

С. М. Десенко

ДИГИДРОАЗОЛОПИРИМИДИНЫ С УЗЛОВЫМ АТОМОМ АЗОТА: СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ, ТАУТОМЕРИЯ

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные о методах синтеза дигидропроизводных азолопиримидинов с узловым атомом азота; дан сравнительный анализ их применимости. Рассмотрены химические свойства дигидроазолопиримидиновых систем; проведен анализ внутри- и межмолекулярных факторов, определяющих положение имин-енаминного таутомерного равновесия.

Несмотря на исключительную роль дигидроазинов в биоэнергетике клеток ($\text{НАД} \cdot \text{H} \rightarrow \text{НАД}^+$ и т. д.) и общеизвестную значимость азолопиримидиновых систем в жизнедеятельности организма, дигидропроизводные азолопиримидинов с узловым атомом азота до недавнего времени практически не были изучены. В начавших появляться в середине 80-х годов работах, посвященных целенаправленному синтезу соединений этого класса [1—6], указывалось, в частности, на высокую физиологическую активность многих из них (в первую очередь в отношении сердечно-сосудистой системы). В дальнейшем были развиты синтетические подходы к дигидроазолопиримидиновым системам, изучены некоторые химические свойства последних, особенности молекулярной структуры и имин-енаминное таутомерное равновесие.

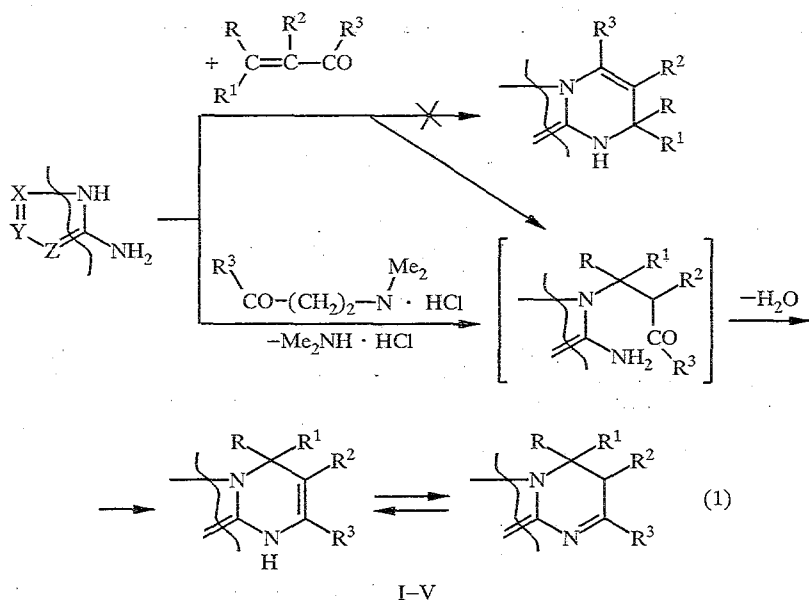
Целью настоящего обзора явилась систематизация имеющихся на настоящий момент данных по химии дигидроазолопиримидинов, содержащих узловой атом азота.

1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

1.1. Циклоконденсация аминокетолов с карбонильными соединениями

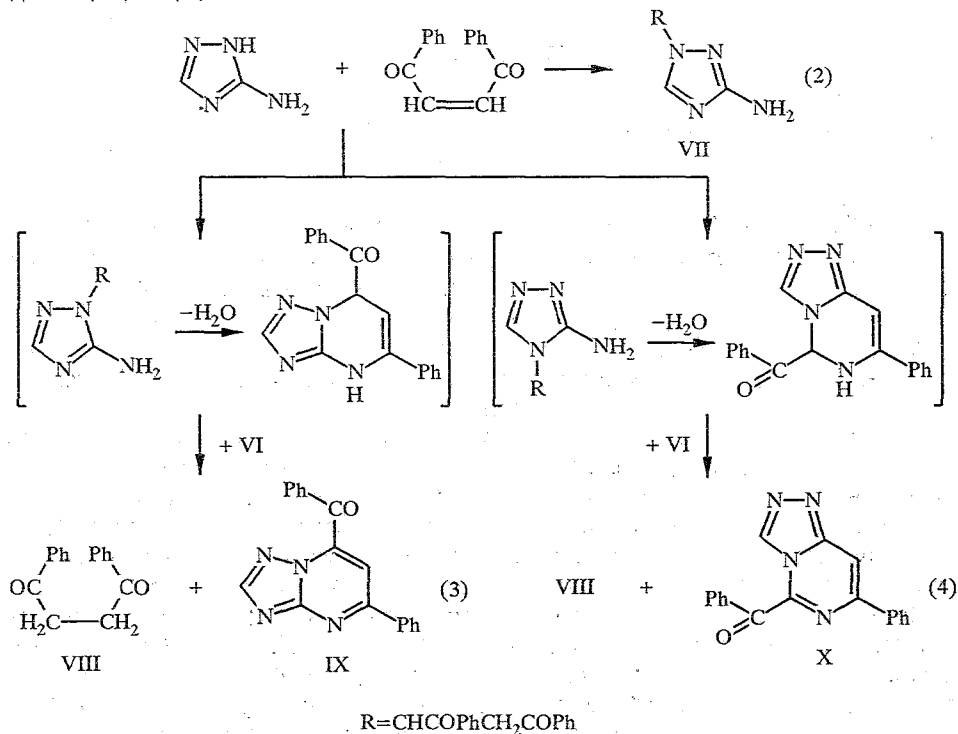
Наиболее общим методом синтеза дигидроазолопиримидинов с узловым атомом азота является циклоконденсация аминокетолов с α, β -непредельными карбонильными соединениями либо основаниями Манниха (реакция I) [1—15]. Таким путем получены разнообразные алкил- и арилзамещенные дигидропиразоло[1,5-*a*]- (I), дигидроимидазо[1,2-*a*]- (II), дигидротриазоло[1,5-*a*]- (III) и дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидина (IV), а также дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазола (V).

