

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА

Н. С. Простаков и Н. Н. Михеева

За последние 20—25 лет выполнено много работ, связанных с изучением стереохимии различных алициклических соединений. Особенно детально в этом отношении рассмотрены производные циклогексана. Результаты исследований по изучению пространственного строения циклогексановых систем в значительной степени послужили основой «теории конформационного анализа».

Стереохимияmonoциклических производных пиперидина, так же как и других гетероциклических соединений, до настоящего времени изучена сравнительно мало. Фундаментальные работы Фодора и его сотрудников по стереохимии гетероциклических соединений относятся главным образом к изучению пространственного строения конденсированных пиперидиновых систем (алкалоиды тропанового ряда, производные морфина и др.), а стереохимия monoциклических производных пиперидина рассматривается в сравнительно небольшом количестве работ. Решение ряда вопросов по стереохимии производных пиперидина представляется важным не только для выяснения закономерностей, определяющих пространственное строение этих систем, но и с прикладной точки зрения.

Многие природные и синтетические азотсодержащие гетероциклические соединения обладают сильным физиологическим действием и применяются в качестве лекарственных веществ. В частности, к ним относятся эффективные синтетические анальгетики (заменители морфина) — изомерные продины и изомерные промедолы,— производные пиперидина. Многие соединения этого же ряда проявляют сильное местно-анестезирующее действие.

На довольно большом количестве примеров установлено, что эффективность физиологического действия производных пиперидина зависит от их пространственного строения. Так, например, изомерные продины: 1,3-диметил-4-фенил-4-пропионоксипиперидины по силе анальгетического действия отличаются друг от друга примерно в два раза. Аналогичная закономерность в обезболивающем действии сохраняется и в ряду изомерных промедолов: 1,2,5- trimetil-4-фенил-4-пропионоксипиперидинов.

То же явление отмечено и при изучении местно-обезболивающего действия соединений, в молекуле которых имеется пиперидиновое кольцо. Так, например, по физиологической активности иодметилат псевдотропина превышает активность соответствующего ему *транс*-изомера¹. Различную анестезирующую активность проявляют бензоаты изомерных 1,2,5-trimetilпиперидолов-4².

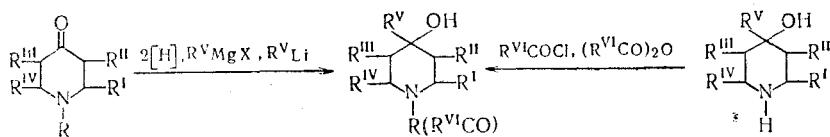
Необходимость практического использования некоторых производных пиперидина как эффективных анальгетиков и анестетиков явилась одной из причин, которая стимулировала изучение стереохимии этой группы соединений.

Вначале эти работы носили главным образом синтетический характер. Исследователи получали соответствующие замещенные в цикле пиперидины, выделяли предсказываемые теорией стереоизомеры и изучали их

физиологическое действие. В связи с тем, что наиболее интересными с фармакологической точки зрения оказались производные различных γ -пиперидолов, основное внимание было сосредоточено на синтезе этих спиртов и разработке методов разделения их на индивидуальные стереоизомерные формы.

Развитию работ по изучению стереохимии γ -пиперидолов способствовало также и то, что синтетически эти соединения сравнительно легко доступны; разработаны удобные методы получения различных исходных γ -пиперидонов.

Синтез пиперидолов осуществлялся восстановлением замещенных в цикле γ -пиперидонов, N-алкилированием и N-ацилированием незамещенных по азоту γ -пиперидолов, а также при помощи металлоорганических соединений.



Три стереоизомерных 2,5-диметилпиперидола-4 α -изомер т. пл. 97—98°, β -изомер т. пл. 141—142° и γ -изомер т. пл. 86—87° были получены восстановлением 2,5-диметилпиперидона-4^{3,4}. α -Изомер получен восстановлением пиперидона натрием в спирте, β -изомер — катализитическим гидрированием, а также восстановлением того же пиперидона этилатом натрия, а γ -изомер — катализитическим гидрированием 1-бензоил(ацетил)-2,5-диметилпиперидона-4 с последующим отщеплением бензоильного (ацетильного) радикала^{2,5,6}. Алкилированием и ацилированием этих пиперидолов синтезированы изомерные вторичные 2,5-диметилпиперидолы-4 с различными алкильными и ацильными радикалами при азоте.

α -Изомер 1,2,5-триметилпиперидола-4 (т. пл. 72—73°) получен как метилированием α -изомера 2,5-диметилпиперидола-4, так и восстановлением 1,2,5-триметилпиперидона-4. Два других изомерных 1,2,5-триметилпиперидола-4 (β -изомер т. пл. 77—78° и γ -изомер т. кип. 88° при 6 мм) синтезированы метилированием соответствующих незамещенных пиперидолов или их производных^{2,5}.

Эти же методы использованы для синтеза α -, β -, γ -1-бензоил-2,5-диметилпиперидолов-4 (т. пл. 136—137, 134—135 и 159—160° соответственно)²; α - и β -1-аллил-2,5-диметилпиперидолов-4 (т. кип. 98°/2 мм и 98°/4 мм)^{7,8}; α - и β -изомеров 1- γ , γ -диметилаллил-2,5-диметилпиперидолов-4 (т. пл. 80—81, и 68,5—70°)^{7,8}. 1-Фенил-2,5-диметилпиперидолы (α -изомер т. пл. 75—76°, β -изомер т. пл. 81—82°) получены восстановлением различными методами соответствующего пиперидона⁹.

Для введения в γ -положение пиперидинового цикла заместителей непредельного характера применялась конденсация γ -пиперидонов с ацетиленом, винилацетиленом и фенилацетиленом. В этом случае соответствующие третичные γ -пиперидолы также образуются в виде нескольких стереоизомеров. α -, β - и γ -изомеры 1,2,5-триметил-4-этинилпиперидола-4 (т. пл. 73—74°, 113—114° и 177—178°) получены конденсацией 1,2,5-триметилпиперидона-4 с ацетиленом^{10—12}. Аналогично получены α - и β -изомеры 1-аллил-2,5-диметил-4-этинилпиперидола-4 (т. пл. 92—93° и 78—79°); γ - и β -изомеры 1- γ , γ -диметилаллил-2,5-диметил-4-этинилпиперидола-4 (т. пл. 90—91°, 85—86°)¹³.

Конденсация 1,2,5-триметилпиперидона-4 с винилацетиленом приводит к образованию двух изомерных 1,2,5-триметил-4-винилэтинилпиперидолов-4, при гидрировании которых получены два 1,2,5-триметил-4-бутилпиперидола-4 (α -изомер т. пл. 91—92° и β -изомер т. пл. 111—112°)¹⁰; третий изомер (т. пл. 69—69,5°) получен из бутиллития и 1,2,5-триметил-

пиперидона-4⁶. Два 1,2,5-греметил-4-фенилэтинилпиперидола-4 (т. пл. 103—104 и 139—140°) выделены из продуктов реакции соответствующего пиперидона с фенилацетиленом¹⁴.

Особый интерес представляет стереохимия третичных γ-пиперидолов с арильными радикалами в четвертом положении пиперидинового цикла.

Впервые стереоизомерные пиперидолы этого типа описаны Цирингом и Лии¹⁵. При взаимодействии 1,3-диметилпиперидона-4 с фениллитием ими получены стереоизомерные 1,3-диметил-4-фенилпиперидолы-4, которые послужили основой для синтеза изомерных продинов. Тем же путем из 1,2,5-триметилпиперидона-4 получены три из четырех теоретически возможных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4 (α-изомер т. пл. 106—107°, β-изомер т. пл. 101—102° и γ-изомер т. пл. 107—108°), которые являются исходными веществами в синтезе изомерных промедолов^{10, 16}.

В настоящее время в виде нескольких изомеров выделены многие третичные γ-пиперидолы: 1,2,5-триметил-4-*p*-толилпиперидол-4 (т. пл. 113—115 и 136—137°), 1,2,5-триметил-4-циклогексилпиперидол-4 (т. пл. 92—93,5 и 125—126,5°), 1,2,5,6-тетраметил-4-фенилпиперидол-4 (т. пл. 99—99,5 и 126—127°)¹⁴. Осуществлен синтез ряда изомерных 2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4 с различными заместителями при азоте: этильным (т. пл. 91 и 100—101,5°), пропильным (т. пл. 53,5—55 и 93—94°), изопропильным (т. пл. 63—65, 67—69 и 106—107°), бутильным (71—72 и 96—96,5°), изобутильным (т. пл. 27—29 и 72—73°), аллильным (т. пл. 93—94 и 71—72°), изоамильным (т. пл. 83—84 и 109—110°)¹⁷, γ,γ-диметилаллильным (т. пл. 109,5—110,5; 105,5—106,5 и 115,5—116,5°), кротильным (т. пл. 97—98 и 102—103°), γ-хлоркротильным (т. пл. 132—133, 134—135 и 110—111°) и других аналогичных соединений¹⁸.

Большинство из указанных выше пиперидолов охарактеризованы только физическими константами. Пространственное строение их не было установлено.

При выделении стереоизомерных пиперидолов авторы применяют буквенные обозначения (α, β, γ), носящие произвольный характер. Иногда при выборе соответствующего обозначения руководствуются температурами плавления, обозначая α-изомером тот, который плавится при более низкой температуре. В случае превращения определенного изомера пиперидола путем алкилирования или ацилирования в его аналог,— сохраняют обозначение, которое было дано исходному соединению. Одно и то же обозначение дают иногда стереоизомерным пиперидолам, которые имеют различные заместители в пиперидиновом цикле, на основании сравнения степени физиологической активности их производных.

К сожалению, принятые обозначения не отражают строения того или иного изомера. Эти обозначения носят сугубо субъективный характер и часто представляют удобство только для самих авторов. А иногда они вносят путаницу. Как будет показано ниже, пространственное строение β-продина и α-промедола по положению заместителей при γ- и β-атомах углерода пиперидинового цикла — тождественно. Почти равнозначны эти соединения и по физиологическому действию. Следовательно, указанные продин и промедол должны были бы иметь одно и то же обозначение. Для устранения путаницы в обозначении изомерных соединений целесообразно (если строение вещества установлено) пользоваться общепринятой номенклатурой с указанием положения заместителей. Так, например, β-продин надо называть 1,3-диметил-4-α-фенил-4-пропионоксилипидин, а α-промедол-1,2e,5e-триметил-4-α-фенил-4-пропионоксилипидин.

Довольно обширный экспериментальный материал по синтезу изомерных соединений в ряду производных пиперидина послужил основой для изучения пространственного строения этих соединений.

Хотя пиперидиновая система не тождественна системе циклогексана, принципы конформационного анализа, применяемые для изучения про-

пространственного строения производных циклогексана, используются и при изучении производных пиперидина.

Между этими системами, конечно, имеются отличия, однако они существенно не сказываются на характере тех факторов, которые определяют взаимное влияние заместителей как в пиперидиновом, так и в циклогексановом кольцах.

При переходе от циклогексановой системы к пиперидиновой необходимо учитывать то влияние, которое оказывает на пространственное строение молекулы нуклеофильный атом азота, находящийся в пиперидиновом цикле. При этом необходимо иметь в виду как взаимодействие электрофильных групп, находящихся в ядре с неподеленной парой электронов азота пиперидинового цикла, так и пространственное расположение заместителей у самого азота.

