

УДК 547.83 + 547.853 + 547.86

ПОЛІЦИКЛІЧНІ СИСТЕМИ З ПІРИДОПІРИМІДИНОВИМИ ТА ПТЕРИДИНОВИМИ ЯДРАМИ

І.В.Дяченко, Р.І.Васькевич, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

Ключові слова: піридопіримідини; птеридини; поліциклічні системи; внутрішньомолекулярна циклізація; анелювання; біологічна активність

Систематизовані та проаналізовані літературні джерела, які стосуються методів одержання поліциклічних сполук із піридопіримідиновими та птеридиновими субодинаціями. Розкрито синтетичний потенціал двох основних підходів до процесів формування таких типів структур: 1) анелювання до піридинової або діазинової ядер конденсованих піримідинових циклів; 2) циклізації на основі функціональних похідних конденсованих піримідинів. Показано, що ключовими структурами для реалізації першого підходу зазвичай виступають аміно(ізо)нікотинові кислоти, гетероароматичні галогенокислоти, ізотіоціанато-піридинкарбоксилати, 1H-піридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-діони та 2-амінопохідні піридинів або діазинів. Висвітлені такі зручні інструменти для формування конденсованого піримідинового циклу як реакції крос-сполучення через амінування галогенаренів за Бухвальдом-Хартвігом, радикальна каскадна циклізація N-ацилціанамідів, а також внутрішньомолекулярна реакція аза-Віттіга. При розкритті другого підходу деталізовані процеси циклоутворення за участю гідразінопіримідинів, 2-амінопіридопіримідинів та 2-тіоксопіридопіримідинів. Для спрямованого синтезу поліциклічних систем на основі алкенилфункціоналізованих піридопіримідинів та птеридинів відзначена роль реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації під дією галогенів, арилхалькогенілхлоридів та мінеральних кислот. В огляді значна увага приділена структурам, які відзначаються вираженою біологічною дією.

POLYCYCLIC SYSTEMS WITH THE PYRIDOPYRIMIDINE AND PTERIDINE NUCLEI

I.V.Dyachenko, R.I.Vaskevich, M.V.Vovk

Key words: pyridopyrimidines; pteridines; polycyclic systems; intramolecular cyclization; annelation; biological activity
The literary sources relating to the methods for obtaining polycyclic compounds with pyridopyrimidine and pteridine subunits have been systematized and analyzed. The synthetic potential of two main approaches to the processes of formation of these types of structures has been revealed: 1) annelation of the fused pyrimidine rings to the pyridine or diazine nuclei; 2) cyclization based on functional derivatives of fused pyrimidines. It has been shown that the core structures for implementation of the first approach are usually amino(iso)nicotinic acids, heteroaromatic halogen acids, isothiocyanatopyridine carboxylates, 1H-pyrido[2,3-d][1,3]oxazine-2,4-diones and 2-amino derivatives of pyridines or diazines. The convenient tools for formation of a fused pyrimidine ring such as the cross-coupling reaction by Buchwald-Hartwig through amination of haloarenes, the radical cascade cyclization of N-acylcyanamides and the intramolecular reaction of aza-Wittig have been described. The second approach focuses on the cycle formation processes involving hydrazinopyrimidines, 2-aminopyridopyrimidines and 2-thioxopyridopyrimidones. It has been noted that the electrophilic intramolecular cyclization under the action of halogenarylchalcogenides and mineral acids is an important factor for the directed synthesis of polycyclic systems based on alkenyl fused pyridopyrimidones or pteridones. In this review a considerable attention is paid to structures that exhibit pronounced biological effects.

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ С ПИРИДОПИРИМИДИНОВЫМИ И ПТЕРИДИНОВЫМИ ЯДРАМИ

И.В.Дяченко, Р.И.Васькевич, М.В.Вовк

Ключевые слова: пиридопиримидины; птеридины; полициклические системы; внутримолекулярная циклизация; анелирование; биологическая активность

Систематизированы и проанализированы литературные источники, которые касаются методов получения полициклических соединений с пиридопиримидиновыми и птеридиновыми субъединицами. Раскрыт синтетический потенциал двух основных подходов к процессам формирования таких типов структур: 1) анелирование к пиридиновым или диазиновым ядрам конденсированных пиридиновок циклов; 2) циклизации на основе функциональных производных конденсированных пиридиновок. Показано, что ключевыми структурами для реализации первого подхода обычно выступают амино(изо)никотиновые кислоты, гетероароматические галогенкислоты, изотиоцианато-пиридинкарбоксилаты, 1H-пиридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-дионы и 2-аминопроизводные пиридиновок или диазиновок. Показаны также удобные инструменты для формирования конденсированного пиридинового цикла как реакции кросс-сочетания через аминирование галогенаренов по Бухвальду-Хартвику, радикальная каскадная циклизация N-ацилцианамидов, а также внутримолекулярная реакция аза-Виттига. При раскрытии второго подхода детализированы процессы циклообразования с участием гидразинопиримидиновок, 2-аминопиридопиримидиновок и 2-тиоксопиридопиримидиновок. Для направленного синтеза полициклических систем на основе алкенилфункционализованных пиридопиримидиновок и птеридиновок отмечена роль реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации под действием галогеновок, арилхалькогенилхлоридов и минеральных кислот. В обзоре значительное внимание уделено структурам, которые отличаются выраженным биологическим действием.

В останні десятиліття спостерігається інтенсивний розвиток досліджень синтетичного та біологічного потенціалу конденсованих поліциклічних систем, що містять піридопіримідинові та птеридинові фрагменти. Біомедична роль таких типів сполук обумовлена широким спектром їх протипухлинної активності [1, 2]. Серед них знайдено низку ефективних антипроліферативних агентів [3, 4], інгібіторів росту лейкозних клітин штаму P388 [5], клітин раку молочної залози MCF-7 та гепатоцелюлярної карциноми HepG2 [6], ракових клітинних ліній A-549 та PC-3 [7], KBсоматичної карциноми, CNE2 карциноми носоглотки, MGC-803 карциноми шлунка, GLC-82 раку легень та MDA-MB-453 [8].

В ряду названих конденсованих азинових структур також відомі сполуки з потужним арсеналом селективної біологічної дії. Зокрема, виявлено високу антимікробну активність по відношенню до *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Syncephalastrum racemosum*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* [9-12], зафіксовано значну протималарійну [9, 13, 14], протитуберкульозну [15], антиоксидантну [16, 17], бактеріцидну та фунгіцидну [18, 19] активність. Значна кількість представників даного типу сполук характеризується вираженою протизапальною дією, проявляє захисний ефект від пошкоджень ДНК [17] та є непрямыми регуляторами рівня та концентрації чоловічих гормонів у тканинах [20].

Враховуючи актуальність досліджень поліциклічних систем на основі піридопіримідинів та птеридинів, а також позитивну тенденцію їх подаль-

шого розвитку, видавалось доцільним систематизувати та узагальнити літературні джерела щодо методів синтезу та деяких аспектів їх біологічної дії.

1. Аелювання конденсованих піримідинових циклів

1.1. Циклоконденсації піридил(1,2-діазиніл) амінокарбонових кислот та їх похідних

Для одержання поліциклічних азинопіримідинових систем широке використання знайшли аміно(ізо)нікотинові та 1,2-діазиноамінокарбонові кислоти, їх естери та аміді [9, 15, 21-24]. Так, міжмолекулярна конденсація 2-амінопіридин-3-карбонових кислот **1** із імідазолідиндітіоном **2** за участю 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (ДБУ) в залежності від співвідношення вихідних реагентів приводить до поліциклічних сполук **3** та **4**, які відзначаються високою антимікробною активністю по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* [9] (схема 1).

Як 1,2-складові в конденсаціях із гетероароматичними орто-амінокислотами досить часто застосовуються різноманітні ізатини [15, 24]. Показано, що результатом взаємодії 3-аміноізонікотинової кислоти **5** із ізатином **6** є утворення 3-азааналога триптантрину **7**, який в даний час впроваджується у фармакологічну практику для боротьби з *Mycobacterium tuberculosis* [15] (схема 2).

Слід зазначити, що аналоги сполуки **7** – бензпіролазинопіримідини **8** та **9** проявляють високий протималарійний та антимікробний ефект [13, 14] (схема 3).

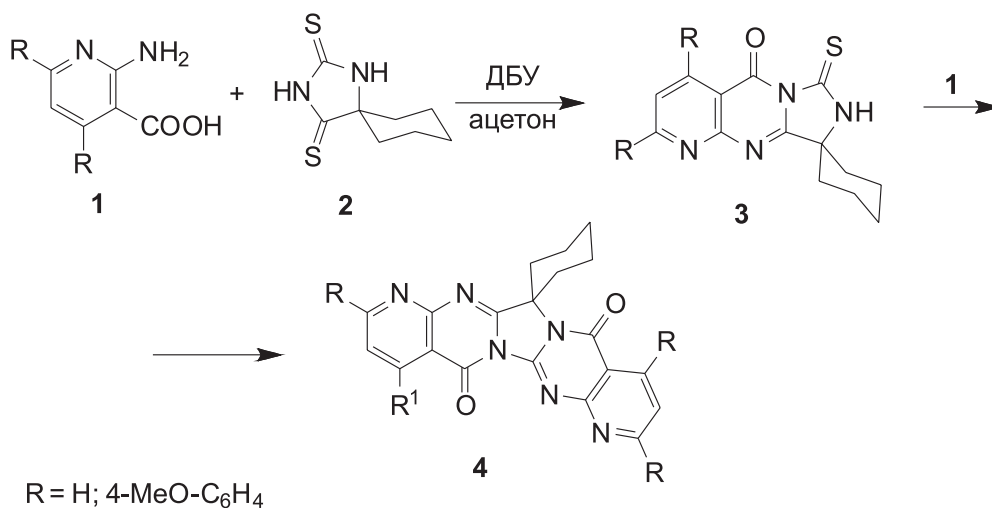


Схема 1

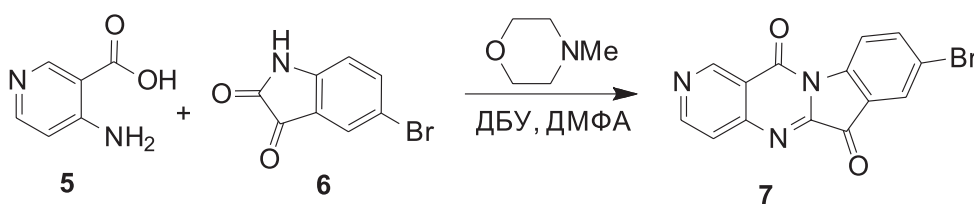


Схема 2

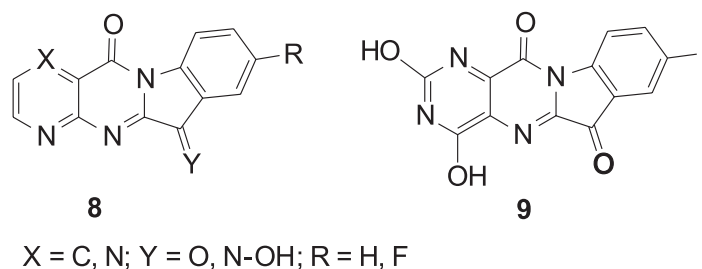


Схема 3

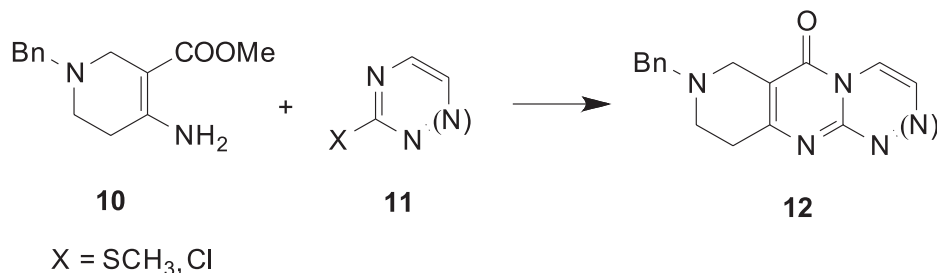


Схема 4

Використання частково гідрованих похідних гетероциклічних кислот, наприклад, аміноестеру **10** дозволяє отримувати при його взаємодії із 2-хлорпіримідином або 2-метилтіопіразинами **11** відповідні продукти **12** із високоосновним атомом Нітрогену [25] (схема 4).

Варіювання кількості та положення атомів Нітрогену у вихідних кислотах створює умови для отримання поряд із піридопіримідиновими птеридинові системи. Згідно із даними авторів [26] утворення птеридинових **14** та **15** відбувається через стадію гетерилування аміногрупи аміноестеру **13** [27] з подальшою внутрішньомолекулярною конденсацією за участю карбоксильного фрагмента з імінним атомом Нітрогену (схема 5).

Ефективною реакцією для синтезу трициклічних систем піридопіримідинового ряду є тандемна взаємодія β-аміноаміду **16** із діальдегідами **17** [28]. В умовах кислого середовища реалізується первинна міжмолекулярна амінокарбонільна конденсація, яка через стадію проміжного піридопіримідину **18** приводить до бензоанельованих піролопіримідинів **19** (схема 6).

1.2. Синтези на основі галогеновмісних піридино(діазино)-карбонових кислот та їх похідних

Реакція крос-сполучення, яка включає амінування галогенаренів за Бухвальдом-Хартвігом і

каталізується сполуками Pd [29, 30], належить до селективних методів синтезу біологічно активних поліциклічних конденсованих піридопіримідинів з лінійним розташуванням гетероядер [18, 19].

Новий зв'язок C-N у цільовій сполуці **23** утворюється за рахунок внутрішньомолекулярної циклізації за участю атома Нітрогену піридинового циклу амінопіридину **20** із карбоксилатом **21** через інтермедіат **22** (схема 7).

Отримані сполуки виявляють високу бактерицидну дію щодо *Pseudomonas aeruginosa* та фунгіцидну по відношенню до *Fusarium* і *Candida*, яка може бути порівняна із активністю відомого антибіотика ципрофлоксайну та препарату ністатину [18, 19].

