

УДК 547,7

# ХІМІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК В ІНСТИТУТІ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

М.О.Лозинський, А.Я.Ільченко

Інститут органічної хімії НАН України  
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: bvn11967@rambler.ru

*Ключові слова:* бензімідазол; бензотіазол; індоленін; піран; тіопіран; феназин;  
хімія гетероциклічних сполук; ціаніновий барвник

**Огляд досягнень в області хімії гетероциклічних сполук в Інституті органічної хімії НАН України, присвячений 70-річному ювілею Інституту, містить коротку історичну довідку та відомості про роботи колективу Інституту за останні роки.**

## CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS AT INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY OF UKRAINIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES

M. O. Lozinsky, A. Ya. Ilchenko

*The review of achievements in the field of chemistry of heterocyclic compounds at Institute of Organic Chemistry of Ukrainian National Academy of Sciences dedicated to the 70-year anniversary of the Institute contains a brief history reference and information about the work of the Institute's scientists in recent years.*

## ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ИНСТИТУТЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН УКРАИНЫ

М. О. Лозинский, А. Я. Ильченко

*Обзор достижений в области химии гетероциклических соединений в Институте органической химии НАН Украины, посвященный 70-летнему юбилею Института, содержит краткую историческую справку и ведомости о работах коллектива Института за последние годы.*

В Інституті органічної хімії АН УРСР з самого початку його створення проводяться систематичні дослідження різноманітних гетероциклічних систем, цікавих з теоретичної точки зору і перспективних для застосування в різноманітних галузях науки, медицини, промисловості, сільськогосподарського виробництва.

### Хімія феназину

Тематика досліджень А.І.Кіпріанова і його співробітників охоплювала, крім ціанінових барвників, також ряд суміжних областей органічної хімії, таких як синтез і дослідження нових гетероциклічних сполук, особливо тих, які були проміжними продуктами при синтезі барвників. Одним із напрямків досліджень, які розвивав А.І.Кіпріанов у післявоєнний період, було встановлення зв'язку між будовою гетероциклічних сполук та їхньою фізіологічною активністю. Цей науковий напрямок охоплював широке коло питань хімії феназину, бензотіазолу і піридотіазолів. Суть роботи полягала у встановленні будови деяких природних антибіотиків, пошуку нових фізіологічно активних речовин, синтезі нових медичних препаратів. У 1947 р. під керівництвом А.І.Кіпріанова були початі дослідження з хімії феназину (С.Б.Серебряний, Ю.С.Розум, В.П.Чернецький) [1]. Для синтезу похідних феназину широко використовували

лазь лужна конденсація по Волю — Ауге ароматичних нітросполук з ароматичними амінами. Були синтезовані алкіл- і алкоксифеназини, галогено- і трифторметилфеназини та їх N-оксиди, а також ряд інших похідних феназину.

У результаті цих досліджень був розроблений метод синтезу саназину (10-етилфеназину-1) (1), гомолога природного антибіотика піоціаніну (10-метилфеназину-1). Саназин пройшов широкі клінічні випробування і знайшов застосування при лікуванні деяких форм туберкульозу.

Найважливішим досягненням у цій частині досліджень було встановлення будови і синтез N,N-діокси-1,5-діоксифеназину (2) — природного антибіотика йодиніну, здійснений С.Б.Серебряним, В.П.Чернецьким і А.І.Кіпріановим у 1950 р. [2]. Це був перший синтез антибіотика, виконаний в СРСР (схема 1).

Широко досліджувались також нуклеофільні реакції заміщення феназинієвих солей — аміну-

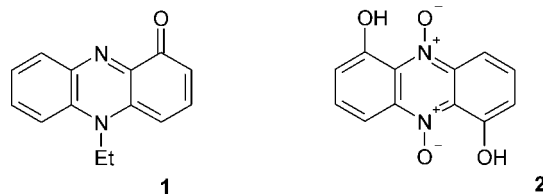


Схема 1

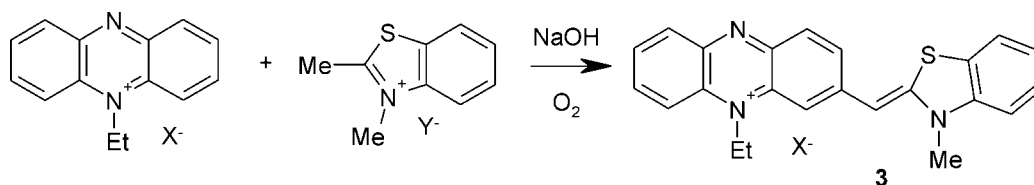


Схема 2

вання алкілфеназинієвих солей, їх реакцій з кето-метиленовими сполуками та четвертинними солями азотних гетероциклів. При цьому були одержані ціанінові барвники, похідні феназину, наприклад, барвник **3** [3] (схема 2).

Значна серія робіт проведена, виходячи з 9,10-діацетилдигідрофеназину. За своїми властивостями він являє собою типову ароматичну сполуку: легко нітрується, при хлоруванні дає моно- і дихлоропохідні, причому замісник направляє в β-положення. Таким чином, був розроблений метод препаративного одержання 2-нітро- і 2-амінофеназинів.

#### Синтез гетероциклічних сполук для одержання ціанінових барвників

Працями А.І.Кіпріанова і його співробітників, спрямованими на синтез ціанінових барвників, значною мірою розвивалась хімія необхідних для цього гетероциклічних сполук [4].

К.Д.Сич розробила оригінальні методи синтезу багатьох похідних тіазолу і його четвертинних солей [5]. Синтезовані 2-метилбензотіазоли з різноманітними замісниками в бензольному ядрі (К.Д.Сич, І.К.Ушенко) [5-8]. Одержані бензімідазоли з різноманітними замісниками, в тому числі й гетероциклічними, в ядрі (В.М.Зубаровський) [9-13]. Синтезовані піридини і хіноліни, що містять замісники з потрійними зв'язками в положеннях 2 і 4, і використані для одержання барвників (Г.Г.Дядюша) [14]. Синтезований 2-вінілбензотіазол і інші бензотіазоли, що мають замісники з подвійними зв'язками в положенні 2, і вивчені реакції приєднання до них нуклеофільних реагентів (А.Я.Льченко) [15].

О.І.Толмачовим із співробітниками внесений значний вклад в хімію пірилієвих солей, піронів і їх сірко- і селеновмісних аналогів [17-25] (схема 3).

Досліджені фізико-хімічні властивості цих сполук: визначена основність піронів, їх бензогомологів і гетероаналогів. Встановлена просторова будова фенілзаміщених солей пірилію. Вивчено

вплив структурних факторів, заміни атома кисню атомом сірки та селену на електронну та просторову будову сполук даного типу. На прикладі піронів і їх аналогів вперше проведена кількісна термодинамічна оцінка водневих зв'язків, що утворюються групами C=X (X=O,S). Систематично вивчена взаємодія похідних пірону і солей пірилію з нуклеофільними агентами, з яких особлива увага приділена СН-кислотам.

Синтезовані нові триядерні конденсовані гетероцикли: тiazолохіноксаліни, тiazоло-, піразоло- і імідазобензотіазоли (С.Г.Фрідман). Систематичні дослідження проведені в області конденсованих азотних гетероциклів — бензо-біс-тіазолів, бензо-біс-оксазолів, бензодипіроленінів. Одержані гетероциклічні аналоги п-диметиламінобензальдегіду фуранового, тіофенового і селенофенового рядів (Ф.А.Михайленко).

Розроблені методи синтезу двочетвертинних солей азотних гетероциклів з короткими поліметиленовими містками. Показано, що реакції деяких метилзаміщених азотних гетероциклів з дигалогеноалканами приводять до нових конденсованих гетероциклів: 2,3,3-триметил-3Н-індол з 1,2-дібромоетаном і 1,3-дібромпропаном утворює похідні діазепінодіндолу та піридоіндолю відповідно, а хінальдин з ди-п-толїлсульфонатом триметиленгліколю — похідну бензо[с]хінолізину (І.Л.Мушкало).

Вперше одержані деякі конденсовані гетероцикли, що містять ядро тiazола, наприклад тiazолопіридини, а також мезоїонні азотовмісні гетероцикли (Н.Н.Романов).

Показано, що при взаємодії α-аміноазолів, в яких відсутня таутомерія між ендо- і екзоциклічними атомами азоту, з ω-бромоацетофенонами утворюються мезоїонні конденсовані азотовмісні гетероцикли (А.Г.Майданник).

#### Хімія піримідинів і пуринів

Під керівництвом д.х.н. В.М.Черкасова виконаний цикл робіт з хімії піримідинових і пурино-

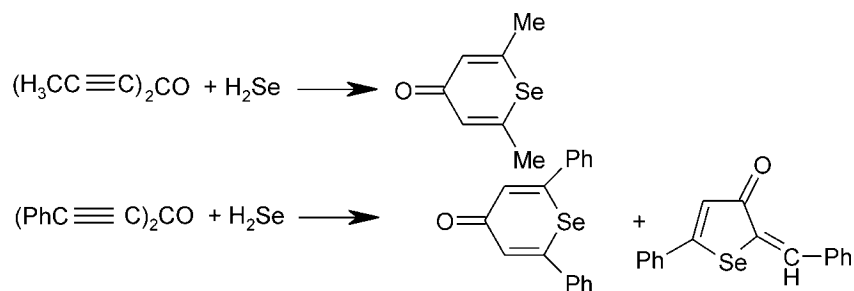


Схема 3

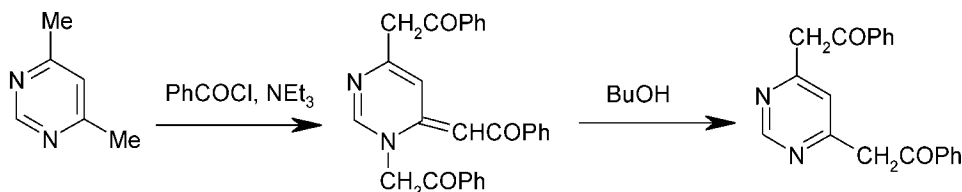


Схема 4

вих гетероциклів. Вперше досліджена взаємодія активних метильних груп метилпіримідинів з хлорангідрідами карбонових кислот. Одержаний новий тип кетонів піримідинового ряду і вивчена їх таутомерія. Показано, що для цих сполук характерна рівновага трьох таутомерних форм: кетонної, фенольної і піримідиніденової. Вивчене ацилювання та амідоалкілювання фенацилпіримідинів [27] (схема 4).

Активність метильних груп у метилпіримідинах досліджена також в реакції з диметилацеталем диметилформаміду. Синтезовані реакційноздатні енаміни піримідинового ряду (диметиламіновінілпіримідини) і на їх основі нові похідні піримідинів: кетони, тіоаміди і заміщені піримідинілоцтові кислоти.

