

УДК 547.793

ХИМИЯ СИДНОНИМИНОВ

В. Г. Яшунский, Л. Е. Холодов

Обобщены и систематизированы все известные данные относительно строения, физико-химических свойств, реакционной способности, превращений и биологической активности сиднониминов — представителей класса так называемых мезоинных гетероциклов.

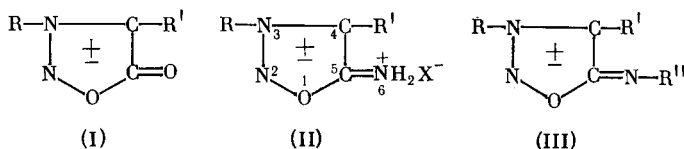
Библиография — 166 названий.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	54
II. Синтез сиднониминов	54
III. Физико-химические свойства и электронное строение	61
IV. Химические свойства	67
V. Биологические свойства сиднониминов	85

I. ВВЕДЕНИЕ

Среди так называемых мезоинных гетероциклических соединений¹⁻⁴ наиболее известными и изученными являются сидноны (I), представляющие собой производные ангидрооксадиазол(1,2,3)она-5. Их экзоциклические азотистые аналоги — сиднонимины (II) и (III) открыты лишь 20 лет назад, однако за прошедшие годы получено немало интересных данных относительно строения, реакционной способности, физико-химических свойств и биологической активности этих соединений.



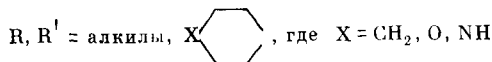
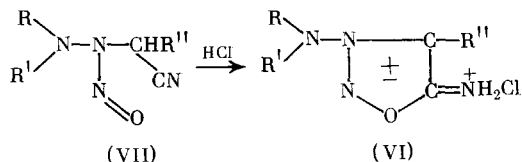
Некоторые представители сиднониминов нашли применение в качестве лекарственных препаратов. Наибольший вклад в развитие этой интересной области химии гетероциклов внесли советские и японские ученые.

В то время, как химия сиднонов достаточно широко освещена в обзорной литературе^{2,3}, относительно их азотистых аналогов — сиднониминов — приводятся лишь краткие сведения. Настоящая статья является первой попыткой обобщения и систематизации имеющихся в периодической и патентной литературе (по 1978 г. включительно) данных по синтезу, строению, химическим, физическим и биологическим свойствам сиднониминов.

II. СИНТЕЗ СИДНОНИМИНОВ

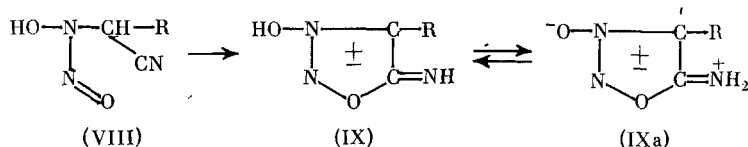
Сиднонимины существуют в виде солей, как правило хлоргидратов ((II), $\text{X}=\text{Cl}$), или экзоциклических производных (N_6 -производных) (III), где R'' — остатки различных органических (карбоновых, карбаминных, арилсульфоновых и др.) или неорганических (азотистая, азотная и др.) кислот. За исключением особых случаев (см. ниже), сиднонимин в виде свободного основания выделить не удалось.

В последние годы большое внимание уделяется синтезу солей сиднониминов (VI) с диалкиламиногруппой в положении 3, которые получают циклизацией N-нитрозопроизводных различных NN'-диалкил- и NN'-циклоалкилгидразиноацетонитрилов (VII) под действием хлористого водорода ³⁶⁻⁴⁷.



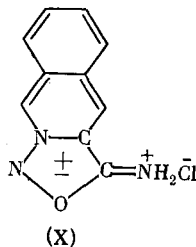
Среди сиднониминов этого типа наибольшее внимание привлекли соединения, содержащие в положении 3 морфолиновый ^{36-38, 44, 45}, пиперидиновый ^{36, 37, 40, 41, 45}, пиперазиновый ^{36, 45} и N'-замещенный пиперазиновый ^{36, 38, 39, 46, 47} заместители.

Недавно ⁴⁸ удалось осуществить циклизацию производных N-нитрозогидроксиламиноацетонитрила (VIII), в результате чего получили 4-алкилзамещенные 3-оксиднонимина (IX), которым приписана бетаиновая структура (IXa).



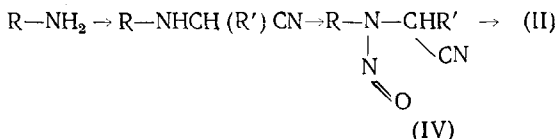
При циклизации N-нитрозоаминоацетонитрилов могут быть получены соли сиднониминов, содержащие в положении 4 кольца помимо водорода углеводородные заместители — алкильные ^{7, 9, 11-13, 16, 18, 26, 31, 36, 39}, аралкильные и арильные ^{9, 11, 12, 16, 17, 25, 36}, а также хлорметильную ^{18, 44} и диалкиламинотетильную ⁴⁴ группы.

Описано получение единственного представителя трициклического ряда — хлоргидрата 3,4-дигидроизохинолил[1,2-с]сиднонимина



Синтез солей сиднониминов достаточно прост и состоит в общем случае из трех стадий: 1) получение N-замещенного α-аминонитрила, имеющего по крайней мере один водородный атом у α-углерода; 2) нитрозирование этого α-аминонитрила и 3) циклизация полученного N-нитро-

зопроизводного в сиднонимин:



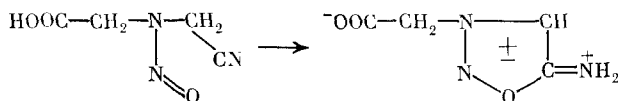
Иногда выделение одного или обоих промежуточных продуктов бывает затруднительно, и получение сиднониминов превращается в одностадийный процесс; при этом требуется более тщательная очистка конечного продукта.

α -Аминоацетонитрилы обычно получают цианметилированием соответствующих первичных аминов. Описано использование в качестве цианметилирующего агента гликоленитрила⁸. В лабораторных и заводских условиях в качестве цианирующего агента удобно применять ацетонциангидрин^{11, 22-24}. Цианметильные производные аминокислот гладко получаются в щелочной среде^{14, 31-33}.