Важливим моментом у процесі створення сполук-лідерів для медичних препаратів є строге встановлення їх будови [31]. Відображений у роботі [1] матеріал стосовно широкого спектра протипухлинної активності сполуки **27** був спростований авторами дослідження [2], які за допомогою сучасних фізико-хімічних методів, зокрема, із використанням рентгеноструктурного аналізу виявили помилку у встановленні точної будови сполуки попередніми дослідниками та підтвердили дійсну структуру фармакологічно перспективного об'єкта **31**. При відтворенні дослідниками [2] біо-

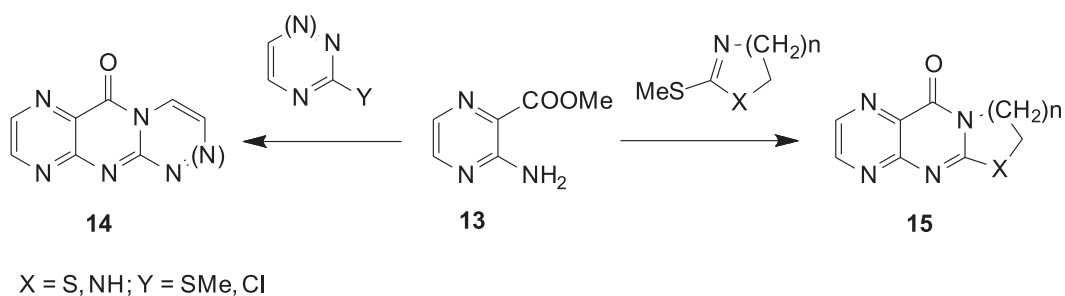


Схема 5

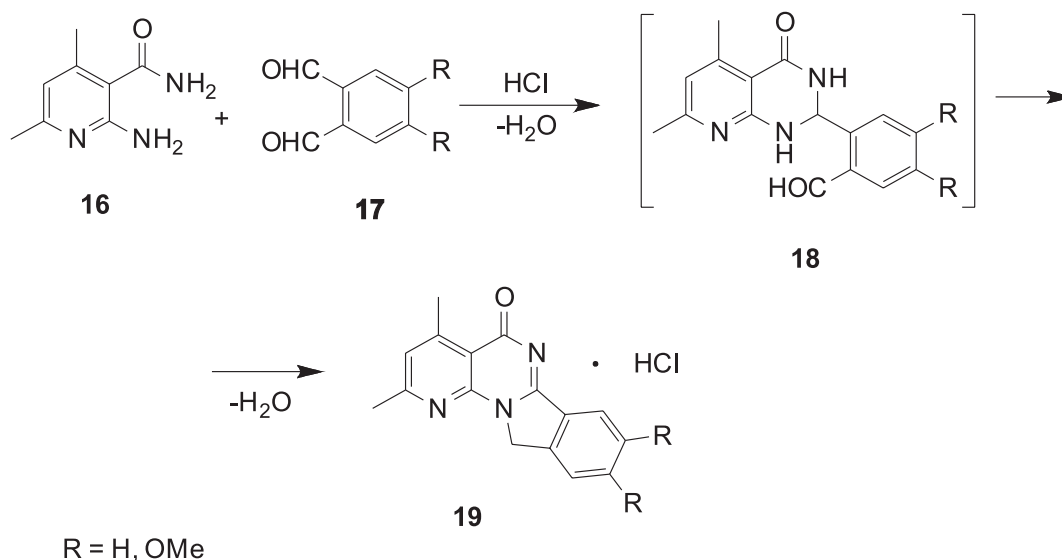


Схема 6

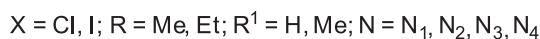
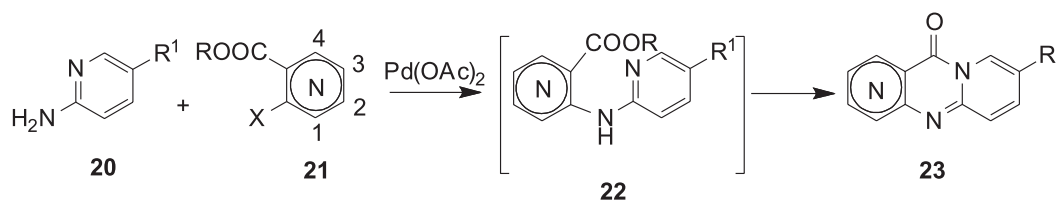


Схема 7

логічних експериментів [1] встановлено, що синтезована із β-галогенозаміщеної кислоти **24** у відповідності до схеми **8** лінійна трициклічна сполука **27** насправді не є активною (схема 8).

Натомість, зконструйований шляхом конденсації у відповідності до схеми **9** її ангулярний ізомер **31** відповідає всім описаним експериментальним даним щодо протипухлинної активності (схема 9).

Галогенопохідні нітрилів гетероароматичних кислот **32** відомі як перспективні попередники для синтезу поліциклічних сполук із карбонільною групою. Згідно із результатами дослідження

авторів [32] при їх взаємодії з α-амінопіридином відбувається Pd-каталізована реакція Бухвальда-Хартвіга з утворенням адукту **34**, нітрильна група якого під дією поліфосфорної кислоти (ПФК) окиснюється з одночасною циклоконденсацією, що приводить до формування піримідинової системи сполуки **35** (схема 10).

Хлороангідриди β-галогеновмісних гетерилкарбонових кислот є зручними синтез-блоками для одержання конденсованих полігетероциклів з піридопіримідиновим та птеридиновим ядрами. Основними підходами до отримання на їх основі конденсованих продуктів є реакції зі сполуками,

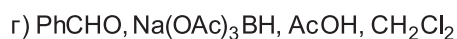
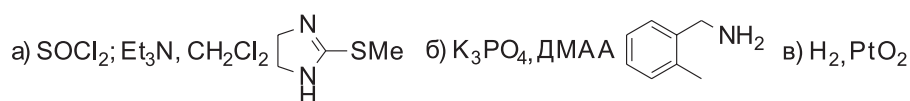
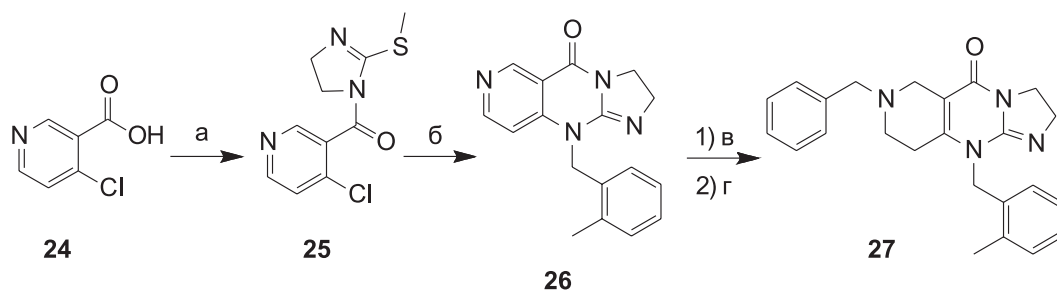


Схема 8

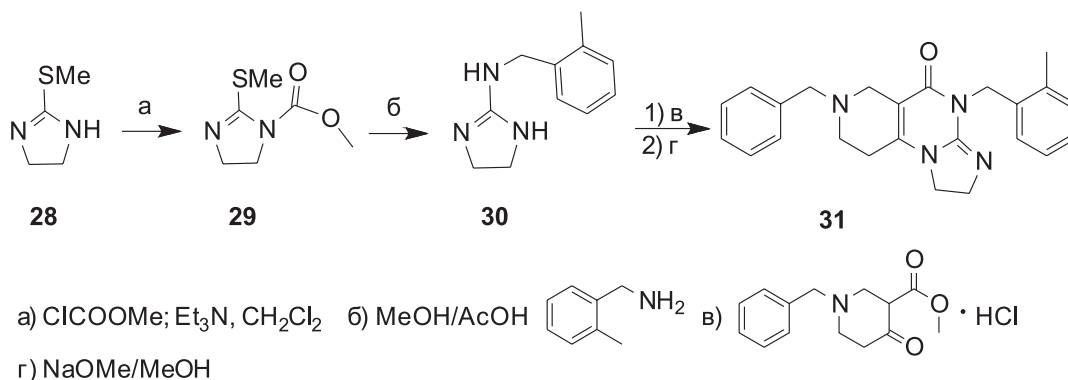


Схема 9

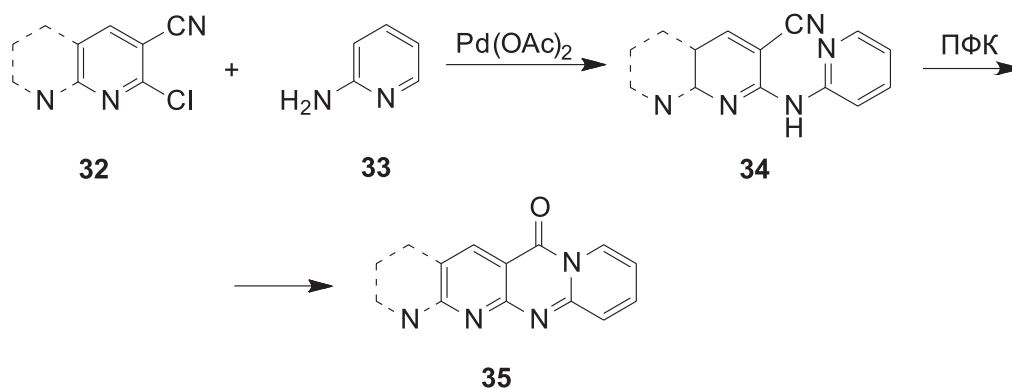


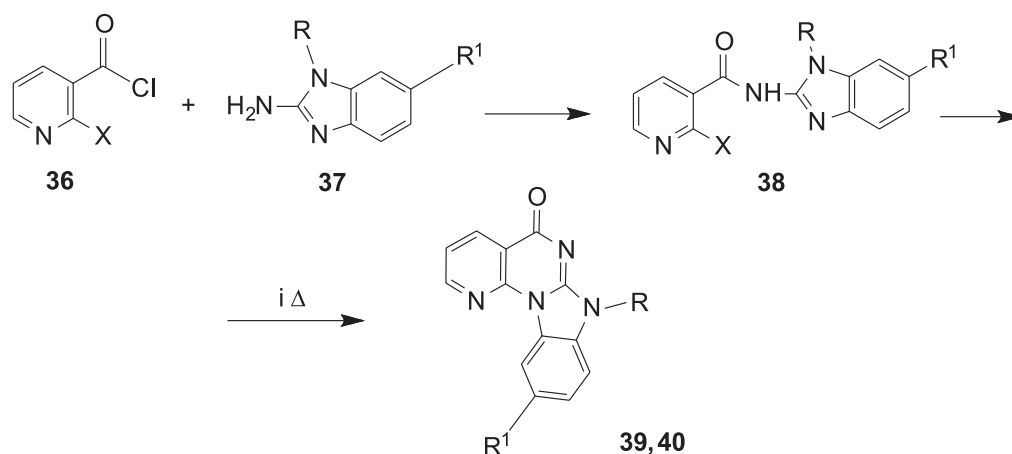
Схема 10

що містять гуанідиновий фрагмент. У роботах [3, 4, 33-35] відзначено, що при взаємодії β-галогенозаміщеного хлорангідриду **36** із 2-амінобензімідазолом **37** спостерігається утворення N-ацильованої похідної **38** з подальшим формуванням імідазопіридинового циклу. Серед синтезованих продуктів **39** [3] та **40** [4] виявлені ефективні антипроліферативні агенти (схема 11).

Як 1,3-бінуклеофільні реагенти в синтезі гетероанельованих піридопиримідинонів та птери-

динонів у конденсаціях із відповідними галогенангідридами часто виступають 2-амінобензотіазоли [36, 37], імідазол-2-тіони та ізотіосечовини [38, 39]. Авторами деяких праць у ролі β-замісників у хлорангідридах кислот використовувались атоми фтору або нітрогрупа, що дозволило змінити напрямок циклізації і отримувати сполуки з лінійним розташуванням ядер **43** [39, 40] (схема 12).

В деяких випадках внутрішньомолекулярна циклоконденсація проміжних карбоксамідів може



1.39: $i = \text{K}_2\text{CO}_3, \text{Cu}, \text{KI} / \text{ДМФА}$; $X = \text{Cl}, \text{Br}$; $R = \text{H}, (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2, (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $R^1 = \text{H}$

1.40: $A = \text{піридин}$; $X = \text{Cl}$; $R = \text{H}$; $R^1 = \text{CN}, \text{NO}_2, \text{C}(\text{NH}_2^+\text{Cl}^-)\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$

Схема 11

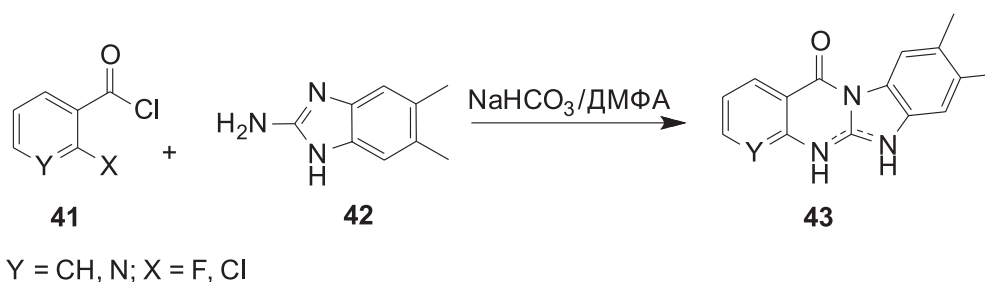


Схема 12

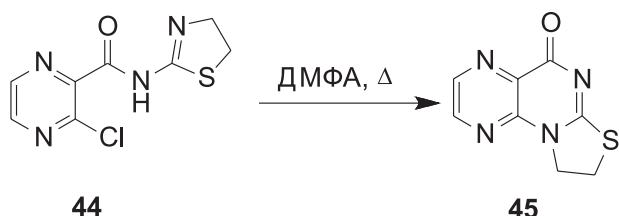


Схема 13

реалізуватись і при відсутності основи. Наприклад, синтезований за умов реакції Шоттена-Баумана [41] із відповідного хлороангідриду та аміну 3-галогенокарбоксамід **44** при нагріванні у ДМФА перетворюється на тіазолоптеридин **45** [42-44] (схема 13).

1.3. Циклоконденсації ізотіоціанатопіридино карбоксилатів

Здатність високоелектрофільної гетерокумуленової NCS-групи до реакцій конденсації була успішно використана для синтезу поліциклічних систем піридопіримідинової структури [45]. Автори [46, 47] показали, що при шестигодинному нагріванні 3-ізотіоціанатопіридино-2-карбоксилату **46** із 1,2-діаминами або 1,2-амінотіолами **48** та **49** у абсолютному етанолі спостерігається утворення відповідних гетероанельованих поліциклів **50** та **51**. Найвірогідніше, що така реакція перебігає через стадію нуклеофільного приєднання молекули спирту до електрофільного атома Карбону, а вже етоксикарбонільна похідна **47** піддається нуклеофільному заміщенню з подальшою внутрішньомолекулярною циклоконденсацією до сполук **50** та **51** (схема 14).

