

М. В. Будникова, О. В. Гулякевич, Т. А. Желдакова,
А. Л. Михальчук, Д. Б. Рубинов

**АННЕЛИРОВАНИЕ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ
3-АЦИЛ-5,5-ДИМЕТИЛТИОПИРАН-2,4-ДИОНАМИ.
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 8-АЗА-17-ТИА-*D*-ГОМОГОНА-12,17а-ДИОНОВ**

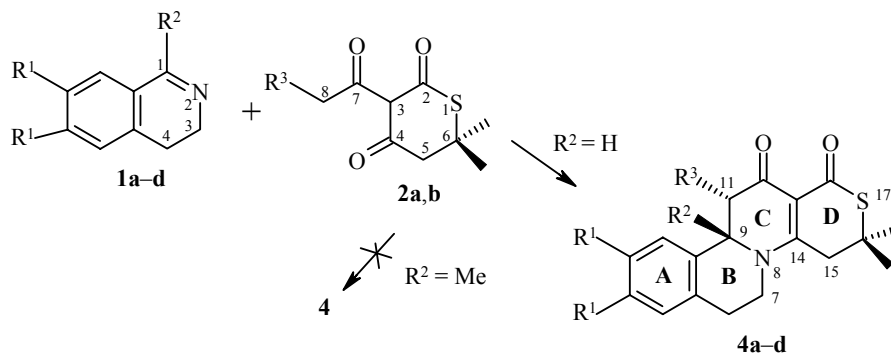
Аннелированием 3,4-дигидроизохинолинов 3-ацил-5,5-диметилтиопиран-2,4-диономы получены соответствующие 8-аза-17-тиа-*D*-гомогонаны – новые представители гетеростероидов. Изучена таутомерия 3-ацилтиопиран-2,4-дионов с использованием методов спектроскопии ЯМР и Н/D-изотопного обмена. Получены ²Н-изотопомеры 3-ацилтиопиран-2,4-дионов.

Ключевые слова: 8-аза-17-тиа-*D*-гомогонаны, азометины, 3-ацил-5,5-диметилтетрагидропиран-2,4-дионы, гетеростероиды, 3,4-дигидроизохинолины, основания Шиффа, тиопирано[3',4':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолины, аннелирование, [2+4]-циклоконденсация.

Среди гетероциклических аналогов стероидов к настоящему времени наибольшую известность получили азааналоги, в частности, проявляющие весьма ценные свойства ингибиторов 5 α -редуктазы и антиандрогенов, 4-азастероиды [1, 2], а также 8-азастероиды, которые представляют значительный практический и теоретический интерес в качестве низкомолекулярных модуляторов иммунитета [3–5]. Исследования зависимости структура–функция в ряду 8-азастероидов показали [3, 5–7], что посредством структурных и функциональных трансформаций можно изменять как направление так и уровень их иммуномодулирующего действия. Весьма перспективным в управлении иммунной активностью 8-азастероидов является введение дополнительных гетероатомов в их тетрациклическое ядро [8]. К настоящему времени синтезированы и изучены 8,16-диаза- [9], 8-аза-16-окса- [10], 8-аза-16-тиа- [11], 8,17-диаза-*D*-гомо- [12] и 8-аза-17-окса-*D*-гомогонаны [13]. В то же время соединения ряда 8-аза-17-тиа-*D*-гомогонана были описаны лишь недавно [14]. С целью расширения указанного ряда нами изучено взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов **1a–d** с 3-ацил-6,6-диметилтиопиран-2,4-диономы **2a,b**, полученными из 6,6-диметилтетрагидропиран-2,4-диона (**3**). При этом важно было также выяснить влияние атома серы в цикле исходного диона **2** на активность последнего в реакции с соединениями **1**. Установлено, что при кипении в этаноле не замещенных в положении 1 3,4-дигидроизохинолинов **1a,b** с дионами **2a,b** образуются соответствующие тетрациклические производные **4a–d** – продукты реакции аннелирования ([2+4]-циклоконденсации) по связи C=N (схема 1). Однако из 1-метилзамещенных дигидроизохинолинов **1c,d** и тех же дионов **2a,b** получить продукты типа **3** не удалось. Приведенные данные в совокупности с результатами предыдущих исследований [8, 9, 15, 16] позволяют утверждать, что в этом случае

осуществлению реакции препятствуют группа 1-Me в дигидроизохинолинах **1c,d**, а также атом серы и *гем*-диметильная группировка в положении 6 дионов **2a,b**.

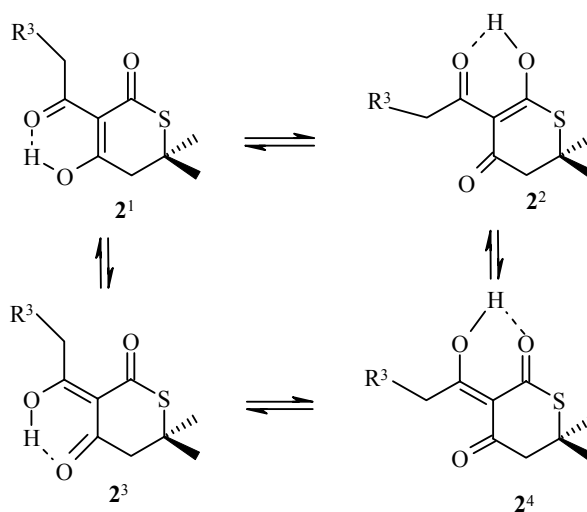
Схема 1



1a,c, 4a,c $\text{R}^1 = \text{H}$; **1b,d, 4b,d** $\text{R}^1 = \text{OMe}$; **1a,b, 4a-d** $\text{R}^2 = \text{H}$; **1c, d** $\text{R}^2 = \text{Me}$;
2a, 4a,b $\text{R}^3 = \text{H}$; **2b, 4c,d** $\text{R}^3 = \text{Me}$

Для осуществления описываемой реакции, которая в конечном итоге представляет образование связей $\text{C}_{(9)}-\text{C}_{(11)}$ и $\text{N}_{(8)}-\text{C}_{(14)}$, замыкающих 2,3-дигидропиперидиновый цикл **C** 8-аза-17-тиастероидов **4a-d**, оба субстрата должны быть как минимум бифункциональны. В азометинах **1a-d** связь $\text{C}=\text{N}$ поляризована, благодаря чему азометиновый атом углерода, проявляющий электрофильные свойства, реагирует с нуклеофилами, а нуклеофильный атом азота – с электрофилами [17]. β,β' -Трикарбонильные соединения, в частности ацилтиопирандионы **2a,b**, согласно современным представлениям, существуют в виде смеси взаимопревращающихся таутомерных *эндо*- (**2¹**, **2²**) и *экзо*-енолов (**2³**, **2⁴**) (схема 2) [18, 19], для которой

