

УДК 547.834

УСПЕХИ ХИМИИ $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИНОВ

Яхонтов Л. Н.

Рассмотрены этапы развития химии пиперидинов с экранированным атомом азота и практическое значение этого класса соединений. Обобщены опубликованные в литературе методы синтеза 2,2,6,6-тетраалкилпиперидинов, их химические свойства и превращения: процессы, происходящие без наращивания углеродного скелета, конденсации с возникновением новых C—C-связей, реакции с изменением гетероциклического остова молекул. Проанализированы особенности стереохимии и, в частности, конформации 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов.

Библиография — 174 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1304
II. Этапы развития химии $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -тетразамещенных пиперидинов	1304
III. Методы построения $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -тетразамещенных пиперидиновых систем	1307
IV. Химические превращения $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -тетразамещенных пиперидинов	1309
V. Особенности конформации экранированных пиперидиновых соединений	1321

I. ВВЕДЕНИЕ

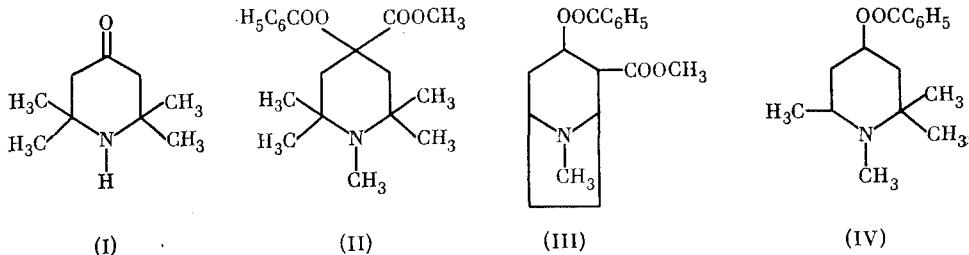
Введение в α - и α' -положения к атому азота в N-гетероциклических системах различного рода заместителей приводит к существенному изменению химических свойств соединений. Рассмотрение подобного рода эффектов для N-гетероароматических веществ было проведено нами ранее [1] на примере 2,6-дизамещенных пиридинов.

В отличие от гетероароматических производных, где важную роль во влиянии α, α' -заместителей играют различные электромерные эффекты, как передающиеся по связям, так и «эффекты поля», для гетеропарафинов типа $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ (2,2,6,6)-тетразамещенных пиперидинов на первый план выступают стерические эффекты, связанные с экранированием гетероциклического атома азота. К сожалению, теоретических работ по этой проблеме явно недостаточно, а обзоры, посвященные синтезу и химическим превращениям 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов, вообще отсутствуют. Исключение составляют только обстоятельные обзорные статьи и монографии по иминоксильным радикалам типа 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила [2–17].

II. ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ХИМИИ $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИНОВ

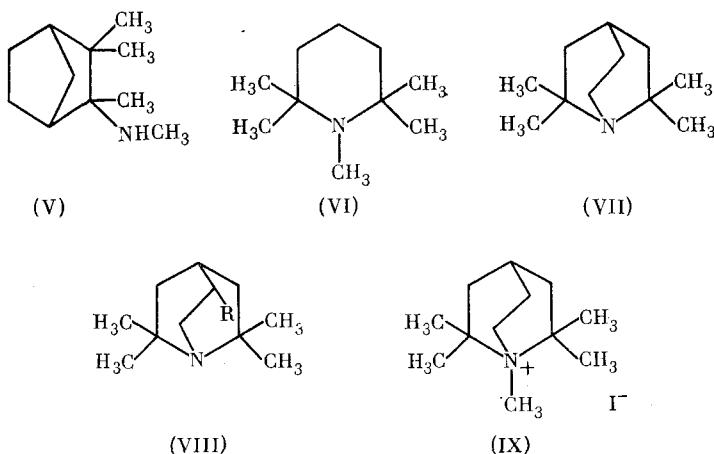
Исследования 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов, имеющих экранированный гетероциклический атом азота, начались более 100 лет назад, когда из продуктов взаимодействия ацетона с аммиаком был выделен триацетонамин и установлено его строение, как 2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4 (I) [18, 19]. Длительное время изучение этого ряда соединений сводилось к получению производных (I) по карбонильной группе и азоту пиперидинового цикла. Данные о местно-анестезирующей активности α -эукаина (II) — производного 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидина, являющегося более дешевым, менее токсичным и более устойчивым к кипчанию аналогом кокаина (III), — были единственным сообщением о биологических свойствах этого типа веществ [20]. Однако в связи с высоким местным раздражающим действием

(II), он вскоре был вытеснен из медицинской практики β -эукаином (IV), лишенным этого недостатка.



Новый этап в изучении 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов начинается в 1950-х гг. в связи с поисками ганглиоблокаторов. К этому времени было установлено, что в отличие от широко применяемых в медицине ганглиоблокирующих четвертичных аммониевых соединений, плохо всасывающихся из желудочно-кишечного тракта, и вторичных аминов с экранированным азотом типа камфония (V), оказывающих побочное центральное действие (угнетение ЦНС, трепор), незамещенный в положении 1 и 1-алкил-2,2,6,6-тетраметилпиперидины, проявляющие высокую ганглиоблокирующую активность, хорошо всасываются при пероральном применении и лишены побочных эффектов на центральную нервную систему [21]. Наиболее активным из этой группы соединений оказался 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин (VI), который под названиями пемпидин, пирилен, генориол, перолизен и др. вошел в медицинскую практику и используется до настоящего времени в качестве эффективного ганглиоблокатора [22–24].

Изучение многочисленных аналогов (VI) [25–35] показало, что для ганглиоблокирующей активности этого типа соединений более важным фактором является стерическая затрудненность атома азота, чем изменения в структуре гетероцикла. Увеличение объема заместителя у азота снижает активность. Введение двойной связи в цикл не влияет на активность, но уменьшает продолжительность действия и увеличивает токсичность [27–29].



Ганглиоблокирующие и седативные свойства проявил также триацетонамин (I) [36–38], получивший в Болгарии название темпидон. Дальнейшие исследования по поиску более активных, чем пирилен (VI), ганглиоблокаторов привели к разработке новых методов получения 2,2,6,6-тетраметилпиперидинов [28, 39–41], а затем и к созданию хинуклидинового аналога (VI) – лекарственному препаратуре темехин

(VII) [42]. Последний обладает в три раза более высокой избирательной активностью, чем пирилен (VI), в отношении *m*-холинореактивных вегетативных ганглиев, мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочков, не влияя на *n*-холинореактивные системы скелетных мышц. Темехин характеризуется значительной широтой терапевтического действия, выпускается химико-фармацевтической промышленностью СССР и применяется в медицине в качестве ганглиоблокирующего и гипотензивного средства [43]. Дополнительное введение в молекулу темехина 8-метильной группы (VIII), $R=CH_3$, несколько усилило токсичность препарата при сохранении его активности. Удлинение 8-алкильной цепи или переход к 8-функциональным замещенным (VII) приводил к дальнейшему повышению токсичности с одновременным снижением ганглиоблокирующего эффекта [44–46]. В другом направлении изменяется активность препарата при кватернизации узлового атома азота. Иодометилат 2,2,6,6-тетраметилхинуклидина (IX), получивший название имехин [47], также производится химико-фармацевтической промышленностью СССР и используется в практической медицине для искусственной гипотонии при хирургических операциях, при отеках легких и головного мозга, стойкой гипертонии, связанной с почечной недостаточностью, для предупреждения и купирования гипертонических кризов. Во всех случаях имехин проявляет себя как более сильное, легче управляемое, менее токсичное и более удобное для практического использования лекарственное средство, чем применяемый для этих целей за рубежом препарат иной химической структуры – арфонад [43].

Организация производства сначала пирилена, а затем темехина и имехина, синтез которых основан на использовании триацетонамина (I), создала реальную промышленную сырьевую базу для получения различных производных 2,2,6,6-тетраметилпиперидина.

Новый импульс развитию химии 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов дали исследования и практическое использование иминоксильных радикалов [2–17]. 2,2,6,6-Тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксид (X) – иминоксильный радикал на основе триацетонамина, стабильность которого обусловливается стерическими факторами, был впервые получен в чистом виде в 1962 г. [48]. Вслед за этим появляются многочисленные работы по изучению различных методов синтеза 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксидов и их превращений, как связанных с участием свободнорадикальной функции, так и не затрагивающих неспаренный электрон. Иминоксильные радикалы 2,2,6,6-тетраметилпиперидинового ряда находят широкое применение при решении ряда теоретических и прикладных задач экспериментальной биофизики, химии высокомолекулярных соединений, аналитической и судебной химии, биохимии и молекулярной биологии (спиновые метки и зонды, парамагнитные ингибиторы и стабилизаторы), приборостроения (квантовые генераторы, источники тока, магнитометры, дозиметры) и т. д. Наличие достаточно обстоятельных обзоров и монографий по химии и применению парамагнитных 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидин-1-оксидов [2–17] позволяет ограничить настоящий обзор рассмотрением в основном только парамагнитных 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов, которые в ряде случаев используются в качестве исходных продуктов для получения стабильных иминоксильных радикалов.

На современном этапе химии 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов продолжается достаточно интенсивное развитие всех отмеченных выше исторически сложившихся направлений в этой области. Исследование теоретических и препаративных проблем химии 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов сосредоточены в последние годы на выявлении особенностей конформации пространственно затрудненных пиперидинов, определении вклада аксиальных и экваториальных α -метильных групп в стереохимию других заместителей [49–51], величин ионизационных потенциалов фотохимических превращений веществ [52–54] и др.

Наряду с обширными работами по нитроксильным радикалам получены и вызывают интерес также 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-тиилы

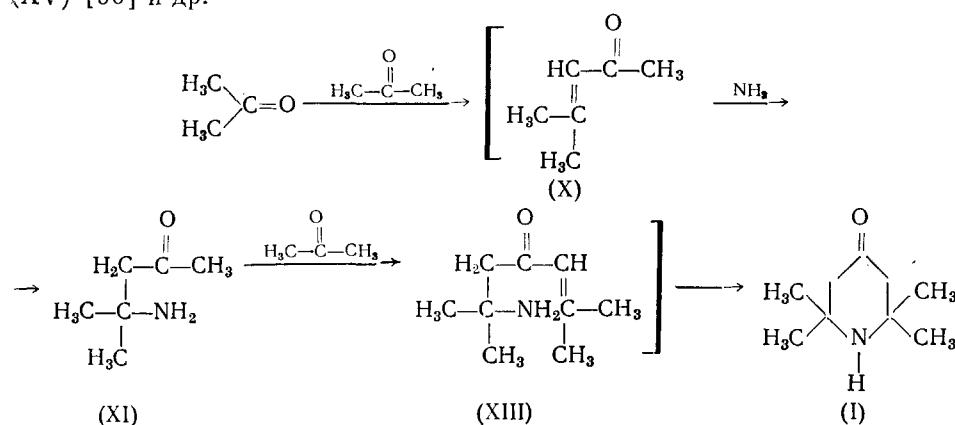
[55], 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-нитрены [56] и 2,2,6,6-тетраметил-пиперидил-1 радикалы [57].