Вперше в СРСР одержані еталони цитокінінової активності — кінетин (6-фурфуриламінпурин або 6-фурфуриладенін) і 6-бензиламінопурин і нові типи цитокінінів (фітогормонів). Серед останніх знайдені більш активні сполуки у порівнянні з еталонами (Г.С.Третьякова) [28]. У результаті вивчення циклізації амінопіримідинів встановлені фактори, які впливають на напрямок реакцій і виходи відповідних пуринів (Л.К.Кириленко).

Досліджена реакція амідинів карбонових кислот з альдегідами. Реакція перебігає з утворенням 1,2-дигідро-сим-триазинів за схемою дієнового синтезу. Цей метод вперше використаний для одержання піримідинових сполук. Знайдені реакції переамінування азометинів і кетімінів амідинами карбонових кислот, в результаті яких утворюються також 1,2-дигідро-сим-триазини [29] (схема 5).

Одержаний новий тип гетерилформазанів — несиметричні піримідинларилформазани і симетричні піримідиніл-2-формазани. Здійснений дієновий синтез з формазанами, які містять фрагмент 1,2,4-азадієну-1,3, який при взаємодії з ефіром ацетилендикарбонової кислоти в результаті 1,4-циклоприєднання приводить до похідних 1,4-дигідро-1,2,4-триазинів (І.О.Насир). Синтезовані тіациклофани піримідинового ряду (Т.А.Дашевська) і в якості лейкооснов вільних радикалів — аналоги дифенілпкірилгідразину, що містять піримідинові цикли N,N-дифенілгідразінопіримідини. При взаємодії оксалілхлориду з амінопіри-

мідинами одержані піримідинілізоціанати, хлорангідріди піримідинілоксаминових кислот і продукти їх перетворень (І.В.Болдирев).

Синтезовані стійкі аніонні  $\sigma$ -комплекси з 5-нітропіримідинів з аніонами ацетону та ацетофенону. Показано, що при рециклізації піримідинового циклу під впливом карбаніонів і сильних основ перетворюється на похідні піридину і бензолу. В результаті алкілювання аніонних  $\sigma$ -комплексів піримідинового ряду утворюється новий тип дигідропіримідинів, який містить нітро- і алкільні групи в положенні 5, які окиснюються у важкодоступні 5-алкілпіримідини (Г.Я.Ременніков).

#### Нові перетворення тіоамідів з активною метиловою групою в похідні азотовмісних гетероциклів

У 1960-х роках П.С.Пелькісом та його співробітниками (Р.Г.Дубенко, В.М.Неплюєвим, А.М.Борисевичем, О.Д.Грабенком) було показано, що тіокарбамойлювання арилтіоціанатами натрієвих похідних сполук, які містять активну метиленову групу (наприклад, ціаноцетового естеру [30], ацетилацетону [31], (арилсульфоніл)ацетил(ціан)метану [32, 33]), є загальним методом синтезу функціоналізованих тіоацетамідів різної будови. Було встановлено, що ці тіоаміди є поліфункціональними сполуками, які здатні вступати в реакції як з електрофілами, так і з нуклеофілами. Це обумовило широке застосування вказаних реагентів для синтезу різноманітних гетероциклів.

А.М.Борисевичем під керівництвом М.О.Лозинського вперше були отримані 2-феніламінометиліден-3-оксо(тіо)бутан-N-арилтіоаміди та вивчені їхні реакції конденсації і циклізації в похідні піразолу (з похідними гідразину), 1,2,4,5-сим-тетразину (з гідразин-гідратом), піримідину (з карбонатом гуанідину). Цим способом одержані заміщені нової конденсованої гетероциклічної системи — піразоло[3,4-с]піримідину. Досліджено реакції 3-оксобутан-N-арилтіоамідів з  $\alpha$ -галогенкетонами та етилхлороацетатом, які приводять до утворення 2-ариламіно-3-ацетил-5-(алкоїл)ароїлтіофенів і похідних 2-ариламіно-3-ацетил-5-етоксикарбонілтіофенів.

З'ясовано, що при нітрузуванні N-арил-3-оксобутантіоамідів нітритом натрію в оцтовій кислоті

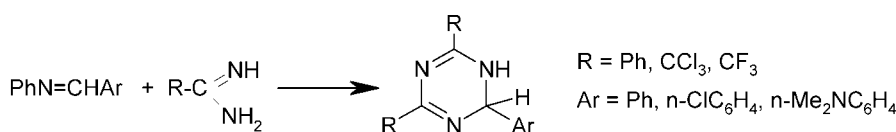


Схема 5

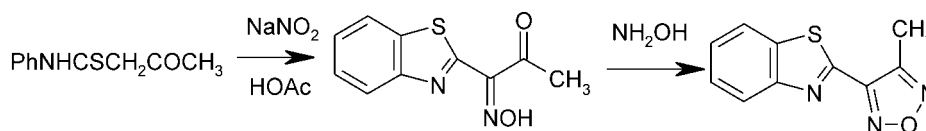


Схема 6

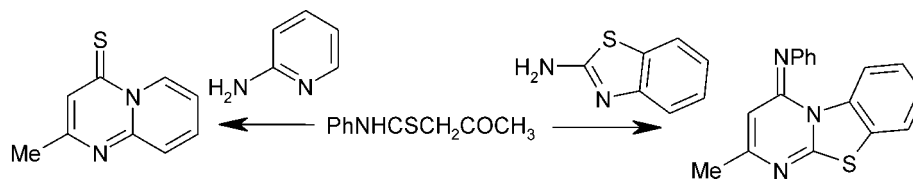


Схема 7

поряд з гідроксімінуванням активних метиленових груп цих сполук відбувається одночасна гетероциклізація тіоариламідних груп, продуктами якої є 1-(6-*R*-бензтіазол-2-іл)-1-гідроксіміно-2-пропаноїни — вихідні сполуки для синтезу маловивчених похідних 1,2,5-оксадіазолу [34] (схема 6).

В.М.Брицуном спільно з А.М.Борисевичем та М.О.Лозинським досліджувалась регіоселективність циклізацій *N*-арил-3-оксобутантіоамідів з гетероциклічними азотовмісними 1,3-динуклеофілами [34–38]. Показано, що ізомерні *N*-арил-3-оксобутантіоаміди, *N*-алкіл-3-арил-3-оксобутантіоаміди зазнають автоконденсації до 1-алкіл-5-(*N*-алкіламініотіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіонів [36, 39] (схема 7).

У зв'язку з неселективним перебігом більшості реакцій з метою знаходження закономірностей цих процесів, була проаналізована залежність регіоселективності процесу від основності ( $pK_a$ ) 2-аміноазолу(азину), наявності протондонорного розчинника та природи замісника у фенільному кільці вихідних 3-оксобутантіоамідів. З'ясовано вплив цих факторів на співвідношення продуктів циклоконденсації, що дозволяє передбачувати домінуючий напрямок реакції.

Разом з хіміками-аналітиками хімічного факультету Національного університету ім. Т.Г.Шевченка під керівництвом д.х.н. В.М.Зайцева методом рН-метричного титрування було проведено вимірювання  $pK_a$  тіоамідів з активною метиленовою групою (3-оксо-*N*-*R*<sup>1</sup>-*N*-*R*<sup>2</sup>-пропантіоамідів, 2-арилсульфонілтіоацетамідів, 2-ціантіоацетамідів) [40] і досліджено їх циклоацилювання 3-арил-2-пропеноніохлоридами [41, 42]. Знайдено, що продуктами реакції є похідні 6-тіоксопіперидин-2-ону, 2,3-дигідро-4*H*-тіопіран-4-ону та дигідро-4*H*-1,3-тіазин-4-ону. Закономірності цих циклоконденсацій проаналізовано і систематизовано в статті [43]. Встановлено, що є два фактори, які суттєво впливають на співвідношення продуктів циклоацилювання — це  $pK_a$  3-оксопропантіоамідів і реакційна здатність 3-арил-2-пропеноніохлоридів (яку

можна оцінити у вигляді  $pK_a$  відповідних карбонових кислот). Таким чином, отримано кількісні дані, які дозволяють прогнозувати напрямки циклоацилювання тіоамідів з активною метиленовою групою похідними ненасичених карбонових кислот.

На основі попередніх досліджень була розроблена препаративна методика синтезу 5-бензоїл-3-етоксикарбоніл-6-метилтіодигідропіридин-2-онів з доступних вихідних сполук — 3-оксопропантіоамідів і діетилетоксиметиленмалонату [44] (схема 8).

Вперше показано, що 5-бензоїл-3-етоксикарбоніл-6-метилтіодигідропіридин-2-они селективно реагують з гетероциклічними азотовмісними 1,3-динуклеофілами, утворюючи при цьому ряд конденсованих поліциклічних гетеросистем, у тому числі і нових піридо[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, піразоло[1,5-*a*]піридо[2,3-*d*]піримідинів, піридо[2,3-*d*]піридо[2',3':3,4]піразоло[1,5-*a*]піримідинів, 5*H*-піридо[2,3-*d*]тіазоло[3,2-*a*]піримідинів та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридо[2,3-*d*]піримідинів, будова яких доведена сучасними фізичними методами — спектроскопією ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>C та рентгеноструктурним аналізом.

З'ясувалось, що 5-бензоїл-3-етоксикарбоніл-6-метилтіодигідропіридин-2-они реагують і з азотовмісними 1,4-динуклеофілами — *орто*-фенілендіаміном, *орто*-амінотіофенолом і етилендіаміном. Передбачалось, що продуктами цієї взаємодії будуть похідні діазепіну та тіазепіну. Але виявилось, що реакція перебігає як рециклізація з утворенням похідних 3-(імідазол-2'-іл)-2-піранону. За цим же напрямком відбувається і взаємодія 5-бензоїл-3-етоксикарбоніл-6-метилтіодигідропіридин-2-онів з 1,5-динуклеофілом — 1,3-діамінопропаном. Таким чином, відкрита нова рециклізація, яка має загальний характер і може використовуватись як препаративний метод синтезу невідомих раніше похідних 2-піранону.

#### Синтези біологічно активних гетероциклів

Одним із способів синтезу вищевказаних сполук є циклоацилювання тіоамідів похідними не-

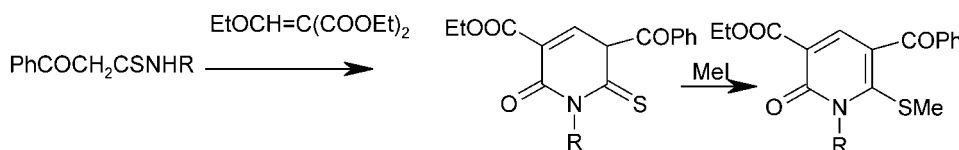


Схема 8

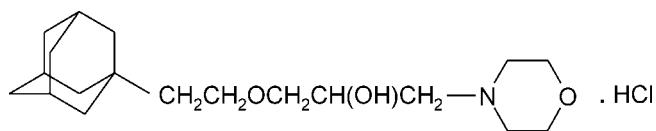


Схема 9

насичених карбонових кислот — ацетилендикарбоновим естером, малеїновим ангідридом, естерами пропіолової кислоти тощо [45]. В.М.Брицун, А.М.Єсипенко та М.О.Лозинським вперше показано, що для циклоацилювання тіоамідів можна використовувати 3-арил-2-пропеноїлхлориди [46–48]. Виявлено, що ця взаємодія має загальний характер і відбувається як з ациклічними, так і з циклічними похідними тіосечовини з утворенням N-ацилтіосечовин та похідних 2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону [49].