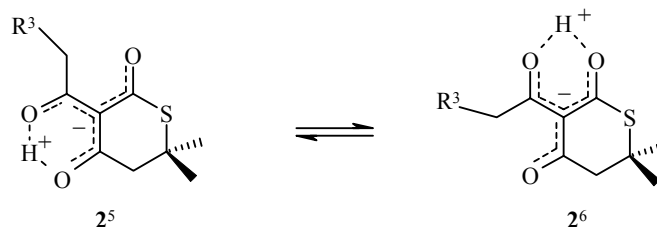
Схема 2



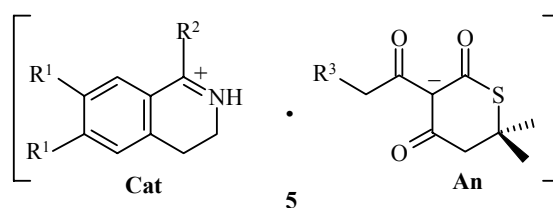
в спектре ЯМР ^1H можно ожидать присутствия четырех наборов резонансных сигналов. Однако вследствие низкой заселенности отдельных таутомеров, быстрой интерконверсии их друг в друга и других причин реально наблюдаемое количество сигналов, как правило, значительно меньше. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **2a** наряду с четырьмя основными сигналами (интегральная интенсивность 93%) присутствуют дополнительные сигналы при 17.06 и 2.82 м. д. (I 7%), отвечающие енольному и метиленовым протонам группы $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$ соответственно.

Это может быть либо следствием значительно большей скорости превращений *эндо*- и *экзо*-енолов $2^1 \rightleftharpoons 2^3$ и $2^2 \rightleftharpoons 2^4$, чем позволяет различать шкала времени метода ЯМР [18], либо таутомеры 2^1 , 2^3 и 2^2 , 2^4 вырождены в бетаиновые хелатные комплексы 2^5 и 2^6 вследствие 1,5(O,O')-туннельного переноса протона [20]. В соответствии с данными работы [21] указанные основные сигналы приписаны комплексу 2^5 , а минорные – комплексу 2^6 . Однако объяснить нуклеофильность ацильной группы ацилтиопиран-диононов **2a,b** в рамках таких представлений [18] невозможно.

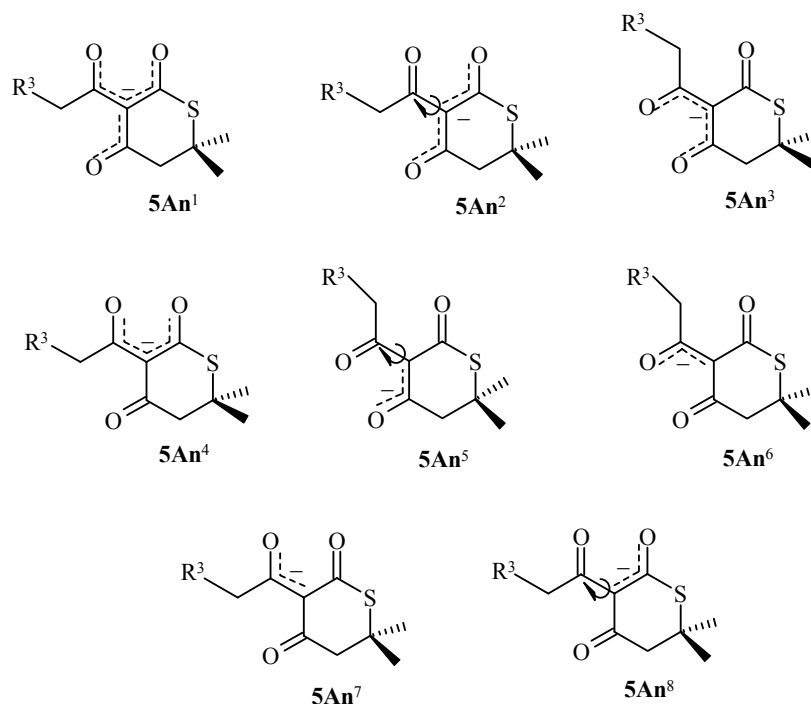
Схема 3



Азометины **1a–d** являются основаниями [22], а β,β' -трикарбонильные соединения **2a,b** – кислотами [23]. Следовательно, первоначальным актом их взаимодействия является образование солей **5**.



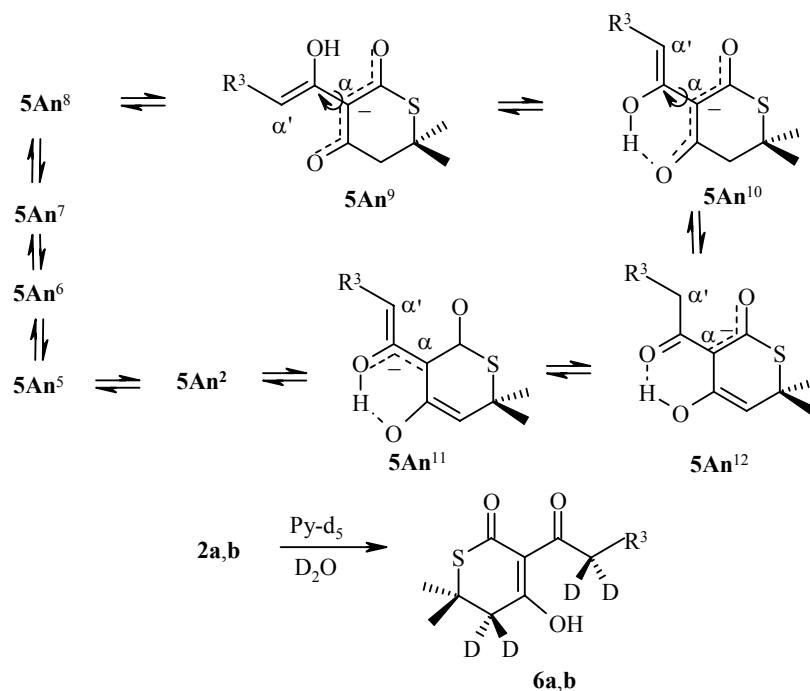
Мезомерный катион азометина **5Cat**, как было показано ранее [15], существует в виде равновесной смеси иммониевого и енаммониевого таутомеров. Ацилтиопирандиононовый анион **5An** также мезомерен и гипотетически может существовать в виде гептадного **5An¹**, пентадных **5An²–5An⁴** или триадных мезомеров **5An⁵–5An⁸**.



Наиболее заселенными в этом ряду вследствие структурных (планарность) и конформационных факторов, по-видимому, являются мезомерные анионы **5An²**, **5An⁵** и **5An⁸**, допускающие свободное вращение боковой ацильной цепи. Исследование изотопного обмена ацетилтиопирандиона **2a** в CDCl₃ и Py-d₅ в присутствии D₂O при 20 °C показало, что в нейтральных условиях (CDCl₃) Н/D-изотопному обмену подвергается только хелатированный протон енола, а в основных условиях (Py-d₅) – также и протоны метильной (метиленовой) группы ацильной боковой цепи и метиленовой группы C₍₅₎H₂. Это свидетельствует о том, что для анионов **5**, как и для анионов 2-ацилциклоалкан-1,3-дионов [15, 24, 25] и анионов 3-ацилтиотетроновых кислот [16], реализуется таутомерное равновесие форм [**5An²**, **5An⁵** – **5An⁸**] [**5An⁹** – **5An¹²**], включающее в сферу Н/D-изотопного обмена как α'-протоны ацильных заместителей, так и протоны групп C₍₅₎H₂ (схема 4). Физико-химические характеристики (ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектры), полученных ²H-изотопомеров **6a,b** приведены в экспериментальной части.