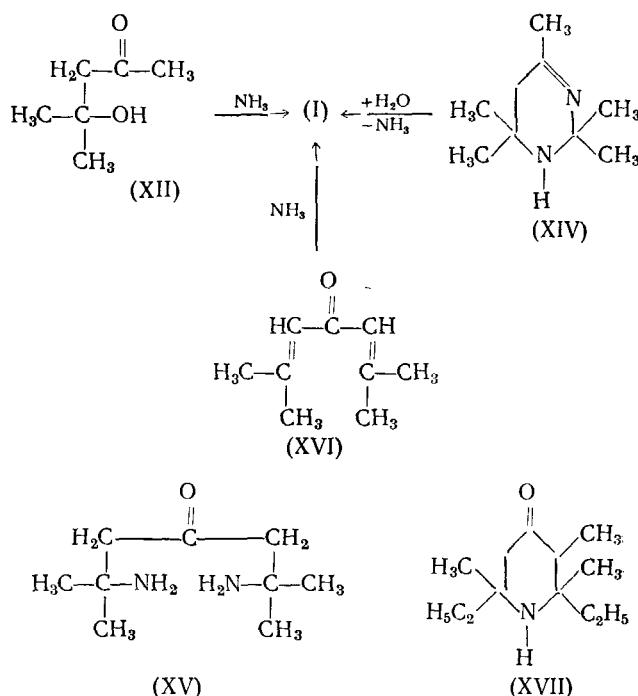
Продолжается интенсивный поиск новых биологически активных 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов [53, 54, 58–66], развиваются работы по использованию этого класса соединений для создания полимерных материалов [67–72].

III. МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -ТЕТРАЗЕМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИНОВЫХ СИСТЕМ

При рассмотрении разработанных к настоящему времени методов замыкания 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидиновых циклов следует отметить, что основное внимание было уделено построению 2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4 (триацетонамина) (I). Подавляющее большинство известных сейчас 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов были синтезированы на основе триацетонамина (I). По разработанному еще в 1874 г. методу [18] для приготовления (I) аммиак пропускали в ацетон при нагревании [19, 73]. В дальнейшем процесс стали вести при комнатной температуре, а для лучшего поглощения аммиака и связывания образующейся в ходе реакции воды стали добавлять к реакционной массе хлористый кальций [74–76]. Разработаны различные варианты проведения процесса. С многократным дробным пропусканием аммиака в смесь ацетона и хлористого кальция с учетом количества аммиака [40, 77] и последующей четырехдневной выдержкой реакционной массы при 20° [28, 40, 78] или кипячением ее в течение шести часов [79]. Предложена специальная аппаратура для проведения реакции, предусматривающая периодическое отделение раствора хлористого кальция [80, 81], показано каталитическое влияние на этот процесс ряда протонных и льюисовских кислот [82–84]. Описано применение в реакции сжиженного аммиака или предварительно приготовленного аммиаката хлористого кальция [85]. Однако во всех случаях реакция идет неоднозначно [78] и выход триацетонамина (I) на взятый ацетон составляет около 30%.

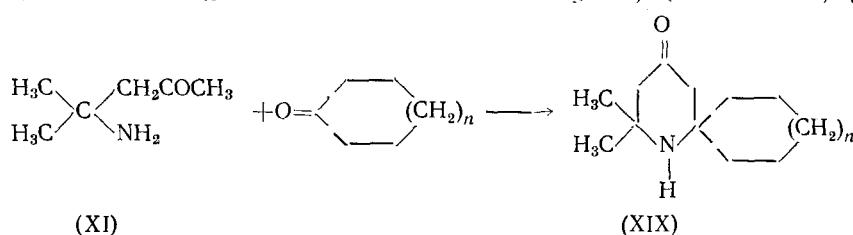
Взаимодействие ацетона с амиаком протекает, по-видимому, через образование окиси мезитила (X) и диацетонамина (XI) [86], причем (XI) является главным продуктом реакции при комнатной температуре [87]. В качестве побочных продуктов при синтезе триацетонамина (I) зарегистрированы диацетоновый спирт (XII) [77], диацетонамин (XI) [74, 77, 88], окись мезетила (X) [77], ацетонин (2,2,4,4,6-пентаметил-2,3,4,5-тетрагидропиримидин) (XIV) [77, 78, 87, 89], триацетондиамин (XV) [90] и др.



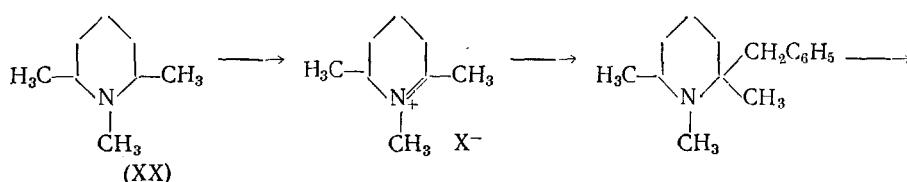


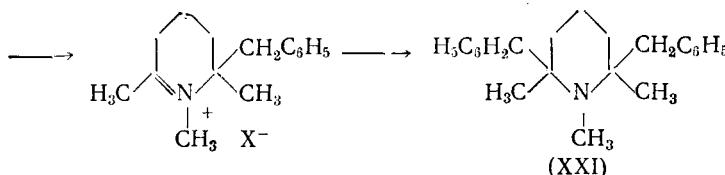
Триацетонамин (I) может быть получен также из форона (XVI) и аммиака [73, 91, 92], из ацетонина (XIV) и воды в присутствии хлористого кальция [78] и из диацетонового спирта (XII) путем катализитической конденсации с аммиаком [78]. Несмотря на то что выходы триацетонамина (I) в последних реакциях несколько выше (от 48 до 68%), меньшая доступность исходных соединений не позволяет отдать предпочтения указанным методам в синтезе (I) по сравнению с классическим способом конденсации ацетона с аммиаком.

Аналогичная реакция конденсации метилэтилкетона с аммиаком использована для получения 2,3,6- trimетил-2,6-диэтилпиперидона-4 (XVII) [93]. При взаимодействии диацетонамина (XI) с циклопентаноном (XVIII), $n=0$, и циклогексаноном (XVIII), $n=1$, были синтезированы с выходами 20 и 54% соответственно вещества (XIX) ($n=0$ и $n=1$) [78].



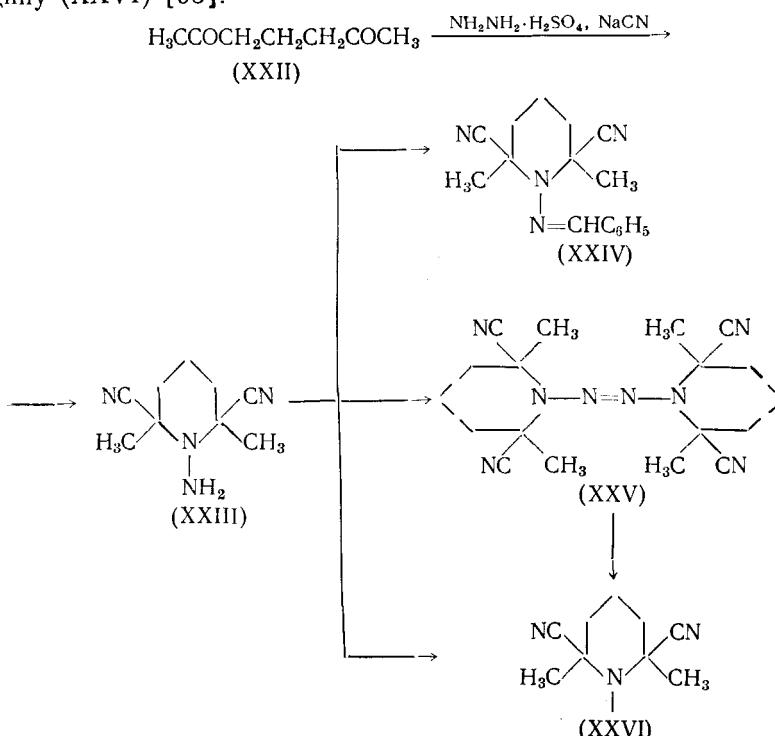
Оригинальный метод перехода от 1,2,6- trimетилпиперидина (XX) к 1,2,6- trimетил-2,6-дibenзилпиперидину (XXI) заключается в двукратном повторении реакций окисления пиперидинового соединения ацетатом ртути в соответствующие Δ' -дегидропроизводные с выходами порядка 66–67% и последующего присоединения по двойной связи бензилмагнийбромида с выходами 95–96% по схеме [94]:





К сожалению, аналогичные реакции с использованием алкилмагнийгагогенидов не дали положительных результатов [94].

Описана реакция гептандиона-2,6 (XXII) с гидразинсульфатом и цианистым натрием, в результате которой образуется 1-амино-2,6-дициано-2,6-диметилпиперидин (XXIII). Последний с бензальдегидом дает бензилиденовое производное (XXIV), а при окислении перманганатом калия превращается в тетразен (XXV). Расщепление тетразена (XXV) бромистоводородной кислотой и обработка N-аминосоединения (XXIII) нитритом натрия в кислой среде привели к 2,6-диметил-2,6-дицианопиперидину (XXVI) [95].



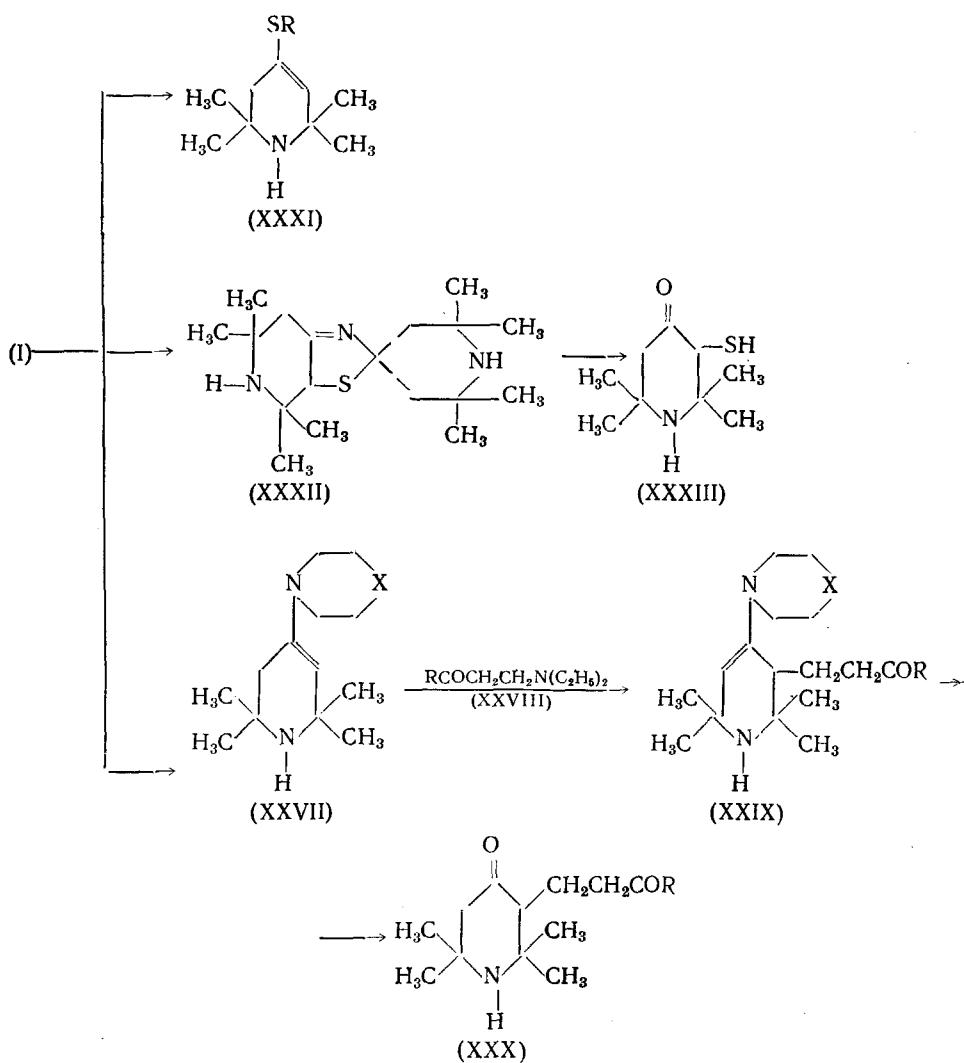
IV. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИНОВ

Большое значение для развития химии 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидина имело разностороннее изучение реакционной способности триацетонамина (I).