В замещенных при азоте производных пиперидина, заместитель может занимать как экваториальное, так и аксиальное положения. Одна из работ, в которой рассматривается пространственное расположение метильной группы у азота пиперидинового цикла кодеина выполнена Кочки и Бернатом¹⁹. При обработке кодеина иодистым бензилом авторы выделили иодид N-бензилкодеина с т. пл. 178°, а при взаимодействии иодистого метила с N-бензилкодеином с т. пл. 217°. Было высказано предположение, что полученные соединения отличаются друг от друга только различным расположением заместителей у азота пиперидинового цикла.

Еще раньше стереохимия атома азота в гетероциклических соединениях была рассмотрена Фодором на примере образования солей четвертичных аммониевых оснований псевдотропина и N-карбоэтоксиметилнорисевдотропина²⁰. В результате обработки первого этиловым эфиром иодуксусной кислоты, а второго иодистым метилом получены различные соли четвертичных аммониевых оснований, которые отличаются друг от друга различным расположением заместителей у атома азота.

На основании этих работ было высказано предположение, что атом азота может быть асимметрическим центром и что, следовательно, у третичных N-производных неподеленная пара электронов у азота занимает определенное тетраэдрическое направление.

При изучении оптической анизотропии самого пиперидина установлено, что молекула пиперидина имеет форму кресла со связью $\text{N}-\text{H}$ в аксиальном положении²¹; а для N-замещенных моноциклических производных пиперидина наиболее вероятно (с точки зрения факторов пространственного взаимодействия заместителей в цикле и при азоте) экваториальное положение заместителей у азота.

Экваториальное положение метильной группы при азоте в молекуле морфина и α -продина доказано рентгеноструктурным анализом их кристаллических солей. Арони и Фива²² на основании данных по явлению Керра, показателям преломления, диэлектрической проницаемости и плотностям бензольных растворов 1-фенилпиперидина и 1-*p*-нитрофенилпиперидина вычислили значения поляризации, дипольных моментов и молекулярных постоянных Керра. Сравнение экспериментальных данных с теоретическими значениями, вычисленными для различных возможных конформаций, послужило основанием для заключения о том, что указанные N-замещенные пиперидина имеют строение кресла с фенильными группами при азоте в экваториальном положении. Однако положение заместителя у азота пиперидинового цикла в определенных условиях, как это следует из работы Клосса²³, может изменяться, т. е. может осуществляться аксиально-экваториальная изомерия. Это было доказано изучением спектров ядерного магнитного резонанса некоторых производных тропина и псевдотропина.

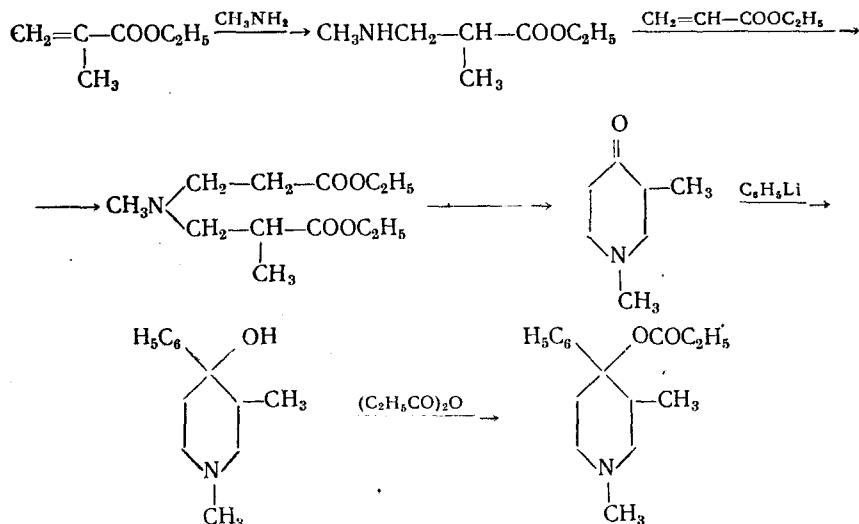
При сравнении спектров ядерного магнитного резонанса иодэтилата псевдотропина, у которого метильная группа при азоте находится в аксиальном положении, с аналогичным спектром иодметилата этилнорпсевдотропина, у которого метильная группа занимает экваториальное положение, было установлено, что пик в более высокой области соответствует изомеру с экваториальным положением метильной группы. В случае иодметилата псевдотропина были обнаружены два пика разной интенсивности.

С этими данными сравнивались спектры ядерного магнитного резонанса хлоргидрата псевдотропина, снятые при различных рН. Оказалось, что спектр хлоргидрата псевдотропина в водном растворе при рН 1 имеет два дублета, которые сливаются в один пик при рН 6. Последнее обстоятельство автор объясняет быстрым обменом протона с растворителем, что связано с быстрым взаимным превращением изомеров, отличающихся положением метильной группы при азоте (аксиально-экваториальное).

При изучении стереохимии замещенных пиперидинов необходимо учитывать в ряде случаев возможность легкого превращения (конверсии) самой пиперидиновой системы. Это обстоятельство обуславливает затруднения при изучении конформации некоторых пиперидиновых систем. Естественно, что в случае полициклических соединений, где определенная пространственная конфигурация пиперидинового цикла фиксирована, решение стереохимических вопросов может быть более однозначно. Однако способность замещенных по азоту и в цикле пиперидинов к взаимным превращениям пиперидинового кольца, а также вероятность существования того или иного конформационного изомера в значительной степени определяется характером и положением заместителей в пиперидиновом ядре.

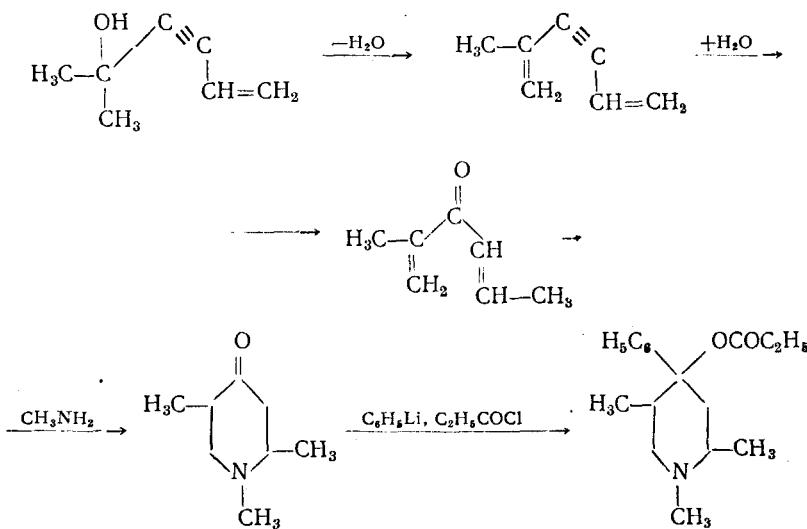
Особенно детально изучается в последние годы стереохимия γ -пиперидолов и их производных. В частности, с этой точки зрения подробно изучены упомянутые выше изомерные 1,3-диметил-4-фенилпиперидолы-4 и 1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолы-4 и их пропионаты — т. е. изомерные продины и изомерные промедолы.

Синтез 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 и на их основе α - и β -продинов, осуществлен Цирингом и Лии по следующей схеме¹⁵:



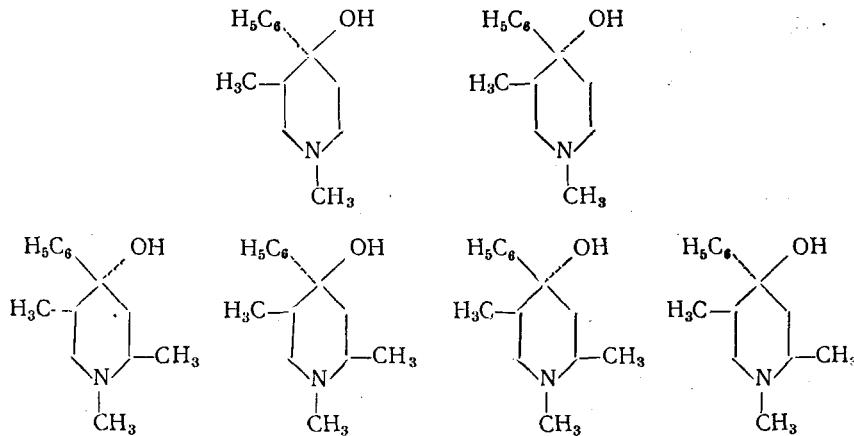
Изомерные продины широко применяются для целей обезболивания за рубежом. Стереохимии этих соединений посвящен ряд работ Циринга и Бекетта с сотрудниками (эти работы рассматриваются ниже), причем

эти авторы приписывают α - и β -продинам противоположные пространственные конфигурации. Синтез изомерных промедолов, основных обезболивающих лекарственных средств в Советском Союзе,—результат многолетней работы Назарова и его сотрудников^{3, 10, 16, 24–27}. В настоящее время в промышленности получение промедола осуществляется по следующей схеме:



Ниже приводятся соображения о пространственном строении α - и γ -1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидолов-4, некоторых их аналогов и производных, строение которых непосредственно связано с конфигурацией промедола и α -промедола.

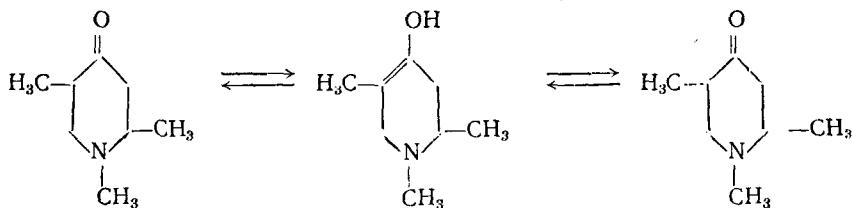
В молекуле 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 имеется два, а в молекуле 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4 — три асимметрических атома углерода. Следовательно, первый из них может быть в двух, а второй — в четырех геометрически изомерных формах:



Установление конфигурации рассматриваемых анальгетиков позволит выяснить зависимость обезболивающего действия веществ этой группы от пространственного строения их молекул, а, возможно, и решить некоторые вопросы механизма биологического действия анальгетиков.

Цис- и *транс*-1,2,5-триметилпиперидоны-4. Теоретически возможны два геометрически изомерных 1,2,5-триметилпиперидона-4, которые от-

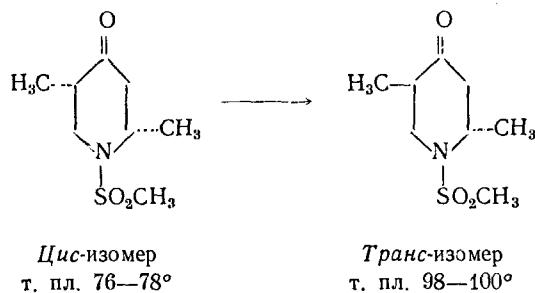
личаются друг от друга пространственным расположением метильных групп при втором и пятом атомах углерода:



Их взаимные превращения протекают легко, в связи с чем трудно идентифицировать изомеры в виде их производных. На существование *транс*- и *цик*-форм 1,2,5- trimетилпиперидона-4 однозначно указывает тот факт, что при взаимодействии этого пиперидона с металлоорганическими соединениями образуются пиперидолы, соответствующие обоим изомерным пиперидонам¹⁶. Выделить и изучить индивидуальные стереоизомерные 2,5-диметилпиперидоны-4 удалось в виде ряда 1-ацил-2,5-диметилпиперидонов-4⁴.