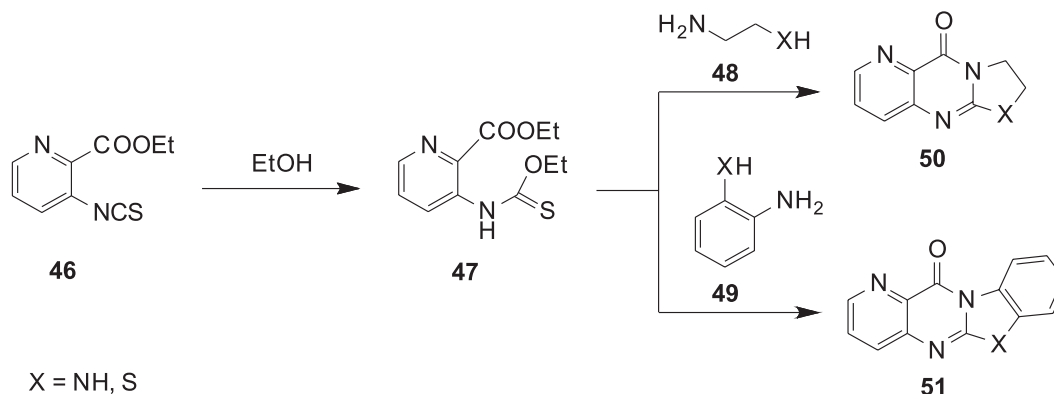


Схема 14

Цікавою варіацією розглянутих вище перетворень виявилась реакція ізотіоціанату **52** із аміноспиртом **53** [48]. При їх взаємодії в сухому тетрагідрофурані утворюється тіосечовина **54**, яка у кислому середовищі за кімнатної температури піддається внутрішньомолекулярній циклізації до лінійного за положенням ядер тіазолопіридо[2,3-*d*]піримідину **55** (схема 15).

Автори [49] показали, що при взаємодії ізотіоціанатів **56** із алкініламінами **57** внаслідок нуклеофільної атаки атомом Сульфуру по C≡C зв'язку утворюються продукти приєднання **58**, які за тим циклізуються до нових тіазоло-**59** та тіазино-**60** анельованих трициклічних систем (схема 16).

1.4. Внутрішньомолекулярне крос-сполучення

Формування піридо[3,2-*d*]піримідинового фрагмента тетрациклічної сполуки **63** реалізується при нагріванні 2-тетрагідроізохінолінілпіколінамиду **61** у трифторетанолі в присутності іридієвого каталізатора **62**, легованого 2-гідроксипіридином. На думку авторів [50] такі умови акцепторного внутрішньомолекулярного крос-сполучення третинного аміну та амідру сприяють дегідрогенізації за рахунок прототропної таутомерії в комплексних металорганічних інтермедіатах і приводять до утворення нового подвійного C=N зв'язку (схема 17).

У роботі [51] описано синтез піридопіримідинів, який передбачає використання як каталізатора CuI. Механізм такої реакції, на відміну від попереднього прикладу, передбачає додатковий етап дезароматизації піридинового фрагмента сполуки **64** за рахунок координаційного зв'язку N→CuI

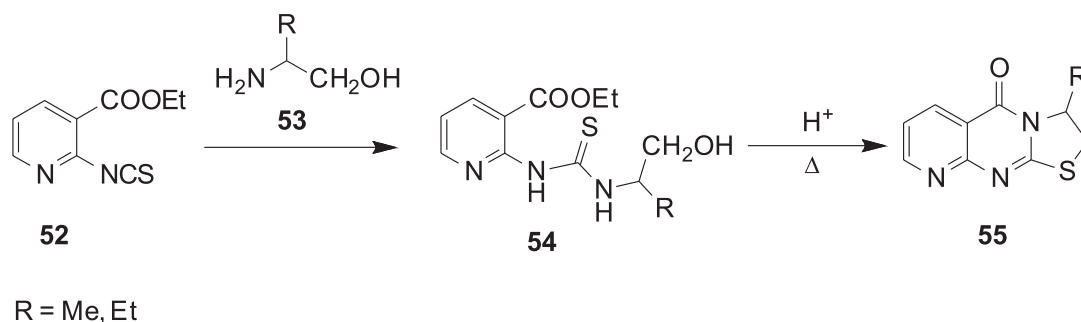


Схема 15

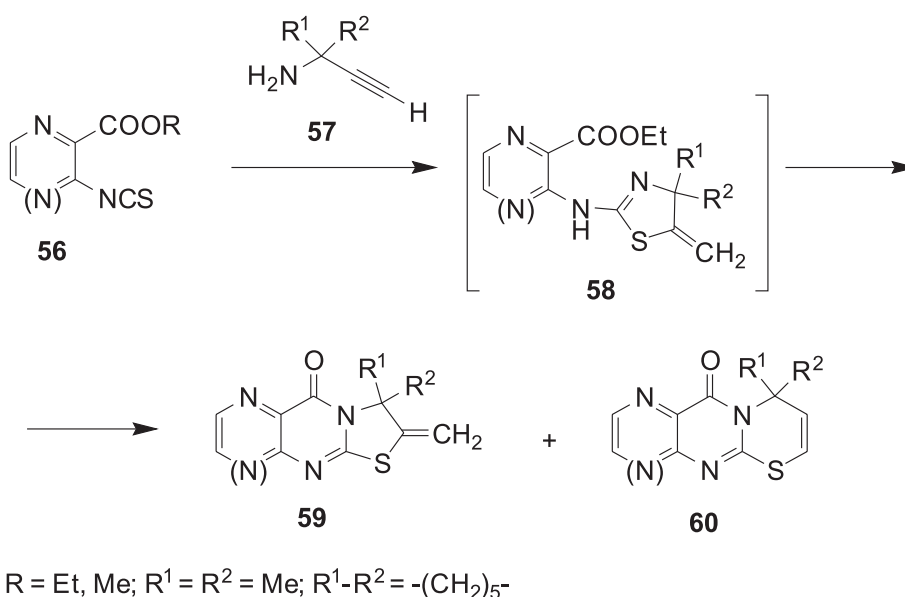


Схема16

в інтермедіаті **65** та подальше елімінування НІ під дією Cs₂CO₃. Після цього вже відбувається крос-циклізація через металорганічний інтермедіат **67** з утворенням похідних піридохіназолонів **68** (схема 18).

1.5. Радикальна каскадна циклізація N-піридиноїлціанамідів

Під дією радикал-ініціюючих реагентів гідрид трибутилстануму або динітрилу азоізомаєляної кислоти (ДАК) азидогрупа хірального функціонолізованого піридину **69** схильна до циклізації з утворенням радикалу **A**. Останній трансформується в трициклічний радикал **B**, стабілізація якого завершується утворенням сполуки **70** [52, 53]. Характерно, що такий процес перебігає без змі-

ни конфігурації стереогенного центру в імідазо-піримідиновому фрагменті (схема 19).

Проблема ароматичного гомолітичного заміщення та циклізації амід-імінільних радикалів ґрунтовно розкрита в роботі [54]. Наявність двох можливих механізмів перебігу реакції [через трициклічний конденсований радикал **74** (шлях **A**) або через спіро-радикал **74** (шляхи **B** та **B'**)] приводить до утворення суміші ізомерних продуктів **75** та **76** (схема 20).

За аналогічною схемою у разі N-піридиноїл-заміщеного радикалу **77** утворюються суміші трьох продуктів **76**, **78** та **79** (схема 21).

1.6. Конденсації на основі 2-амінопіридинів

Одним із ефективних методів піридиноанелювання піридопіримідинів можна вважати Pd-ката-

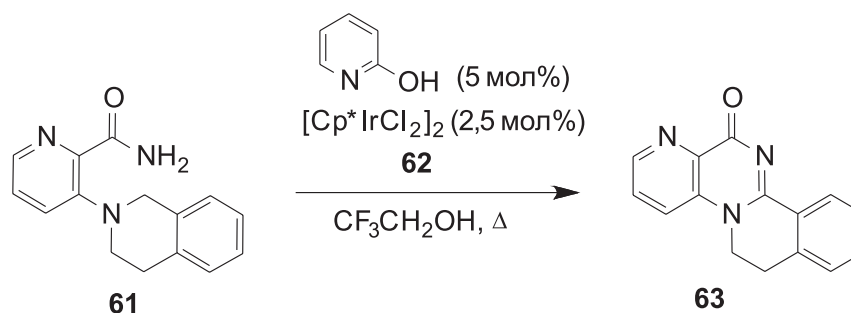


Схема17

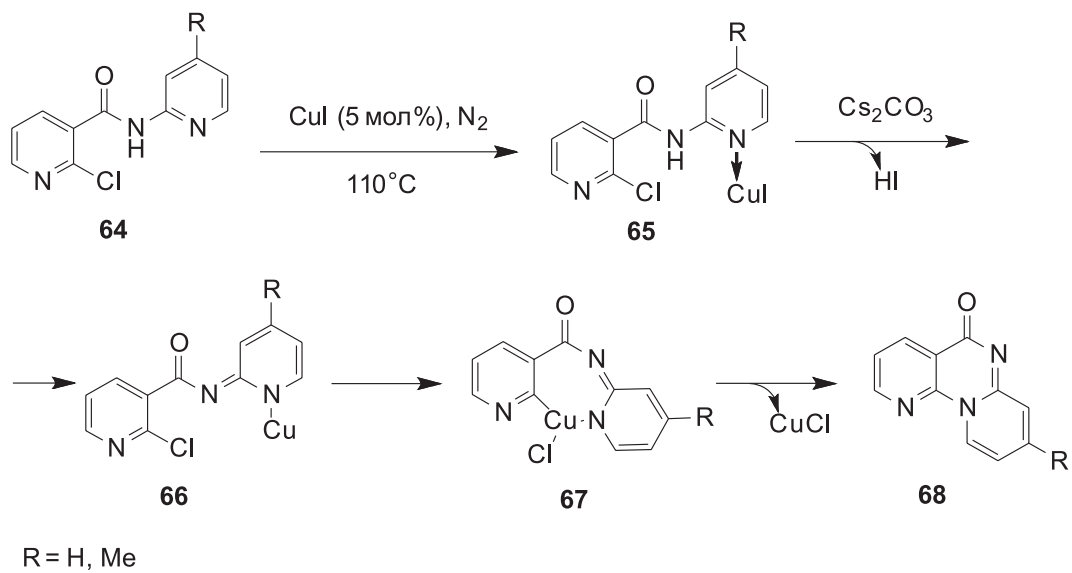


Схема 18

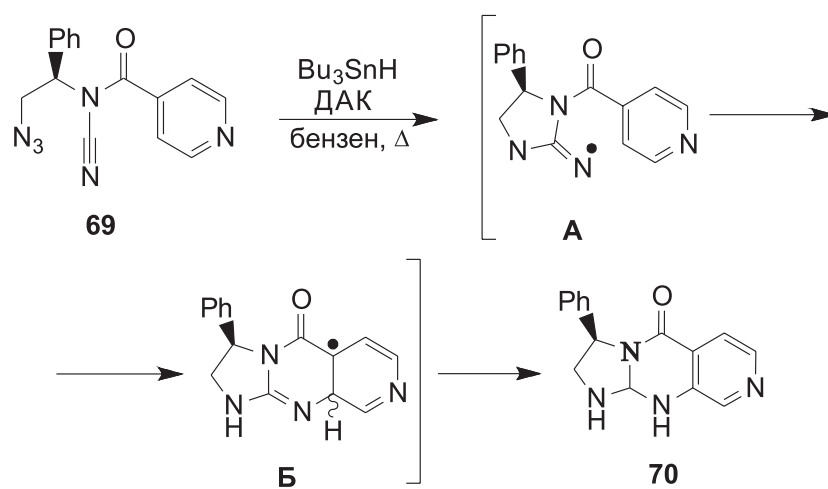


Схема 19

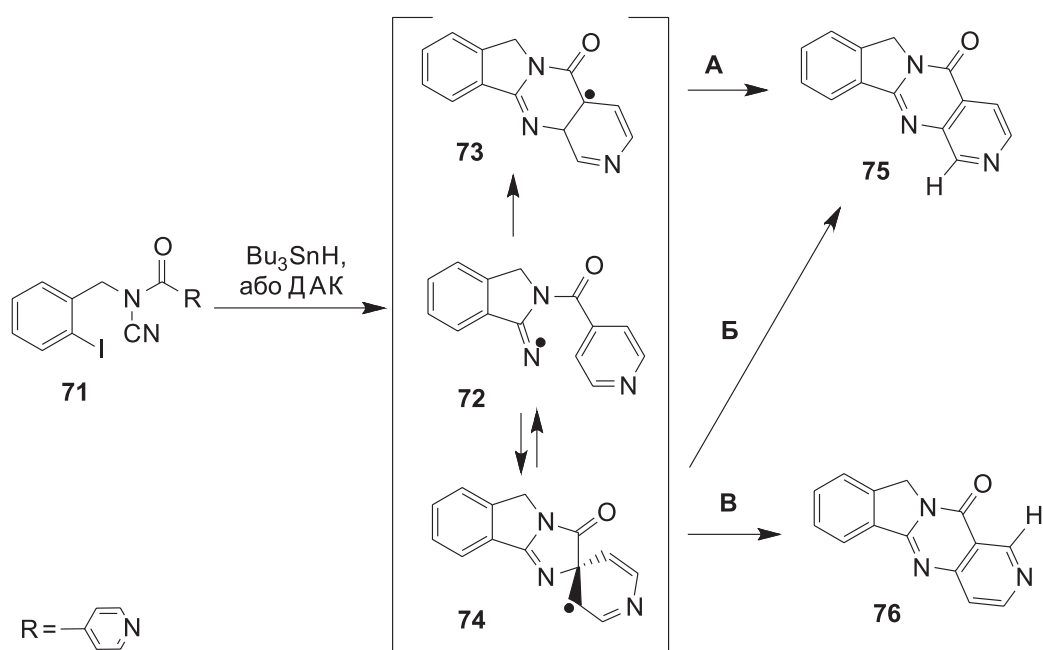


Схема 20

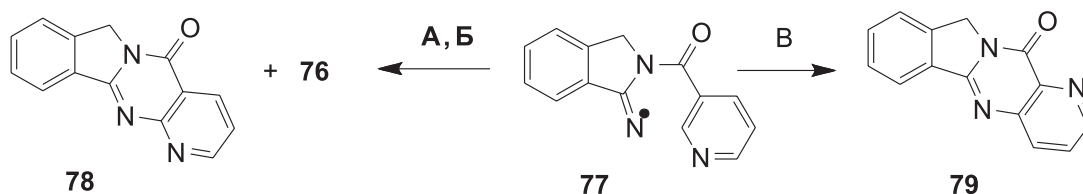


Схема 21

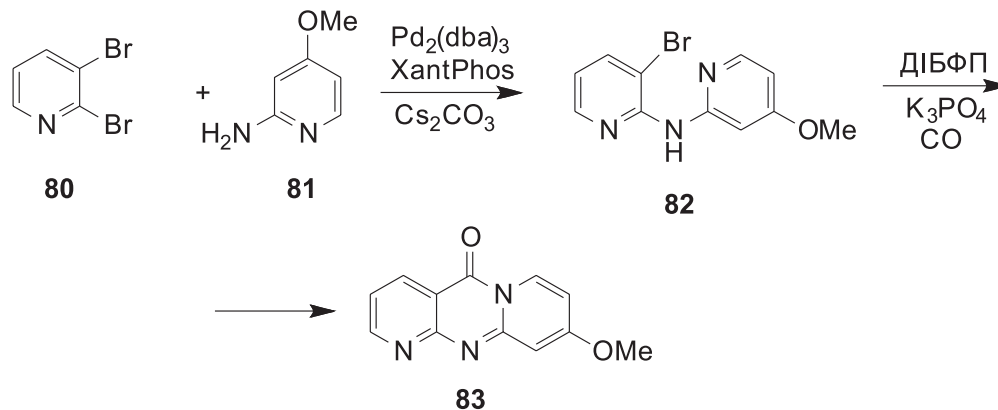


Схема 22

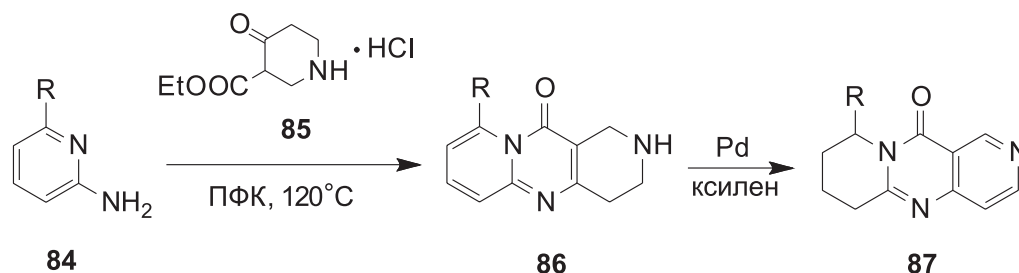


Схема 23

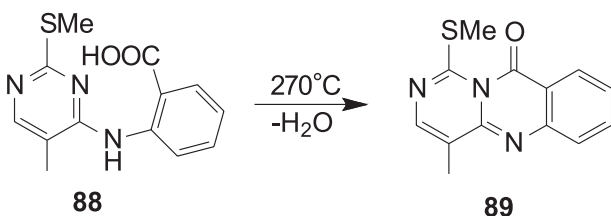


Схема 24

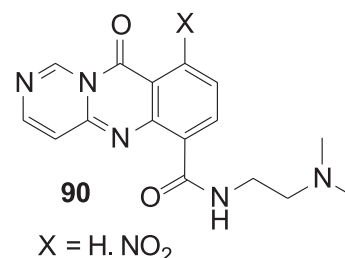


Схема 25

лізоване карбонілювання дипіридиламіну за наявності 1,3-біс(діізобутилфосфіно)пропану (ДІБФП) як ліганду [55, 56].