1. Реакции без наращивания углеродного скелета

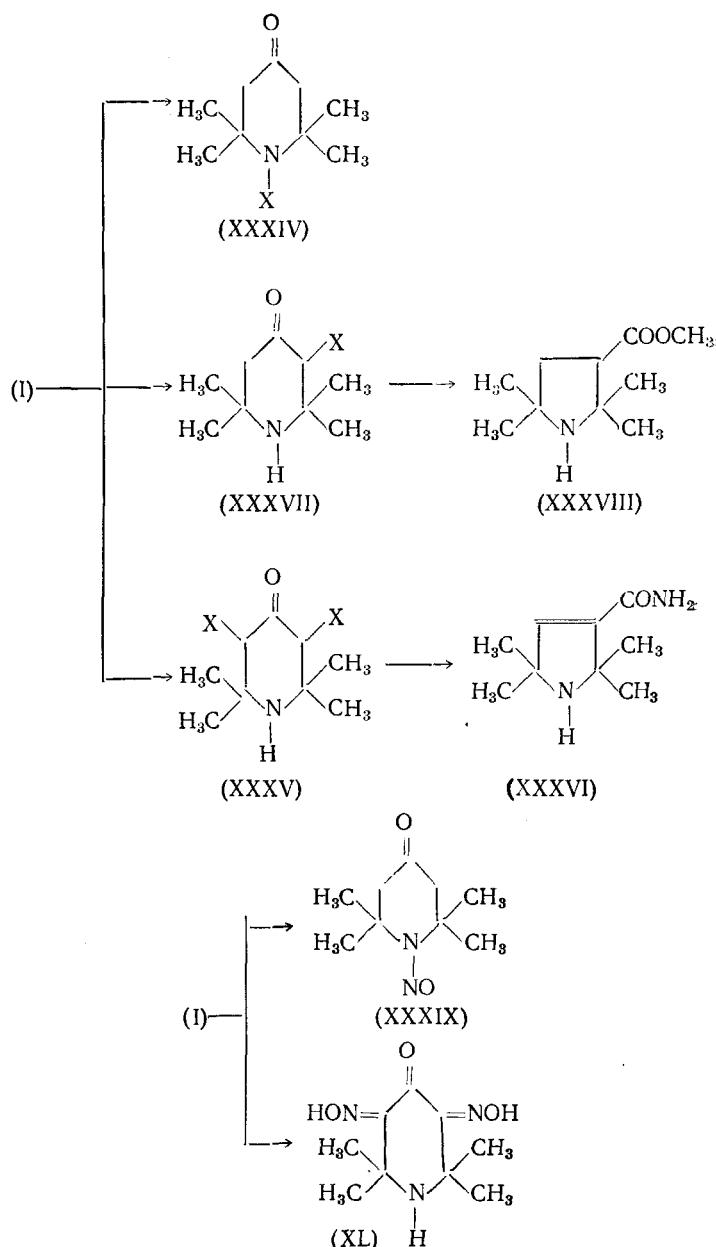
Уже на ранних этапах исследования были получены типичные производные по карбонильной группе (I): оксим [96], фенилгидразон [97], семикарбазон [98], позже синтезированы гидразон [39] и метилгидразон [67, 99].

При взаимодействии с морфолином и пиперидином триацетонамина (I) превращается с выходами 75–80% в соответствующие енамины (XXVII), которые при конденсации с основаниями Манниха (XXVIII) и последующем кислотном расщеплении соединений (XXIX) образуют 3-замещенные триацетонамины (XXX) с выходами около 80% [100].



С этилмеркаптаном и с тиофенолом в спиртовом растворе соляной кислоты (I) превращается в S-замещенные 4-меркапто-2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиридины (XXXI) [101], а при взаимодействии с серой и аммиаком образует 5,5,7,7-тетраметил-1,2,5,6,7,7^a-гексагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2,4-спиро-4-(2',2',6',6'-тетраметилпиперидин) (XXXII), который легко гидролизуется до 3-меркапто-2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4 (XXXIII) [80].

С галогенами в полярных средах (I) образует N-галоген-(XXXIV) [101–103] или в более жестких условиях 3,5-дигалоген-производные соединения (XXXV), где X=Cl, Br [91, 102]. Последние при обработке аммиаком претерпевают сужение цикла с образованием 2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидропиррол-3-карбоксамида (XXXVI) [91]. Галогенирование (I) в неполярных средах позволяет получить моно-3-галогенпроизводные (XXXVII), X=Cl, Br, которые с метилатом натрия за счет сужения цикла превращаются в метиловый эфир 2,2,5,5-тетраметилпирролидин-3-карбоновой кислоты (XXXVIII) [104]. В ацетонитриле или водном метаноле (I) с FCIO_3 образует N-фторпроизводное (XXXIV), X=F, причем реакция имеет первый порядок по каждому из реагентов [105]. Нитрозирование (I) в зависимости от условий проведения реакции может идти с образованием N-нитрозопроизводного (XXXIX) [106] или замещенных по положениям 3,5 производных (XL).

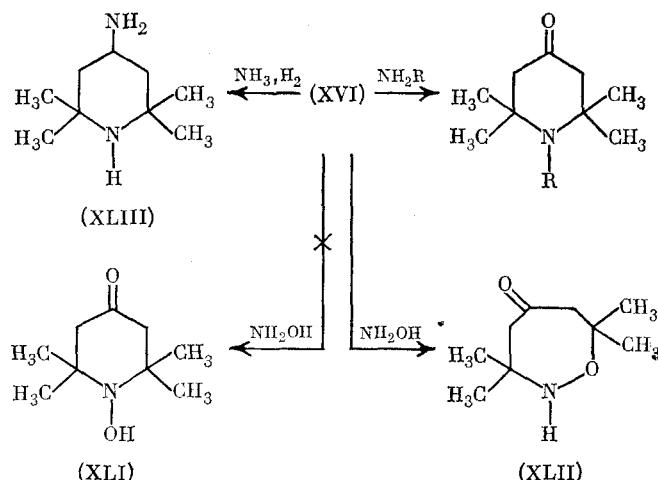


Процессы N-галогенирования [107] и N-нитрозирования [56, 57, 108] были использованы в случае и других 2,2,6,6-тетраметилпиперидинов. 1-Хлор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин нашел применение в качестве хлорирующего агента [107].

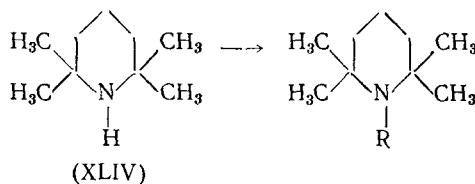
Путем метилирования триацетонамина (I) иодистым метилом получен 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидон-4. Однако более удобным и общим методом введения N-метильной группы в 2,2,6,6-тетраметилпиперидиновые соединения оказалась обработка их смесью формальдегида и муравьиной кислоты [39, 40, 109, 110]. Для получения соединений с более крупными заместителями у атома азота используют обработку производных 2,2,6,6-тетраметилпиперидина соответствующими галогенсодержащими соединениями или производными окиси этилена [27, 41, 64, 111–116].

Другим вариантом синтеза N-алкил- и аралкил-2,2,6,6-тетраметилпиперидинов является взаимодействие соответствующих первичных аминов с фороном (XVI) [73]. Следует отметить, что аналогичная реакция форона (XVI) с гидроксиламином приводит не к 1-окситриацетонамину

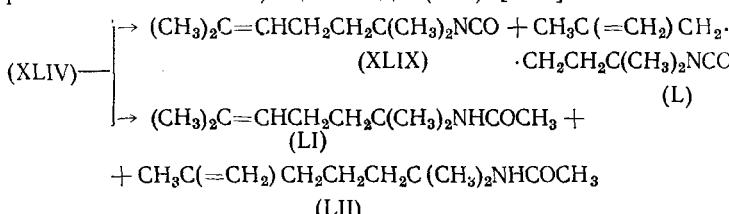
(XLII), как это было описано ранее [90], а к гексагидро-3,3,7,7-тетраметил-1,2-оксазепинону-5 (XLII) [117]. Восстановительным аминированием форона (XVI) аммиаком и водородом при 110–150° и 100–180 атм в присутствии различных катализаторов был получен 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин (XLIII) [118].



Синтезированный путем алкилирования 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (XLIV) 1-пропинил-2,2,6,6-тетраметилпиперидин (XLV) при реакции с бутиллитием и последующей обработке алкилгалогенидами был превращен в α,β -инаминовые производные (XLVI), которые при гидратации образуют соответствующие амиды (XLVII) [119].

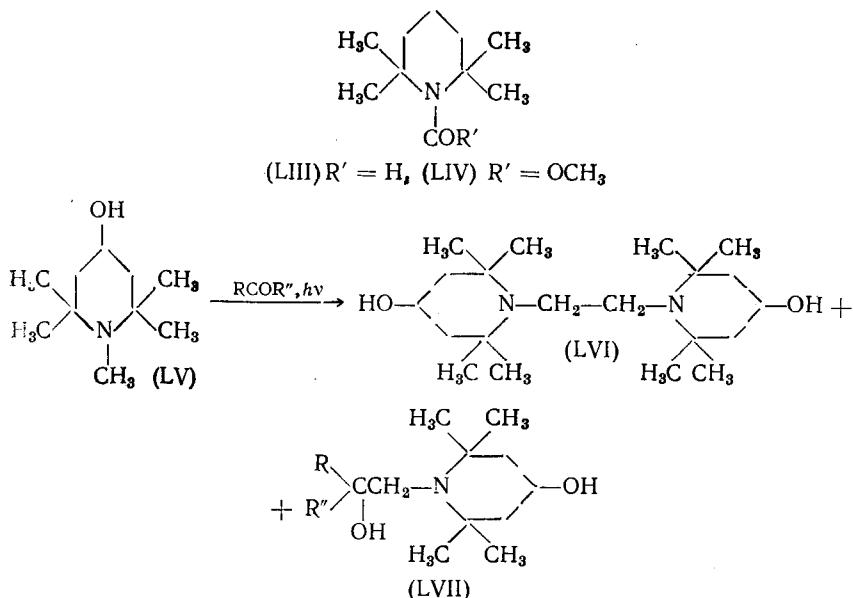


Взаимодействием (XLIV) с хлористым бензоилом в бензole с выходом 55% было получено N-бензоильное производное (XLVIII) [120, 121]. Однако с фосгеном и с хлористым ацетилом имело место раскрытие пиперидинового цикла с образованием в первом случае 1,1,5-trimetilгексен-4-илизоцианата (XLIX) и 1,1,5-trimetilгексен-5-илизоцианата (L), а во втором – N-(1,1,5-trimetilгексен-4-ил)ацетамида (LI) и N-(1,1,5-trimetilгексен-5-ил)ацетамида (LII) [121].