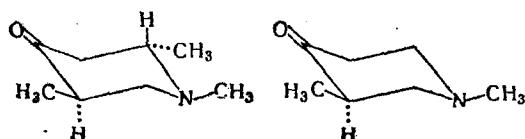
Вследствие значительного ослабления основных свойств пиперидинового цикла, взаимные превращения изомерных 1-ацил-2,5-диметилпиперидонов-4 протекают направленно и при более высоких температурах.

Так, например, 1-мезил-2,5-диметилпиперидон-4 выделен в виде двух изомеров с т. пл. 76—78 и 98—100°. Низкоплавкий изомер менее устойчив и при нагревании превращается в более устойчивый изомер с т. пл. 98—100°.



Более устойчивой форме изомерных N-замещенных 2,5-диметилпиперидонов-4 должны соответствовать пиперидоны с *транс*-экваториальным положением метильных групп, как это следует из изучения строения ряда 1,4-замещенных циклогексанов²⁸. Известно, что «ди- и полизамещенные циклогексаны обычно существуют в такой конформации, в которой большинство заместителей являются экваториальными»²⁹.

Для 2,2,6- trimетилпиперидона-4 более устойчива структура с большим числом экваториальных заместителей³⁰. Следовательно, преобладающим в количественном отношении изомером 1,2,5- trimетилпиперидона-4 должен быть *транс*-изомер с экваториальным положением метильных групп. Метильная группа при третьем атоме углерода у 1,3-диметилпиперидона-4, исходного вещества в синтезе изомерных производных, также находится в экваториальном положении:



α-Продин и промедол, β-продин и α-промедол. В ряду стереоизомерных *α*- и *β*-1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 и *γ*- и *α*-1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4, а также в ряду хлоргидратов пропионатов этих пиперидолов в химическом и фармакологическом отношении аналогами являются: а) *α*-1,3-диметил-4-фенилпиперидол-4 и *γ*-1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидол-4 и соответственно хлоргидраты их пропионатов: *α*-продин и промедол; б) *β*-1,3-диметил-4-фенилпиперидол-4 и *α*-1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидол-4 и соответственно хлоргидраты их пропионатов — *β*-продин и *α*-промедол.

При взаимодействии фениллития с 1,3-диметилпиперидоном-4 и с 1,2,5- trimetilпиперидоном-4 *α*-изомер 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 и *γ*-изомер 1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидола-4 образуются примерно в равных преобладающих (75—80%) количествах по сравнению с другими изомерами этих пиперидолов^{31, 32}. По обезболивающему действию *α*-продин и промедол очень близки. В лаборатории Машковского установлено, что промедол примерно в 2—3 раза превышает по анальгетическому действию морфин (испытания на крысах). По литературным данным *α*-продин также примерно в 2 раза активнее морфина³³.

β-Изомер 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 и *α*-изомер 1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидола-4 образуются при взаимодействии фениллития с соответствующими пиперидонами также примерно в равных, но значительно меньших количествах (20—25%), чем пиперидолы, соответствующие *α*-продину и промедолу. По анальгетической активности *β*-продин и *α*-промедол также близки; они примерно в 4—6 раз активнее морфина. Эти факты дают основание для параллельного рассмотрения строения: а) *α*-продина и промедола, б) *β*-продина и *α*-промедола.

Сравнение пространственного строения изомерных продинов и промедолов с конфигурацией пиперидиновой части молекулы морфина. В истории органической химии, и особенно химии лекарственных веществ, морфин занимает особое место. Впервые в чистом виде этот алкалоид выделен из опия Сертурнером в 1805 г.³⁴, и только через 120 лет после этого³⁵ было установлено его строение. В последние годы осуществлен полный синтез морфина^{36, 37}, что послужило окончательным доказательством формулы морфина, предложенной Робинсоном.

Как ранее, так и в настоящее время руководящей основой исследований по изысканию синтетических анальгетиков служат работы по химии морфина и родственных ему алкалоидов. Молекула морфина служила моделью, по которой создавались сотни различных соединений, воспроизводящих отдельные ее элементы. Оказалось, что довольно эффективными обезболивающими веществами являются именно те соединения, молекула которых имитирует пиперидиновую часть молекулы морфина.

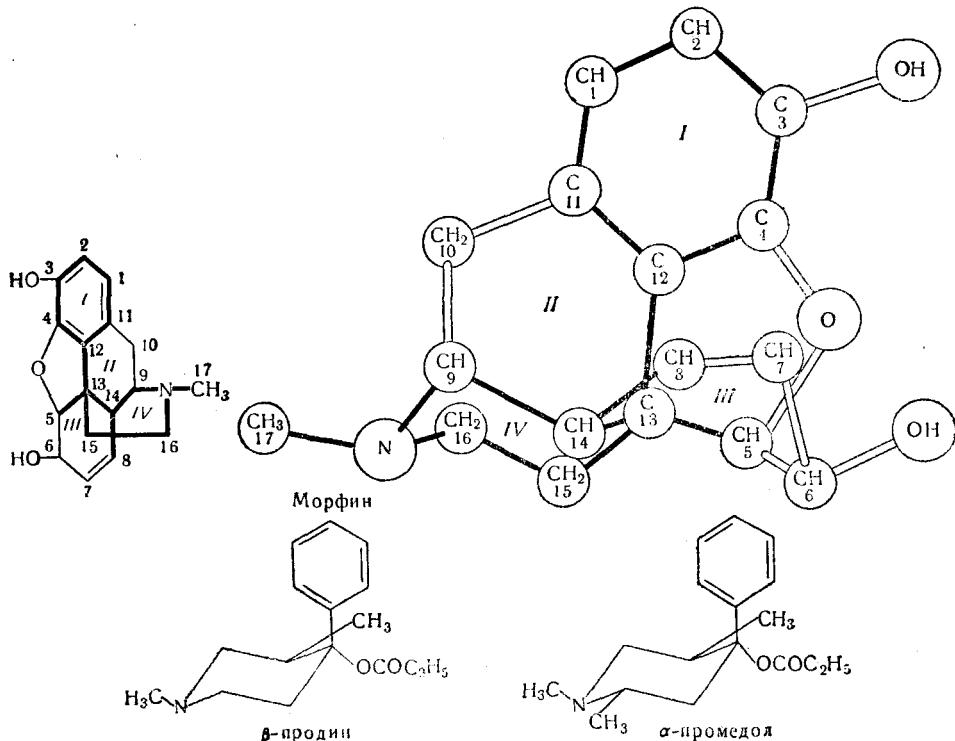
Молекулы продинов, промедолов, а также известного анальгетика лидола (1-метил-4-фенил-4-карбэтоксипиперидин)^{38, 39} также имеют общие структурные элементы с пиперидиновой частью молекулы морфина. Все они в *γ*-положении пиперидинового цикла содержат арильный радикал и кислородсодержащую группировку.

В настоящее время на основании результатов различных химических и физико-химических методов исследования, установлена пространственная конфигурация молекулы морфина, подтвержденная рентгеноструктурным анализом дигидрата иодистоводородной соли морфина⁴⁰.

Молекула морфина имеет Т-образную форму. Атомы лежат в двух почти перпендикулярных плоскостях. В одной плоскости лежит бензольное кольцо I, кислородсодержащий цикл и циклогексановое кольцо II. Во второй плоскости находится циклогексеновое кольцо III и пиперидиновый цикл IV. Последний имеет почти правильную форму кресла. Метильная группа при азоте занимает *цис*-положение относительно связи C₉—C₁₀.

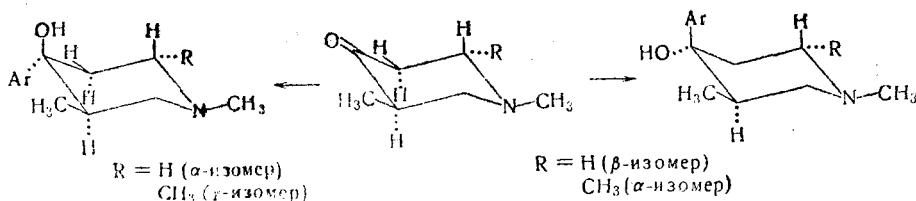
Подобно тому, как структура молекулы морфина служила основой работ, связанных с получением синтетических анальгетиков, так данные по стереохимии морфина являются, до некоторой степени, руководящим началом при изучении конфигурации синтетических обезболивающих веществ.

Учитывая сравнительно высокое обезболивающее действие морфина, принято считать, что в ряду изомерных анальгетиков — производных пиперидина, более активен тот изомер, пространственное строение которого тождественно пиперидиновой части молекулы морфина. Это одно из предположений, лежащих в основе соображения ³³ о пространственном строении α - и β -продинов.



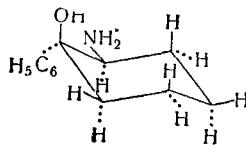
С этой точки зрения β -продин и α -промедол (наиболее активные анальгетики в ряду рассматриваемых соединений) должны иметь следующее строение: кресловидная форма пиперидинового цикла, *цикло*-положение фенильного радикала при C-4 и метильной группы при C-3 (для α -промедола при C-5), экваториальное положение пропионокси-группы и аксиальное положение фенильного радикала при C-4.

Влияние стерических факторов на направление реакции 1,3-диметилпиперидона-4 и 1,2,5- trimетилпиперидона-4 с металлоорганическими соединениями ароматического ряда.



При взаимодействии 1,3-диметилпиперидона-4 и 1,2,5- trimetilpiperidona-4 с фениллитием арильный радикал может занять как экваториальное, так и аксиальное положение. Однако с точки зрения стерических факторов более вероятно вступление фенильного радикала, а также других заместителей большого размера, с пространственно менее затрудненной стороны, т. е. с периферической стороны цикла. В случае аксиального положения фенильного радикала реализуется 1,3-взаимодействие фенильной группы с аксиальным водородом при C_2 и C_6 , вследствие чего такая структура менее выгодна, чем конформация с экваториальным радикалом при C_4 . Такая точка зрения вполне согласуется с представлениями о конформации производных циклогексана, в кольце которых имеются заместители большого размера. Известно, что большой объем заместителя гарантирует отсутствие сколько-нибудь значительных количеств конформации с аксиальным положением этого заместителя⁴¹.

На основании результатов изучения конформации изомерных 2-амино-1-фенициклогексанолов был сделан вывод, что «при наличии большого заместителя предпочтительной конформацией является та, в которой этот заместитель (например, фенильная группа) расположен экваториально, а гидроксил — аксиально».



Можно считать правилом, что «пространственно более устойчивой кресловидной формой является такая форма, в которой заместители с большими пространственными размерами занимают экваториальные положения, а заместители с малыми размерами — аксиальные»²⁸.

Полагая, что стерические факторы определяют соотношение изомерных α - и β -1,3-диметил-4-арилпиперидолов-4, образующихся при взаимодействии 1,3-диметилпиперидона-4 с металлоорганическими соединениями ароматического ряда, Бекетт с сотрудниками⁴² изучили реакцию этого пиперидона с различными литийарилами, строение которых, по мнению авторов, должно затруднять или исключать возможность вступления арильного радикала в аксиальное положение. Действительно, при взаимодействии этих пиперидолов с фениллитием, а также с *m*- и *p*-толиллитием образуется смесь пиперидолов, в которой значительно преобладает один из изомеров. С *o*-толиллитием, *o*-метоксифениллитием, а также с 2,6-диметилфениллитием практически образуется только один из изомерных пиперидолов, который также как и другие изомерные пиперидолы, образующиеся в значительно преобладающем количестве, относится к α -ряду. Пространственная идентичность всех пиперидолов α -ряда, а также всех пиперидолов β -ряда доказана спектроскопически.

