

Н. В. Горбуленко, А. В. Туров, В. П. Хиля

## ХИМИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФЛАВОНОИДОВ

18\*. ТИАЗОЛЬНЫЕ АНАЛОГИ ИЗОФЛАВОНОВ.  
ГОМОЛОГИЧЕСКИЕ И ИЗОМЕРНЫЕ РЯДЫ

На основе  $\alpha$ -(4-метил-2-тиазолил)-2-гидроксиацетофенонов получены гомологические и изомерный ряды тиазольных аналогов изофлавонов. Изучение  $\alpha$ -(4-метил-2-тиазолил)-2-гидроксиацетофенонов методом ПМР спектроскопии показало, что эти соединения в большинстве неполярных и малополярных органических растворителей существуют исключительно в кетонной форме, а в растворе диметилсульфоксида наблюдаются в различных соотношениях как кетонная, так и енольная формы. Разработан простой и эффективный препаративный метод синтеза гомологов 3-(2-тиазолил)хромонов и изучена реакция их алкилирования по фенольному гидроксилу. Приводятся данные биологических испытаний синтезированных соединений.

К настоящему времени проведено уже немало исследований по химии и фармакологии тиазольных аналогов изофлавонов. Более систематично и полно исследованы 3-тиазолилхромоны, в которых ядро тиазола связано с хромоном атомом С-4 [2—16]. Сведения о синтезе и свойствах 3-(5-тиазолил)хромонов [17] и 3-(2-тиазолил)хромонов [18] малочисленны. Высокая физиологическая активность производных 3-тиазолилхромонов, описанных ранее [13—16], определила цель настоящего исследования: разработать удобные препаративные методы синтеза гомологов тиазольных аналогов изофлавонов общей формулы 2-Н(CF<sub>3</sub>)-3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромонов и изомерных 3-(2-тиазолил)хромонов для дальнейшего изучения их химических и биологических свойств и установления зависимости влияния на физиологическую активность природы заместителей, находящихся как в хромоновом цикле, так и в тиазольном ядре.

Необходимые для синтеза тиазольных аналогов изофлавонов  $\alpha$ -(4-метил-2-тиазолил)-2-гидроксиацетофеноны (I—IX) были получены конденсацией цианметильного производного тиазола с резорцином, 4-алкилрезорцинами и орцином в эфирате трехфтористого бора в токе сухого хлористого водорода. В реакции 4-метил-2-тиазолилацетонитрила с резорцином и алкилрезорцинами можно было ожидать образования двух изомерных соединений. Однако хроматографический анализ показал, что практически образуется один изомер. Его структуру определили на основании спектров ПМР, измеренных в ДМСО (таблица 1). У соединений I—VII имеются сигналы групп ОН в области 12,0 и 10,7...10,8 м. д. и синглеты протонов фенольной части в области 6,3...6,4 и 7,7...8,0 м. д., что является подтверждением структур I—VII. Для изомерных структур Ia—VIIa следовало ожидать, что сигналы ароматических протонов будут иметь вид спиновой системы АВ, а сигналы групп ОН сольются в один пик. С помощью спектроскопии ПМР мы также обнаружили, что соединениям I—VII свойственна кето-енольная таутомерия. Эти вещества в большинстве неполярных и малополярных органических растворителей существуют исключительно в кетонной форме, а в растворе диметилсульфоксида в различной степени енолизированы (см. табл. 1). В пользу такой енолизации свидетельствуют удвоенное количество

