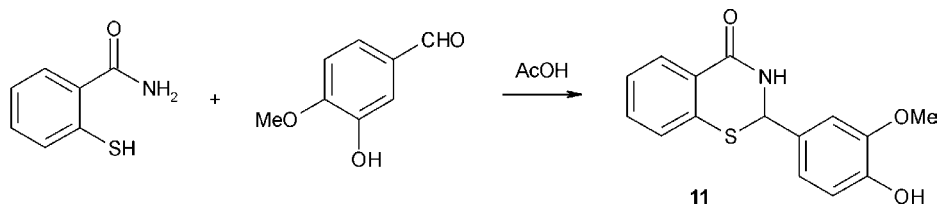


Схема 8

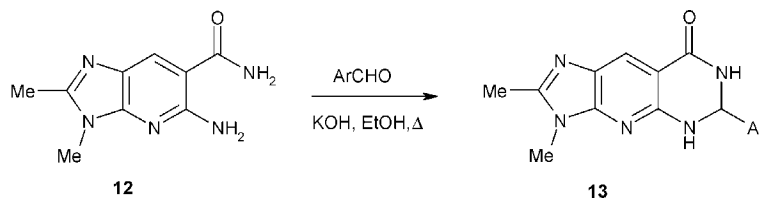


Схема 9

1.1.2. Реакції, що каталізуються основами

Альтернативними умовами здійснення циклоконденсації сполук 1 з альдегідами та кетонами є нагрівання в присутності основних каталізаторів — вторинних аліфатичних амінів [38-41], гідроксиду [42-44] або ацетату натрію [45]. Використання сильних основ покращує виходи цільових продуктів типу 2 і дозволяє значно розширити ряд їх доступних представників [41]. У цих умовах, зокрема, була зrealізована конденсація гетероциклічного аміноаміду 12 з ароматичними альдегідами [44] і синтезовані конденсовані системи 13 (схема 9).

1.1.3. Термічна конденсація

Термічну конденсацію, як правило, проводять без розчинника в діапазоні температур 140-180°C або при нагріванні в диглімі [46-48]. Цим методом, наприклад, отримані похідні дигідропіридинопіримідину 14 з вираженим діуретичними властивостями [49, 50] (схема 10).

Реакції сполук 1 з α-кетокислотами та гліоксиловою кислотою є автокаталітичними і перебігають при нижчих температурах [51]. Так, антіраніламід при 120°C конденсується до 2,3-дигідрохіназолінонів 15, але в присутності КОН утворюється бензодіазепін 16 або декарбоксілюваний продукт 17 [52] (схема 11).

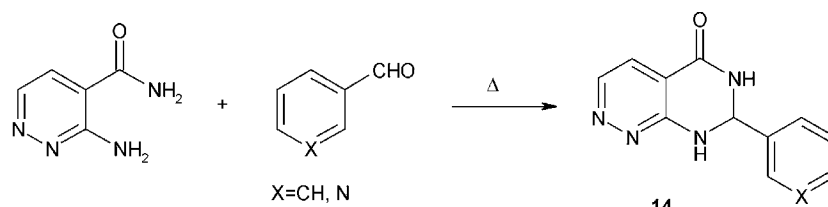


Схема 10

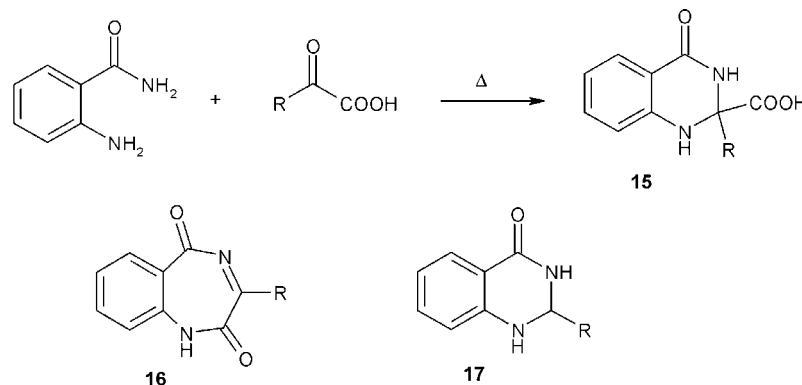


Схема 11

При нагріванні в діоксані антраніламідів з трифторпіруватною кислотою також відбувається замикання в семичленний цикл, однак саліциламід дає 2-трифторметил-2,3-дигідробензоксазин [53].

1.1.4. Внутрішньомолекулярна конденсація альдмінів

Застосування низькокиплячого розчинника або недостатньо висока температура при взаємодії антраніламідів з альдегідами часто приводить до утворення альдмінів типу 18, які в подальшому можуть бути перетворені на дигідріназолінони 19 [46,47,54] нагріванням в етанолі або в ДМСО [55] (схема 12). Явища кільцево-ланцюгової таутомерії в таких системах не спостерігаються.

1.2. Реакції похідних 2-аміно(гідрокси, меркапто)акриламідів з альдегідами та кетонами

Неконденсовані 2,3-дигідропіримідин-4(1H)-они 20 та 21 утворюються циклоконденсацією кар-

бонільних сполук з похідними 2-аміноакриламідів 22 [56] та β -кетоамідів 23 у присутності аміаку або первинного аміну [57, 58] (схема 13).

Аналогічно, виходячи з відповідних 2-гідрокси (меркапто)акриламідів 24 та 25 були синтезовані деякі представники неконденсованих 2,3-дигідро-1,3-оксазин-4-онів 26 [59] та 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4-онів 27 з виходами 63-77% [60] (схема 14).

Слід зазначити, що наведені перетворення є досить чутливими до структури вихідних субстратів та карбонільної компоненти, що значно обмежує набір доступних цим методом неконденсованих 2,3-дигідро-1,3-азинонів. При використанні в реакції з ацетальдегідом, бензальдегідом та ацетоном спорідненої сполуки — 2-меркапто-2-феніламіно-1-ціанакриламід — будова продуктів не була однозначно з'ясована. Зокрема, Г.Гоердлером була запропонована структура 2,3-дигідро-

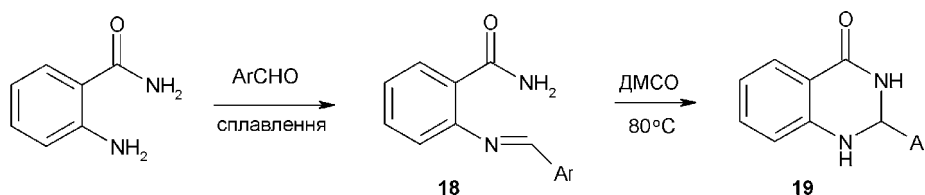


Схема 12

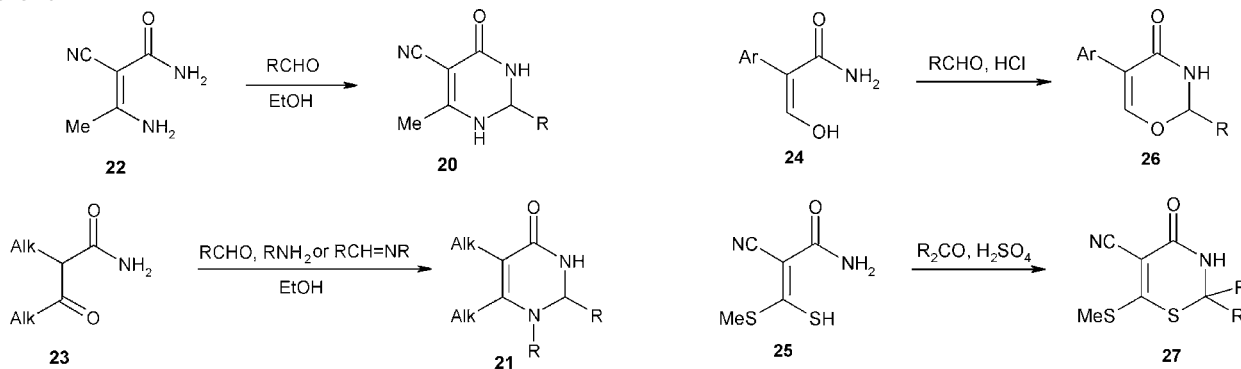


Схема 13

Схема 14

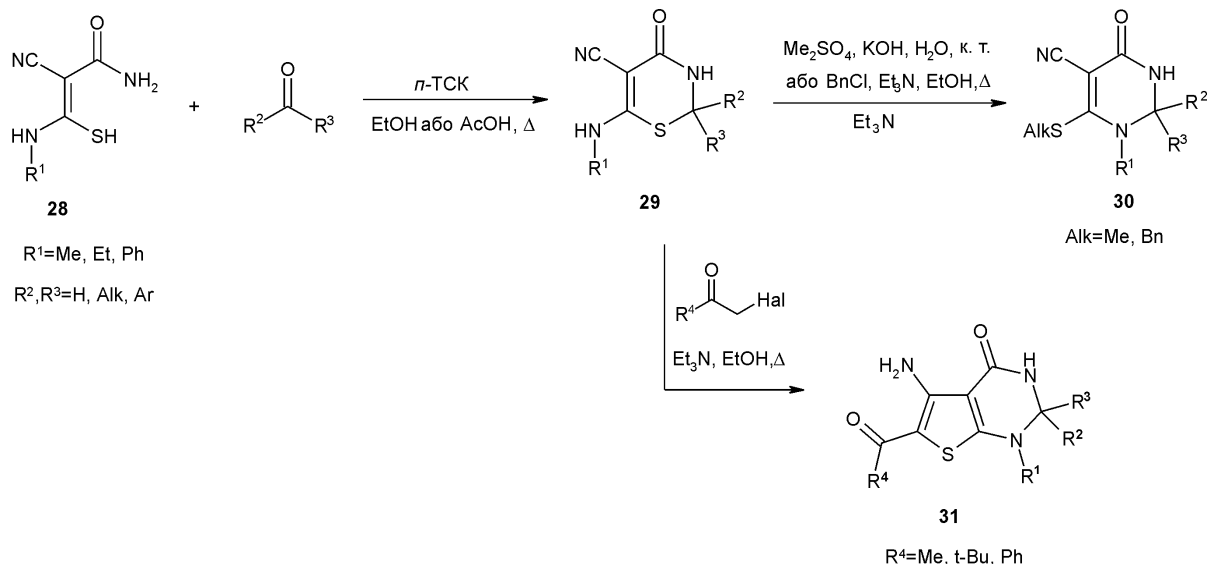


Схема 15

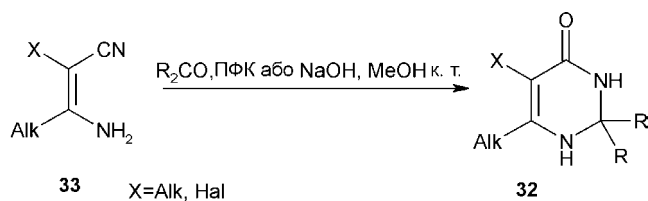
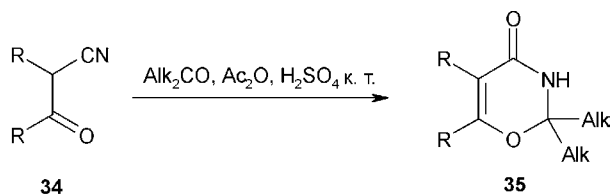


Схема 16



R=H, Alk, Ar, CO₂Et

Схема 17

піримідин-4(1H)-ону, але повністю не виключалась і альтернативна структура 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-ону [61].

Тільки нещодавно було встановлено, що 2-аміноакриламиди 28 реагують з широким набором карбонільних сполук у присутності каталітичної кількості *p*-ТСК і з добрими виходами дають

2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-они 29. Доведено, що при алкілуванні останніх у присутності основи відбувається рециклізація тіазинового циклу до піримідинового, внаслідок чого з високими виходами одержують 2,3-дигідропіримідин-4(1H)-они 30. Використання в даній реакції 1-галогенкетонів приводить до утворення поліфункціональних конденсованих систем — 2,3-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-4(1H)-онів 31 [62, 63] (схема 15).

1.3. Конденсації карбонільних сполук з 2-аміно(гідрокси)-бензонітрилами та 2-аміно(гідрокси, меркапто)акрилонітрилами

2-Аміно(гідрокси)бензонітрили та 2-аміно(гідрокси)акрилонітрили в кислотних або лужних умовах також можуть виступати субстратами для синтезу частково гідрованих азинових гетероциклів. Так, 2,3-дигідропіримідини 32 легко отримують з аміноакрилонітрилів або їх карбоанельованих похідних 33 [64, 65] (схема 16).