На основании приведенных теоретических соображений и результатов эксперимента можно считать, что у α -изомера 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 и у соответствующего ему γ -изомера 1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4 фенильный радикал находится в экваториальном, а гидроксильная группа в аксиальном положениях. Обратная конфигурация при C_4 осуществляется у β -1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 и α -1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4.

Бекетт, Кези и Кирк⁴³ систематически изучили стереохимическую направленность реакции 1- β -фенилэтил, 1- β -фенилэтил-3-метил, 1- β -фенилэтил-3-этил и 1- β -фенилэтил-3-*n*-пропилпиперидонов-4 с фениллитием, *o*-, *m*- и *p*-толиллитием, *o*-анизиллитием и 2,6-диметилфениллитием. Во всех случаях в преобладающем количестве образуется пиперидол с

транс-положением арильного радикала и алкильной группы при C_3 . Небольшое количество *цис*-изомера было выделено только в случае 1- β -фенилэтил-3-метил-4-фенилпиперидола-4. Этот пиперидол получен омылением соответствующего ему пропионового эфира, который, в свою очередь, выделен фракционной кристаллизацией пропионатов изомерных пиперидолов. На экваториальное положение пропионокси-группы у эфира пиперидола *цис*-строения указывает то, что он омыляется значительно легче, чем эфир пиперидола *транс*-строения.

Все пиперидолы *транс*-ряда (по расположению арильного радикала при C_4 и алкильной группы при C_3) в ИК-области имеют пики при 990—1010 и 1350—1385 см^{-1} . Для пиперидолов *цис*-ряда характерен пик при 1040—1050 см^{-1} .

Аналогичные выводы о пространственном строении изомерных пиперидолов были сделаны Бекеттом с сотрудниками⁴⁴ при изучении реакции фениллития с 1- β -фенилэтил-2-метил- и 1- β -фенилэтил-2,6-диметил- и *цис*-2,6-диметилпиперидонами-4.

Были получены два стереоизомерных 1- β -фенилэтил-2-метил-4-фенилпиперидола-4, которые образуются в соотношении 2 : 1. На основании рассмотрения стереохимических факторов, влияющих на реакцию исходного пиперидона с фениллитием, изучения ИК-спектров изомерных пиперидолов и их химических свойств, 1- β -фенилэтил-2-метил-4-фенилпиперидолу-4, который образуется в преобладающем количестве, приписана следующая конфигурация: экваториальное положение метильной группы при C_2 и фенильного радикала при C_4 , аксиальное положение окси-группы при C_4 . Изомерный ему пиперидол имеет обратное положение окси-группы и фенильного радикала при C_4 .

1- β -Фенилэтил-2,6-диметил-4-фенилпиперидол-4 выделен в виде трех изомеров в соотношении 9 : 2 : 1. Пиперидол, образующийся в преобладающем количестве, имеет следующее расположение заместителей — экваториальное положение метильной группы при C_6 и фенильного радикала при C_4 , аксиальное положение метильной группы при C_2 и гидроксильной группы при C_4 . Второй пиперидол отличается от первого расположением метильной группы при C_2 , которая находится в экваториальном положении. У третьего пиперидола метильные группы при C_2 и C_6 , а также окси-группа при C_4 — экваториальны, а фенильный радикал при C_4 занимает аксиальное положение.

Таким образом, во всех рассмотренных примерах, как правило, в преобладающем количестве образуются пиперидолы с экваториальным положением фенильного радикала при C_4 .

Хроматографическое изучение изомерных пиперидолов. Изомерные соединения с полярными функциональными группами различно ведут себя при хроматографировании. На довольно многочисленных примерах, особенно в ряду стероидных соединений, установлено, что спирты с экваториальной гидроксильной группой сильнее адсорбируются и, следовательно, труднее вымываются из хроматографической колонки, чем спирты с аксиальной окси-группой⁴⁵. В связи с рассмотрением стереохимии промедола и α -промедола изучено поведение при хроматографии α - и γ -1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4^{31, 46}. Эти пиперидолы различно адсорбируются окисью алюминия; в частности, α -изомер адсорбируется значительно сильнее γ -изомера. В сравнимых условиях (колонка: высота 50 см, диаметр 1,5 см; окиси алюминия 69 г, растворитель — хлороформ,

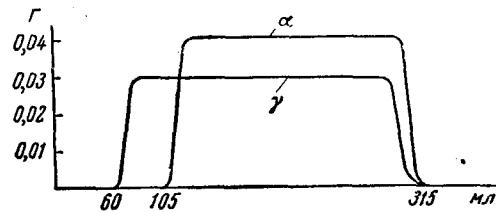
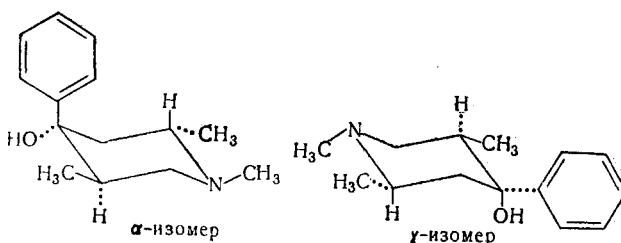


Рис. Вымывание из хроматографической колонки стереоизомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4

пиперидола 1,5 г) вытеснительные объемы составили: для γ -изомера 60 мл, для α -изомера 105 мл. Растворимость α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4 в хлороформе соответственно составляет 64 г и 70 г в 100 мл хлороформа при 20°. Эти результаты дают основание считать, что у γ -изомера гидроксильная группа находится в аксиальном, а у α -изомера — в экваториальном положении.

При рассмотрении результатов хроматографического анализа γ - и α -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4 необходимо иметь в виду возможность конверсии пиперидинового цикла. Очевидно такая изомеризация при хроматографии не происходит. Конверсионная форма кресла γ -изомера должна быть крайне неустойчива вследствие аксиального расположения всех заместителей кроме гидроксильной группы. Наиболее вероятно образование конверсионного изомера α -пиперидола с экваториальной фенильной группой. Если допустить, что при хроматографии под влиянием окиси алюминия пиперидиновый цикл α -изомера пиперидола подвергается конверсии, то, как и в молекуле γ -изомера, в конверсионной форме α -изомера гидроксильная группа будет занимать экваториальное положение. В этом случае, очевидно, не наблюдалось бы отмеченного в эксперименте резкого отличия в поведении этих спиртов при хроматографии. При хроматографии изомерных α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4 необходимо учитывать взаимодействия полярных групп этих аминоспиртов с адсорбентом.



Одна из причин этого взаимодействия заключается в образовании водородных связей между адсорбентом и молекулами пиперидола 47.

Пространственные факторы в различной степени влияют на взаимодействие с адсорбентом окси- и амино-групп в изомерных пиперидолах. В случае γ -изомера экваториальное положение большого по размерам фенильного радикала, а также положение метильной группы при азоте препятствуют взаимодействию полярных групп этого пиперидола с окисью алюминия. В случае α -изомера окси-группа и азот пиперидинового цикла в этом отношении пространственно не экранированы. α - и γ -2,5-dimetil-4-фенилпиперидолы-4, которые при метилировании превращаются соответственно в α - и γ -1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидолы-4, при хроматографии ведут себя также. α -Изомер 2,5-dimetil-4-фенилпиперидола-4 сильнее адсорбируется окисью алюминия и труднее вымывается из колонки, чем γ -изомер.

Имеются указания, что наименьшего отклонения от правила поведения изомерных спиртов при хроматографии следовало бы ожидать при распределительной хроматографии 45, 48. Действительно, Севард наблюдал, что стероидные спирты с аксиальной гидроксильной группой перемещаются на бумаге быстрее, чем их экваториальные эпимеры. С этой точки зрения интересны результаты, полученные Цирингом, Мотхане и Лии 49 при изучении распределительной хроматографии на бумаге изомерных α - и β -1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4. В качестве растворителя была применена смесь третичного амилового спирта (80 частей), ди-*n*-бутилового эфира (7 частей) и воды (13 частей). Авторами найдены следующие значения *R* в зависимости от pH:

	pH 6,3	pH 4,9	pH 3,6	pH 2,2
α -Изомер	0,65	0,58	0,46	0,27
β -Изомер	0,64	0,48	0,37	0,19

Таким образом, на бумаге быстрее перемещается α -изомер 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 — структурный аналог γ -изомера 1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидола-4. Следовательно, эти пиперидолы имеют аксиальную гидроксильную группу.

Этерификация изомерных пиперидолов и омыление их эфиров. Спирты с экваториальной окси-группой легче этерифицируются, чем спирты с аксиальным гидроксилом. Как известно, аналогичная закономерность наблюдается и при гидролизе их эфиров — легче гидролизуются эфиры с экваториальной и труднее с аксиальной ацилокси-группой. Основываясь на том, что β -продин гидролизуется легче α -продина, Бекетт с сотрудниками⁵⁰ считают, что у первого пропионокси-группа занимает экваториальное положение, а у второго — аксиальное. Аналогичные выводы были сделаны при изучении этерификации α - и γ -1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидолов-4 (пропионилирование при помощи хлорангидрида пропионовой кислоты в бензоле при 80°).

Продолжительность реакции, минуты	Выход 1,2,5-trimetil-4-фенил-4-про- пионокси-пиперидина, %	
	α -Изомер	γ -Изомер
15	78	19,4
30	—	19,4
45	84	21,2
60	87,4	22,9

В одной из работ⁵¹ была изучена этерификация изомерных 1- β -фенил-этил-2-метил-4-фенилпиперидолов-4. *Транс*-изомер (по положению метильной группы и фенильного радикала) этого пиперидола (т. пл. 98°) при обработке кетеном превращается в эфир, в то время как *цис*-изомер (т. пл. 79°) в этих условиях не этерифицируется. Это показывает, что у пиперидола *транс*-конфигурации гидроксильная группа находится в экваториальном положении, а у пиперидола *цис*-конфигурации — в аксиальном.

Транс-1- β -фенилэтил-2-метил-4-фенилпиперидол-4 в ИК-области имеет пик при 1030 см⁻¹, т. е. такой же, как и у β -1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4, что подтверждает идентичность пространственного строения этих пиперидолов.