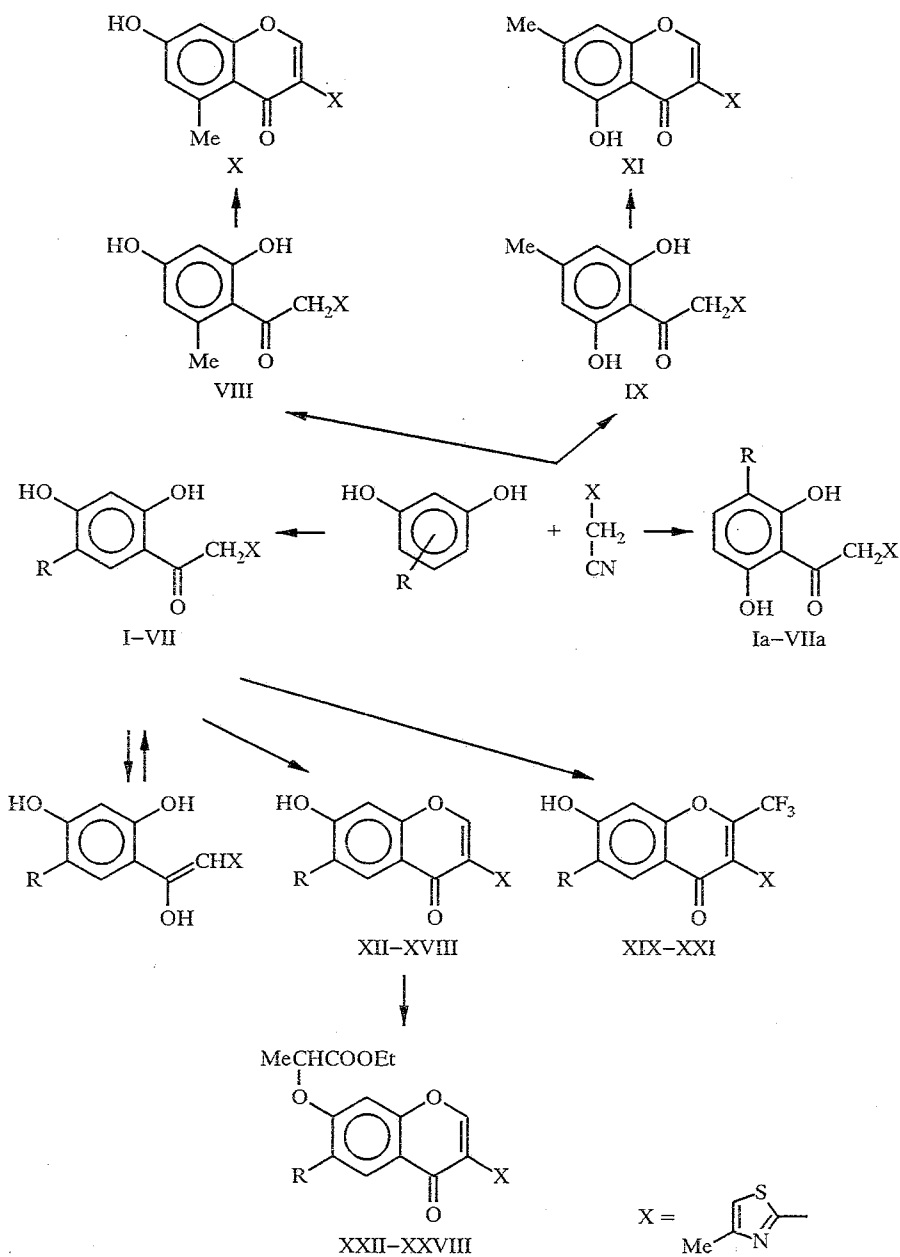
\* Сообщение 17 см. [1].

