

УДК 541.124 : 547.823

**СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА
ПРИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОМ ЗАМЕЩЕНИИ**

К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов

Рассмотрены строение и реакционная способность 3-оксипиридина и его производных при электрофильном замещении. Обсуждены вопросы, касающиеся механизма и ориентации электрофильного замещения в 3-оксипиридинах в зависимости от типа реакции, условий ее проведения и характера заместителя в β -пиридолином цикле. Данные по реакционной способности 3-оксипиридинов сопоставлены с результатами теоретических расчетов по методам МОХ и ППП. Приведены данные по биологической активности различных производных 3-оксипиридинина.

Библиография — 117 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|------|
| I. Введение | 1788 |
| II. Электронное строение 3-оксипиридинина и его производных | 1789 |
| III. Электрофильные реакции производных 3-оксипиридинина | 1792 |
| IV. Биологические свойства | 1801 |

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы большое число исследований посвящено поиску физиологически активных соединений на основе антиоксидантов биогенного типа. Основой для медико-биологического применения указанных соединений послужила развитая академиком Н. М. Эмануэлем концепция о возможности подавления нетоксичными ингибиторами нежелательных свободнорадикальных реакций, возникающих в организме при патологических состояниях, в частности при злокачественном росте, лучевом поражении, стрессовых явлениях и старении¹⁻³. В качестве ингибиторов, пригодных для этих целей, Н. М. Эмануэль предложил использовать производные фенолов и полифенолов. Многочисленные исследования биологического действия этих соединений показали наличие у них высоких противоопухолевых и радиозащитных свойств⁴⁻⁶. Это стимулировало дальнейшее развитие синтетических исследований в этой области.

Известным препятствием для применения в биологии ряда наиболее эффективных антиоксидантов фенольного типа было их структурное отличие от участающих в клеточном метаболизме фрагментов биохимических систем, которое определяло наличие у них гидрофобности и некоторых других нежелательных свойств. В попытках преодолеть эти препятствия было предложено несколько путей синтеза новых соединений фенольного типа, трансформированных за счет моно- и диортогоэкстрирования оксигруппы. Были синтезированы замещенные *p*-оксифенилаланины, продукты их декарбоксилирования — тирамины и эпинины, родственные алкалоиду мескалину, *p*-оксибензиламины, структурно-близкие предшественнику алкалоида капсацина и ряд ариламиномасляных кислот и пирролидонов⁷⁻¹⁰. Однако обеспечивающая гидрофиль-

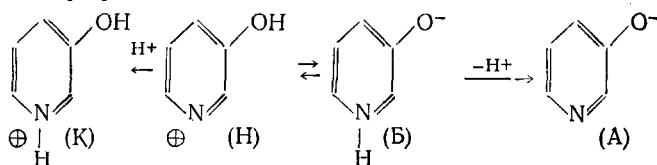
нность аминогруппа ответственна, как правило, и за увеличение токсичности.

С целью изыскания эффективных ингибиторов биогенного типа мы предприняли изучение гетероциклических фенолов. В качестве объекта исследования были выбраны производные 3-оксиридицина, ингибирующие свойства которых могли бы быть обусловлены наличием гидроксила фенольного типа при сопряженной циклической системе связей, а их структурная близость к соединениям группы витамина В₆ (пиридоксол, пиридоксамин и пиридоксаль) обеспечивала биогенный характер синтезируемым препаратам. Кроме того, присутствие наряду с оксигруппой атома азота в цикле позволяло получать водорастворимые соединения за счет образования солей. Основой для синтеза большого числа нетоксичных и водорастворимых ингибиторов, обладающих биологической активностью, послужили электрофильные превращения 3-оксиридицина и его производных.

В этой связи главное внимание в настоящем обзоре уделено рассмотрению особенностей строения и реакционной способности при электрофильном замещении 3-оксиридицина и его производных.

II. ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ 3-ОКСИРИДИЦА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Одной из особенностей молекулы 3-оксиридицина в отличие от ароматических фенолов является возможность ее существования в зависимости от pH среды в четырех формах: нейтральной (H), биполярной (B), катионной (K) и анионной (A), что откладывает определенный отпечаток на физико-химические свойства и химическое поведение β-пиридинолов при электрофильном замещении.



Присутствие биполярной формы в нейтральной среде было установлено с помощью УФ-спектроскопии^{11, 12}, потенциометрического титрования¹³⁻¹⁵, а также методами ИК- и ПМР-спектроскопии¹⁶⁻¹⁸. Показано, что в растворе D₂O форма (B) составляет 54%, а форма (H) — 46%, тогда как в чистом дioxсане форма (B) практически отсутствует¹¹.

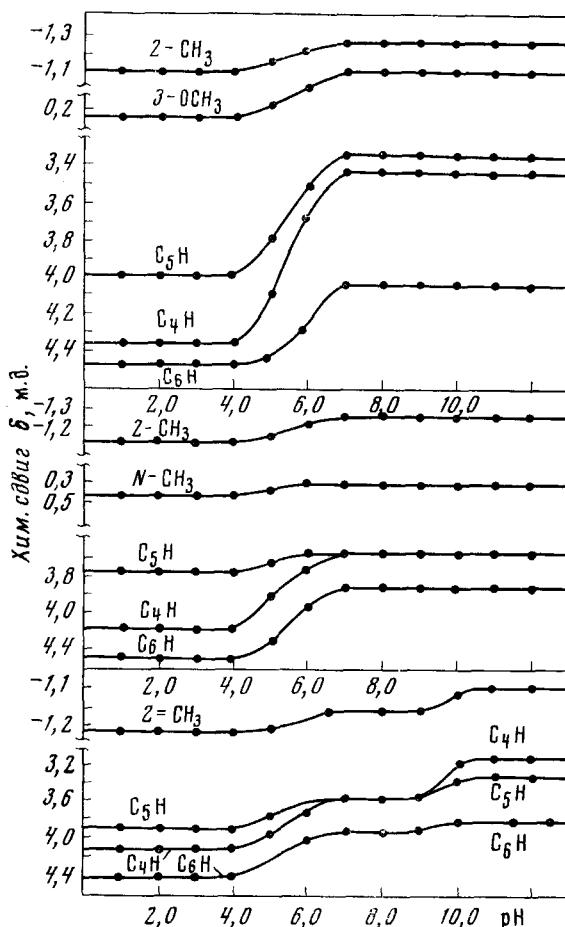
Введение в молекулу 3-оксиридицина алкильной, бензильной или фенильной групп не уменьшает возможности образования всех четырех форм. Напротив, N-оксидирование молекулы 3-оксиридицина оказывает существенное влияние на кислотно-основное равновесие. Методом УФ-спектроскопии показано отсутствие у N-оксида 3-оксиридицина и ряда его производных формы (B) в нейтральном водном растворе¹⁹⁻²⁰. Исследование границ существования (A)-, (B)-, (H)- и (K)-форм молекул 3-оксиридицина и его производных проведено методом ПМР-спектроскопии^{18, 21-22} посредством изучения зависимости химических сдвигов протонов оксиридинового цикла от pH среды*. Отмечено наличие трех горизонтальных участков, соответствующих кислой, нейтральной и щелочной среде (рисунок). Показано, что полная протонизация азота цикла наступает при значениях pH < 4, а ионизация OH-группы заканчивается при pH > 10.