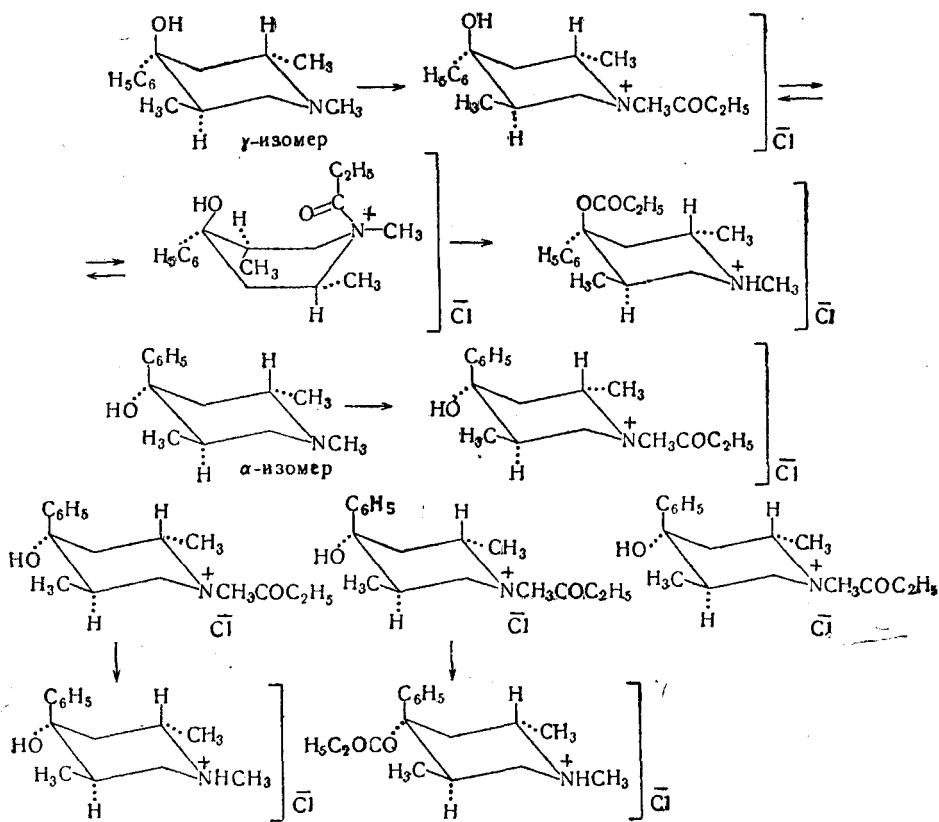
Аналогичные спектральные данные приводятся для доказательства идентичного пространственного строения *цис*-1- β -фенилэтил-2-метил-4-фенилпиперидола-4 и α -1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4. При гидролизе в сравнимых условиях α - и γ -1,2,5-trimetil-4-фенил-4-пропионокси-пиперидинов установлено, что эфир α -пиперидола омыляется значительно быстрее, чем пропионат γ -изомера. При нагревании с 5% спиртовым раствором едкого кали в течение 15 минут при 80° α -промедол гидролизуется на 73%. В тех же условиях промедол не гидролизуется. Результаты этерификации α - и γ -1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидолов-4 и гидролиза их эфиров, однозначно указывают на экваториальное положение гидроксильной группы у α -изомера и на аксиальное — у γ -изомера пиперидола.

При этерификации рассматриваемых пиперидолов не происходит обращения конфигурации при C₄. В результате гидролиза как промедола, так и α -промедола с количественным выходом образуются исходные пиперидолы.

Этерификация α - и γ -1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидолов-4 протекает различно. Об этом свидетельствует тот факт, что при этерификации γ -изомера образуется хлоргидрат его пропионата; в случае же α -изомера отмечено образование наряду с хлоргидратом пропионата значительного

количества хлоргидрата исходного пиперидола (иногда до 50%). Это различие определяется пространственным строением изомерных пиперидолов. С галоидогидридами кислот пиперидиновые основания образуют солеобразные соединения. Это, очевидно, является первым актом взаимодействия при этерификации как α -, так и γ -изомерного пиперидола. В дальнейшем миграция ацильного радикала к кислороду окси-группы γ -изомера осуществляется внутримолекулярно, а в случае α -изомера — межмолекулярно.

Вследствие этого при этерификации γ -1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4 образуется хлоргидрат эфира, а при этерификации α -изомера наряду с хлоргидратом эфира выделяется хлоргидрат исходного пиперидола:



Таким образом, данные по этерификации α - и γ -1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4 могут служить дополнительным доказательством их пространственного строения.

Взаимодействие изомерных α - и β -1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 с хлористым тионилом. Бекеттом, Кези и Харпером⁴² установлено, что α -1,3-диметил-4-фенилпиперидол-4, а также 1-метил-4-фенилпиперидол-4 легко дегидратируются хлористым тионилом. Такое направление реакции и легкость элиминирования свидетельствуют о том, что в исходных пиперидолах гидроксильная группа занимает аксиальное положение, так как именно в этом случае стереохимически реализуются условия для реакции транс-элиминирования.

При взаимодействии β -1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 с хлористым тионилом получено с высоким выходом соответствующее 4-хлорпроизводное. Такое направление реакции возможно в том случае, если окси-группа

па исходного пиперидола занимает экваториальное положение. При этом реакция протекает через стадию образования промежуточного соединения пиперидола с хлористым тионилом, которое в последующем разлагается с образованием хлорпроизводного. Как известно⁵²⁻⁵⁶, при этом не происходит обращения конфигурации.

О дегидратации изомерных α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4. Наблюдения за поведением в реакции дегидратации α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4⁵⁷ без изучения кинетики и выяснения механизма реакции вряд ли могут дать надежные данные для суждения о конфигурации этих соединений. Хорошо известно, что во многих случаях дегидратации, а также дегидрогалоидирования образуется непредельное соединение, не отвечающее пространственному строению исходного соединения, так как процесс отщепления часто протекает с изменением конфигурации одного из атомов углерода, участвующего в реакции⁵⁸. α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолы-4 при дегидратации превращаются в один и тот же 1,2,5- trimetil-4-фенил- Δ^4 -дидегидропиперидин. Следовательно, у одного из этих пиперидолов при дегидратации происходит обращение у асимметрического центра C_4 .

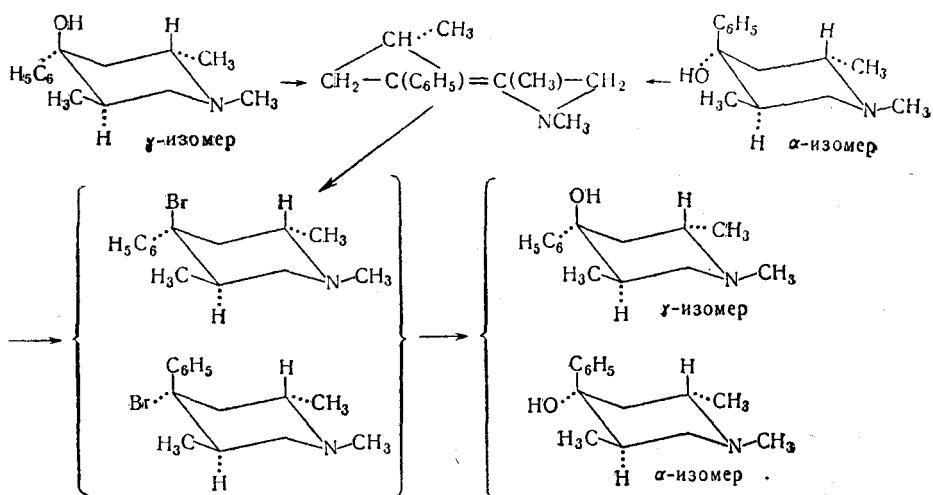
При изучении $N \rightarrow O$ ацильной перегруппировки α - и γ -1-ацетил-2,5- dimetil-4-фенилпиперидолов-4 установлено, что она протекает в случае α -изомера с обращением. Это дало основание полагать, что и при дегидратации обращение происходит именно у α -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидола-4. Следовательно, дегидратация α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4 протекает различными путями. Поэтому без выяснения на основании кинетических данных механизма этих превращений нельзя делать вывод о конфигурации, основываясь только на сравнении количественных результатов, полученных при дегидратации изомерных пиперидолов в одинаковых условиях.

Взаимные превращения изомерных α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4. В одной из работ, в которой затрагиваются вопросы стереохимии промедола и α -промедола^{57, 59}, было предпринято изучение взаимных превращений α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4. В результате последовательных операций: обработки γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидола-4 бромистым водородом в ледяной уксусной кислоте при 100°, а затем (через 40 часов) водой, был выделен продукт дегидратации этого пиперидола (87%) и смесь (13%) изомерных α - и γ -пиперидолов.

На основании этого эксперимента нельзя сделать определенного вывода о пространственном строении исходного пиперидола, так как в этом случае происходит ряд последовательных превращений, стереохимический характер которых пока не известен.

При нагревании γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидола-4 с бромистым или хлористым водородом, протекает реакция дегидратации. Важно отметить, что при этом образуется тот же самый 1,2,5- trimetil-4-фенил- Δ^4 -дидегидропиперидин, который получается при дегидратации α -изомера этого пиперидола. Следовательно, дальнейшие превращения в рассматриваемых реакциях не дают никаких оснований для суждения о пространственном строении исходного γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидола-4.

Последующее присоединение бромистого водорода к 1,2,5- trimetil-4-фенил- Δ^4 -дидегидропиперидину может протекать как в *цис*-, так и в *транс*-направлениях. Если учесть, что дальнейший гидролиз образующихся бромидов может осуществляться как с обращением, так и без обращения при асимметрическом центре C_4 , то образование в результате этих превращений смеси изомерных α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4 вполне закономерно. Известно, что когда проводятся последовательные реакции присоединения и отщепления, можно лишь констатировать⁶⁰ наличие стерической перегруппировки в одной из стадий:

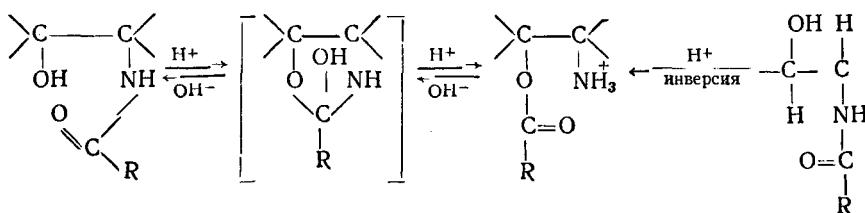


Следовательно, экспериментальные данные, полученные при изучении этих превращений, не могут служить основанием для заключения о пространственном строении γ - и α -пиперидолов. Так как α - и γ -1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолы-4 при дегидратации превращаются в один и тот же 1,2,5-триметил-4-фенил- Δ^4 -дидегидропиперидин, то приведенные в указанной работе превращения пиперидолов можно рассматривать как превращения: γ -изомера в α -изомер, γ -изомера снова в γ -изомер, α -изомера в γ -изомер, и, следовательно, α -изомера в α -изомер.

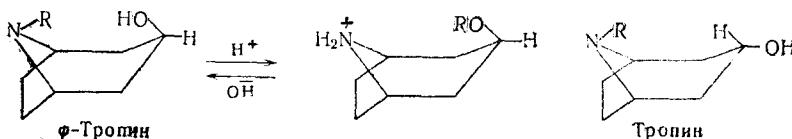
Насколько сложны процессы, протекающие при взаимодействии циклических спиртов с галоидоводородными кислотами, можно иллюстрировать наблюдениями Корньюбера и других⁶¹ над реакциями *цис*- и *транс*-2-метилциклогексанолов. Из *транс*-формы этого спирта после нагревания с соляной кислотой была выделена смесь: 1-хлор-1-метилциклогексана (*транс*) и *цис*-1-хлор-2-метилциклогексанов, а также 1-метилциклогексен и 1-метилциклогексен-2. Из *цис*-формы 2-метилциклогексанола в тех же условиях получен в преобладающем количестве (85%) 1-хлор-1-метилциклогексан и 1-метилциклогексен.

Авторы полагают, что образование хлоридов из изомерных метилциклогексанолов при взаимодействии с соляной кислотой происходит последовательно. Вначале происходит дегидратация, а затем присоединение хлористого водорода.