β-Кетонітрили 34 конденсуються з циклічними і нециклічними кетонами в сильно кислотних умовах з утворенням дигідрооксазинових 35 (схема 17). Ключовою стадією реакції є нуклеофільна атака атома нітрогену нітрильної групи на карбонільну групу кетону [66].

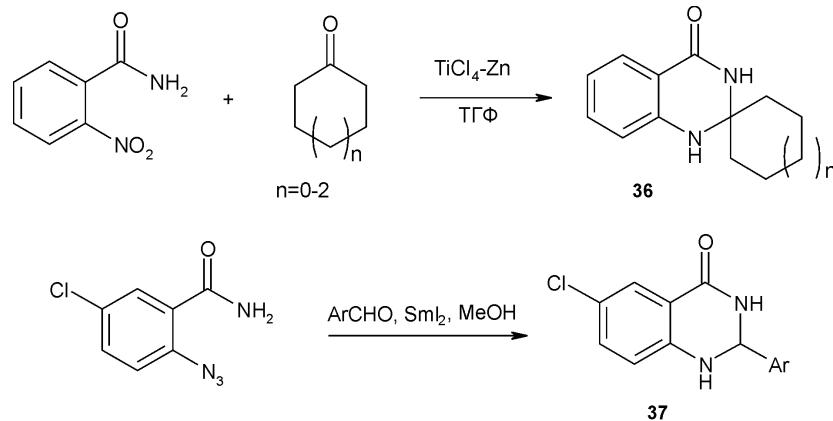


Схема 18

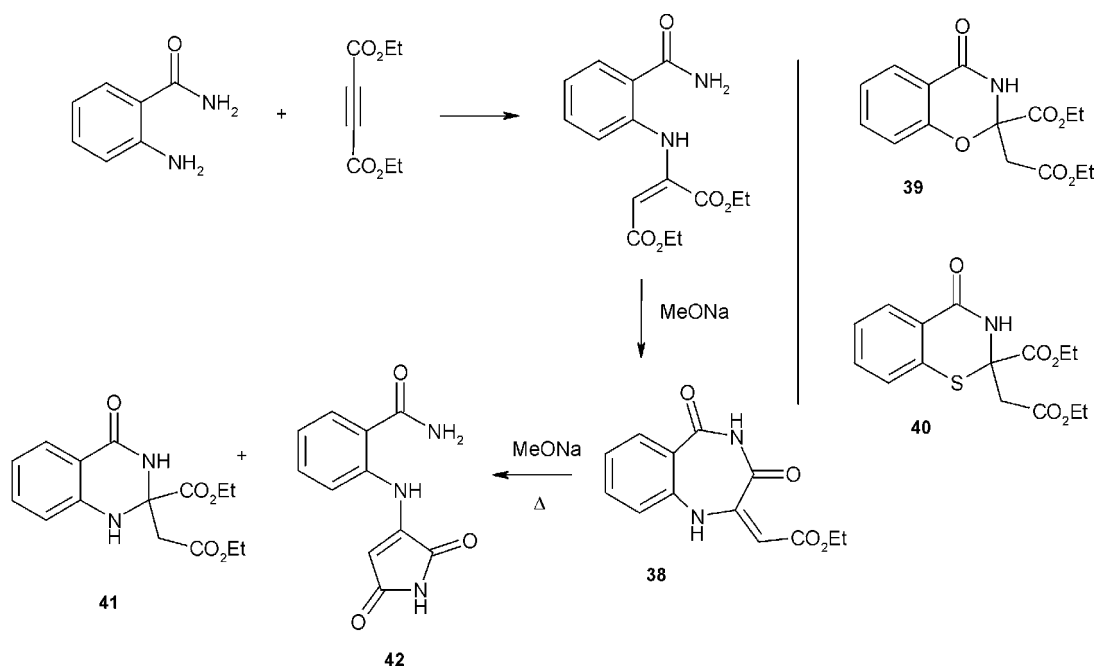


Схема 19

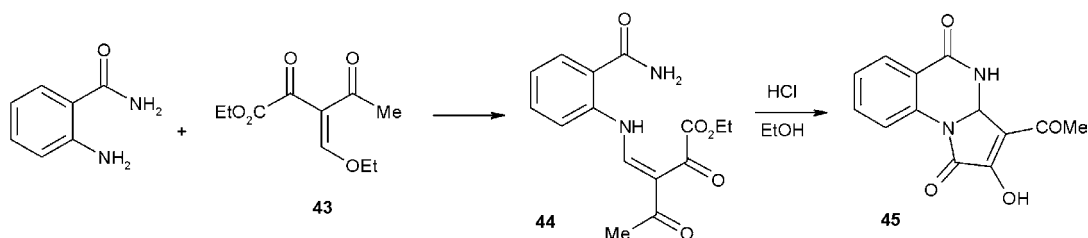


Схема 20

Одержані таким методом сполуки типу 35 використані для повного синтезу антибіотика метилкарбоненему [67].

1.4. Взаємодія 2-нітро(азидо)бензамідів з альдегідами та кетонами в присутності відновлюючих реагентів

2,3-Дигідрохіназолони 36 та 37 були синтезовані відновлювальною циклізацією орто-нітро(азидо)бензамідів низьковалентними солями самарію та титану [68, 69] (схема 18).

1.5. Приєднання електронodefіцитних алкенів та алкінів до 2-аміно(гідрокси, меркапто)бензамідів

Адукти ацетилендикарбоксилату з антраніламідом, саліциламідом та тіосаліциламідом під дією основи циклізуються у відповідні похідні дигідробензодіазепіну 38, дигідробензоксазину 39 та дигідробензотіазину 40. Характерно, що при кип'ятінні в присутності MeONa сполука 38 перегрупується в суміш дигідрохіназолінону 41 та малейніміду 42 [70-72] (схема 19).

Антраніламід реагує з етоксиметилацетилпіруватом 43 з утворенням продукту заміщення 44, який при дії HCl в EtOH циклізується в піроло[1,2-а]бензохіназолінон 45 (схема 20). Аналогічні перетворення здійснені за участю амінокарбонксамідних похідних піридину та піразолу [73].

1.6. Відновлення 1,3-азин-4-онів

Ще одним зручним методом отримання 2,3-дигідропохідних-1,3-азин-4-онів є відновлення 1,3-азин-4-онів. Хіназолін-4(3Н)-они реагують з борогідридом натрію в метанолі і дають відповідні 2,3-гідровані системи [39, 74, 75]. Діастереоселективне борогідридне відновлення 5Н-ізохіно[2,3-а]хіназолін-5-онів 46 приводить до еритро-ізомеру тетрагідро-5Н-ізохіно[2,3-а]хіназолін-5-ону 47 [76] (схема 21).

У випадку естерів хіназолінонкарбонових кислот типу 48 літійалюмогідрид поряд з піримідиновим циклом відновлює складноестерну групу до гідроксиметильної і дає 2-гідроксиметил-2,3-дигідрохіназолін-4-он 49 [77] (схема 22).

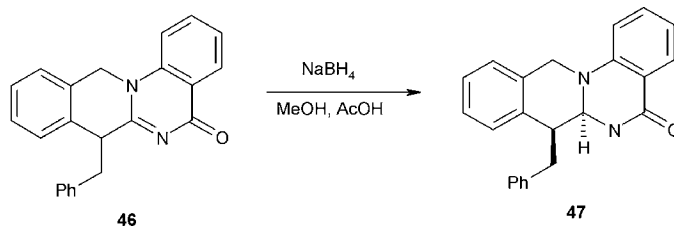


Схема 21

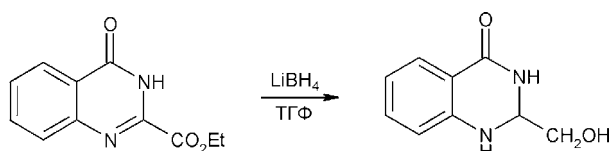


Схема 22

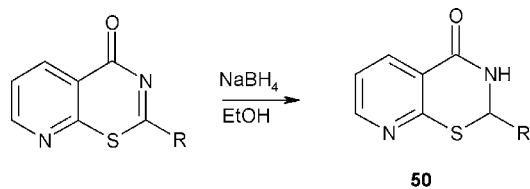


Схема 23

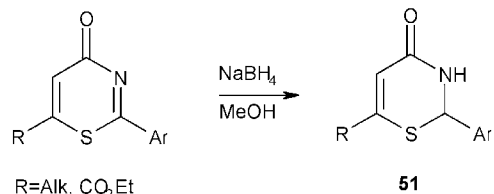


Схема 24

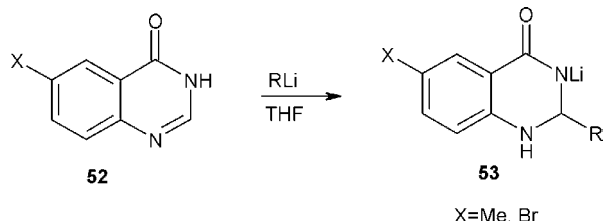


Схема 25

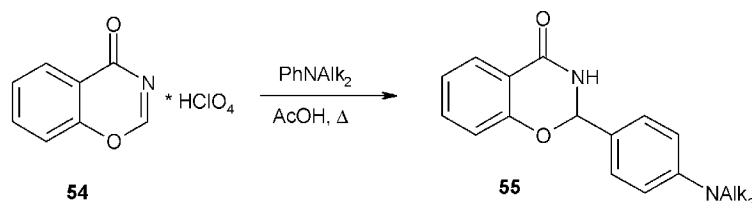


Схема 26

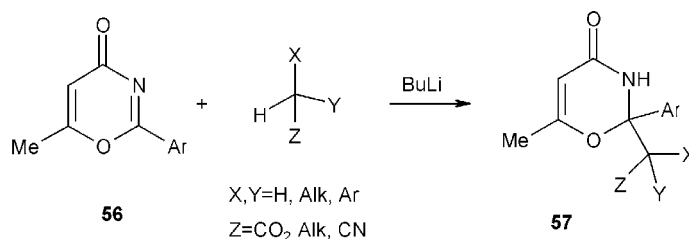
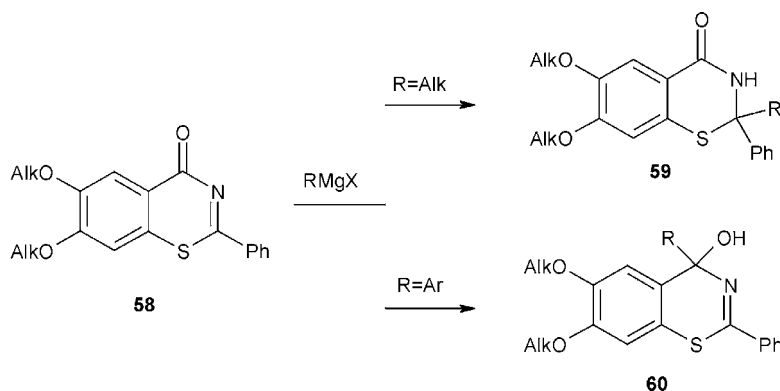


Схема 27



У ряду тіазинонів реакція відновлення знайшла застосування для синтезу похідних дигідропіридо-тіазину 50 та дигідротіазину 51 [78-80] (схема 23).

1.7. Приєднання C-нуклеофільних реагентів до 1,3-азин-4-онів

Реакції літійорганічних сполук з хіназолінонами 52 за рахунок приєднання карбаніона до електрофільного зв'язку C=N гетероциклу приводять до 2,3-дигідропохідних хіназолінонів 53 [81, 82] (схема 24).

Нагріванням в оцтовій кислоті перхлоратів 1,3-бензоксазин-4-онію 54 з N,N-діалкіланілінами, що виступають як C-нуклеофільні арилюючі реагенти, отримані 2,3-дигідро-2-(N,N-діалкіламінофеніл)бензоксазинони 55 [83] (схема 25).

Приєднання енолятів карбаніонів лактонів та нітрилів до 1,3-оксазин-4-онів 56 з високими виходами дає дигідроксазинони 57 [84] (схема 26).

Реакція 1,3-бензотіазин-4-онів 58 з реактивами Гриньяра RMgX у залежності від природи замісника R може проходити у двох напрямках з утворенням продуктів приєднання по зв'язку C=N 59, або по карбонільній групі 60 [85, 86] (схема 27).

