

Посвящается 95-летию академика НАН Беларуси А. А. Ахрема

О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук

(ОБЗОР)

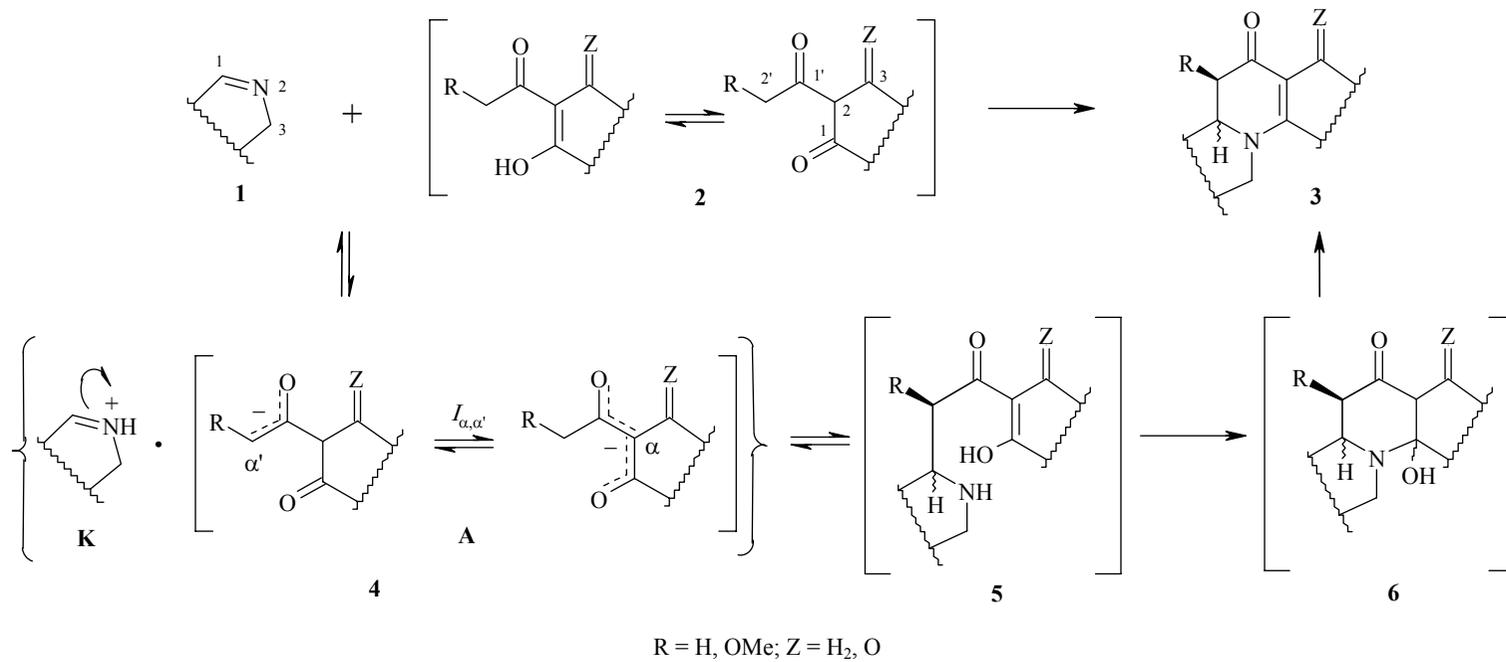
**МЕХАНИЗМ АННЕЛИРОВАНИЯ ([2+4]-ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ)
ШИФФОВЫХ ОСНОВАНИЙ β -ДИ-, β,β' -ТРИКАРБОНИЛЬНЫМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ В АМФИПРОТОННЫХ СРЕДАХ**

Установлен механизм реакции аннелирования ([2+4]-циклоконденсация) Шиффовых оснований или азометинов β -ди-, β,β' -трикарбонильными соединениями в амфипротонных средах. Показано, что конденсация представляет автокаталитический перциклический процесс, осуществляющийся через шестичленные циклические переходные состояния. Ключевыми интермедиатами реакции являются диполи ионов кватернизованных азометинов и проявляющих 1,4-диполярность енол-анионов β -ди-, β,β' -трикарбонильных соединений.

Ключевые слова: азангулярные гетероциклы, 8-азастероиды, азометины, 2-ацил-циклан-1,3-дионы, β -ди-, β,β' -трикарбонильные соединения, пиридо[2,1-*a*]изохинолины, Шиффовы основания, аннелирование, кето-енольная таутомерия, механизм реакции, [2+4]-циклоконденсации.