Стереоизомерные α - и γ -2,5-диметил-4-фенилпиперидолы-4, α - и γ -1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидолы-4 и α - и γ -1,2,5-гидроксиметил-4-фенилпиперидолы-4. $\text{N} \rightleftharpoons \text{O}$ и $\text{N} \rightarrow \text{O}$ ацильные перегруппировки γ - и α -1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4. При изучении строения некоторых алкалоидов тропанового ряда, а также изомерных (*цис*- и *транс*-) аминоспиртов применялся метод стереоспецифичности⁶². Известно, что «у *цис*-изомера $\text{N} \rightarrow \text{O}$ миграция ацила происходит легко и обратимо, тогда как у *транс*-соединения этот процесс протекает только с одновременным обращением конфигурации углеродного атома, связанного с окси-группой. При $\text{O} \rightarrow \text{N}$ миграции подобная инверсия невозможна»⁶³:



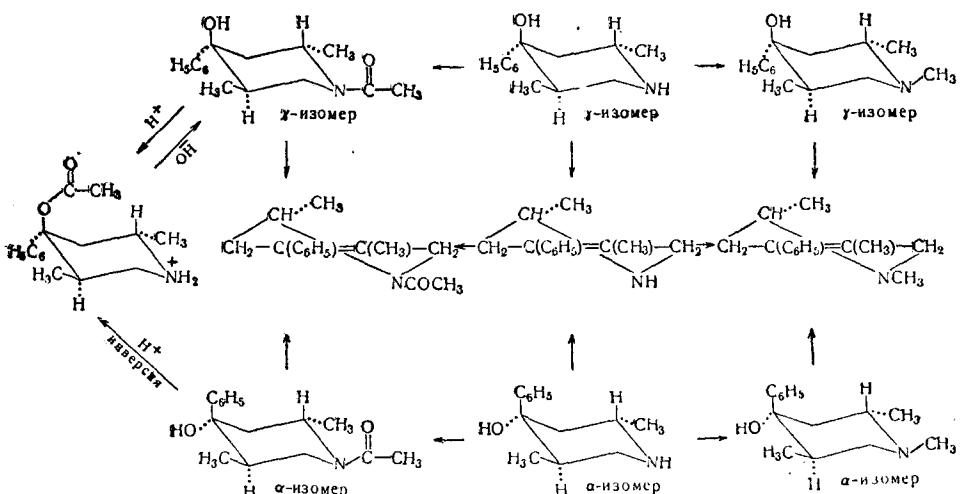
Таким путем Фодор и Надор на основании изучения $N \rightleftharpoons O$ ацильной перегруппировки N -ацильных производных нортропина и норпсевдотропина получили данные о пространственном строении тролина и ϕ -тропина⁶⁴.



Цис-положение азотсодержащего мостика и экваториальной окси-группы в псевдотропине и, соответственно, *транс*-положение окси-группы и азотсодержащего мостика в тропине⁶⁵ доказано и иными методами. Например, измерением скоростей гидролиза их эфиров⁶⁶, сравнением вычисленных и найденных в эксперименте дипольных моментов тропина и псевдотропина⁶⁷.

Фодор⁶⁸ и некоторые другие авторы⁶⁹ рассматривают $N \rightarrow O$ ацильную миграцию как процесс, протекающий через стадию образования промежуточного циклического соединения типа производного орто-кислоты.

Для того, чтобы применить этот метод конформационного анализа для изучения строения α - и γ -1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидолов-4 был осуществлен синтез изомерных α - и γ -2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4³¹. Метилированием, а также ацетилированием последних получены два ряда генетически связанных друг с другом стереоизомерных α - и γ -1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидолов-4 и 1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4.



γ -1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидол-4, пространственное строение которого идентично строению γ -изомеров 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидола-4 и 2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4, легко претерпевает $N \rightleftharpoons O$ -ацильную перегруппировку, что указывает на *син*-положение гидроксильной группы относительно атома азота пиперидинового цикла, т. е. на аксиальное положение окси-группы. Обратимость перегруппировки указывает на отсутствие при этом обращения у C_4 .

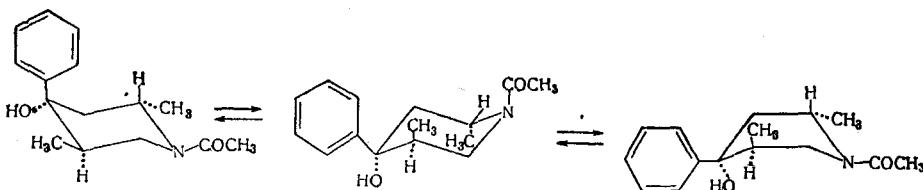
В более жестких условиях осуществляется $N \rightarrow O$ -ацильная перегруппировка α -изомера 1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4. Однако при этом образуется тот же ацетат 2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 (в виде хлоргидрата), что и при $N \rightarrow O$ -ацильной перегруппировке γ -изомера. Обратная $O \rightarrow N$ -ацильная перегруппировка с образованием исходного

α -1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 не происходит; в этом случае образуется γ -изомер этого пиперидола. Следовательно, в случае $N \rightarrow O$ -ацильной перегруппировки α -изомера имеет место обращение конфигурации при C_4 .

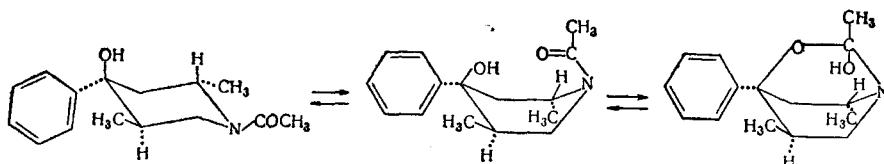
Аналогичное обращение конфигурации α -изомера в γ -изомер наблюдается при взаимодействии α - и γ -1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4 с бромистым ацетилом³¹. Эти превращения α - и γ -1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4 указывают на экваториальное положение гидроксильной группы у α -изомера и соответственно — аксиальное положение у γ -изомера, а также на аналогичное положение окси-группы у генетически связанных с ними α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4 и 2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4.

Необходимым условием $N \rightarrow O$ -ацильной перегруппировки является сближенное положение окси-группы при C_4 и ацильного радикала у азота. Это условие реализуется при аксиальном гидроксиле у C_4 и экваториальном положении заместителя при азоте. Указанное положение необходимо иметь в виду в связи с тем, что α -1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидол-4 в условиях $N \rightarrow O$ -ацильной миграции может быть в различных конформациях.

Естественно, что только в случае конформации этого изомерного спирта с аксиальной окси-группой возможна $N \rightarrow O$ -ацильная перегруппировка. Однако ацильная группа при азоте в этой конверсионной форме α -изомера должна занимать аксиальное положение, причем с противоположной стороны цикла по отношению к окси-группе. Поэтому и в форме ванны, образующейся из этого конверсионного изомера α -пиперидола гидроксильная и ацетильная группы значительно удалены друг от друга, вследствие чего не реализуются условия, необходимые для $N \rightarrow O$ -ацильной перегруппировки:



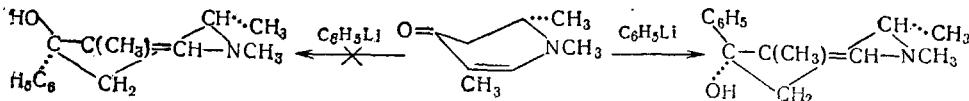
У γ -1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4 пространственное расположение окси-группы и ацильного радикала таковы, что имеются условия для легкого протекания $N \rightleftharpoons O$ -ацильной миграции.



Получение α -изомера 1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4 при катализическом гидрировании 1,2,5-trimetil-4-фенил- Δ^5 -дидегидропиперидола-4. Швецов и Кучеров⁵⁷ описали синтез α -1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4 из 1,2,5-trimeгил- Δ^5 -дидегидропиперидона-4. При взаимодействии этого пиперидона с фениллитием был выделен только один из возможных 1,2,5-trimetil-4-фенил- Δ^5 -дидегидропиперидолов-4. С точки зрения пространственных факторов при взаимодействии фениллития с 1,2,5-trimetil- Δ^5 -дидегидропиперидоном-4 должен образоваться в преобладающем количестве, или только один из изомерных 1,2,5-trimetil-4-фенил- Δ^5 -дидегидропиперидолов-4, именно тот, у которого фенильный

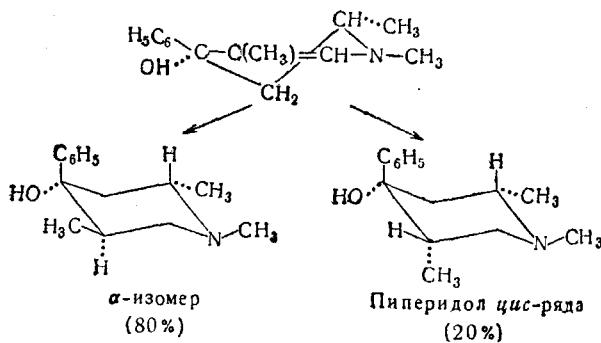
радикал при C_4 и метильная группа при C_2 находятся в *транс*-положении. В молекуле 1,2,5-триметил- Δ^5 -дидегидропиперидона-4 все атомы, кроме C_2 , лежат почти в одной плоскости.

Пространственным фактором, определяющим направление атаки карбонильной группы фениллитием, является наличие метильной группы при C_2 . Естественно, что *транс*-положение относительно той же метильной группы менее пространственно затруднено для вступления фенильного радикала.



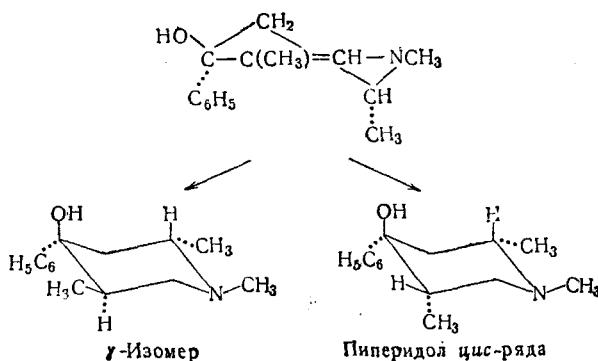
Строение описанного в указанной работе 1,2,5-триметил-4-фенил- Δ^5 -дидегидропиперидола-4 не было доказано. В дальнейшем при катализитическом гидрировании непредельного пиперидола были выделены два изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4: α -изомер, который, как известно, относится к ряду *транс*-производных по положению метильных групп и β -изомер, относящийся к ряду *цис*-производных.

Существенно, что при гидрировании α -изомер образуется в преобладающем количестве (80%) по сравнению с β -изомером (20%). Это, несомненно, связано с пространственными факторами, влияющими на процесс адсорбции исходного непредельного пиперидола катализатором и на направление присоединения водорода. Катализитическое гидрирование, как известно, — это *цис*-присоединение водорода по двойной связи. При гидрировании изомерного 1,2,5-триметил-4-фенил- Δ^5 -дидегидропиперидола-4, который по теоретическим соображениям должен образоваться при фениллитиевом синтезе в преобладающем количестве или только один (пиперидол с *транс*-положением фенильного радикала при C_4 и метильной группы при C_2), возможно образование двух изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4. Один из них относится к *транс*-ряду, а второй — к *цис*-ряду по положению метильных групп.



Не трудно видеть, что адсорбция исходного 1,2,5-триметил-4-фенил- Δ^5 -дидегидропиперидола-4 катализатором, а также присоединение водорода в значительной степени затруднены с той стороны цикла, где находится большой по размерам фенильный радикал. Обратная же сторона цикла в этом отношении не затруднена. Следовательно, в преобладающем количестве должен образоваться пиперидол с *транс*-положением метильных групп, что и отмечено в эксперименте. С этой точки зрения, при гидрировании второго, менее вероятного изомера 1,2,5-триметил-4-фенил- Δ^5 -дидегидропиперидола-4 (с *цис*-положением фенильного радикала при C_4 и метильной группы при C_2); пространственные факторы

должны благоприятствовать адсорбции пиперидола катализатором и такому направлению присоединения водорода, при которых в преобладающем количестве должен был бы образоваться 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидол-4 с *цикло*-положением метильных групп; условия для образования пиперидола с *транс*-положением метильных групп в этом случае неблагоприятны. Однако, как указывалось выше, в опыте установлено обратное соотношение этих изомерных пиперидолов.