Процес циклокарбонілювання аміну **82**, отриманого арилюванням аміну **81** дибромопіридином **80**, зазвичай проводять у розчині ТГФ при 5 атм та 100°C . В результаті отримують біспіридоанельований піримідин **83** (схема 22).

Поліфосфорна кислота (ПФК) як м'яке протондонорне середовище сприяє перебігу циклоконденсації 2-амінопіридинів **84** із кетоестером піперидину **85**, яка приводить до тетрагіродипіридопіримідинонів **86**, ароматизацією яких на Pd-катализаторі отримані піридопіримідинони **87** [57] (схема 23).

Відомо, що алкалоїди рутакарпін, науклефін та їх аза-аналогі відзначаються широким спект-

ром біологічної активності, зокрема, гіпертензивною, діуретичною та утеротонічною дією [58]. Лабораторний метод їх одержання базується на реакції піридопіримідинів **87** із солями фенолдіазонію з подальшим індольним синтезом за Фішером [57]. Сполука **87** також є попередником для отримання аналогів алкалоїду камптотацину в умовах реакції Фрідлендера [59, 60].

2-[(Піримідин-4-іл)аміно]бензойна кислота **88** зазнає термічної внутрішньомолекулярної циклізації, яка приводить до піридо[4,3-*d*]хіназолону **89** [61] (схема 24).

Знайдено, що представники саме такого типу піридо[4,3-*d*]піримідинових систем, зокрема, сполуки **90** при малих концентраціях (1.0 мкм) інгібують ріст лейкозних клітин штаму P388 [5] (схема 25).

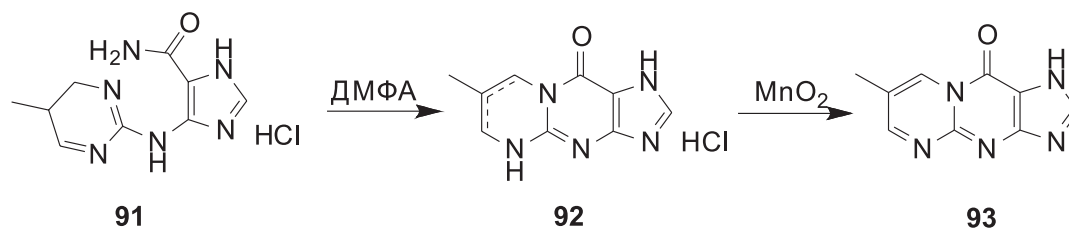


Схема 26

Дигетериламін **91** також піддається внутрішньомолекулярній циклізації при 15-годинному кип'ятінні в сухому ДМФА в атмосфері азоту з утворенням N^2 -(2-метилдигідроалліден)гуаніну **92**, який дією активованого MnO_2 був переведений в ароматичну систему **93** [62] (схема 26).

1.7. Внутрішньомолекулярна реакція аза-Віттіга

Потужний синтетичний потенціал реакції аза-Віттіга [63] знайшов використання і для отримання азинопіримідинових систем. Так, N -ацилювання амідів **94** хлороангідридом тетразоліпіридинкарбонової кислоти **95** за наявності 4-диметиламінопіридину (ДМАП) як каталізатора приводить до імідів **96**, для яких характерна таутомерія із азинопохідними **97**. Взаємодією останніх із трифенілфосфіном синтезовані імінофосфори **98**, подальша внутрішньомолекулярна циклізація яких дає карбоанельовані піридопіримідини **99** [64, 65] (схема 27).

1.8. Циклізації за участю 1H-піридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-діону

3-Азаізатовий ангідрид та його N -алкілпохідні **100** реагують із S -метилізотіосечовинами **101** при кип'ятінні в суміші діоксан-диглім за наявності надлишку луку із утворенням імідазоанельованих піридо[2,3- d]піримідинів **102** [66]. Взаємодія ангідриду **104** із алкініламінами **103** дає нікотин-

амід **104**, циклізація якого під дією трифосгену в піридині приводить до трициклічних систем **105** [49, 67] (схема 28).

2. Циклізації функціональних похідних конденсованих піримідинів

2.1. Циклоконденсація 2-тіоксопіридопіримідинів із гідразоноілгалогенідами

Нарощування додаткового триазольного або тетразольного ядра на азинопіримідиновий каркас за участю гідразоноілгалогенідів є поширеним методом одержання конденсованих триазоло- та тетразиновмісних піридопіримідинів та птеридинів.

У низці робіт [6, 7, 10, 11, 16, 20, 47, 68-76] запропонована загальна схема взаємодії 2-тіоксоазинопіримідинів із гідразоноілгалогенідами, що передбачає анелювання нового триазольного фрагмента до базової структури.

Взаємодія піридопіримідинтіону **106** із N -заміщеним гідразоноілгалогенідом **107** перебігає при нагріванні в 1,4-діоксані за наявності триетиламіну через стадію S -іміноацилювання з утворенням інтермедиату **108**. Останній зазнає внутрішньомолекулярного аніонотропного перегруповання Смайlsa [76-78], що створює нову комбінацію гетероатомів у молекулі та генерацію інтермедиату **110** і приводить до триазолоанельованих сполук **112**.

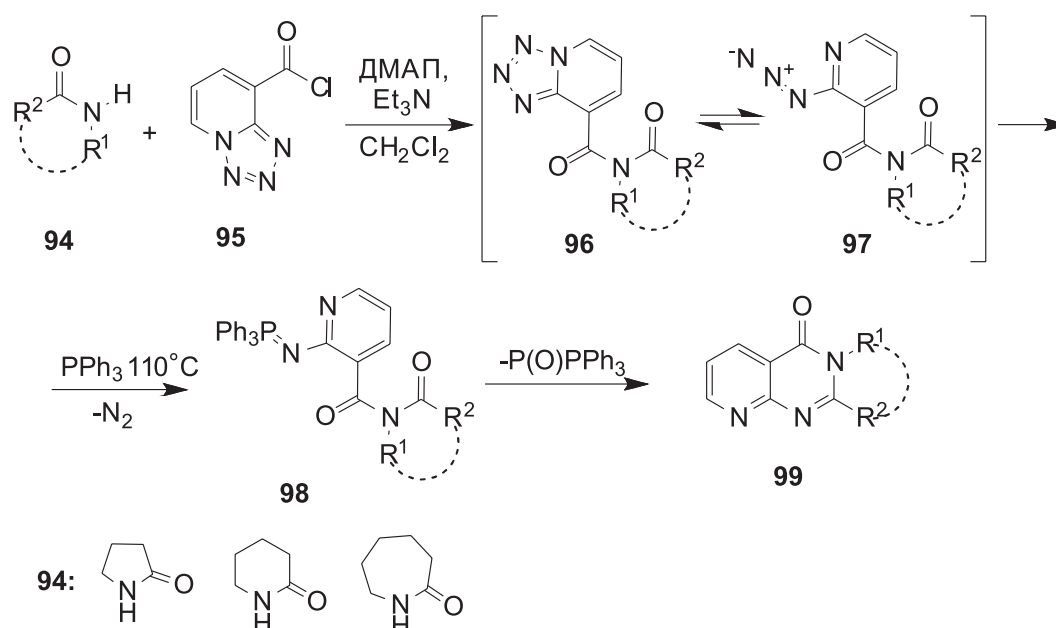


Схема 27

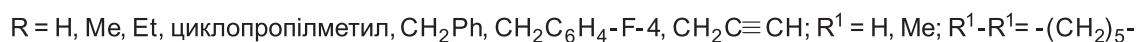
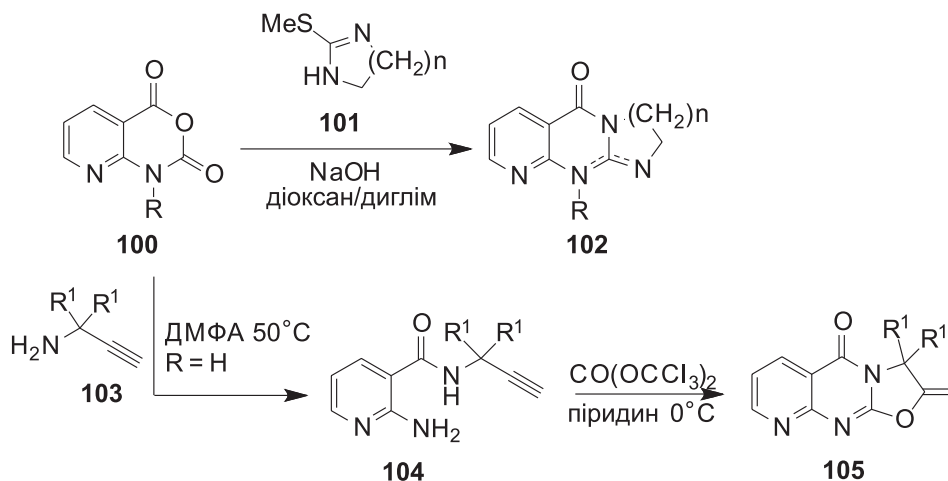


Схема 28

Завершальна стадія перебігу такого процесу характеризується елімуванням молекули сірководню та формуванням триазолоазапіридинону з лінійною комбінацією гетероядер, що доведено методом рентгеноструктурного аналізу [72] (схема 29).

Подібним чином було отримано набір конденсованих систем, що містять різні азапіримідинові ядра, наприклад, піридо[2,3-*d*]піримідинони [5, 6, 10, 60, 61, 68-70], птеридинони [72] та піридо[3,2-*d*]піримідинони [47]. Потенційну біологічну активність таких речовин було перевірено низкою експериментів та встановлено, що гібридні сполуки **113** виявляють активність щодо клітин раку молочної залози MCF-7 та гепатоцелюлярної карциноми HepG2 [6]. В свою чергу, піридо-триазолопіримідинони **114** та **115** відомі своїм широким спектром антимікробної активності, зокрема, по відношенню до *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Syncephalastrum racemosum*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* [10, 11] (схема 30).

При наявності аміногрупи біля атома N³ піримідинового циклу в сполуці **116** стає реальним

отримання тетразиноконденсованих піримідинів за аналогічною схемою іміноацилювання атома сірки гідразоноілгалогенідами **117** із подальшим перегрупуванням Смайлса та формуванням азотовмісної системи [72]. Таким чином, були синтезовані піразолопохідні **118** та подібні гетероциклічні сполуки (схема 31).

2.2. Азоло- та азиноанелювання гідразинопіримідинів

Чутлива до дії різноманітних реагентів гідразино-група в положенні 2 піримідинового циклу відкриває широкі можливості для перетворень, спрямованих на одержання нових поліциклічних нітрогеновмісних сполук [7, 11, 16, 74-78, 80].

Похідна **119**, отримана конденсацією сульфанилметилпохідної піридопіримідину з гідразингідратом у діоксані, може бути перетворена на полігетероцикли декількома методами. Зокрема, при взаємодії з аліфатичними кислотами або їх ангідридами утворюються відповідні триазолопіридопіримідини **120** [7, 11, 16, 74, 75, 81].

В свою чергу, при реакції з тіоціанатом калію в оцтовій кислоті відбувається гетероанелювання

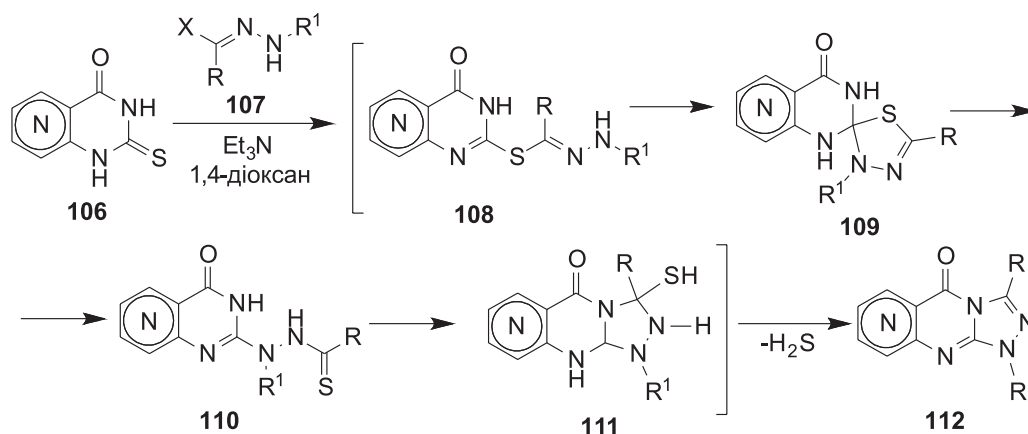


Схема 29

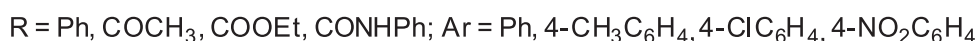
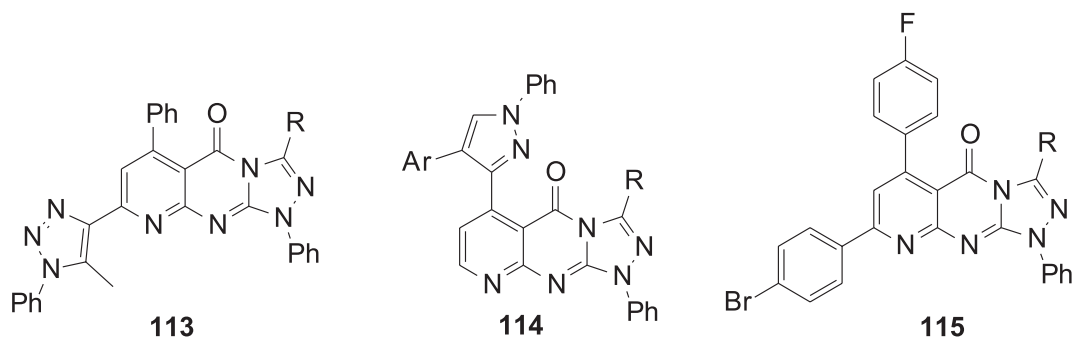


Схема 30

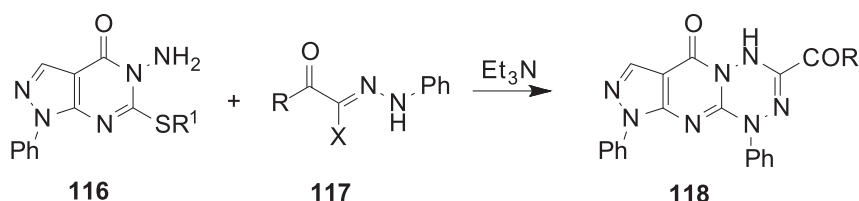


Схема 31

аміно-1,2,4-триазольного циклу до піридопіримідинового каркасу **121** [74] (схема 32).