Аннелирование Шиффовых оснований или азометинов β -ди-, β,β' -трикарбонильными соединениями (β -ди-, β,β' -триКС соответственно), в формализовано-обобщенном виде представляемое превращением $1 + 2 \rightarrow 3$ (схема 1), впервые было изучено и описано на примерах [2+4]-циклоконденсаций 3,4-дигидроизохинолинов с производными ацетилацетона, бензоилацетоном, 2-ацетилциклоалканонами, 3-ацетил-4-пиперидонами и 2-ацетилдимедоном [1]. По существу этой реакцией в одну стадию формируется частично гидрированный γ -пиридоновый цикл молекулярных остовов азангулярных гетероциклов (АГ) – конденсированных гетероциклических соединений с атомом азота в сочленении циклов **3**. Соединения, содержащие подобные фрагменты и широко представленные в природных объектах, проявляют ценные практические свойства и находят научно-техническое и бытовое применение, что объясняет внимание, проявляемое к разработке методов их синтеза и изучению их свойств [2].

Первоначально предложенный [1] и обсуждавшийся впоследствии [3–6] механизм этой реакции, представленный последовательностью превращений $1 + 2 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 3$ (схема 1), оказался несостоятельным, так как предполагал термодинамически неоправданную $\alpha \rightleftharpoons \alpha'$ -изомеризацию ($I_{\alpha\alpha'}$) анионов β -ди-, β,β' -триКС **A** в солях **4** с последующим михаэлевским



С,С-присоединением α' -анионов β -ди-, β,β' -триКС к поляризованному CN-фрагменту 3,4-дигидроизохинолинов **К** с образованием аддуктов **5** и последующей циклодегидратацией через третичный кетол-полуацеталь **6** в целевые продукты **3**.

В последующих исследованиях, распространивших эту реакцию на другие β -ди-, β,β' -триКС и азометины и продемонстрировавших значительный синтетический потенциал этой реакции, позволяющей в рамках одностадийной синтетической процедуры получать разнообразные АГ [2, 4–7], были получены дополнительные данные об условиях ее осуществления и поставлены новые вопросы как к отдельным стадиям и интермедиатам, так и ко всей последовательности превращений $1 + 2 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 3$ в целом.

Таким образом, в химии азометинов и β -ди-, β,β' -триКС сложилась ситуация, характеризующаяся, с одной стороны, наличием эффективного метода построения молекулярных остовов представляющих научно-практический интерес АГ, а с другой – незнанием механизма и движущих сил этого процесса. Очевидно, что такая ситуация требовала своего разрешения, так как тормозила развитие и эффективное использование этого синтетического метода.

С целью выяснения механизма, сферы применимости, регио- и стереоселективности этой реакции были исследованы роли структуры и свойств реагентов, влияния среды и других физико-химических факторов в ее осуществлении [2, 7, 8].

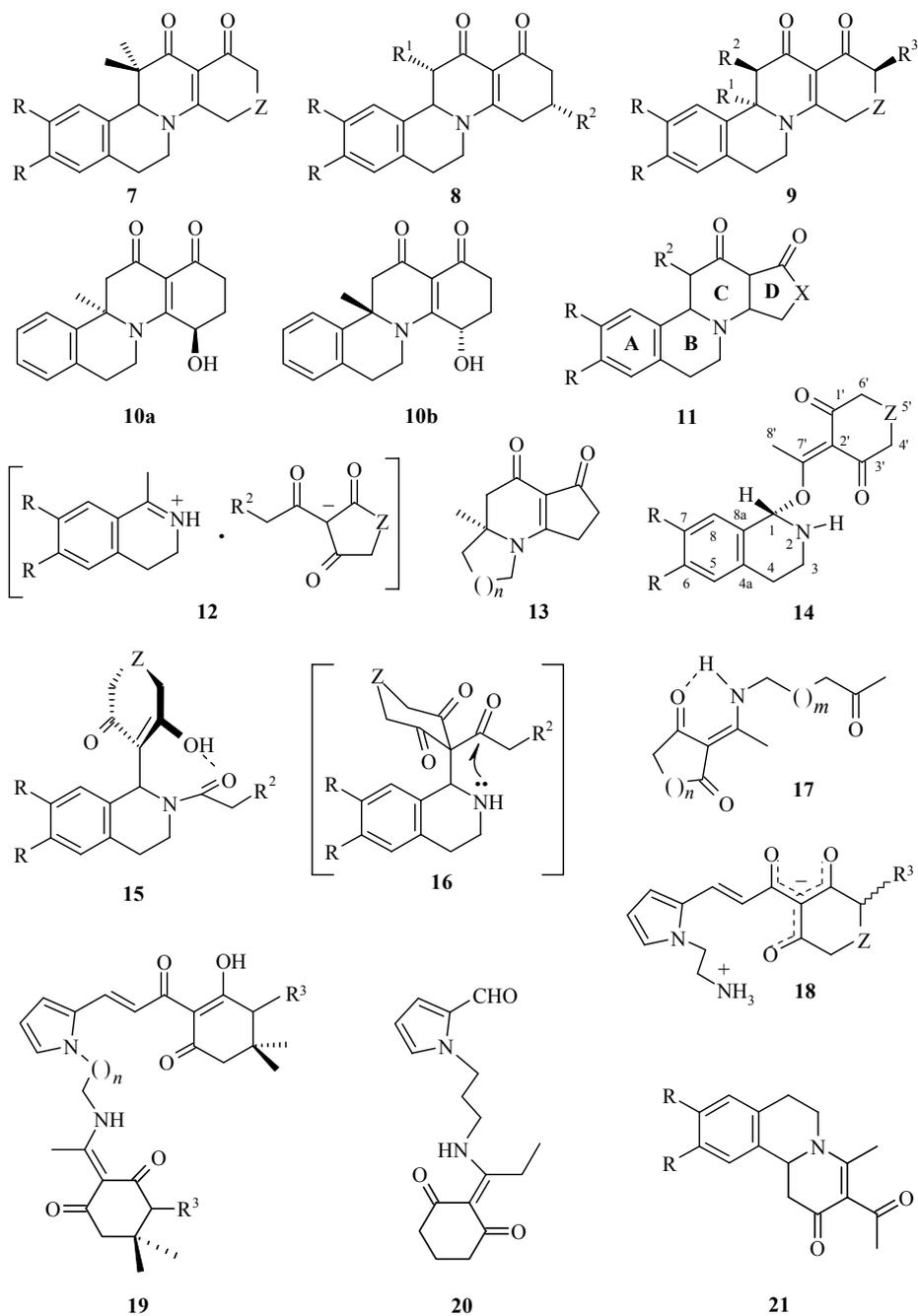
Следует констатировать, что авторы этой реакции отмечали более трудное ее осуществление с β -диКС-, чем с β,β' -триКС, зависимость ее скорости от кислотно-основных свойств среды и искали объяснения этих особенностей, главным образом, в различиях кислотно-основных свойств β -ди- и β,β' -триКС и конкуренции кислотно-основных свойств среды и реагентов [1]. Аналогичных позиций придерживались и последующие исследователи этой реакции [4–6].