* В качестве примера приводятся результаты, полученные для 2-метил-3-оксиридицина. Закономерности, наблюдавшиеся для большого числа родственных соединений, носят аналогичный характер.

Для аминометильных производных 3-оксипиридина кривые в случае кислой среды имеют два горизонтальных участка, которые обусловлены возможностью протонизации по двум центрам — азоту кольца и азоту боковой цепи.

Электронное строение 3-оксипиридина было предметом детального исследования с применением квантовохимических расчетов и данных ПМР-спектров. Расчеты индексов электронной структуры 3-оксипиридина (энергия π -электронной делокализации — E_{π}^d , энергии высшей занятой и низшей свободной молекулярных орбиталей (ВЗМО) и (НСМО) и разности энергий между ними — ΔE , электронных зарядов, порядков и длин связей) выполнены с применением простого и расширенного методов МО²³⁻²⁵, а также методом Паризера — Парра — Попла²⁶. Рассчитанные значения E_{π} и E_{π}^d форм (H), (A), (B), (K) сравнительно мало отличались друг от друга (табл. 1). Как и следовало ожидать, E_{π}^d форм, содержащих экзоциклический анионный кислород, несколько выше, чем E_{π}^d гидроксильных форм.

О взаимодействии экзоциклического кислорода с пиридиновым циклом свидетельствует порядок связи C—O, равный 0,295—0,394, и π -электронный заряд ($+0,082 \div +0,146$). Сопряжение кислорода в анионной форме значи-



Зависимость химического сдвига протонов — б. м. д. от pH среды для: а) 2-метил-3-оксипиридина, б) 2-метил-3-оксипиридин-N-метилиодида и в) 2-метил-3-метоксикирдида

тельно выше, чем гидроксильного кислорода: порядок PC—O⁻-связи на 25% больше, чем связи PC—OH, а π -электронный заряд на анионном кислороде почти в два раза больше, чем на фенольном. Вывод о взаимодействии экзоциклического кислорода с ароматическим циклом согласуется с рентгеноструктурными данными, согласно которым в производных фенола длина C—O-связи (1,37 Å) на ~0,1 Å меньше, чем в предельных соединениях (1,47 Å)²⁷. Рассчитанные порядки связей пиридинового цикла высоки и близки между собой, что можно связать с высокой степенью ароматичности и выравненностью цикла. Межатомные

ТАБЛИЦА 1
Энергетические характеристики электронной структуры 3-оксипиридина

| Форма | E_{π} | E_{π}^{Δ} | $E_{\text{ВЗМО}}$ | $E_{\text{НСМО}}$ | ΔE |
|-------------|-----------|--------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Нейтральная | 11,975 | 1,917 | 0,564 | 0,894 | 1,458 |
| Биполярная | 10,960 | 2,199 | 0,459 | 0,785 | 1,244 |
| Анионная | 10,438 | 2,169 | 0,487 | 0,894 | 1,381 |
| Катионная | 12,482 | 1,988 | 0,630 | 0,786 | 1,416 |

расстояния для четырех форм 3-оксипиридина хорошо согласуются с известными экспериментальными данными по межатомным расстояниям C—C-связей в бензole (1,397 Å), C—N-связей в пиридине (1,34 Å) и C—O-связей в фенолах (1,37 Å), а также с межатомными расстояниями в цикле модельного соединения никотиновой кислоты²⁸: $r_{\text{CN}} = 1,34 \text{ \AA}$, $r_{\text{CC}} = 1,39 \text{ \AA}$.

Распределение π -электронной плотности в цикле 3-оксипиридина неравномерно. Это обусловлено в значительной степени наличием атома азота в цикле и эндоциклического кислорода. При этом вследствие большой электроотрицательности атома азота (3,0) по сравнению с электроотрицательностью углерода (2,5) на атоме азота в фенольной и анионной формах сосредоточен значительный отрицательный π -электронный заряд ($-0,192$). Как и следовало ожидать, протонизация атома азота приводит к сильному повышению отрицательного π -электронного заряда на азоте ($-0,394$) и соответствующему уменьшению его на углеродных атомах.

Квантовохимические расчеты по методу Паризера — Парра — Попла были использованы также для количественной интерпретации электронных спектров поглощения 3-оксипиридина^{29, 30}. Все наблюдаемые полосы поглощения были отнесены к $\pi - \pi^*$ -переходам. Хорошая корреляция рассчитанных и экспериментальных полос поглощения наблюдалась как для нейтральной, так и для анионной формы.

Влияние заместителя на электронное строение β -пиридольного цикла было изучено по данным ПМР-спектров и квантовохимических расчетов электронной структуры алкил- и аминометильных производных 3-оксипиридина²³. Были установлены следующие закономерности в распределении электронной плотности в цикле 3-оксипиридина.

1. В инертной среде электронная плотность на атомах углерода возрастает в последовательности $C(6) < C(2) < C(4) < C(5)$.

2. В водной среде эта последовательность сохраняется.

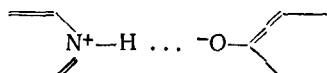
3. В щелочной среде электронная плотность возрастает в ряду $C(5) < C(6) < C(2) < C(4)$, в кислой последовательности зависимость имеет вид $C(4) < C(6) < C(2) < C(5)$.

4. При переходе от инертной и водной к кислой среде происходит уменьшение электронной плотности на атомах углерода, причем величина этого изменения возрастает в ряду $C(5) < C(2) \leq C(6) < C(4)$.

5. При переходе от инертной среды к щелочной электронная плотность увеличивается. Наибольшее возрастание наблюдается для $C(6)$, затем для $C(2)$, $C(4)$ и $C(5)$.

Сравнение экспериментальных данных для инертной среды с рассчитанными методом МО ЛКАО зарядами показало, что наилучшее соответствие достигается с результатами расчета молекул в незаряженной форме, где заряд возрастает в ряду $C(6) \leq C(2) < C(4) < C(5)$. Расчет, проведенный для биполярной формы, привел к другой последо-

вательности, а именно: $C(4) < C(6) < C(5) < C(2)$, что хорошо согласуется с последовательностью расположения химических сдвигов, вычисленных для биполярной формы в водной среде. Это свидетельствует о том, что в растворах в инертных растворителях (диметилсульфоксид и диоксан) молекулы 3-оксипиридинов существуют преимущественно в незаряженной форме. Однако в концентрированных растворах ввиду существования сильной межмолекулярной водородной связи большой вклад могут вносить ассоциаты типа:



Непосредственное сопоставление значений химических сдвигов и вычисленных зарядов во всем ряду исследованных соединений привело к весьма приближительному соответству. Причиной такого отклонения наряду с приближенностью метода Хюккеля является влияние на экранирование таких факторов, как дипольные моменты и анизотропия диамагнитной восприимчивости связей $C-N$, $C-O$, $C-CH_3$ и т. д. Однако при расчете электронной структуры 3-оксипиридина расширенным методом Хюккеля²⁵ получено хорошее соответствие значений химических сдвигов и вычисленных зарядов в указанном ряду соединений. Поскольку направление реакций электрофильного замещения в гетероциклических соединениях, так же как и в ароматических, определяется состоянием электронного облака в молекуле, применение теории молекулярных орбит позволило предсказать ориентацию вступающих заместителей в ряду пиридина и его производных. Расчет индексов реакционной способности молекулы 3-оксипиридина выполнен как в приближении изолированной (π -электронные плотности, граничные электронные плотности, индекс свободной валентности), так и реагирующей (энергия локализации) молекул²⁴. Анализ рассчитанных индексов реакционной способности молекулы 3-оксипиридина в четырех формах (A), (B), (H) и (K) показал, что наилучшее соответствие с экспериментальными данными наблюдалось для энергий локализации (L_s). Согласно значениям L_s , электрофильная атака молекулы 3-оксипиридина в кислой и щелочной средах должна протекать в последовательности: $C(2) > C(6) > C(4)$. Сопоставление значений L_s для форм (A) и (K) свидетельствует о большей реакционной способности формы (A).

III. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА

1. Кислотный и основной дейтерообмен

Реакция электрофильного дейтерирования азотсодержащих гетероциклов нашла широкое применение для выяснения механизма электрофильного замещения в молекулах этих соединений, а также для получения количественной оценки влияния азота цикла и разнообразных функциональных заместителей на реакционную способность гетероарomaticкого кольца³¹⁻³⁷.

Кислотный дейтерообмен 3-оксипиридина и его алкилпроизводных позволил определить последовательность и скорость замещения различных положений β -пиридолиного цикла³⁸. Было выяснено, что наиболее реакционноспособным в оксипиридиновом цикле является положение 2, а наименее реакционноспособным — положение 4. Введение N-оксидной группы значительно повышает реакционную способность положения 2. Так, например, показано³³ что N-оксид 3-оксипиридина дейтерируется в положении 2 в незаряженной форме, тогда как 3-окси-

ТАБЛИЦА 2

Константы скорости основного дейтерообмена 3-оксипиридинина, 2-метил-, 2-фенил-, 2- и 5-бензил-3-оксипиридинов и их N-оксидов при 160° С в 0,5 N растворе NaOD⁴⁰

| Соединение | k_2 , мин ⁻¹ | k_6 , мин ⁻¹ | k_4 , мин ⁻¹ |
|------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | $1,1 \cdot 10^{-2}$ | $1,2 \cdot 10^{-3}$ | $5,1 \cdot 10^{-4}$ |
| | $2,3 \cdot 10^{-2}$ | $2,5 \cdot 10^{-3}$ | $9,0 \cdot 10^{-4}$ |
| | — | $3,7 \cdot 10^{-3}$ | — |
| | — | $6,0 \cdot 10^{-3}$ | $1,6 \cdot 10^{-3}$ |
| | — | — | $7,8 \cdot 10^{-4}$ |
| | — | $1,6 \cdot 10^{-3}$ | $1,5 \cdot 10^{-3}$ |
| | — | $4,6 \cdot 10^{-3}$ | $1,0 \cdot 10^{-3}$ |
| | $7,1 \cdot 10^{-3}$ | $1,5 \cdot 10^{-3}$ | $6,0 \cdot 10^{-4}$ |

3-метоксикиридины не вступают в обмен в аналогичных условиях. С другой стороны, 3,5-диметоксикиридин-1-оксид вступает в реакцию обмена как в положение 2, так и в положение 6 в нейтральной или протонированной формах в зависимости от кислотности среды. Соотношение скоростей дейтерообмена незаряженной и протонированной форм составляет 10^3 , что отчетливо демонстрирует сильную дезактивацию пиридинового кольца при протонизации азота цикла.

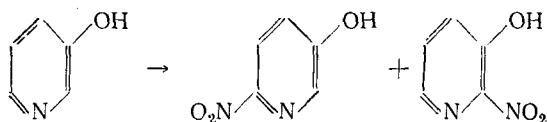
Переход от кислотного к основному дейтерообмену 3-оксипиридинина сопровождается значительным возрастанием скоростей обмена протонов β -пиридолевого цикла, что вызвано, по-видимому, участием последнего в этом типе замещения в наиболее реакционноспособной анионной форме^{39, 40}. В отличие от кислотного дейтерообмена, при котором не наблюдалось обмена протонов β -пиридолевого цикла, при основном дей-

терообмене в зависимости от условий его проведения возможен обмен H(2), H(6) и H(4)-протонов (табл. 2). Введение CH_3 -группы в положение 2, особенно в положение 6, повышает реакционную способность β -пиридольного цикла³⁹.

Сравнение констант скоростей обмена протонов β -пиридольного цикла в 3-оксипиридине и его N-оксида (табл. 2) показывает, что введение N-оксидной группы также ускоряет обмен протонов в последовательности $\text{H}(2) > \text{H}(6) > \text{H}(4)$. Аналогичная картина отмечена и при сравнении данных дейтерообмена 2-метил-3-оксипирицина и его N-оксида⁴⁰. Сопоставление данных основного дейтерообмена 3-оксипирицина и его производных позволило установить, что скорость обмена H(2)-протона на порядок выше скорости обмена протона H(6) и примерно на два порядка — протона H(4).

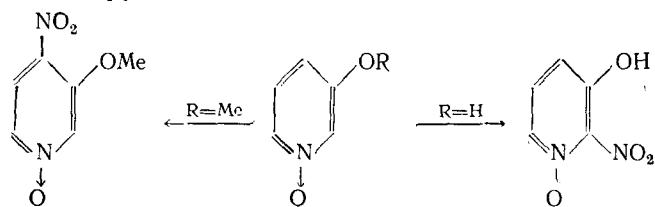
2. Нитрование

Оксигруппа облегчает замещение в пиридиновом цикле. В отличие от пиридина нитрование оксипиридинов протекает гладко и с хорошими выходами. Нитрование 3-оксипирицина происходит исключительно в положение 2. При этом 3-оксипирицин реагирует в протонированной форме⁴¹. Первое исследование нитрования 3-оксипирицина было проведено Плазеком с сотр.⁴², которые получили 2-нитро-3-оксипирицин и доказали его строение рядом химических превращений. В более позднем исследовании наряду с 2-изомером (74%) с ничтожно малым выходом (1%) выделен и 6-нитроизомер⁴³.



Такое селективное замещение положения 2 β -пиридольного цикла вызвано, по-видимому, существенным влиянием на ориентацию замещения образующегося в переходном состоянии шестичленного хелатного комплекса между оксигруппой и ионом нитрония⁴⁴.

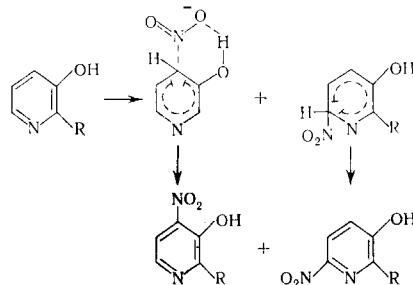
Нитрование 3-оксипирицин-1-оксида протекает аналогичным образом в положение 2, что свидетельствует о более сильном ориентирующем влиянии β -оксигруппы по сравнению с пара-направляющим действием N-оксидной группы⁴⁵.



С другой стороны, N-окиси 3-алкоксипиридинов нитруются исключительно в 4-ое положение^{46, 47}, что указывает на преобладающее в этом случае пара-ориентирующее влияние N-оксидной группы.

В отличие от окисленного основания 3-метокси-^{48, 49} и 3-этоксипиридины⁵⁰ образуют в зависимости от условий эксперимента 2-нитро- и 2,6-динитропроизводные. Нитрование N-окиси 3,5-диэтоксипирицина также протекает в положения 2 и 6, вопреки ожидаемому 4-замещению^{51, 52}.