В связи с рассматриваемыми реакциями гидрирования непредельных пиперидолов небезынтересно отметить наблюдения Плисова и Богатского по гидрированию кротоновой и изокротоновой кислот: *цикло*-изокротоновая кислота гидрируется быстрее, чем *транс*-кротоновая кислота⁷⁰.

Следовательно, результаты рассмотренных опытов подтверждают вывод о том, что α -изомер 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидола-4 имеет экваториальную гидроксильную группу.

Спектроскопическое изучение изомерных α - и β -1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4. Единственной работой, результаты которой, по-видимому, противоречат рассматриваемой в настоящей статье концепции о строении α - и β -продинов, а следовательно, и их аналогов — промедола и α -промедола, является работа Циринга, Мочана и Лии⁴⁹ по спектроскопическому изучению пиперидолов, соответствующих α - и β -продинам. Авторами были сняты инфракрасные спектры α - и β -1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4. По полученным спектральным характеристикам (в области 3700—3510 cm^{-1}) оценивалась степень ассоциации этих спиртов. Установлено, что α -изомер 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 ассоциирован в большей степени, чем β -изомер. Для интерпретации полученных данных авторы, применяя метод аналогии, используют результаты исследований Смита⁷¹, который установил, что пентанол-3 и 2-метилпентанол-3 ассоциированы в различной степени. Причем, 2-метилпентанол-3 ассоциирован в значительно меньшей степени, чем пентанол-3. На основании этого сделан вывод, что метильная группа, находящаяся рядом с окси-группой, заметно ограничивает возможность образования межмолекулярной водородной связи. К сожалению, авторы не учитывают ориентацию метильного радикала относительно гидроксильной группы.

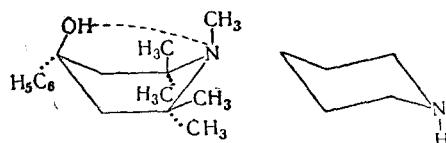
Эти представления были использованы Цирингом, Мочаном и Лии для определения конфигурации α - и β -пиперидолов по степени их ассоциации. Более ассоциированному пиперидолу должно соответствовать, по их мнению, такое пространственное расположение гидроксильной группы при C_4 и метильной группы при C_3 , которое исключает экранирующее влияние метильной группы на окси-группу, т. е. *транс*-положение. Если учесть это обстоятельство, то α -1,3-диметил-4-фенилпиперидолу-4 необходимо приписать конфигурацию с экваториальным положением гидро-

ксильной группы и аксиальным положением фенильного радикала. β -Изомеру, который, по данным авторов, ассоциирован в меньшей степени, необходимо приписать обратную конфигурацию при C_4 . Такой вывод противоречит довольно многочисленным наблюдениям, которые частично уже изложены выше.

Необходимо отметить, что сравнение способности к ассоциации спиртов жирного ряда с аминоциклическими спиртами, т. е. то сравнение, которым пользуются авторы, носит относительный характер. Ассоциация спиртов жирного ряда — это межмолекулярное образование водородных связей за счет окси-групп различных молекул спирта. В случае аминоспиртов в образовании водородных связей может принимать участие также и азот амино-группы. При рассмотрении циклических аминов необходимо учитывать также внутримолекулярную ассоциацию, т. е. образование внутримолекулярной связи между окси-группой и азотом пиперидинового цикла. Необходимым условием для этого является син-положение окси-группы относительно азота пиперидинового цикла. Для рассматриваемых пиперидолов внутримолекулярная ассоциация возможна у того изомера 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4, в котором имеется аксиальная окси-группа. Вторым условием для осуществления внутримолекулярной ассоциации является присутствие конформации ванны. Количественное соотношение между конформацией кресла и конформацией ванны в ряду производных пиперидина определяется характером и положением заместителей в цикле. Недавно были опубликованы данные по стереохимии 1,2,2,6,6-пентаметил-4-фенилпиперидола-4, конформация которого может служить иллюстрацией случая, когда более устойчивой формой пиперидинового цикла является кресло, а не ванна.

Форма кресла для 1,2,2,6,6-пентаметил-4-фенилпиперидола-4 менее выгодна, вследствие того, что в молекуле имеется три противостоящих аксиальных заместителя (метильные группы при C_2 и C_6 , гидроксильная группа у C_4). Поэтому, можно предположить, что превращению формы кресла в форму ванны отвечает низкий энергетический барьер. 1,2,2,6,6-Пентаметил-4-фенилпиперидол-4 оказался исключительно устойчивым в реакции этерификации и дегидратации. Химические свойства, а также данные спектрального анализа позволяют считать, что 1,2,2,6,6-пентаметил-4-фенилпиперидол-4 как в твердом состоянии, так и в растворе в значительном количестве представлен формой ванны, которая стабилизована внутримолекулярной водородной связью⁷².

Противоположностью рассматриваемого случая является, очевидно, пиперидин, для которого основной конфигурацией молекулы является кресло.



Между этими двумя крайними системами существует ряд промежуточных, в которых в большей или меньшей степени реализуется одна из этих конформаций.

Смисман и Вест методом инфракрасной спектроскопии изучили образование внутримолекулярной водородной связи в ряду некоторых β - и γ -пиперидолов⁷³ и установили, что в случае пиперидола-3 и 1-метилпиперидола-3 осуществляется равновесие связанных и несвязанных форм, так как внутримолекулярную водородную связь образуют конформации только с аксиальным положением гидроксильной группы.

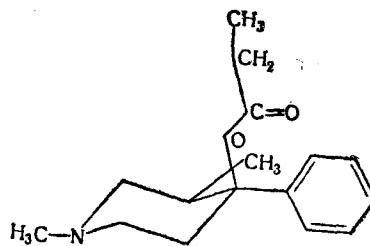
Для 1-метил-3-фенилпиперидола-3 в спектре отсутствует частота, соответствующая свободной гидроксильной группе, так как для этого пи-

перидола предпочтительна конформация с аксиальной окси-группой. В случае 1-метилпиперидола-4 внутримолекулярная водородная связь не обнаружена, что свидетельствует об экваториальном положении гидроксильной группы в молекуле этого спирта.

В работе Циринга и других спектральным методом определена суммарная степень ассоциации изомерных 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4, часть которой, следовательно, может быть представлена внутримолекулярной ассоциацией. К сожалению, определить при помощи спектрального анализа внутримолекулярную ассоциацию при тех концентрациях, с которыми работали авторы (6,28%-ный раствор пиперидола в хлороформе), невозможно. Для решения такой задачи, как известно, надо использовать очень небольшие концентрации вещества⁷⁴.

Если учесть это обстоятельство, то можно предположить, что в большей степени будет ассоциирован тот из изомерных α - и β -1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4, у которого реализуется возможность для образования внутримолекулярной связи, т. е. α -изомер, у которого окси-группа занимает аксиальное положение.

Рентгеноструктурное изучение α -продина. Одна из последних работ, связанных с изучением конформации α - и β -продинов, была проведена Ахметом, Бернесом и Карта⁷⁵. Авторы осуществили рентгенографическое изучение монокристаллов хлоргидрата и бромгидрата *dl*- α -продина. При этом было установлено, что в молекуле *dl*- α -продина метильная группа при C₃ и фенильный радикал при C₄ находятся в *транс*-положении. Фенильный радикал расположен в экваториальном, а пропионокси-группа — в аксиальном положении. Пиперидиновый цикл имеет форму кресла:

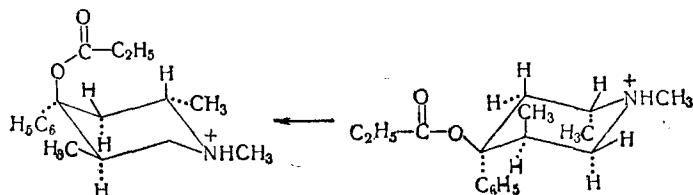


Данные рентгеноструктурного анализа являются убедительным подтверждением правильности выводов о конфигурации α -продина, β -продина и, соответственно, промедола и α -промедола, которые были сделаны на основании химических превращений этих соединений.

Аномалии в температурах плавления промедола и α -промедола. Промедол — хлоргидрат пропионата γ -1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4 с количественным выходом образуется при обработке пиперидола хлористым пропионилом в бензole (оптимальные соотношения: 1 моль пиперидола, 2,5 моля хлористого пропионила)⁷⁶. Обычно, после одной перекристаллизации технического продукта из смеси ацетона со спиртом получают кристаллы, которые отчетливо плавятся при 198—199°. Однако при дальнейшем нагревании расплав затвердевает и вновь начинает плавиться выше 215° (обычно 217—219°).

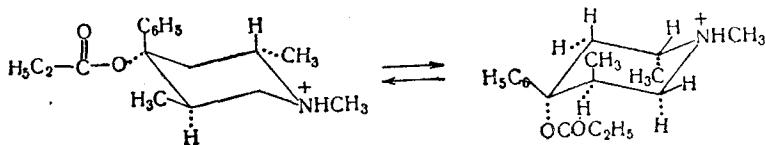
Если же продукт с т. пл. 198—199° подвергнуть последующим кристаллизациям (нагревание в ацетоне или спирте), то выделяется хлоргидрат пропионата γ -1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4 — промедол с т. пл. 221—222°. В аналитическом отношении образцы промедола с т. пл. 198—199° и 221—222° идентичны и соответствуют хлоргидрату 1,2,5-триметил-4-фенил-4-пропионоксипиперидина. При гидролизе они превращаются в γ -изомер 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4. И, что особенно важно, все они по обезболивающей активности и токсичности идентичны.

Такая аномалия в температуре плавления промедола, возможно, объясняется тем, что наряду с основной конформацией — с экваториальным положением фенильного радикала и метильных групп присутствует значительно менее устойчивый конверсионный изомер с аксиальным положением указанных заместителей. При нагревании этот изомер превращается в более устойчивую форму с экваториальным положением фенильного радикала и метильных групп.



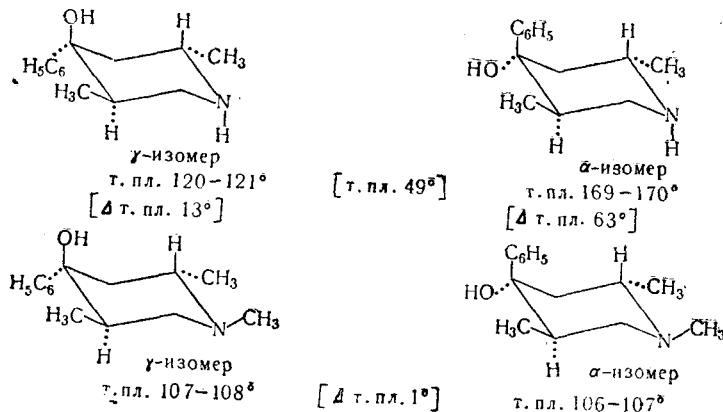
Особенно отчетливо проявляется аномалия в температуре плавления хлоргидрата пропионата α -1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидола-4, т. е. α -промедола. До настоящего времени α -промедол не охарактеризован точной температурой плавления. Образцы α -промедола, которые выделяются при этерификации α -изомера 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидола-4 хлористым пропионилом в бензole обычно имеют низкую (по сравнению с промедолом) и не четкую температуру плавления (98—102, 102—106, 104—106, 108—112, 132—140, 153—154°). Установлено, что α -промедол растворяется в бензole и толуоле (промедол в этих веществах не растворим). Применяя для перекристаллизации бензол удалось выделить образец α -промедола с т. пл. 153—154°. Однако при плавлении этого образца через некоторое время он расплавился при 116—123°.