Перевагами розроблених методів синтезу похідних 4H-1,3-тіазин-4-ону є доступність вихідних речовин, одностадійність синтезу, технологічність проведення експерименту, високі виходи (67–82%) та можливість широкого варіювання замісників, які знаходяться в положенні 6 тіазинового кільця. Останній фактор має суттєве значення при пошуку біологічно активних речовин.

Так, тести на антимікробну активність, виконані в Інституті фармакології та токсикології АМН України проф. Ю.М.Максимовим із співробітниками, показали, що синтезовані 2-арил-2,3-дигідро-4H-[1,3]тіазино[3,2-a]бензімідазол-4-они є малотоксичними сполуками (в досліді на білих мишах LD<sub>50</sub> 3200–3890 мг/кг), які проявляють високу антибактеріальну дію (на рівні стандартів — цефтазидиму, цефоперазону та ампіциліну) по відношенню до стафілокока золотистого (*S.aureus*) і синьогнійної палички (*E.coli*) [50]. Сполуки цього ж класу показали значну гербіцидну активність на одностадійних рослинах [51].

Вперше одержана група раніше не досліджених біологічно активних похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу, які виявляють значну утеростимулюючу дію (Ю.В.Короткий, М.О.Лозинський). Запропоновано новий метод одержання 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу взаємодією 1-діалкіламіно-2,3-епоксипропану з первинними та вторинними спиртами в присутності кислот Льюїса (SnCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O). У результаті модифікації структури β-адреноблокаторів знайдено ряд сполук, які мають виражену утеростимулюючу дію.

Вперше синтезовано новий оригінальний утеростимулюючий препарат “Адемо́л” (1-адамантилетокси-3-морфоліно-2-пропанолгідрохлорид) (4). Показано, що адемо́л виявляє також аналгетичний, транквілізуючий та ноотропний ефекти, що вигідно відрізняє його від інших утеротропних засобів. Встановлені елементи зв'язку “структура — дія”. Перспективним є застосування адемо́лу для підвищення відтворювальної функції корів. Адемо́л потенційно може бути використаним для лікування втрати пам'яті (хвороба Альцгеймера) (схема 9).

Адемо́л виявляє виражений конкурентний антагонізм по відношенню до β-адреноміметиків, що має принципове значення для комплексної терапії пологів. Незважаючи на те, що адемо́л є структурним аналогом анаприліну, який практично не впливає на серцево-судинну діяльність. Встановлено, що адемо́л виявляє β-адреноблокуючу активність та холіноміметичний ефект, тому що він потенціює дію анаприліну та ацетилхоліну.

Адемо́л зареєстровано в Україні і дозволено його застосування в якості родопомічного та рододієтичного засобу.

Синтезовані нові четвертинні солі адамантановмісних алкоксиамінопропанолів, які показали значну антимікробну дію і за показниками перевищують відомі препарати “Офлосаксин”, “Флуконазол”, “Амфотерицин” [52–55].

#### Синтези сульфоновмісних гетероциклів

Для синтезу сульфоновмісних гетероциклічних сполук використані різноманітні похідні метилен-біс(сульфонілоцтової) кислоти [56–57]. Так, динітрил метилен-біс(сульфонілоцтової) кислоти взаємодіє з етилформіатом з утворенням C<sup>1</sup>, C<sup>3</sup> або C<sup>5</sup> продуктів заміщення.

Реакцією вищезазначених арилсульфонілацетонітрилів, динітрилів сульфонілдіоцтової та метиленбіс(сульфонілоцтової) кислот з 4-аміно-3-метилтіо-5-оксо-6-R-4,5-дигідро-1,2,4-триазинами синтезовано 7-аміно-3-R<sup>1</sup>-8-(R<sup>2</sup>-сульфоніл)-1,4-дигідропіразоло[5,1-c][1,2,4]тріазин-4-они — перші представники гемінальних сульфонів, в яких гетероциклічні ядра зв'язані безпосередньо з атомами сірки сульфонільних груп [58].

#### Арилгідразоноїлхлориди гліоксильової та щавлевої кислот і арилгідразони етилового ефіру бромацетилгліоксильової кислоти в синтезі гетероциклів

Названі типи сполук є важливими синтонами для одержання різноманітних класів заміщених гетероциклів, а саме: Δ-1,3,4-оксадіазолону, 1,2,4,5-тетразину, хіноліну, тетразолу, 4-тіазолідону, піразолону, імідазолу, 1,2,4-тріазолу, 8-тріазинону, азетидину, імідазо[1,2-a]піридину, імідазо[2,1-a]бензотіазолу, 2,3-дигідро-1,4-бензотіазинону-2, 2,3-дигідро-1,4-бензоселеназину, імідазо[2,1-b]бензотіазолу, тіазоло[3,2-a]бензімідазолу [59–61].

Отримані нові похідні оксадіазолу, тіазолідону, 8-тріазинону, [3,2-a]-бензімідазотіазолу та [3,2-b]бензтіазолоімідазолу із залишками арилгідразонів етилового ефіру гліоксильової кислоти та арилгідразонохлороформілу. Запропоновані оригінальні малостадійні способи синтезу важкодоступних гетероциклічних систем тіопірано[2,3-d]піримідину, 2,2'-заміщених похідних 1,4-бензтіазинону-2, піридазолу[3,4-a]піримідину, 5-арил-5,6,7H-1,2,4-тріазоло[1,3]тіазин-7-онів. Знайдені нові оригінальні напрями гетероциклізації арилгідразонів

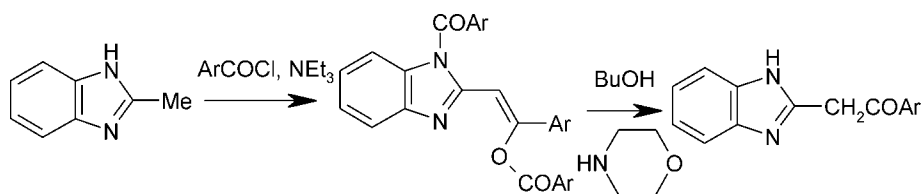


Схема 10

етилового ефіру бромоацетилглюксілової кислоти в конденсовані гетероциклічні системи тіазолобензімідазолу і нові заміщені похідні тіазолу та оксатіолану [59-61].

#### Хлороангідриди арилімінощавлевої і діарилімінодихлоромалонової кислот у синтезі гетероциклів

Названі речовини використані для синтезу низки O,S,N-вмісних гетероциклічних сполук. Синтезовані заміщені 1,3-діазетидиндіони, 2,4-похідні  $\Delta^4$ -тіазоліну, імідазо[1,2-*a*]бензімідазолу, імідазо[2,1-*b*]бензтіазолу і 1-тіазоло[3,2-*a*]бензімідазолу, тетразолу, 2,4,6-триоксогексагідро-1,3,5-*S*-триазину, 2-оксо-3-феніламіно-5,6-дигідро-1,4-оксазину [62-64].

Вперше синтезовано *bis*-ариліміноділхлориди дихлоромалонової кислоти [64]. Через наявність трьох реакційних центрів вони є зручними синтонами для одержання цілої низки хімічних сполук — заміщених фосфонових кислот хіноліну, 3,5-діариліміно-4-хлоропіразолу, *bis*-(1-арил-5-тетразоліл)дихлорометанів або їхніх імінопохідних, нових заміщених СН-кислот. З використанням 4-ариліміно-2,3-дихлорохіноліну — проміжного продукту реакції *bis*-ариліміноділхлориду дихлоромалонової кислоти синтезовано нову гетероциклічну систему — 9,14-дигідротетразоло[1',5':1,2]хіноліно[3,4-*b*]хіноксалін. Запропоновано метод отримання 7-заміщених 2-хлоро-2-етоксикарбоніл-2*H*-1,4-бензтіазин-3(4*H*)-онів і досліджено їх реакції з нуклеофільними агентами. Були вивчені хімічні перетворення цих сполук і отримані нові спіросполуки — 2,3-дигідро-7-заміщені-1,4-бензотіазин-3(ОН)-2-спіро-4-(2-оксо-1'-*R*-фенілімідазолідин-5-они).

#### Гетероциклізації на основі 2-фенациліден-2,3-дигідро-1*H*-бензімідазолів та їх структурних аналогів

Проведені різноманітні гетероциклізації та реакції на основі 2-фенациліден-2,3-дигідро-1*H*-бензімідазолу (ФДБІ) [65-68].

Розроблено новий двостадійний метод синтезу ФДБІ. На першій стадії проводиться ацилювання 2-метилбензімідазолу ароїлхлоридами з використанням у якості основи триетиламіну. На другій — отримані продукти N,C,O-триацилювання підда-

ють N,O-деацилюванню, яке при нагріванні з 1-бутанолом або морфоліном перебігає вибірково. Загальний вихід ФДБІ — 60-89% (схема 10).

Взаємодія ФДБІ з фенілгідазином при нагріванні у трифтороцтовій кислоті не зупиняється на утворенні фенілгідазону, а легко супроводжується індолізацією за схемою реакції Фішера з утворенням 2-(2-ариліндол-3-іл)-1*H*-бензімідазолів.

Взаємодія ФДБІ з ароїлгідазинами при 200°C перебігає через ароїлгідазони, які циклізуються з утворенням 2-(3,5-діарилпіразол-4-іл)-1*H*-бензімідазолів (схема 11).

Отримані з ФДБІ бензоїлгідазони 2-фенацил-1*H*-бензімідазолів ефективні в синтезі 2-(1,2,3-тіадіазол-5-іл)- та 2-(3-арилпіразол-4-іл)-1*H*-бензімідазолів. Перші утворюються при взаємодії з тіонілхлоридом, другі — з диметилацеталем диметилформаміду.

ФДБІ ефективно спрацьовують і в гетероциклізаціях інших типів. Трикомпонентна циклоконденсація ФДБІ з ароматичними альдегідами та сечовиною за схемою реакції Біджінеллі перебігає лише в солянокислому розчині і дає 6-заміщені 4-арил-5-(2-бензімідазоліл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідини.

Окиснювальна циклоконденсація ФДБІ з *o*-аміногіофенолом може супроводжуватись ізомеризацією і дає 3-арил-2-(2-бензімідазоліл)-4*H*-1,4-бензотіазини та (або) ізомерні їм 2*H*-1,4-бензотіазини.