Використання у ролі електрофільних реагентів сірководню або нітритної кислоти виявилось ефективним для синтезу триазоло- **122** та тетразола- **123** анельованих похідних [16, 74] (схема 33).

Не менш ефективним циклізуючим реагентом для 1,2,4-триазолоанельовання виступає бром [20, 74]. Так, бромовання, отримане з гідразину **119**, гідразону **124**, було вдало застосовано для одержання сполук **125** [11, 74] (схема 34).

Хлороацетон або фенацилбромід **126** як 1,2-біелектрофільні реагенти при взаємодії з гідразини-

ном **119** у сухому ксилени утворюють триазинопохідні **127** [7, 11, 16, 74, 75, 79, 81] (схема 35).

Синтезовані описаним вище методом поліконденсовані сполуки **128** є активними проти ракових клітинних ліній A-549 та PC-3 [7], їх аналоги **129-131** проявляють антиоксидантну активність [16], а сполуки **132** інгібують 5 α -редуктазу, що впливає на рівень та концентрацію гормонів тестостерону та дигідротестостерону в тканинах [20]. Речовини **133** та низка їх триазоло- і тетразолапохідних відзначаються високою бактерицидною дією стосовно *Bacillus subtilis*, *Streptococcus lactis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та помірною

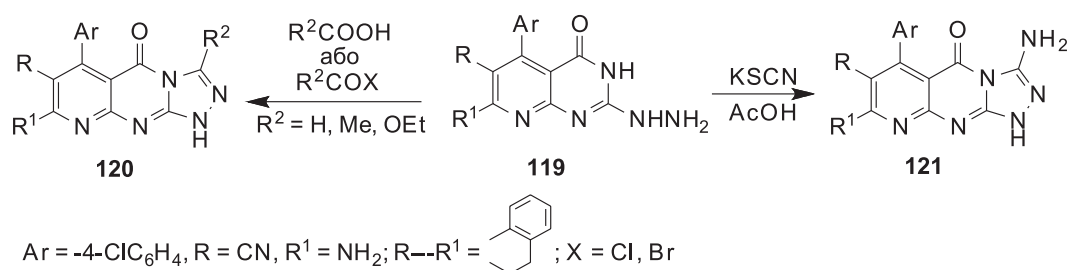


Схема 32

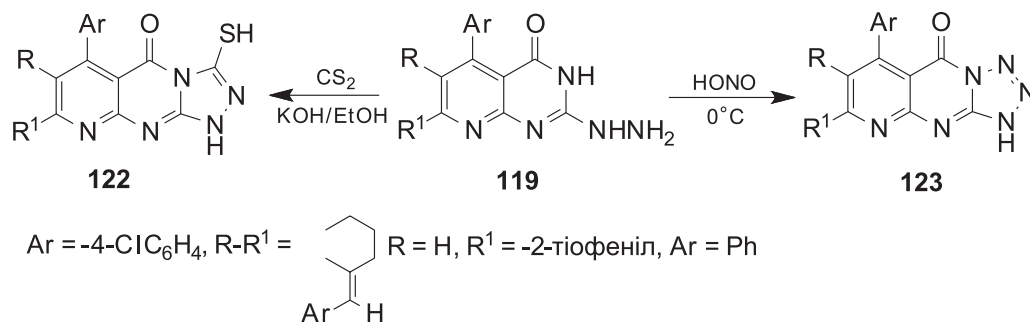


Схема 33

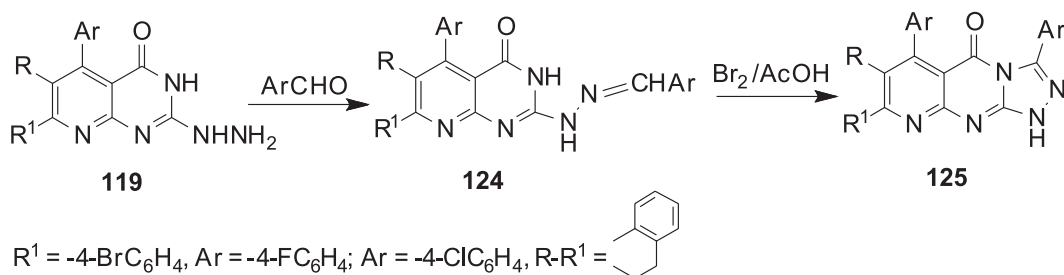


Схема 34

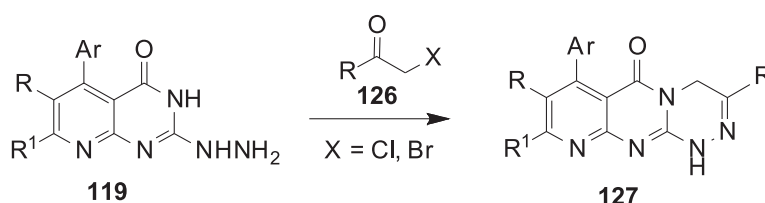


Схема 35

фунгіцидною активністю по відношенню до поширених видів грибів *Candida* [82] (схема 36).

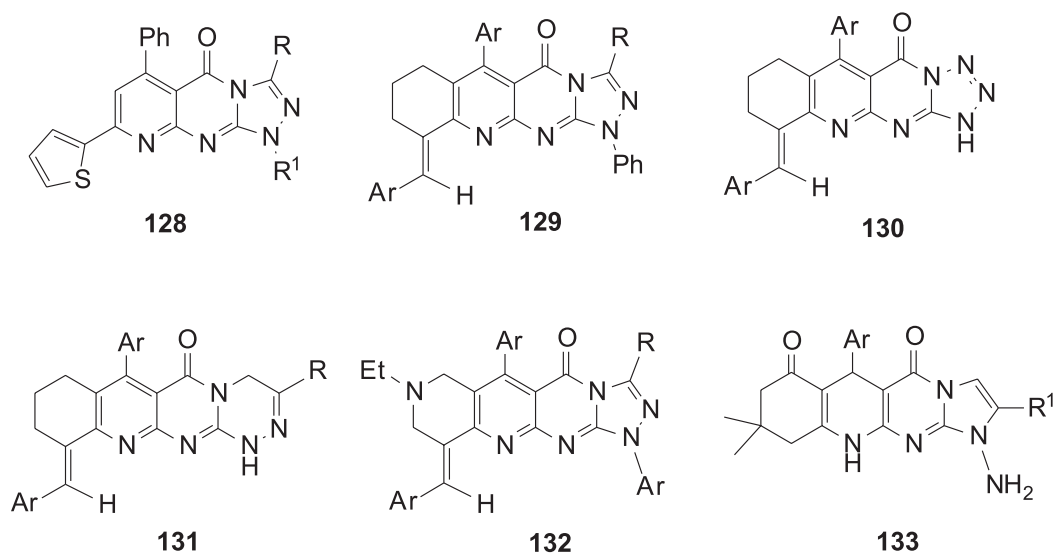
Дещо інший підхід до отримання аміноімідазоптеридинону **135** з лінійним розташуванням гетероядер запропоновано авторами праці [26]. Він передбачає *in situ* генерування гідразину **136**, який циклізується за рахунок подальшого гетероанелювання з етоксикарбонільною групою (схема 37).

Циклізація гідразинопхідної **137** із цинамонітрилами **138** в піридині здійснюється за схемою анелювання гідрованого триазольного циклу **139** [81] (схема 38).

Натомість, при взаємодії гідразинопіримідинону **137** з етоксиметиленмалононітрилом **140** відбувається формування триазепінокарбонітрильного фрагмента сполук **141** [81] (схема 39).

Циклоконденсація гідразину **142i** з ортоетерами **143** в оцтовій кислоті була використана для побудови конденсованої тетразинової системи **144** [78, 83] (схема 40).

Введення до амідного атома Нітрогену алкільного замісника суттєво впливає на напрямок циклізації та приводить до формування систем з ангулярною комбінацією гетероядер [12]. Так, взаємодія гідразинопхідної **145** із формиатами **143** в етанолі при наявності каталітичної кількості оцтової кислоти приводить до утворення 1,2,4-триазоловмісного продукту **146**. Такого типу перетворення створює можливість для синтезу речовин із антимікробною дією. Зокрема, реакцією гідразину **145** із галогенкетонами **126** були отримані біологічно активні сполуки **147** [12] (схема 41).



$\text{R} = \text{H}, \text{NH}_2, \text{CH}_3, \text{COCH}_3, \text{COOEt}; \text{R}^1 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-SO}_2\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4;$
 $\text{X} = \text{O}, \text{S}$

Схема 36

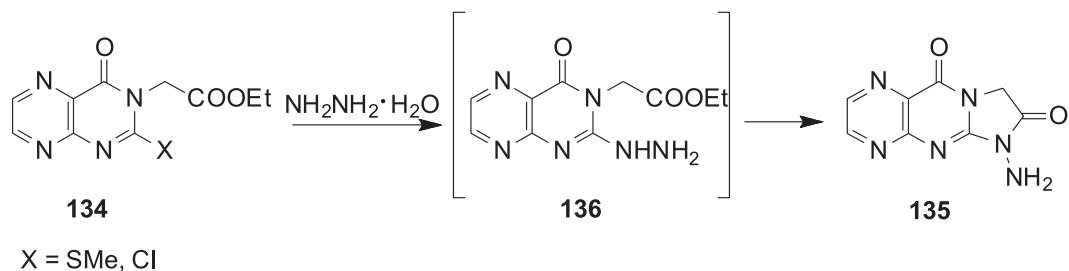


Схема 37

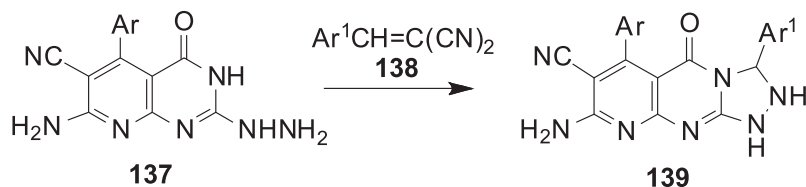


Схема 38

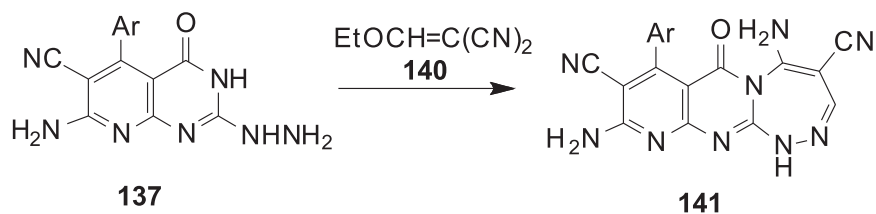


Схема 39

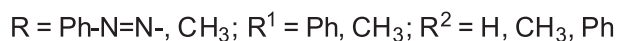
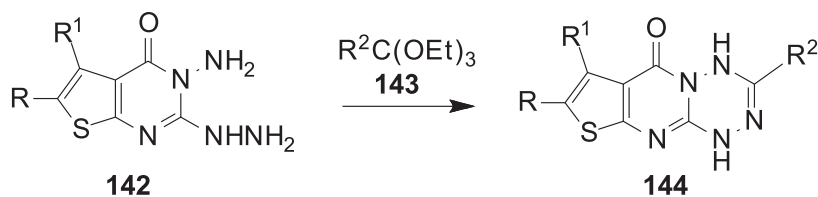


Схема 40

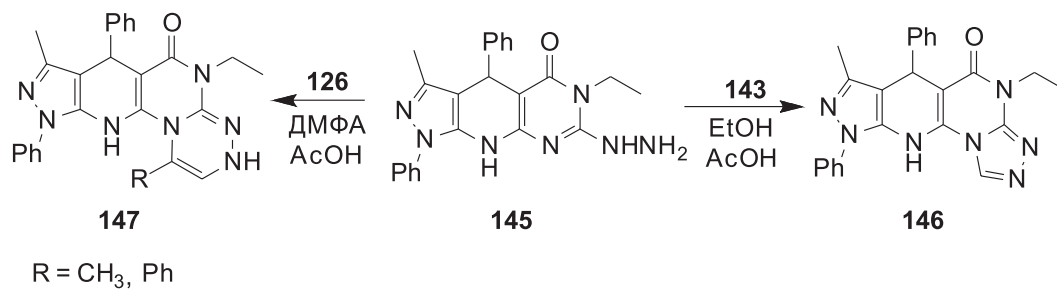


Схема 41

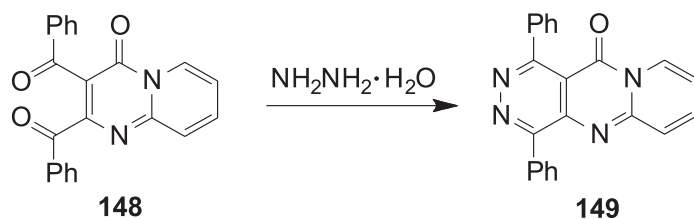


Схема 42

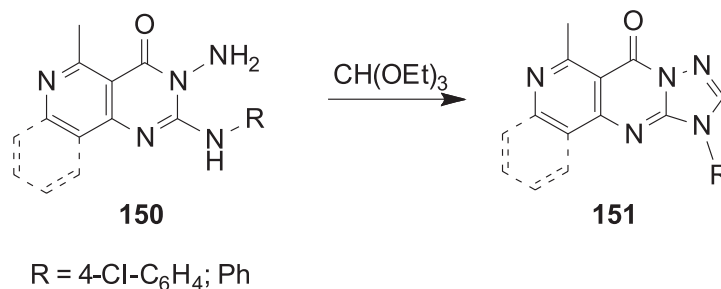


Схема 43

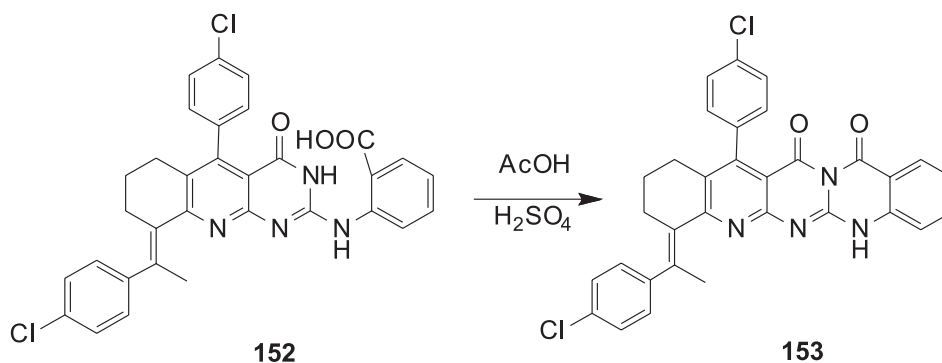


Схема 44

Реакцію сполуки **145** із CS₂, NaNO₂ та α-гідроксикетонами за аналогічними схемами одержані азоло- та азинопохідні ангулярної будови із різним поєднанням атомів Нітрогену.