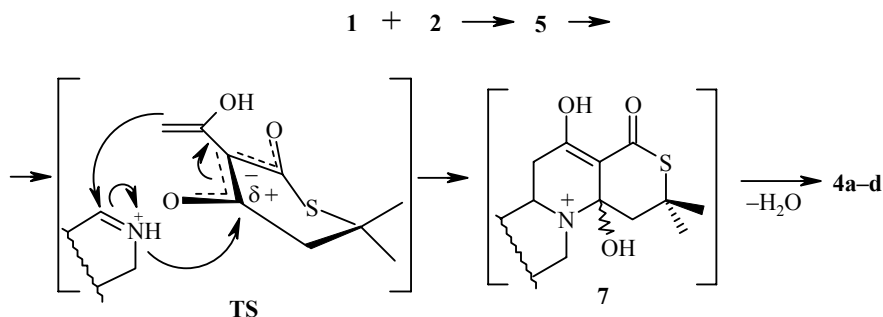
Согласно данным ЯМР ¹H, в результате Н/D-изотопного обмена ацилтиопирандионов **2a,b** в растворах Py-d₅ (D₂O) Н/D-изотопному обмену подвергается и хелатированный енольный протон, который в процессе выделения изотопомеров регенерируется вследствие D/H-обмена с атмосферной влагой. В силу этого получить изотопомеры с хелатированным изотопом дейтерия в условиях описанных экспериментов невозможно. Анализ физико-химических характеристик ²H-изотопомеров **6a,b** свидетельствует о том, что их изотопная чистота составляет ~90%.

Схема 4



В свете этих данных и представлений становится понятным механизм проявления нуклеофильности α' -положения ацилтиопирандионов $2a,b$, а электрофильность атома $C_{(4)}$ в таутомерах $5An^2$, $5An^5 - 5An^{12}$ очевидна, как следствие поляризационных и альтернирующих эффектов. Принимая во внимание изложенное, механизм реакции аннелирования 3,4-дигидроизохинолинов $1a-d$ ацилтиопирандионами $2a,b$ можно представить схемой 5.

Схема 5



Предлагаемый механизм, в отличие от обсуждавшегося ранее [9, 10, 12] и в соответствии с исследованиями [11], предполагает согласованное образование связей $C-C$ и $C=N$, замыкающих дигидро- γ -пиридиновый цикл C продукта 4 через шестичленное переходное состояние TS . Гипотетический спирт 7 , либо метастабилен и в условиях реакции дегидратируется в конечный продукт, либо вообще не образуется как интермедиат, а превращение $5 \rightarrow 3a-d$ осуществляется с выбросом молекулы воды непосредственно в процессе формирования пиридинового цикла C . С учетом данных работы [26] более предпочтительным представляется второй путь.

Состав и строение синтезированных соединений **2a,b** и **4a-d** подтверждены данными элементного анализа и физико-химических исследований. Так, в масс-спектрах азатастероидов **4b-d** присутствуют характерные наборы сигналов, отвечающих молекулярным ион-радикалам с массовыми числами от $[M+2]$ до $[M-2]$, а также типичные для серосодержащих соединений удвоенные сигналы включающих атом серы ион-радикалов, образующихся при фрагментации молекулярных ионов.

В ИК спектрах дионов **2a,b** присутствуют сильные (~80–90%) уширенные и асимметричные полосы поглощения (ПП) при ~ 1630 , ~ 1570 и ~ 1470 см^{-1} , обусловленные колебаниями енолизованного β,β' -трикарбонильного фрагмента [19]. Полосы при ~ 1630 см^{-1} имеют весьма протяженные высокочастотные склоны, уходящие в область ~ 1800 см^{-1} , что свидетельствует об их сложном составе. Можно предполагать, что в них находятся ПП валентных симметричных и асимметричных, деформационных и прочих колебаний групп $\text{C}=\text{O}$ β,β' -трикарбонильного фрагмента. Полосы при ~ 1570 можно отнести к колебаниям связей $\text{C}=\text{C}$, а интенсивные и асимметричные ПП в области $1500\text{--}1300$ см^{-1} – к деформационным колебаниям связей $\text{C}-\text{H}$ метиленовых и метильных групп, примыкающих к β,β' -трикарбонильному фрагменту. Отличительной особенностью ИК спектров производных **2a,b** является наличие интенсивных ПП в области 870 см^{-1} , вероятно, обусловленных валентными колебаниями связей $\text{C}-\text{S}$.

Для ИК спектров производных **4a-d** характерны сильные уширенные и асимметричные ПП при ~ 1680 , в которые, очевидно, входят ПП валентных колебаний групп CO и $\text{C}(\text{O})\text{S}$, и при ~ 1530 см^{-1} , обусловленные валентными колебаниями связи $\text{C}=\text{C}$ енолизованного β,β' -трикарбонильного фрагмента [27]. Интенсивные ПП в области $1500\text{--}1300$ см^{-1} , вероятно, принадлежат деформационным колебаниям связей $\text{C}-\text{H}$ метиленовых групп, а полосы в области $800\text{--}700$ см^{-1} – колебаниям связи $\text{C}-\text{N}$.

В отличие от циклоалкан-1,3-дионов [19], в спектрах электронного поглощения 3-ацилтиопиран-2,4-дионов **2a,b** наблюдаются три ПП из них две длинноволновые ПП ($240\text{--}320$ нм) имеют хорошо разрешенные максимумы, коротковолновая же ПП ($210\text{--}240$ нм) в случае производного **2a** имеет выраженный максимум поглощения, а в случае производного **2b** проявляется в виде слабо выраженного плеча на высокочастотном склоне спектрального контура. Уточненные значения для максимумов и минимумов поглощения дионов **2a,b**, полученные в результате дифференцирования экспериментальных спектральных контуров, составляют: для ацетилтиопирандиона **2a** – λ_{max} 225, 255 и 285; λ_{min} 207.7, 240, 269.6 и 303.1 нм; для пропионилтиопирандиона **2b** – λ_{max} 226.2, 255.4, 285.4 и 418.9 нм; λ_{min} 210.4, 242.3, 270, 303.9, 404.6 и 440 нм. Если две интенсивные ($\lg \epsilon > 4$) длинноволновые ПП по своим численным значениям хорошо коррелируют с ПП, наблюдаемыми для алициклических β,β' -трикарбонильных соединений [19], и, как следствие, могут быть приписаны $\pi \rightarrow \pi^*$ -электронным переходам β,β' -трикарбонильного фрагмента, то коротковолновая ПП может быть обусловлена присутствующим в структуре этих соединений атомом серы и, вероятно, может быть приписана электронным переходам тиолактонной группировки. Помимо обсуждавшихся ПП для соединения **2b** можно наблюдать очень широкие ($\sim 60\text{--}100$ нм) малоинтенсивные ПП

($\epsilon < 100$) в длинноволновой области спектра, обусловленные $n \rightarrow \pi^*$ -электронными переходами.