Нитрозирование аминокетонитрилов проводят в большинстве случаев нитритом натрия в присутствии минеральных кислот. При использовании избытка нитрита натрия и кислоты в процессе нитрозирования может происходить циклизация с образованием азотистокислых или азотнокислых солей сиднониминов^{7, 14}. Иногда получение N-нитрозопроизводных (IV) осуществляют в неводной среде обработкой аминонитрилов оксидами азота.

Для циклизации нитрозоаминонитрилов (IV) в соли сиднониминов помимо хлористого водорода в различных органических растворителях (низших спиртах, эфире, тетрагидрофуране, дихлорэтано, хлористом метиле, хлороформе, этилацетате, ацетоне) могут быть использованы другие минеральные кислоты, например серная, а также органические карбоновые кислоты, такие как янтарная и пикриновая³⁷.

Циклизация нитрозоаминонитрилов может проходить и в водной среде^{9, 45}. Недавно была описана⁴⁹ циклизация в уксусной кислоте, а на примере N-нитрозо-N-карбоксиметиламиноацетонитрила впервые удалось показать возможность самоциклизации, катализируемой протонами карбоксильной группы⁵⁰:

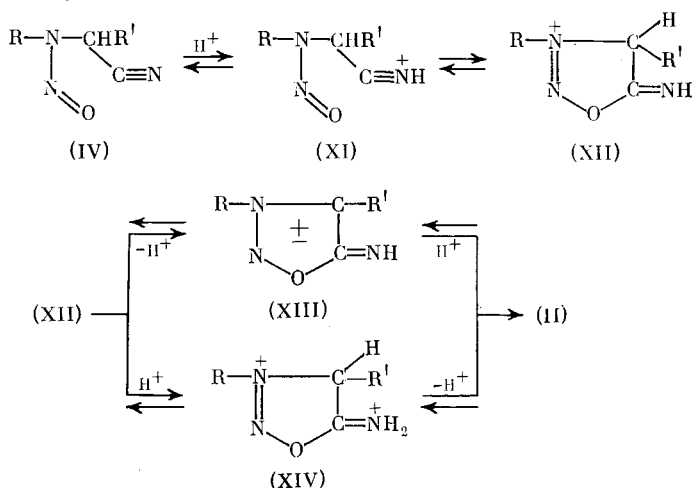


Реакция образования сиднониминов под действием HCl может сопровождаться побочным процессом — денитрозированием N-нитрозоаминонитрилов с элиминированием нитрозилхлорида^{14, 15, 18, 26, 29}. Так, несмотря на варьирование условий¹⁴, не удалось зациклизовать N-нитрозо-N-трет-бутиламиноацетонитрил¹⁴. Отмечены низкие выходы сиднонимина при циклизации N-нитрозо-N-метиламиноацетонитрила в присутствии избытка HCl¹⁸.

Предполагают²⁶, что денитрозирование можно избежать, проводя циклизацию в растворителях, не содержащих кислорода, например в хлористом метиле; однако в¹⁵ показано, что расщепление нитрозопроизводных и низкий выход сиднониминов не столько зависят от выбора растворителя, сколько от применения избытка HCl и повышения температуры выше 10°.

Изучение кинетики кислотной циклизации N-нитрозоаминоацетонитрилов⁵ спектрофотометрическим методом показало, что в случае неароматических заместителей у атома азота реакция имеет первый порядок по нитрозопроизводным и второй — по протонам. Скорость циклизации существенно зависит от природы заместителей у атома азота нитрозоаминоацетонитрила и растет с увеличением индукционного эффекта и объема радикала. Так, при переходе от метильного к циклогексильному заместителю скорость циклизации возрастает более, чем на два порядка. Проведенный с помощью корреляционных уравнений анализ позволил оценить вклад электронного и стерического эффектов заместителей. Полученное уравнение ($\lg k = -3,2 - 3,6 \sigma^* - 1,2 E_s$) дает хорошее согласие с величинами экспериментально определенных констант скоростей циклизации. Высказано мнение, что в процессе этой реакции происходит «стерическое облегчение» с ростом объема радикала у аминного азота и при введении заместителей к α -углеродному атому в нитрозоаминоацетонитриле. Наиболее легко циклизация проходит для N-нитрозоадамантиламиноацетонитрила: скорость образования сиднониминового кольца в этом случае более чем в 1500 раз выше по сравнению с метильным аналогом.

На основании полученных данных высказано предположение⁵¹ о механизме образования сиднониминового кольца, который представлен на схеме:



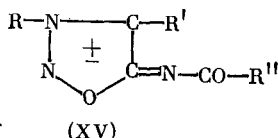
Первой стадией процесса, по всей вероятности, является протонирование нитрильной группы в (IV); затем происходит превращение протонированного продукта (XI) в циклический иминоэфирдiazотат (XII), который может образовывать катион сиднонимина (II) либо через стадию сиднонимин-основания (XIII), либо через дикатион (XIV).

2. N-Экзоциклические (N_6) производные сиднониминнов

Пожалуй, не менее, чем соли сиднониминнов, внимание исследователей привлекают экзоциклические N-производные этих гетероциклов, синтез которых осуществляется из соответствующих солей.

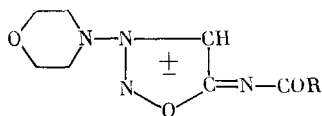
Проявляя типичные свойства сильных аминов, соли сиднониминнов в присутствии основных агентов в мягких условиях взаимодействуют с

ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, образуя соответствующие N_6 -ацилсиднонимины (XV).

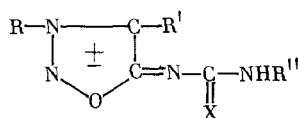


Помимо N_6 -ацетильных производных (XV), $R=CH_3$ ^{6, 7, 10, 11, 14, 21, 25, 30, 32, 36, 41, 48, 52-57}, которые можно приготовить действием уксусного ангидрида в отсутствие оснований ⁵², синтезированы соединения с другими алканогильными ^{15, 53-55} и ароильными ^{6, 10, 11, 14-16, 21, 25, 36, 52, 56-58} заместителями, а также галогенацетильными ⁵³⁻⁵⁶, изоникотиноильной ^{15, 59} и карбалкоксильными ^{10, 11, 15, 27, 36, 52, 56} группами.