Характеристики  $\alpha$ -(4-метил-2-тиазолил)-2-гидроксиацетофенонов I—IX

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	Спектр ПМР, $\delta$ , м. д.									Растворитель ЯМР	Таутомерный состав	Выход, %
			Протоны фенольной части					-CH <sub>2</sub> -, -C=CH, OH	Протоны тиазола					
			2-OH	3-H	4-OH, 4-Me	5-R	6-H, 6-Me		4-CH <sub>3</sub>	5-H				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
I	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S	171...172	12,22	6,40	9,75	6,50	7,92	4,72	2,37	7,07	Ацетон	Кетон 50 Енол 50	63	
			12,11	6,35	10,72	6,40	7,87	4,72	2,34	7,19				ДМСО
			12,35	6,20	9,84	6,23	7,43	14,66, 6,43	2,19	6,40				
II	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	209...210	11,99	6,35	9,76	2,07	7,75	4,70	2,31	7,14	ДМСО	Кетон 50 Енол 50	55	
				6,20	9,76	2,07	7,28	14,37, 6,46	2,20	6,38				
III	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S	170...171	12,29	6,39	9,70	1,19, 2,60	7,87	4,70	2,36	7,07	Ацетон	Кетон 65 Енол 35	68	
			12,00	6,14	9,25	1,17, 2,53	7,32	4,53	2,50	6,93				[Хлороформ
			12,65	6,23	8,78	1,23, 2,60	7,15	3,99	2,12	6,16	Бензол			
				6,28		1,81, 2,56	7,67	4,65	2,40	7,06	Метанол			
			12,84	6,80		1,31, 2,73	7,97	4,92	2,35	7,01	Пиридин			
			12,01	6,34	10,73	1,13, 2,51	7,75	4,73	2,33	7,17	ДМСО			
IV	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	168...169	12,27	6,38	9,65	0,93, 1,63, 2,56	7,86	4,69	2,36	7,07	Ацетон	Кетон 65 Енол 35	69	
			11,99	6,33	10,66	0,89, 1,54, 2,48	7,72	4,70	2,33	7,18				ДМСО
			12,25	6,20	9,75	0,89, 1,54, 2,48	7,26	14,37, 6,48	2,19	6,40				

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
V	$C_{16}H_{19}NO_3S$	175...176	12,27	6,38	9,65	0,93, 1,48, 2,59	7,86	4,69	2,36	7,07	Ацетон	Кетон 65 Енол 35	53
			11,99	6,33	10,76	0,90, 1,40, 2,39	7,73	4,71	2,33	7,17	ДМСО		
			12,20	6,20	9,77	0,90, 1,40, 2,39	7,26	14,39, 6,48	2,20	6,40			
VI	$C_{17}H_{21}NO_3S$	156...157	12,27	6,38		0,90, 1,38, 1,63, 2,59	7,87	4,69	2,37	7,07	Ацетон	Кетон 60 Енол 40	62
			12,00	6,33	10,71	0,87, 1,36, 2,46	7,73	4,71	2,33	7,18	ДМСО		
			12,25	6,19	9,77	0,87, 1,36, 2,46	7,25	14,37, 6,48	2,20	6,41			
VII	$C_{18}H_{23}NO_3S$	126...127	12,27	6,38	9,70	0,90, 1,34, 1,59, 2,59	7,86	4,69	2,36	7,07	Ацетон	Кетон 65 Енол 35	75
			12,00	6,33	10,71	0,86, 1,28, 2,40	7,73	4,70	2,33	7,18	ДМСО		
			12,25	6,19	9,76	0,86, 1,28, 2,40	7,25	14,39, 6,48	2,20	6,42			
VIII	$C_{13}H_{13}NO_3S$	190...191	9,73	6,00	10,21	6,20	2,06	4,49	2,29	7,10	ДМСО	Кетон 65 Енол 35	56
			12,38	6,00	9,47	6,20	2,06	13,53, 6,05	2,29	6,18			
IX	$C_{13}H_{13}NO_3S$	231...232	12,49	6,09	2,12	6,09	12,49	4,75	2,32	7,27	ДМСО	Кетон 35 Енол 65	11
			12,71	6,09	2,12	6,09	12,71	6,44	2,12	7,15			



I, XII, XIX, XXII R = H; II, XIII, XXIII R = Me; III, XIV, XXIV R = Et; IV, XV, XX, XXV R = Ph; V, XVI, XXVI R = Bu; VI, XVII, XXI, XXVII R = Am; VII, XVIII, XXVIII R = Hex

сигналов протонов гидроксильных групп, уменьшение интенсивности пика протонов метиленового звена и появление сигнала метинового протона олефинового фрагмента енольной формы. Для уточнения отнесений сигналов различных форм на примере соединения I мы произвели эксперименты по гомоядерному эффекту Оверхаузера (см. рис. 1). Видно, что в енольной форме соединения наблюдается значительное возрастание интенсивности сигнала протона H-6 при облучении на частоте метиленовых протонов (а также и обратный эффект). Это связано с жесткой фиксацией бензольного кольца ацетофенона водородной связью между гидроксильным 2-ОН и кетонным карбонилем и, как следствие, пространственной близостью данных