В спектрах электронного поглощения азатиа-*D*-гомоганов **4a,c** присутствуют две интенсивные ПП ($\lg \epsilon > 4$) при ~ 270 и ~ 315 нм характерные для соединений, содержащих α -ацил- β -аминовинилкарбонильную (ААВК) группировку $N_{(8)}-C_{(14)}=C_{(13)}(-C_{(12)}=O)-C_{(17/17a)}=O$ [5, 11, 12]. В спектрах производных **4b,d** наряду с указанными присутствуют также асимметричные ПП в области ~ 230 нм (примерно той же интенсивности), вероятно, обусловленные электронными переходами метоксизамещенного ароматического цикла **A** [5, 12, 13] и тиолактонного фрагмента. В пользу такого заключения свидетельствует то, что интенсивность ПП обусловленных только метоксизамещенным ароматическим циклом **A**, как правило, значительно меньше [5, 12, 13].

Наиболее информативными для структурных исследований явились данные ЯМР. Так, в спектрах ЯМР 1H соединений **4a-d** имеются резонансные сигналы всех протонов предполагаемых структур с характерной картиной спин-спиновых взаимодействий, выявленных с помощью метода двойного резонанса. Положение атома серы в продуктах **4** было установлено на основании анализа дальних спин-спиновых взаимодействий, показавших, что для всех указанных соединений наблюдается прямой и обратный ЯЭО для протонов в положениях 7 и 15, что однозначно подтверждает положение 15 метиленового звена и, соответственно, положение 17 атома серы.

Полученный ряд гомогонандионов **4a-d** также предоставил возможность наблюдения и изучения отдельного и совместного влияния метоксизаместителей в ароматическом цикле **A** и метильной группы в пиридиновом цикле **C** на спектральные характеристики этих соединений. Примечательным является влияние метоксигрупп на бензильный протон H-9, выражающееся в смещении сигнала последнего на 20–40 Гц в область сильного поля (дионы **4b,d**). Оно может быть обусловлено либо эффектом сверхсопряжения [17], либо стереоэлектронными взаимодействиями указанного протона с π -электронным облаком цикла **A** через пространство. Влияние группы 11- CH_3 хорошо прослеживается на смещении во всех случаях в область слабого поля сигнала экваториального протона H-7. Этот эффект можно объяснить нарушением планарности аминovinилдикарбонильного фрагмента. Остальные сигналы 1H соединений **4a-d** находятся в областях, характерных для спектров 8-аза-*D*-гомоганов [19, 21, 26].

Наиболее выраженные различия гомогонандионов **4a-d** наблюдаются в их спектрах ЯМР ^{13}C . Они связаны не только с появлением дополнительных сигналов при переходе от незамещенного диона **4a** к 2,3-диметокси- или 11-метилпроизводным **4b-d**, но также и с разным положением некоторых общих для всех структур атомов ^{13}C . Так, введение электронодонорных заместителей OMe в ароматический цикл **A** вызывает вполне очевидные изменения в мультиплетности и положении сигналов образующих его атомов ^{13}C , а замещение протона группы 11- CH_2 на метильный заместитель ведет к изменению мультиплетности и положения сигнала $^{13}C_{(11)}$. Однако более значимыми для изучения и понимания стереоэлектронных изменений в молекулах рассматриваемого ряда

соединений являются сдвиги сигналов ядер, удаленных от положений, в которых происходят структурные изменения. Так, 11-метилпроизводные **4c,d** отличаются от своих 11-незамещенных аналогов **4a,b** смещенными в область слабого поля сигналами атомов $^{13}\text{C}_{(9)}$, $^{13}\text{C}_{(7)}$, $^{13}\text{C}_{(13)}$ на ~ 4.0 , 1.0 и 1.5 м. д., соответственно, а также сигналом атома $^{13}\text{C}_{(12)}$, который находится на ~ 3 м. д. в более сильном поле. Приведенные сдвиги, безусловно, связаны с различиями в электронном окружении указанных атомов, а они, в свою очередь, – с изменением планарности фрагмента ААВК. Изменение планарности ААВК фрагмента при введении в 11-положение метильной группы можно объяснить стереоэлектронными эффектами ее взаимодействия с π -электронами ароматического цикла А. Этот вывод хорошо согласуется с данными РСА 8-азастероидов [28] и результатами рассмотрения моделей Дрейдинга соединений **4a–d**, которое показывает, что вследствие изогнутости моле-кулярных остовов по связи $\text{N}_{(8)}\text{--C}_{(9)}$ группа 11-Ме находится в области анизотропии π -электронного облака цикла А.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов **1a,b** с ацилтиопирандионами **2a,b** приводит к ранее неизвестным 8-аза-17-тиа-*D*-гомогона-12,17а-дионам **4a–d**. Из 3,4-дигидроизохинолинов **1c,d** и ацилтиопирандионов **2a,b** продукты аннелирования с ангулярной группой 9-Ме не образуются, реакционные смеси осмоляются и исходных субстратов вернуть не удастся. Попытки получить соли **5** из 3,4-дигидроизохинолинов **1c,d** и ацилтиопирандионов **2a,b** остались безуспешными, что, вероятно, связано с лабильностью последних. Показано, что анионы ацилтиопирандионов **5An** существуют в виде равновесной смеси "енол-анионных таутомеров" $5\text{An}^9 - 5\text{An}^{12}$, вовлекающих в сферу таутомерии атомы водорода метиленовых(метильных) групп примыкающих к β, β' -трикарбонильному фрагменту. Из ацилтиопирандионов **2a,b** получены ^2H -изотопомеры **6a,b**, представляющие интерес для физико-химических и биологических исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках КВг. УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord M-400 в этаноле. Дифференцирование экспериментальных спектральных кривых осуществлялось с помощью математического аппарата, заложенного в программное обеспечение прибора. Масс-спектры производных **2a,b** и их изотопомеров **6a,b** измерены на хромато-масс-спектрометре HP 5890/5972 GC/MS (кварцевая капиллярная колонка HP 5MS $30 \text{ м} \times 0.25 \text{ мм} \times 0.25 \text{ мкм}$, газ-носитель гелий $0.7\text{--}1$ мкл/мин, температура испарителя 250 °С, температурная программа $40\text{--}300$ °С, 6 °С/мин), а азиастероидов **4b–d** – на масс-спектрометре высокого разрешения MicroMass MasSpec с прямым вводом образца, при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на радиоспектрометрах Bruker AC-200 (^1H – 200 и ^{13}C – 50 МГц) и Bruker DRX-500 (^1H – 500 и ^{13}C – 125 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ–метанол, $9 : 1$. Температуры плавления определены на нагревательном блоке Voetius.

Использованные в работе 3,4-дигидроизохинолины **1a–d** получены циклодегидратацией соответствующих фенетиламидов под действием ПФК (азометины **1a,b**) или хлороксида фосфора (азометины **1c,d**) в условиях реакции Бишлера–Напиральского [29]. 3-Ацилтиопиран-2,4-дионы **2a,b** получены ацилированием тиопирандиона **3** [30] ацетили- и пропионилхлоридами в присутствии пиридина, с последующей О,С-изомеризацией

Кляйзена–Хаазе [29] промежуточно образующихся енолацилатов под действием 4-диметиламинопиридина [31]. Поскольку 3-ацилтиопиран-3,4-дионы **2a,b** описаны только в патентной литературе [31], где нет подробностей синтеза и не указаны физико-химические характеристики, мы сочли целесообразным привести общую методику получения этих соединений и данные физико-химических методов исследования.