ФДБІ зручні для синтезу функціоналізованих піридо[1,2-*a*]бензімідазолів. Так, у реакціях циклоконденсації з малононітрилом, триетилортомурашиним естером, етоксиметиленмалононітрилом та азлактонами утворюються відповідно: 1-аміно-3-арил-2-ціано-, 1-арил-4-ароїл-2-(бензімідазол-2-іл)-, 1-аміно-4-ароїл-2-ціанопіридо[1,2-*a*]бензімідазоли та N-(3-арил-4-бензоїл-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[1,2-*a*]бензімідазол-2-іл)бензаміди.

С-Алкілювання ФДБІ фенацилбромідами ускладнюється N-алкілюванням, але при алкілюванні калієвих солей ФДБІ перебіг реакції стає суттєво селективнішим і приводить до 1,4-діарил-2-(2-бензімідазоліл)бутан-1,4-діонів. Ці продукти при нагріванні з соляною кислотою легко циклізуються з утворенням 2-(1,5-діарил-3-фурил)-1*H*-бенз-

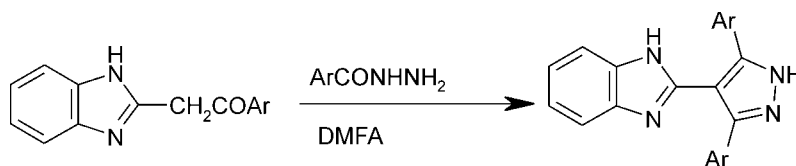


Схема 11

імідазолів, а з гідразингідратом дають 2-(3,6-діарил-2,5-дигідропіридазин-4-іл)-1*H*-бензімідазоли, які при дії нітритної кислоти легко окиснюються до 2-(3,6-діарилпіридазин-4-іл)-1*H*-бензімідазолів.

При дослідженні ФДБІ та отриманих із них сполук виявлено та детально вивчено декілька нових способів гетероциклізації, що не мають прямих аналогій у хімії гетероциклічних сполук. Так, запропоновано новий підхід до синтезу сполук з  $\gamma$ -незаміщеним піридиновим циклом. В його основі лежить відома реакція Ганча з утворенням 1,4-дигідропіридинів. Знайдено, що типова для неї трикомпонентна циклоконденсація перебігає нетипово, якщо у якості альдегідного компонента використовується 4-(диметиламіно)бензальдегід, а взаємодія відбувається в киплячій оцтовій кислоті. За таких умов утворення сполук із 4-(4-диметиламінофеніл)-1,4-дигідропіридиновим циклом супроводжується ароматизацією за рахунок відщеплення *N,N*-диметиланіліну, що приводить до сполук із  $\gamma$ -незаміщеним піридиновим циклом. У цій реакції у якості метиленкарбонільної компоненти можна використовувати ФДБІ, його структурні аналоги (в яких гетерокільце представлене бензотіазольним, хіноліновим, 1-метилбензімідазолним чи імідазолним циклом) і циклогексан-1,3-діони. В якості 1,3-*N,C*-динуклеофіла придатні 3,5-диметоксианілін, 6-аміно-1,3-диметилпіримідин-2,4-діон, 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразол, метил- $\beta$ -амінокротонат. Встановлені закономірності реакції і механізм ароматизації, що перебігає за рахунок дезарилування. В результаті розроблено препаративно зручний і загальний метод синтезу  $\gamma$ -незаміщених функціоналізованих сполук піридину, в тому числі конденсованого з іншими циклами (хінолінів, акридинів, піридо[2,3-*d*]піримідинів, піразоло[3,4-*b*]піридинів).

На основі взаємодії вихідних гідразонів із ароїлхлоридами, карбоновими кислотами та диметилформамідом при підвищених температурах (150-200°C) розроблено ефективний метод синтезу 1-(5-арилпіразол-3-іл)бензімідазолів, що мають у положенні 2 арилні чи алкільні замісники або не мають їх. Алкільні і ціаноетилгідразони 2-фенацил-1*H*-бензімідазолу при кип'ятінні в диметилформаміді аналогічно, хоча й менш ефективно, утворюють 1-(3-арилпіразол-5-іл)бензімідазоли.

Виявлено, що гідразинолізна рециклізація структурного аналога ФДБІ — 2-фенациліден-2,3-дигідробензотіазолу перебігає значно легше і без ацилюючих реагентів. Реакцію в залежності від будови вихідного гідразину та умов взаємодії можна зупинити на стадії утворення гідразону, енгідразину, відносно стійкого спірану — 2,3-дигідробензотіазол-2-спіро-3'-(2',3'-дигідро-5'-фенілпіразолу), ди[2-(фенілпіразол-5-іл)аміно]фенілдисульфіду та продукту його циклізації — 1,9-дигідропіразоло[4,3-*b*][1,4]бензотіазину.

Виявлено ініціювання рециклізації *N*-монозаміщених гідразонів 2-фенацил-1*H*-бензімідазо-

лів ацилюючими реагентами. Для таких сполук вищезгадані способи перебудови гетерокільця не спрацьовують через те, що нуклеофільність гідразонової аміногрупи недостатня для атаки бензімідазольного кільця по положенню 2. Але при дії ацилюючих реагентів рециклізація перебігає через відповідні *N*-ацилбензімідазолієві солі вихідних сполук, в яких різко зростає електрофільність атома вуглецю в положенні 2 гетерокільця. Реакція відбувається за м'яких умов (20-100°C) і легко зупиняється на утворенні 3-(*o*-ациламіноаніліно)-5-арилпіразолів. Вона складається з двох основних процесів: ацилювання і внутрішньомолекулярної перебудови гетерокільця. Першому сприяє знижена нуклеофільність гідразонової аміногрупи, а другому, навпаки, — підвищена. Саме тому найбільш ефективно рециклізуються відповідні ціаноетил- та арилгідразони, в яких нуклеофільність гідразонової аміногрупи займає проміжне положення в ряду отриманих гідразонів. Реакції сприяє підвищена електрофільність ацилюючого реагента і вона відбувається при дії хлорангідридів, ангідридів карбонових кислот та етилізотіоціанату. В останньому випадку процес перебігає при тривалому кип'ятінні в піридині, супроводжується циклізацією і дає 1-(5-піразоліл)бензотіазол-2-тіони. Навпаки, рециклізація при ініціюванні трифторооцтовим ангідридом відбувається екзотермічно, вимагає зовнішнього охолодження і гладко приводить до 5-(*o*-трифтороацетаміноаніліно)піразолів. Ці сполуки легко дезацилюються, що було використано для подальших хімічних перетворень. Так, при їх гідразинолізі отримані 5-(*o*-аміноаніліно)-1-арил(чи  $\beta$ -ціаноетил)піразоли, які з високореакційноздатними ароматичними альдегідами легко зазнають циклоконденсації з утворенням 4-арил-1,4,5,10-тетрагідропіразоло[3,4-*b*][1,5]бензодіазепінів. Крім того, 5-(*o*-трифтороацетаміноаніліно)-1-( $\beta$ -ціаноетил)піразоли при нагріванні з соляною кислотою зазнають циклоконденсації з утворенням сполук нової полігетероциклічної системи — піразоло[5',1':2,3]піримідо[1,6-*a*]бензімідазолу. За допомогою трифтороацетангідриду можна здійснити рециклізацію навіть ароїлгідразонів 2-фенацил-1*H*-бензімідазолів з утворенням 1-ароїл-5-(*o*-трифтороацетаміноаніліно)піразолів. Проте ця реакція одночасно перебігає і за іншим напрямком: з утворенням сполук нової полігетероциклічної системи — [1,3,4]оксазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-*a*]бензімідазолу. Перебіг процесу за цим напрямком збільшується з ростом електронодонорного характеру замісника біля азометинового зв'язку в гідразононому фрагменті і стає основним для ароїлгідразонів 2-ацетоніл-1*H*-бензімідазолу.

Знайдено новий тип рециклізації піридазинового циклу в піразольний, котрий відрізняється від відомих тим, що перебігає за рахунок перебудови не азот-вуглецевих, а вуглець-вуглецевих зв'язків. Він проявився на прикладах перетворення

2-(2,5-дигідропіридазин-4-іл)-1*H*-бензімідазолів на 2-(піразол-4-іл)метил-1*H*-бензімідазоли, яке легко і ефективно здійснюється в киплячій оцтовій кислоті.

Таким чином, знайдено, що ФДБІ — достатньо доступні і ефективні реагенти поліфункціонального характеру і багатоцільового призначення. Вони придатні і для синтезу нових гетероциклічних сполук багатьох типів.

#### **Хімія частково гідрованих азинів**

Досягнення в хімії 1-функціональнозаміщених гетерокумуленів використані для синтезу частково гідрованих похідних 1,3-азинів (піримідинів, 1,3-оксазинів та 1,3-тіазинів). Знайдені нові внутрішньомолекулярні циклізації 1-(імідоілтіо)алкілгетерокумуленів, які стали базою для створення методів синтезу раніше невідомих типів 6-алкіліден- або 6-імінофункціоналізованих 1,3,5-тіадіазинів, мезоіонних 1,3,5-тіадіазин-5-іо-4-олатів, перхлоратів 1,3,5-тіадіазиній[2,3-*b*]бензоксазолінію, а також першого представника *N,S*-вмісних чотиричленних гетерилізоціанатів — 2-ізоціанато-2-трифторометил-3-(1-адамантил)-1,3-тіазетидину [69, 70].

Створено оригінальний підхід до синтезу нових типів п'яти- та семичленних гетероциклів з екзоциклічною гетерокумуленовою групою — 2-ізоціанато-1,3-бенздитіо-(оксотіо)ланів та 2-ізоціанато-1,3-бенздитієпінів, що ґрунтується на раніше невідомому принципі внутрішньомолекулярного звуження семи- та дев'ятичленних гетероциклів внаслідок зсуву меркапто- або оксигруп в азалільному фрагменті гетероциклічної системи.

Вивчені внутрішньомолекулярні циклізації структурних ізомерів 1-функціоналізованих алкілгетерокумуленів — *N*-алкіліденкарбаматів та *N*-алкіліденсечовин, які здійснюються за рахунок взаємодії електрофільних азометинової або карбонільної груп з ароматичними гетероароматичними ядрами з утворенням нового вуглець-вуглецевого зв'язку [70].

Знайдено нову реакцію термічної циклізації *N*-алкіліден-*O*-арилкарбаматів та *N*-алкіліден-*N'*-арилсечовин, в якій ароматичне ядро виступає в функції *C*-нуклеофільної компоненти. Встановлено роль умов та структурних факторів, які контролюють її перебіг, з'ясовані межі синтетичного застосування, а також запропоновано найбільш ймовірні схеми циклізацій [71].

Розроблено методи одержання нових частково гідрованих трифторометилзаміщених бензо[1,3]оксазинонів, нафто[1,3]оксазинонів, хіназолінонів та бензохіназолінонів. Показано, що реакції 2-тригалогенометил-2*H*-1,3-бензоксазинон-2-онів з нуклеофільними реагентами є зручними реагентами синтезу їх нових похідних.