Для діазиноалкілювання діону **148** вдалою виявилась конденсація із гідразин-гідратом у відносно м'яких умовах, що дозволило синтезувати трициклічну сполуку **149** із високим виходом [84] (схема 42).

2.3. Циклоконденсації 2-амінопіридопіримідинів

На відміну від 3-аміно-2-гідразинотієнопіримідинів **142** взаємодія 3-аміно-2-ариламінопіридо[4,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **150** та його бенза-

нелюваних похідних із триетилортоформіатом супроводжується анелюванням дигідро-1,2,4-триазольного ядра з утворенням сполук **151** [8] (схема 43).

Триазолопіримідохінолінони **151** виявляють біологічну дію стосовно 6 ліній ракових клітин, зокрема, KB-соматичної карциноми, CNE2 карциноми носоглотки, MGC-803 карциноми шлунка, GLC-82 раку легень, MDA-MB-453 та MCF-7 раку молочної залози [8].

Описана в роботі [17] внутрішньомолекулярна циклізація сполуки **152** реалізується при обробці сірчаною кислотою в оцтовокислому середовищі і приводить до поліциклічної похідної **153** (схема 44).

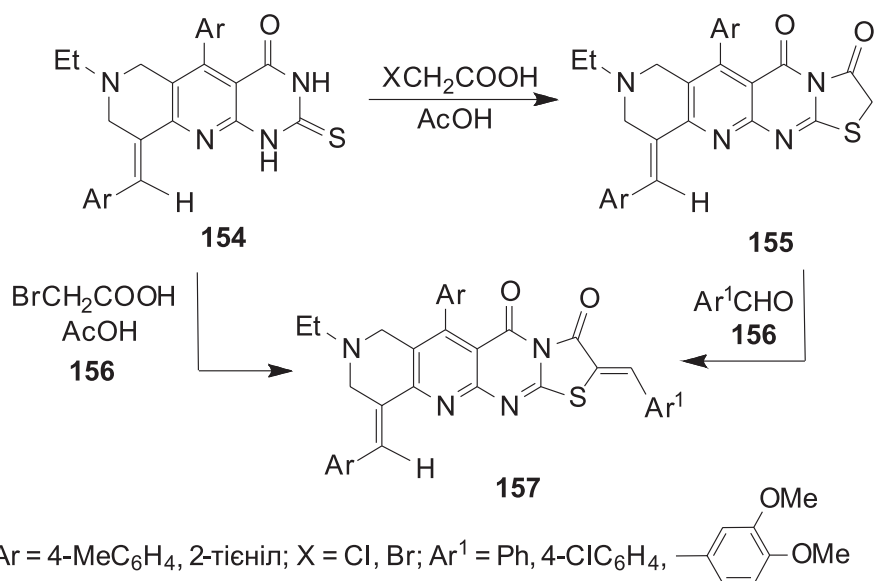


Схема 45

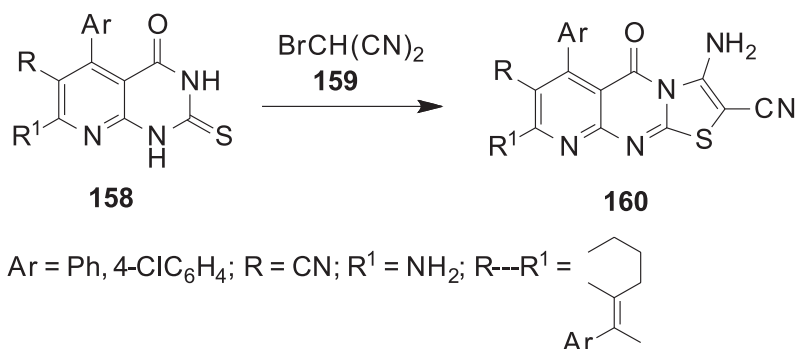


Схема 46

2.4. Тіазолоанелювання піридопіримідинтіонів

При взаємодії тиоксопіридопіримідинону **154** з бром- або хлорооцтовою кислотою за наявності ацетату натрію в льодяній оцтовій кислоті відбувається внутрішньомолекулярна гетероциклізація проміжного продукту *S*-алкілювання з утворенням тіазолоанелюваної системи **155**. При одночасному додатковому введенні в реакційну суміш оцтового ангідриду та ароматичного альдегіду **156** одразу ж утворюється похідна **157**, яку також можна отримати зі сполуки **154** у дві послідовні стадії [11, 76, 85, 86] (схема 45).

Автори робіт [17, 76, 87] показали, що конденсація тиоксопіридопіримідинону **158** із бромомалонодинітрилом **159** у розчині етилату натрію також перебігає як *S*-алкілювання з подальшою гетероциклізацією, що приводить до поліциклічних тіазолоаміонітрилів **160** (схема 46).

Сполуки **160** із тетрагідрокіназолоновим фрагментом проявляють антиоксидантну, протизапальну дію та високий захисний ефект від пошкоджень ДНК, які індукуються блеоміцином [17].

Реакція незаміщеного 2-тіолумазину **161** з α,β - та α,γ -дібромоалканами **162** в ізопропанолі в присутності натрію гідрокарбонату перебігає через стадію *S*-алкілюваного інтермедіату **163** і

приводить до селективного утворення дигідротіазоло- або дигідротіазиноптеридинонів **164** із лінійною конфігурацією гетероядер [42, 88]. Натомість, при введенні алкільного або арильного замісника в птеридиновий фрагмент субстрату **161** як мінорний продукт утворюється ангулярна ізомерна сполука **165** (схема 47).

Взаємодія тиоксопіримідинів **166** із 2,4-динітрохлоробензолом у ДМФА за кімнатної температури дає *S*-арилпохідну **168**, яка при подальшому нагріванні зазнає гетероанелювання з утворенням поліциклу **169**, який проявляє високу активність проти *Staphylococcus aureus* [12] (схема 48).

2.5. Піридо- та діазиноанелювання конденсованих аміно-піримідинонів

Конденсація хрому **170** та гетероанелюваних піримідинів **171** згідно із результатами праці [69] перебігає через стадію азометинів **172**, наступна синхронна циклізація яких в умовах автоокиснення дає хромонопіридогетероазольні сполуки **173** (схема 49).

Авторами роботи [68] як метод синтезу поліциклічних піридинових сполук запропонована конденсація триазолопіридиніламіну **174** з енамінонами **175**, яка приводить до формування нового піримідинового ядра і утворення сполук **176**.

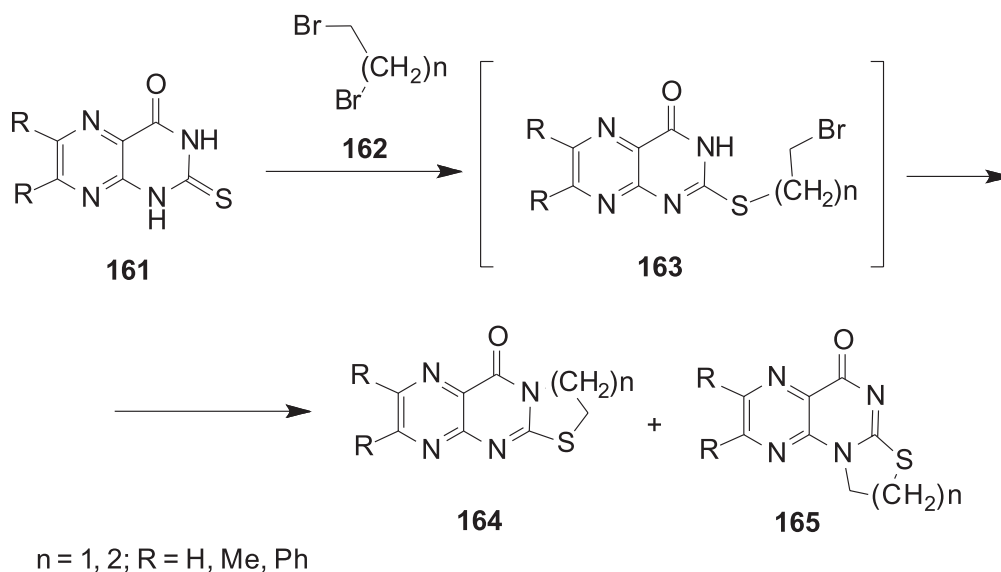


Схема 47

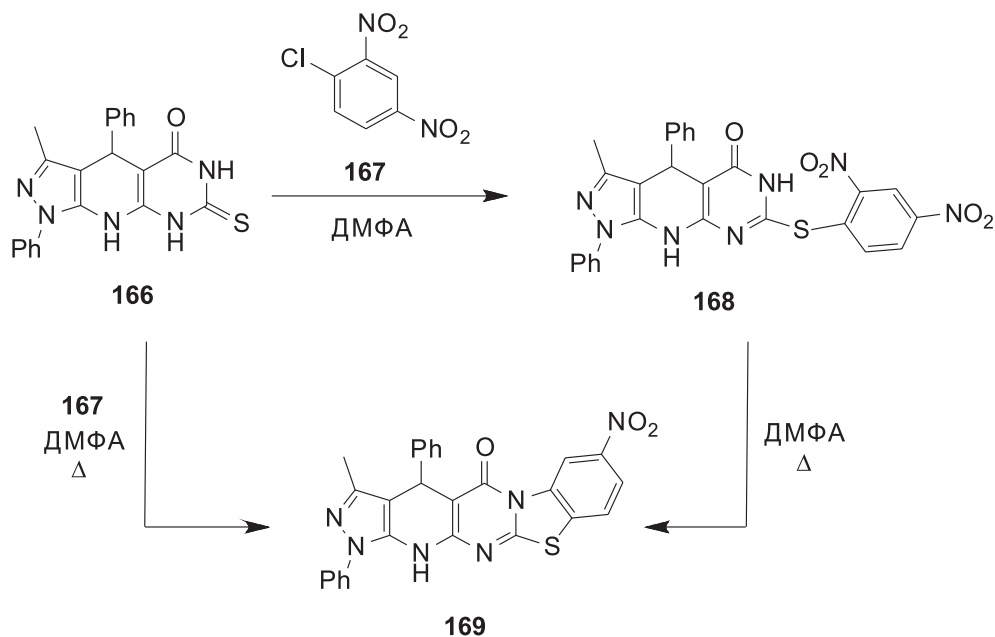


Схема 48

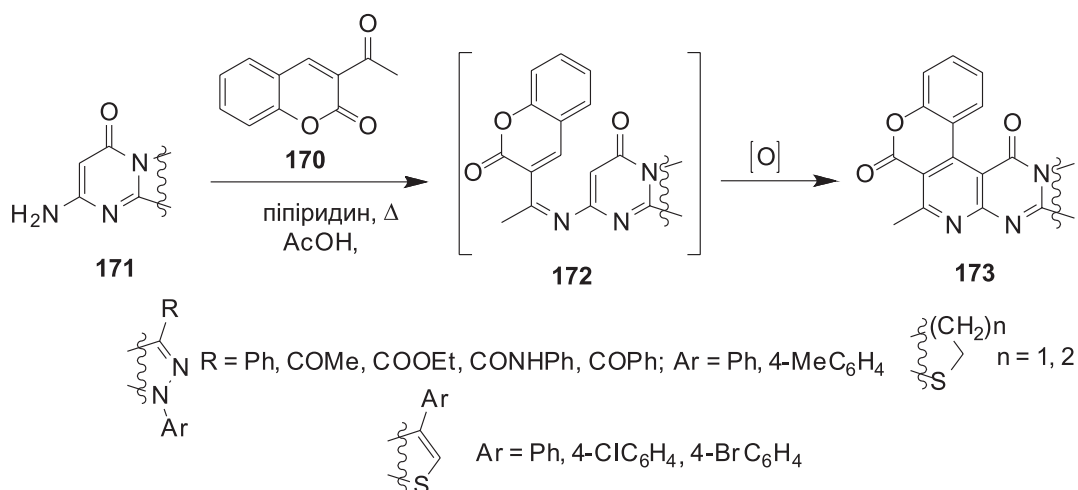


Схема 49

Альтернативним методом їх одержання є реакція формамідину **177** з етилціаноацетатом або малононітрилом у киплячій оцтовій кислоті (схема 50).

В аналогічних умовах формамідин **178** реагує з ацетофеноном, перетворюючись на триазолопіридинопіримідин **179** [68] (схема 51).