3-Ацил-6,6-диметилтетрагидро-2Н-тиопиран-2,4-дионы (2a,b) (общая методика). К 1.58 г (10 ммоль) тиопирандиона **3** в 40 мл сухого толуола при перемешивании добавляют 0.97 мл (12 ммоль) сухого пиридина и 11 ммоль хлорангидрида соответствующей кислоты, перемешивают 1 ч (контроль ТСХ, проявление раствором хлорного железа). Далее реакционную смесь промывают 1% раствором HCl, водой, раствором Na₂CO₃, сушат Na₂SO₄ и фильтруют. К фильтрату добавляют 0.25 г (2 ммоль) диметиламинопиридина, перемешивают без доступа влаги 6–8 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь экстрагируют 10% раствором NaOH до полного извлечения β-трикетона **2** (экстракт-1). Экстракт-1 подкисляют 10% раствором HCl и экстрагируют хлороформом (4 × 20 мл, экстракты-2). Объединенные экстракты-2 сушат Na₂SO₄, фильтруют, фильтрат упаривают на ротормном испарителе, остаток кристаллизуют из эфира.

3-Ацетил-6,6-диметилтетрагидро-2Н-тиопиран-2,4-дион (2a). Из 1.58 г (10 ммоль) тиопирандиона **3** [30] и 0.78 мл (11 ммоль) хлористого ацетила получают 1.32 г диона **2a** в виде кристаллов кремового цвета. Выход 66%, т. пл. 100 °С (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3450, 1630, 1560, 1545, 1450, 1420, 1395, 1370, 1325, 1295, 1260, 1240, 1205, 1160, 1130, 1115, 1045, 1030, 985, 935, 880. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 229.6 (4.02), 256.6 (4.05), 280.4 (4.07); λ_{min}, нм (lg ε): 240 (4.00), 267.3 (4.03). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.50 (6H, с, 6-CH₃); 2.58 (3H, с, 8-CH₃); 2.96 (2H, с, 2H-5); 18.40 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (Py-d₅), δ, м. д.: 27.616 (C-8); 29.348 (6-CH₃); 42.988 (C-6); 49.791 (C-5); 112.885 (C-3); 189.095 (C-2); 197.226 (C-4); 199.762 (C-7). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 202.05 [M+2]⁺ (5.8); 201.05 [M+1]⁺ (11.3); 200.05 [M]⁺ (100); 185.05 [M-15]⁺ (15.3); 172.10 (12.1); 167.10 (15.4); 158.05 (3.2); 157.05 (20.0); 153.05 (5.1); 151.05 (6.6); 145.05 (13.5); 144.05 (13.1); 126.00 (10.0); 125.10 (4.3); 115.95 (9.1); 110.95 (7.1); 100.95 (9.0); 99.00 (3.1); 98.00 (50.9); 89.00 (5.9); 24.65 (87.9); 85.00 (19.9); 84.00 (74.3); 83.00 (63.8); 76.95 (3.2); 74.95 (13.9); 73.95 (9.5); 70.95 (3.0); 69.95 (11.5); 68.95 (30.4); 66.95 (5.6); 60.95 (3.3); 58.90 (20.2); 57.90 (3.2); 57.00 (6.6); 56.00 (9.7); 55.00 (21.2); 53.00 (7.2); 45.00 (7.5); 44.00 (5.8); 43.00 (77.6); 42.10 (5.0). Найдено, %: C 53.79, 53.87; H 5.92, 5.85; S 16.12, 15.84. C₉H₁₂O₃S. Вычислено, %: C 53.98; H 6.04; S 16.01. M 200.26.

6,6-Диметил-3-пропионилтетрагидро-2Н-тиопиран-2,4-дион (2b). Из 1.58 г (10 ммоль) тиопирандиона **3** [30] и 0.96 мл (11 ммоль) хлористого пропионила получают 1.28 г пропионилтиопирандиона **2b** в виде бесцветных кристаллов. Выход 60%, т. пл. 53 °С (эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3450, 1630, 1580, 1560, 1450, 1420, 1395, 1370, 1310, 1270, 1260, 1140, 1130, 1085, 985, 940, 870. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 257.7 (4.09), 280.8 (4.10), 413.5 (2.51); λ_{min}, нм (lg ε): 205 (3.56), 270 (4.07), 365 (2.38). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.18 (3H, т, J = 7.0, 9-CH₃); 1.50 (6H, с, две 6-CH₃); 2.90 (2H, с, два H-5); 3.04 (2H, к, J = 7.0, два H-8); 18.54 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (Py-d₅), δ, м. д.: 8.852 (C₉); 29.301 (6-CH₃); 33.582 (C₈); 43.043 (C₆); 49.391 (C₅); 112.415 (C₃); 188.982 (C₂); 196.402 (C₄); 204.084 (C₇). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 216.10 [M+2]⁺ (5.77); 215.10 [M+1]⁺ (12.2); 214.10 [M]⁺ (98.9); 199.05 [M-15]⁺ (4.2); 186.05 (4.2); 185.05 (35.6); 182.10 (3.1); 181.10 (28.2); 180.10 (8.0); 172.00 (5.6); 171.10 (11.6); 165.10 (25.7); 158.95 (4.6); 157.95 (6.1); 156.95 (3.6); 153.05 (3.6); 140.00 (7.6); 138.00 (3.2); 130.00 (16.5); 125.00 (9.2); 124.00 (3.9); 116.95 (4.7); 111.95 (19.3); 110.95 (6.4); 101.95 (17.3); 100.95 (6.8); 99.00 (8.9); 98.00 (23.6); 97.00 (14.8); 89.00 (5.9); 86.90 (3.2); 83.00 (100); 76.95 (3.8); 74.95 (14.4); 73.95 (7.7); 70.95 (4.1); 69.95 (5.4); 68.95 (51.6); 66.95 (3.6); 60.95 (5.4); 58.90 (18.1); 57.90 (4.8); 57.00 (67.5); 56.00 (9.5); 55.00 (27.4); 53.00 (8.8); 51.00 (3.1); 45.00 (7.3); 44.00 (5.3); 43.00 (11.8); 42.10 (4.7). Найдено, %: C 55.87, 55.93; H 6.53, 6.46; S 14.82, 15.05. C₁₀H₁₄O₃S. Вычислено, %: C 56.05; H 6.59; S 14.96. M 214.28.