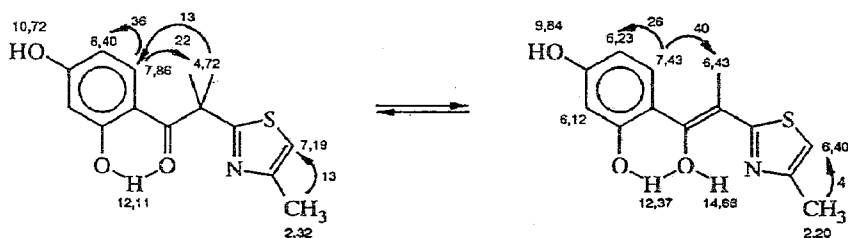


Рис. 1. Величины ЯЭО между протонами соединения I.

Указаны химические сдвиги сигналов (м. д.) и возрастание интенсивности сигналов (%)

протонов. Аналогичный ЯЭО наблюдается между олефиновым протоном и протоном б-Н енольной формы.

Мы обнаружили также, что количество енольной формы соединения I сильно зависит от температуры. Если при комнатной температуре содержание енола превышает содержание кетонной формы, то при 400 К доля енольной формы в смеси таутомеров падает до 20%. На рис. 2 показана температурная зависимость состава таутомерной смеси для соединения I. Скорость взаимопревращения таутомеров оказывается достаточно высокой, и их равновесное соотношение устанавливается практически мгновенно.

При проведении конденсации 2-цианметил-4-метилтиазола с орцином происходит образование двух изомерных кетонов VIII и IX, причем выход изомера VIII больше, чем изомера IX. Для этих соединений также характерна кето-енольная таутомерия. Содержание енольной формы у кетона IX достигает 65%, что, вероятно, обусловлено дополнительной стабилизацией енола за счет фенольного гидроксила б-ОН. У изомерного кетона VIII такая дополнительная стабилизация отсутствует, в результате чего содержание енола уменьшается до 35%.

Для получения гомологического и изомерного рядов тиазольных аналогов природных изофлавонов, не содержащих заместителя в положении С(2) хромоновой системы, можно использовать метод Венкатарамана, заключающийся в нагревании кетонов с этилортоформиатом в абсолютном пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина при температуре 120...130 °С (метод А). Именно так и были получены соединения X—XII

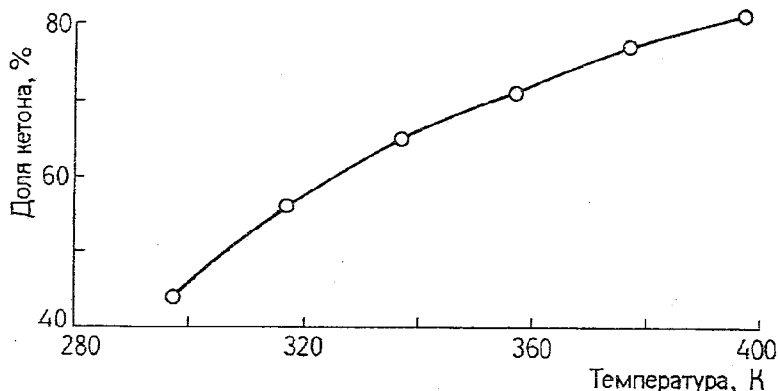


Рис. 2. Температурная зависимость содержания кетонной и енольной форм в соединении I