Электрохимическим окислением 1-формил-2,2,6,6-тетраметилпиперидина (LIII) в метаноле на платиновом аноде был получен 1-метоксикарбонил-2,2,6,6-тетраметилпиперидин (LIV) [122], а при фотохимическом окислении 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидола-4 (LV) кетонами процесс идет по N-метильной группе с образованием димерного продукта (LVI) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидолов-4, алкилированных по азоту остатка-

ми третичных спиртов (LVII) [53, 54].

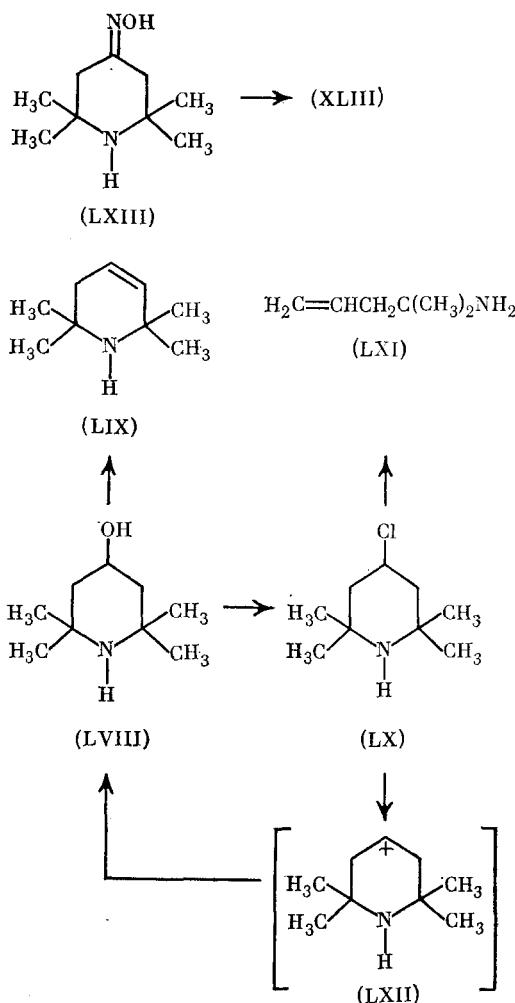


Для удаления оксогруппы из положения 4 триацетонамина и других 2,2,6,6-тетраметилпиперидонов-4 обычно используют восстановление по Кижнеру гидразингидратом и едким кали в триэтиленгликоле [76, 120], этиленгликоле [40] или глицерине [28], выходы 50–70%. С боргидридом натрия [93], алюмогидридом лития [109], натрием в спирте, амальгамой натрия [93], водородом с никелевым катализатором [109] или электрохимически [123] – образуются, как и следовало ожидать, соответствующие 2,2,6,6-тетраметилпиперидолы-4. При этом из триацетонамина (I) получен спирт (LVIII) с экваториальным расположением оксигруппы и конфигурацией кресла гетероцикла [124]. Указанный спирт при обработке тионилхлоридом легко превращается в дегидропиперидиновое производное (LIX), но с соляной кислотой (LVIII) образует 2,2,6,6-тетраметил-4-хлорпиперидин (LX) [125]. При щелочном гидролизе хлорид (LX) подвергается синхронной фрагментации с образованием 2-амино-2-метилпентена-4 (LXI) и параллельно с меньшей скоростью превращается через карбокатион (LXII) в 2,2,6,6-тетраметилпиперидол-4 (LVIII) [126]. (см. схему)

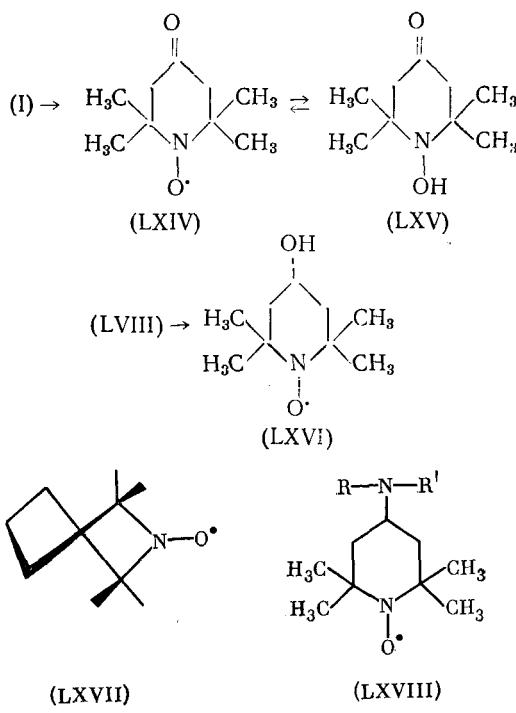
Для изучения спазмолитической и противовирусной активности были получены сложные эфиры спирта (LVIII) [127, 128] и на его основе синтезированы гуанидиновые производные [39]. Восстановлением оксида триацетонамина (LXIII) как каталитически, так и с алюмогидридом лития был получен 2,2,6,6-тетраметил-4-аминопиперидин (XLIII) [39].

Осторожное окисление триацетонамина (I) перекисью водорода в присутствии катализаторов – солей вольфрама, молибдена или ванадия – приводит к стабильному иминоксильному радикалу (LXIV) [48], образующему оксим, семикарбазон и 2,4-динитрофенилгидразон [48], восстанавливающемуся по Кижнеру [129], претерпевающему перегруппировку Бекмана [130, 131], вступающему в модифицированную реакцию Виттига [132], образующему спирогидантиновое производное [133] без затрагивания центра локализации неспаренного электрона. Вместе с тем каталитическое восстановление (LXIV) в присутствии палладия приводит к диамагнитному веществу – 1-окситриацетонамину (LXV) [48]. Для перехода от N-оксисоединения (LXV) к иминоксильному радикалу (LXIV) используется соль Ферми (нитрозодисульфонат

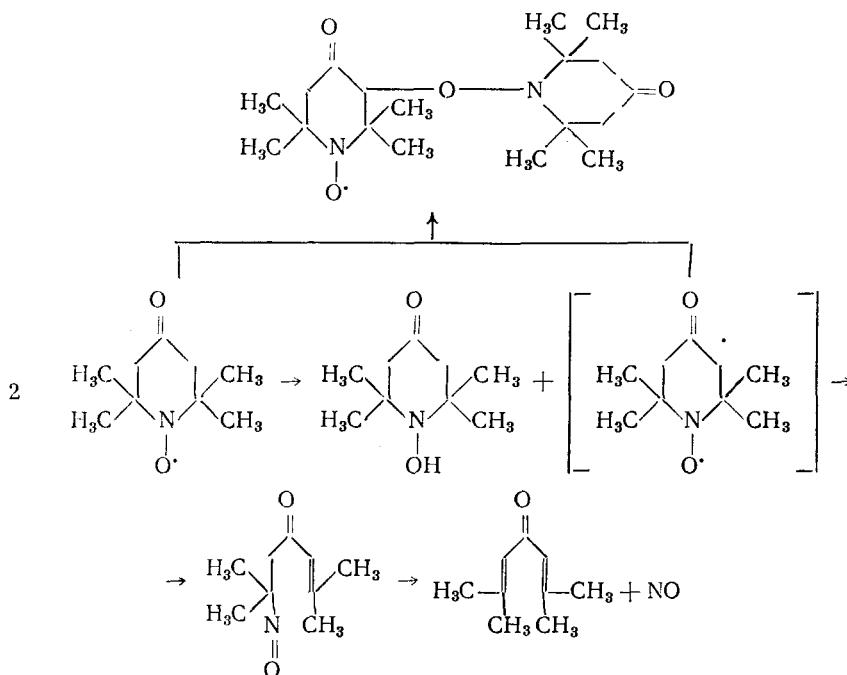
Схема



калия) [134].



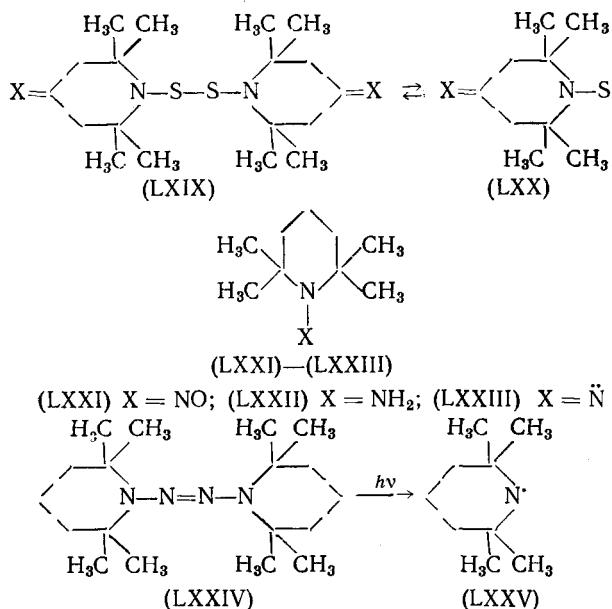
Соответствующий 2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидин-1-оксил (LXVI) был получен окислением (LVIII) перекисью водорода [135]. Применение для этой цели надкислот одновременно затрагивает и 4-оксигруппу, превращая ее в оксо- [136]. 2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидин-1-оксил (LXIV) в твердом состоянии имеет симметричную *твист*-конформацию (LXVII) [137], в газовой фазе [138] и в растворе [139] атом азота находится в вершине пирамиды. Относительная нестабильность (LXIV) связана с активированием атомов водорода в положениях 3 и 5, соседних с карбонилом, что приводит к медленному диспропорционированию радикала по схеме [140]:



Иминоксильный радикал (LXIV) может быть использован для эффективного связывания бензоильных и бензильных радикалов. Ацилирование иминоксильного радикала (LXVI) по оксигруппе протекает без затрагивания радикального центра [8, 135, 141–145]. Восстановительным аминированием (LXIV) первичными и вторичными аминами с цианборгидридом натрия при pH 5–9 были получены замещенные 2,2,6,6-тетраметил-4-аминопиперидин-1-оксины (LXVIII) [146–150].

Исследование механизма окисления (LVIII) гидроперекисью кумула показало, что стадией, определяющей скорость реакции, является образование N-радикал-катиона, который с избытком гидроперекиси превращается в промежуточную четвертичную N-гидроксиаммониевую соль, диссоциирующую до иминоксильного радикала [151]. В литературе опубликовано большое число и других методов синтеза различных стабильных нитроксильных радикалов путем окисления 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов и путем разнообразных превращений 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-, 4-оксо- и 4-аминопиперидин-1-оксилов в реакциях, не затрагивающих N-оксильную группу. Эти методы подробно освещены в обзорах [2–7]. Вопросы о связи электронной структуры иминоксильных радикалов и их острой токсичности рассмотрены в [152].