Для іміноаналогів інтермедіатів циклізації *N*-алкіліден-*O*-арилкарбаматів — *N*-(1-арокси-2,2,2-трифторетил)-*N'*-арилкарбодіімідів знайдена реакція некаталітичного внутрішньомолекулярного аци-

лювання бензолного ядра карбодіімідними групами. Виявлено, що фактором, який контролює здійснення атаки карбодіімідної групи на ароксильний фрагмент, є нуклеофільність останнього. Отримані експериментальні результати, які показують, що циклізуються тільки карбодіімідні, які містять у положенні 3 фенільного ядра електронодонорні замісники. На базі вказаної реакції розроблено метод синтезу нових типів 4-*N*-ариламіно-2-трифторометил-2,3-дигідро-4*H*-бензо[1,3]оксазинів.

Запропоновано метод синтезу *N*-арил(гетерил)-*N'*-метоксикарбонілтригалогеноацетамідинів, який ґрунтується на взаємодії арил(гетерил)амінів з *N*-(1-хлоро-2,2,2-тригалогено)етиліден-*O*-метилкарбаматами. Розроблено загальний препаративно зручний підхід до частково гідрованих тригалогенометиловмісних піримідинових систем, що базується на здатності *N*-арил(гетерил)-*N'*-метоксикарбонілтригалогеноацетамідинів до внутрішньомолекулярної взаємодії за рахунок електрофільної атаки метоксикарбонільної групи на арильний (гетерильний) замісник, який виступає в функції *C*-нуклеофільної складової. Циклізацією *N*-нафтил-*N'*-метоксикарбонілтригалогеноацетамідинів отримані тригалогенометилзаміщені бензо[*h*]- та бензо[*f*]хіназоліони. У свою чергу, на базі *N*-фуоро(тієно, піразоло, ізоксазоло)-*N'*-метоксикарбонілтригалогеноацетамідинів синтезовані відповідно нові похідні фуоро[2,3-*d*]піримідин-4-онів, тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів та ізоксазоло[5,4-*d*]піримідин-4-онів з тригалогенометильною групою в положенні 2 піримідинового ядра [72, 73].

Вперше досліджена взаємодія 1-хлороалкілгетерокумуленів і *N*-(1-хлороалкіліден)карбаматів з рядом похідних 2(3)-азагетерилоцтових [74]. Циклізацією 1-хлороалкілізоціанатів з естерами та нітрилами 2-піридил-(бензотіазоліл)оцтових кислот одержані ізомерні трифторометиловмісні піридо[1,2-*c*]піримідини та піримідо[6,1-*b*][1,3]бензотіазоли [75].

Встановлено, що регіоспрямованість циклоконденсації 1-хлороалкілізоціанатів та 1-хлороалкілкарбодіімідів з похідними 3-(1,2,4)-триазолілоцтової кислоти, незалежно від реакційних умов, контролюється структурою останніх і супроводжується утворенням ізомерних 1- або 3-оксо(ариліміно)тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідинів. Показано, що 1,1-дихлороалкілізоціанати та *N*-(1-хлороалкіліден)карбамати є зручними електрофільними компонентами гетероциклізацій, які приводять до гетероконденсованих піримідин-1-онів, а 1-хлороалкілкарбодіімідів — до гетероконденсованих 1(3)-(N-ариламіно)дигідропіримідинів.

Знайдена нова в хімії гетерокумуленів реакція нетривіальної циклізації 1-хлороалкілкарбодіімідів з триетиламіном, результатом якої є утворення піримідоконденсованих цвіттеріонних структур — 4-арил-6-метил-4-трифторометил-2-триетиламіно-3,4-дигідрохіназолінідів [76].



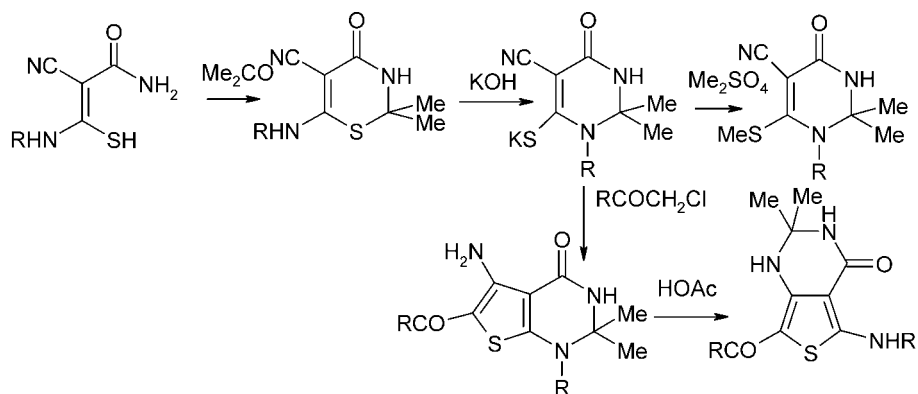


Схема 12

Вперше здійснена циклоконденсація 1-хлороалкілкарбодіамідів з похідними азаетерилоцтових кислот. Встановлено, що N-(1-арил-1-хлоро-2,2,2-трифтороетил)-N'-арилкарбодіаміди реагують з похідними 2-піридил-, 2-бензотіазоліл- та 2-бензімідазолілоцтових кислот і незалежно від умов перебігу реакції утворюють конденсовані 1-(N-ариліміно)-3-трифлорометилдигідропіримідини. Циклізація вказаних 1-хлороалкілкарбодіамідів з нітрилами та естерами 3-(1,2,4)-триазолілоцтової кислоти приводить до 1-N-арилімінопохідних або регіоізомерних 3-N-арилімінопохідних у випадку естерів.

При дослідженні хімічних перетворень гетероконденсованих піримідинів виявлені невідомі раніше рециклізації: 2,3-дигідро-1H-піридо[1,2-с]піримідин-3-онів(тіонів) під дією  $\alpha$ -бромокетонів та етилового естеру бромоцтової кислоти до похідних 1,3-оксазолідинів та 1,3-тіазолідинів; гетероконденсованих 1H-3-трихлорометило-4-ціанопіримідин-1-онів під дією гідразингідрату до 1,2,4-триазол-3-іл-2-гетериліденацетонітрилів.

В.А.Сукач, А.В.Больбут та М.В.Вовк запропонували два методологічних підходи до синтезу нових високофункціоналізованих похідних 2,3(3,4)-дигідро-1,3-азин-4(2)-онів та їх конденсованих аналогів. Перший з них є втіленням принципу будови 1,3-азинового циклу за схемою [5+1]-гетероциклізації і базується на реакції доступних 2-алкіл(арил)-аміно-2-меркапто-1-ціаноакриламідів з карбонільними сполуками. В основі другого лежить новий варіант формування гетероциклічного ядра за схемою [3+3]-циклоконденсації, який був вдало зреалізований на прикладах взаємодії 1-хлороалкілізоціанатів з 1,3-С,N-, С,O- та С,S-бінуклеофільними реагентами.

У результаті проведених експериментів спростовано літературні дані щодо структури продуктів конденсації 2-алкіл(арил)аміно-2-меркапто-1-ціаноакриламідів з альдегідами і кетонами і встановлено, що насправді вони є похідними 6-алкіл(арил)аміно-2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-ону. Вперше показана можливість перетворення цих сполук під дією основ в тіюляти 6-меркапто-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону. Останні дають S-алкіловані продукти при взаємодії з диметилсульфатом або бензилхлоридом, а при обробці розбавленою

хлоридною кислотою перетворюються на вихідні тіазинони. При алкілуванні 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-онів  $\alpha$ -галогенкетонами в результаті рециклізації тіазинового циклу в піримідиновий і наступної внутрішньомолекулярної конденсації Торпа утворюються похідні 2,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-4(1H)-ону. При нагріванні в оцтовій кислоті була виявлена їх схильність до перетворення на ізомерну гетероциклічну систему 2,3-дигідротієно[3,4-d]піримідин-4(1H)-ону. Детально вивчено вплив температурних факторів і природи замісників на перебіг цього процесу [77, 78] (схема 12).

З метою синтезу важкодоступних функціонально заміщених 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-онів були досліджені реакції 1-хлоралкілізоціанатів з N,N-циклоалкіламіноціаноацетамідами. Показано, що в разі 1-хлоробензилізоціанатів утворюються відповідні 6-(N,N-циклоалкіламіно)похідні 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-ону. 1-Арил-2,2,2-трифторо-1-хлороетилізоціанати в залежності від своїх електрофільних властивостей можуть давати як аналогічні тіазинові гетероцикли з трифлорометильною групою, так і продукти нециклічної будови — 2-арил-3,3,3-трифторо-1-ціанотіокротонаміди.

Встановлено, що регіоселективність циклоконденсації 1-хлороалкілізоціанатів з 1,3-дикетонами і похідними 4-гідроксипіран-2-ону залежить від будови ізоціанатної компоненти і приводить до 3,4-дигідро-1,3-оксазин-2-онів або структурно ізомерних 2,3-дигідро-1,3-оксазин-4-онів. Знайдені закономірності дозволили здійснити порівняльну характеристику реакційної здатності двох типів 1-хлоралкілізоціанатів і виявити найбільш ефективні умови перебігу реакцій за участю 1-хлоробензилізоціанатів.

На основі отриманих даних вперше запропонована і зреалізована схема синтезу 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів (сполук Біджинеллі), яка базується на циклоконденсації 1-хлоробензилізоціанатів з дезактивованими енамінами — естерами  $\beta$ -амінокротонової кислоти та S,N(N,N)-нітрокетенацеталами. В результаті були отримані раніше важкодоступні 1-арилзаміщені і функціоналізовані по положенню 6 похідні цієї важливої гетероциклічної системи. Синтезовані 6-метилтіо-5-нітро-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они є зруч-

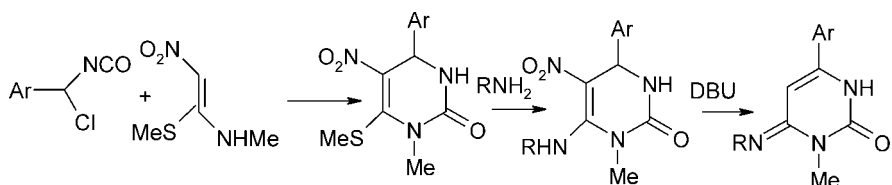


Схема 13

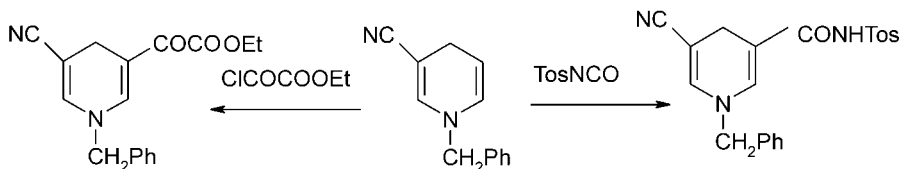


Схема 14

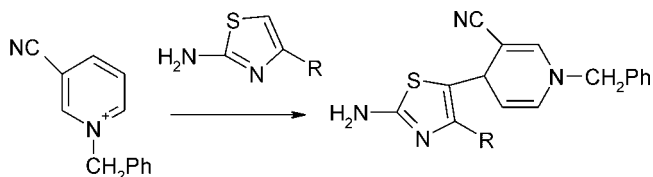


Схема 15

ними синтез-блоками для проведення реакцій з аліфатичними та ароматичними амінами, що дозволило отримати ряд різноманітних 6-амінопохідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, які при нагріванні в присутності сильної основи денітруються в похідні цитозину [79, 80] (схема 13).