Весьма интересные результаты получены при нитровании 2-алкил- и 2-хлор-3-оксипиридинов^{49, 53}. Найдено, что в этом случае замещению подвергается не только 6-е, но и 4-е положение, причем преобла-



дающим является образование 4-изомера⁴⁴. Авторы предположили, что преимущественное направление нитрования в орто-положение к гидроксили в этих соединениях обусловлено образованием в переходном состоянии шестичленного хелатного комплекса. Предположение подтверждается тем фактом, что при проведении нитрования при более высокой температуре, вызывающей ослабление внутримолекулярной водородной связи, происходит преимущественное замещение положения 6. В то же время нитрование 2-метил-3-метоксипиридинина, который не способен образовывать водородную связь с атакующим ионом нитрония, протекает исключительно в 6-е положение.

Наличие только 6-замещения при нитровании 2-нитро-3-оксипиридинина может быть также следствием невозможности хелатообразования при атаке ионом нитрония положения 4 в силу уже имеющейся в соединении сильной внутримолекулярной связи между нитро- и окси-группами. Влияние хелатообразования на ориентацию замещения подтверждено также на примере нитрования N-окисей 2-метил-3-окси- и 2-метил-3-метоксипиридинов^{54, 55}. Нитрование 2-метил-3-оксипиридин-N-оксида направлено исключительно в 4-е положение, тогда как N-окись 2-метил-3-метоксипиридинина нитруется в положение 6.

Интересно отметить, что нитрование 6-метил-3-метоксипиридинина⁵⁶ в отличие от 3-метоксипиридинина протекает в положение 2, тогда как 2-метокси-3-оксипиридинина исключительно в положение 4. Нитрование 6-метил- и 4-метил-3-оксипиридинов, как и следовало ожидать, направлено в положение 2⁵⁷.

Присутствие нитро-группы в β-пиридольном цикле не препятствует его дальнейшему нитрованию. Так, нитрованием 6-метил-2-нитро- и 2-метил-6-нитро-3-оксипиридинов получены соответствующие динитро-производные⁵⁷. При нитровании 2-нитро-3-оксипиридинина наряду с 2,6-динитропроизводным образуется и 2,4,6-тринитро-3-оксипиридин⁵⁸. В том случае, когда положения 2 и 6 оксипиридинового цикла заняты алкильными группами, наблюдалось^{57, 59} гладкое замещение положения 4^{57, 59}. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о возможности последовательного селективного нитрования положений 2,6 и 4 оксипиридинового цикла.

С целью выяснения механизма электрофильного замещения оксипиридинового цикла было проведено изучение кинетики нитрования 3-оксипиридинина⁴¹. Сравнение зависимостей скорости нитрования от pH среды для 3-окси- и 3-метоксипиридинов с найденными ранее для катиона 2,4,6-коллидина показало их большое сходство, что позволило сделать вывод об участии оксипиридинового цикла в нитровании в протониро-

ванной форме. Парциальный скоростной фактор нитрования катиона 3-метоксиридины равен $4 \cdot 10^{-10}$ для положения 2 и $1 \cdot 10^{-11}$ для положения 6.

3. Галогенирование

Галогенирование 3-оксипиридина подробно изучено во многих работах. Показано, что замещение происходит в первую очередь в положение 2. Бромирование эквивалентным количеством брома в пиридине⁶⁰, иодирование иодом в растворе соды^{61, 62}, хлорирование соляной кислотой в присутствии перекиси водорода⁶¹ — все эти реакции приводят к образованию 2-галогенпроизводных. 4 и 6-галогенпроизводные 3-оксипиридина были получены только косвенным путем⁶⁰.

Иодирование 3-оксипиридина избытком иода протекает с образованием 2,6-диод- и 2,4,6-триодпроизводных⁶¹. В этих условиях 5-метил-3-оксипиридин образует 2,6-диодзамещенное соединение⁶³. Аналогичным образом бромирование 3-оксипиридина бимолекулярным количеством брома в пиридине дает 2,6-дигромсоединение, а при реакции с избытком бромной воды образуется 2,4,6-трибром-3-оксипиридин⁶⁰. Бромированием 5-бром-3-оксипиридина избытком бромной воды получен 2,4,5,6-тетрабром-3-оксипиридин⁶⁰.

Бромирование N-окиси 3-оксипиридина подобно неокисленному основанию приводит к 2-бромпроизводному, которое далее может бромироваться до 2,6-дигром- и 2,4,6-трибром-3-оксипиридин-1-оксидов⁶⁴. В противоположность этому иодирование 3-оксипиридин-1-оксида в слабо щелочном растворе приводит к образованию в качестве единственного продукта реакции 4,6-диод-3-оксипиридин-1-оксида⁶⁵. При бромировании 3,5-диэтоксиридина в кислой среде образуется 2,6-дигром-3,5-диэтоксиридин, тогда как в пиридине в качестве основного продукта выделен 2-бром-3,5-диэтоксиридин⁶⁶. 2,3,4-Триоксипиридин образует моногалогенпроизводное неустановленной структуры⁶⁷.

Введение электроотрицательной нитрогруппы не отражается на протекании галогенирования; бромирование 2-нитро-3,5-диэтоксиридина дает 6-бром-2-нитро-3,5-диэтоксиридин⁶⁸. Иодирование 3-оксипиколовой кислоты иодом в щелочной среде протекает с одновременным декарбоксилированием и образованием 2,6-диод-3-оксипиридина⁶⁸.

4. Сульфирование

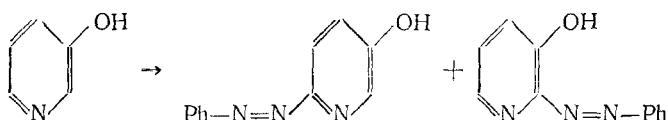
Сульфирование 3-оксипиридина требует применения весьма жестких условий и протекает с образованием (с незначительным выходом) 3-окси-2-пиридинсульфокислоты^{69, 70}. Аналогично, N-окись 3-оксипиридина сульфируется в положение 2⁷¹. Сравнение условий сульфирования пиридина и 3-оксипиридина свидетельствует о меньшей реакционной способности последнего в этой реакции.

Предположено⁷¹, что сульфирование пиридина и его производных протекает через первоначальное образование комплекса серного ангидрида с гетероциклом, который при высокой температуре в присутствии катализаторов перегруппировывается в соответствующую сульфокислоту. Определяющей стадией реакции является перегруппировка комплекса, легкость которой определяется прочностью образующегося аддукта гетероцикла с серным ангидридом. Более высокая по сравнению с пиридином прочность комплекса 3-оксипиридина с серным ангидридом является, по-видимому, причиной его меньшей реакционной способности при сульфировании.

5. Азосочетание

Азосочетание 3-оксипиридина протекает преимущественно в пара-положение к оксигруппе. Так, при взаимодействии с хлористым фенилдиазонием основным продуктом реакции является 6-бензолазо-3-оксипиридин (81 %) наряду с небольшим количеством (3 %) 2-изомера⁷².