Дальнейшие исследования показали, что (I) и (XLIV) при взаимодействии с двуххлористой серой в диметилформамиде превращаются в дисульфиды (LXIX), которые при нагревании диссоциируют до 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-тиолов (LXX) – свободных радикалов, легко димеризующихся при охлаждении [55]. В менее полярных растворителях (гексан, эфир) процесс идет в сторону возникновения полисульфидов, содержащих от трех до пяти атомов серы [55].



При восстановлении алюмогидридом лития 1-нитрозо-2,2,6,6-тетраметилпиперидина (LXXI) получен 1-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин (LXXII) [153], обработка которого *трет*-бутилгипохлоритом в эфире при -78°C в присутствии триэтиламина привела к N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин)-нитрену (LXXIII) [56]. В литературе описаны и другие нитрены этого типа [154–156]. УФ-спектр (LXXIII), снятый при -78°C , характеризуется значительной абсорбцией $\pi\pi^*$ -перехода, а сильное поглощение при 1595 cm^{-1} в ИК-спектре свидетельствует о значительной двоесвязанности в N–N-группе в основном состоянии. При 0°C нитрен (LXXIII) легко разлагается, причем скорость разложения в растворах находится в обратной зависимости от полярности растворителя. Параллельно протекает бимолекулярная реакция, приводящая к образованию 1,1-тетразена (LXXIV) [56]. Фотолиз (LXXIV) генерирует 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-радикал (LXXV), который гораздо менее стабилен, чем иминоксильные радикалы. Он легко отщепляет водород от растворителей, окисляется кислородом до нитроксида (с $^{17}\text{O}_2$ синтезирован меченный ^{17}O -нитроксид) [57]. Мало устойчив и 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидильный радикал, полученный фотолизом N-бромпроизводного триацетонамина (XXXIV), $X = \text{Br}$ [157].

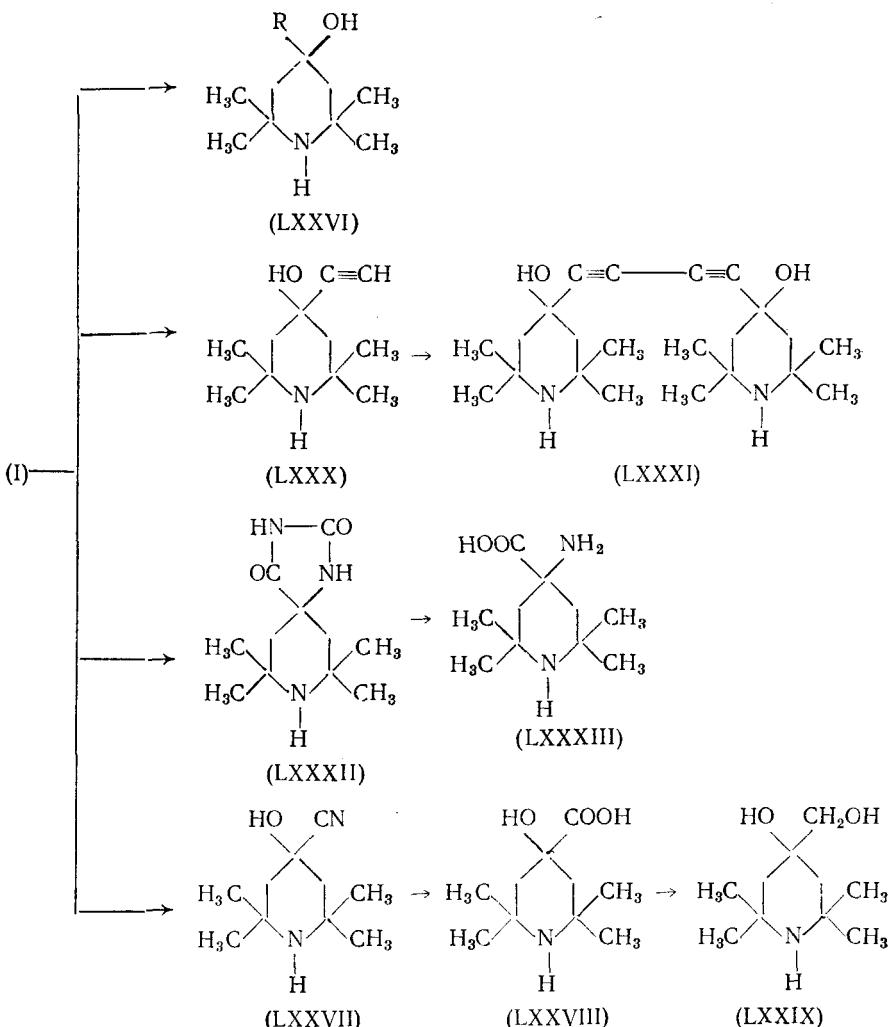
2. Реакции с образованием новых связей C—C у пиперидинового цикла

Наряду с описанными выше реакциями, происходящими в основном без наращивания углеродного скелета у пиперидинового цикла, важное место в химии 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов занимают процессы, связанные с возникновением новых C–C-связей за счет различных конденсаций по гетероциклическому остову молекулы.

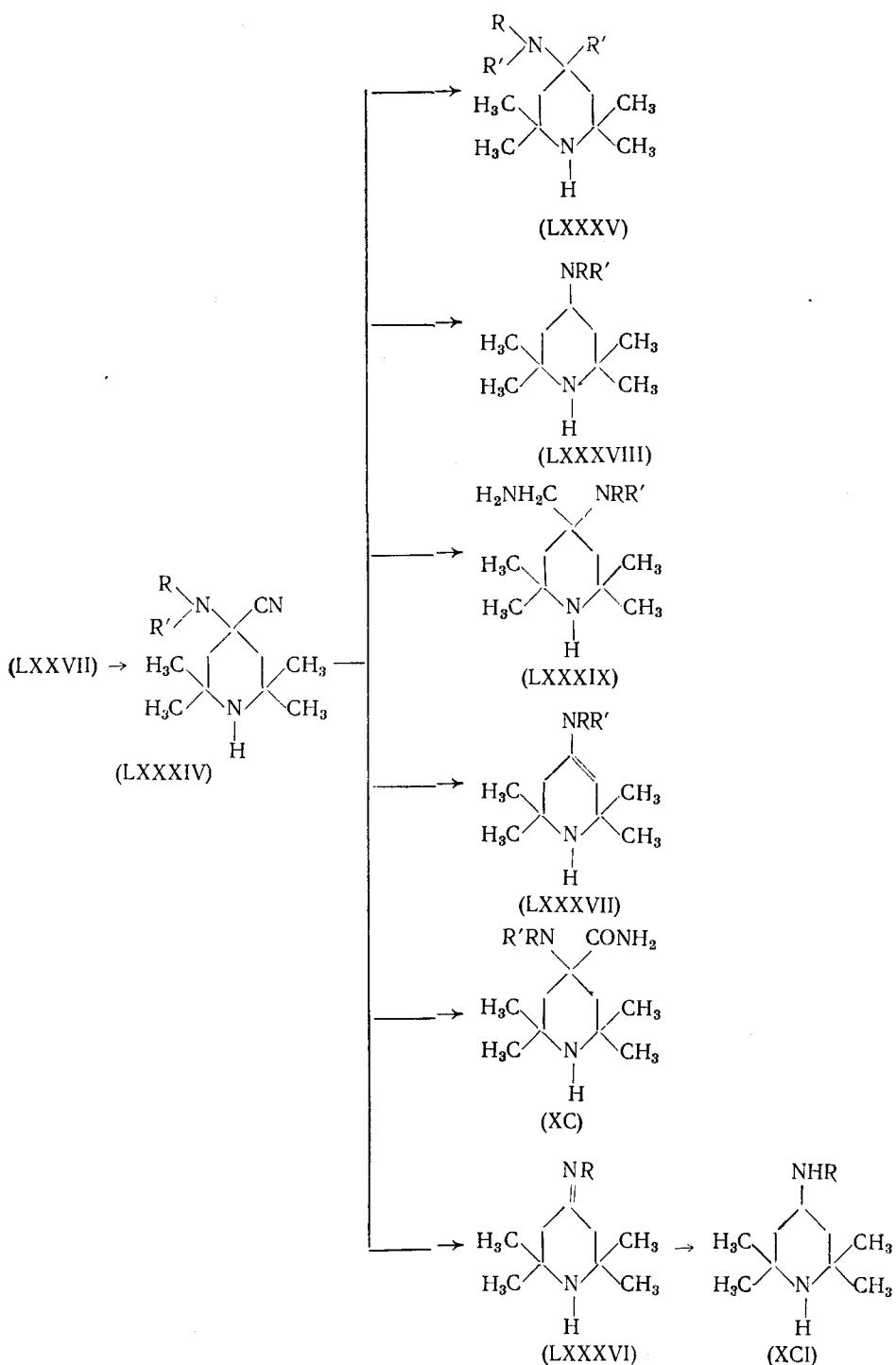
На основе триацетонамина (I) с использованием соответствующих реагентов Гриньяра синтезированы 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-4-этил(4-фенил)пиперидины (LXXVI), $R = \text{C}_2\text{H}_5$ и C_6H_5 [158], а с ацетонцианогидрином получен 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-4-цианопиперидин (LXXVII) [109], омыленный до 2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидин-4-карбоновой кислоты (LXXVIII) [109] и восстановленный до диола (LXXIX).

С помощью ацетиленового синтеза (I) был превращен в 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-4-этилпиперидин (LXXX), который при окислении кислородом в присутствии аммиаката меди образует 1,4-бис-(2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидил-4)бутадиен (LXXXI) [39]. В (LXXXI) тройные связи были восстановлены катализически [39].

С цианистым натрием и карбонатом аммония (I) превращен в пиперидиногидантониновое производное (LXXXII) [115], гидролизованное затем до аминокислоты (LXXXIII).