N_6 -Ацильные производные получены не только для сиднониминов с углеводородными заместителями в положениях 3 и 4 кольца, но и для 3-окси-⁴⁸, 3-карбоксиалкил-³²⁻⁵⁸ и 3-диалкиламинопроизводных ^{36, 40, 41, 44, 59-63}. Для 3-морфолиносиднонимина действием муравьиного ангидрида или *n*-нитрофенилового эфира муравьиной кислоты удалось синтезировать N_6 -формильное производное ⁵⁹ (XVIa).



a) $R=H$



(XVIII), $X=S$

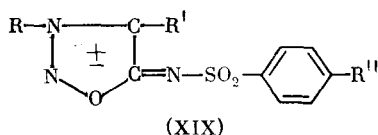
Помимо (XVIa) для этого сиднонимина были получены моно-, ди- и трихлорацетильные, трифторацетильное, феноксиацетильное, триметоксibenзоильное, карбобензоксиаланиновое, никотиноильное и другие N_6 -ацильные производные ⁵⁹. Взаимодействием хлоргидратов сиднониминов с дикетеном в присутствии бикарбоната натрия получены N_6 -ацетоацетилсиднонимины (XV), $R''=CH_3COCH_2-$ ^{52, 54, 59}.

Соли сиднониминов гладко реагируют с жирными и ароматическими изоцианатами в присутствии оснований — пиридина, ацетата или бикарбоната натрия в водной и спиртовой среде, образуя N_6 -карбамоильные производные (XVII) ^{13, 15, 16, 21, 32, 53-55, 58, 64-70}. Среди них описаны соединения, содержащие в положении 3 кольца карбоксильные заместители ^{32, 58, 64}.

При проведении реакции в водной среде в случае арилизоцианатов наблюдается побочное образование соответствующих диарилмочевин. Для *o*-хлорфенилизотиоцианата ди(*o*-хлорфенил)мочевина оказалась единственным продуктом реакции ¹⁵. Наиболее гладко реакция проходит в спиртах ^{53, 54}. Незамещенные карбамоильные производные (XVII), $R''=H$, синтезированы обработкой хлоргидратов сиднониминов циановокислым натрием ^{15, 32, 71, 64, 74}.

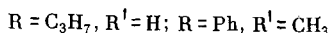
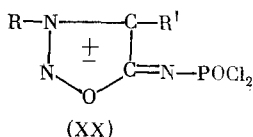
Аналогично изоцианатам реагируют с солями сиднониминов изотиоцианаты, давая соответствующие N_6 -тиокарбамоилсиднонимины (XVIII) ^{11, 15, 52, 65}. Реакция проходит в тех же условиях, что и с кислородными аналогами. Синтезировать незамещенные тиокарбамоильные производные действием роданистого аммония на хлоргидраты сиднониминов не удалось ^{15, 25, 71}. В качестве единственного продукта реакции были выделены роданистоводородные соли соответствующих сиднониминов.

Несколько работ посвящено получению N_6 -арилсульфонильных производных (XIX), которые в довольно жестких условиях (нагревание в присутствии водной щелочи) образуются при действии на соли сиднониминов соответствующих арилсульфохлоридов ^{10, 11, 59, 72, 75}.

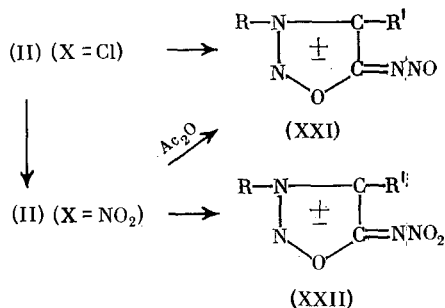


Этим способом осуществлен синтез сиднонильных аналогов сульфамидных препаратов с аминогруппой в *p*-положении бензольного кольца (XIXa), $R'' = NH_2$ ^{10, 72}.

При осторожном нагревании хлоргидратов 3-изопропил- и 3-фенил-4-метилсиднониминов с хлорокисью фосфора в растворе дихлорэтана синтезированы соответствующие N_6 -дихлорфосфиновые производные (XX) ¹⁴.



Подтверждением наличия в сиднониминах экзоциклической имино-группы может служить легкое образование N_6 -нитрозопроизводных (XXI) при действии на соли сиднониминов азотистокислого натрия ^{6, 25, 32, 33, 53, 73}. Этим способом синтезирован большой ряд N_6 -нитрозопроизводных с алкильными, аралкильными и арильными заместителями в кольце. Обнаружено, что в некоторых случаях для получения N_6 -нитрозопроизводных необходимо создавать кислую среду и вводить избыток нитрита натрия, чтобы избежать образования азотистокислой соли соответствующего сиднонимина ⁷³. Последняя может быть превращена в N_6 -нитрозосиднонимин обработкой уксусным ангидридом ⁷³. Аналогичным образом из азотнокислой соли сиднонимина может быть получено N_6 -нитропро производное (XXII) ⁷.



III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ

Физико-химическим свойствам сиднониминов посвящено большое число работ. Изучение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектров, полярографии и др. позволило получить данные для объяснения особенностей строения и ряда химических и физических свойств этих гетероциклических соединений. С другой стороны, на основании изучения некоторых физико-химических свойств были разработаны эффективные методы исследования кинетики и механизма химических превращений сиднониминов и идентификации получающихся при этом продуктов реакции.

1. Электронные спектры

Сиднонимины интенсивно поглощают в УФ-области^{9, 15, 27, 32, 48, 52, 56, 72, 73, 76—79}, а их N₆-нитрозопроизводным соответствуют максимумы поглощения и в видимой части спектра⁷³. Соли алкилсиднониминов имеют два интенсивных максимума поглощения в области 270—306 и 200—208 нм; последний из них обнаружен и подробно описан совсем недавно⁷⁸.