Характеристики 3-(4-метил-2-тиазолил)хромонов X—XXVIII

Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> , °C	Спектр ПМР, δ, м. д.							Выход, %
			Протоны хромонового ядра				Протоны тиазола			
			2-Н	5-Н, 5-CH <sub>3</sub>	6-R	7-R	8-Н	4-CH <sub>3</sub>	5-Н	
X	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S	265...266	8,86	2,81	6,68	10,64	6,88	2,47	7,19	92
XI	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S	198...199	8,90	12,08	6,63	2,41	6,72	2,50	6,95	71
XII	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S	260...261*	9,05	7,99	6,97	10,81	6,91	2,44	7,26	97
XIII	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S	287...289* <sup>2</sup>	9,04	7,89	2,22	10,93	6,93	2,40	7,28	95
XIV	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	273...275* <sup>2</sup>	9,04	7,86	1,18, 2,63	10,94	6,94	2,40	7,29	98
XV	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S	266...267	9,05	7,87	0,97, 1,60, 2,68	11,05	6,98	2,47	7,32	98
XVI	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	245...247	9,04	7,84	0,89, 1,47, 2,63	10,89	6,94	2,41	7,28	94
XVII	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S	237...238	9,04	7,84	0,86, 1,30, 1,57, 2,62	10,88	6,94	2,40	7,28	96
XVIII	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	224...225	9,06	7,85	0,83, 1,29, 1,55, 2,63	10,92	6,95	2,41	7,29	94
XIX	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> S	169...170	—	7,93	7,02	11,22	6,94	2,44	7,52	94
XX	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> S	208...210	—	7,81	0,92, 1,60, 2,64	11,28	6,98	2,42	7,56	90
XXI	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> S	178...180	—	7,78	0,85, 1,29, 1,56, 2,62	11,22	6,95	2,41	7,54	88
XXII	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S	167,5	9,01	8,26	7,05	1,69, 4,27, 1,27, 4,80	6,90	2,50	7,00	52
XXIII	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S	147...148	8,99	8,09	2,37	1,71, 4,26, 1,27, 4,84	6,71	2,50	6,99	65
XXIV	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	127	8,99	8,11	1,29, 2,78	1,71, 4,26, 1,26, 4,87	6,72	2,50	7,00	87
XXV	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> S	103...104	8,99	8,09	0,98, 1,71, 2,75	1,71, 4,23, 1,26, 4,84	6,72	2,49	6,99	64
XXVI	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> S	168	8,99	8,09	0,96, 1,42, 2,76	1,70, 4,26, 1,26, 4,89	6,72	2,49	7,00	76
XXVII	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> S	107...108	8,99	8,09	0,91, 1,33, 2,75	1,70, 4,23, 1,26, 4,84	6,72	2,49	6,99	51
XXVIII	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> S	78...79	8,99	8,09	0,89, 1,33, 2,75	1,71, 4,24, 1,26, 4,85	6,72	2,49	6,99	

[18]. Однако препаративно более удобным оказалась циклизация в хромоны под воздействием уксусно-муравьиного ангидрида (метод Б) [19]. Использование этого удобного и эффективного реагента позволило провести циклизацию в мягких условиях в отсутствие основания в течение непродолжительного времени, часто почти количественно. Метод является препаративно удобным, поскольку прост в исполнении, позволяет исключить различные побочные процессы и получать целевые соединения в хроматографически чистом виде. По методу Б были получены хромоны XII—XVIII.

Взаимодействие кетонов I, IV, VI с трифторуксусным ангидридом в пиридине в мягких условиях приводит к образованию тиазольных аналогов природных изофлавонов XIX—XXI, содержащих по положению 2 хромонной системы трифторметильную группу.

Гомологи ряда 3-(4-метил-3-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромонов XII—XVIII легко алкилируются по фенольному фрагменту этиловым эфиром  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты в абсолютном ацетоне или диоксане в присутствии поташа, в результате чего образуются алкоксипроизводные хромонов XXII—XXVIII.

Полученные изомерные 3-(4-метил-2-тиазолил)хромоны X, XI и представители гомологических рядов 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромонов XII—XVIII, трифторметил-3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромонов XIX—XXI и алкоксипроизводных 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкилхромонов XXII—XXVIII являются бесцветными кристаллическими веществами, хорошо растворимыми в полярных органических растворителях. Их строение подтверждено данными элементного анализа и спектроскопии ПМР (см. табл. 2).