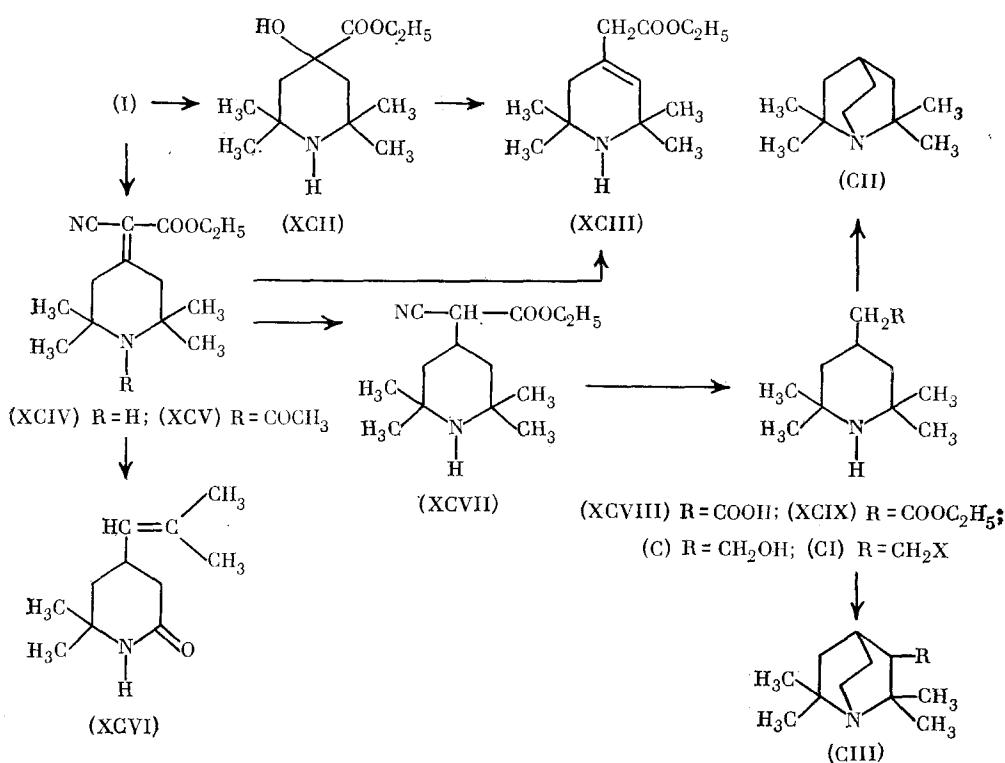
При реакции циангидрина (LXXVII) с аммиаком или различными жирными и жирноароматическими аминами в метаноле уже при 0–20° С легко образуются 2,2,6,6-тетраметил-4-циано-4-аминопиперидины (LXXXIV) [110, 111]. Ароматические амины в эту реакцию не вступают [110]. Взаимодействие аминонитрилов (LXXXIV) с реактивами Гриньяра приводит к 2,2,6,6-тетраметил-4-алкил-4-аминопиперидинам (LXXXV) [111], а нагревание (LXXXIV) выше 50° С вызывает отщепление цианистого водорода и образование иминопроизводных (LXXXVI) или (в случае третичных аминов) – енаминов (LXXXVII) [110]. При обработке алюмогидридом лития аминонитрилы (LXXXIV) легко децианируются, превращаясь в N'-замещенные 2,2,6,6-тетраметил-4-аминопиперидины (LXXXVIII) и только в случае (LXXXIV), где R=H и R'=H или CH₂C₆H₅, образуются триамины (LXXXIX) [110]. Гидролиз нитрильной группы до амидной в аминонитрилах (LXXXIV) осуществляется 90%-ной серной кислотой при 100° С. Наряду с аминоамидами (XС) при этом образуется и триацетонамин (I) [112]. Иминопроизводные (LXXXVI) были восстановлены каталитически до соответствующих аминов (XCI) [159].



При конденсации триацетонамина (I) с этиловым эфиром бромуксусной кислоты в условиях реакции Реформатского образуется 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-4-этоксикарбонилметилпиперидин (ХСII) [160], который с тионилхлоридом или хлорокисью фосфора дегидратируется в непредельный эфир (ХСIII). Соответствующие метиловый эфир и свободная кислота были получены также из продукта взаимодействия (I) с циануксусным эфиром [160]. Конденсация I с циануксусным эфиром по Кневенагелю легко проходит в присутствии ацетата аммония в кипящем бензоле за 1 ч. Более длительное нагревание в бензоле или использо-

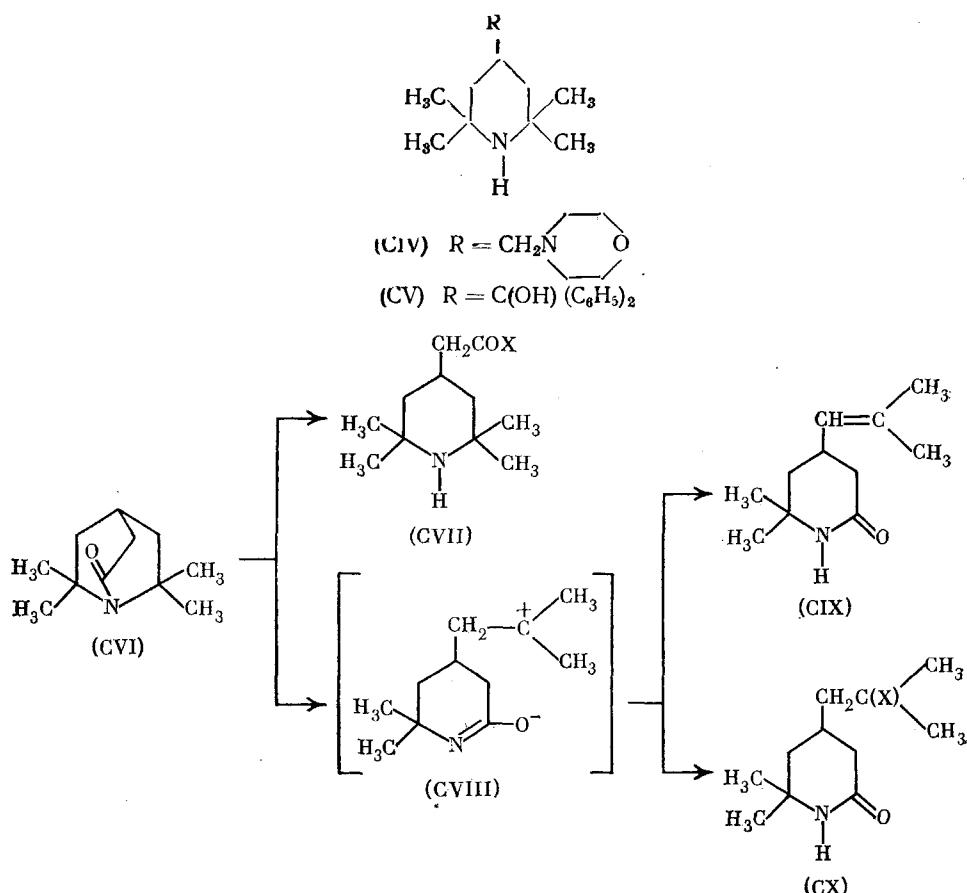
вание вышеприведенных растворителей (толуол, ксиол) приводят к N-ацилированию вещества (XCIV) и перегруппировке образующегося (XCV) в ненасыщенный пиперидон (XCVI) [160]. Омыление нитрило-эфира (XCIV) и последующее частичное декарбоксилирование сопровождаются миграцией двойной связи в эндоциклическое положение и после дальнейшей этерификации получается эфир (XCIII) [161]. Катализитическое восстановление палладием эндоциклической двойной связи в (XCIV) протекает значительно легче, чем эндоциклической в соединении (XCIII). Поэтому для получения насыщенной кислоты (XCVIII) гидрированию в нейтральной среде с палладиевым катализатором подвергают вещество (XCIV) (в присутствии никеля или при гидрировании с палладием и платиной в кислой среде затрагивается нитрильная группа) и полученное соединение (XCVII) подвергают омылению и частичному декарбоксилированию. Высокие выходы на промежуточных стадиях позволяют вести процесс без выделения (XCIV), (XCVII), (XCVIII) и получать после этерификации вещество (XCIV) с общим выходом 50%, в пересчете на триацетонамин (I) [161].

Восстановление сложного эфира (ХСIX) алюмогидридом лития, последующее замещение оксигруппы на галоген и циклизация приводят к 2,2,6,6-тетраметилхинуклидину (СII) [42, 161].



Обработка (ХСVII) алкилгалогенидами в присутствии алкоголятов щелочных металлов позволяет получить С-алкилпроизводные в боковой цепи, которые по схемам, аналогичным вышеописанной, превращены в 2,2,6,6-тетраметил-3-алкилхинуклидины (СIII) [44].

Переход от кислоты (ХCVIII) к морфолиду и восстановление последнего алюмогидридом лития обеспечило получение 2,2,6,6-тетраметил-4-(N-морфолинометил)пиперидина (CIV) [46], а реакция эфира (ХCIX) с фениллитием – (2,2,6,6-тетраметилпиперидил-4)-дифенилкарбонола (CV) [46].



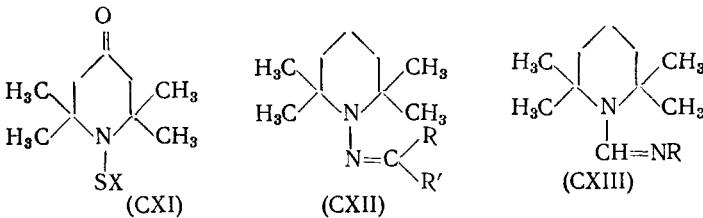
Превращение кислоты (XCVIII) в хлорангидрид и обработка последнего триэтиламином позволили синтезировать 6,6,7,7-тетраметилхинулиден-2 (CVI) [162, 163] – соединение, которое формально является бициклическим амидом. Однако жестко фиксированная структура этого вещества со стерически направленной по оси симметрии молекулы несвязанной электронной парой узлового атома азота исключает возможность перекрывания указанной пары *p*-электронов с π -электронами C=O-связи. В результате у (CVI) отсутствуют характерные для амидов мезомерные эффекты, атом азота оказывает на соседнюю карбонильную группу чисто индукционное влияние и вещество (CVI) лишено амидных свойств, но является высокореакционноспособным ацилирующим агентом [164, 165]. Соединение (CVI) сохраняет высокую нуклеофильность узлового азота в реакциях кватернизации и протонирования ($\text{p}K_a$ $6,37 \pm 0,05$ в воде), кетонные, а не амидные свойства карбонила (ν_{CO} в ИК-спектрах 1755 cm^{-1} у основания, 1811 cm^{-1} у гидрохлорида, 1820 cm^{-1} у подметилата; восстановление алюмогидридом лития до CHON_- , а не CH_2 -группы и т. д.). С различными протонными нуклеофильными агентами (водой, спиртами, аминами и др.) (CVI) взаимодействует с разрывом CO–N-связи и образованием 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-4-уксусной кислоты или ее производных (сложных эфиров, амидов и т. д.) (CVII). С нуклеофильными агентами в апротонных средах (фениллитий в эфире, пятихлористый фосфор в бензole, избыток ацетонцианогидрина, алюмогидрид лития) происходит разрыв связи N–C(CH₃)₂ и первоначально возникающий карбокатион (CVIII) стабилизируется либо путем депротонирования с образованием 4-(2-метилпропенил-1)пиперидона-2 (CIX), либо путем присоединения нуклеофильных остатков и возникновением веществ типа (CX).

V. ОСОБЕННОСТИ КОНФОРМАЦИИ ЭКРАНИРОВАННЫХ ПИПЕРИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Выше уже приводились данные о конформации 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила (LXVII) — стабильного иминоксильного радикала.