В отличие от аналогичного взаимодействия аминов с β -дикетонами, реакция I характеризуется высокой региоселективностью, дающей возможность направленно получать соединения с $\text{R} \neq \text{R}^3$ даже при низкой степени дифференцированности электронных свойств этих заместителей. При этом формирование пиримидинового ядра соответствует взаимодействию β -углеродного атома енона с атомом азота цикла аминокетолола, а карбонильной группы — с аминогруппой («анти-Скрауповская» направленность). Если в цикле имеется несколько неэквивалентных реакционных центров, то в образовании пиримидинового ядра, как правило, принимает участие более нуклеофильный из них (например, атом $\text{N}_{(2)}$ у аминокетолольных 1,2,4-триазолола и пиразолола [7, 8]). Исключением



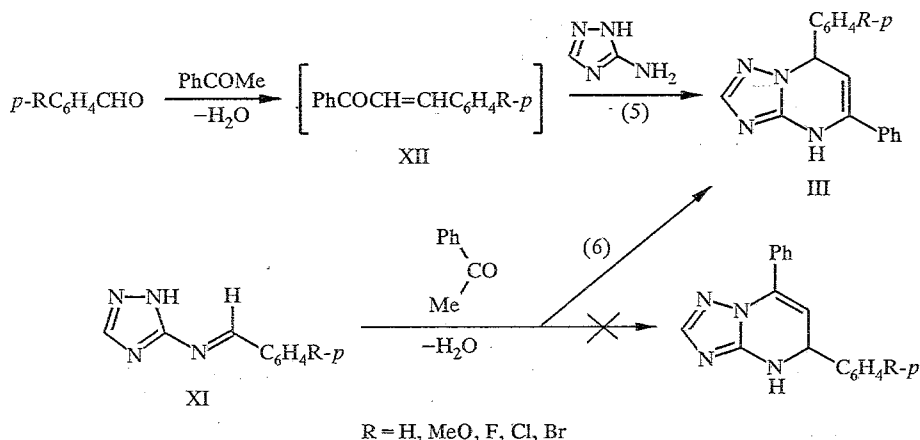
I X=N, Y=CR⁴, Z=CH; II X=CH, Y=CR⁴, Z=N; III X=Z=N, Y=CR⁴; IV X=Y=Z=N;
 V X, Y=o-C₆H₄, Z=N; I-V R=H, Alk, Ar; R¹=H, Alk; R²=H, Alk, COR⁵, COOEt, CN;
 R³=Alk, Ar; R⁴=H, NH₂, Alk, Ar; R⁵=Alk, Ar

является реакция 3-амино-1,2,4-триазола с дибензоилэтиленом [16]. Первая ее стадия — алкилирование непредельным кетоном — протекает по всем возможным реакционным центрам (реакции 2—4). Кроме того, относительно более высокая способность дибензоилэтилена выступать в качестве акцептора гидрид-иона проявилась в том, что дигидропроизводные 1,2,4-триазолопиримидинов в указанной реакции получены не были, а ее продуктами явились триазол (VII), дибензоилэтан (VIII), триазолопиримидины (IX) и (X).



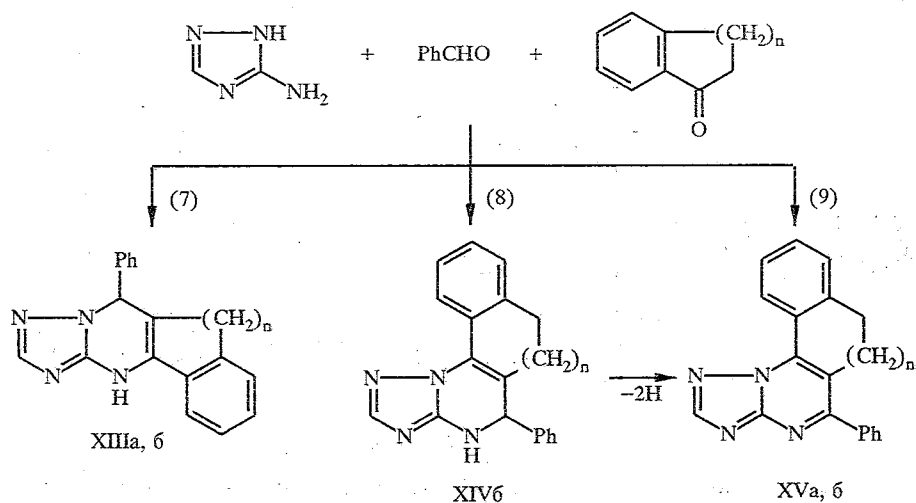
Процессы гетероароматизации наблюдаются и при взаимодействии аминоазолов с нитрохалконами [10], арилиденциклоалканонами [13], а также в реакциях с участием 3,5-диаминотриазола [11]. В ряде случаев при проведении циклоконденсации в условиях свободного доступа кислорода воздуха она может осложняться окислением дигидроазолопиримидинов до их оксизамещенных [15] (реакция 19, глава 2).

В работах [17, 18] установлена возможность образования дигидроазолопиримидинов III непосредственно при взаимодействии 3-амино-1,2,4-триазола с синтетическими предшественниками халконов — замещенными бензальдегида и ацетофеноном (реакция 5) либо при конденсации ацетофенона с азометинами (XI) (реакция 6).

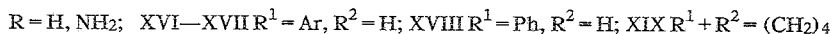
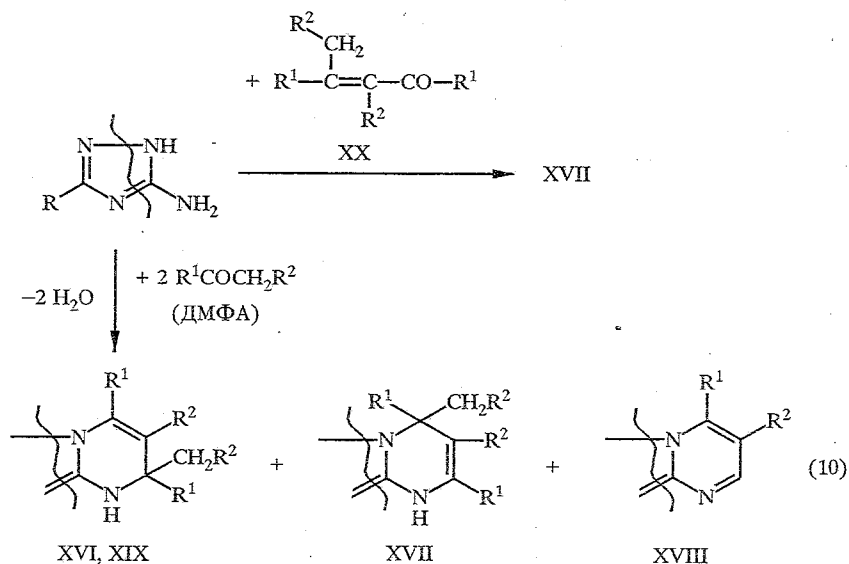