Проведенные исследования [2, 7–15] дали богатый экспериментальный материал, анализ и обобщение которого в совокупности с обнаружением кето-енольной таутомерии анионов β -ди-, β,β' -триКС [9], позволяют сделать непротиворечивые, согласующиеся с экспериментом выводы и заключения о механизме [2+4]-циклоконденсации азометинов с β -ди- и β,β' -триКС в амфипротонных и апротонных протонакцепторных средах.

Проведенными исследованиями установлено, что:

– реакция специфически чувствительна к строению как азометинового, так и β -ди-, β,β' -трикарбонильного реагентов. В частности, введение алкильных заместителей в первое положение 3,4-дигидроизохинолинов (метил, этил, изопропил) или замена ацетильного заместителя в β,β' -триКС на пропаноильный, бутаноильный или изобутаноильный не оказывают существенного влияния на скорость реакции и выходы целевых продуктов [2, 7];

– с 3-замещенными производными 3,4-дигидроизохинолинов (3-Ме, -СООМе) реакция не осуществляется [2, 7];



R = H, OMe; R¹ = H, Me, Et, i-Pr, CF₃; R² = H, Me, Et, COOMe, CH₂COOMe, CHNHR⁴;
 R³ = H, Me, COOMe, Br, Cl, OH, OAc; R⁴ = Ph, 4-MeC₆H₄; R⁵ = Me, Ph, 2,4,6-Me₃C₆H₂;
 X = CH₂, N, O, S; Z = CH₂, CHR⁵, CMe₂, CH₂CH₂; n = 1, 2, m = 1, 2

– с 5-замещенными (5-Me, -Ph), несимметричными 4-замещенными (4-Me,

-COOMe, -Cl, -Br, -OAc) и оптически активными ((+)-4(*R*)- и (-)-4(*S*)-OH) 2-ацилциклогексан-1,3-дионом конденсация осуществляется регио- и стереоселективно и приводит к изохино[2,1-*a*]хинолинам (дibenzo[*a,f*]хинолизином или 8-аза-*D*-гомогонанам) **7–10a,b** (R = H, OMe; R¹ = H, Me, Et, *i*-Pr; R² = Me, Ph; R³ = Me, COOMe, Cl, Br; Z = CH₂, CMe₂, схема 2) [2, 7, 10];

– с 2-ацилциклогексан-1,3-дионом с ацильными заместителями нормального строения (пропаноил, бутаноил) конденсация осуществляется и без нагревания [2, 7], предполагавшегося необходимым условием циклогидратации **5** → **6** → **3** (схема 1) [1, 4–6];

– реакция демонстрирует зависимость скорости от концентрации реагентов, а при концентрациях $2.5 \cdot 10^{-2} - 7.5 \cdot 10^{-3}$ моль/л прекращается;

– с β,β'-триКС с пятичленными гетероциклическими фрагментами (3-ацетилтетроновые, -тетрамовые и 3-ацилтиотетроновые кислоты) конденсация осуществляется только в протондонорных средах (AcOH, CF₃COOH, AlkOH·HCl) [5, 6].