2.6. Фуурооксазоло(оксазино)анелювання птеридинів

Відкрита в 60-ті роки минулого століття реакція Міцунобу – функціоналізація гідроксильної групи спиртів у присутності трифенілфосфіну та діетилового етеру азокарбонової кислоти (ДЕАД) знайшла застосування при одержанні поліциклічних

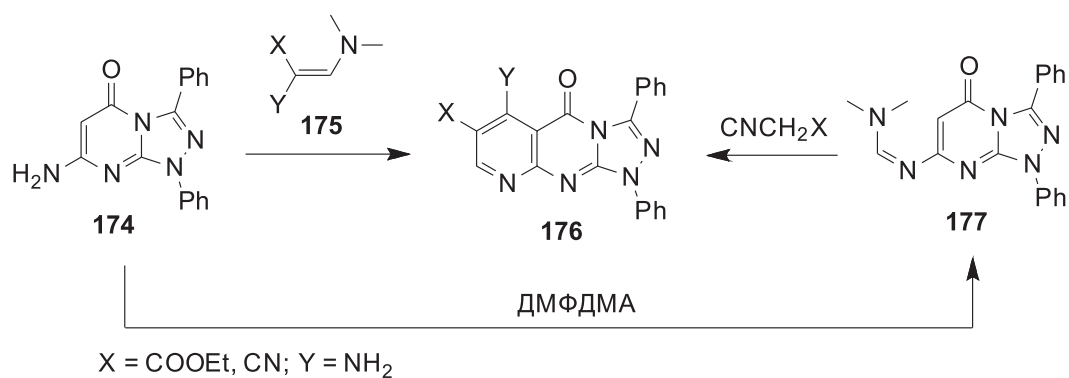


Схема 50

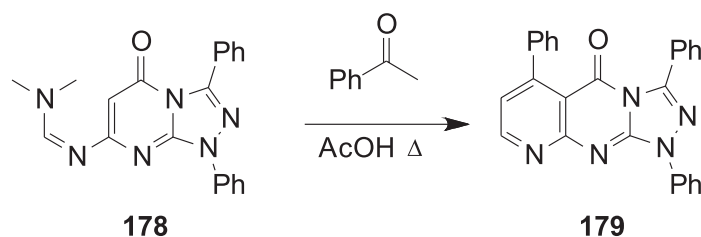


Схема 51

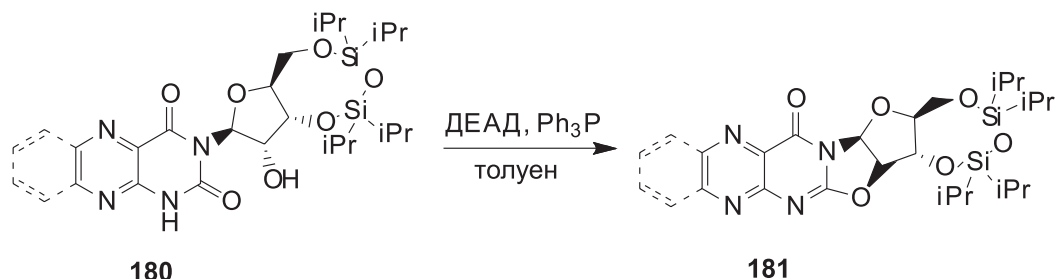


Схема 52

оксазольних сполук на основі піридопіримідинового скелету [89, 90]. В таких умовах похідна птеридину **80** піддається циклоконденсації з дегідратацією, у результаті чого відбувається утворення фуурооксазольної похідної **181** [91] (схема 52).

В свою чергу, за даними авторів [92-96] нуклеозиди люмазинового ряду **182** схильні до циклізації при обробці ДБУ в сухому хлористому метилени з утворенням відповідних трициклічних дегідронуклеозидів **183** (схема 53).

2.7. Внутрішньомолекулярна циклізація алкіл (алкеніл, алкініл)-функціоналізованих піридопіримідинонів та птеридинонів

Встановлено, що внутрішньомолекулярна циклізація 2-S-(карбометил)піридопіримідинів **184**

під дією сірчаної [76] або поліфосфорної кислоти [97] приводить до анелювання тiazольного циклу і утворення похідних **185** (схема 54).

Слід зазначити, що характер мінеральної кислоти суттєво впливає на регіохімію внутрішньомолекулярної циклізації. Так, при нагріванні піридопіримідинів **186** в ПФК відбувається гетероанелювання азинового циклу з утворенням сполук лінійної **187** або ангулярної **188** структури [98, 99], чого не вдається досягти при дії сірчаної кислоти (схема 55).

Автори праці [100] запропонували альтернативну схему синтезу азотовмісних поліциклічних структур. Так, отриманий в результаті реакції аміно-піридинкарбоксилату **21** з N-арилдитіокарба-

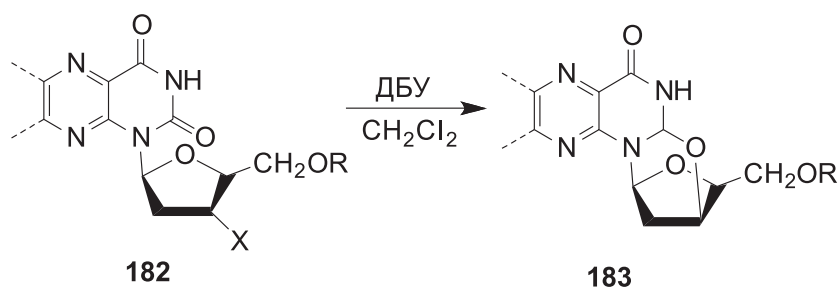


Схема 53

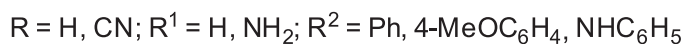
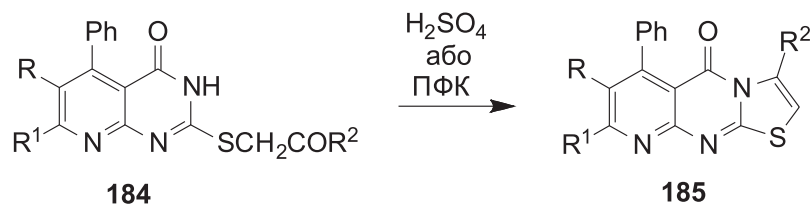
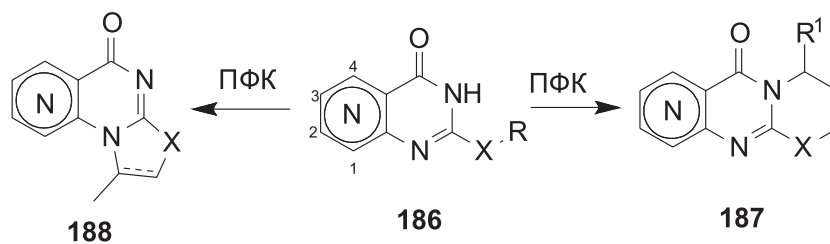


Схема 54



$N = N^1, N^2; X = NH, S; R = CH_2CH=CH_2, CH_2C\equiv CH, CH_2CH=CHPh; R^1 = Ph$

Схема 55

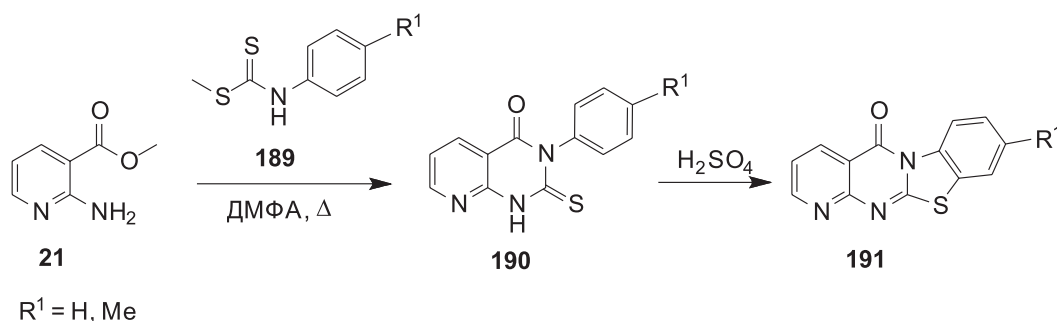


Схема 56

матом **189**, тіоксопіридопіримідинон **190** при взаємодії з концентрованою сірчаною кислотою піддається внутрішньомолекулярній циклізації до тетрациклічної сполуки **191** (схема 56).

При взаємодії 2-алілптеридинону **192** із надлишком йоду в ТГФ та подальшою послідовною обробкою реакційної суміші гідрокарбонатом та сульфідом натрію отримані ангулярні трициклічні полінітрогеновмісні системи **194** [101]. Механізм такої взаємодії передбачає утворення йодонієвого катіону **193** та наступну внутрішньомолекулярну циклізацію за участю піримідинового атома Нітрогену (схема 57).

У випадку 3-алілптеридинонів **195** у подібній реакції утворюються сполуки альтернативної ізомерної будови з упорядкованим лінійним розташуванням циклів [102]. Зокрема, взаємодія з йодом сполуки **195** за аналогічною схемою приводить до імідазопохідних **197** (схема 58).

Наявність двох N-нуклеофільних центрів в алігетеро-функціоналізованих піридопіримідинах **186** створює умови для одночасного перебігу двох конкуруючих реакцій циклізації з утворенням ізомерних продуктів із ангулярним **198** та лінійним **199** розташуванням азольних ядер [98, 99]. Для субстратів із об'ємними олефіновими фрагментами

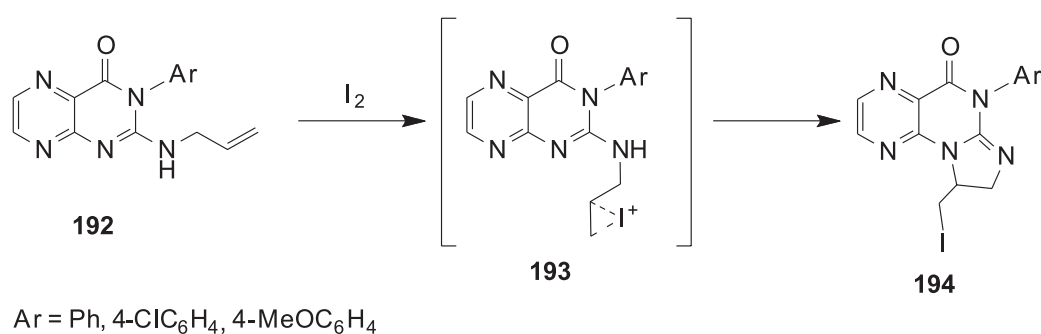


Схема 57

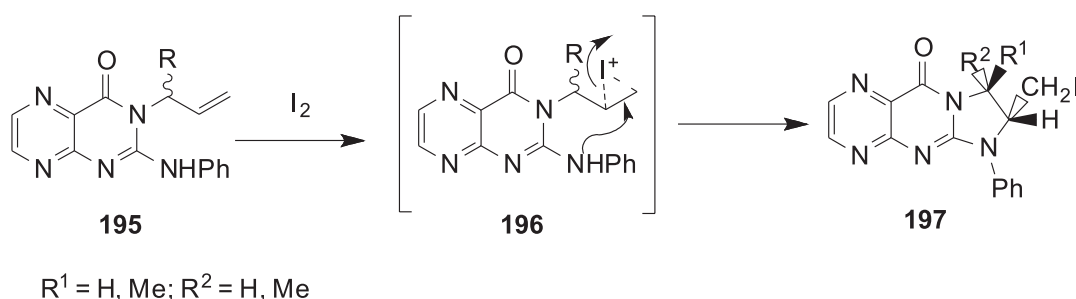
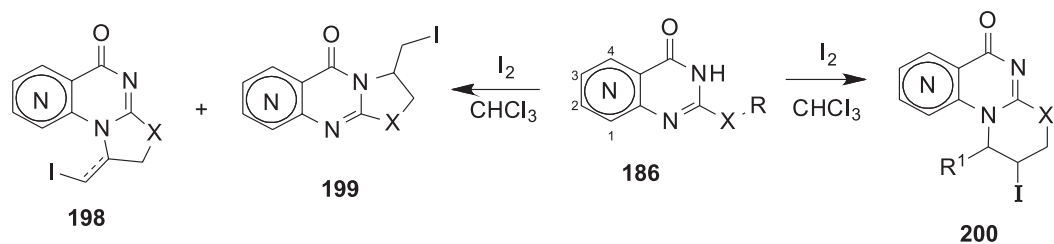


Схема 58



N = N¹, N²; X = NH, S; R = CH₂CH=CH₂, CH₂C≡CH, CH₂≡CH=CHPh; R¹= Ph

Схема 59

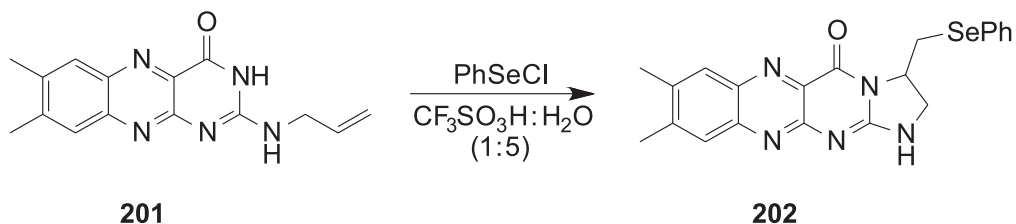
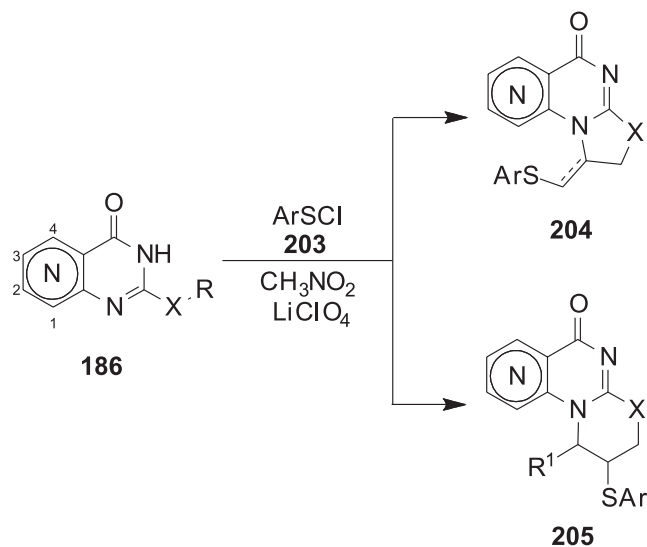


Схема 60

спостерігається регіоселективне гетероанелювання азинового циклу з утворенням сполук **200** (схема 59).

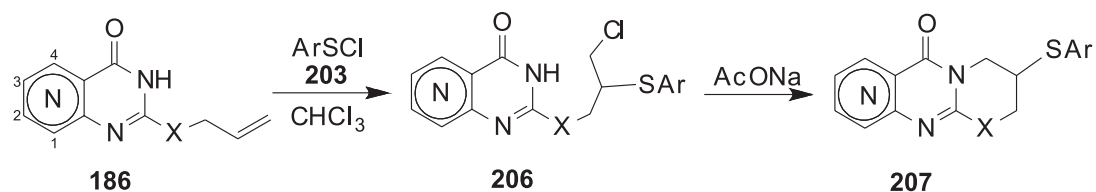
Алільний фрагмент бензоптеридину **201** під дією фенілселенілхлориду в ацетонітрилі за наяв-

ності водної трифторометансульфопої кислоти піддається селективній внутрішньомолекулярній циклізації до імідазолінілбензоптеридинону **202** із лінійним розміщенням циклів [103] (схема 60).



N = N¹, N²; X = NH, S; R = CH₂CH=CH₂, CH₂C≡CH, CH₂CH=CHPh; R¹= Ph;
Ar = Ph, 4-Me-C₄H₄, 4-NO₂-C₄H₄

Схема 61



N = N¹, N²; X = NH, S; Ar = Ph, 4-Me-C₄H₄, 4-NO₂-C₄H₄

Схема 62

Реакція піридопіримідинонів **186** із арилсульфенілхлоридами **203** в сильнополярному нітрометані із перхлоратом літію як допінг-добавкою [104] приводить до азолів **204** та азинів **205** з ангулярною комбінацією гетероядер [105] (схема 61).

Цільове конструювання лінійної системи **207** можна здійснити через адукт **206** із його подальшою циклізацією під дією ацетату натрію [105] (схема 62).