Отнесение полос было сделано⁸⁰ на основании квантовомеханических расчетов методом Паризера — Парра — Попла (ППП). Показано, что длинноволновый максимум — это π — π -полоса, отвечающая $S_0 \rightarrow S_1^*$ -переходу, а коротковолновая полоса соответствует $S_0 \rightarrow S_3^*$ -переходу. Расчеты предсказывают⁸⁰ существование еще одной полосы, отвечающей $S_0 \rightarrow S_2^*$ -переходу, но в связи с малой интенсивностью ее обнаружить не удалось. Полоса поглощения N₆-эксонитрозопроизводных сиднониминов в видимой области отнесена⁷³ к $n \rightarrow \pi$ -переходу.

Характер заместителей в положениях 3 и 4 кольца, а также у экзотрициклической группы практически не сказывается на положении коротковолнового максимума, в отличие от длинноволнового поглощения, где сдвиги достигают значительных величин⁷⁸. Так, введение в положение 3 и (или) 4 сиднониминового кольца арильного заместителя²⁷ или замещение водорода у экзотрициклического азота ацильным остатком^{27, 56} приводит к bathochromному сдвигу полосы поглощения, а также появлению новой полосы при 222—260 нм. При протонировании N₆-ацилсиднониминов наблюдался обратный гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы от 308—342 нм до 278—306 нм, что позволило измерить величины pK_a спектрофотометрическим методом⁵⁶.

Обращает на себя внимание большое сходство УФ-спектров солей сиднониминов и соответственно замещенных сиднонов, что свидетельствует о близости строения электронных оболочек в этих соединениях⁷⁶. В ряду сиднониминов показана⁸¹ удовлетворительная корреляция частот длинноволнового $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода с разностью энергий верхней занятой и нижней свободной МО (расчет по MOX):

$$\nu_{\pi \rightarrow \pi^*} = 23\,241 + 8366(m_{m+1} - m_m)(r = 0,938)$$

При переходе от неполярных растворителей к полярным длинноволновое поглощение сиднониминов, как и сиднонов, в полном согласии с расчетами сдвигается в коротковолновую область⁸⁰. В гидроксилсодержащих растворителях за счет образования водородных связей наблюдается сильный гипсохромный сдвиг полосы поглощения N₆-нитрозосиднонимин в видимой области⁷³.

Образующиеся при размыкании сиднониминового кольца N₆-нитрозоаминоацетонитрилы поглощают в значительно более коротковолновой области (~230 нм для 3-алкилзамещенных); на основании этого раз-

личия спектрофотометрическим методом были изучены кинетика процесса размыкания⁸² и обратной реакции — циклизации⁵¹ сиднонимина.

В последнее время⁸² для твердых растворов солей сиднониминнов в воде обнаружена слабая бледно-голубая люминесценция (максимум при ~ 510 нм); отмечен сильный батохромный сдвиг полос люминесценции по отношению к соответствующим полосам поглощения.

2. Колебательные спектры

В ИК-спектрах солей сиднониминнов отмечаются^{83, 84} характерные интенсивные полосы валентных колебаний экзоциклической связи >C=N- ($1671\text{—}1700\text{ см}^{-1}$) и деформационных колебаний иммониевой группы $=\text{N}^+\text{H}_2\text{-}$ ($1588\text{—}1606\text{ см}^{-1}$). Отнесение этих полос сделано на основании сравнения спектров со спектрами солей иминоэфиров и дейтерированных производных сиднониминнов^{83, 84}.

В спектрах незамещенных в положении 4 сиднониминнов обнаруживается малоинтенсивная полоса валентных колебаний C(4) — H- связи в области $3110\text{—}3205\text{ см}^{-1}$ ^{32, 68}. Другие систематически наблюдаемые полосы поглощения ($742\text{—}810\text{ см}^{-1}$ и $1160\text{—}1216\text{ см}^{-1}$), по-видимому, связаны с деформационными колебаниями сиднониминового кольца^{83, 84}. Положение характеристических частот мало зависит от типа заместителей в положениях 3 и 4 кольца. Отмечено, что наличие заместителя у углеродного кольцевого атома несколько уменьшает интенсивность колебаний $\text{N}^+\text{H}_2\text{-}$ группы.

Полоса валентных колебаний карбонильной группы в N_6 -ацилсиднониминах ($1620\text{—}1670\text{ см}^{-1}$)⁸⁴ сдвинута в низкочастотную область по сравнению с нециклическими N- ациламинами ($1660\text{—}1680\text{ см}^{-1}$). Этот сдвиг можно объяснить сильными электронодонорными свойствами сиднониминового кольца по отношению к иминогруппе⁵⁶. Связь C=N в N_6 -ацилсиднониминах вследствие сопряжения с карбонилем имеет полосу валентного колебания в области более низких частот ($1546\text{—}1608\text{ см}^{-1}$)^{56, 69}, чем C=N- связь в соответствующих N_6 -незамещенных солях сиднониминнов. В спектре солей N_6 -ацилсиднониминнов^{32, 56, 69} в результате исключения из сопряжения пары электронов на экзоциклическом атоме азота отмечается значительный сдвиг карбонильной полосы до значений $\nu_{\text{C=O}}=1722\text{—}1739\text{ см}^{-1}$ и полосы валентных колебаний C=N- связи до $\nu_{\text{C=N}}=1615\text{—}1635\text{ см}^{-1}$. На основании изучения ИК-спектров было показано, что в N_6 -ацилсиднониминах протон присоединяется к экзоциклическому азоту, а не к кислороду карбонильной группы⁵⁶.

Частоты колебаний карбонильных групп N_6 -ацилсиднониминнов слабо коррелируют с рассчитанными порядками C=O- связи⁸⁵ (расчет проведен⁸⁶ по MOX с параметрами, полученными по методу ППП).