Фармакологические исследования полученных гомологов ряда 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромонов и их алкоксипроизводных позволили определить связь их биологического действия со структурой молекул. Так, с удлинением углеводородной цепи в положении 6 среди гомологов 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромонов наблюдается заметное повышение гиполипидемической активности. Введение алкильного фрагмента по фенольному гидроксилу расширяет диапазон биологического действия гомологов 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкилхромонов. Наиболее интересным соединением ряда 7-алкоксигомологов оказался 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-пропил-7-(1-метил-1-этоксикарбонил)-метоксикромон XXV, обладающий гиполипидемическим, гипогликемическим и аналептическим действием. Указанные свойства позволяют считать данное вещество перспективной субстанцией для создания лекарственного препарата комплексного действия.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту полученных соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента применяли смеси бензола и этанола, хлороформа и метанола (9 : 1). Спектры ПМР измерены на приборах WP-100 SY и CXP-200 (Bruker) относительно ТМС (внутренний стандарт).

Данные элементного анализа новых соединений на N и S соответствуют расчетным.

Общая методика получения  $\alpha$ -(4-метил-2-тиазолил)-2,4-дигидрокси-5-N(алкил)ацетофенонов (I—VII). В смесь 21,9 г (0,1 моль) бромгидрата 4-метил-2-цианметилтиазола и 0,11 моль резорцина или соответствующего 4-алкилрезорцина в 80...90 мл эфира трифтористого бора пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 8 ч. Затем реакционную смесь вносят в 500 мл горячей воды и проводят гидролиз в течение 1 ч. После этого раствор подщелачивают до pH 5...6. Очистку выпавшего осадка проводят для соединения I кристаллизацией из метанола, а для соединений II—VII переосаждением из щелочного раствора (8% NaOH) 10% раствором уксусной кислоты и последующей кристаллизацией соединений II—IV, VII из спирта, а V и VI из бензола.

$\alpha$ -(4-Метил-2-тиазолил)-2,4-дигидрокси-6-метилацетофенон (VIII) и  $\alpha$ -(4-метил-2-тиазолил)-4-метил-2,6-дигидроксиацетофенон (IX) получены аналогично соединениям I—VII из 11,04 г (0,08 моль) 4-метил-2-цианметилтиазола, 12 г (0,09 моль) орцина в 80 мл эфирата трехфтористого бора. Выход смеси изомеров 16,14 г (77%). Смесь изомерных кетонов разделяли на индивидуальные соединения дробной кристаллизацией из водного спирта и бензола.

Общая методика получения 3-(4-метил-2-тиазолил)-5-метил-7-гидроксихромона (X), 3-(4-метил-2-тиазолил)-5-гидрокси-7-метилхромона (XI) и 3-(4-метил-2-тиазолил)-7-гидроксихромона (XII). Смесь 0,075 моль кетона VIII, IX или I в 50 мл этилортоформиата, 50 мл пиридина и 2 мл пиперидина нагревают при 120...130 °С 4 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают холодной водой и кристаллизуют из спирта.

Общая методика получения 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромонов (XII—XVIII). Смесь 10 ммоль соответствующего  $\alpha$ -(4-метил-2-тиазолил)-2,4-дигидрокси-5-алкилацетофенона II—VII в 10 мл уксусно-муравьиного ангидрида нагревают при 80...100 °С в течение 1...1,5 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодным спиртом. Контроль за ходом реакции проводят методом ТСХ. При этом используют тот факт, что исходные кетоны дают реакцию со спиртовым раствором хлорного железа, а образующиеся промежуточные продукты — формильные производные — и целевые хромоны не дают этой реакции. Формильные производные на хроматограмме расположены выше целевых хромонов. Деформилирование формильных производных при нагревании приводит к целевым продуктам XII—XVIII.

Общая методика получения 2-трифторметил-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромонов (XIX—XXI). К раствору 10 ммоль кетона I, IV или VI в минимальном объеме пиридина при охлаждении добавляют по каплям 2,8 мл (20 ммоль) трифторуксусного ангидрида. После 18 ч стояния при комнатной температуре реакционную смесь выливают в 100 мл воды, отфильтровывают выпавший осадок и кристаллизуют из уксусной кислоты.