Показано, однако, что в первом случае метод синтеза соединений III не имеет самостоятельного характера, а сводится к предварительному образованию непредельных кетонов (XII) и последующему их взаимодействию с 3-амино-1,2,4-триазолом.

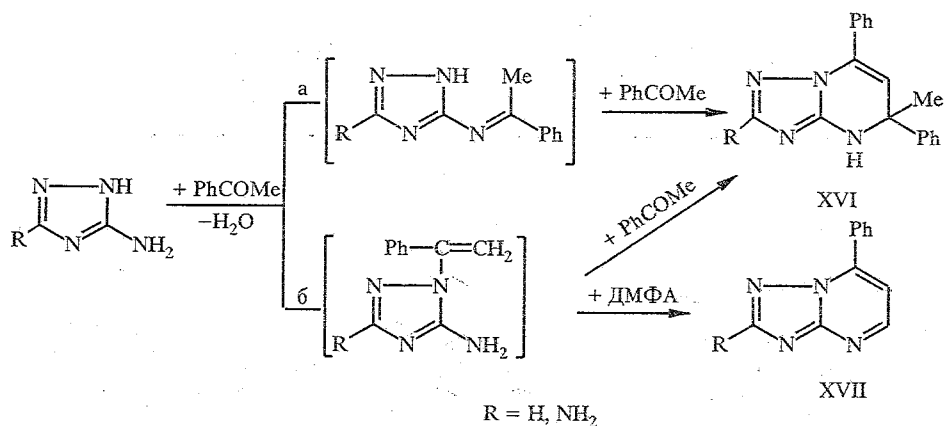
Несколько иная картина наблюдается при реакции 3-амино-1,2,4-триазола с бензальдегидом и бензоциклоалканонами [17]: наряду с основными продуктами — производными 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (XIII) (реакция 7) с выходами 15...25% образуются изомеры (XIV) и/или продукты дегидрирования последних (XV). Строение соединений XIV и XV соответствует противоположной направленности циклоконденсации (реакции 8, 9).



В результате реакции 3-амино-1,2,4-триазола с метиларилкетонами (катализатор $ZnCl_2$, реакция 10) были получены смеси 4,5- и 4,7-дигидроизомеров (XVI) и (XVII) соответственно [19]. При взаимодействии 3-амино- и 3,5-диамино-1,2,4-триазола с ацетофеноном в присутствии уксусной либо минеральных кислот получены лишь 4,5-дигидропроизводные XVI и соединения XVIII (в последнем случае второй карбонильной компонентой конденсации был используемый в качестве растворителя диметилформамид) [20]. Образование исключительно соединений XIX наблюдалось при реакциях аминотриазолов с циклогексаноном [21].



Учитывая, что самоконденсация двух молей кетонов не может быть первой стадией образования 4,5-дигидротриазолопиримидинов XVI и XIX (взаимодействие непредельных кетонов (XX) с аминазолами приводит исключительно к соединениям XVII), в работах [19,20] для этой стадии предложены два альтернативных механизма «а» и «б». По мнению авторов работы [19], ключевыми интермедиатами процесса формирования дигидропиримидинового цикла являются азометины (путь «а»), а согласно работе [20] — енамины (путь «б»).

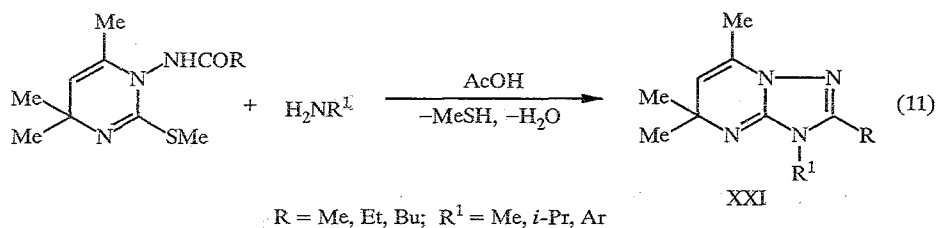


По нашему мнению, механизм «б» является более вероятным, так как образование соединений XVII в качестве одного из продуктов реакции соответствует циклизации указанных енаминов, а не азометинов.

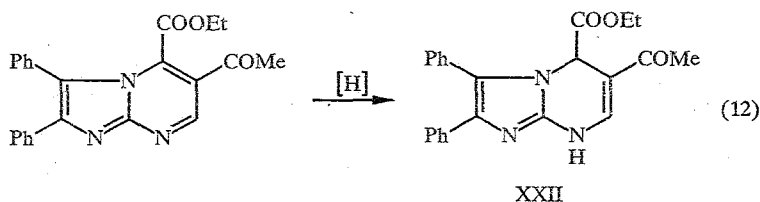
Косвенным образом против реализации механизма «а» свидетельствует и тот факт, что азометины XI, взаимодействуя с ацетофеноном (реакция б), не вступают в циклизацию непосредственно, а служат лишь источниками альдегидного фрагмента.