В работе⁶⁹ подробно изучены ИК- и КР-спектры для N_6 -карбамоилсиднониминнов в области характеристических колебаний группы

>C=N-C(=O)-NHR; сделаны следующие отнесения: $\nu_{\text{C=O}}=1660\text{—}1640\text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}}=1600\text{—}1580\text{ см}^{-1}$, $\delta_{\text{NH}}=1540\text{—}1510\text{ см}^{-1}$. Найденные⁶⁹ высокие интегральные интенсивности этих полос ($A_{\text{C=O}}=3,1 \cdot 10^{-4} \div 5,0 \cdot 10^{-4}\text{ см}^2 \cdot \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$ и $A_{\text{C=N}}=2,4 \cdot 10^{-4} \div 3,1 \cdot 10^{-4}\text{ см}^2 \cdot \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$); сравнение со спектральными характеристиками других N_6 -ацилпроизводных свидетельствует об эффективном электронном взаимодействии атомов в изучаемой группировке. С помощью ИК-спектров показано⁶⁹,

что протон присоединяется к N₆-карбамоильным производным по экзоциклическому N-атому.

По величине $\nu_{C=N}$ в 3-оксисиднониминах (1680 см^{-1}) был сделан вывод о цвиттер-ионной (N-окисной) структуре этих соединений (IXa)⁴⁸.

Для N₆-нитрозосиднонимининов характерны⁷³ две интенсивные полосы при $1335\text{—}1355$ и $1408\text{—}1421\text{ см}^{-1}$, которые отнесены к валентным колебаниям N=O-связи в ассоциированных и неассоциированных молекулах соответственно; экзоциклической C=N-связи соответствует⁷³ полоса $1503\text{—}1599\text{ см}^{-1}$, а N—N-связи (в группе >C=N—N=O) полоса при $1090\text{—}1111\text{ см}^{-1}$.

В ряде работ приведены характеристические частоты колебаний различных групп, находящихся у заместителей в положениях 3 и 4 сиднониминового кольца: карбоксильной³², сложноэфирной, оксигруппы и др.^{84, 87}. В случае близкого расположения этих групп к кольцу отмечается сдвиг характеристических частот, обусловленный электроотрицательными свойствами мезоионного цикла.

3. Спектры ядерного магнитного резонанса

В сиднонимининовом кольце может быть всего один атом водорода — у углерода в положении 4. Химические сдвиги этого протона в зависимости от заместителей у атомов N (3) и N (6) приведены в ряде работ^{9, 33, 52, 68, 88}. Для солей сиднонимининов величины химических сдвигов ($\delta = 7,4\text{—}8,1\text{ м. д. }^*$) расположены в более слабом поле^{9, 33}, чем у сиднонов ($\delta = 6,2\text{—}6,8\text{ м. д. }^*$)³³. В солях N₆-ацилсиднонимининов сигнал протона у C (4) еще больше сдвигается в слабое поле ($\delta = 8,3\text{—}8,8\text{ м. д. }^*$)⁵². Для 3-арилпроизводных сиднонимининов вследствие комбинации анизотропных эффектов двух колец наблюдается сдвиг сигнала протона у C (4) в слабое поле⁸⁸.

Сигнал протонов метильной группы в 3-метилзамещенных сиднонимининов расположен в весьма слабом поле ($5,5\text{—}5,9\text{ м. д.}$), что свидетельствует о значительном положительном заряде на атоме N (3).

С помощью анализа спектров ПМР определено положение заместителей, входящих в молекулу при реакциях электрофильного замещения (нитрования, бромирования) некоторых N₆-арилкарбамоилсиднонимининов⁶⁸.

Недавно изучен⁸⁹ спектр ЯМР ^{13}C хлоргидрата 3-метилсиднонимина; показано, что атомы C (4), C (5) и C_(CH₃) имеют химические сдвиги соответственно $97,3$, $170,4$ и $40,1\text{ м. д.}$ Таким образом, сигналы атомов углерода кольца находятся в очень сильном поле по сравнению с сигналами C-атомов многих других гетероциклов, что в общем согласуется⁸⁹ с большими эффективными зарядами на атомах углерода в сиднонимининовом кольце (расчет по ППДП/2).

4. Полярография

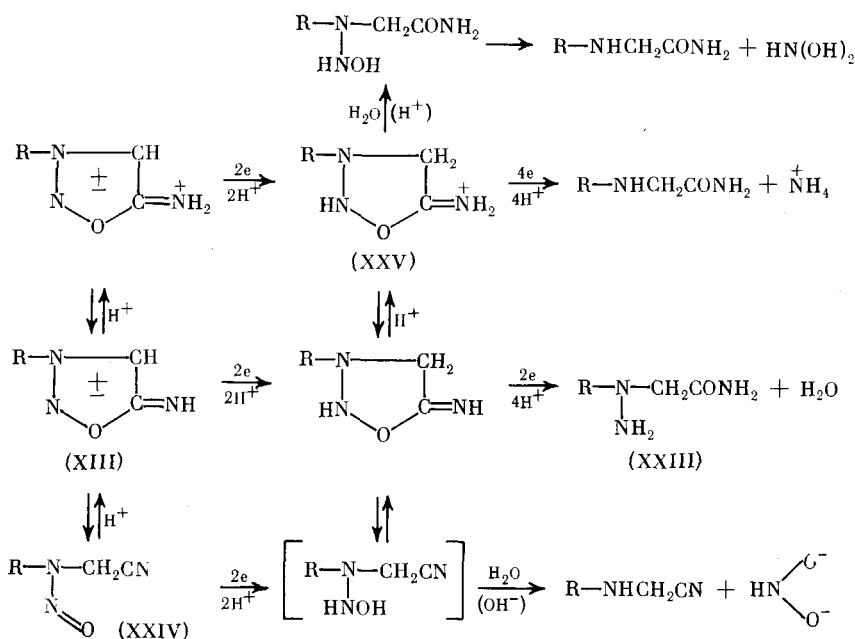
Кольцо сиднонимина, как и кольцо сиднона, является полярографически активной группой; производные сиднонимининов довольно легко восстанавливаются на ртутном капельном электроде^{27, 90–98}. Изучено влияние величины pH, температуры, периода капания, добавок спирта и поверхностно-активных веществ на полярографическое поведение сидно-

* Здесь и далее приведены величины химических сдвигов относительно тетраметилсилана.