1.8. Циклоконденсації за участю 1-хлоралкілізоціанатів та похідних N-алкіліденкарбамінової кислоти

Метод циклоконденсації 1,3-C,N-, C,O- та C,S-бі-нуклеофільних реагентів з 1-хлоралкілізоціанатами та похідними N-алкіліденкарбамінової кислоти виявився напоручд ефективним для синтезу

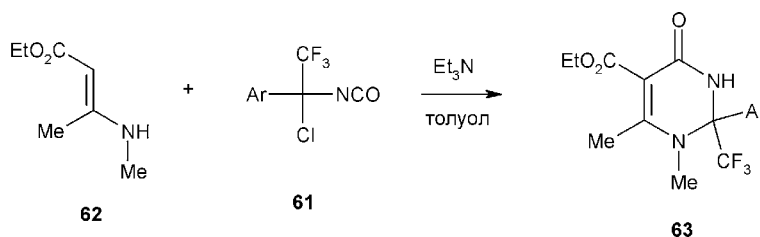


Схема 28

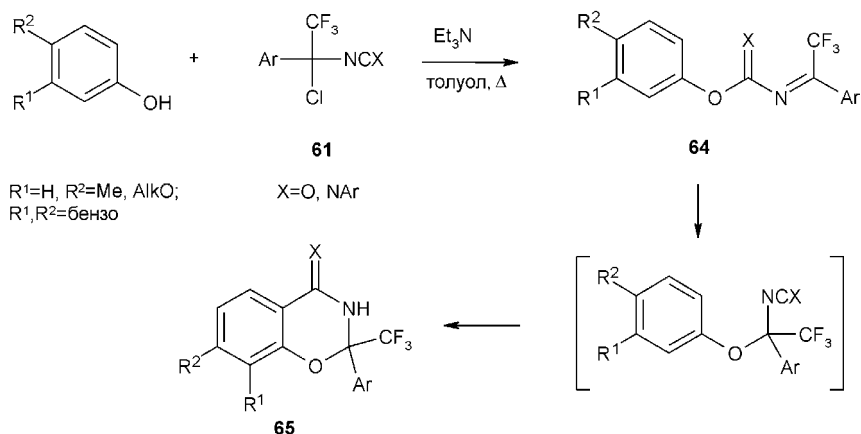


Схема 29

важкодоступних представників функціонально заміщених дигідроазинонів. Зокрема, 1-арил-2,2,2-трифтор-1-хлоретилоізюанати 61 взаємодіють з етиловим естером N-метил-2-амінокротонової кислоти 62 у присутності триетиламіну з утворенням 2,3-дигідропіримідин-4(1H)-онів 63 [87] (схема 28).

Для синтезу карбоанельованих 2,3-дигідрооксазинонів у реакцію з ізоціанатами 61 вводились циклічні 1,3-дикетони [88] та 3-алкоксифеноли. В останньому випадку проходить термічна ізомеризація N-алкіліденкарбаматів 64 до 1-арилоксиалкілізоціанатів, які далі циклізуються в 2,3-дигідробензо[1,3]оксазин-4-они 65 [89-91] (схема 29). Аналогічне перетворення спостерігалось у випадку N-алкіліден-О-нафтилкарбаматів [92].

Взаємодія відносно легкодоступних 1-хлорбензилоізюанатів 66 з N,N-дизаміщеними ціантоацетамидами 67 при нагріванні в розчині дихлорометану приводить до утворення важкодоступних

іншими методами 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4-онів 68 з виходами 31-52% [93] (схема 30). Трифторометилвомісні ізоціанати 61 дають суміші тіазинів 69 та нециклічних 2-арил-3,3,3-трифлоротиокротонамідів 70.

1.9. Перегрупування п'ятичленних гетероциклів та реакції розширення циклу

Діалкіліндазолони 71 ізомеризуються до 2,3-дигідрохіназолонів 72 внаслідок депротонування сильною основою бензильного замісника, гетеролітичного розриву зв'язку N-N та подальшої внутрішньомолекулярної циклізації активованого ациліміну 73 в шестичленний цикл [94] (схема 31).

Аналогічний процес відбувається при алкілюванні 3-гідроксиізоксазолів та 3-гідроксибензизоксазолів 74. У залежності від напрямку атаки алкілюючого реагента, що може здійснюватись як на атом кисню гідроксильної групи, так і на ендочиклічний атом азоту, утворюються або продукти

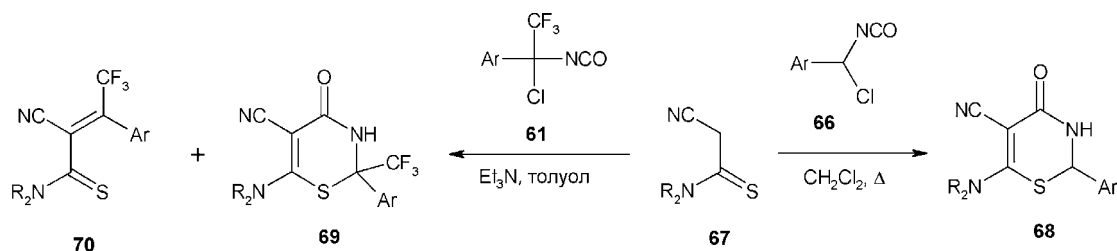


Схема 30

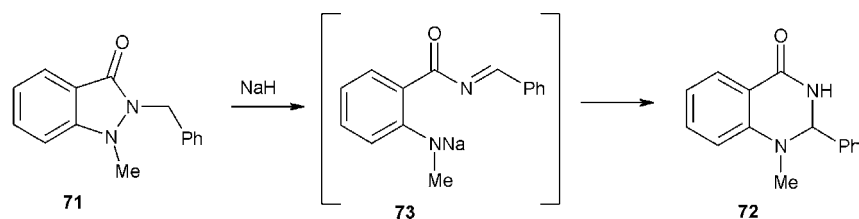


Схема 31

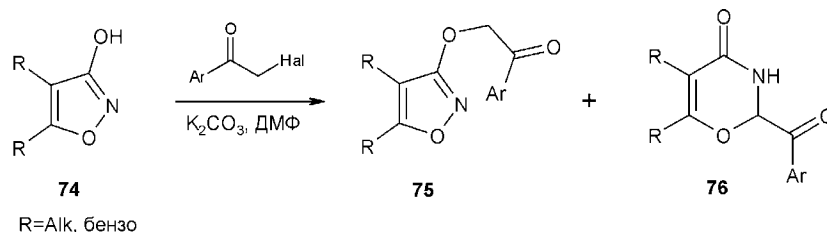


Схема 32

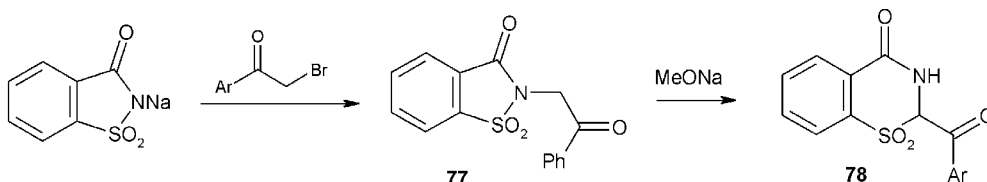


Схема 33

O-алкілювання 75, або продукти перегрупування 76 [95] (схема 32).

Для N-заміщених похідних сахарину 77 також описані реакції розширення циклу з утворенням бензотіазинонів 78, що каталізуються метилатом натрію [96, 97] (схема 33).

Амін 79, отриманий у декілька стадій з пеніциліну, є нестабільною речовиною і при дії триетиламіну легко перегрупується у функціоналізований оксазинон 80. При цьому утворення проміжного ациліміну 81 відбувається незвично — внаслідок 1,4-елімінування бромоводню [98] (схема 34).

1.10. Інші методи синтезу

Окиснювальним дикарбоксилюванням тетрагідропіримідонон 82, отриманого з аспарагіну в дві стадії, вдалося синтезувати хіральний дигідропіримідон 83, який знайшов застосування як субстрат для проведення асиметричного кон'югованого приєднання арилїодидів до подвійного зв'язку за методом Хека з метою одержання енантімерно чистих β-аміно-β-арилпропіонових кислот 84 [99-101] (схема 35).

Калієво-алюмінієві галуни є ефективними каталізаторами трикомпонентної конденсації ізотопного ангідриду, ароматичних альдегідів та солей

амонію, яка супроводжується утворенням 2-заміщених 2,3-дигідрохіназолінонів 85 [102] (схема 36).

2-Етил-2-метил-2,3-дигідрохіназолінон 86 при дії надлишку ацетону в присутності кислотних каталізаторів зазнає рециклізації до 2,2-диметилпохідної 87 [103] (схема 37).

2. Синтез 3,4-дигідро-1,3-азин-2-онів

2.1. Реакція Біджинеллі та її модифікації

Трикомпонентна конденсація СН-кислотних карбонільних сполук, альдегідів та сечовини в кислотних умовах з утворенням функціоналізованих 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів 88 вперше здійснена в 1893 р. італійським хіміком П.Біджинеллі [104, 105] і з тих пір відома під його іменем (схема 38).

Хімія сполук типу 88 інтенсивно розвивається в останні десятиліття. Тільки за період 2000-2006 рр. у літературі з'явилось близько 100 публікацій, в яких описується реакція між ацетоацетовим ефіром, ароматичними альдегідами та сечовиною. Значна зацікавленість дослідників названими сполуками обумовлена широким спектром їх біологічної активності — антивірусної, протипухлинної, антибактеріальної та протизапальної [106]. Інтенсивний пошук лікарських засобів виявив серед представників дигідропіримідонів 88