рац-16,16-Диметил-8-аза-17-тиа-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дионы (общая методика). Эквимольярную смесь 3,4-дигидроизохинолина **1a-d** и ацилтиопирандиона **2a,b** в ~3–5-кратном объеме спирта кипятят в токе аргона, следя за ходом реакции с помощью ТСХ. Для завершения процесса требуется от 15–24 ч. Затем реакционную смесь упаривают на треть исходного объема и выдерживают при 0–+5 °С. Выделившийся продукт **4** отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

рац-16,16-Диметил-8-аза-17-гиа-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (4а). Из 0.13 г (1 ммоль) изохинолина **1а** и 0.2 г (1 ммоль) диона **2а** получают 0.21 г продукта **4а** в виде бесцветных кристаллов. Выход 67%, т. пл. 227–230 °С (спирт). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2830, 1680, 1620, 1590, 1530, 1500, 1480, 1445, 1420, 1380, 1320, 1300, 1270, 1250, 1230, 1200, 1160, 1150, 1120, 1070, 1040, 1010, 985, 955, 905, 890, 880, 840, 800, 760. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 273.80 (4.25), 315.30 (4.35); λ_{min} , нм ($\lg \epsilon$): 236.45 (3.77), 288.80 (4.06). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.48 (3H, с, 16- CH_3); 1.52 (3H, с, 16- CH_3); 2.70 (1H, д, д, $J_1 = 15.0$, $J_2 = 15.5$, 11- H_B); 2.90 (1H, д, д, $J_1 = 15.5$, $J_2 = 4.0$, 11- H_A); 2.98 (2H, с, два 15-H), 3.02 (2H, м, два 6-H); 3.50 (1H, м, 7- H_a); 4.20 (1H, т. т, $J_1 = 13.0$, $J_{2,3} = 4.0$, 7- H_c); 5.94 (1H, д, д, $J = 15.0$, $J = 4.0$, 9- H_X); 7.20 (4H, м, 1-, 2-, 3-, 4-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.40 (16- CH_3), 29.62 (16- CH_3), 30.14 ($\text{C}_{(6)}$), 42.79 ($\text{C}_{(11)}$), 43.30 ($\text{C}_{(16)}$), 45.94 ($\text{C}_{(15)}$), 46.68 ($\text{C}_{(7)}$), 57.59 ($\text{C}_{(9)}$), 107.98 ($\text{C}_{(13)}$), 127.03 ($\text{C}_{(4)}$), 128.33 ($\text{C}_{(1)}$), 128.46 ($\text{C}_{(3)}$), 129.04 ($\text{C}_{(2)}$), 132.06 ($\text{C}_{(10)}$), 136.11 ($\text{C}_{(5)}$), 170.55 ($\text{C}_{(14)}$), 189.89 ($\text{C}_{(17a)}$), 194.49 ($\text{C}_{(12)}$). Найдено, %: С 69.09, 68.92; Н 6.05, 6.20; N 4.38, 4.434; S 10.12, 10.36. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 68.98; Н 6.11; N 4.47; S 10.23. М 313.40.

рац-16,16-Диметил-2,3-диметокси-8-аза-17-гиа-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (4б). Из 0.19 г (1 ммоль) изохинолина **1б** и 0.2 г (1 ммоль) диона **2а** получают 0.264 г продукта **4б** в виде бесцветных кристаллов. Выход 70.7%, т. пл. 259–261 °С (спирт). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2830, 1680, 1620, 1600, 1525, 1510, 1455, 1420, 1380, 1340, 1310, 1265, 1230, 1210, 1150, 1120, 1065, 1055, 1020, 990, 960, 870, 835, 780. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 202.4 (4.73), 230.6 (4.14), 275.00 (4.25), 315.30 (4.29); λ_{min} , нм ($\lg \epsilon$): 225.05 (4.40), 246.75 (3.90), 292.95 (4.14). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.48 (3H, с, 16- CH_3); 1.52 (3H, с, 16- CH_3); 2.65 (1H, д, д, $J = 15.0$, $J = 15.5$, 11- H_B); 2.86 (1H, д, д, $J = 15.5$, $J = 3.5$, 11- H_A); 2.89 (1H, м, 6- H_c); 2.96 (2H, с, два 15-H); 3.05 (1H, м, 6- H_a); 3.42 (1H, т. т, $J = 11$, $J = 3.6$, 7- H_c); 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.88 (3H, с, OCH_3); 4.20 (1H, т. т, $J = 13$, $J = 4$, 7- H_c); 4.85 (1H, д, д, $J = 15.1$, $J = 3.5$, 9- H_X); 6.63 (1H, с, 4-H); 6.68 (1H, с, 1-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.38 (16- CH_3); 29.68 (16- CH_3); 29.80 ($\text{C}_{(6)}$); 43.31 ($\text{C}_{(16)}$); 43.32 ($\text{C}_{(11)}$); 45.86 ($\text{C}_{(15)}$); 46.72 ($\text{C}_{(7)}$); 56.30 (3- OCH_3); 56.46 (2- OCH_3); 57.85 ($\text{C}_{(9)}$); 107.95 ($\text{C}_{(13)}$); 110.07 ($\text{C}_{(4)}$); 111.95 ($\text{C}_{(1)}$); 124.83 ($\text{C}_{(10)}$); 128.40 ($\text{C}_{(5)}$); 149.40 ($\text{C}_{(3)}$); 149.79 ($\text{C}_{(2)}$); 170.38 ($\text{C}_{(14)}$); 189.79 ($\text{C}_{(17a)}$); 194.72 ($\text{C}_{(12)}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 375 $[\text{M}+2]^+$ (8.4), 374 $[\text{M}+1]^+$ (25.1), 373 $[\text{M}]^+$ (100), $[\text{M}-1]^+$ 372 (13.3), 359 (7.2), 358 $[\text{M}-15]^+$ (27.4), 346 (9.1), 345 (40.8), 341 (12.5), 340 (45.5), 331 (12.5), 330 (33.0), 313 (8.5), 312 (16.5), 302 (11.5), 299 (14.8), 298 (39.5), 284 (12.3), 271 (18.8), 270 (24.5), 256 (6.3), 243 (17.9), 242 (16.5), 204 (8.3), 192 (8.1), 191 (13.7), 190 (30.0), 188 (10.5), 177 (8.1), 176 (12.3), 146 (8.5), 115 (5.0), 107 (7.5), 91 (5.5), 77 (9.5), 59 (8.5). Найдено: m/z 373.133661 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено: М 373.134780.