ниминов^{90, 92, 94, 95}. Для определения числа потребляемых на аноде электронов проведены кулонометрические измерения^{90, 94, 95}. Оказалось, что в кислой среде соли сиднониминов дают одну шестиэлектронную волну восстановления^{90, 94}, а N_6 -ацилсиднонимины^{90, 93} в щелочной среде — четырехэлектронную.

Для N_6 -ацилпроизводных в области pH 8—11 характерны две волны: одна соответствует восстановлению катиона, другая — при более отрицательных потенциалах — восстановлению основания^{92, 95}. Две волны наблюдались при полярографировании 3,3'-ди- и триметил- и *n*-фенилен-3,3'-бис-сиднониминов — восстановление первого гетероцикла под влиянием второго облегчается⁹⁸.

Предложен механизм полярографического восстановления сиднониминового катиона⁹⁰. Для 3-алкилпроизводных этот механизм был уточнен в⁹⁴, и его можно представить схемой*:

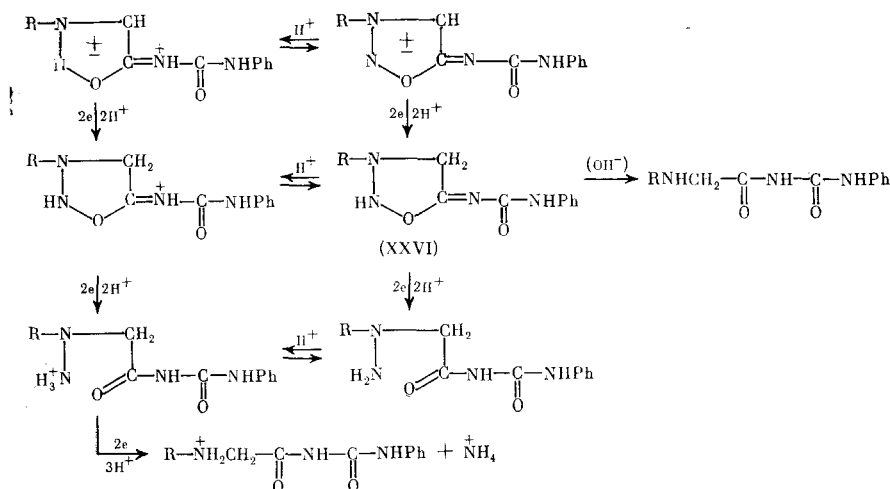


После электролиза сиднонимин в нейтральной среде (потребляется 4 e) на полярограмме наблюдается анодная волна окисления гидразина (XXIII); аналогичным образом при циклической вольтамперометрии наблюдается анодный пик окисления (XXIII)⁹². В небуферных растворах кольцо сиднонимина в приэлектродном пространстве частично расщепляется до N -нитрозопроизводного (XXIV). При восстановлении сиднонимин-катиона ($c=0,86 \cdot 10^{-3}$ М) в 0,1 М КСl с добавкой $0,5 \cdot 10^{-3}$ М HCl наблюдалось раздвоение волны — за счет подщелачивания приэлектродного пространства образуется основание сиднонимина (XIII), которое принимает участие в формировании второй волны при более отрицательных потенциалах⁹⁴.

Для восстановления N_6 -карбонильных производных сиднонимин предложено сходный механизм⁹², который был впоследствии уточнен и расширен⁹⁵. Например, для N_6 -фенилкарбамоильных производных он

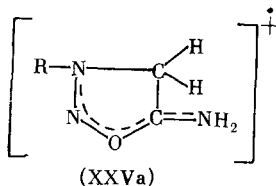
* На схеме вертикальными стрелками показаны химические процессы, которые сопровождают процессы восстановления, изображенные горизонтально.

может быть представлен следующей схемой:



В растворах с недостаточной буферной емкостью удалось обнаружить волну восстановления дигидросиднонимина (XXVI).

Предложенные механизмы согласуются с квантовохимическими расчетами некоторых возможных промежуточных продуктов⁹⁶. Наиболее вероятным с точки зрения этих расчетов является захват первого потенциал-определяющего электрона, а затем присоединение протона по атому C(4) с образованием катион-радикала (XXVa).



Присоединение второго электрона и протона к атому N(2) этого радикала приводит к дигидросоединению (XXV).

3-Арилпроизводные сиднонимины имеют ряд особенностей в полярографическом поведении и несколько иной механизм восстановления⁸⁸.

В работе⁹⁴ на основании расчетов предположено, что восстановление сиднониминового катиона значительно облегчается за счет выигрыша в энергии гидратации при переходе от катиона к соответствующему радикалу (XXVa), который образуется при присоединении первого электрона.

Величины $E_{1/2}$ для сиднониминнов пропорциональны значениям энергий нижних вакантных МО, рассчитанных методом Хюккеля с параметрами Пюльманов⁸¹. При использовании величин энергии НВМО, рассчитанных по МОХ с параметрами из метода ППП, такая пропорциональность наблюдается одновременно для сиднонов и сиднониминнов⁸⁶.

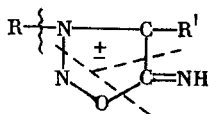
Для значений $E_{1/2}$ восстановления сиднониминнов продемонстрировано соблюдение уравнений Гаммета и Тафта: $E_{1/2} = -0,93 + 0,37 \sigma^*$ для 3-алкилзамещенных (рН 7,4)⁹⁰; $E_{1/2} = -0,63 + 0,17 \sigma$ для 3-арилзамещенных^{27, 77} (рН 7,4)^{27, 93}; $E_{1/2} = -0,305 + 0,14 \sigma$ для N₆-карбометокси-3-арилзамещенных^{27, 93} (0,1 N HCl).

Полярографический метод использован для изучения кинетики и равновесия реакции щелочного размыкания сиднониминового кольца⁹⁷.

^{99, 100}. С помощью осциллографической полярографии проводился контроль за динамикой изменения концентраций N₆-фенилкарбамоил-3-фенилизопропилсиднонимина (лекарственный препарат сидиокарб) в крови экспериментальных животных ¹⁰¹.