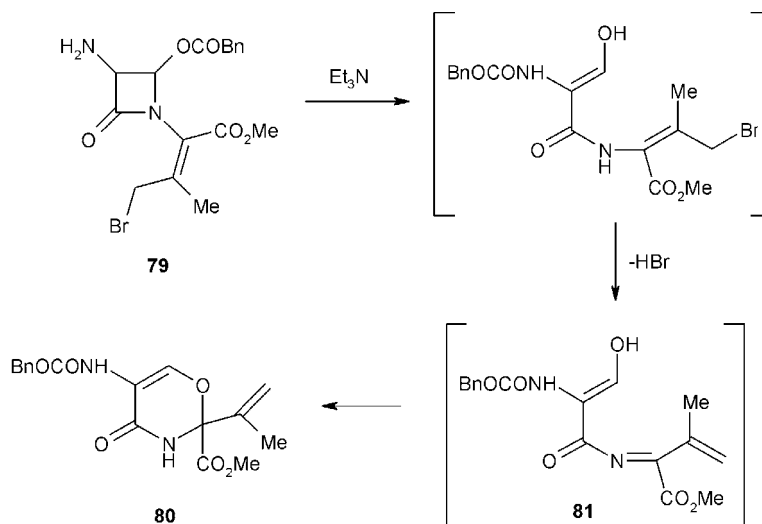


Схема 34

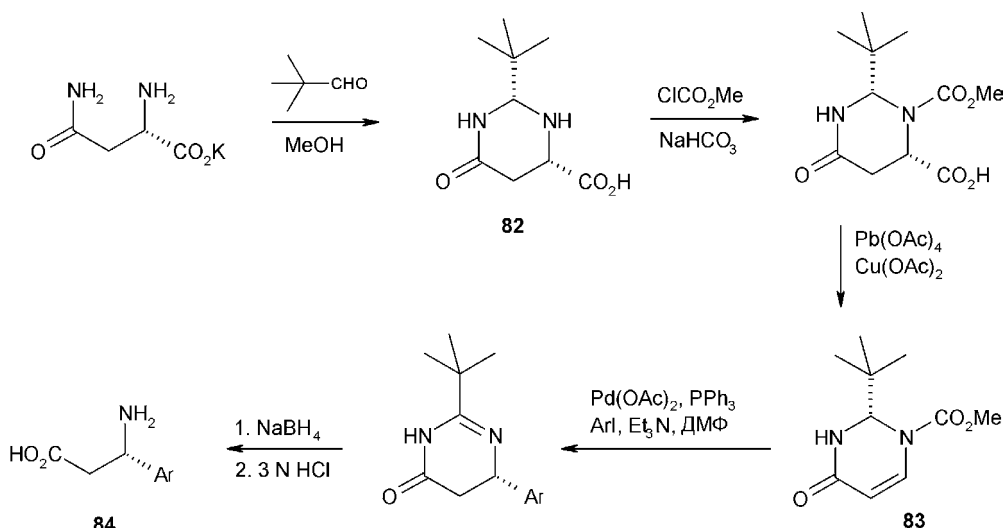


Схема 35

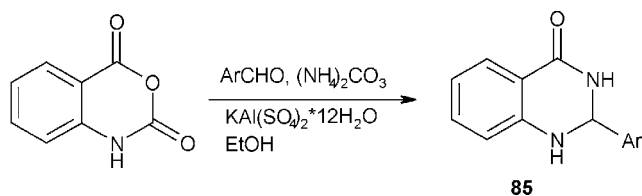


Схема 36

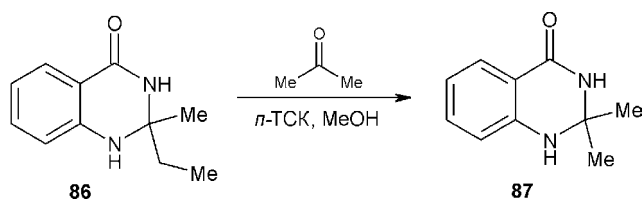
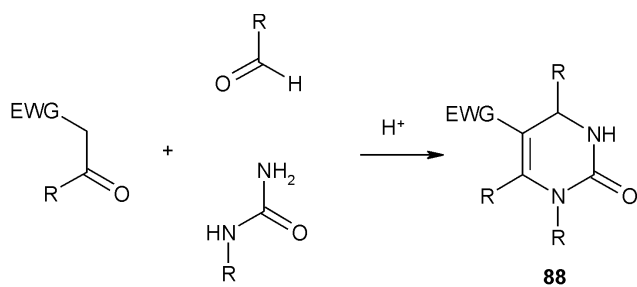
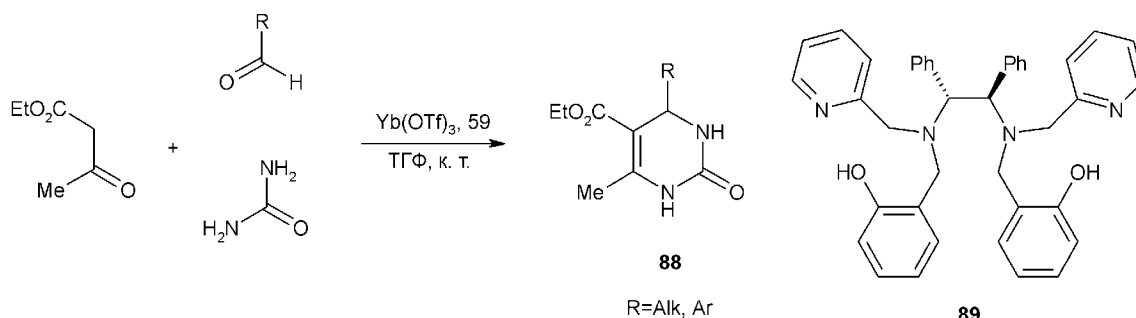


Схема 37



R=H, Alk, Ar, Heter
EWG= електронпоакцепторна група

Схема 38



R=Alk, Ar

Схема 39

ефективні блокатори кальцієвих каналів, антигіпертензивні агенти, антагоністи α_{1a} -рецептора та нейропептиду Y (NPY) [107, 108].

Детальні огляди літератури, присвячені хімії 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів, нещодавно опубліковані О.Каппе [109-111], засвідчують, що на теперішній час реакція Біджинелі залишається головним та найзручнішим методом їх синтезу. В останні роки вона була значно вдосконалена застосуванням як каталізаторів нових ефективних кислот Льюїса [112, 113], а також мікрохвильових [114, 115], твердофазних та фторофазних технологій [116, 117]. Окрім традиційної трикомпонентної конденсації, до недавнього часу існувало тільки два реально значимих підходи до сполук 88, розроблених К.Атвальдом та А.Шуталевим.

2.1.1. Класичний варіант реакції Біджинелі

Предметом даного підрозділу є розгляд декількох праць, які з'явилися в літературі наприкінці 2005 та впродовж 2006 рр. і застосовуються для синтезу 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів за класичною схемою проведення реакції Біджинелі. Перший високоенантіоселективний варіант цієї реакції продемонстрований групою китайських учених, які застосували новий каталізатор на основі комплексу трифлату ітербію з хіральним гексодентатним лігандом 89 [118] (схема 39).

Знайдені експериментальні умови дозволили отримати різноманітні заміщені дигідропіримідини,

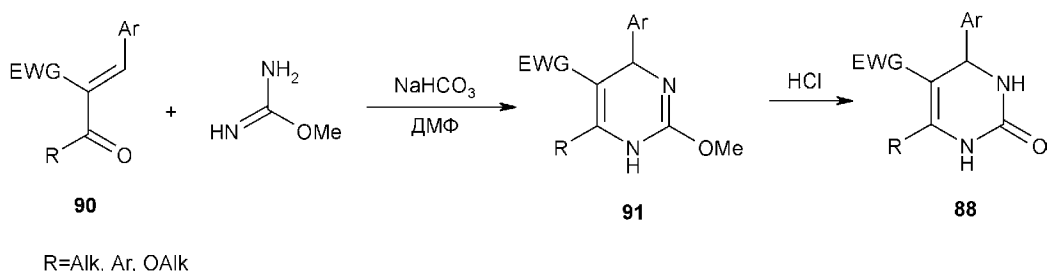


Схема 40

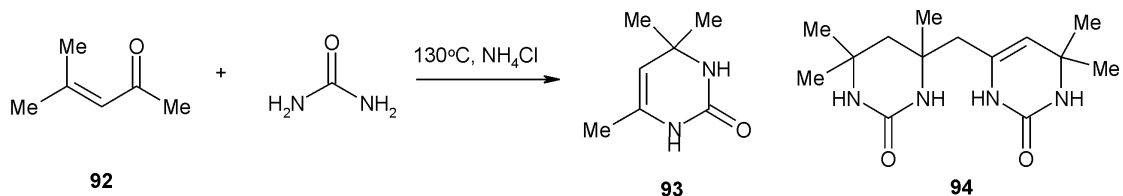


Схема 41

в тому числі і фармацевтично перспективні з високими виходами та оптичною чистотою до 99%.

Для розробки простого та екологічно чистого методу синтезу дигідропіримідонів запропоновано використання гетерополікислот типу $H_{8-x}[XM_{12}O_{40}]$ (де: $X=P$ або Si , $x=4$ або 5 , $M=Mo^{6+}$ або W^{6+}). Впровадження цих каталізаторів продиктоване їх більшою активністю у порівнянні з мінеральними кислотами та іншими відомими кислотними системами і що найбільш важливо — безпечністю для навколишнього середовища [119].

Конденсація Біджинеллі однією з перших була випробувана у високотехнологічному мікрореакторному твердофазному варіанті, що дозволяє подолати технологічний бар'єр між комбінаторним синтезом та біологічним скринінгом [120].

2.1.2. Модифікація К.Атвальда та конденсації α,β -ненасичених карбонільних сполук із сечовиною

У модифікованому варіанті реакції Біджинеллі, запропонованому К.Атвальдом [121], енон типу 90, утворений в результаті конденсації Кньовенегеля між СН-кислотою компонентою та альдегідом, на першій стадії реагує з О-метилізосечовиною у практично нейтральних умовах з утворен-

ням похідних 91, подальший кислотний гідроліз яких приводить до цільових продуктів 88 (схема 40).

Детальне дослідження конденсації мезитилоксиду 92 з сечовиною дозволило австралійським хімікам знайти умови селективного утворення дигідропіримідинону 93, оскільки раніше повідомлялось про виділення суміші продуктів з переважним вмістом сполуки 94 [122] (схема 41).

Використання в даному методі відносно складних вінілкетонів робить доступними інші конденсовані карбо- та гетероциклічні системи з ядром 3,4-дигідропіримідину, наприклад, 95 (схема 42). Такі реакції каталізуються як кислотами, так і основами, а окрім того можуть здійснюватися в умовах мікрохвильового опромінення [123-125].

2.1.3. Синтез А.Шуталева та приєднання активованих імінів до 1,3-дикарбонільних сполук і енамів

Метод, описаний А.Шуталевим, базується на конденсації доступних α -тозилзаміщених сечовин 96 з дикарбонільними сполуками. Проміжні тетрагідропіримідони 97 не виділяються і відразу ж дегідратуються під дією кислоти в дигідропіримідину 88 [126] (схема 43).

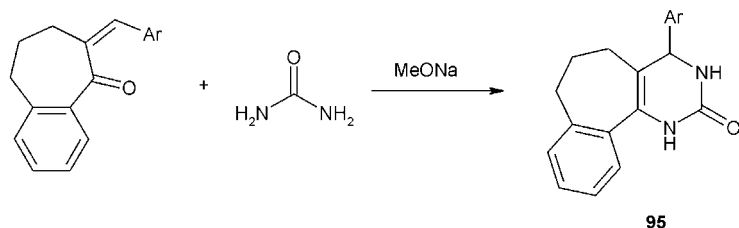


Схема 42

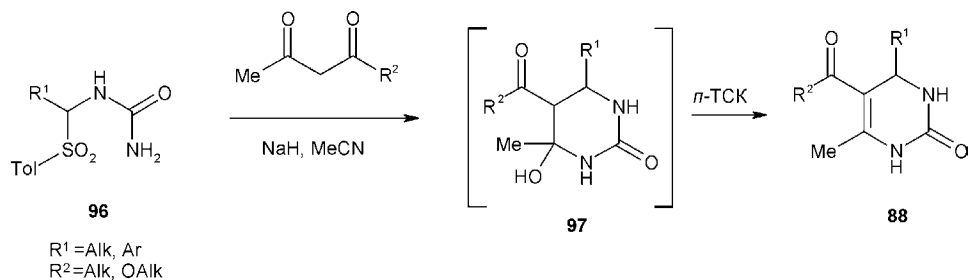


Схема 43

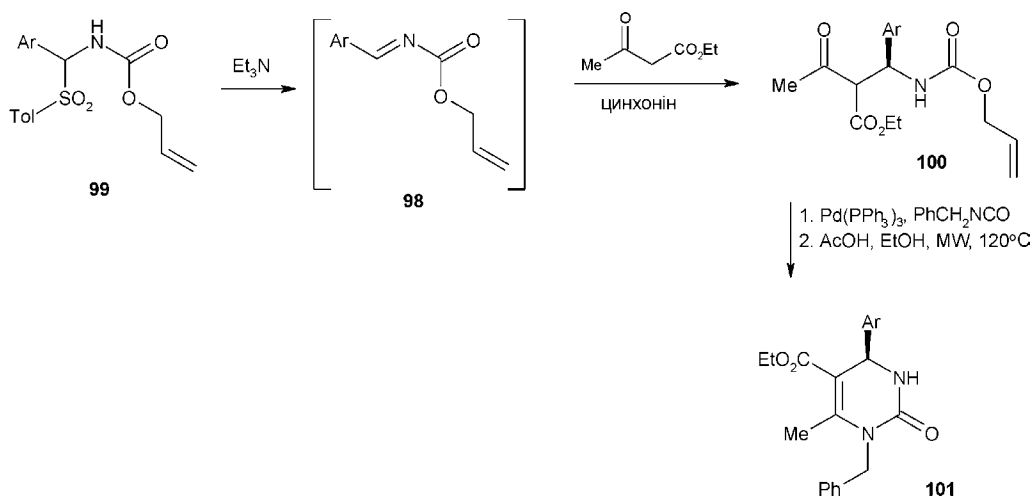


Схема 44

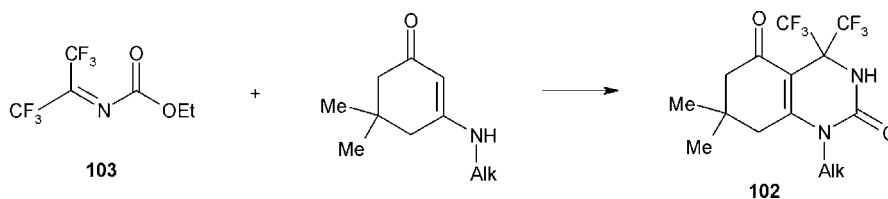


Схема 45

Активовані ациліміни 98, що генеруються *in situ* з відповідних α -тозилуретанів 99, реагують з β -кетоестерами за схемою реакції Манніха в присутності алкалоїдів цинхоніни і дають продукти 100 з високою оптичною чистотою. Останні можуть бути перетворені на 1-бензидигідропіримідини 101 в декілька стадій із збереженням конфігурації асиметричного центру [127] (схема 44).

Нещодавно [128] опублікований спосіб синтезу конденсованих 3,4-дигідропіримідинів з трифторметильними групами в діазиніумовому ядрі 102, який базується на взаємодії високоелектрофільного етоксикарбоніліміну гексафторацетону 103 з циклічними енамінонами (схема 45).

2.2. Циклоконденсація *N*-арилсечовин та *N*-арилуретанів з альдегідами та кетонами

Сполуки ряду 3,4-дигідроспірохіназолінонів 104 є селективними інгібіторами фосфодіестерази 7

(PDE7). Їх синтез здійснено за допомогою модифікованої реакції Пікте-Шпенглера — конденсацією арилсечовин 105 та циклічних кетонів у поліфосфорній кислоті при 100°C [129] (схема 46).