рац-11,16,16-Триметил-8-аза-17-гиа-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (4с). Из 0.13 г (1 ммоль) изохинолина **1а** и 0.21 г (1 ммоль) диона **2б** получают 0.25 г продукта **4с** в виде бесцветных кристаллов. Выход 77%, т. пл. 223–225 °С (спирт). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2830, 1680, 1600, 1530, 1505, 1475, 1450, 1380, 1360, 1320, 1300, 1270, 1265, 1240, 1200, 1150, 1130, 1110, 1060, 1030, 1010, 990, 970, 940, 885, 835, 800, 760. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 273.25 (4.26), 315.00 (3.36); λ_{min} , нм ($\lg \epsilon$): 237.35 (3.82), 288.55 (4.06). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.82 (3H, д, 11- CH_3); 1.48 (3H, с, 16- CH_3); 1.52 (3H, с, 16- CH_3); 2.68 (1H, м, 11-H); 3.02 (4H, м, два 11- H_B , два 6-H); 3.40 (1H, м, 7- H_a); 4.32 (1H, м, 7- H_c); 5.04 (1H, д, $J = 2.7$, 9- H_a); 7.26 (4H, м, 1-, 2-, 3-, 4-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 9.46 (11- CH_3), 29.39 (16- CH_3), 29.63 (16- CH_3), 30.09 ($\text{C}_{(6)}$), 43.24 ($\text{C}_{(16)}$), 46.79 ($\text{C}_{(15)}$), 47.61 ($\text{C}_{(7)}$), 49.51 ($\text{C}_{(11)}$), 61.68 ($\text{C}_{(9)}$), 109.46 ($\text{C}_{(13)}$), 125.53 ($\text{C}_{(3)}$), 126.78 ($\text{C}_{(4)}$), 129.29 ($\text{C}_{(1)}$), 129.10 ($\text{C}_{(2)}$), 134.76 ($\text{C}_{(10)}$), 135.24 ($\text{C}_{(5)}$), 171.40 ($\text{C}_{(14)}$), 188.79 ($\text{C}_{(17a)}$), 189.94 ($\text{C}_{(12)}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329 $[\text{M}+2]^+$ (9.8), 328 $[\text{M}+1]^+$ (31.9), 327 $[\text{M}]^+$ (100), 326 $[\text{M}-1]^+$ (9.0), 325 $[\text{M}-2]^+$ (5.5), 313 (11.6), 312 $[\text{M}-15]^+$ (41.5), 299 (19.5), 298 (6.0), 296 (6.5), 295 (12.0), 294 (48.9), 285 (9.5), 284 (24.7), 278 (7.0), 267 (6.1), 266 (12.0), 253 (11.5), 252 (29.1), 238 (8.5), 225 (7.8), 224 (12.6), 209 (5.8), 210 (7.6), 197 (13.1), 196 (20.5), 182 (10.2), 181 (8.6), 132 (26.5), 131 (10.1), 130 (35.9), 129 (8.9), 128 (12), 117 (11.9), 116 (8.6), 115 (15.8), 108 (9.8), 106 (5.5), 105 (6.4), 103 (7.4), 91 (9.2), 77 (12.8), 59 (8.5). Найдено: m/z 327.129547 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено: М 327.129301.

рац-11,16,16-Триметил-2,3-диметокси-8-аза-17-гиа-D-гомогона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (4д). Из 0.19 г (1 ммоль) изохинолина **1б** и 0.21 г (1 ммоль) диона **2б** получают 0.29 г продукта **4с** в виде бесцветных кристаллов. Выход 72%, т. пл. 268–270 °С (спирт). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2830, 1685, 1660, 1620, 1600, 1520, 1460, 1450, 1380, 1360, 1340, 1320, 1310, 1270, 1235, 1210, 1155, 1130, 1110, 1085, 1040, 1025, 995, 940, 880, 825, 795. УФ

спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 202.35 (4.55), 231.45 (4.09), 275.00 (4.18), 314.40 (4.22); λ_{\min} , нм (lg ϵ): 222.05 (4.05), 247.05 (3.85), 290.00 (4.09). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.8 (3H, д, $J = 7$, 11- CH_3); 1.47 (3H, с, 16- CH_3); 1.51 (3H, с, 16- CH_3); 2.62 (1H, м, 11- H_a); 2.86 (1H, д, д, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 2.8$, 11- H_a); 2.96 (4H, м, два 6-Н, два 15-Н); 3.34 (1H, д. д. д, $J_{1,2} = 12.4$, $J_3 = 2.3$, 7- H_a); 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 4.30 (1H, т. т, $J_1 = 12.4$, $J_{2,3} = 2.3$, 7- H_e); 4.96 (1H, д, 9- H_a); 6.58 (1H, с, 4-Н); 6.67 (1H, с, 1-Н). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 9.51 (11- CH_3), 29.41 (16- CH_3), 29.59 (16- CH_3), 29.75 ($\text{C}_{(6)}$), 43.36 ($\text{C}_{(16)}$), 45.02 ($\text{C}_{(15)}$), 47.52 ($\text{C}_{(11)}$), 47.68 ($\text{C}_{(7)}$), 56.51 (2- OCH_3), 56.34 (3- OCH_3), 61.87 ($\text{C}_{(9)}$), 109.54 ($\text{C}_{(13)}$), 110.29 ($\text{C}_{(4)}$), 112.32 ($\text{C}_{(1)}$), 126.78 ($\text{C}_{(10)}$), 127.44 ($\text{C}_{(5)}$), 149.57 ($\text{C}_{(2)}$), 149.57 ($\text{C}_{(3)}$), 174.41 ($\text{C}_{(14)}$), 189.18 ($\text{C}_{(17a)}$), 190.41 ($\text{C}_{(12)}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 $[\text{M}+2]^+$ (8.0), 388 $[\text{M}+1]^+$ (26.5), 387 $[\text{M}]^+$ (100), 386 $[\text{M}-1]^+$ (13.0), 373 $[\text{M}-2]^+$ (6.8), 372 $[\text{M}-15]^+$ (26.8), 359 (8.7), 355 (7.2), 354 (26.5), 350 (8.5), 349 (24.5), 326 (7.2), 312 (11.5), 285 (6.0), 284 (9.0), 270 (5.1), 266 (5.0), 242 (6.2), 192 (13.1), 191 (24.8), 190 (18.8), 177 (8.5), 176 (13.0), 107 (5.8). Найдено: m/z 387.147285 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено: М 387.147058.

[5,5,8,8,8-(5) ^2H]-3-Ацетил-6,6-диметилтетрагидро-2Н-тиопиран-2,4-дион (6a).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.50 (6H, с, 6- CH_3); 18.6 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.348 (две CH_3); 42.988 ($\text{C}_{(6)}$); 112.885 ($\text{C}_{(3)}$); 189.095 ($\text{C}_{(2)}$); 197.226 ($\text{C}_{(4)}$); 199.762 ($\text{C}_{(7)}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 206.20 $[\text{M}+1]^+$ (13.2); 295.20 $[\text{M}]^+$ (80.9); 204.20 $[\text{M}-1]^+$ (64.8); 203.15 (16.6); 190.05 $[\text{M}-15]^+$ (10.1); 189.05 (8.4); 177.10 (8.9); 176.10 (7.1); 171.10 (8.5); 179.10 (7.8); 162.05 (16.3); 161.05 (13.6); 148.05 (14.02); 147.05 (18.5); 146.05 (9.0); 131.00 (7.4); 130.00 (7.4); 118.95 (9.5); 117.95 (5.3); 113.95 (5.4); 103.05 (44.4); 102.05 (41.3); 101.05 (12.6); 92.00 (5.1); 91.00 (30.1); 90.00 (15.9); 89.00 (9.6); 88.00 (18.6); 87.00 (82.4); 86.00 (44.6); 85.00 (18.9); 84.00 (84.3); 83.00 (17.4); 74.95 (30.8); 73.95 (23.1); 72.95 (6.1); 69.95 (16.4); 68.95 (42.2); 67.95 (5.7); 60.95 (5.2); 59.95 (6.0); 58.90 (39.5); 58.00 (20.2); 57.00 (21.3); 56.00 (14.1); 55.00 (5.6); 54.00 (6.0); 47.00 (5.1); 46.00 (100); 45.00 (69.5); 44.00 (23.4); 43.00 (14.4); 42.00 (12.7).