С другой стороны, при реакции 3-оксипиридина с хлористым пара-нитрофенилдиазонием в слабо кислом растворе первоначально было выделено только 2-азопроизводное⁶². В более поздних работах показано образование в равных количествах 2- и 6-азопроизводных⁷³. Напротив, при проведении указанной реакции в слабощелочных условиях отмечалось преимущественное образование пара-изомера; выход орто-изомера при этом составлял 13 %.



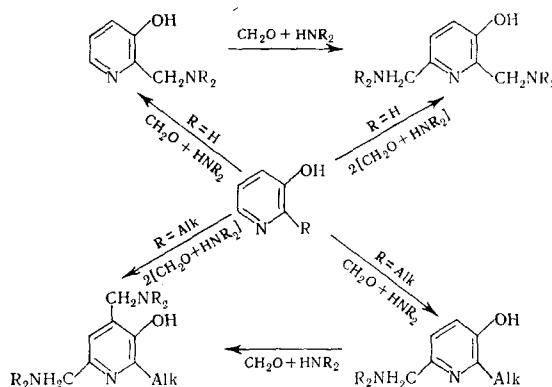
Подобно 3-оксипиридину азосочетание его N-оксида в слабокислом растворе направлено в положение 6⁷⁴. При азосочетании 5-фенил-4-метил-3-оксипиридина с хлористым фенилдиазонием образуется смесь равных количеств орто- и пара-азопроизводных⁷³. Азосочетание 2-метил- и 6-метил-3-оксипиридинов и их N-оксидов протекает с образованием только 6-азо- и 2-азопроизводных соответственно⁷⁵. Отсутствие 4-замещения было общим при азосочетании как 2- и 6-метил, так и 2,6-диметил-3-оксипиридинов с хлористым фенилдиазонием⁷⁵. Однако введение N-окисной группы позволило провести гладкое азосочетание положения 4 в случае 2,6-диметил-3-оксипиридин-1-оксида⁷⁴.

Азосочетание 2,3-диоксипиридина, 2-метокси-3-оксипиридина и N-метил-3-окси-2-пиридана направлено в положение 6⁷⁶. Это указывает на то, что основным ориентантом во всех соединениях является β-оксигруппа. Определяющее ориентирующее влияние β-оксигруппы установлено и при азосочетании 2,5-диоксипиридина, протекающего в положение 6⁷⁶.

6. Аминометилирование

3-Оксипиридин в анионной форме вступает со слабыми электрофильными соединениями в ряд реакций, характерных для фенольных соединений. Сюда следует отнести реакции аминометилирования, оксиметилирования и карбоксилирования. Аминометилирование 3-оксипиридина и его производных было исследовано как в плане синтеза пиридоксола (витамин B₆)⁷⁷, его аналогов⁷⁸ и антагонистов⁷⁹, так и в плане изучения сравнительной реакционной способности положений 2, 4 и 6 β-пиридинольного цикла.

Сильное электроноакцепторное действие азота цикла, значительно снижающего электронную плотность в ароматическом кольце, особенно в положениях 2, 4 и 6, приводит к проявлению 3-оксипиридином пониженной реакционной способности в сравнении с фенолами в конденсации Манниха. Так, в отличие от фенола, легко образующего тризамещенное основание Манниха, 3-оксипиридин аминометилируется только в положения 2 и 6⁸⁰. Кроме того, сочетание в одной молекуле гидроксила при сопряженной циклической системе связей и азота цикла меняет последовательность замещения с орто-ортопара, как это имеет место у фенолов, на орто-пара-ортопара у 3-оксипиридинов.



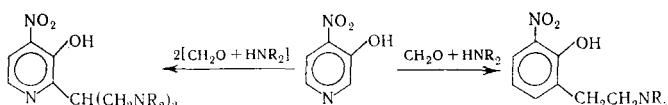
Успешность протекания аминометилирования сильно зависит от pH среды⁸¹. Если фенолы легко аминометилируются как в кислой, так и в слабо щелочной среде, то у 3-оксипиридинов максимальный выход оснований Манниха достигается в слабощелочной среде. Различная реакционная способность 2-го, 6-го и 4-го положений β-пиридольного цикла в конденсации Манниха позволяет синтезировать индивидуальные соединения. Исходя из 3-оксипиридинина, могут быть легко получены как 2-диалкиламинометил, так и 2,6-бис-диалкиламинометил-3-оксипиридины⁸⁰. Регулирование направления реакции достигается соответствующим соотношением компонентов. Однако во всех случаях наблюдается первоначальная атака 2-го и лишь затем 6-го положений. В аналогичных условиях 2-алкил-⁸² и 6-метил-3-оксипиридины⁸⁰ аминометилируются с образованием соответствующих 6- и 2-диалкиламинометильных производных.

4-Аминометилирование возможно лишь в случае 3-оксипиридинов, содержащих во втором положении алкильную или аллокси-группы, и требует в ряде случаев применения более жестких условий. Таким образом были синтезированы 2,6-диалкил-4-диалкиламинометил-⁸³, 2-алкил-^{82, 84} и 2-метокси-4,6-бис-диалкиламинометил-3-оксипиридин⁸⁵. Попытка получения 4-замещенных соединений аминометилированием 6-алкил-2-диалкиламинометил- и 2,6-бис-диалкиламинометил-3-оксипиридинов не дала положительных результатов. Это позволило заключить, что присутствие в орто-положении к гидроксилу заместителя, образующего сильную внутримолекулярную связь с OH-группой, резко снижает реакционную способность положения 4 в конденсации Манниха. Отмечено, что снижение кислотных свойств OH-группы также отражается на успешности C(4)-замещения⁸⁴.

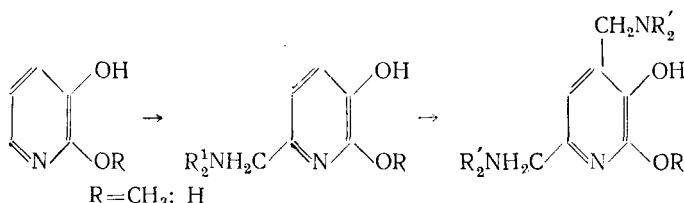
Кроме того, на протекание аминометилирования немаловажное влияние оказывает и структура вторичного амина. Так, аминометилирование 2,6-диалкил-3-оксипиридинов не имело успеха при использовании в качестве вторичных аминов диэтиламина, дизопропиламина и диаллиламина, что вызвано, по-видимому, стерическими затруднениями замещения 4-го положения⁸².

Аминометилирование N-оксида 3-оксипиридинина и его 2-метил-6-метил- и 2,6-диметилпроизводных характеризуется теми же закономерностями в последовательности замещения различных положений β-пиридольного цикла⁸⁶. Сравнение условий аминометилирования окисленных и неокисленных оснований свидетельствует о несколько большей реакционной способности 3-оксипиридин-N-оксидов⁸⁶.

Интересные результаты получены при исследовании аминометилирования нитро-производных 3-оксипиридинина. Наличие нитро-группы во 2-ом положении β -пиридольного цикла не препятствует 6-аминометилированию 2-нитро-3-оксипиридинина⁸⁷. Однако аминометилирование 4-нитро- и 2-нитро-6-метил-3-оксипиридинов направлено не в кольцо, а в боковую цепь⁸⁸. Таким образом синтезированы 2-(β -диалкиламиноэтил)-4-нитро-3-оксипиридины, дальнейшее аминометилирование которых привело к образованию *бис*-оснований Манниха по метильной группе.