1.2. Альтернативные методы синтеза дигидроазолопиримидинов

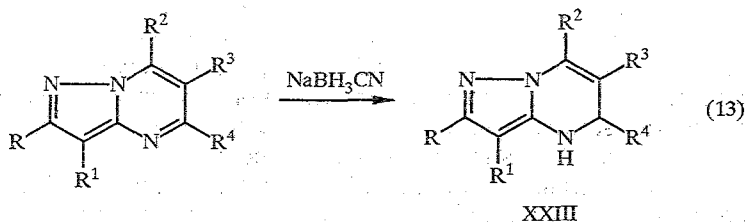
Несмотря на широкие возможности формирования азолопиримидиновых систем путем циклизации замещенных пиримидинов, в литературе имеются лишь отдельные примеры использования этого подхода в синтезе их дигидропроизводных. Так, об образовании дигидротриазолопиримидинов (XXI) при конденсации N-ацилпроизводных дигидропиримидинтиолов с аминами (реакция 11) сообщалось в работе [22].



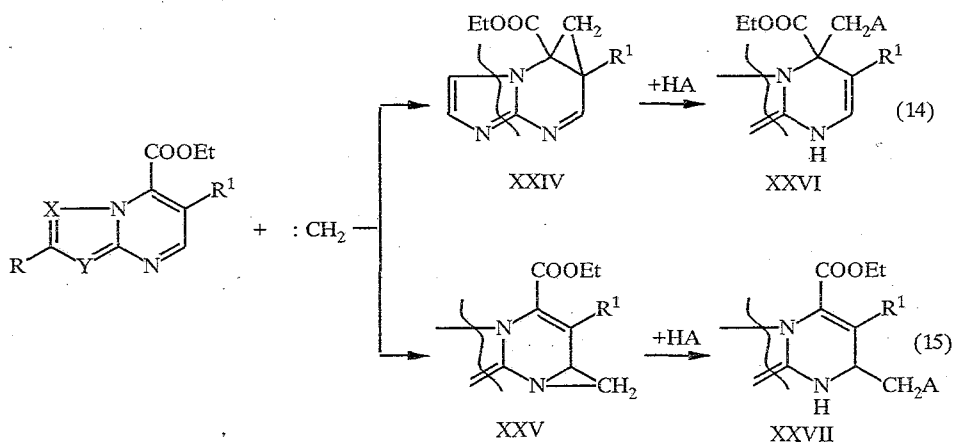
Значительно большую известность получили методы синтеза дигидроазолопиримидинов из их гетероароматических аналогов. Так, дигидроимидазопиримидин XXII получен непосредственно каталитическим гидрированием соответствующего имидазопиримидина (реакция 12) [23].



Вероятно, из-за сложности остановки процесса восстановления на стадии образования дигидропроизводных обычные методы каталитического гидрирования заметного синтетического применения не получили. Направленный синтез 4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов (XXIII) из их гетероароматических предшественников осуществлен при использовании мягких гидрирующих агентов (реакция 13) [24].

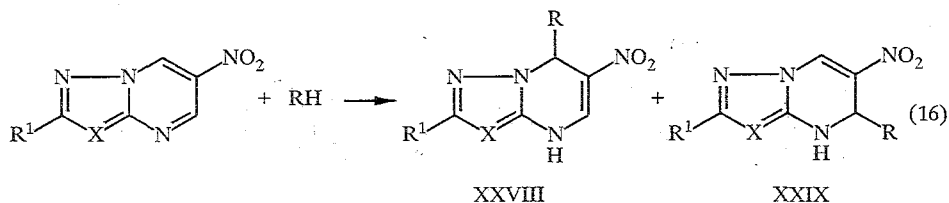


Под действием диазометана гетероароматические азолопиримидины могут подвергаться циклопропанированию [23, 25]. Продукты этой реакции (XXIV, XXV) в кислых средах способны перегруппировываться с образованием дигидроазолопиримидинов (XXVI, XXVII) (реакции 14, 15). Этот процесс обычно протекает параллельно с реакциями расширения цикла.



A = Cl, OAc; X, Y = N, CR²; R, R² = H, CN, Ph; R¹ = MeCO, COOEt

В настоящее время наиболее общим методом синтеза дигидроазолопиримидинов из их гетероароматических аналогов является нуклеофильное присоединение к нитрозамещенным пиразоло- и триазолопиримидинам (реакция 16).



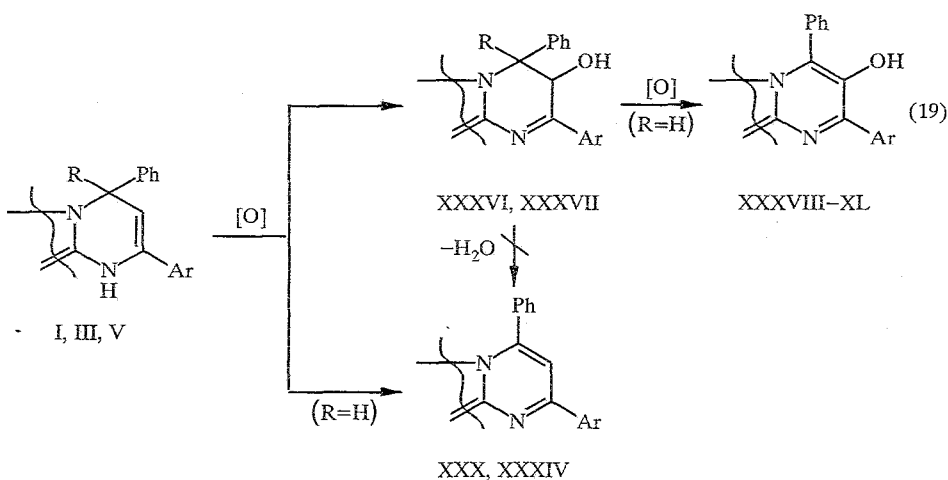
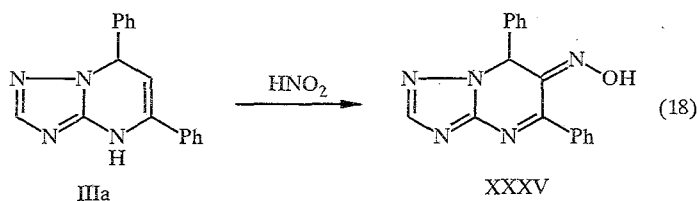
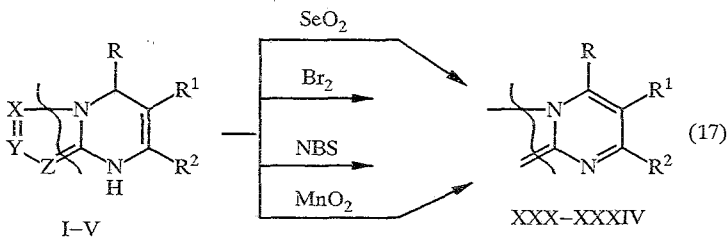
X = N, CR²; R¹ = H, Me, Ph, SMe; R² = NO₂, CN, COOEt

В качестве нуклеофильных реагентов изучены вода и спирты [26, 27], полифенолы [28, 29], производные диметиланилина [30], пиррола [31] и индола [32, 33].