[5,5,8,8-(4) ^2H]-6,6-Диметил-3-пропионилтетрагидро-2Н-тиопиран-2,4-дион (6b).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.18 (3H, с, 9- H_3); 1.50 (6H, с, две 6- CH_3); 18.95 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 8.852 ($\text{C}_{(9)}$); 29.301 (две 6- CH_3); 43.043 ($\text{C}_{(6)}$); 112.415 ($\text{C}_{(3)}$); 188.982 ($\text{C}_{(2)}$); 196.402 ($\text{C}_{(4)}$); 204.084 ($\text{C}_{(7)}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219.10 $[\text{M}+1]^+$ (13.0); 218.10 $[\text{M}]^+$ (45.6); 217.10 $[\text{M}-1]^+$ (37.1); 216.10 (7.0); 188.05 (11.6); 187.05 (22.2); 186.05 (6.4); 184.15 (12.5); 183.10 (11.6); 182.10 (5.6); 175.10 (6.5); 174.00 (8.1); 168.10 (9.3); 167.10 (12.3); 159.95 (5.8); 143.05 (5.0); 132.00 (11.7); 131.00 (10.5); 127.00 (5.7); 126.00 (6.5); 115.95 (9.5); 114.95 (14.9); 113.95 (7.7); 112.95 (6.0); 103.95 (14.3); 102.95 (15.9); 101.95 (8.4); 100.95 (10.7); 100.00 (21.3); 99.00 (24.0); 98.00 (12.5); 91.00 (7.0); 88.00 (6.2); 87.00 (11.7); 86.00 (12.3); 85.00 (24.4); 84.00 (100); 83.00 (24.8); 74.95 (22.2); 73.95 (13.5); 72.95 (5.2); 71.95 (5.1); 70.95 (8.6); 69.95 (20.4); 68.95 (82.4); 67.95 (7.7); 60.95 (8.4); 59.95 (8.2); 59.00 (88.7); 58.00 (68.8); 57.00 (33.9); 56.00 (26.5); 55.00 (12.6); 54.00 (9.2); 53.00 (7.3); 46.00 (6.0); 45.00 (20.1); 44.00 (17.7); 43.00 (24.5); 42.00 (19.8).

Авторы выражают искреннюю благодарность академику Афанасию Андреевичу Ахрему за внимание к проводимым исследованиям и полезные замечания при обсуждении экспериментальных данных и теоретических изысканий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li Xun, S. M. Singh, F. Labrie, *J. Med. Chem.*, **38**, 1158 (1995).
2. M. Lourdasamy, J. Cote, S. Laplante, F. Labrie, S. M. Singh, *Bioorg. Med. Chem.*, **5**, 305 (1997).
3. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН БССР. Сер. хім. навук*, № 6, 81 (1982).
4. А. А. Ахрем, Б. Б. Кузьмицкий, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, Ю. Л. Журавков, *Химия и биология иммунорегуляторов*, Зинатне, Рига, 1985, 265.
5. Н. А. Конопля, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН Беларусі, Сер. хім. навук*, № 3, 91 (1994).

6. Б. Б. Кузьмицкий, И. Г. Дадьков, Ю. Л. Журавков, Н. А. Конопля, Г. С. Любин, А. Е. Машкович, В. М. Насек, О. В. Гулякевич, В. Н. Пшеничный, В. А. Хрипач, *Весті АН БССР, Сер. хім. навук*, № 1, 64 (1989).
7. Г. С. Любин, И. Г. Дадьков, О. В. Гулякевич, Б. Б. Кузьмицкий, *Весті АН БССР. Сер. хім. навук*, № 2, 93 (1990).
8. Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, А. А. Ахрем, *Успехи химии*, **53**, 1014 (1984).
9. В. Н. Пшеничный, О. Ф. Лахвич, В. А. Хрипач, *Весті АН БССР. Сер. хім. навук*, № 5, 70 (1991).
10. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, В. Н. Пшеничный, *ЖОрХ*, **15**, 1396 (1979).
11. M. V. Budnikova, D. V. Rubinov, L. G. Lis, A. L. Mikhal'chuk, *Mendeleev Commun.*, **5**, 208 (1999).
12. M. von Strandtmann, M. P. Cohen, J. Shavel, Jr., *J. Org. Chem.*, **31**, 797 (1966).
13. А. А. Ахрем, А. М. Моисенков, В. А. Криворучко, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1302 (1973).
14. М. В. Будникова, Т. А. Желдакова, Д. Б. Рубинов, А. Л. Михальчук, *ЖОрХ*, **37**, 306 (2001).
15. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Ю. В. Шкляев, В. С. Шкляев, А. А. Ахрем, *ХГС*, 681 (1998).
16. М. В. Будникова, А. Л. Михальчук, Д. Б. Рубинов, *ХГС*, 265 (2004).
17. Г. Беккер, *Введение в электронную теорию органических реакций*, пер. с нем. В. М. Потапова, Мир, Москва, 1977, 658.
18. В. И. Минкин, Л. П. Олехнович, Ю. А. Жданов, *Молекулярный дизайн таутомерных систем*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов, 1977, 272.
19. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, А. А. Зенюк, А. В. Корчик, Л. Г. Лис, В. А. Хрипач, Л. И. Ухова, А. А. Ахрем, *ДАН*, **317**, 1397 (1991).
20. K. H. Grellman, J. S. Stephan, *210-th ACS Div. Phys. Chem. Nat. Meet., Chicago, Ill., Aug. 20-24, 1995*: Abstr. – Washington (D.C.).
21. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Д. Б. Рубинов, А. А. Ахрем, *ХГС*, 374 (1993).
22. *Азометины. Строение, свойства, применение*, Изд. Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 1967, 293.
23. О. А. Реутов, И. П. Белецкая, К. П. Бутин, *CN-Кислоты*, Наука, Москва, 1980, 247.
24. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич (ВУ); Заявка на патент РБ а 19990626, Афіцыйны бюлетэнь. Вынаходніцтвы, карыстныя мадэлі, прамысловыя ўзоры, № 4, 36 (2000).
25. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич (ВУ); Заявка на патент РБ а 19990627, Афіцыйны бюлетэнь. Вынаходніцтвы, карыстныя мадэлі, прамысловыя ўзоры, № 4, 36 (2000).
26. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Д. Б. Рубинов, И. Л. Рубинова, *ЖОрХ*, **34**, 956 (1998).
27. А. А. Ахрем, Н. А. Борисевич, А. А. Говорова, О. В. Гулякевич, А. С. Ляхов, А. Л. Михальчук, И. В. Скорняков, Г. Б. Толсторожев, *Журн. природн. соед.*, **69**, 303 (2001).
28. O. V. Gulyakevich, I. L. Rubinova, D. V. Rubinov, A. A. Govorova, A. S. Lyakhov, and A. L. Mikhal'chuk, *Mendeleev Commun.*, 208 (1999).
29. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, 528.
30. K. Schweiger, *Monatsh. Chem.*, **113**, 1283 (1982).
31. H.-J. Wroblowsky, J. Stetter, L. Eue, R. R. Schmidt, H.-J. Santel, DE Pat. 3421351; *Chem. Abstr.*, **105**, 42651 (1986).

Институт биоорганической химии
НАН Беларуси, Минск 220141
e-mail: rubinov@ns.iboch.ac.by

Поступило в редакцию 06.07.2001
После доработки 04.04.2002