В указанных исследованиях были получены 12,12-диметилпроизводные изохино[2,1-*a*]хинолинов **7** и ангулярно алкилированные производные **8–10** [2], *цис*-диастереомерные 3,11*b*-производные изохино[2,1-*a*]хинолинов **8** (представлены α,α-диастереомером, схема 2), диастереомерные 2,11*b*,12-производные изохино[2,1-*a*]хинолинов **9** [2, 7] и энантиомерные (-)-(4*R*,11*bR*)- и (+)-(4*S*,11*bS*)-гидроксипроизводные изохино[2,1-*a*]хинолинов (15-гидрокси-8-аза-*D*-гомогона-12,17*a*-дионы) **10a,b** [10], дигетероатомные производные **11** (X = O, N, S) [5, 6, 8]. Эти результаты также свидетельствуют об ошибочности рассматриваемого механизма (схема 1), в частности в том, что гипотетические C,C-аддукты михаэлевского присоединения типа **5** с кетиминовыми азометинами (1-Alk-3,4-дигидроизохинолины и др.) не известны и, следовательно, интермедиаты и продукты [2+4]-циклоконденсации **8–10a,b** (R¹ ≠ H) образоваться в рамках такого механизма в принципе не могут. Более того, в рамках такого механизма проблематично объяснить регио- и стереоселективность аннелирования [2, 6] и зависимость скорости реакции от концентрации реагентов.

Результаты взаимодействия 3,4-дигидроизохинолинов и родственных циклических азометинов (5-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол, 6-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин) с β,β'-триКС с пятичленными циклическими фрагментами окончательно дискредитировали обсуждаемый механизм [1] и стали стимулом и основанием к разработке альтернативного механизма. Известно, что взаимодействия 2-ацилциклопентан-1,3-дионов с C¹H-3,4-дигидроизохинолинами, незамещенными по атому C-1, приводят к продуктам аннелирования **9** (X = CH₂), а с 3-ацетилтетроновыми, -тетрамовыми и -тиотетроновыми кислотами продукты аннелирования **11** (X = N, O, S) образуются только в протондонорных средах, исключая образование анионов β,β'-триКС **4A** [4–6, 8]. В то же время, все попытки конденсации 1-Alk-3,4-дигидроизохинолинов с β,β'-триКС с пятичленными циклическими фрагментами остались безуспешными, что свидетельствует, во-первых, о важности структуры циклического фрагмента в осуществлении реакции и, во-вторых, о возможной реализации двух, осуществляющихся разными путями, но приводящих к сходным

результатам механизмов. Следует отметить, что в протонодонорных условиях осуществляются и циклоконденсации с 2-ацилциклогексан-1,3-дионами, например [2, 6], но с более низкими скоростями и выходами целевых продуктов, что также свидетельствует в пользу реализации двух механизмов этой реакции. Взаимодействия 1-Алк-3,4-дигидроизохинолинов с 2-ацетилциклопентан-1,3-дионом, 3-ацетилтетроновыми, -тетрамовыми и -тиотетроновыми кислотами останавливаются на образовании солей **12** ($R = H, OMe; R^2 = H, Me; Z = CH_2, S$) [11, 12]. Подобные соли получены и во взаимодействиях 3-метил-3,4-дигидроизохинолина с 2-ацилциклогексан-1,3-дионами. В этих случаях осуществить [2+4]-циклоконденсации варьированием условий не удастся. В то же время, конденсации 5-метил-3,4-дигидро-2Н-пиррола и 6-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина с 2-ацетилциклопентан-1,3-дионом дают ожидаемые продукты [2+4]-циклоконденсации – цикlopenta[e]индолизин ($n = 1$) и цикlopenta[c]хинолизин ($n = 2$) **13** при обычном кипячении смеси реагентов в спирте [13]. Такое кардинальное различие в протекании реакции с шестичленными [2, 4] и пятичленными [11, 12] 2-ацилциклопентан-1,3-дионами или с 1- и 3-алкилзамещенными 3,4-дигидроизохинолинами [2] и моноциклическими азометинами [13] свидетельствует об исключительно высокой чувствительности реакции к структуре реагентов и указывает на важную роль стереохимических и стереоэлектронных факторов в ее осуществлении или, строго говоря, с учетом достигаемых стереохимических результатов **8–10a,b** [3, 7, 11], и в образовании требуемого для осуществления реакции циклического переходного состояния.