Продуктами указанной реакции являются преимущественно 4,7-дигидропроизводные (XXVIII); соединения (XXIX) либо не образуются совсем, либо являются минорными продуктами. Селективность присоединения может зависеть и от условий взаимодействия [30]. Отметим, что, несмотря на достаточно общий характер приведенной реакции, возможности варьирования как заместителя R, так и азолопиримидинового фрагмента в целевых соединениях весьма ограничены, поскольку во взаимодействие способны вступать только электроноизбыточные нуклеофилы RH и только нитропроизводные с достаточной π-дефицитностью аннелированного азольного цикла [30].

2. РЕАКЦИИ ДИГИДРОАЗОЛОПИРИМИДИНОВ

Общим свойством дигидропроизводных азолопиримидинов является их способность к гетероароматизации (реакция 17), протекающей под действием таких реагентов, как N-бромсукцинимид (NBS), Br₂/HOAc, SeO₂, MnO₂ [7—12, 25, 34]:

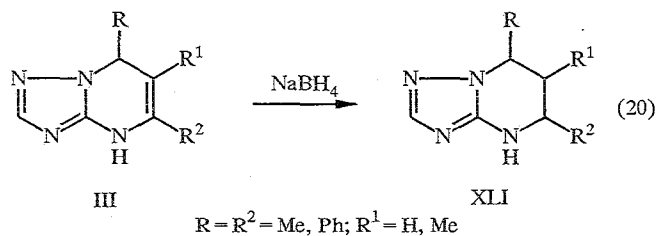


I, XXX, XXXVI, XXXVIII X = N, Y = CR³, Z = CH; II, XXXI X = CH, Y = CR³, Z = N; III, XXXII, XXXIX X = Z = N, Y = CH; IV, XXXIII X = Y = Z = N; V, XXXIV, XXXVII, XL X, Y = *o*-C₆H₄, Z = N
R, R¹ = H, Alk, Ar; R² = Alk, Ar; R³ = H, Alk, Ar

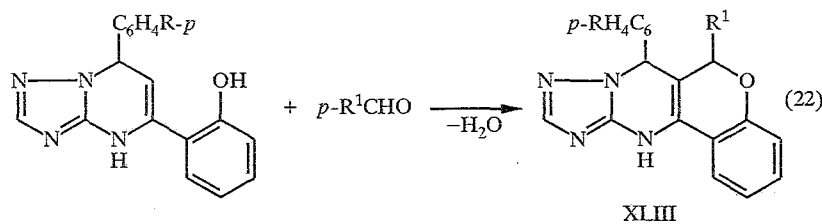
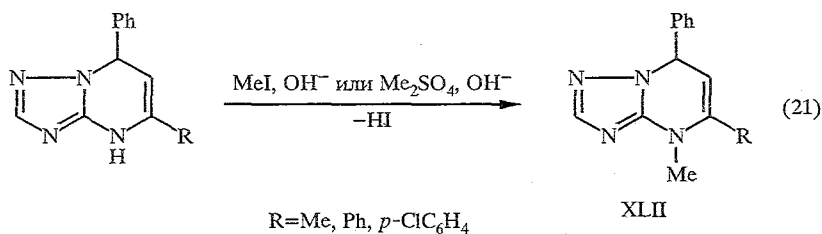
В то же время показано [34], что в условиях широко распространенного метода гетероароматизации дигидроазинов — действия кислых растворов NaNO₂ — соединение IIIa образует оксим (XXXV) (реакция 18). Повышенная стабильность дигидросистем дигидротриазоло- и дигидротетразоло [1,5-*a*]пиримидинов III и IV проявилась в их устойчивости к действию кислорода воздуха (в нейтральных средах) и тринитробензола [7, 8, 35].

В спиртовых растворах щелочей окисление дигидроазолопиримидинов III облегчает их предварительная ионизация; при этом наряду с гетероароматизацией наблюдается образование оксизамещенных соединений XXXIX (реакция 19) [34]. Способность к превращению в соответствующие оксипроизводные еще более выражена у дигидропиразоло [1,5-*a*]пиримидинов I и дигидропиримидо [1,2-*a*]бензимидазолов V, выдерживание растворов которых (в CHCl₃, ДМФА или спирте) в условиях доступа кислорода воздуха приводит к соответствующим соединениям XXXVI, XXXVII в качестве основных (наряду с производными XXX, XXXIV) либо единственных продуктов реакции [15, 36]. Отметим, что оксизамещенные XXXVI, XXXVII проявили неожиданную при R = H устойчивость к действию дегидратирующих реагентов, что, вероятно, связано с неблагоприятной для этого процесса (близкой к писоидной) геометрией фрагмента CH—COH дигидропиримидинового цикла [15, 36].

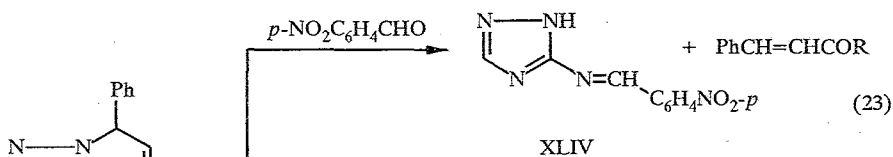
Восстановление дигидротриазолопиримидинов III боргидридом натрия (реакция 20) приводит к тетрагидропроизводным XLI, причем во всех случаях образуется только один из возможных геометрических изомеров (*цис*- при $R^1 = H$, *цис-цис*- при $R^1 = CH_3$) [34, 37].