Література

- Allen J. E., Krigsfeld G., Patrick A., Mayes P. A., Patel L., Dicker D. R., Patel A. S., Dolloff N. G., Messaris E., Scata K. A., Wang W., Zhou J-Y, Wu G. S., El-Deiry W. S. *Science Translational Medicine*, 2013, Vol. 5, pp. 171-177.
- Jacob N. T., Lockner J. W., Kravchenko V. V., Janda K. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, Vol. 53, pp.1-5.
- Da Settimo A., Primofiore G., Da Settimo F., Pardi G., Simorini F., Marini A. M. *J. Heterocyclic Chem.*, 2002, Vol. 39, pp.1007-1011.
- Starcevic K., Kralj M., Ester K., Karminski-Zamola G. *Heterocycles*, 2007, Vol. 71, pp.647-656.
- Chen O., Deady L. W., Baguley B. C., Denny W. A. *J. Med. Chem.*, 1994, Vol. 37, pp.593-597.
- Gomha S. M., Ahmed S. A., Abdelhamid A. O. *Molecules*, 2015, Vol. 20, pp.1357-1376.
- Fares M., Sahar Mahmoud Abou-Seri S. M., Abdel-Aziz H. A., Abbas S. E.-S., Youssef M. M., Eladwy R. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 83, pp.155-166.
- Ai Y., Liang Y.-J., Liu J.-C., He H.-W., Chen Y., Tang C., Yang G.-Z., Fu L.-W. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 47, pp.206-213.
- Elgazwy A.-S. S. H., Azab M. E. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2001, Vol. 173, pp.105-113.
- Riyadh S. M. *Molecules*, 2011, Vol. 16, pp.1834-1853.
- Farghal T. A., Hassaneen H. M. E. *Arch. Pharm. Res.*, 2013, Vol. 36, pp.564-572.
- El-Emary T. I., Abd El-Mohsen S. A. *Molecules*, 2012, Vol. 17, pp.14464-14483.
- Bandekar P. P., Roopnarine K. A., Parekh V. J., Mitchell T. R., Novak M. J., Sinden R. R. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.3558-3565.
- Apurba K. Bhattacharjee A. K., Hartell M. G., Nichols D. A., Hicks R. P., Stanton B., van Hamont J. E., Wilbur K. W. *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, Vol. 39, pp.59-67.
- Hwang J.-M., Oh T., Kaneko T., Upton A. M., Franzblau S. G., Ma Z., Cho S.-N., Kim P. J. *Nat. Prod.*, 2013, Vol. 76, pp.354-367.
- El-Gazzar A. B. A., Gaafar A. M. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2007, Vol. 182, pp.2009-2037.
- El-Gazzar A. B. A., Hafez H. N., Abu-Hashem A. A., Aly A. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2009, Vol. 184, pp.379-405.
- Bentabed-Ababsa G., Ely S. C. S., Hesse S., Nassar E., Chevallier F., Nguyen T. T., Derdou Ar, Mongin F. J. *Org. Chem.*, 2010, Vol. 75, pp.839-847.
- Elisa L. Fernandes E. L., Magalhães A., Paesa K. C., de Souza M. V. N., Vasconcelos T. R. A., Wardell J. L., Wardell M. S. *J. Chem. Res.*, 2006, pp.93-97.
- Hafez N. A. A., Farghaly T. A., Al-Omar M. A., Abdalla M. M. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 45, pp.4838-4844.
- Mogilaiah K., Anitha E., Vidya K., Reddy N. V. *Ind. J. Chem. B.*, 2007, Vol. 46, pp.2071-2073.
- Lehmnnn J., Wainhoff H. *Chem. Ber.*, 1973, Vol. 106, pp.3533-3539.
- Dunn A. D., Kinnear K. L., Ckeiiz R. M., Ifrit G. Jg., 1986, Vol. 8, pp.290-292.
- Johneb V. S., Groger J. J. *Prakt. Chem.*, 1977, Vol. 319, pp.919-926.
- Chowdhury A. Z. M. S., Shibata Y. *Heterocycles*, 2001, Vol. 55, pp.115-126.
- Chowdhury A. Z. M. S., Shibata Y., Morita M., Hiratani K. K. *J. Heterocycl. Chem.*, 2001, Vol. 38, pp.1173-1177.
- Organic Synthesis*, 2004, Vol. 10, pp.423-428.
- Troschutz R., Troschutz J. *Arch. Pharm.*, 1985, Vol. 318, pp.777-781.
- Wolfe J. P., Buchwald S. L. *Organic Syntheses*, 2002, Vol. 78, pp.23-28.
- Geert Rombouts G., Maes B. U. W., Jonckers T. H. M., Loones K. T. J. *Organic Syntheses*, 2007, Vol. 84, pp.215-217.
- Borman S. *Chem. Eng. News*, 2014, Vol. 21, p.7.
- Blight B. A., Camara-Campos A., Djurdjevic S., Kaller M., Leigh D. A., McMillan F. M., McNab H., Slawin A. M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, Vol. 131, pp.14116-14122.
- Da Settimo A., Da Settimo F., Marini A. M., Primofiore G., Salemo S., Viola G., Dalla Via L., Magno S. M. *Eur. J. Med. Chem.*, 1998, Vol. 33, pp.685-696.
- Caroti P., Ceccotti C., Da Settimo A., Palla F., Primofiore G. *J. Heterocycl. Chem.*, 1986, Vol. 23, pp.1833-1839.
- Monge A., Martinez-Merino V. J. *Heerocycl. Chem.*, 1986, Vol. 23, pp.509-575.
- Garin J., Melendez E., Merchan F. L., Tejero T. *Heterocycles*, 1986, Vol. 24, pp.87-91.
- Ried W., Eichhorn T. A. *Chem. Ber.*, 1988, Vol. 121, pp.2049-2051.
- Friary R., McPhail A. T., Seidl V. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1993, Vol. 58, pp.1133-1150.
- Peet N. P., Malecha J., LeTourneau M. A., Sunder S. J. *Heterocycl. Chem.*, 1989, Vol. 26, pp.257-264.
- Gnanasekaran K. K., Muddala N. P., Bunce R. *Tetrahedron Lett.*, 2015, Vol. 56, pp.7180-7183.
- Baumann E. *Chem. Ber.*, 1986, Vol. 19, pp.3218-3222.
- Falch E. *Acta Chem. Scand.*, 1977, Vol. 31, pp.167-172.
- Monge A., Martiez-Merino V., Sanmartin C., Ochoa M. C., Fernandez-Alvarez E. *Arzneim.-Forsch.*, 1990, Vol. 40, pp.1349-1352.
- Merchan F. L., Garin J., Melendez E., Tejero E. T. *Syntheses*, 1983, pp.154-156.
- Urleb U. J. *Heterocycl. Chem.*, 1995, Vol. 32, pp.69-71.
- Urleb U., Stanovnik B., Tisler M. J. *Heterocycl. Chem.*, 1990, Vol. 27, pp.643-646.
- Urleb U., Stanovnik, Tisler M. J. *Heterocycl. Chem.*, 1990, Vol. 27, pp.407-412.
- Urleb H. J. *Heterocycl. Chem.*, 1998, Vol. 35, pp.693-697.
- Urleb U. *Helv. Chim. Acta*, 1993, Vol. 76, pp.431-440.
- Sun X., Hu Y., Nie S.-Z., Yan Y., Zhang X., Yang M. *Adv. Synth. Catal.*, 2013, Vol. 355, pp.2179-2184.
- Clujun Chen L., Fu H., Qiao R. *Synlett*, 2011, Vol. 13, pp.1930-1936.x.201.
- Larraufie M.-H., Ollivier C., Fensterbank L., Malacria M., Lacete E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, Vol. 49, pp.2178-2181.

Висновки

1. Узагальнені та систематизовані оригінальні праці, які стосуються методів одержання та біологічної дії поліциклічних сполук із піридопіримідиновим та птеридиновим ядрами.

2. Аналіз викладеного матеріалу показує важливість та реальну перспективу подальшого розвитку цього сегменту хімії азотовмісних гетероциклічних сполук.

53. Servais A., Azzouz M., Lopes D., Courillon C., Malacria M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, Vol. 46, pp.576-579.
54. Beaume A., Courillon C., Derat E., Malacria M. *Chem. Eur. J.*, 2008, Vol. 14, pp.1238-1252.
55. Xu T., Alper H. *Org. Lett.*, 2015, Vol. 17, pp.1569-1572.
56. Abu-Hashem A. A., Gouda M. A., Badria F. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 45, pp.1976-1981.
57. Hermecz I., Kokosi J., Podanyi B., Liko Z. *Tetrahedron*, 1996, Vol. 52, pp.7789-7796.
58. Repke D. B., Clark R. D., Nelson P. T., Mac Lean D. B. *Tetrahedron*, 1989, Vol. 45, No.9, pp.2541-2550.
59. Boisse T., Gavara L., Hernichart J.-R., Rigo B., Philippe Gautret P. *Tetrahedron*, 2009, Vol. 65, pp.2455-2466.
60. *Heterotsiklicheskiye soyedineniya. Red. Elderfild. (Heterocyclic compounds)*, M., 1965, T. 7, p.171.
61. Youssef M. M., Youssef A. M. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2003, Vol. 178, pp.67-81.
62. Czarnik A. W., Leonard N. J. *J. Org. Chem.*, 1981, Vol. 46, pp.815-819.
63. Gusar N. I. *Uspehi Khimii*, 1991, Vol. 60, pp.285-316.
64. Chan J., Faul M. *Tetrahedron Lett.*, 2006, Vol. 47, pp.3361-3363.
65. Okawa T., Toda M., Eguchi S., Kakehi A. *Synthesis*, 1998, pp.1467-1475.
66. Copolla G. M., James D., Fraser J. D., Hardtmann G. E., Shapiro M. J. *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, Vol. 22, pp.193-206.
67. Reisch J., Usifoh C. O., Oluwadiya J. O. *Monatsh. Chem.*, 1992, Vol. 123, pp.247-250.
68. Hassneen H. M., Abdallah T. A. *Molecules*, 2003, Vol. 8, pp.333-341.
69. Gomha S. M., Riyadh S. M. *Synthesis*, 2014, Vol. 46, pp.258-262.
70. El-Gazzar A. B. A., Hafeza H. N., Yakout E. M. A. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2007, Vol. 54, pp.1303-1312.
71. Hassaneen H. M., Abdallah T. A., Hyam A., Huwaida H. A. A., Hassaneen M. E., Pagni R. M. *Heteroatom Chem.*, 2003, Vol. 14, pp.491-497.
72. Abdallah T. A., Darwish M. A., Hassaneen H. M. *Molecules*, 2002, Vol. 7, pp.494-500.
73. Abdelhamida A. O., Ismail Z. H., Abdel-Aziemb A. J. *Chem. Res.*, 2007, pp.609-616.
74. Elgazzar A. B. A., Gafaar A. M., Hafez H. N., Aly A. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2006, Vol. 181, pp.1859-1883.
75. Shawali A. S. *Arkivoc*, 2010, Vol. 1, pp.33-97.
76. Elgazzar A. B. A., Gafaar A. M., Hafez H. N., Aly A. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2006, Vol. 182, pp.369-403.
77. Geies A. A. *J. Chin. Chem. Soc.*, 1999, Vol. 46, pp.69-75.
78. March J. *Organicheskayakhimiya (Organicchemistry)*. Moskva, Mir, 1987, T. 3, pp.44-45.
79. Gaber H. M., Baglye M. C., Sherif M. S., Sayedd M. A. *Z. Naturforsch.*, 2011, Vol. 66b, pp.585-596.
80. Abdel-Rahman B. A., El-Gazzar A.-R. B. R., El-Enanby M. E., Mahmoud N., Mahmouda M. N. A., El-Gazzar R. B. A. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, Vol. 16, pp.3261-3273.
81. Mahmoud M. R., Shalaby A. A., Gad T. A., El-Khamry A. A. *J. Chem. Res.*, 2009, pp.612-615.
82. Abbas H.-A. S., Hafez H. N., El-Gazzar A.-R. B. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 46, pp.21-30.
83. Modica M., Santagati M., Santagati A. J. *Heterocycl. Chem.*, 2001, Vol. 38, pp.973-978.
84. Yang Y., Shu W.-M., Yu S.-B., Ni F., Gao M., Wu A.-Z. *Chem. Commun.*, 2013, Vol. 49, pp.1729-1731.
85. El-Gazzar A. B. A., Gaafar A. M., Aly A. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2002, Vol. 177, pp.45-58.
86. El-Gazzar A. B. A., Youssef M. M., Youssef A. M. S., Abu-Hashem A. A., Badria F. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 44, pp.609-624.
87. El-Gazzar A. B. A., Aly A. S., Zaki M. E. A., Hafez H. N. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2008, Vol. 183, pp.2119-2138.
88. Southon I. W., Pfeleiderer W. *Chem. Ber.*, 1978, Vol. 111, pp.971-981.
89. Dembinski R. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, Vol. 13, pp.2763-2772.
90. Reisch J., Rao A. R. R., Usifoh C. O. *Monatsh. Chem.*, 1993, Vol. 124, pp.1217-1220.
91. Zhiwei Wang Z., Rizzo C. J. *Org. Lett.*, 2000, Vol. 2, pp.227-230.
92. Cao X., Pfeleiderer W. *Nucleosides Nucleotides*, 1994, Vol. 13, pp.773-798.
93. Cao X., Pfeleiderer W., Rosemeyerh H., Seela F., Bannwarth W., Schonholzef P. *Helv. Chim. Acta*, 1992, Vol. 75, pp.1267-1273.
94. Zhiwei Wang Z., Prudhomme D. R., Jason R., Buck J. R., Park M., Rizzo C. R. *J. Org. Chem.*, 2000, Vol. 65, pp.5969-5985.
95. Lutz H., Pfeleiderer W. *Carbohydrat Research*, 1984, Vol. 130, pp.179-194.
96. Hutzenlaub W., Kobayashi K., Pfeleiderer W. *Chem. Ber.*, 1976, Vol. 109, pp.3217-3227.
97. Karen B., Stanovnik B., Tizler M. *Heterocycles*, 1987, Vol. 26, pp.689-697.
98. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 50, No.12, pp.256-263.
99. Vas'kevich R. I., Dyachenko I. V., Vas'kevich A. I., Rusanov E. B., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, Vol. 51, pp.556-565.
100. Garin J., Melendez E., Merchan F. L., Tejero T. *Synthesis*, 1984, pp.586-588.
101. Okawa T., Eguchi S., Kakehi A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1995, pp.247-254.
102. Okawa T., Kawase M., Eguchi S., Kakehi A., Shiro M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, pp.277-2285.
103. Ueda T., Asahi M., Nagai S., Sakakibara J. *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, Vol. 33, pp.169-172.
104. Hevaza U. I., Staninets V. I., Zefirov N. S. *Electrophilic Intramolecular Cyclization of Olefins*, Naukova Dymka, Kyiv, 1990.
105. Dyachenko I. V., Vas'kevich A. I., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 50, pp.858-863.

Надійшла до редакції 21.03.2016 р.