5. Масс-спектрометрия

В масс-спектрах хлоргидратов сиднониминов наиболее интенсивный пик соответствовал ¹⁰² основанию (M—HCl). Гетероциклическое кольцо в основании распадается преимущественно на три фрагмента (NO, C=NH, NCR') в соответствии со схемой:



Масс-спектры подтвердили ⁴⁸ направление метилирования 3-оксисиднонимина — обе метильные группы направляются по атому N (6).

6. Квантовохимические расчеты электронной структуры сиднониминов

Квантовохимические расчеты сиднониминов (и сиднонов) были проведены различными методами (см. таблицы 1 и 2).

Расчет проводился по методу Хюккеля с использованием параметров Пюльманов ^{81, 103} и с самосогласованной системой параметров, вычисленных из данных расчета методом ППП ⁸⁵. Полученные картины распределения электронной плотности качественно (по знакам эффективных зарядов) не зависели от параметризации, но количественно различались довольно сильно. Наиболее выровненные заряды получены при использовании параметров, вычисленных из метода ППП ⁸⁵. Влияние заместителей в положениях 3, 4 и 5 рассчитано в работах ^{81, 85, 104}. Анализ полученных данных показывает, что сиднониминное (как и сидионовое) кольцо является слабым «проводником» π -электронных эффектов из положения 3 в положения 1 и 5 и на экзоциклический атом азота, а также из положения 4 в положения 1 и 5 и из положения 5 — в положение 3; наиболее чувствительные к влиянию заместителей в сиднонимине заряды у атомов N (2) и C (4) ^{85, 105}.

Сиднонимины, сидиноны и некоторые другие мезоионные гетероциклы были рассчитаны методом Хюккеля с использованием ω -техники ^{88, 106}.

Первый расчет сиднонимина в π -электронном приближении методом ССП МО ЛКАО был проведен в ¹⁰⁷ с использованием видоизмененного метода ППП. В работах ^{108, 109} сиднонимин и сидион рассчитаны методом ППП и проведен анализ влияния исходной системы параметров. В отличие от результатов простого метода Хюккеля МОХ, метод ППП предсказывает значительно больший эффективный заряд на атоме N (2), чем на атоме C (4).

3-Метилсиднонимин-катион и его основание рассчитаны ¹¹⁰ методом ССП МО ЛКАО в валентном приближении ППДП/2 и вычислен дипольный момент гипотетического основания 3-метилсиднонимина ($\mu=6,39 D$). Этим же методом недавно ¹¹¹ проведен сравнительный расчет сиднонимина для случаев присоединения протона по разным атомам. Сравнение полных энергий полученных катионов показало, что энергетически наиболее выгодно протонирование по экзоциклическому атому азота. В этой же работе ¹¹¹ рассчитаны некоторые возможные промежуточные

ТАБЛИЦА 1

Эффективные заряды атомов в основании сиднонимина (XIII) и в катионе сиднонимина (II)

Метод* расчета	Соединение	O (1)	N (2)	N (3)	C (4)	C (5)	N (6)	Ссылка
1	(XIII)	+0,242	-0,039	+0,666	-0,245	+0,068	-0,683	103
1	(II)	+0,289	+0,052	+0,653	-0,081	-0,012	+0,099	103
2	(XIII)	+0,076	-0,440	+0,536	-0,031	+0,146	-0,290	85
3	(XIII)	+0,098	-0,325	+0,476	-0,044	+0,128	-0,333	108, 109
3	(II)	+0,156	-0,600	+0,531	-0,016	+0,183	+0,206	108, 109
4	(XIII)	+0,157	-0,575	+0,846	-0,198	+0,125	-0,358	110
4	(II)	+0,276	-0,300	+0,847	-0,207	+0,178	+0,179	110
5	(XIII)	-0,178	-0,149	+0,234	-0,076	+0,295	-0,332	110
5	(II)	-0,063	+0,063	+0,240	-0,068	+0,346	-0,214	110

* Обозначения: 1 — МОХ, параметры Пюльманов; 2 — МОХ, параметры из расчета по ППП; 3 — ППП; 4 — ППДП/2, π -электроны (для 3-метилзамещенного); 5 — ППДП/2, σ - и π -электроны (для 3-метилзамещенного).

ТАБЛИЦА 2

Порядки связей в основании сиднонимина (XIII) и в катионе сиднонимина (II)

Метод расче- та *	Соеди- нение	O (1)—N (2)	N (2)—N (3)	N (3)—C (4)	C (4)—C (5)	C (5)—O (1)	C (5)—N (6)	Ссылка
1	(XIII)	0,411	0,752	0,498	0,670	0,373	0,576	103
1	(II)	0,447	0,758	0,485	0,786	0,408	0,312	103
2	(XIII)	0,162	0,529	0,658	0,419	0,225	0,853	85
3	(XIII)	0,212	0,532	0,609	0,485	0,240	0,821	108, 109
3	(II)	0,339	0,667	0,536	0,672	0,339	0,486	108, 109

* Обозначения: 1 — МОХ, параметры Пюльманов; 2 — МОХ, параметры из расчета по ППП; 3 — ППП.

продукты кислотной циклизации N-нитрозоаминоацетонитрила и обратной реакции — щелочного размыкания сиднониминового кольца. Расчеты позволили высказать некоторые предположения о механизме этих реакций.

В ряде работ показано неплохое согласие результатов расчетов с экспериментальными физико-химическими характеристиками^{86, 96, 105, 109} и основными химическими свойствами, о чем будет сказано ниже.

IV. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

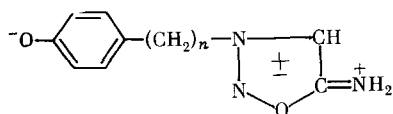
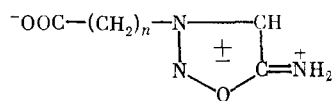
Как и сидноны, сиднонимины являются весьма реакционноспособными соединениями; для них характерны превращения, протекающие как с сохранением, так и с раскрытием гетероциклического кольца, причем большинство реакций проходит в достаточно мягких условиях.