Осуществление конденсаций в условиях кинетического контроля с целью улавливания промежуточных продуктов показало, что конденсация C^1H -3,4-дигидроизохинолинов с 2-ацилциклогексан-1,3-дионами в апротонных и амфипротонных безводных средах (1,4-диоксан, глимы, спирты) сопровождается образованием енол-полуацеталей **14** ($R = H, OMe; Z = \text{связь}, CH_2, CMe_2$). В отдельных экспериментах в качестве минорных побочных продуктов обнаружены производные изохинолинов **15** ($R = H, OMe; R^2 = H, Me; Z = \text{связь}, CH_2, CMe_2$), в частности выделенные и охарактеризованные:

2-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинилокси)этилиден]циклопентан-1,3-дион, 2-[1-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинилокси)этилиден]циклогексан-1,3-дион, 2-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-3-гидрокси-5,5-диметил-2-циклогексен-1-он и 3-гидрокси-2-(6,7-диметокси-2-пропионил-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-2-циклогексен-1-он. Образование производных **14** является результатом побочной равновесной реакции михаэлевского O,C-присоединения, что подтверждается превращением производных **14** в соответствующие тетрациклические производные типа **8, 9** при кипячении в сыром спирте. Удаление воды, выделяющейся в ходе конденсации, ведет к увеличению выходов полуацеталей **14**, а выходы целевых продуктов конденсации типа **8, 9**, соответственно, снижаются. Минорные производные **15** являются результатом михаэлевского C,C-присоединения и последующей C,N-изомеризации, осуществляющихся через аддукты **16**

($R = H, OMe; R^2 = H, Me; Z = \text{связь}, CH_2, CMe_2$). При конденсации 5-метилдигидропиррола, 6-метилтетрагидропиридина и 3,4-дигидропиррола[1,2-*a*]-

пиразина с 2-ацетилциклан-1,3-дионами выделены побочные продукты **17–20** ($n, m = 1, 2$; $R^3 = \text{COOMe}$), что обусловлено гидролитическими кольчато-цепными превращениями азометинов в условиях реакции. Кроме того, в отдельных экспериментах были выделены и другие побочные продукты, обусловленные специфическими свойствами реагентов, но не имеющие прямого отношения к механизму реакции и, как следствие, здесь не упоминаемые и не обсуждаемые, например в работе [14]. Таким образом, попытки зафиксировать гипотетические михаэлевские С,С-аддукты типа **5** (схема 1) пока остались безрезультатными (возможно, в силу равновесного их образования). Как отмечалось выше, изученные превращения осуществляются через весьма чувствительные к структуре реагентов и условиям переходные состояния, ведущие к регио- и стереоселективному [2], а в отдельных случаях регио- и стереоспецифическому [10], формированию молекулярных остовов АГ **8–10** с определенной стереохимией заместителей.

Циклические переходные состояния, моделирующие образование производных **8, 9** графически представлены структурами R_{5e} и $R_{4e}twist$ (схема 3).

Включение в конденсацию триацетилметана показало 2–3-кратное снижение выходов целевых продуктов циклоконденсации **21** ($R = \text{H, OMe}$) и 3–4-кратное увеличение времени реакции (снижение скорости) по сравнению с таковыми при конденсациях с 2-ацетилциклан-1,3-дионами [15]. Этот результат, первоначально представлявшийся неожиданным в силу предположения, что конформационно свободный триацетилметан должен легче принимать требуемую для реакции конформацию, подтвердил важное значение структуры β -ди-, β, β' -триКС и, по сути, осуществление реакции через циклические переходные состояния. Снижение выходов целевых продуктов конденсации **21** обусловлено лабильностью триацетилметана [15], а снижение скорости свидетельствует о стереодинамических и стереоэлектронных препятствиях к достижению требуемого для осуществления конденсации циклического переходного состояния.

Критически важными характеристиками обсуждаемой циклоконденсации являются зависимость ее скорости от концентрации реагентов и практически полное прекращение реакции при концентрациях реагентов $c < 2.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Учитывая, что на начальном этапе взаимодействие азометинов с β -ди-, β, β' -триКС определяется их кислотно-основными свойствами и приводит к образованию солей **4** (схема 1) или **12** (схема 2), очевидно, что осуществление конденсации обусловлено свойствами и превращениями образующихся в результате этих взаимодействий сопряженных кислот (азиниевых катионов **К**, схема 1; **12**, схема 2) или оснований (β, β' -трикарбонильных анионов **А**, схема 1; **12**, схема 2). Из совокупности экспериментальных данных и существующих теоретических представлений очевидно, что бензальминиевые (изохинолиниевые) катионы не влияют на зависимость скорости реакции от концентрации или кислотно-основных свойств среды, в то время как проявляющие