Аналогічний підхід застосовано для отримання 1-алкіл- та 1-поліфторалкілзаміщених 3,4-дигідрохіназолінонів, які проявляють анагетичну та антифлогістичну активність [130-132].

2.3. Реакції за участю 1,3-діамінозаміщених сполук та 2-аміно(гідрокси)-кетонів з похідними вугільної кислоти та сечовиною

2-Амінобензгідрилсечовини 106 відносно легко циклізуються в дигідрохіназолони 107 з виходами 75-85% при нагріванні до 200°C [133-135] (схема 47).

Нещодавно було показано, що карбамати 108 перетворюються на хіназолони 109 з вивільненням молекули спирту ROH в умовах, близьких до

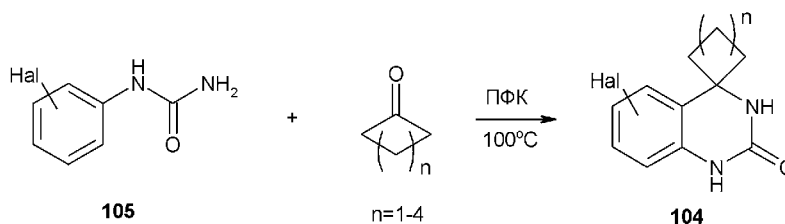


Схема 46

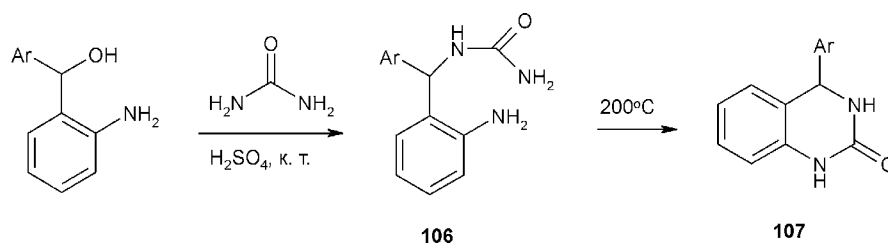


Схема 47

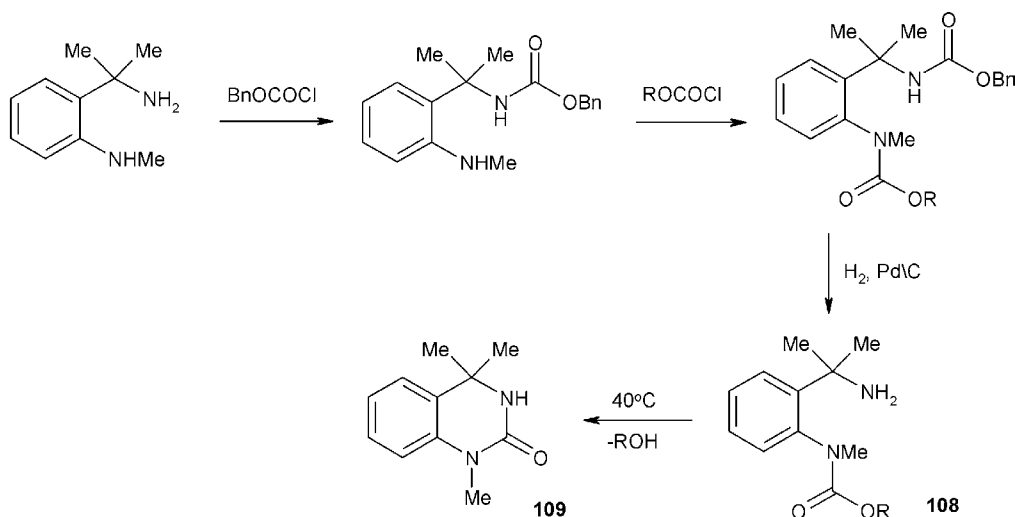


Схема 48

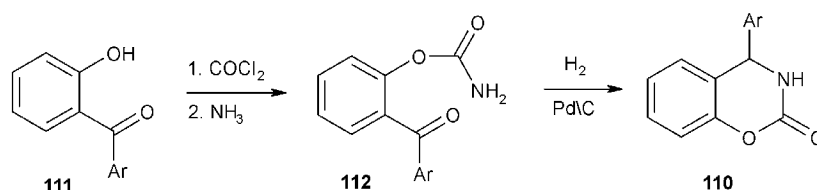


Схема 49

фізіологічних умов організму людини, і можуть бути використані як форма проліків для гідроксильованих біологічно активних сполук з метою спрямованої доставки діючої речовини в цільову область [136] (схема 48).

Бензоксазинони 110 з вираженими анагетичними та м'язорелаксантами властивостями були отримані дією фосгену на 2-гідроксибензофенон 111, обробкою утвореного арилхлорформіату аміаком та подальшим відновленням хлоркарбамату 112 воднем над паладієм [137,138] (схема 49).

Взаємодією 1,3-ізотіоціанатокетонів 113 з мінеральними кислотами синтезовані 3,4-дигідро-1,3-тіазин-2-они 114 або їх суміші з 4-алкіліден-3,4,5,6-тетрагідро-1,3-тіазин-4-онами 115 (для $R^1=H$ або $R^1, R^2=$ циклоалкіл) [139] (схема 50).

2.4. Відновлення 1,3-азин-2-онів

1,4,6-Тризаміщені піримідин-2(1H)-они 115 відновлюються борогідридом натрію до суміші 3-арил-3,4-дигідро-, 1-арил-3,4-дигідро- та 3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2(1H)-онів 116-118 відповідно. При $R^1=R^2=H$ переважно утворюється ізомер 117, у випадку $Ar=Ph$, $R^1=R^2=Me$ співвідношення продуктів становить 37:13:5 при проведенні реакції в метанолі та 0:4:96 — в етанолі [140] (схема 51).

4-Заміщені хіназолін-2-они також дають 3,4-дигідроподібні при дії борогідриду натрію в ізопропанолі або оцтовій кислоті [141, 142].

2.5. Приєднання нуклеофільних реагентів до 1,3-азин-2-онів

Піримідин-2(1H)-онам властива високополяризована електронна будова молекули, завдяки

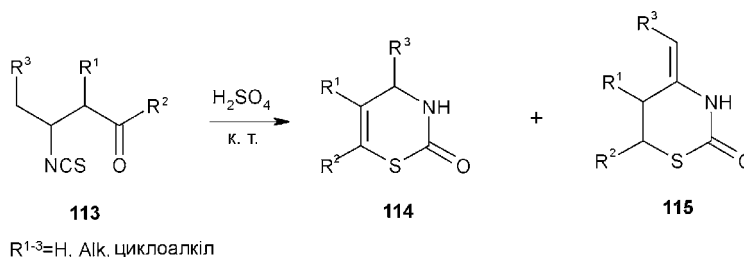


Схема 50

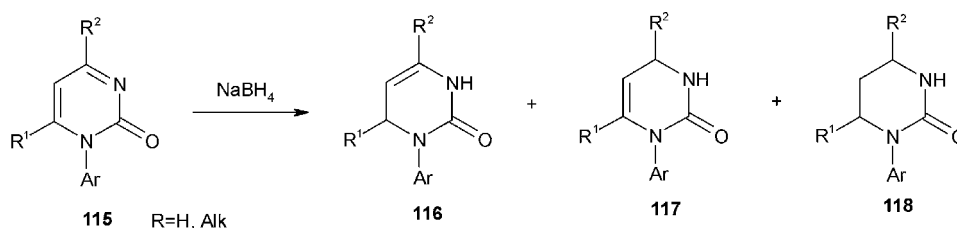


Схема 51

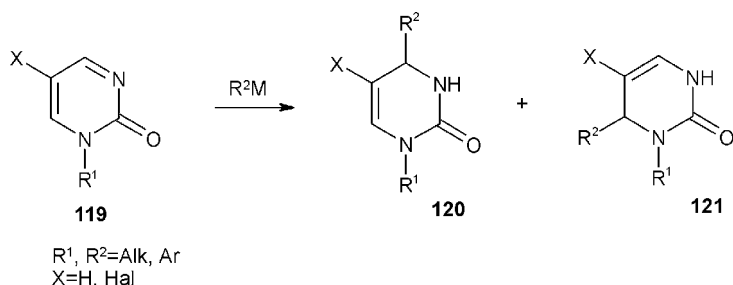


Схема 52

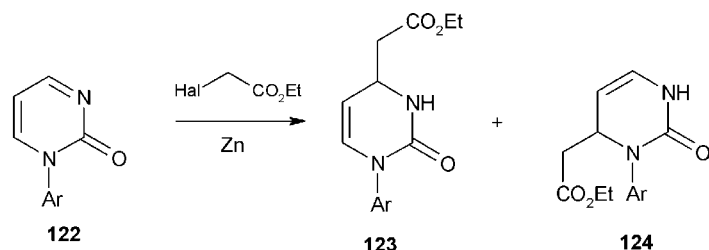


Схема 53

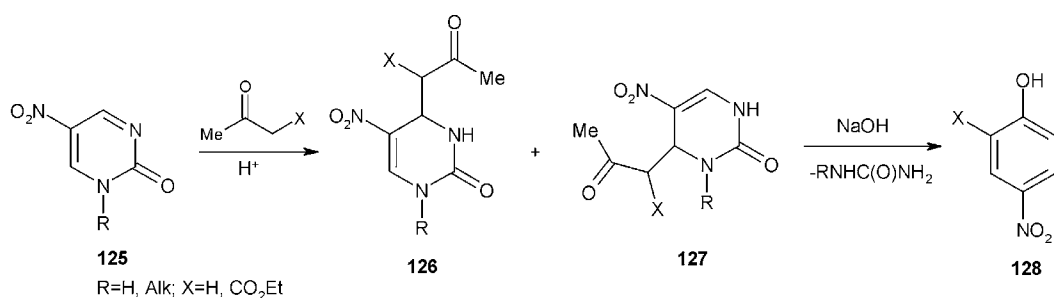


Схема 54

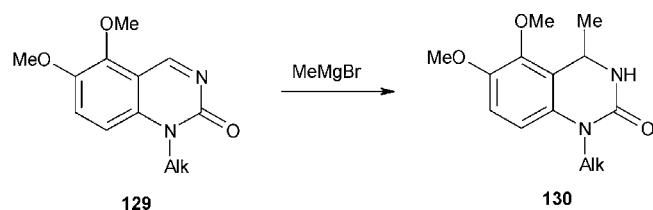


Схема 55

чому при взаємодії з металоорганічними реагентами вони можуть утворювати дигідропіримідин-2(1H)-они. Новий зв'язок С-С при цьому формується в положеннях С-4 або С-6 піримідинового кільця. У деяких роботах [143, 144] повідомляється про високу регіоселективність взаємодії з літій- та магнійорганічними сполуками, однак реакції за участю різноманітних 1-заміщених піримідин-2(1H)-онів 119 найчастіше приводять до суміші 3,4-дигідро- та 3,6-дигідропіримідонів 120 та 121 [145] (схема 52).

У більшості випадків основним продуктом взаємодії з реагентами Гриньяра є 3,6-дигідроізомери, в той час як літійорганічні реагенти та літійкупрати дають переважно 3,4-дигідроізомери [146, 147].

Висока регіоселективність утворення сполук типу 120 була досягнута при використанні титанорганічних реагентів — арилтриізопророксидтитанатів [148, 149]. Природа замісників у положеннях 1 та 5 гетероциклу суттєво не впливає на перебіг реакції. Її селективність обумовлена впливом сте-

ричних факторів, оскільки даний реагент є просторово об'ємним і не приєднується по положенню 6 поряд із замісником R¹.

1-Арилпіримідин-2(1H)-они 122 реагують з α-галогенестерами в присутності цинку за схемою реакції Реформатського і дають суміш ізомерних продуктів 123 та 124, в якій домінує 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он 123 [150] (схема 53).

Більш електрофільні 5-нітропіримідин-2(1H)-они 125 можуть приєднувати ацетон та ацетоцтовий естер у кислотних умовах, причому 1-алкілзаміщені піримідини також дають суміш дигідропіримідонів 126 та 127, які під дією основи перетворюються на функціоналізовані феноли 128 [151] (схема 54).

1-Заміщені хіназолін-2(1H)-они 129 реагують з реагентами Гриньяра по єдиному можливому положенню 4, що є досить зручним варіантом отримання 3,4-дигідропіримідонів 130 [152] (схема 55).

Такий синтетичний підхід виявився найбільш корисним для синтезу сполук 3,4-дигідрохіназолінового ряду, які є ефективними інгібіторами оборотної транскриптази ВІЛ [153-155]. Найактивніша сполука 131 (DPC961) нещодавно була синтезована в оптично активній формі за елегантною схемою, в якій ключовою стадією є стереоселективне приєднання алкіллітмагнійхлориду 132 до утвореного *in situ* хіназолону 133 [156] (схема 56).