Аналогично аминометилирование 6-метил-2-нитро-3-оксипиридинина дало 6-(β -диалкиламиноэтил)-2-нитро-3-оксипиридины⁸⁸. При аминометилировании 2,3-диоксипиридинина⁸⁹ и 2-метокси-3-оксипиридинина⁸⁵ образуются первоначально 6-моно- и далее 4,6-*бис*-основания Манниха, что указывает на определяющую роль β -оксигруппы при ориентации замещения⁸⁵.



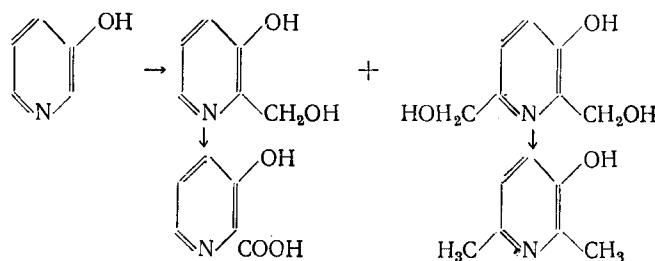
Сравнение условий аминометилирования 2-алкил-3-оксипиридинов с 2-алкокси- и 2-окси-3-оксипиридинами свидетельствует о том, что замена алкильной группы на алкокси- и оксигруппы несколько повышает реакционную способность оксипиридинового цикла⁸⁵. Аминометилирование N-метил-3-окси-2-пиридана подобно 2,3-диоксипиридину протекает в мягких условиях с количественным выходом и направлено в положение 6⁹⁰. Однако попытки 4,6-*бис*-замещения N-метил-3-окси-2-пиридана оказались безуспешными, что, так же как и в случаях 2-нитро- и 2-диалкиламиноэтил-3-оксипиридинов, вызвано наличием сильной внутримолекулярной водородной связи между β -гидроксилом и орто-заместителем.

Подобно 2,3-диоксипиридину основным ориентантом электрофильного замещения в 2,5-диоксипиридине является β -оксигруппа, направляющая аминометилирование в положение 6⁹⁰.

7. Оксиметилирование

Легкая контролируемость реакции оксиметилирования 3-оксипиридинина в отличие от быстрой полимеризации фенолов в подобных условиях служит наглядным примером дезактивирующего влияния азота цикла на химическую реакционную способность ароматического кольца. Оксиметилирование 3-оксипиридинина эффективно при обработке щелочным раствором формальдегида⁹¹. При этом получается смесь моно- и дизамещенного продукта^{91, 92}, образования которой не удается избежать, даже применяя эквивалентные соотношения компонентов реакции⁹³. Замещение 2-го положения было установлено окислением продукта в

3-оксипиколиновую кислоту⁹¹, а 6-го — превращением диоксиметильного соединения в 2,6-диметил-3-оксипиридин⁹².



Оксиметилирование 2- и 6-метил-3-оксипирицина^{82, 94} протекает одинаково успешно с образованием соответствующих 6- и 2-изомеров. 4-Замещение не отмечалось ни в том, ни в другом случае (а также для 2,6-диметил-3-оксипирицина). Соответствующее 4-оксимильтное производное 2-метил- и 2,6-диметил-3-оксипирицина было получено косвенным путем из 4-аминометильного производного^{82, 95}. Оксиметилирование β-пиридиольного цикла было успешным также и при наличии в α- положении электроноакцепторной карбоксильной группы. 5-Оксипиколиновая кислота образует 2-оксимильтное производное⁹⁶.

8. Карбоксилирование

Подобно фенолу 3-оксипирицин в анионной форме подвергается реакции Кольбе с углекислотой под давлением. Однако в отличие от фенола карбоксилирование 3-оксипирицина направлено главным образом в пара-, а не в орто-положение относительно OH-группы. Так, при нагревании 3-оксипирицина с поташом в соотношении 1 : 1,5 получена с количественным выходом 5-оксипиколиновая кислота⁹⁷. При карбоксилировании натриевой или калиевой соли 3-оксипирицина отмечено образование с незначительным выходом 3- и 5-оксипиколиновых кислот, причем натриевая соль замещается преимущественно в орто-положение, а калиевая — в пара-положение относительно OH-группы⁹⁸. 2-Метил-3-оксипирицин карбоксилируется в положение 6⁹⁹, тогда как 5-метил-3-оксипирицин образует кислоту неустановленной структуры¹⁰⁰.

9. Прочие реакции 3-оксипирицина

К числу других электрофильных реакций 3-оксипирицина относится меркурирование ацетатом ртути, направленное в положение 2¹⁰¹.

Были предприняты интенсивные попытки вовлечения 3-оксипирицина в реакцию ацилирования и алкилирования по Фриделю — Крафтсу, которые не увенчались успехом. Это вызвано, по-видимому, большой чувствительностью указанных реакций к дезактивирующему влиянию азота пиридинового цикла благодаря комплексообразованию и соответствующему изменению ароматичности ядра. 3-Оксипирицин не вступает в реакцию нитрозирования, также чувствительной к дезактивирующему действию электроноакцепторных заместителей⁷².

Однако 2,5-диоксипирицин легко вступает в реакцию нитрозирования с образованием 6-нитрозопроизводного. Аналогичная ориентация наблюдалась и при нитрозировании 4-метил-3-фенил-2,5-диоксипирицина⁷³.

IV. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3-Оксипиридин является объектом интенсивных исследований с целью синтеза на его основе различных биологически активных соединений. Как показало экспериментальное изучение, производные 3-оксипиридина обладают широким спектром биологического и фармакологического действия¹⁰².

Например, эфиры основнозамещенных 3-оксипиридинов проявляют физостигминную активность, а также оказывают антикууаре- и антихолинэстеразное действие¹⁰³. Имеются сообщения о синтезе большого числа производных 3-оксипиридина, обладающих бактерицидной и противовоспалительной активностью^{104, 105}. Производные 3-оксипиридина могут применяться в качестве депрессантов центральной нервной системы¹⁰⁴. Ацилированные 2-амино-3-оксипириидины предложены в качестве сердечно-сосудистых и противовоспалительных соединений¹⁰⁶. Тиосемикаразоны 3-окси-2- и 6-формилпиридинов показали высокую антилейкемическую активность в эксперименте и клинике¹⁰⁷. Фосфорные эфиры 6-метил-3-оксипиридина проявляют инсектицидное действие¹⁰⁸, тогда как соли 2-нитро-3-оксипиридина обладают гербицидной активностью¹⁰⁹. Отмечено успешное применение β-пиридоловых эфиров и их нитропроизводных в синтезе пептидов и полипептидов регулярного строения^{110, 111}.

На основе 3-оксипиридинина могут быть получены малотоксичные и водорастворимые ингибиторы радикальных процессов, обладающие широким спектром биологического действия⁸⁵. Наибольший интерес представляет открытая Н. М. Эмануэлем с сотр. возможность применения ингибиторов из класса 3-оксипиридинина в качестве радиозащитных соединений^{112, 113}. Наиболее эффективным противолучевым действием обладают 2,6-диалкил- и 2,4,6-триалкил-3-оксипиридины. При изучении радиозащитных свойств производных 3-оксипиридинина и ингибиторов из других классов установлена связь между антирадикальной активностью ингибитора и его радиозащитным действием^{114, 115}. Производные 3-оксипиридинина способны защищать молекулы ДНК от радиационной деполимеризации⁴, а также оказывать противолейкопеническое действие¹¹⁶. Наряду с профилактической защитой, алкилзамещенные 3-оксипиридины обладают терапевтическим радиозащитным действием и содействуют более быстрому восстановлению кроветворной системы¹¹⁶. Обнаружено, что 2,6-диалкил- и 2,4,6-триалкил-3-оксипиридины проявляют цитогенетическую активность.