Как и в случае промедола, различные образцы α -промедола аналитически идентичны, все они при гидролизе превращаются в α -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидол-4. По анальгетической активности и токсичности они также равноценны. Для α -промедола, так же как и для промедола, наряду с конформацией с экваториальным положением метильных групп и аксиальным положением фенильного радикала существует, очевидно, и поворотный изомер с аксиальным положением метильных групп и экваториальным положением фенильного радикала. Показанная конформация у α -промедола представлена, очевидно, в большей степени чем у промедола, причем между ними осуществляется динамическое равновесие, чего не наблюдается в случае промедола. Большой размер фенильного радикала, занимающего аксиальное положение и 1,3-взаимодействие его с водородами при C_2 и C_6 , обуславливают образование поворотного изомера, в котором фенильный радикал занимает экваториальное положение.



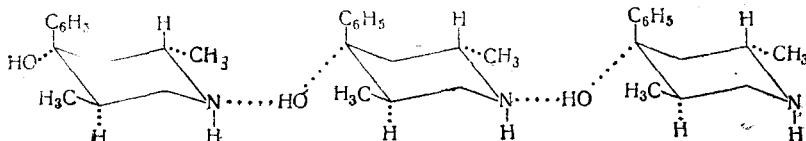
Строение и температуры плавления изомерных α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолов-4 и 2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4. α - и γ -1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидолы-4 почти не отличаются между собой по температуре плавления (α -изомер т. пл. 106—107°, γ -изомер т. пл. 107—108°). Однако α - и γ -2,5-диметил-4-фенилпиперидолы-4 в этом отношении резко отличаются друг от друга (α -изомер т. пл. 169—170°, γ -изомер т. пл. 119—121°). Аналогичное резкое отличие в температуре плавления

наблюдается также и для изомерных 2,5-диметил-4-*p*-толилпиперидолов-4 и 2,5-диметил-4-бензилпиперидолов-4.



При переходе от пиперидолов со вторичной амино-группой к пиперидолам с третичным атомом азота наблюдается довольно резкое изменение в температуре плавления в ряду α -изомеров и сравнительное небольшое — в ряду γ -изомеров.

Сравнительно более высокая температура плавления α -изомера 2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 (а также аналогичных пиперидолов α -ряда) по сравнению с γ -изомером, возможно, объясняется тем, что конформация этого аминоспирта с экваториальным положением окси-группы и неэккрайнированным азотом пиперидинового цикла (водород при азоте занимает аксиальное положение) благоприятствует межмолекулярной ассоциации, которая в случае α -изомера представлена в значительно большей степени, чем у γ -изомера.



Пространственное строение γ -изомера (аксиальная окси-группа) более затруднено для межмолекулярной ассоциации, а внутримолекулярная ассоциация представлена, очевидно, в малой степени. Вследствие этого имеет место резкое различие в температурах плавления этих изомерных спиртов.

Межмолекулярная ассоциация по типу водородная связь гидроксильной группы одной молекулы пиперидола — азот пиперидинового цикла другой молекулы, в сильной степени ослабляется при замене водорода у азота на алкильный радикал. Вследствие этого при переходе от α -2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 к α -1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолу наблюдается резкое изменение в температуре плавления. Этого не отмечается при аналогичных превращениях в ряду пиперидолов γ -ряда.

На основании изложенного можно считать, что вопрос о пространственном строении эффективных обезболивающих соединений промедола и α -промедола решен. Задача заключается в том, чтобы получить стереохимические аналогии α -промедола и β -продина, которые заведомо должны быть высокоэффективными анальгетиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. L. Friess, L. S. Reber, W. C. Thommesen, L. J. Greenbaum, F. G. Standaert, W. V. Hudak, *Toxicol. and Appl. Pharmacol.*, **2**, 574 (1960).
2. И. Н. Назаров, Д. В. Соколов, В. Н. Ракчеева, Изв. АН СССР, ОХН, **1954**, 80.
3. И. Н. Назаров, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, **1948**, 610.
4. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, ЖОХ, **28**, 2431 (1958).
5. И. Н. Назаров, В. А. Руденко, ЖОХ, **22**, 829 (1952).
6. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, ЖОХ, **26**, 2834 (1956).
7. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, К. Ф. Данилова, Изв. АН СССР, ОХН, **1958**, 739.
8. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, К. Ф. Данилова, ЖОХ, **29**, 3305 (1959).
9. И. Н. Назаров, С. Г. Мацоян, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, **1953**, 303.
10. И. Н. Назаров, В. Я. Райгородская, В. А. Руденко, Там же, **1949**, 504.
11. И. Н. Назаров, И. Л. Котляревский, В. Ф. Рябченко, ЖОХ, **23**, 1900 (1953).
12. И. Н. Назаров, И. А. Мохир, Б. В. Унковский, Г. С. Гусакова, ЖОХ, **29**, 1867 (1959).
13. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, Изв. АН СССР, ОХН, **1958**, 446.
14. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Ж. А. Красная, Н. Н. Михеева, ЖОХ, **26**, 2820 (1956).
15. A. Ziering, J. Lee, *J. Org. chem.*, **12**, 911 (1947).
16. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. И. Швецов, ЖОХ, **26**, 2798 (1956).
17. И. Н. Назаров, Н. И. Швецов, О. И. Сорокин, ЖОХ, **26**, 3157 (1956).
18. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, ЖОХ, **27**, 2005 (1957).
19. K. Koczka, G. Bergnáth, *Chem. a. Ind.*, **1958**, 1401.
20. G. Fodor, *Magyar tudomán. akad. kém. tudomán. osztályanak közleményei*, **3**, 311 (1953).
21. H. Lumbroso, *Bull. Soc. chim. France*, **1959**, 887.
22. M. Agoréy, R. J. W. Le Févre, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2161.
23. G. Closs, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5456 (1959).
24. И. Н. Назаров, Изв. АН СССР ОМЕН, сер. хим., **1938**, 683.
25. И. Н. Назаров, Изв. АН СССР, ОМЕН, сер. хим., **1938**, 695.
26. И. Н. Назаров, И. И. Зарецкая, Изв. АН СССР, ОХН, **1941**, 211.
27. Д. Ч. Курсанов, З. Н. Парнес, И. И. Зарецкая, И. Н. Назаров, Там же, **1954**, 859.
28. H. D. Orloff, *Chem. Revs*, **54**, 347 (1954).
29. W. Klyne, *Progress in stereochemistry*, London, Vol. 1, 36, 1954.
30. J. B. Stenlake, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **6**, 164 (1954).
31. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, ЖОХ, **28**, 2746 (1958).
32. A. H. Beckett, A. F. Casy, G. Kirk, J. Walker, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **9**, 939 (1957).
33. A. H. Beckett, A. F. Casy, *Bull. Narcotics*, **9**, № 4, 37 (1957).
34. F. W. Sertürner, *Trommsdorffs. J. der Pharmazie*, **13**, 1, 234 (1805).
35. J. M. Gulland, R. Robinson, *Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc.*, **69**, 79 (1925).
36. M. Gates, G. Tschudy, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1380 (1956).
37. D. Elad, D. Ginsburg, Там же, **76**, 312 (1954).
38. O. Eisleb, O. Schaumann, *Dtsch. med. Wochenschr.*, **65**, 967 (1939).
39. O. Eisleb, *Ber.*, **74**, 1433 (1941).
40. M. Mackay, D. C. Hodgkin, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3261.
41. S. Winstein, N. Holness, *J. Am. Chem.*, **77**, 5562 (1955).
42. A. H. Beckett, A. F. Casy, N. J. Harper, *Chem. a. Ind.*, **1959**, 19.
43. A. H. Beckett, A. F. Casy, G. Kirk, *J. Med. and Pharmac. chem.*, **1**, 37 (1959).
44. N. J. Harper, A. H. Beckett, A. D. J. Balon, *Pharmacy and Pharmacol.*, **11**, 67 (1959).
45. D. Barton, R. Cookson, *Quart. Rev.*, **10**, 44 (1956).
46. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, ЖОХ, **31**, 108 (1961).
47. C. H. Giles, J. D. Bernal, *Hydrogen Bonding*, London — New York — Paris — Los Angeles, Pergamon Press, 1959, стр. 449.
48. J. Savord, *J. Biol. chem.*, **202**, 457 (1953).
49. A. Ziering, A. Motchane, J. Lee, *J. Org. chem.*, **22**, 1521 (1957).
50. A. H. Beckett, J. Walker, *J. Pharmacy and Pharmacol.*, **7**, 1039 (1955).
51. H. J. Harper, A. H. Beckett, D. D. Balon, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2704.
52. W. Cowdrey, E. Hyghe, C. Indold, S. Mastermann, A. Scott, *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1267.
53. D. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 332 (1953).
54. C. Boozan, E. Lewis, Там же, **75**, 3182 (1953).
55. J. Kenyon, A. Lipscomb, H. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 415.

56. E. Lewis, C. Roozegar, J. Am. chem. Soc., **74**, 308 (1952).
57. Н. И. Швецов, В. Ф. Кучеров, ДАН, **126**, 1017 (1959).
58. Т. И. Темникова, Курс теоретических основ органической химии. Госхимиздат, 1959, стр. 329.
59. И. Н. Назаров, Н. И. Швецов, Изв. АН СССР, ОХН, **1959**, 2161.
60. Т. И. Темникова, см.⁵⁸, стр. 330.
61. R. Corpiubert, M. Lafont-Lemoine, K. Nadjm-Abadi, R. Nicolas, B. Vuillemin, Bull. Soc. chim. France, **1959**, 373.
62. G. Fodor, J. Kiss, Nature, **163**, 287 (1949).
63. Г. Фодор, Усп. химии, **23**, 264 (1954).
64. G. Fodor, K. Nador, J. Chem. Soc., **1953**, 721.
65. M. B. Sparkes, Chem. a. Ind., **1953**, 749.
66. F. Sixma, J. Silgmann, F. Begeerman, Proc. Konikl. nederl. akad. Wet., **54B**, 452 (1951).
67. G. R. Clemo, K. H. Jack, Chem. a. Ind., **1953**, 195.
68. G. Fodor, J. Kiss, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3495 (1950).
69. J. H. Welsn, Там же, **71**, 3500 (1949).
70. А. К. Плисов, А. В. Богатский, ЖОХ, **27**, 360 (1957).
71. F. A. Smitt, E. C. Creitz, J. Research. Nat. Bur. Standards, **46**, 145 (1951).
72. R. E. Lule, J. Org. Chem., **22**, 1280 (1957).
73. E. E. Smissman, R. West, J. Am. chem. Soc., **82**, 1207 (1960).
74. L. P. Kuhn, Там же, **74**, 2492 (1952).
75. F. R. Ahmed, W. H. Barnes, G. Kartha, Chem. a. Ind., **1959**, 485.
76. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Мед. пром. СССР, **1960**, № 6, 26.

Московский институт тонкой химической
технологии им. М. В. Ломоносова