Ниже представлены реакции (21—24) алкилирования, гидролиза и гетероциклизации дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Отметим, что алкилирование протекает по атому N(4), но не C(6), при использовании как мягкого (MeI), так и жесткого (Me₂SO₄) реагентов [34]. Напротив, гетероциклизация *o*-оксифенилзамещенных соединений рассматриваемого ряда под действием альдегидов приводит к образованию бензопиранового, а не бензоксазинового цикла (реакция 22 [18, 38]). В кислых средах и под действием *p*-нитробензальдегида дигидротриазолопиримидины претерпевают деструкцию с образованием непредельных кетонов и аминотриазола (либо азометина на его основе) [18, 34] (реакции 23, 24).



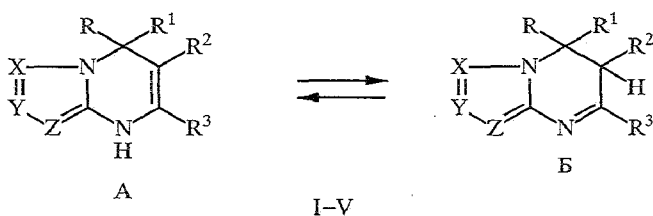
$R = H, MeO, Me_2N, F, Cl; R^1 = H, C_6H_4R-p$



$R = Ph, C_6H_4OH-o$

3. ИМИН-ЕНАМИННОЕ ТАУТОМЕРНОЕ РАВНОВЕСИЕ В РЯДУ ДИГИДРОАЗОЛОПИРИМИДИНОВ

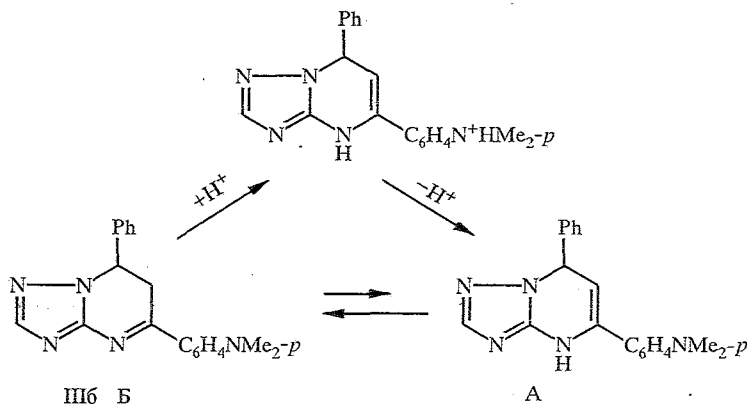
Распространенным явлением в ряду дигидроазолопиримидинов с узловым атомом азота является образование в растворах смесей енаминных (А) и иминных (Б) таутомерных форм, концентрации которых сопоставимы.



Квантово-химические расчеты (АМ1 [39]) показывают, что эти формы обладают близкими значениями термодинамических параметров. Как следствие, даже незначительные структурные изменения могут оказывать существенное влияние на положение равновесия, что, наряду с относительной легкостью экспериментального определения содержания таутомерных форм в растворах (в первую очередь, путем сопоставления интегральных интенсивностей соответствующих групп сигналов в спектрах ПМР), делает дигидроазолопиримидины удобными моделями для изучения данного вида таутомерии.

Для анализа факторов, определяющих положение таутомерного равновесия в ряду дигидроазолопиримидинов, целесообразно рассматривать характер изменения равновесного состава при варьировании одного-двух и постоянстве остальных структурных фрагментов молекулы. Сгруппированные таким образом данные работ [7—10, 12—15, 35, 40—43] выборочно отражены в табл. 1—4.

Данные табл. 1 иллюстрируют существенную зависимость равновесного таутомерного состава соединений I—V при $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = C_6H_4R^4-p$ от характера азольного цикла и заместителя R^4 . В рядах дигидропроизводных 1,2,4-триазоло-, тетразоло [1,5-*a*]пиримидинов и пиримидо [1,2-*a*]бензимидазолов наблюдается выраженная тенденция к относительной стабилизации форм Б с повышением электронодонорного характера R^4 . В работах [7—10, 13, 14] это связывается с эффектами сопряжения R^4 с электроакцепторными азометиновой группой и азольным фрагментом молекулы, возможного именно в форме Б. Указанная особенность использована для выделения индивидуальных таутомеров соединения IIIб [44]. Это вещество кристаллизуется из спиртов и хлороформа в виде преобладающей в этих растворах иминной формы Б. В растворах же в CF_3COOH диметиламиногруппа протонируется, приобретает электроакцепторный характер, вследствие чего наблюдается практически полный переход соединения IIIб в форму А, которую и удается закристиллизовать после быстрой нейтрализации раствора.

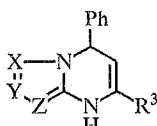
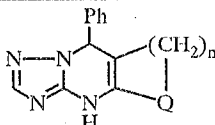


Содержание таутомеров Б (%) в растворах соединений I—V ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = C_6H_4R^4-p$)

Соединение	X	Y	Z	Растворитель	R = H			R = Me		R = Ph				
					R ⁴			R ⁴		R ⁴				
					NO ₂	H	MeO	H	MeO	NO ₂	H	Me	MeO	Me ₂ N
I	N	C(Ph)	CH	DMCO-D ₆		90				100	100	100	100	
II	CH	C(Ph)	N	DMCO-D ₆		80		100		90	95	90	95	95
III	N	CH	N	DMCO-D ₆	0	15	40	0	10	0	0	0	0	55
				CF ₃ COOH	0	50	90	45	90	0	15	35	60	0
IV	N	N	N	DMCO-D ₆						0	0	0	0	40
				CF ₃ COOH						0	0	0	40	0
V	o-C ₆ H ₄	N	N	DMCO-D ₆	0	0	20	0	0	0	0	0	0	60
				CF ₃ COOH	5	55	80	70	90	0	50	70	90	0