Механизм биологического действия производных 3-оксипиридинина был предметом детального микробиологического исследования на клетках дрожжей — биологическом тест-объекте¹¹⁷. Установлено, что ингибиторы из класса 3-оксипиридинов подавляют размножение клеток дрожжей, неспособных к синтезу инозита и пантотеновой кислоты, блокируя эти витамины, внесенные в среду. Авторы¹¹⁷ предположили, что алкилзамещенные 3-оксипиридины являются специфическими ингибиторами клеточного деления, действующими в первую очередь в направлении задержки деления ядер. Показано, что отдельные алкил-3-оксипиридины обладают В₆-витаминной активностью¹¹⁷.

* * *

Таким образом, систематическое исследование строения 3-оксипиридинов и их реакционной способности при электрофильном замещении с привлечением квантовохимических расчетов, спектральных методов и

кинетики кислотного и основного дейтерообмена дало возможность изучить закономерности ориентации электрофильных реакций, разработать методы целенаправленного введения заместителей того или иного типа в различные положения β -пиридолиного цикла и осуществить на этой основе синтез большого числа малотоксичных и водорастворимых ингибиторов радикально-цепных процессов, обладающих широким спектром биологического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. М. Эмануэль. Тр. совещания Биохимические и физико-химические основы биологического действия радиации, М., 1957.
2. Н. М. Эмануэль, Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, Медгиз, М., 1962.
3. Н. М. Эмануэль, Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений, Изд-во АН СССР, М., т. 7, 73 (1963).
4. Н. М. Эмануэль, К. Е. Круглякова, Н. А. Захарова, И. И. Сапежинский, ДАН, 131, 1451 (1960).
5. Е. Б. Бурлакова, Н. М. Эмануэль, ДАН, 135, 599 (1960).
6. Н. М. Эмануэль, В сб. Фенольные соединения и их биологические функции, «Наука», М., 1968, стр. 311.
7. К. М. Дюмаев, Г. А. Никифоров, Нефтехимия, 1, 93 (1961).
8. Г. А. Никифоров, А. А. Володькин, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, 1661.
9. К. М. Дюмаев, И. С. Белостоцкая, ЖОХ, 32, 2661 (1962).
10. Г. А. Никифоров, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1963, 721; 1964, 1075;
11. D. E. Metzler, E. E. Snell, J. Am. Chem. Soc., 77, 2431 (1955).
12. A. Albert, J. N. Phillips, J. Chem. Soc., 1956, 1294.
13. A. Bryson, J. Am. Chem. Soc., 82, 4871 (1960).
14. S. F. Mason, J. Chem. Soc., 1957, 5010.
15. К. М. Дюмаев, Б. А. Королев, Р. Е. Лохов, ЖОХ, 41, 2520 (1971).
16. D. Heinert, A. E. Martell, J. Am. Chem. Soc., 81, 3933 (1959).
17. W. Korytnyk, R. P. Singh, Там же, 85, 2813 (1963).
18. В. П. Лезина, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, В. Ф. Быстров, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 25.
19. В. Т. Грачев, Б. Е. Зайцев, К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов, ХГС, 1974, 92.
20. В. Т. Грачев, Б. Е. Зайцев, В. И. Кузьмин, К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов, ТЭХ, 1973, 532.
21. В. П. Лезина, Н. А. Андронова, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, ХГС, 1971, 1546.
22. В. П. Лезина, Н. А. Андронова, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, Там же, 1971, 1540.
23. В. П. Лезина, В. Ф. Быстров, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, ТЭХ, 1965, 281.
24. Б. Е. Зайцев, В. Т. Грачев, К. М. Дюмаев, В. П. Лезина, Л. Д. Смирнов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, 2140.
25. C. T. Goralski, W. B. Neely, Theoret. chim. Acta (Berl.), 20, 41 (1971).
26. Ф. А. Савин, Н. П. Бажулина, Ю. В. Морозов, Молекулярная биология, 7, 674 (1973).
27. J. A. Robertson, Proc. Roy. Soc. (London), A157, 79 (1936).
28. Физические методы в химии гетероциклических соединений, ред. А. Катрицкий, «Химия», М., 1966.
29. J. N. Kwiatkowski, Theor. Chim. Acta, 16, 243 (1970).
30. M. Berndt, J. N. Kwiatkowski, Theor. Chim. Acta, 17, 35 (1970).
31. P. Bellingham, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, J. Chem. Soc., 1967, 1226.
32. P. Bellingham, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, Там же, B, 1968, 866.
33. G. P. Bean, P. J. Brignell, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, B. J. Ridgevell, H. O. Tarhan, A. M. White, Там же, B, 1967, 1222.
34. В. П. Лезина, А. У. Степанянц, Л. Д. Смирнов, Н. А. Андронова, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, 2092.
35. В. П. Лезина, А. У. Степанянц, Л. Д. Смирнов, Н. А. Андронова, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, 2267.
36. В. П. Лезина, А. У. Степанянц, Л. Д. Смирнов, Н. А. Андронова, К. М. Дюмаев, ХГС, 1972, 1647.
37. В. П. Лезина, А. У. Степанянц, Л. Д. Смирнов, Н. А. Андронова, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, 1224.
38. В. П. Лезина, А. У. Степанянц, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, Там же, 1972, 1206.
39. В. П. Лезина, А. У. Степанянц, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, Там же, 1972, 1208.