Схема 3

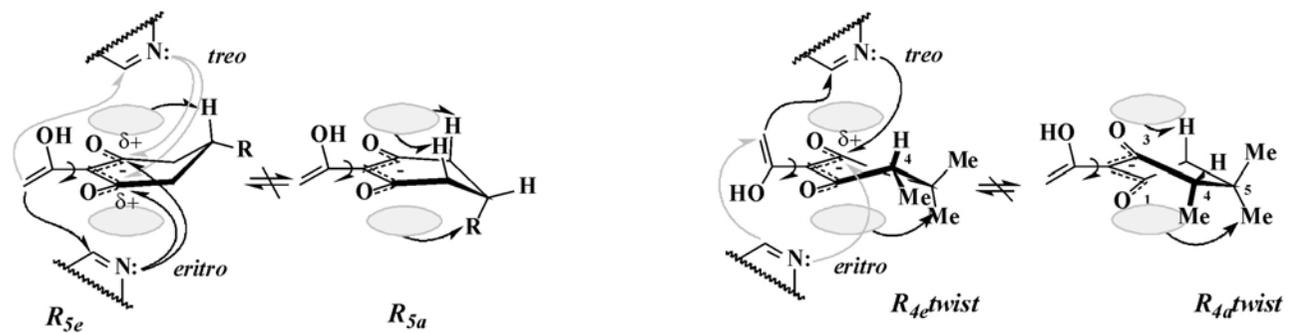
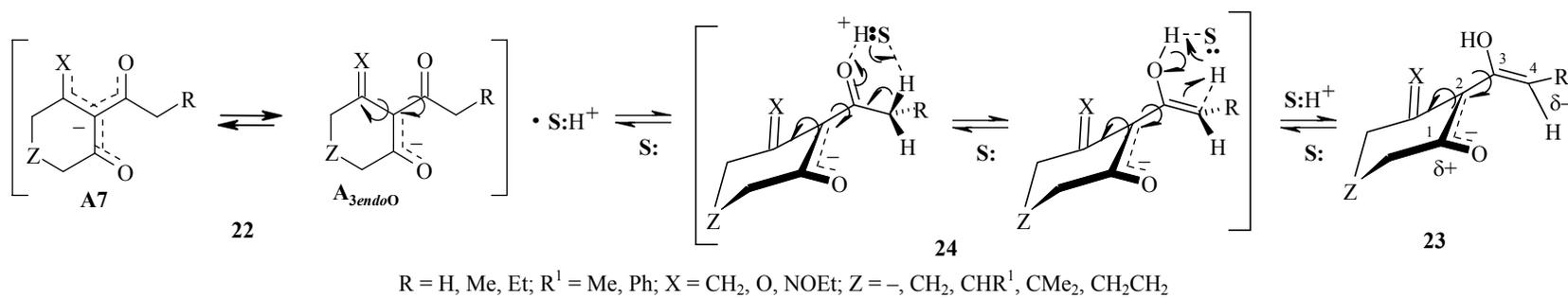


Схема 4



специфические прототропные свойства β,β' -трикарбонильные анионы [9] могут влиять на скорость реакций.

Принимая во внимание, что в амфипротонных и полярных апротонных средах реакция по сути является автокаталитической и осуществляется через промежуточное образование солей и проявляющих кислые свойства β -ди-, β,β' -трикарбонильных субстратов с проявляющими основные свойства Шиффовыми основаниями, зависимость ее скорости от концентрации представляется противоестественной. Действительно, образующиеся в результате взаимодействия азометина и β,β' -ТКС азометиний-катионы (**K**, схема 1; **12**, схема 2) и β,β' -трикетонат-анионы (**A**, схема 1; **12**, схема 2) испытывают кулоновское притяжение, и их сближение друг с другом не зависит от концентрации раствора. Следовательно, причина зависимости скорости реакции от концентрации взаимодействующих субстратов скрыта во взаимодействиях ионов в ионных парах или между ионными парами. Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют, что интрига механизма этой реакции заключена в свойствах анионов β -ди-, β,β' -триКС и взаимодействиях в ионных парах и между ними.