Для синтезу похідних дигідро-2-пуринонів детально була досліджена реакція N,N'-діалкіл-2-

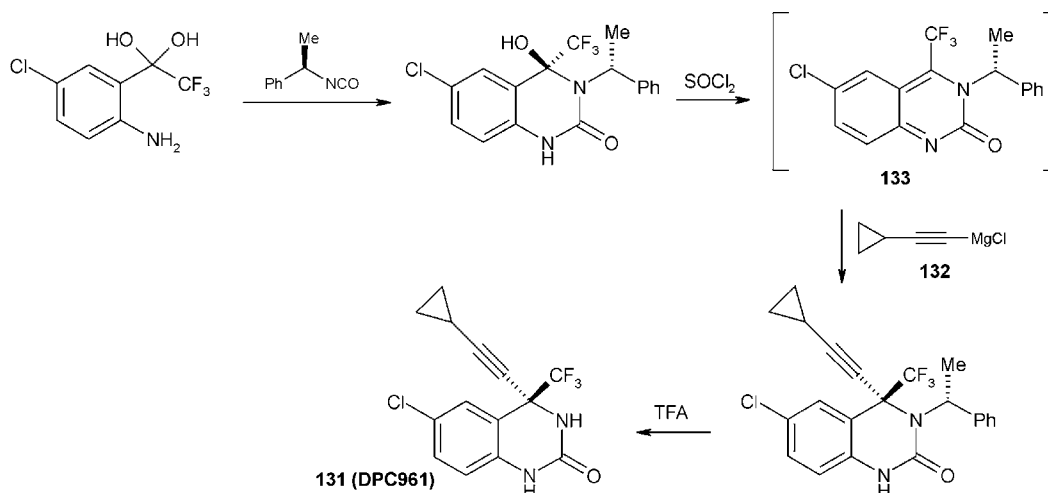


Схема 56

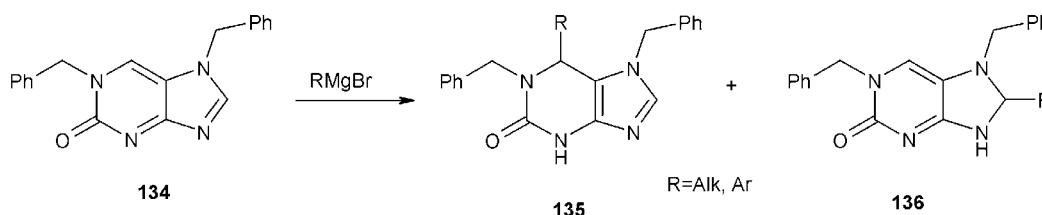


Схема 57

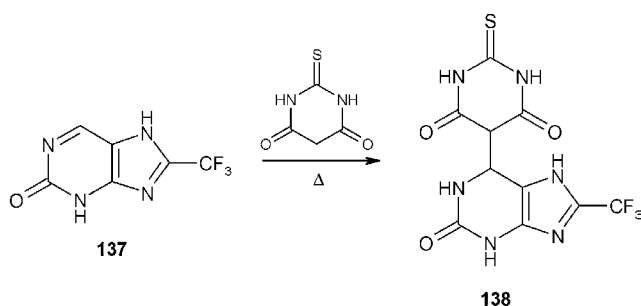


Схема 58

пуринонів 134 з магнійорганічними реагентами і встановлено, що приєднання останніх відбувається як по положенню 8, так і по положенню 2 пуринової системи з утворенням сполук 135 та 136 відповідно [157, 158] (схема 57).

Дуже цікавим видається рідкісна здатність 2-трифторметил-2-пуринону 137 приєднувати при на-

гріванні тіобарбітурову кислоту по положенню 6 з утворенням дигідропохідної 138 [159] (схема 58).

2-Бензоксазиони типу 139 та 140 є важливими субстратами для синтезу оптично активних функціоналізованих похідних 3,4-дигідробензоксазинонів 141 та 142 в енантіоселективних варіантах реакції Манніха, що каталізується хіральними металовмісними комплексами або хіральними амінами [160, 161] (схема 59).

2.6. Циклоконденсації за участю 1-хлоралкілізоціанатів та похідних N-алкілденкарбамінової кислоти

Систематичне вивчення реакцій 1-хлоралкілгетерокумуленів (ізоціанатів та карбодіїмідів) з похідними азаетерилоцтових кислот 143 дозволило розробити метод спрямованого конструювання дигідропіримідинів, конденсованих з піридиноним, бензтіазольним, бензімідазольним і триазоль-

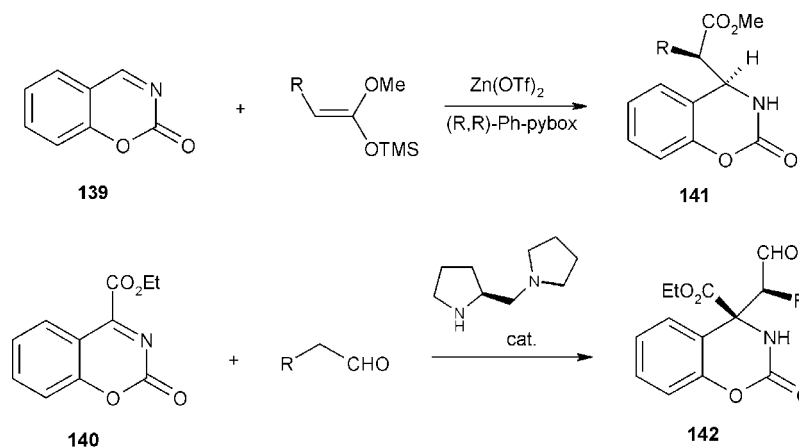


Схема 59

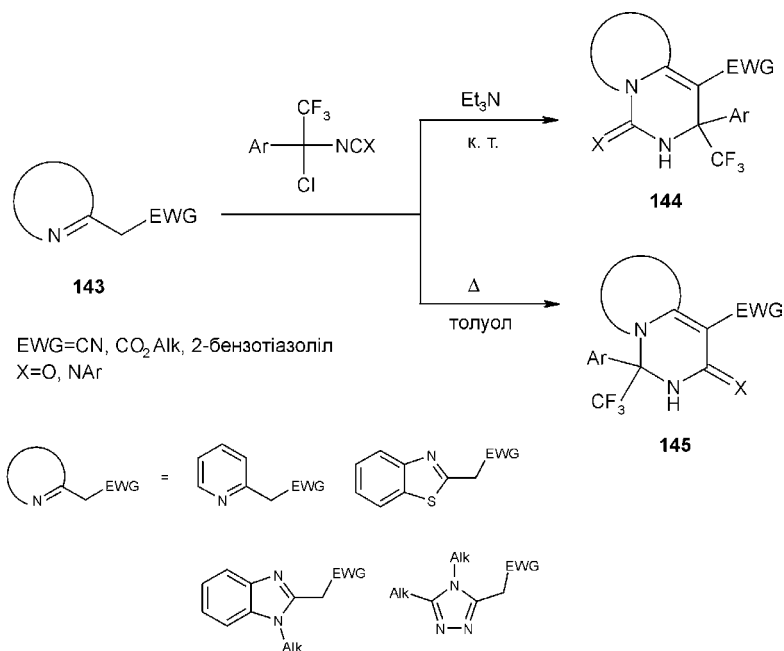


Схема 60

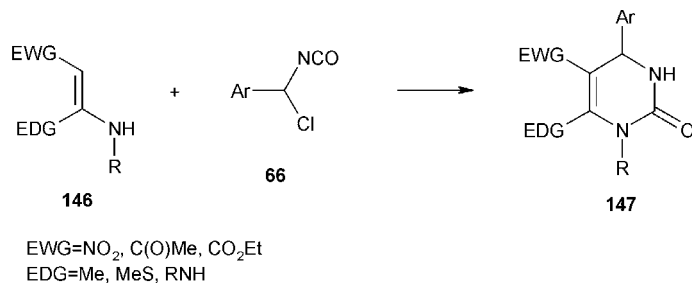


Схема 61

ним циклами [162-165]. При цьому часто в залежності від умов проведення реакції вдається виділити сполуки як з ядром 3,4-дигідропіримідин-2-ону 144, так і 2,3-дигідропіримідин-4-ону 145 (схема 60).

Методологія побудови дигідропіримідинового циклу за принципом $[\text{C}=\text{N}=\text{C}] + [\text{C}=\text{C}=\text{N}]$ -приєднання знайшла свій подальший розвиток при вивченні реакції 1-хлоробензилізоціанатів 66 з дезактивованими енамінами 146 і дала змогу синтезувати з високими виходами ряд раніше важкодоступних функціоналізованих 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів 147 [166-168] (схема 61).

N-Алкіліден-N'-арилсечовини 148 при нагріванні в киплячому толуолі схильні внутрішньомолекулярно циклізуватись до похідних 3,4-дигідрохіназолін-2-ону 149 (схема 62). Встановлено, що така циклізація не вимагає додаткової активації

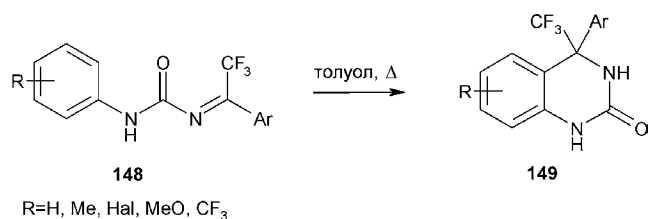


Схема 62

орто-положення ароматичного ядра і не залежить від природи замісників в аміноарильному фрагменті [169].

Підвищення нуклеофільності ароматичного ядра арилоксигрупи N-алкіліденкарбаматів 150 істотним чином впливає на напрямок їх циклізації. Зокрема, заміна алкоксигрупи на більш донорну діетиламіногрупу (див. схему 29) приводить до того, що при кип'ятінні в толуолі вони попередньо не ізомеризуються в 1-арилоксіізоціанати, а зазнають прямого внутрішньомолекулярного амідоалкілювання з утворенням структурно ізомерних до сполук типу 65 3,4-дигідробензоксазинонів 151 [170] (схема 63).

1-Хлоробензилізоціанати 66 реагують з дикетонами 152 з утворенням тетрагідробензоксазин-2,5-діонів 153. На відміну від конденсації з тіоацетамидами [93] на першій стадії реакції реалі-