#### Одержання дигідропіридинів

О.М.Костюк і Д.М.Волочнюк внесли вагомий вклад у методи функціоналізації цих сполук. Вони продемонстрували, що 5-незаміщені 1,4-дигідропіридини, які в положенні 3 мають  $\pi$ -електроноакцепторні групи, здатні до електрофільної функціоналізації. Ці системи є частковим випадком як "пуш-пульних", так і крос-спряжених енамінів, і можна було очікувати, що вони вступатимуть у реакції електрофільного заміщення. Модельним об'єктом досліджень по пошуку електрофільних агентів, здатних до селективного електрофільного заміщення у ядрі 1,4-дигідропіридинів, був вибраний легкодоступний і такий, що раніше використовувався для подібних цілей, *N*-бензил-3-ціано-1,4-дигідропіридин. Останній селективно ацилю-

ється такими високоактивними реагентами як етилоксалілхлорид та тозилізоціанат з утворенням відповідних похідних. Фосфорилування також перебігає селективно, що дало можливість отримати ряд фосфорильованих похідних [81] (схема 14).

Знайдено, що 5-амінопіразоли, 5-аміноізоксазол, 2-амінотіазоли та 6-аміноурацили регіо-селективно з високими виходами приєднуються до *N*-бензил-3-ціанопіридинійхлориду з утворенням відповідних *N*-бензил-3-ціано-4-гетарил-1,4-дигідропіридинів [82] (схема 15).

Показано, що  $\alpha$ -хлоро- $\beta,\beta,\beta$ -трифлуороетилізоціанати реагують з  $\alpha$ -трифлуорометил- $\alpha$ -хлороізоціанатами у присутності триетиламіну по  $\beta$ -положенню енаміну з утворенням відповідних карбамоїльованих ациламінів, які в присутності вологи розкладаються з утворенням відповідних енамідів. Обробка вищезгаданих ацилімінів достатньо сильними основами, ДБУ або ДБН приводить до їх циклізації в похідні 5,6-дигідропіридинонів-2 [83] (схема 16).

Д.М.Волочнюк, Д.О.Сібгатулін та інші розробили зручний загальний метод синтезу трифлуорометилвмісних конденсованих гетероциклів, який полягає у взаємодії 4,4,4-трифлуоро-3-оксобутаноатів з рядом електронозбагачених аміногетероциклів. Реакція перебігає регіоселективно з високими виходами [84] (схема 17).

Розроблений новий підхід до синтезу 4-трифлуорометилпіридазин-3-онів, який базується на взаємодії енамінів з метиловим естером 1,1,1-трифлуо-

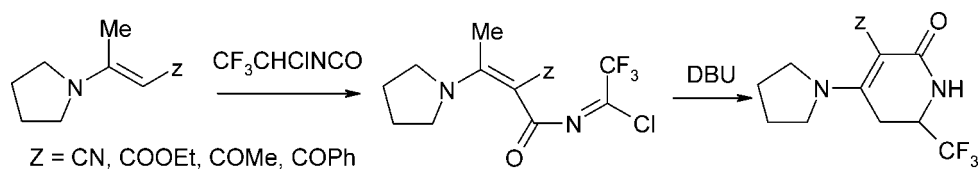


Схема 16

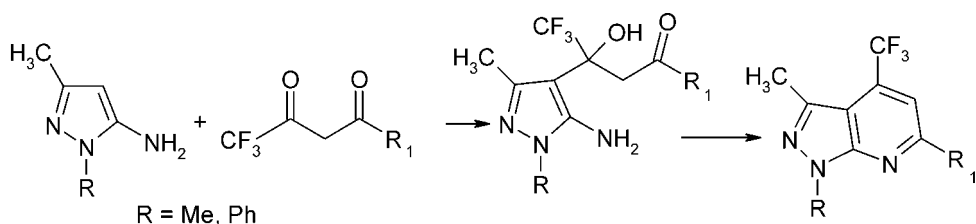


Схема 17

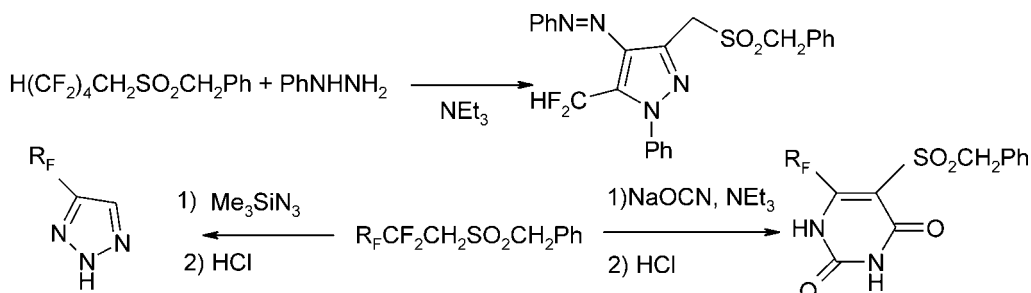


Схема 18

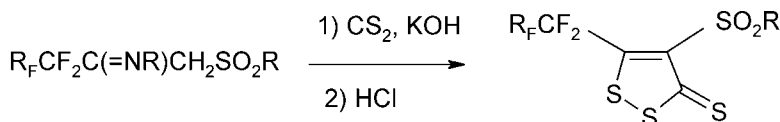


Схема 19

ропірвиноградної кислоти та наступній циклізації отриманих продуктів з гідразиним [85].

### Хімія сірковмісних гетероциклів

Для синтезу різноманітних поліфлуороалкілзаміщених азотних гетероциклів (піролів, піразолів, триазолів, урацилів, піримідинів) широко використовувались 1,1-дигідрополіфлуороалкілсульфони (В.М.Тимошенко, Ю.Г.Шермолович) [87-88], приклад див. на схемі 18.

Поліфлуороалкандитіокарбоксилати в реакціях циклоприєднання з диметилацетилендикарбоксилатом дають похідні 1,3-дитіолів [89].

При проведенні реакції β-поліфлуороалкіл-β-іміносольфонів з сірковуглецем у лужному середовищі із наступним підкисненням хлоридною кислотою утворюється суміш заміщених 1,2-дитіол-3-тіонів. При нагріванні α,β-ненасичених β-бромодитіоестерів з елементарною сіркою утворюються 4-флуоро-5-поліфлуороалкіл-3Н-1,2-дитіол-3-тіони [90] (схема 19).

Дитіолтіони хлоруються в м'яких умовах з утворенням 3-хлоротіо-1,2-дитіолієвих солей, які легко гідролізуються з утворенням 1,2-дитіол-3-онів, а при реакції з алкіл- або ариламинами утворюють продукти заміщення екзо-циклічного атома сірки на іміногрупи — 3-іміно-1,2-дитіолени. Дитіолтіони легко окиснюються мета-хлорнадбензойною кислотою до сульфінів, а також окиснюються хлораминами до сульфінімідів [91, 92]. Дитіолтіони конденсуються з гідроксиламіном та гідразинами, утворюючи відповідні оксими та гідразони.

При реакції дитіолтіону з двома еквівалентами сульфиду натрію із наступним підкисненням реакційної суміші утворюється 2-меркаптопохідна тритіапенталену, а після додавання до реакційної суміші метилйодиду — 2-метилсульфанільна похідна. При взаємодії дитіолтіону з трьома еквівалентами сульфиду натрію після підкислення утворюється 4-меркаптопіран-2-тіон. Обробка реакційної суміші метилйодидом приводить до утворення суміші (1:1) двох ізомерних тіопірантіонів (І.Н.Фесун, В.М.Тимошенко, О.Б.Роженко) [93] (схема 20).

Таким чином, розроблені методи синтезу флуорополіфлуороалкілзаміщених 1,2-тіол-3-тіонів, які є зручними вихідними для синтезів нових флуоровмісних гетероциклів з атомом сірки (дитіол-3-онів, -імінів, -оксимів, -гідразонів, -ліденів, -сульфінімідів, -сульфінів, галогенозаміщених дитіоланів). Показано, що реакція 4-флуоро-5-тетрафлуороетил-1,2-дитіол-3-тіону з сульфідом натрію приводить до флуоровмісних похідних тіопірантіонів або тритіапенталену (В.М. Тимошенко, Ю.Г.Шермолович).

### Азотні гетероцикли на основі фосфорильованих імінів та функціоналізованих гетеродієнів

Розроблені підходи до синтезу азотних гетероциклів на основі фосфорильованих азаалільних систем. Для конструювання гетероциклів можна використовувати азаалільний фрагмент, азометиновий зв'язок або 1,3-гетеродієнову систему. Наявність активуючої фосфорної групи в ариліден-

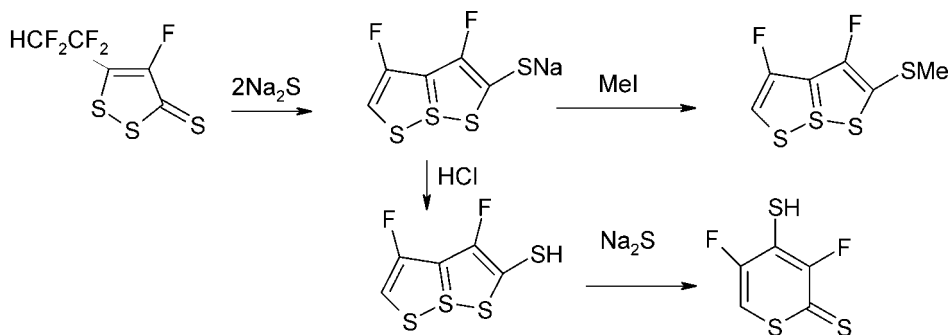


Схема 20

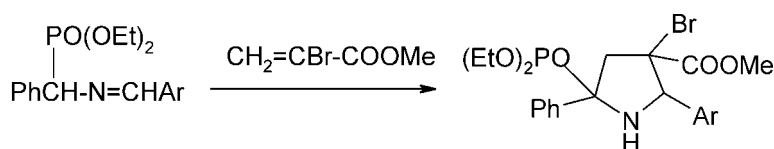


Схема 21

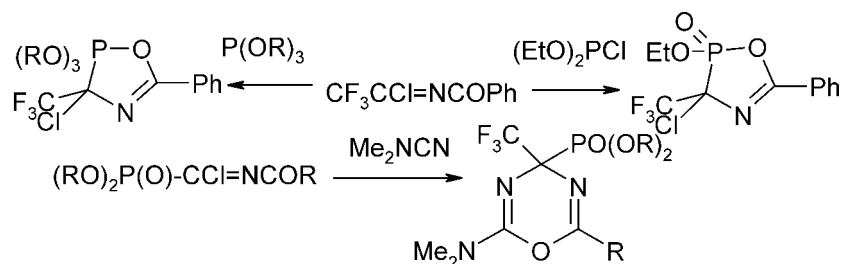


Схема 22

амінофосфонатах спричиняє можливість 1,2-Н-зсуву та генерування азометинілідів, що легко утворюють моно- та біциклічні похідні фосфорильованих піролідинів при взаємодії з диполарофілами (П.П.Онисько, Т.В.Кім, О.І.Кисельова, А.Д.Синиця) [94-96] (схема 21).