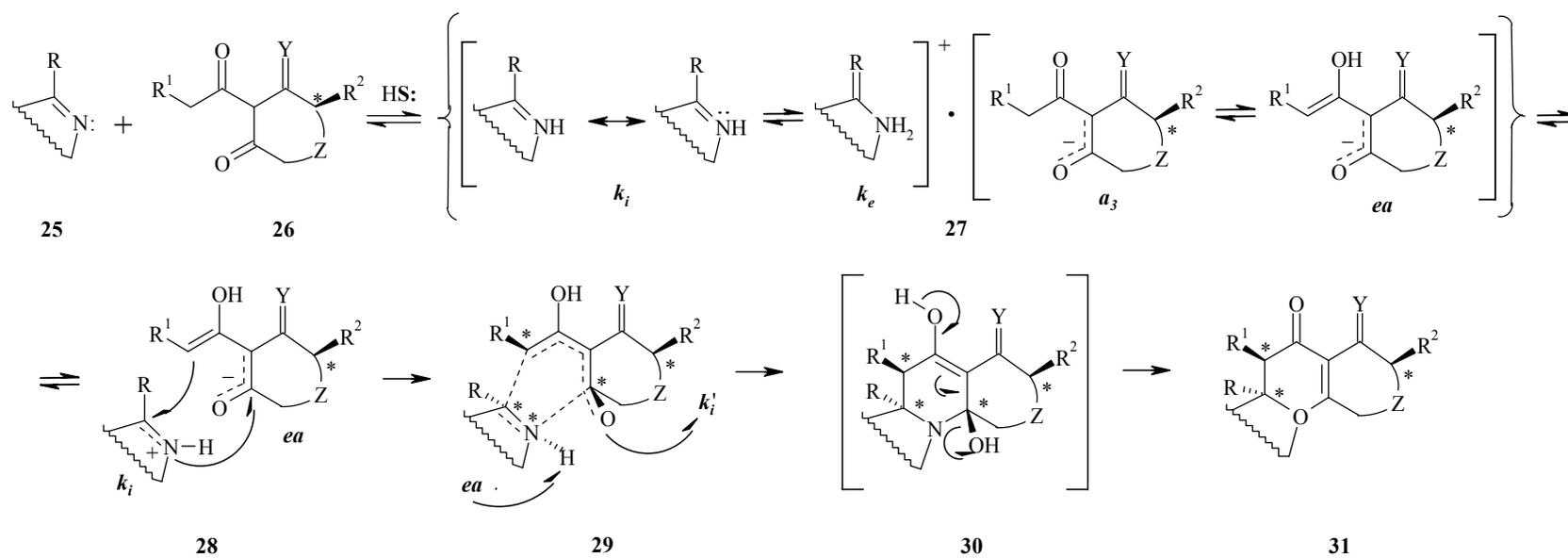
Исследование свойств анионов β -ди-, β,β' -триКС на примерах солей типа **4** (схема 1) или **12** (схема 2) [11, 12] показало, что в протонно-акцепторных и полярных ионизирующих средах (**S:**) они существуют в виде кето-енольного таутомерного равновесия анионов β -ди-, β,β' -триКС **22** \rightleftharpoons **23**, осуществляющегося через переходное состояние **24** (схема 4) [9].

Образующиеся в результате кето-енольной таутомерии анионов β -ди-, β,β' -триКС **22** енол-анионы **23** являются 1,4-диполярфилами и, как результат, вступают в диполь-диполярфильные взаимодействия с поляризованными катионами азометиниев, движущей силой которых выступают кулоновские взаимодействия разноименно заряженных ионов, а поляризация связи C=N (см. **K 4**, схема 1, или **12**, схема 2) и четырехчленного енол-анионного фрагмента β -ди-, β,β' -триКС **23** (схема 4) определяет региохимические результаты реакции.

Стереохимические результаты и принципиальная возможность осуществления реакций определяются конформациями β -ди-, β,β' -триКС $R_{5e}-R_{5a}$, и $R_{4e}twist-R_{4a}twist$ и стерической доступностью для нуклеофильной атаки атомом азота азометиниев карбонильных групп цикландионовых фрагментов (схема 3).

Совокупность экспериментальных данных и современных теоретических представлений позволяет сформулировать механизм конденсации Шиффовых оснований или азометиниев с β -ди-, β,β' -триКС в амфипротонных средах, в обобщенно-формализованном виде описываемый схемой 5.

В первом акте взаимодействий азометиниев **25** с β -ди-, β,β' -триКС **26** в амфипротонных средах **HS**: образуются соли **27**, которые в свете данных [9, 12, 13] и с учетом кислотно-основных свойств азометиниев **25** и β -ди-, β,β' -триКС **26** описываются равновесием $\mathbf{25} + \mathbf{26} \rightleftharpoons \mathbf{27}$. В свою очередь, существующие в виде кето-енольного таутомерного равновесия $\mathbf{a}_3 \rightleftharpoons \mathbf{ea}$ анионы β -ди-, β,β' -триКС [9] в солях **27** генерируют 1,4-диполярфильные енол-анионы **ea**, а протонирование (кватернизация) азометиниев усиливает их поляризацию, активируя для взаимодействий с 1,4-диполярфильными



$R = \text{H, Me, Et, } i\text{-Pr, CF}_3$; $R^1 = \text{H, Me, Et, COOMe, CH}_2\text{COOMe}$; $R^2 = \text{Me, COOMe, OH, OAc, Br, Cl}$; $R^3 = \text{H, Me, Ph}$; $Z = \text{CHR}^3, \text{CMe}_2$; $Y = \text{H}_2, \text{O, NOEt}$;
 $Z = -, \text{CH}_2, \text{CHR}^4, \text{CMe}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2$