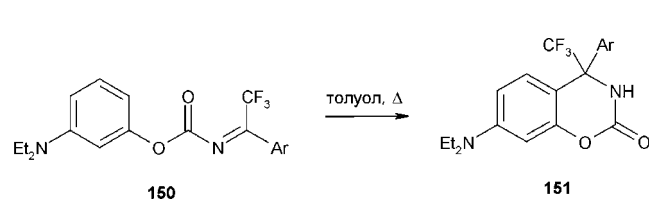


Схема 63

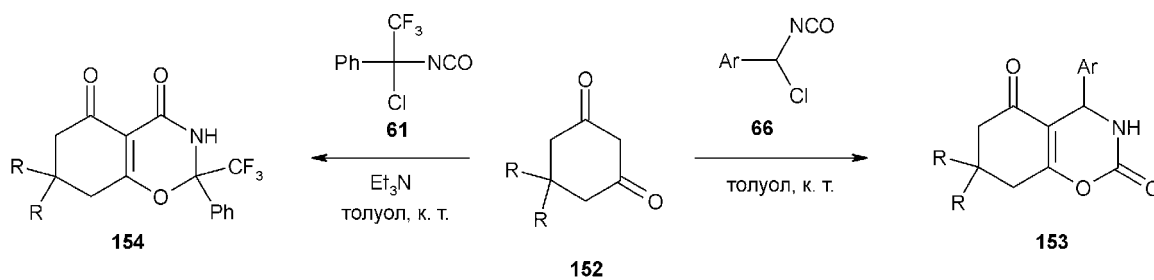


Схема 64

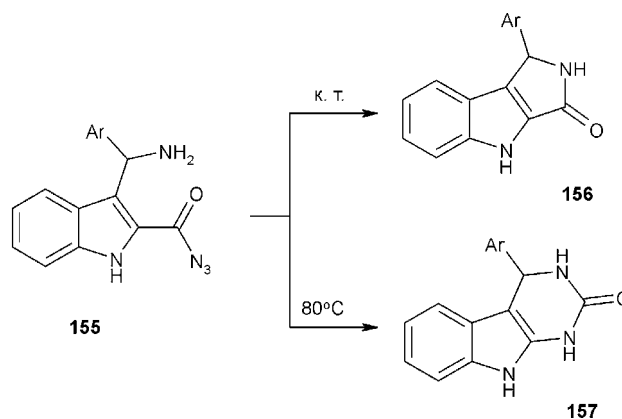


Схема 65

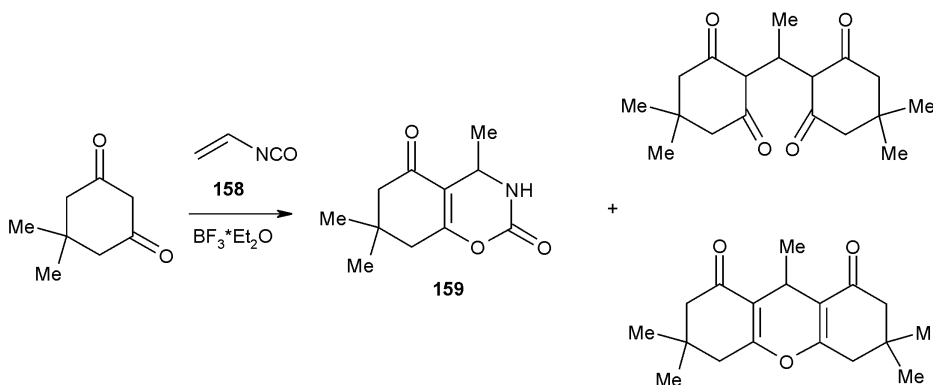


Схема 66

зується варіант С-ізоціанатоалкілювання 1,3-дикарбонільної сполуки, що приводить до утворення 3,4-дигідроказинового циклу. У той же час ізоціанати типу 61 взаємодіють з циклогександіонами 152 тільки в присутності триетиламіну і дають з високими виходами структурно регіоізомерні тетрагідробензоксазин-4,5-діони 154 (схема 64). Зміна регіонаправленості реакції пояснюється тим, що реагенти 61 є менш електрофільними системами з яскравіше вираженими карбамойлюючими властивостями. Тому необхідна присутність органічної основи для генерування більш нуклеофільного карбаніона, на атом вуглецю якого направлена атака ізоціанатної групи [171].

2.7. Інші методи синтезу

Легкодоступні азиди 3-(α -амінобензил)індол-2-карбонових кислот 155 при кімнатній температурі циклізуються до дигідропіроло[3,4-*b*]індолів 156, а при нагріванні до 80-100°C через перегру-

пування Курціуса зазнають перетворень до дигідропіримідо[4,5-*b*]індолів 157 [172] (схема 65).

Вінілізоціанат 158 конденсується з димедоном у присутності ефірату трифтористого бору з утворенням суміші продуктів, з якої в індивідуальному вигляді вдається виділити тетрагідріназолінон 159 [173] (схема 66).

Таким чином, узагальнення наведених у літературі даних, які стосуються синтезу похідних 2,3-дигідро-1,3-азин-4-онів та 3,4-дигідро-1,3-азин-2-онів, свідчить, що в даній області хімії гетероциклічних сполук досягнуто значного прогресу та окреслена наукова проблема, яка постійно знаходить нові ефективні рішення.

Висновки

У проаналізованому, систематизованому та узагальненому матеріалі висвітлені класичні та новітні синтетичні аспекти отримання похідних 2,3- та 3,4-дигідро-1,3-азин-4(2)-онів.

Література

1. Katritzky A.R., Rees C.W. // *Comprehensive heterocyclic chemistry. The structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds*. Pergamon Press Ltd. — 1984. — Vol. 3, part 2B. — P. 57-156, 995-1038.
2. Alaimo R.J., Hatton C.J. // *J. Med. Chem.* — 1972. — Vol. 15, №1. — P. 108-109; *Chem. Abstr.* — 1972. — Vol. 76. — P. 107933 c.
3. Pat. US 3441566 Houlihar W.J. — 1969. // *Chem. Abstr.* — 1969. — Vol. 71. — P. 70630.
4. Klarberg B., Vaughan J.R. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1960. — Vol. 82. — P. 2731-2733.
5. Визгунова О.Л., Кожжевников Ю.В., Обвинцева Л.М., Залесов В.С. // *Хим.-фарм. журн.* — 1986. — Т. 20, №9. — С. 1047-1049.
6. Klemm L.H., Weakly T.J.R., Gilbertson R.D., Song Y.-H. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1998. — Vol. 35, №6. — P. 1269-1274.
7. Maloshitskaya O.A., Sinkkonen J., Alekseev V.V. et al. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61, №30. — P. 7294-7303.
8. Peinador C., Ojea V., Quintela J.M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29. — P. 1693-1702.
9. Sharma S.D., Kaur V. // *Synthesis.* — 1989. — №9. — P. 677-680.
10. Naleway J.J., Fox C.M.J., Robinhold D. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №46. — P. 8569-8572.
11. Quintela J.M., Veiga M.C., Alvarez-Sarandes R., Peinador C. // *Monatsh. Chem.* — 1996. — Vol. 127, №5. — P. 537-548.
12. Pat. US 3463778 Yale H. L. — 1969. // *Chem Abstr.* — 1970. — Vol. 72. — P. 66969 r.
13. Pat. DE 2249162 Gibbons L.K., Ramsey A.A. — 1973. // *Chem. Abstr.* — 1973. — Vol. 79. — P. 18763.
14. Hour M.-J., Huang L.-J., Kuo S.-C. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №23. — P. 4479-4487.
15. Larsen S.D., Connell M.A., Cudahy M.M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, №8. — P. 1217-1230.
16. Horiuchi J., Takeuchi Y., Yamato M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №11. — P. 3130-3133.
17. Monge A., Martinez-Merino V., Simon M.A., Sanmartin C. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29, №6. — P. 1545-1549.
18. Bevan P.C., Ellis G.P., Hudson H.V. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1986. — P. 1643-1650.
19. Pat. US 3714093 Wolf M., Diebolt J.L. — 1973. // *Chem. Abstr.* — 1973. — Vol. 78. — P. 111344.
20. Sharma S.D., Kaur V., Sharma P. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1993. — Vol. 32, №5. — P. 517-525.
21. Reddy R.K., Mogilaiah K., Sreenivasulu B. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1987. — Vol. 26, №1-12. — P. 1194-1196.
22. Bhalerao U.T., Krishnaiah A. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1995. — Vol. 34, №7. — P. 587-590.
23. Maitraie D., Reddy G.V., Rama Rao V.V. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2002. — Vol. 118, №1-2. — P. 73-79.
24. Bakhite E., Abdel-Rahman A., Al-Taifi E. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 2004. — Vol. 179, №3. — P. 513-520.
25. Bakhite E.A., Al-Sehemi A.G., Yamada Y. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2005. — Vol. 42, №6. — P. 1069-1077.
26. Reddy V.P., Raq V.B., Ratham C.V. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1984. — Vol. 23, №6. — P. 560-562.
27. Bergman J., Engqvist R., Stalhandske C., Wallberg H. // *Tetrahedron.* — 2003. — Vol. 59, №7. — P. 1033-1048.
28. Вовк М.В., Сукач В.А., Ботьбут А.В. // *ЖОФХ.* — 2003. — Т. 3, №1(9). — С. 42-45.
29. Horror B.W., Zaugg H.E.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 72. — P. 721-722.
30. Kulkarni Y.D., Abdi S.H.R., Shama V. L et al. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 62, №3. — P. 231-233.
31. Fang Y., Leysen D., Ottenhejm H.C. // *Synth. Commun.* — 1993. — Vol. 23, №16. — P. 2303-2306.
32. Kondo K., Seki M., Kuroda T. et al. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №9. — P. 2877-2884.
33. Miyake T., Seki M., Nakamura Y., Ohmizu H. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №18. — P. 3129-3132.
34. Moreau A.C., Dalacoux E. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1962. — P. 502-505.
35. Гольдфарб Я.Л., Калук М.А. // *XTC.* — 1972. — С. 909-910.
36. Dunn A.D., Norrie R. // *Z. Chem.* — 1988. — №6. — P. 212-214.
37. Pat. DE 2649737 Kondo Y. — 1977.
38. Bueyuktinkim S., Buschauer A., Schunack W. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.).* — 1988. — Vol. 321. — P. 833-834.
39. Yamato M., Horiuchi J., Takeuchi Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №10. — P. 3055-3059.
40. Coburn R.A., Clark M.T., Evans R.T., Genco R.J. // *J. Med. Chem.* — 1987. — Vol. 30, №1. — P. 205-208.
41. Gammil R.B. // *J. Org. Chem.* — 1981. — Vol. 46, №16. — P. 3340-3342.
42. Yale H.L., Kalkstein M. // *J. Med. Chem.* — 1967. — Vol. 10, №2. — P. 334-336. // *Chem. Abstr.* — 1967. — Vol. 67. — P. 32672.
43. Asakawa H., Matano M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1979. — Vol. 27, №6. — P. 1287-1298.
44. Al-Shaar A.H.M., Chambers R.K., Gilmour D.W. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1992. — Vol. 21. — P. 2789-2812.
45. Parish H.A., Gilliom R.D., Purcell W.P. et al. // *J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 25, №1. — P. 98-102.
46. Bhaskar R.V., Ratham C.V. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1978. — Vol. 16. — P. 144-146.
47. Lessel J. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.).* — 1994. — Vol. 327, №9. — P. 571-580. // *Chem. Abstr.* — 1995. — Vol. 122. — P. 9997 a.
48. Yamato M., Takeuchi Y., Ikeda Y. // *Heterocycles.* — 1987. — Vol. 26, №1. — P. 191-197.
49. Haider N., Heinisch G., Lassnigg D. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 119-124.
50. Haider N., Heinisch G., Wanko R. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1991. — Vol. 28. — P. 1441-1444.
51. Abbott P.A., Bonnert R.V., Caffrey M.V. et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58, №16. — P. 3185-3198.
52. Bergman J., Brynolf A. // *Tetrahedron.* — 1990. — Vol. 46, №4. — P. 1295-1310.