В последние годы все большее внимание начинает уделяться исследованию особенностей конформации диамагнитных пространственно затрудненных 2,2,6,6-тетразамещенных пиперидинов. Для триацетонамина (I) и 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидона-4 методами ПМР-спектроскопии, дипольных моментов и электрооптического эффекта Керри установлена преимущественная конформация кресла, в последнем случае — с экваториальной ориентацией группы $N-CH_3$ [166—168]. Для соответствующих 2,2,6,6-тетраметил-4-фенилпиперидола-4 и 1,2,2,6,6-пентаметил-4-фенилпиперидола-4 реализуется равновесие между конформациями кресла- и ванны с 10%-ным содержанием формы ванны, стабилизованной внутримолекулярной водородной связью [167, 169]. В ряду 1-S-замещенных триацетонамина (CXI), $X=CCl_3$, C_6H_5 , *трет*- C_4H_9 , CH_3 , энергия активации вращения вокруг связи $N-S$ существенно меньше, чем у соответствующих 2,2,6,6-незамещенных пиперидонов-4 [170].

Применение ЯМР 1H , ^{13}C и рентгеноструктурного анализа показало, что конформационные изменения соединений типа производных 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-1-иминометиlena (CXII) [49, 171—174] и 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-1-метиленимина (CXIII) [173] затруднены и предпочтительной является их конформация, в которой плоскости связи $N=C$ и пиперидинового цикла перпендикулярны. При переходе к 2,6-диметилпиперидиновым соединениям в случае аксиальных метильных групп плоскости связи $N=C$ и пиперидинового цикла копланарны, в случае экваториальных метильных групп — перпендикулярны. N -Нитрозо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин характеризуется копланарным расположением плоскостей пиперидинового цикла и $N=O$ -группы [49—51].



Фотоэлектроноспектроскопические исследования показали, что введение в положения 2,2,6,6 пиперидинового цикла четырех метильных групп снижает ионизационный потенциал свободной электронной пары азота на 0,66 эВ [52], причем вклад каждой из аксиальных метильных групп составляет $\sim 0,26$ эВ, а экваториальной метильной группы $\sim 0,1$ эВ.

Таким образом, введение 2,2,6,6-заместителей в пиперидиновое ядро снижает конформационную подвижность цикла, облегчает его размыкание с протеканием различных перегруппировок, повышает стабильность нитроксильных, нитриильных и других свободных радикалов, существенно увеличивает ганглиоблокирующую активность соединений, практически полностью снижает их аналгезирующее действие.

Указанные эффекты связаны главным образом со стерическим влиянием четырех $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -заместителей и создают основы для практического использования веществ этого класса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхонтов Л. Н., Краснокутская Д. М. Успехи химии, 1981, т. 50, с. 1072.
2. Розанцев Э. Г., Шолле В. Д. Органическая химия стабильных радикалов. М.: Химия, 1979.
3. Жданов Р. И. Парамагнитные модели биологически активных соединений. М.: Наука, 1981.
4. Розанцев Э. Г. Свободные иминоксильные радикалы. М.: Химия, 1970.
5. Жданов Р. И. Иминоксильные радикалы в химии и биологии. М.: Знание, 1978.

6. Розанцев Э. Г. Успехи химии, 1966, т. 35, с. 1549.
7. Keana J. F. W. Chem. Revs, 1978, v. 78, p. 37.
8. Rosantsev E. G., Sholle V. D. Synthesis, 1971, p. 190, 401.
9. Розанцев Э. Г., Шолле В. Д. Успехи химии, 1971, т. 40, с. 417.
10. Кузнецов А. Н. Метод спинового зонда. М.: Наука, 1976.
11. Лихтенштейн Г. И. Метод спиновых меток в молекулярной биологии. М.: Наука, 1974.
12. Булаченко А. Л., Вассерман А. М. Стабильные радикалы. М.: Химия, 1973.
13. Гамильтон Г. М., Мак-Коннел Г. М. Успехи химии, 1970, т. 39, с. 531.
14. Kalmanson A. E., Grygoryan G. L. In: Experimental Methods in Biophysical Chemistry. London — New York: Interscience, 1973.
15. Lagercrantz C. J. Phys. Chem., 1971, v. 75, p. 3466.
16. Janzen E. G. Acc. Chem. Res., 1971, v. 4, p. 31.
17. Булаченко А. Л. Вестн. АН СССР, 1977, № 7, с. 65.
18. Heintz W. Lieb. Ann. Chem., 1874, B. 174, S. 133.
19. Heintz W. Ibid., 1875, B. 175, S. 305, 315.
20. Parsons C. L. J. Amer. Chem. Soc., 1901, v. 23, p. 885.
21. Spinks A., Young E. H. P. Nature, 1958, v. 181, p. 1397.
22. Lee G. E., Wragg W. R., Corne S. J., Edge N. D., Reading H. W. Ibid., 1958, v. 181, p. 1717.
23. Spinks A., Young E. H. P., Farrington J. A., Dunlop D. Brit. J. Pharm., 1958, v. 13, p. 501.
24. Corne S. J., Edge N. D. Ibid., 1958, v. 13, p. 339.
25. Bretherick L., Lee G. E., Lunt E., Wragg W. R., Enge N. B. Nature, 1959, v. 184, p. 1707.
26. Smirk F. H., Hodge J. V. Clin. Pharmacol. Therap., 1960, v. 1, p. 610.
27. Moffett R. B., Aspergren B. D. J. Amer. Chem. Soc., 1960, v. 82, p. 1600.
28. Бикова Н., Железков Л. Фармация (Болгария), 1961, № 5, с. 13.
29. Тихоненко В. М. Фармакол. и токсикология, 1962, т. 25, с. 698.
30. Philippot E., Denys W., Dallemande M. J. Arch. int. pharmacodyn. et ther., 1962, v. 135, p. 273.
31. Robertson J. E., Biel J. H., Pierro F. D. J. Med. Chem., 1963, vol. 6, p. 381.
32. Pai T. L., Chen W. C., Wang C. M., Ting K. S., Chi J. Y. Sci. Sinica (Китай), 1964, v. 8, p. 1527; C.A., 1965, v. 62, 2155.
33. Buckley J. P., Shanor S., Gloss J., Kipnard W. J. J. Pharm. Sci., 1964, v. 53, p. 24.
34. Gogolimska B., Gruda I. Acta pol. pharm., 1963, t. 20, I. 147.
35. Severs W. B., Kinnard W. J., Buckley J. P. J. Pharm. Sci., 1965, v. 54, p. 1025.
36. Cummings J. R., Grace J. L., Latimer C. N. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1963, v. 141, p. 349.
37. Chodera A., Frenzel I., Szpunar K. Pharm. Zentralhalle, 1964, B. 103, S. 17.
38. Chodera A., Frenzel I., Mrozikiewicz A., Szpunar K. Acta pol. pharm., 1967, t. 24, I. 651.
39. Lutz W., Lazarus S., Meltzer R. J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 1695.
40. Симон И. Б., Введенский В. П. Мед. пром-сть СССР, 1963, № 5, с. 9.
41. Симон И. Б., Введенский В. П. Ж. общ. химии, 1964, т. 34, с. 4037.
42. Никитская Е. С., Шарапов И. М., Левкоева Е. И., Усовская В. С., Власов А. С., Кукушкина Т. Е., Яхонтов Л. Н., Рубцов М. В. Хим.-фарм. журн., 1970, № 10, с. 58.
43. Яхонтов Л. Н., Машковский М. Д., Михлина Е. Е. Там же, 1980, № 12, с. 23.
44. Левкоева Е. И., Никитская Е. С., Шарапов И. М., Яхонтов Л. Н. Там же, 1971, № 9, с. 16.
45. Левкоева Е. И., Яхонтов Л. Н. Химия гетероциклических соединений, 1976, с. 927.
46. Левкоева Е. И., Яхонтов Л. Н., Шарапов И. М. Хим.-фарм. журн., 1975, № 1, с. 17.
47. Никитская Е. С., Шарапов И. М., Машковский М. Д., Левкоева Е. И., Власов А. С., Кукушкина Т. Е., Яхонтов Л. Н. Там же, 1974, № 8, с. 59.
48. Neiman M. B., Rogozin E. G., Mamedova Ju. G. Nature, 1962, v. 196, p. 472.
49. Lunazzi L., Cerioni G., Ingold K. U. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 7484.
50. Fraser R. R., Grindley T. B. Canad. J. Chem., 1975, v. 53, p. 2465.
51. Harris R. K., Pryce-Jones T., Swinbourne F. J. J. Chem. Soc., Perkin II, 1980, p. 476.
52. Rozeboom M. D., Houk K. N. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 1189.
53. Костюка Л. М., Белостоцкий А. М., Сколдинов А. П. Химия гетероциклических соединений, 1981, с. 1694.
54. Белостоцкий А. М., Костюка Л. М., Сколдинов А. П. Там же, 1982, с. 1657.
55. Bennett J. E., Steper H., Tava P. Tetrahedron, 1967, v. 23, p. 1697.
56. Hinsberg W. D., Schultz P. G., Dervan P. B. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p. 766.
57. Roberts I. R., Ingold K. U. Ibid., 1973, v. 95, p. 3228.
58. Bamford D. G., Biggs D. F., Chaplen P., Davis M., Maconochie J. G. Canad. J. Pharm. Sci., 1971, v. 6, p. 17; C. A., 1971, v. 75, 48858.
59. Nogrady T., Algieri A. A. J. Med. Chem., 1968, v. 11, p. 212.
60. Зайцева К. А., Герчиков Л. Н. Фармакол. и токсикология, 1969, т. 32, с. 53.
61. Франц. пат. 1548392 (1968); С. А., 1969, v. 71, 91323.
62. Франц. пат. 1534176 (1968); С. А., 1970, v. 72, 31631.
63. Англ. пат. 1209750 (1970); С. А., 1971, v. 74, 53557.
64. Пат. США 3514456 (1970); С. А., 1970, v. 73, 35235.
65. Johnson H. L., Tsakotellis P., Graw J. I. J. Pharm. Sci., 1970, v. 59, p. 278.
66. Бикова Н., Железков Л. Фармация (Болгария), 1968, т. 18, № 2, с. 17.
67. Яп. пат. 81104923 (1981); С. А., 1982, v. 96, 21101.