Розроблені синтези функціоналізованих гетеродієнів, які успішно використані в синтезі п'яти- та шестичленних гетероциклів за рахунок реакцій [4+1] та [4+2] циклоприєднання. Таким шляхом можна одержувати різноманітні функціоналізовані моно- та спіроциклічні оксазафосфоліни [97-98], фосфорильовані оксадіазини [99], дигідрооксазини та дигідрооксазоли [98-100] (схема 22).

#### Синтези гетероциклічних сполук за допомогою реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації олефінів та ацетиленів

Встановлено, що реакції похідних 2-аліл-, 2-цинаміл-, 2-пропаргілтієнопіримідину, які відбуваються за участю електрофілів, можна спрямувати в бік утворення ангулярних (під дією йоду, бром, діоксиду селену і галогеноводневих кислот) або лінійних (під дією концентрованої сірчаної кислоти) похідних тіазоліно-, тригідротіазино-, тіазоло-, дигідроселенотіазинотієнопіримідину.

Встановлені закономірності арилсульфенілхлорування для низки S-алкеніл- та S-алкінілзамішених ди-, три-, тетраазотовмісних гетероциклів. У неполярному середовищі проходять переважно  $\text{A}_\text{E}$  реакції з утворенням продуктів проти правила Марковнікова. В полярному середовищі утворюються переважно продукти внутрішньомолекуляр-

ної циклізації за правилом Марковнікова, причому з кількісними виходами, якщо в реакційне середовище вносити добавки перхлорату літію (В.І.Станінець, А.І.Васькевич, Р.І.Васькевич) [101-105], приклад див. на схемі 23.

Як один із перспективних методів синтезу тіазоло- та тіазинохіназолінонів запропоновано реакції електрофільної гетероциклізації 2-(2-пропенілтіо)- та 2-(2-пропінілтіо)-4(1H)хіназолінону. Залежно від природи циклізуючого реагента в цих реакціях можна отримувати трициклічні системи як лінійної, так і ангулярної будови.

Встановлено, що при взаємодії 2-пропаргілтієно[2,3-d]піридин-4-онів з фенілселентригалогенідами утворюються тієно[3'2':5,6]піримідо[2,1-b]тіаселеназінній галогеніди — нова гетероциклічна система, яка містить чотирикоординований атом селену в циклі. При взаємодії 2-алілтієно[3,4-d]піримідин-4-онів з фенілселентригалогенідами утворюються тієно[3',2':5,6]піримідо[2,1-b][1,4,3]тіаселеназінгалогеніди. Дифенілселендихлорид утворює комплекс складу 1:1.

При реакції похідних 2-пропаргілтієно-5-R-1,3,4-оксодіазолів з фенілселентригалогенідами утворюються 6-галогенметилден-2-R-1,3,4-оксодіазоло[3,2-b][1,4,2]тіаселеназіннійгалогеніди, а у випадку похідних 2-алілтієно-5-R-1,3,4-оксодіазолів з фенілселентригалогенідами утворюють аддукти складу 1:1 [106,107]. Знайдені нові варіанти реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації, наприклад, тандем-реакцію гетероциклізації йодом 3-аліл-4-оксотієно[2,3-d]піримідин-2-іл)дисульфідів, гетероциклізацію гетарилтієсеми-

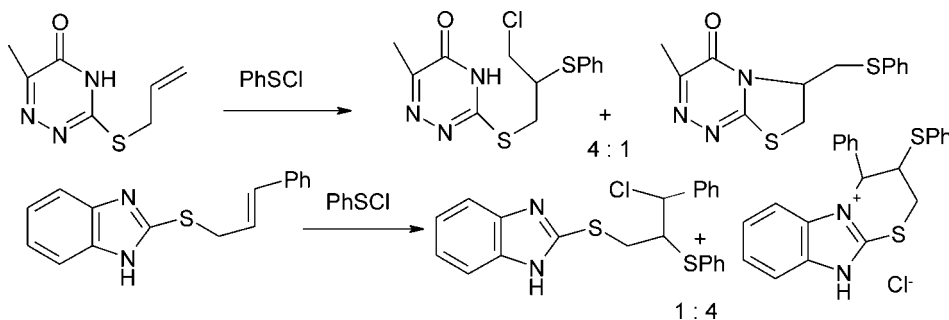


Схема 23

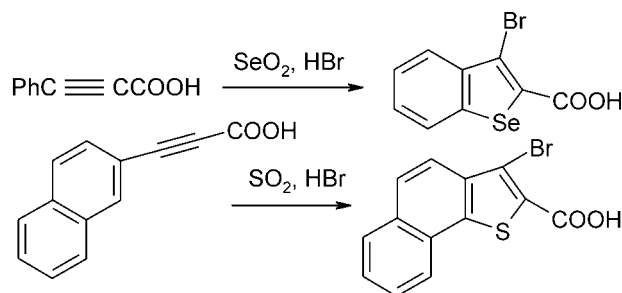


Схема 24

карбазидів при дії алкілгалогенідів, 2-алкенілзамішених сечовин і тіосечовин при дії тіонілхлориду тощо [108-110].

Відкрита нова реакція окисно-відновної галогеноциклізації електрондефіцитних ацетиленів

на основі взаємодії діоксидів халькогенів і галогеноводнів, яка приводить до утворення функціональнозамішених сірко- і селеновмісних гетероциклічних сполук [11-114], приклад див. на схемі 24.

### Література

1. Серебряный С.Б. // Успехи химии. — 1955. — Т. 24, №3. — С. 313-345.
2. Серебряный С.Б., Чернецкий В.П., Киприанов А.И. // Докл. АН СССР. — 1950. — Т. 70, №4. — С. 645-647.
3. Киприанов А.И., Пономарева Э.А. // Укр. хим. журн. — 1960. — Т. 26, №1. — С. 78.
4. Киприанов А.И. Цвет и строение цианиновых красителей. — К.: Наукова думка, 1979. — 666 с.
5. Сыч Е.Д. // Укр. хим. журн. — 1959. — Т. 25. — С. 344.
6. Сыч Е.Д. // Укр. хим. журн. — 1953. — Т. 19, №6. — С. 657-661.
7. Киприанов А.И., Ушенко И.К., Сыч Е.Д. // ЖОХ. — 1945. — Т. 15, №3. — С. 200-206.
8. Киприанов А.И., Ушенко И.К. // ЖОХ. — 1945. — Т. 15, №3. — С. 207-214.
9. Зубаровский В.М., Ходот Г.П. // ХГС. — 1970. — С. 1559-1561.
10. Зубаровский В.М., Москалева Р.Н., Бачурина М.П. // ЖОХ. — 1962. — Т. 32, вып. 5. — С. 1581-1586.
11. Зубаровский В.М., Москалева Р.Н., Бачурина М.П. // ЖОХ. — 1964. — Т. 34, №1. — С. 80-82.
12. Зубаровский В.М., Бачурина М.П. // ХГС. — 1967. — №2. — С. 209-214.
13. Зубаровский В.М. // ХГС. — 1973. — №11. — С. 1542-1544.
14. Киприанов А.И., Дядюша Г.Г. // Доп. АН УРСР. — 1959. — №10. — С. 1119-1125.
15. Киприанов А.И., Ильченко А.Я., Сыромолотова Л.М. // ЖОХ. — 1964. — Т. 34, №5. — С. 1926-1930.
16. Толмачев А.И., Деревянко Н.А., Кудинова М.А. // ХГС. — 1975. — Вып. 5. — С. 617-622.
17. Толмачев А.И., Кудинова М.А. // ХГС. — 1974. — №2. — С. 274-275.
18. Кудинова М.А., Кривун С.В., Толмачев А.И. // ХГС. — 1973. — №6. — С. 857-858.
19. Корнилов М.Ю., Туров А.В., Ищенко А.А., Толмачев А.И. // Теорет. эксперим. химия. — 1975. — Т. 11, №5. — С. 690-695.
20. Толмачев О.И., Шулежко Л.М., Корнилов М.Ю. // Укр. хим. журн. — 1974. — Т. 40, №8. — С. 286-287.
21. Толмачев А.И., Шулежко Л.М., Кисиленко А.А. // ЖОХ. — 1968. — Т. 38, №1. — С. 118-122.
22. Погорельый В.К., Кухтенко И.И., Толмачев А.И. // Теор. эксперим. химия. — 1975. — Т. 11, №5. — С. 619-624.
23. Толмачев А.И., Беляя Ж.Н., Сырова Г.П. и др. // ЖОХ. — 1973. — Т. 43, №3. — С. 636-641.
24. Толмачев А.И., Срибная В.П. // ЖОХ. — 1965. — Т. 35, №2. — С. 316-324.
25. Толмачев А.И. // ЖОХ. — 1962. — Т. 32, №11. — С. 3746-3752.
26. Толмачев А.И., Кудинова М.А., Шулежко Л.М. // ХГС. — 1977. — №2. — С. 178-181.
27. Черкасов В.М., Приказчикова Л.П., Хутова Л.М. и др. // ХГС. — 1974. — №8. — С. 1146-1147.
28. Кулаева Л.Н., Черкасов В.М., Третьякова Г.С. // Докл. АН СССР. — 1968. — Т. 166, №5. — С. 1204-1206.
29. Черкасов В.М., Капран Н.А. // ХГС. — 1973. — №2. — С. 281-283.
30. Грабенко А.Д., Пелькис П.С., Кулаева Л.Н. // ЖОХ. — 1962. — Т. 32. — С. 2248-2254.
31. Борисевич А.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 2223-2226.
32. Неплюев В.М., Усенко Ю.Н., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6, №1. — С. 164-166.
33. Неплюев В.М., Синенко Т.А., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // ЖОрХ. — 1973. — Т. 9. — С. 347-350.
34. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2005. — Т. 41. — С. 759-761.
35. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С. и др. // ЖОрХ. — 2006. — Т. 42. — С. 1529-1532.
36. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43. — С. 283-285.
37. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43. — С. 99-102.
38. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43. — С. 1552-1555.
39. Брицун В.М., Борисевич А.М., Лозинський М.О. // Укр. хим. журн. — 2007. — Т. 73, №6. — С. 119-122.
40. Дорошук В.О., Богдан Н.В., Зайцев В.М., Лозинський М.О. // Укр. хим. журн. — 2007. — Т. 73. — С. 40-43.

41. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 2005. — Т. 41. — С. 292-296.
42. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2006. — №4. — С. 623-628.
43. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинський М.О // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5 (19). — С. 46-51.
44. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Чернега А.Н. и др. // *ХГС*. — 2007. — №11. — С. 1660-1669.
45. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2007. — № 9. — С. 1283-1313.
46. Брицун В.Н., Лозинский М.О., Пироженко В.В. // *ЖОрХ*. — 2001. — Т. 37. — С. 1102.
47. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2003. — №7. — С. 1103-1108.
48. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 2006. — Т. 42. — С. 1731-1735.
49. Брицун В.Н., Лозинський М.О. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5 (19). — С. 3-6.
50. Брицун В.Н., Денисюк Н.М., Вринчану Н.А. и др. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т.4 (16). — С. 60-62.
51. Брицун В.Н., Швартау В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. // *ФАР*. — 2002. — №2 (34). — С. 30-32.
52. Короткий Ю.В., Красавцев Г.И., Зайцев Л.М. та ін. Пат. 3177, Україна, МКІ С 07 D 295/084, А 61 К 31/53. — 1-Адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолгідрохлорид, який має утеростимулюючу дію. — №4946475; Заявл.: 17.06.1991. Опубл.: 26.12.1994. — Бюл. №5-1.
53. Зайцев Л.М., Короткий Ю.В., Красавцев Г.И. та ін. Пат. 23451, Україна, МКІ А 61 К 31/074, 31/535. — Засіб для лікування порушень пам'яті. — №94063487; Заявл.: 16.06.1994. Опубл.: 29.12.1999. — Бюл. №8.
54. Короткий Ю.В., Лозинський М.О., Степанюк Г.І. та ін. Пат. 58841 А, Україна, МКІ 7 А 61 К31/075, 31/535. 1-Адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанолгідрохлориди, які виявляють ноотропну дію. — №2002118876; Заявл.: 08.11.2002. Опубл.: 15.08.2003. — Бюл. №8.
55. Короткий Ю.В., Лозинський М.О., Ципкун Г.А., Загорій В.А. Пат. 53558 А, Україна, МКІ 7 А 61 К 9/08, А 61 К 31/535. Засіб для лікування слабкості пологової діяльності (Адемол). — №2002075956; Заявл.: 18.07.2002. Опубл.: 15.01.2003. — Бюл. №1.
56. Базавова И.М., Неплюев В.М., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 1982. — Т. 18. — С. 865-869.
57. Базавова И.М., Неплюев В.М., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 1983. — Т. 19. — С. 83-86.
58. Брицун В.Н., Базавова И.М., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2003. — №6. — С. 1844-1848.
59. Боднар В.Н., Лозинский М.О., Коновалихин С.В. и др. // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* — 1990. — №11. — С. 2635-2637.
60. Лозинский М.О., Пелькис П.С., Санова С.Н. // *Укр. хим. журн.* — 1964. — Т. 30. — С. 68-72.
61. Лозинский М.О., Пелькис П.С., Санова С.Н. // *ЖОрХ*. — 1965. — Т. 1. — С. 798-799.
62. Лозинський М.О., Шиванюк А.П., Пелькіс П.С. // *Доп. АН УРСР*. — 1969. — Т. 6. — С. 1096-1100.
63. Лозинський М.О., Шиванюк А.П., Пелькіс П.С. // *Доп. АН УРСР*. — 1968. — Т. 3. — С. 266-268.
64. Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 1986. — Т. 22. — С. 200-205.
65. Дзвинчук И.Б., Выпирайленко А.В., Лозинский М.О., Ильченко А.Я. // *ЖОФХ*. — 2003. — Т. 1, №1-2. — С. 13-23.
66. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы* / Под ред. В.Г.Карцева. — М.: ICSPF, 2006. — Т. 1. — С. 275-280.
67. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы* / Под ред. В.Г.Карцева. — М.: ICSPF, 2006. — Т. 1. — С. 281-287.
68. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хинолины: Химия и биологическая активность* / Под ред. В.Г.Карцева. — М.: ICSPF, 2007. — Т. 6. — С. 64-78.
69. Вовк М.В. // *ЖОХ*. — 1994. — Т. 30, №11. — С. 1700-1701.
70. Вовк М.В., Ботьбут А.В. // *ЖОФХ*. — 2003. — Т. 1, №3-4. — С. 26-44.
71. Vovk M.V., Bol'but A.V., Chernega A.N. // *J. Fluor. Chem.* — 2002. — Vol. 116. — P. 97-101.
72. Vovk M.V., Bol'but A.V., Boyko V.I. et al. // *Mendeleev Commun.* — 2001. — №5. — P. 627-629.
73. Vovk M.V., Bol'but A.V., Dorokhov V.I., Pyrozhenko V.V. // *Synthetic Commun.* — 2002. — Vol. 32, №24. — P. 3449-3753.
74. Лебедь П.С., Вовк М.В. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т. 4, №2 (14). — С. 3-23.
75. Вовк М.В., Лебедь П.С., Чернега А.Н. и др. // *ХГС*. — 2004. — №1. — С. 52-63.
76. Вовк М.В., Лебедь П.С., Чернега А.Н., Пироженко В.В. // *ЖОХ*. — 2004. — Т. 40, №2. — С. 222-225.
77. Vovk M.V., Sukach V.A., Chernega A.N. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2005. — Vol. 16, №5. — P. 426-436.
78. Vovk M.V., Sukach V.A., Pyrozhenko V.V., Bol'but A.V. // *Heteroatom Chem.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 104-111.
79. Sukach V.A., Bol'but A.V., Sinitsa A.D., Vovk M.V. // *Synlett.* — 2006. — №3. — P. 375-378.
80. Sukach V.A., Bol'but A.V., Petin A.Yu., Vovk M.V. // *Synthesis.* — 2007. — №6. — P. 835-844.
81. Kostyuk A.N., Volochnyuk D.M., Lupiha L.N. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 5423-5425.
82. Volochnyuk D.M., Kostyuk A.N., Pinchuk A.M., Tolmachev A.A. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44. — P. 391-394.
83. Volochnyuk D.M., Kostyuk A.N., Bol'but A.V. et al. // *Synthesis.* — 2004. — №13. — P. 2196-2204.
84. Volochnyuk D.M., Pushechnikov A.O., Krotko D.G. et al. // *Synthesis.* — 2003. — P. 1531-1540.
85. Sibgatulin D.A., Volochnyuk D.M., Kostyuk A.N. // *Synlett.* — 2005. — №15. — P. 1907-1911.
86. Тимошенко В.М., Николин Я.В., Колесник Н.П., Шермолович Ю.Г. // *ЖОрХ*. — 2001. — Т. 37, №5. — С. 666-673.
87. Тимошенко В.М., Николин Я.В., Чернега А.Н. и др. // *ХГС*. — 2001. — №4. — С. 518-524.
88. Timoshenko V.M., Nikolin Ya.V., Chernega A.N., Shermolovich Yu.G. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2002. — №10. — P. 1619-1627.

89. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G. // *J. Fluorine Chem.* — 2004. — Vol. 125, №3. — P. 439-444.
90. Timoshenko V.M., Bouillon J.-P., Shermolovich Yu.G., Portella C. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №33. — P. 5809-5812.
91. Фесун И.Н., Тимошенко В.М., Чернега А.Н., Шермолович Ю.Г. // *ЖОрХ.* — 2006. — Т. 42, №1. — С. 130-136.
92. Фесун И.Н., Тимошенко В.М., Шермолович Ю.Г. // *ЖОрХ.* — 2006. — Т. 42, №2. — С. 277-280.
93. Fesun I.N., Timoshenko V.M., Rozhenko A.B. // *J. Fluorine Chem.* — 2006. — Vol. 127, №6. — P. 774-779.
94. Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Туров А.В. // *ЖОХ.* — 1990. — Т.60, №6. — С. 1425-1426.
95. Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Сеница А.Д. // *ЖОХ.* — 1993. — Т.63, №8. — С. 1906-1907.
96. Kim T.V., Kiseleva E.I., Onys'ko P.P., Sinitsa A.D. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* — 1996. — Vol. 109-110. — P. 397-400.
97. Онысько П.П., Колодка Т.В., Кудрявцев А.А., Сеница А.Д. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, №7. — С. 1562-1566.
98. Onys'ko P.P., Rassukana Yu.V., Sinitsa A.D. // *Curr. Org. Chem.* — 2008. — Vol. 12, №1. — P. 2-24.
99. Onys'ko P.P., Sinitsa A.A., Pirozhenko V.V., Chernega A.N. // *Heteroatom Chem.* — 2002. — Vol. 13, №1. — P. 22-26.
100. Rassukana Yu.V., Khomenko E.A., Onys'ko P.P., Sinitsa A.D. // *Synthesis.* — 2006. — №19. — P. 3195-3198.
101. Васькевич А.И., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2006. — Т. 72, №3-4. — С. 44-49.
102. Васькевич А.И., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2006. — Т. 72, №11-12. — С. 37-43.
103. Васькевич А.И., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2007. — Т. 73, №1-2. — С. 51-56.
104. Васькевич А.И., Туров А.В., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2007. — Т. 73, №3-4. — С. 609-613.
105. Васькевич А.И., Васькевич Р.И., Станинец В.И. и др. // *ЖОХ.* — 2007. — Т. 43, №10. — С. 1530-1535.
106. Лендел В.Г., Кривовяз В.Г., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68, №4. — С. 111-114.
107. Лендел В.Г., Кривовяз А.А., Зборовский Ю.Л. и др. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68, №9. — С. 43-47.
108. Орысык В.В., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И. и др. // *ХГС.* — 2003. — №5. — С. 739-744.
109. Васькевич Р.И., Хрипак С.М., Станинец В.И. и др. // *Укр. хим. журн.* — 2000. — Т. 66, №11. — С. 47-52.
110. Васькевич Р.И., Хрипак С.М., Станинец В.И. и др. // *ЖОХ.* — 2000. — Т. 36, №7. — С. 1091-1096.
111. Геваза Ю.И., Станинец В.И. // *ХГС.* — 1985. — №4. — С. 435-449.
112. Зборовский Ю.Л., Станинец В.И., Савченко В.И. // *ЖОрХ.* — 1992. — Т. 28, №4. — С. 760-763.
113. Зборовский Ю.Л., Левон Ю.Л., Станинец В.И. // *ЖОХ.* — 1994. — Т. 64, №9. — С. 1567.
114. Зборовский Ю.Л., Левон В.Ф., Станинец В.И. // *ЖОХ.* — 1996. — Т. 66, №11. — С. 1847-1850.