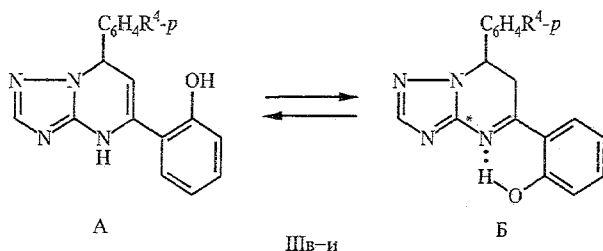
Таблица 4

Содержание таутомера Б (%) в растворах соединений I, III, V ($R^1 = R^2 = H$) и III [$R^1 + R^2 = -(CH_2)_nQ-$]

X	Y	Z	Растворитель							
				Q = (CH ₂) ₂		Q = o-C ₆ H ₄				
				R ³ = Me	R ³ = Ph	n = 1	n = 2	n = 1	n = 2	n = 3
N N	C(Ph) CH	CH N	DMCO-D ₆	100	100	0	0	0	100	0
				0	0	0	0	0	0	0
	o-C ₆ H ₄	N	DMCO-D ₆	0	15	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0
		CF ₃ COOH	20	50	0	0	0	0	0	

Влияние на соотношение таутомеров соединений I—V природы аннелированного азольного цикла проявляется в закономерном смещении таутомерного равновесия в сторону форм Б, а также нивелировании эффекта заместителя R^4 при снижении электроноакцепторного воздействия азольного фрагмента на остальную π -систему молекул (см. табл. 1).

В производных дигидротриазолопиримидинов IIIв—и ($R = C_6H_4R^4-p$, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = C_6H_4OH-o$), содержащих *o*-оксиарильный заместитель, существенным фактором, дополнительно стабилизирующим иминную форму, является внутримолекулярная водородная связь [40, 42, 43, 45], условия образования которой в указанном таутомере предпочтительнее. Проявлением действия этого фактора является и выраженное влияние на равновесный состав природы растворителя (см. табл. 2). Основной причиной смещения таутомерного равновесия в сторону формы А при переходе от $CDCl_3$ к *i*-PrOH и ДМСО- D_6 , несомненно, является конкуренция Н-связи молекул гетероцикла и молекул растворителя с внутримолекулярной водородной связью. Однако отмеченное в работе [42] отсутствие симбатности изменения состава таутомеров соединения IIIв с протонакцепторной способностью растворителя в ряду ДМСО, ДМФА, пиридин указывает на значительную роль в наблюдаемом явлении и неспецифической сольватации. Сольватационные эффекты использованы для выделения обеих форм соединений IIIв, д, ж—и, осуществленного путем кристаллизации из спиртов и хлороформа таутомера Б либо из ДМСО таутомера А [40, 45].



III в $R^4 = H$, г $R^4 = Me$, д $R^4 = MeO$, е $R^4 = Me_2N$, ж $R^4 = F$, з $R^4 = Cl$, и $R^4 = Br$

Как видно из табл. 2, таутомерное равновесие мало чувствительно к электронному характеру заместителей R^4 ; наблюдается лишь слабо выраженная тенденция к его смещению в сторону формы Б с усилением электронодонорного характера R^4 . Аналогичное явление отмечается и в ряду 7-арил-5-(4-диметиламинофенил)-1,2,4-триазолопиримидинов [46]. В то же время, представленные в табл. 3 данные работ [14, 41] свидетельствуют о заметном влиянии на положение таутомерного равновесия объема заместителя R, вводимого в положение 7 дигидротриазолопиримидинового бицикла.

Таблица 2

Равновесные концентрации таутомера Б (%) соединений IIIв—и ($Y = CH$; $R = C_6H_4R^4-l$, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = C_6H_4OH-o$) [40]

Растворитель	Соединение (R^4)						
	IIIв (H)	IIIг (Me)	IIIд (MeO)	IIIе (Me ₂ N)	IIIж (F)	IIIз (Cl)	IIIи (Br)
<i>i</i> -PrOH	68	70	74	75	60	65	63
$CDCl_3$	100	100	100	100	100	100	100
ДМСО- D_6	25	25	30	35	25	20	20

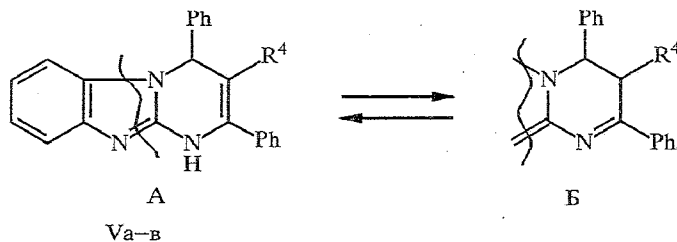
Содержание таутомера Б (%) в растворах соединений III
(Y = CH, R¹ = R² = H, R³ = C₆H₄R⁴-p)

Растворитель	R			
	H	Me	<i>t</i> -Bu	Ph
R ⁴ = H				
CDCl ₃	20	20	0	0
DMCO-D ₆	15	0	0	0
CF ₃ COOD	50	45	10	15
R ⁴ = MeO				
CDCl ₃	65	65	30	35
DMCO-D ₆	40	10	0	0
CF ₃ COOD	90	90	65	60

Вероятной причиной повышения равновесной концентрации таутомера А при увеличении объема R является различие в особенностях конформационного поведения 4,7- и 6,7-дигидроазолопиримидинов, а именно высокая конформационная лабильность формы А, позволяющая занимать заместителю более благоприятное, чем в форме Б, положение [41].

Действие стерических факторов еще заметнее в случае дигидротиазолопиримидинов III, аннелированных по пиримидиновому ядру гидрированным карбоциклом [12, 13]. Как видно из табл. 4, аннелирование практически всегда сопровождается полным переходом соединений в енаминную таутомерную форму. Наименее выражен этот эффект при Q = C₆H₄, n = 2, так как в этом случае он частично компенсируется напряжением, возникающим за счет вынужденного сближения атома водорода иминогруппы и о-водородного атома фениленового ядра.

Действием как стерических, так и электронных факторов заместителя R⁴ объясняются, вероятно, и наблюдаемые концентрации таутомера А (C_A) в ряду соединений Va—в [13, 36]: для Va C_A = 100% в DMCO и 50% в CF₃COOH, для Vб C_A = 100% в DMCO и CF₃COOH, для Vв C_A = 100% в DMCO.