68. Авт. свид. СССР 817034 (1981). Бюл. изобр., 1981, № 12, с. 100.
69. Пат. США 4265805 (1981); С. А., 1981, в. 95, 63237.
70. Пат. США 4277597 (1981); С. А., 1981, в. 95, 133635.
71. Пат. США 4277370 (1981); С. А., 1981, в. 95, 116232.
72. Пат. США 4316837 (1982); С. А., 1982, в. 96, 199537.
73. *Guaerschi J.* Ber., 1895, B, 28, Ref. 160.
74. *Everest A. E.* J. Chem. Soc., 1919, v. 115, p. 588.
75. *Francis F.* Ibid., 1927, p. 2897.
76. *Hall H. K.* J. Amer. Chem. Soc., 1957, v. 79, p. 5447.
77. *Sosnovsky G.* Konieczny M. Synthesis, 1976, p. 735.
78. *Murayama K.*, *Morimura S.*, *Amakasu O.*, *Toda T.*, *Yamao E.* Nippon Kagaku Zasshi, 1969, v. 90, p. 296; С. А., 1969, v. 70, 114968.
79. *Никитская Е. С.*, *Левковева Е. И.*, *Усовская В. С.*, *Яхонтов Л. Н.*, *Рубцов М. В.* Химия гетероциклических соединений, 1971, с. 230.
80. *Asinger F.*, *Saus A.*, *Michel E.* Mh. Chem., 1968, B, 99, S. 1436.
81. *Розанцев Э. Г.*, *Иванов В. П.* Хим.-фарм. ж., 1971, № 1, с. 47.
82. Авт. свид. СССР 520357 (1972); Бюл. изобр., 1976, № 25, с. 75.
83. Авт. свид. СССР 670217 (1974); Бюл. изобр., 1979, № 23, с. 196.
84. Авт. свид. СССР 692557 (1974); Бюл. изобр., 1979, № 38, с. 259.
85. *Vanino L.* Handbuch der präparativen Chemie. Berlin: Springer Verlag, 1937, B, 3, S. 807.
86. *Эльдерфилд Р.* Гетероциклические соединения. М.: Изд-во иностр. лит., 1953, т. 1, с. 502.
87. *Matter E.* Helv. Chim. Acta, 1947, v. 30, p. 1114.
88. *Петренко-Критченко П.*, *Путята Е.*, *Гандельман А.* Журн. русского физ.-хим. общ-ва, 1916, т. 48, с. 1860.
89. *Bradbury R. B.*, *Hancox N. C.*, *Hall H. A.* J. Chem. Soc., 1947, p. 1394.
90. *Harries C.*, *Lehmann F.* Ber., 1897, B, 30, S. 2734.
91. *Sandris C.*, *Ourisson G.* Bull. Soc. chim. France, 1958, p. 345.
92. *Orthner L.* Lieb. Ann. Chem., 1927, B, 459, S. 223.
93. *Traube W.* Ber., 1908, B, 41, S. 777.
94. *Leonard N. J.*, *Hauck F. P.* J. Amer. Chem. Soc., 1957, v. 79, p. 5279.
95. *Overberger C. G.*, *Marks B. S.* Ibid., 1955, v. 77, p. 4097.
96. *Harries C.* Ber., 1896, B, 29, S. 521.
97. *Robinson R.*, *Thornley S.* J. Chem. Soc., 1924, v. 125, p. 2174.
98. *Harries C.* Lieb. Ann. Chem., 1918, B, 417, S. 171.
99. *Hageman H. J.*, *Overeem T.* Makromol. Chem., Rapid Commun., 1981, v. 2, № 12, p. 917. С. А., 1982, v. 96, 52748.
100. *Михайлов В. И.*, *Шолле В. Д.*, *Каган С. Ш.*, *Розанцев Э. Г.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1976, с. 1639.
101. *Pauly H.* Ber., 1898, B, 31, S. 3145.
102. *Pauly H.* Ibid., 1898, B, 31, S. 668.
103. *Toda T.*, *Mori E.*, *Horinchi H.*, *Muryama K.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, v. 45, p. 1802.
104. *Криницкая Л. А.*, *Володарский Л. Б.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, с. 443.
105. *Бигалок И. В.*, *Лукашина С. Г.*, *Петрова Г. Г.* Ж. орг. химии, 1981, т. 17, с. 1678.
106. *Heintz W.* Lieb. Ann. Chem., 1877, B, 185, S. 3.
107. *Deno N. C.*, *Fishbein R.*, *Wyckoff J. C. J.* Amer. Chem. Soc., 1971, v. 93, p. 2065.
108. *MacKay D.*, *Waters W. A.* J. Chem. Soc., 1966, p. 813.
109. *Железков Л.*, *Бикова Н.* Фармация (Болгария), 1963, т. 13, № 3, с. 11.
110. *Никитская Е. С.*, *Алексеева Л. М.*, *Шейнкер Ю. Н.*, *Яхонтов Л. Н.* Химия гетероциклических соединений, 1971, с. 1672.
111. *Загоревский В. А.*, *Лопатина К. И.* Ж. орг. химии, 1965, т. 1, с. 1500.
112. *Никитская Е. С.*, *Арутюнян Г. С.*, *Шварц Г. Я.*, *Машковский М. Д.*, *Яхонтов Л. Н.* Хим.-фарм. ж., 1973, № 9, с. 16.
113. *Dell'Asta L.*, *Cixpelletti G. M.*, *Pedrazzoli A.* Arzneimittelforschung, 1973, B, 23, S. 278.
114. *Pedrazzoli A.*, *Dell'Asta L.*, *Angeli A. D.* Ibid., 1973, B, 23, S. 275.
115. *Mailley E. A.*, *Day A. R.* J. Org. Chem., 1957, v. 22, p. 1061.
116. *Fraser R. R.*, *Baignee A.*, *Bresse M.*, *Nata K.* Tetrahedron Lett., 1982, № 41, p. 4195.
117. *Rice K. C.*, *Weiss U.* Tetrahedron Letters, 1973, p. 1615.
118. Пат. ФРГ 2412750 (1975); РЖХим., 1976, 15Н224.
119. *Corey E. J.*, *Cane D. E.* J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 3405.
120. *Leonard N. J.*, *Nommensen E. W.* J. Amer. Chem. Soc., 1949, v. 71, p. 2808.
121. *Berg S. S.*, *Cowling D. T.* J. Chem. Soc. C, 1971, p. 1653.
122. *Blum Z.*, *Nyberg K.* Acta Chem. Scand., B, 1981, v. 35, p. 743.
123. Авт. свид. 908017 (1980); Бюл. изобр., 1982, № 46, с. 285.
124. *Chen C.-Y.*, *Le Feuvre R.* J. W. J. Chem. Soc., 1965, p. 3467.
125. *Frankhauser R.*, *Grob C. A.*, *Krasnobajew V.* Helv. Chim. Acta, 1966, v. 49, p. 690.
126. *D'Arcy R.*, *Grob C. A.*, *Kaffenberger T.*, *Krasnobajew V.* Ibid., 1966, v. 49, p. 185.
127. *Бикова Н.*, *Желязков Л.* Фармация (Болгария), 1965, № 2, с. 81.
128. *Харизанова Т.* Там же. 1965, № 1, с. 46.
129. *Розанцев Э. Г.*, *Мамедова Ю. Г.*, *Нейман М. Б.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1962, с. 2250.
130. *Розанцев Э. Г.*, *Папко Р. А.* Там же, 1963, с. 764.
131. *Розанцев Э. Г.*, *Чудинов А. В.*, *Шолле В. Д.* Там же, 1980, с. 2114.
132. *Kosman D. J.*, *Piette L. H.* Chem. Commun., 1969, p. 926.

133. *Rassat A., Ray P.* Bull. Soc. chim. France, 1967, p. 815.
134. *Schlude H.* Tetrahedron, 1973, v. 29, p. 4007.
135. *Розанцев Э. Г.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1963, с. 1669.
136. *Cella J. A., Kelley J. A., Kenehan E. F.* J. Org. Chem., 1975, v. 40, p. 1860.
137. *Шибаева Р. П.* Ж. структ. химии, 1972, т. 13, с. 887.
138. *Andersen P., Astrup E. E., Friderichsen P. S., Nakken K. F.* Acta Chem. Scand., A, 1974, v. 28, p. 675.
139. *Розанцев Э. Г., Гурьянова Е. И.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1966, с. 979.
140. *Murayama K., Yoshioka T.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, v. 42, p. 2307.
141. *Griffith O. H., Keana J. F. W., Noall D. L., Ivey J. L.* Biochim. biophys. Acta, 1967, v. 148, p. 583.
142. *Goldfeld H. G., Koltover V. K., Rozantsev E. G., Suskina V. I.* Kolloid Z. Z. Polym., 1971, S. 62.
143. *Korf P. W., Kreilick R. W.* J. Amer. Chem. Soc., 1969, v. 91, p. 6569.
144. *Коханов Ю. В., Розанцев Э. Г., Николаенко Л. Н.* Химия гетероциклических соединений, 1971, с. 1527.
145. *Розанцев Э. Г., Сускина В. И., Иванов Ю. А., Каспрук Б. И.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, с. 1327.
146. *Rosen G. M.* J. Med. Chem., 1974, v. 17, p. 358.
147. *Rosen G. M., Abou-Donia M. B.* Synth. Commun., 1975, v. 5, p. 415.
148. *Sinha B. K., Chignell C. F.* J. Med. Chem., 1975, v. 18, p. 669.
149. *Chignell C. F., Stakweather D. K., Erlich R. H.* Ibid., 1972, v. 15, p. 876.
150. *Raukman E. J., Rosen G. M., Lefkowitz R. J.* Ibid., 1976, v. 19, p. 1254.
151. *Wang C.-H., Jang Sh.-Y. Hua Hsueh Tung Pao, 1981, № 4, p. 211; C. A., 1981, v. 95, 96600.*
152. *Лужков В. Б.* Докл. АН СССР, 1983, т. 268, с. 126.
153. *Malatesta V., Ingold K. U.* J. Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, p. 3949.
154. *Balaban A. T., Istratov R.* Tetrahedron Letters, 1973, p. 1879.
155. *Matatesta V., Ingold K. U.* J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 6111.
156. *Lunazzi L., Ingold K. U.* Ibid., 1974, v. 96, p. 5558.
157. *Шолле В. Д., Розанцев Э. Г., Прокофьев А. И., Соловьевников С. П.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1967, с. 2628.
158. *Clarke C. H., Francis F.* Ber., 1912, B. 45, S. 2060.
159. *Никитская Е. С., Арутюнян Г. С., Машковский М. Д., Яхонтов Л. Н.* Хим.-фарм. ж., 1974, № 2, с. 16.
160. *Никитская Е. С., Левкоева Е. И., Пучков В. А., Вульфсон Н. С., Рубцов М. В.* Химия гетероциклических соединений, 1970, с. 642.
161. *Никитская Е. С., Левкоева Е. И., Усовская В. С., Яхонтов Л. Н., Рубцов М. В.* Там же, 1971, с. 230.
162. *Левкоева Е. И., Никитская Е. С., Яхонтов Л. Н.* Докл. АН СССР, 1970, т. 192, с. 342.
163. *Левкоева Е. И., Никитская Е. С., Яхонтов Л. Н.* Химия гетероциклических соединений, 1971, с. 378.
164. *Яхонтов Л. Н., Михлина Е. Е.* Там же, 1975, с. 1011.
165. *Yakhontov L. N.* Heterocycles, 1977, v. 7, p. 1033.
166. *Aroney M. J., Chen C.-Y., Le Feuvre R. J. W., Singh A. N.* J. Chem. Soc. B, 1966, p. 98.
167. *Арбузов Б. А., Бутенко Г. Г., Верещагин А. Н.* Докл. АН СССР, 1967, т. 172, с. 1323.
168. *Murayama K., Yoshioka T.* Tetrahedron Letters, 1968, p. 1363.
169. *Мусина А. А., Бутенко Г. Г., Ремизов А. Б., Арбузов Б. А.* Докл. АН СССР, 1968, т. 183, с. 1094.
170. *Lehn J. M., Wagner J.* Chem. Commununs, 1968, p. 1298.
171. *Lunazzi L., Placucci G., Cerioni G.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1977, p. 1666.
172. *Anet F. A. L., Yavari I., Ferguson I. J., Katritzky A. R., Moreno-Manus M., Robinson M. J. T.* Chem. Commununs, 1976, p. 399.
173. *Lunazzi L., Macciantelli D.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1981, p. 604.
174. *Lunazzi L., Cerioni G., Forest E., Macciantelli D.* Ibid., 1978, p. 686.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
имени С. Орджоникидзе, Москва