Общая методика получения 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-(1-метил-1-этоксикарбонил)метоксихромонов (XXII—XXVIII). К горячей смеси 0,025 моль соответствующего 3-(4-метил-2-тиазолил)-6-алкил-7-гидроксихромона XII—XVIII и 10,3 г (0,075 моль) свежепрокаленного поташа в абсолютном ацетоне или диоксане добавляют по каплям 5,2 мл (0,04 моль) этилового эфира  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты и нагревают при перемешивании 2,5...6 ч. Отфильтровывают горячий раствор от неорганического осадка, отгоняют растворитель и кристаллизуют целевые продукты из спирта.

*Авторы выражают благодарность программе INTAS-93 и ГКНТ Украины за финансовую поддержку работы.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Голубушина Г. М., Архипова Н. Н., Туров А. В. // ХГС. — 1994. — № 8. — С. 1063.
2. Хиля В. П., Сабо В., Гришко Л. Г., Вихман Д. В., Бабичев Ф. С. // ЖОрХ. — 1975. — Т. 9, вып. 12. — С. 2561.
3. Хиля В. П., Сабо В., Гришко Л. Г., Вихман Д. В., Бабичев Ф. С. // ХГС. — 1971. — № 8. — С. 1030.
4. Szabo V., Chilja V. P., Grishko L. G., Babichev F. S., Borda J. // Magy. Kem. Folyoirat. — 1977. — Vol. 83. — P. 274.
5. Хиля В. П., Корнилов М. Ю., Купчевская И. П., Вакуленко В. Ф. // Укр. хим. ж. — 1978. — Т. 44, № 13. — С. 265.
6. Хиля В. П., Голубушина Г. М., Мейта Е. Н., Корнилов М. Ю. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1980. — № 4. — С. 57.
7. Хиля В. П., Казаков А. Л., Голубушина Г. М., Мельник В. Н., Ткачук Т. М. // Хим.-фарм. журн. — 1981. — Т. 11. — С. 40.
8. Хиля В. П., Ясникова Н. А., Казаков А. Л., Голубушина Г. М. // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1981. — № 5. — С. 60.
9. Хиля В. П., Ясникова Н. А., Казаков А. Л., Голубушина Г. М. // Укр. хим. ж. — 1982. — Т. 48, № 7. — С. 765.
10. Хиля В. П., Купчевская И. П., Казаков А. Т., Ткачук Т. М., Голубушина Г. М. // ХГС. — 1982. — № 3. — С. 321.

11. Хилья В. П., Пивоваренко В. Г., Бабичев Ф. С. // Укр. хим. ж. — 1986. — Т. 52, № 2. — С. 187.
12. А. с. 883040 / Воловенко Ю. М., Бабичев Ф. С., Литенко В. А. // Б. И. — № 43.
13. Karoor R. P., Rastogi M. K., Khanna R., Garg S. P. // Indian J. Chem. — 1984. — Vol. 23, N 4. — P. 390.
14. Garg S. P., Sharma V. P., Chara V., Karoor R. P. // Indian J. Chem. — 1988. — Vol. 27B, N 5. — P. 469.
15. Garg S. P., Prabha Sh. V., Karoor R. P. // Indian J. Chem. — 1985. — Vol. 24B, N 11. — P. 1197.
16. Хилья В. П., Гришко Л. Г., Вихман Д. В. // Хим.-фарм. журн. — 1976. — Т. 10, № 8. — С. 74.
17. Хилья В. П., Вакуленко В. Ф., Купчевская И. П. // ХГС. — 1979. — № 1. — С. 25.
18. Хилья В. П., Ткачук Т. М., Купчевская И. П., Голубушина Г. М. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1980. — № 5. — С. 61.
19. А. с. 1333674 / Хилья В. П., Пивоваренко В. Г., Горбуленко Н. В. // Б. И. — 1987. — № 32.

Киевский университет им. Т. Г. Шевченко,  
Киев 252601

Поступило в редакцию 19.03.95