енол-анионами. Кулоновские взаимодействия противоионов и направляющее действие поляризационных эффектов сближают ионы k_i и ea в тесную ионную пару **28** и подводят к орбитальным нуклеофильно-электрофильным взаимодействиям. Формирующие π -электронный комплекс циклического переходного состояния **29** орбитальные C–C-, C–N-взаимодействия сопровождаются нейтрализацией ионов с участием ионов соседних ионных пар k_i' и ea' , что и определяет зависимость скорости реакции от концентрации. При нейтрализации ионов, предшествующей орбитальным взаимодействиям, молекулы расходятся. Нейтрализация ионов внутри ионной пары в переходном состоянии **29** сомнительна, так как согласованность орбитальных взаимодействий и нейтрализации ионов требует реализации стерически напряженного бициклического переходного состояния. Более того, в этом случае зависимости скорости реакции от концентрации не наблюдалось бы.

Дополнительным подтверждением механизма, представляемого схемой 5, являются результаты осуществления реакций в дейтерированной среде ($CD_3OD:D_2O$, 20 °C), показавшие, что образующиеся производные **31** содержат дейтериевую метку при карбонильной группе вновь сформированного частично гидрированного γ -пиридинового цикла **31**, т. е. образуются [12,12-(n) 2H]изохино[2,1- a]хинолин-1,13-дионы ([11,11-(n) 2H]-8-аза-D-гомогона-12,17 a -дионы) **31** ($R^1 = D$).

Использование энантиомерных β -ди-, β,β' -триКС **26** ведет к образованию энантиомерных продуктов конденсации **31** [10], что указывает на высокую степень хиральной индукции, подтверждая реализацию циклического переходного состояния **29** и предлагаемого электроциклического механизма.

Авторы выражают благодарность академику НАН Беларуси Афанасию Андреевичу Ахрему за активное внимание к проводимым исследованиям, творческие дискуссии и плодотворные обсуждения результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. von Strandtmann, M. P. Cohen, J. Shavel, Jr., *J. Org. Chem.*, **31**, 797 (1966).
2. А. А. Ахрем, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, в кн. *Енамины в органическом синтезе*, УрО РАН, Екатеринбург, 2001, с. 47.
3. M. von Strandtmann, Ch. Puchalski, J. Shavel, Jr., *J. Org. Chem.*, **33**, 4010 (1968).
4. А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков, В. А. Криворучко, Ф. А. Лахвич, А. И. Поселенов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2078 (1972).
5. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, В. Н. Пшеничный, *ЖОрХ*, **15**, 1395 (1979).
6. В. Н. Пшеничный, О. Ф. Лахвич, В. А. Хрипач, *Весті АН БССР. Сер. хім. навук*, № 5, 70 (1991).
7. А. А. Akhrem, O. V. Gulyakevich, A. L. Mikhal'chuk, in: *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. The Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, V. G. Kartsev, G. A. Tolstikov (Eds.), Iridium-Press, Moscow, 2001, vol. 1, p. 19.
8. D. B. Rubinov, M. V. Budnikova, T. A. Zheldakova, A. L. Mikhal'chuk, in: *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. The Chemistry and Biological*

- Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, V. G. Kartsev, G. A. Tolstikov (Eds.), Iridium-Press, Moscow, 2001, vol. 1, p. 470.
9. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, *ДАН*, **409**, 57 (2006).
 10. О. В. Gulyakevich, V. G. Zaitsev, A. L. Mikhal'chuk, in: *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. The Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, V. G. Kartsev, G. A. Tolstikov (Eds.), Iridium-Press, Moscow, 2001, vol. 1, p. 102.
 11. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Ю. В. Шкляев, В. С. Шкляев, А. А. Ахрем, *ХГС*, 681 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 602 (1998)].
 12. М. В. Будникова, Д. Б. Рубинов, А. Л. Михальчук, *ХГС*, 1067 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 929 (2002)].
 13. О. В. Гулякевич, П. В. Курман, А. Л. Михальчук, *ЖОХ*, **74**, 870 (2004).
 14. О. В. Gulyakevich, A. L. Mikhal'chuk, in: *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. The Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*, V. G. Kartsev (Ed.), ICSPF, Moscow, 2006, vol. 2, p. 308.
 15. О. В. Гулякевич, П. В. Курман, А. С. Ляхов, А. Л. Михальчук, *ХГС*, 77 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 70 (2006)].

Государственное научное учреждение
Институт биоорганической химии
НАН Беларуси, Минск 220141
e-mail: labst@iboch.bas-net.by
e-mail: lipmal@iboch.bas-net.by

Поступило 04.02.2008