V a R⁴ = H, б R⁴ = Me, в R⁴ = OH

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 8504172 PCT Int. / Tsuda Y., Mishina T., Obata M., Araki K., Inui J., Nakamura T. // С. А. — 1986. — Vol. 104. — 207298.
2. Pat. 62169793 Jpn / Mishina T., Tsuda Y., Inui J., Mura Y. // С. А. — 1988. — Vol. 108. — 56120.
3. Pat. 61227584 Jpn / Tsuda Y., Mishina T., Obata M., Araki K., Inui J., Nakamura T. // С. А. — 1987. — Vol. 106. — 176416.
4. Pat. 6310183 Jpn / Tsuda Y., Mishina T., Obata M., Araki K., Inui J., Nakamura T. // С. А. — 1988. — Vol. 109. — 120988.
5. Pat. 61263977 Jpn / Tsuda Y., Mishina T., Obata M., Inui J. // С. А. — 1987. — Vol. 106. — 119901.
6. Pat. 217142 EP / Tsuda Y., Mishina T., Obata M., Araki K., Inui J., Nakamura T. // С. А. — 1987. — Vol. 106. — 213976.

7. Орлов В. Д., Десенко С. М., Потехин К. А., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 229.
8. Орлов В. Д., Колос Н. Н., Кироза Х., Десенко С. М. // ХГС. — 1988. — № 7. — С. 962.
9. Орлов В. Д., Десенко С. М., Пивненко Н. С. // ХГС. — 1988. — № 11. — С. 1489.
10. Десенко С. М., Орлов В. Д. // ХГС. — 1989. — № 8. — С. 1071.
11. Десенко С. М., Колос Н. Н., Туэни М., Орлов В. Д. // ХГС. — 1990. — № 7. — С. 938.
12. Десенко С. М., Орлов В. Д., Эстрада Х., Пономарев О. А. // ХГС. — 1991. — № 1. — С. 105.
13. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В., Эстрада Х. // ХГС. — 1991. — № 9. — С. 1215.
14. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1539.
15. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В., Шишкин О. В., Потехин К. А., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 109.
16. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В. и др. // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1990. — № 7. — С. 44.
17. Десенко С. М., Орлов В. Д., Гетманский Н. В., Шишкин О. В., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1993. — № 4. — С. 481.
18. Гетманский Н. В. Частично гидрированные производные триазолопиримидина и пиразолобензоксазина: Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков, 1986. — 122 с.
19. Wermann K., Hartmann M. // Synthesis. — 1991. — N 3. — P. 189.
20. Десенко С. М., Орлов В. Д., Гетманский Н. В., Шишкин О. В., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ДАН. — 1992. — Т. 324, № 4. — С. 801.
21. Десенко С. М., Орлов В. Д., Эстрада Х. // ХГС. — 1990. — № 7. — С. 999.
22. Jaenecke I., Meister L., Dressel L., Richter R., Voight H. // Z. Chem. — 1989. — Vol. 29. — P. 378.
23. Kurihara T., Nasu K., Vyakuno J., Tani T. // Chem. Pharm. Bull. — 1982. — Vol. 30. — P. 1289.
24. Pat. 4847256 US / Tseng Shin S., Dusza J. P., Epstein J. // РЖ. — 1990. — 14072П.
25. Kurihara T., Nasu K., Tani T. // J. Heterocycl. Chem. — 1982. — Vol. 19. — P. 519.
26. Пиличева Т. Л., Русинов В. Л., Чупахин О. Н., Ковалев Г. В., Комина Е. П. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — Т. 20. — С. 947.
27. Русинов В. Л., Постовский И. Я., Петров А. Ю., Сидоров Е. О., Азеф Ю. А. // ХГС. — 1981. — № 11. — С. 1554.
28. Русинов В. Л., Пиличева Т. Л., Мясников А. В., Клюев Н. А., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1985. — № 8. — С. 1136.
29. Русинов В. Л., Тумашов А. А., Пиличева Т. Л., Крякунов М. В., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1989. — № 6. — С. 811.
30. Русинов В. Л., Чупахин О. Н. Нитроазины. — Новосибирск: Наука, 1991. — С. 285.
31. Пиличева Т. Л., Русинов В. Л., Тумашов А. А., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1988. — № 9. — С. 1251.
32. Русинов В. Л., Пиличева Т. Л., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1985. — № 9. — С. 1266.
33. Пиличева Т. Л., Русинов В. Л., Чупахин О. Н., Клюев Н. А., Александров Г. Г., Есинов С. Е. // ХГС. — 1986. — № 11. — С. 1544.
34. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В. // ХГС. — 1990. — № 12. — С. 1638.
35. Липсон В. В. Синтез, химические свойства и биологическая активность дигидроазаолопиримидинов: Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков, 1991. — 148 с.
36. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В., Шишкин О. В., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 688.
37. Десенко С. М., Шишкин О. В., Орлов В. Д., Липсон В. В., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 981.
38. Десенко С. М., Орлов В. Д., Гетманский Н. В., Папонов Б. В., Комыхов С. А. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1433.
39. Шишкин О. В. Конформационный анализ и молекулярная структура частично гидрированных азотсодержащих гетероциклов: Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков, 1991. — 179 с.
40. Десенко С. М., Орлов В. Д., Гетманский Н. В., Комыхов С. А. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1353.
41. Десенко С. М., Орлов В. Д., Шишкин О. В., Барыкин К. Э., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1357.
42. Десенко С. М., Орлов В. Д., Бескоровайный В. И., Успенский Б. В. // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1989. — № 3. — С. 38.
43. Десенко С. М., Орлов В. Д., Бескоровайный В. И. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 245.
44. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В., Шишкин О. В., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 933.
45. Десенко С. М., Орлов В. Д. // ХГС. — 1989. — № 7. — С. 1000.
46. Десенко С. М., Орлов В. Д., Рындина Е. Н., Попов В. И., Ягупольский Л. М. // Докл. АН Украины. Сер. Б. — 1993. — № 8. — С. 122.