40. В. П. Лезина, А. У. Степанянц, В. С. Журавлев, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, Там же, 1974, 1498.
41. A. R. Katritzki, H. O. Tarhan, S. Tarhan, J. Chem. Soc., B, 1970, 114.
42. E. Plazek, Z. Rodgewald, Roczniki Chem., 16, 502 (1936).
43. R. C. De Selms, J. Org. Chem., 33, 478 (1968).
44. Л. Д. Смирнов, Р. Е. Лохов, В. П. Лезина, Б. Е. Зайцев, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 1567.
45. K. Lewicka, E. Plazek, Rec. trav. Chim., 78, 644 (1959).
46. H. J. den Hertog, C. R. Rolder, W. Combe, Там же, 70, 591 (1951).
47. H. J. den Hertog, M. van Ammers, Там же, 74, 1160 (1955).
48. E. Koenig, H. C. Gerdes, A. Sirot, Ber., 61, 1022 (1928).
49. J. Bernstein, B. Stearns, E. Shaw, W. A. Lott, J. Am. Chem. Soc., 69, 1151 (1947).
50. H. J. den Hertog, C. Jouwersma, A. A. van der Wal, E. C. C. Willebrands-Schogt, Rec. trav. Chim., 68, 275 (1949).
51. H. J. den Hertog, C. H. Heukens, K. Dilz, Rec. trav. Chim., 72, 269 (1953).
52. M. van Ammers, H. J. den Hertog, S. Shukking, Там же, 74, 1171 (1955).
53. Л. Д. Смирнов, В. П. Лезина, Б. Е. Зайцев, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 1652.
54. К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов, Р. Е. Лохов, Б. Е. Зайцев, Там же, 1970, 2599.
55. К. М. Дюмаев, Р. Е. Лохов, ХГС, 1971, 1003.
56. Л. Д. Смирнов, М. Р. Авезов, В. П. Лезина, Б. Е. Зайцев, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, 845.
57. Л. Д. Смирнов, С. Л. Орлова, В. П. Лезина, Г. П. Карташева, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 2752.
58. W. Czuba, E. Plazek, Rec. trav. Chim., 77, 92 (1958).
59. H. Ban-Oganowska, Z. Skrowezewska, J. Syper, Roczniki Chem., 40, 1215 (1966).
60. H. J. den Hertog, F. R. Scherpman, J. de Bruyn, J. E. Thysse, Rec. trav. chim., 69, 1281 (1950).
61. O. Shickh, A. Binz, A. Schulz, Ber., 69, 2593 (1936).
62. H. Bojarska-Dahlig, T. Urbanski, C. A., 48, 1337 (1954).
63. H. Bojarska-Dahlig, Roczniki Chem., 30, 475 (1966).
64. K. Lewicka, E. Plazek, Там же, 40, 405 (1966).
65. K. Lewicka, E. Plazek, Там же, 40, 1875 (1966).
66. H. J. den Hertog, B. Mulder, Rec. trav. Chim., 67, 957 (1948).
67. A. Ost, J. pract. chem., 19, 203 (1879).
68. H. Bojarska-Dahlig, Roczniki Chem., 30, 315 (1956).
69. E. Plazek, Roczniki Chem., 16, 403 (1936).
70. E. Plazek, Там же, 17, 97 (1937).
71. К. М. Дюмаев, Р. Е. Лохов, ХГС, 1973, 813.
72. R. Urban, O. Schnidez, Helv. Chem. Acta, 47, 363 (1963).
73. I. A. Moore, F. G. Marascia, J. Am. Chem. Soc., 81, 6049 (1959).
74. Р. Е. Лохов, Кандид. диссерт., НИИОПиК, М., 1971.
75. К. М. Дюмаев, Р. Е. Лохов, Б. Е. Зайцев, Л. Д. Смирнов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 2601.
76. Б. Е. Зайцев, Г. В. Шебан, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, ХГС, 1973, 224.
77. L. A. Perez-Medina, R. P. Mariella, S. M. McElvain, J. Am. Chem. Soc., 69, 2574 (1947).
78. R. F. Brown, S. J. Miller, J. Org. Chem., 11, 388 (1946).
79. G. S. Martin, S. Avakian, J. Moss, J. Biol. Chem., 174, 495 (1948).
80. Л. Д. Смирнов, В. П. Лезина, В. Ф. Быстров, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 198.
81. К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов, В. П. Лезина, В. Ф. Быстров, ТЭХ, 1965, 290.
82. Л. Д. Смирнов, В. П. Лезина, В. Ф. Быстров, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1965, 1836.
83. К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов, В. Ф. Быстров, Там же, 1962, 883.
84. Л. Д. Смирнов, С. Л. Орлова, В. П. Лезина, К. М. Дюмаев, Там же, 1967, 1816.
85. К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов, М. Р. Авезов, Б. Е. Зайцев, Научные труды СамГУ, сб. II, 108 (1971).
86. К. М. Дюмаев, Р. Е. Лохов, ЖОРХ, 1972, 416.
87. Л. Д. Смирнов, Г. П. Карташева, В. П. Лезина, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 1942.
88. Л. Д. Смирнов, В. П. Лезина, Г. П. Карташева, К. М. Дюмаев, Там же, 1968, 199.
89. Nakamura S. Kamiya, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 16, 1466 (1968).
90. Л. Д. Смирнов, М. Р. Авезов, В. П. Лезина, Б. Е. Зайцев, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, 2338.
91. T. Urbanski, J. Chem. Soc., 1946, 1104.
92. A. Stempel, E. C. Buzz, J. Am. Chem. Soc., 71, 2969 (1948).
93. D. Heinert, A. Martell, Tetrahedron, 3, 49 (1958).
94. T. Urbanski, J. Chem. Soc., 1947, 132.

95. Л. Д. Смирнов, С. И. Шолина, К. Е. Круглякова, К. М. Дюмаев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1963, 899.
96. T. R. Gowinachari, N. S. Nazashimhan, S. Rajaclurai, Chem. and Ind., 1956, 33.
97. H. Bojarska-Dahlig, T. Urbanski, Roczniki chem. 26, 158 (1952).
98. O. Baine, I. F. Adamson, J. W. Barton, J. Org. Chem., 19, 510 (1954).
99. H. Rapoport, E. J. Volcheck, J. Am. Chem. Soc., 78, 2451 (1956).
100. H. Bajarska-Dahlig, Roczniki chem., 90, 475 (1956).
101. T. Takahashi, F. Yoneda, Chern. Pharm. Bull. (Tokyo), 6, 611 (1958).
102. W. C. Cutting, Handbook of pharmacology, 4th ed., Appleton — Century — Crafts, N. Y., 1969, стр. 545.
103. A. Stempel, J. A. Aeschimann, J. Am. Chem. Soc., 74, 3323 (1952).
104. Kawazaki Mitsufaka, Seto Masahiko, Watanabe Masao, Японск. пат., 7102, 019, (1971); С. А. 74, 99885c (1971).
105. Shimamoto Takio, Ishikawa Masyuki, Inoue Michiro, Ishakawa Hisao, Японск. пат., 7031, 185 (1970); С. А., 74, 53553s (1971).
106. Philippe Jean (Ferlux), Пат. ФРГ, 2205194 (1972); С. А., 77, 451947e (1972).
107. E. Blanz, F. A. French, Cancer Research, 28, 2419 (1968).
108. D. Demosay, D. Pillon, J. Ducret, Пат. ФРГ, 1959418 (1970); С. А., 72, 111304h (1970).
109. R. S. Deselms, Пат. США 3630714 (1969); С. А., 70, 57663t (1969).
110. E. Taschner, B. Rzeszortarska, Angew. Chem., Intern. Ed.; Engl., 4, 594 (1965).
111. В. А. Шибнев, К. М. Дюмаев, Г. П. Чуваева, Л. Д. Смирнов, К. Т. Порошин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 1133.
112. Е. Б. Бурлакова, В. Д. Гаинцева, Л. В. Слепухина, Н. Г. Храпова, Н. М. Эмануэль, ДАН, 157, 979 (1964).
113. Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова, В. Н. Штолько, Н. М. Эмануэль, ДАН, 169, 688 (1966).
114. Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, Г. П. Жижина, К. Е. Круглякова, Н. М. Эмануэль, В сб. Связь строения и свойств в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений, Изд-во УПИ, Свердловск, 1967, стр. 185.
115. Е. Б. Бурлакова, В. Д. Гаинцева, К. М. Дюмаев, Л. В. Слепухина, Л. Д. Смирнов, Н. Г. Храпова, Н. М. Эмануэль, Там же, стр. 184.
116. Л. В. Слепухина, Е. Б. Бурлакова, Радиобиология, в печати.
117. Е. Н. Одинцова, ДАН, 176, 717 (1967).

Институт химической физики
АН СССР