53. Mustafa M.E.-S., Takaoka A., Ishikawa N. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1986. — Vol. 6. — P. 944-954.
54. Smith T.A.K., Stephen H. // *Tetrahedron.* — 1957. — Vol. 1, №1-2. — P. 38-43.
55. Maloshitskaya O.A., Sinkkonen J., Alekseev V.V. et al. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61, №30. — P. 7294-7303.
56. Mittelbach M., Junek H. // *Z. Naturforsch.* — 1979. — Vol. 34. — P. 1580-1586.
57. Fueleop F., Bernath G. // *Synthesis.* — 1985. — №12. — P. 1148-1149.
58. Bischoff C., Herma H., Schroder E. // *J. Pract. Chem.* — 1976. — Vol. 318, №6. — P. 895-901.
59. Bertolini G., Aquino M., Ferrario F. et al. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №10. — P.3358-3361.
60. Yokoyama M. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1971. — Vol. 44. — P. 1610-1613.
61. Goerdeler J., Keuser U. // *Chem. Ber.* — 1964. — Vol. 97. — P. 3106-3115.
62. Vovk M.V., Sukach V.A., Chernega A.N. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2005. — Vol. 16, №5. — P. 426-436.
63. Vovk M.V., Sukach V.A., Pyrozhenko V.V., Bol'but A.V. // *Heteroatom Chem.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 104-111.
64. Schramm S., Schmidtz E., Gruendemann E. // *J. Pract. Chem.* — 1984. — Vol. 326, №2. — P. 279-286.
65. Упадышева А.В., Григорьева Н.Д., Сергеева Г.С., Знаменская А.П. // *ХГС.* — 1975. — №11. — С. 1696-1697.
66. Wessig P., Schwarz I., Lindemann U., Holthausen M.C. // *Synthesis.* — 2001. — №8. — P. 1258-1262.
67. Pyun D.K., Jeong W.J., Jung H.J et al. // *Synlett.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1950-1952.
68. Su W., Yang B. // *Aust. J. Chem.* — 2002. — Vol. 55, №11. — P. 695-698.
69. Shi D., Rong L., Wang J. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №15. — P. 3199-3202.
70. Heindel N.D., Schaeffer L.A. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35. — P. 2445-2447.
71. Heidel N.D., Fish V.B., Lemke T.F. // *J. Org. Chem.* — 1968. — Vol. 33. — P. 3997-4004.
72. Heidel N.D., Fish V.B., Ryan M.F., Lepley A.R. // *J. Org. Chem.* — 1967. — Vol. 32. — P. 2678.
73. Kurihara T., Tani T., Maeyama S., Sakamoto Y. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 945-951.
74. Li S.W., Nair M.G., Edwards D.M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 34, №9. — P. 2746-2754.
75. Ozaki K., Yamada Y., Oine T et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28, №5. — P. 568-576.
76. Кисель В.М., Потуха Л.М., Туров А.В., Ковтуненко В.А. // *ХГС.* — 2001. — Т. 37, №9. — С. 1258-1267.
77. Pentassuglia G., Bertani B., Donati D., Ursini A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, №4. — P. 1163-1170.
78. Couture A., Grandclaoudon P., Huguerre E. // *Tetrahedron.* — 1989. — Vol. 13. — P. 4153-4162.
79. Abouelfida A., Rose J.-C., Pradere J.-P., Jubault M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* — 1990. — Vol. 50, №1-4. — P. 123-134.
80. Yamamoto Y., Ohnishi S., Azuma Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1983. — Vol. 31, №6. — P. 1929-1935.
81. Ranganathan D., Farooqui F., Mehrotra S., Kesavan K. // *Heterocycles.* — 1986. — Vol. 24, №9. — P. 2493-2506.
82. El-Hiti G.A. // *Monatsh. Chem.* — 2004. — Vol. 135, №3. — P. 323-332.
83. Дорофеев Г.Н., Рябухина О.Ю., Межерський В.В., Рябухин Ю.Н. // *ХГС.* — 1977. — Т. 13. — С. 47-50.
84. Bertolini B., Aquino M., Ferrario F. et al. // *J. Org. Chem.* — 1996. — №10. — P. 3358-3361.
85. Varge I., Szabo J., Sohar P. // *Chem. Ber.* — 1975. — P. 2523-2530.
86. Szabo J., Varga I. // *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* — 1976. — Vol. 88. — P. 61-65.
87. Вовк М.В., Пироженко В.В. // *ХГС.* — 1994. — Т. 30. — С. 85-87.
88. Вовк М.В., Дорохов В.И. // *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* — 1994. — Т. 37. — С. 22-23.
89. Вовк М.В., Похолоенко А.А., Больбут А.В. // *ЖОрХ.* — 1996. — Т. 32, №3. — С. 476-477.
90. Вовк М.В., Больбут А.В. // *ЖОрХ.* — 1998. — Т. 34, №4. — С. 628-629.
91. Вовк М.В., Больбут А.В., Дорохов В.И., Лебедь П.С. // *ЖОрХ.* — 2000. — Т. 36, №12. — С. 1792-1795.
92. Вовк М.В., Больбут А.В. // *Укр. хим. журн.* — 1998. — Т. 64, №11. — С. 46-50.
93. Sukach V.A., Chubaruk N.G., Vovk M.V. // *Тези доп. IV Міжнар. конф. з хім. азотовмісних гетероциклів.* — X, 2006. — С. 129.
94. Baiocchi L., Picconi G. // *Tetrahedron Lett.* — 1986. — Vol. 27, №43. — P. 5255-5256.
95. Brehm L., Madsen U., Johansen J.S., Krogsgard-Larsen P.K. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* — 1991. — №8. — P. 2009-2015.
96. Zinnes H., Comes R.A., Shaver J. // *J. Org. Chem.* — 1964. — P. 2068-2070.
97. Abe K., Yamamoto S., Matsui K. // *J. Pharm. Soc Japan.* — 1956. — Vol. 86. — P. 1058. // *Chem. Abstr.* — 1957. — Vol. 51. — P. 3499.
98. Wolfe S., Lee S.-L., Ducep J.-B. et al. // *Can. J. Chem.* — 1975. — №3. — P. 497-504.
99. Chu K.S., Negrete G.R., Konopelski J.P. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №5. — P. 1800-1812.
100. Avila-Ortiz C.G., Reyes-Rangel G., Juaristi E. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61, №35. — P. 8372-8381.
101. Juaristi E., Balderas M., Ramirez-Quiros Y. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1998. — Vol. 9, №21. — P. 3881-3888.
102. Dabiri M., Salehi P., Otokesh S. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — Vol. 46, №36. — P. 6123-6126.
103. Bhavani A.K.D., Reddy P.S.N. // *Org. Prep. Proced. Int.* — 1992. — Vol. 24, №1. — P. 1-6.
104. Biginelli P. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1893. — Vol. 23. — P. 360-413.
105. Folkers K., Johnson T.B. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1933. — Vol. 55, №9. — P. 3784-3791.
106. Kappe C.O. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, №12. — P. 1043-1052.

107. Rovnyak G.C., Atwal K.S., Hedberg A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, №17. — P. 3254-3263.
108. Atwal K.S., Swanson B.N., Unger S.E. et al. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34, №2. — P. 806-811.
109. Kappe C.O. // *Tetrahedron.* — 1993. — Vol. 49, №32. — P. 6937-6963.
110. Kappe C.O. // *Acc. Chem. Res.* — 2000. — Vol. 33. — P. 879-888.
111. Kappe C.O., Stadler A. // *Org. React.* — 2004. — Vol. 63. — P. 1-116.
112. Nagarathnam D., Miao S.W., Lagu B. et al. // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42, №23. — P. 4764-4777.
113. Barrow J.C., Nantermet P.G., Selnick H.G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №14. — P. 2703-2718.
114. Stadler A., Kappe C.O. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2000. — P. 1363-1368.
115. Kappe C.O., Kumar D., Varma R.S. // *Synthesis.* — 1999. — P. 1799-1803.
116. Kappe C.O. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10, №1. — P. 49-51.
117. Studer A., Jeger P., Wipf P., Curran D.P. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №9. — P. 2917-2924.
118. Huang Y., Yang F., Zhu C. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — Vol. 127, №47. — P. 16386.
119. Rafiee E., Jafari H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16, №9. — P. 2463-2466.
120. Groll G.A., Mayer G., Albert J. et al. // *Angew. Chem Int. Ed.* — 2006. — Vol. 45, №19. — P. 3102-3106.
121. Atwal K.S., Rovnyak G.C., O'Reilly et al. // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54, №25. — P. 5898-5907.
122. Hatt H.H., Lichtenwalter G.D., Riesser G.H. // *Aust. J. Chem.* — 1970. — Vol. 23. — P. 561-575.
123. El-Rayyes N.R., Ramadan H.M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 589-596.
124. Augustin M., Jeschke P. // *J. Pract. Chem.* — 1987. — Vol. 329, №4. — P. 626-636.
125. Kydwai M., Misra P. // *Synth. Commun.* — 1999. — Vol. 29, №18. — P. 3237-3250.
126. Shutalev A.D., Kishko E.A., Sivova N.V., Kuznetsov A.Yu. // *Molecules.* — 1998. — Vol. 3. — P. 100-106.
127. Lou S., Taoka B.M., Ting A., Schaus S.E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — Vol. 127, №18. — P. 11256-11257.
128. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю. // *Изв. АН. Сер. Хим.* — 2005. — Т. 6. — С. 1474-1478.
129. Lorthiois E., Bernardelli P., Vergne F. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14, №18. — P. 4623-4626.
130. Rise F., Romming C., Undheim K. // *Acta Chem. Scand. Ser. B.* — 1985. — Vol. 39, №6. — P. 459-468.
131. Houlihan W.J., Cooke G., Bochoven R.V. et al. // *J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 25, №9. — P. 1110-1113.
132. Patent DE 2702530 Yamamoto M., Katayama S., Koshiba M., Yamamoto H. — 1977. // *Chem. Abstr.* — 1977. — Vol. 87. — P. 152263 x.
133. Gabriel S., Stelzner R. // *Chem. Ber.* — 1896. — Vol. 29. — P. 1313-1318.
134. Бакибаев А.А., Ахмеджанов Р.Р., Яговкин А.Ю. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1993. — Т. 27, №6. — С. 29-33.
135. Бакибаев А.А., Штрыкова В.В., Вострецов С.Н. // *ЖОрХ.* — 1997. — Т. 33, №4. — С. 515-517.
136. Papot S., Bachmann C., Combaund D., Gesson J.-P. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №15. — P. 4699-4708.
137. Pat. NL 297368 Merck A.-G. — 1962. // *Chem. Abstr.* — 1966. — Vol. 64. — P. 3563 b.
138. Szatmari I., Hetenyi A., Lazar L., Fulop F. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2004. — Vol. 41. — P. 367-374.
139. Фисюк А.С., Перетокин А.В., Рыжова Е.А. и др. // *ХГС.* — 1996. — Т. 32, №6. — С. 850-854.
140. Kashima C., Katoh A., Yokota Y., Omote Y. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1981. — P. 1622-1625.
141. Bergmann J., Brynolf A., Elman B., Vuorinen E. // *Tetrahedron.* — 1986. — Vol. 42, №13. — P. 3697-3706.
142. Takai H., Obase H., Teranishi M. et al. // *Chem.-Pharm. Bull.* — 1986. — Vol. 34, №5. — P. 1907-1916.
143. Frazer J.D., Hardtmann G.E., Huegi B.S. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1979. — Vol. 16. — P. 545-554.
144. Kashima C., Katoh A., Yokota Y., Omote Y. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1979. — P. 489-492.
145. Rise F., Romming C., Undheim K. // *Acta Chem. Scand. Ser. B.* — 1985. — Vol. 39, №6. — P. 459-468.
146. Pat. US 3663698 Hardtmann G. E., Ott H. — 1972; *Chem. Abstr.* — 1972. — Vol. 77. — P. 52313 p.
147. Katrizky A.R., Salgado H.J., Chermprapai A., Ponskhe N.K. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1979. — P. 153-158.
148. Rise F., Undheim K. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1985. — P. 1997-2000.
149. Gundersen L.-L., Rise F., Undheim K. // *Tetrahedron.* — 1992. — Vol. 48, №27. — P. 5647-5656.
150. Katoh A., Omote Y., Kashima C. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21. — P. 53-55.
151. Fox J.J., Su T.-L., Stempel L., Watanabe K. // *J. Org. Chem.* — 1982. — Vol. 47, №6. — P. 1081-1084.
152. Press J.B., Bandurco V.T., Wong E.M. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1986. — Vol. 23. — P. 1821-1828.
153. Houplis I.N., Molina A., Douglas A.W. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №37. — P. 6811-6814.
154. Tucker T.J., Lyle T.A., Wiscount C. et al. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37, №15. — P. 2437-2444.
155. Corbett J.W., Ko S.S., Rodgers J.D. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №10. — P. 2019-2030.
156. Magnus N.A., Confalone P.N., Storace L. et al. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №3. — P. 754-761.
157. Andresen G., Gundersen L.-L., Rise F. // *Tetrahedron.* — 1996. — Vol. 52, №40. — P. 12979-12992.
158. Iwamura T., Okamoto Y., Yokomoto M. et al. // *Synthesis.* — 2003. — P. 203-206.
159. Pendergast W. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1973. — P. 2759-2763.
160. Saaby S., Nakama K., Lie M.A. et al. // *Chem. Eur. J.* — 2003. — Vol. 9, №24. — P. 6145-6154.
161. Zhuang W., Saaby S., Jurgensen K.A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2004. — Vol. 43, №34. — P. 4476-4478.
162. Вовк М.В., Лебедь П.С., Сукач В.А., Корнилов М.Ю. // *ЖОрХ.* — 2003. — Т. 39, Вып. 12. — С. 1852-1859.

163. *Vovk M.V., Lebed P.S., Chernega A.H. et al. // ХГС. — 2004. — №1. — С. 52-63.*
164. *Vovk M.V., Lebed P.S., Yepishev V.I., Pirozhenko V.V. // ЖОФХ. — 2004. — Т. 2, Bun. 2 (6). — С. 20-25.*
165. *Vovk M.V., Lebed P.S., Pirozhenko V.V., Tymbal I.F. // ЖОрХ. — 2004. — Т. 40, Вып. 11. — С. 1715-1724.*
166. *Vovk M.V., Sukach V.A. // ЖОрХ. — 2005. — Т. 41, №8. — С. 1261-1262.*
167. *Sukach V.A., Bol'but A.V., Sinitsa A.D., Vovk M.V. // Synlett. — 2006. — №3. — P. 375-378.*
168. *Sukach V.A., Bol'but A.V., Petin A.Yu., Vovk M.V. // Synthesis. — 2007. — №6. — P. 835-844.*
169. *Vovk M.V., Dorokhov V.I., Bol'but A.V. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33, №11. — С. 1749-1751.*
170. *Vovk M.V., Bol'but A.V. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34, №4. — С. 628-629.*
171. *Vovk M.V., Sukach V.A., Chubaruk H.G. et al. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43, №2. — С. 264-270.*
172. *Власова М.И., Коган Н.А. // ХГС. — 1982. — Т. 9. — С. 935-939.*
173. *Prager R.H., Were S. // Aust. J. Chem. — 1991. — Vol. 44, №11. — P. 1635-1641.*

Надійшла до редакції 30.07.2007 р.