1. Реакции с сохранением кольца

а) Реакции по экзоциклической группе

Выше был подробно рассмотрен синтез N₆-экзоциклических производных сиднониминнов, получающихся по реакции электрофильного замещения водорода у экзоциклического атома азота. Эти реакции проходят легко и гладко, что позволяет характеризовать иминную экзоциклическую группу как высокоосновную.

Неоднократные попытки выделить свободные основания сиднонимина, за исключением 3-оксипроизводных (IX)⁴⁸, существующих благодаря бетаиновой стабилизации, пока не привели к успеху. По-видимому, выделяющееся при нейтрализации сильное основание автокатализирует таутомеризацию в исходный нитрозаминоацетонитрил (подробней см. ниже). О высокой основности гипотетического основания сиднонимина свидетельствуют и такие факты, как способность давать соли со слабыми кислотами (угольной или роданистоводородной), а также образовывать внутренние соли за счет участия в бетаиновой структуре фенольного гидроксила (XXVII)⁹ и (XXVIII)²¹ или карбоксильной группы в ряду 3-карбоксиялкиламещенных сиднониминов (XXIX)³².

(XXVII) $n = 0$ (XXVIII) $n = 2$ (XXIX) $n = 1, 2$

Для нескольких 3-диалкиламиносиднониминов (VI) определены величины pK_a , которые оказались $\sim 8,15$ — $8,85$ ³⁶, т. е. близкими, например, к pK_a морфолина (8,7). По мнению авторов³⁶, это указывает на то, что в этих соединениях протонирован экзоциклический атом азота, так как ацилирование его приводит к снижению величины pK_a на 4—5 порядков.

Способность к протонированию N₆-ацильных производных, которая также подтверждает высокую основность «основания» сиднонимина, обнаружена не только для 3-диалкиламиносиднониминов, но и для соединений с углеводородными заместителями в положении 3^{15, 27, 52, 56}. Аналогичными свойствами обладают N₆-карбамоилсиднонимины⁵². Для ряда соединений этого типа выделены в твердом виде хлоргидраты, сульфаты и нитраты.

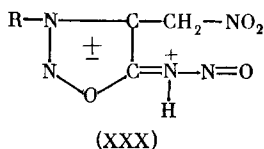
Основность N₆-ацил- и N₆-карбамоилсиднониминов существенно зависит от характера заместителей в положениях 3 и 4 и в ацильном остатке. Величины pK_a N₆-ацильных производных меняются в пределах 2,5—4,6. Соединения с алкильными заместителями в положении 3 более основны, чем их арильные аналоги. Замена водорода у углеродного атома в положении 4 кольца на метильный или фенильный радикалы приводит к снижению способности к солеобразованию.

При сравнении pK_a соединений с одинаковым экзоциклическим заместителем, например карбометокси-группой, наблюдается усиление основности экзоциклического азота при увеличении электронодонорного характера заместителя в положении 3 кольца²⁷. Что касается соединений с одинаковыми заместителями в положении 3 кольца, то, как и следовало ожидать, уменьшение электроотрицательности замещающей группы у атома N (6) существенно повышает основность в ряду заместителей: $CCl_3CO < C_6H_5CO < CH_3OCO < CH_3CO$ ⁵⁶.

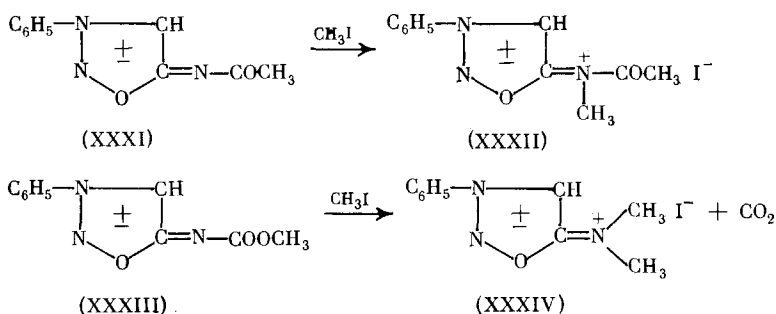
Несколько уступают N₆-ацилсиднониминам по основности их карбамоильные аналоги^{52, 101}. Слабые основные свойства проявляют бензолсульфонильные и тиокарбамоильные производные; pK_a последних даже не удается измерить⁵².

Описан один случай протонирования N₆-нитрозопроизводных, а именно, соединения (XXX), имеющего в положении 4 нитрометильную груп-

пу, которая, по-видимому, стабилизирует молекулу ⁴⁹:

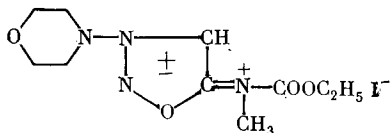


Дополнительным доказательством к приведенным выше спектральным данным, подтверждающим, что протонирование N₆-ацилсиднониминов проходит по экзоциклическому атому азота, служит способность этих соединений образовывать четвертичные соли⁵⁶. Так, при нагревании N₆-ацетил-3-фенилсиднонимина (XXXI) с иодистым метилом в ацетоне получен йодметилат (XXXII):

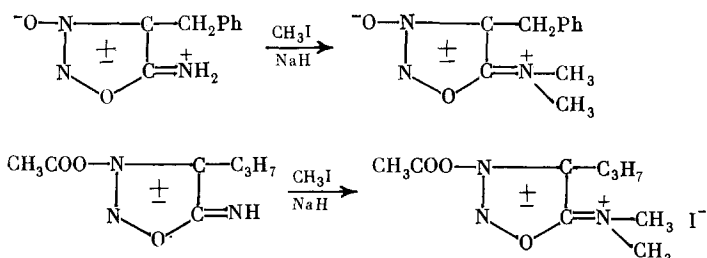


В аналогичных условиях N₆-карбометоксипроизводное (XXXIII) превращается в четвертичную соль (XXXIV)⁵⁶. Видно, образующийся в процессе последней реакции иодметилат типа (XXXII) легко декарбоксилируется.

При метилировании N₆-карбэтоксн-3-морфолнносндноннмнн⁵⁹ декарбоснлнрновонн не ннблнуднлось, н конечннн прндуку нмел структуру, сходную с (XXXII):

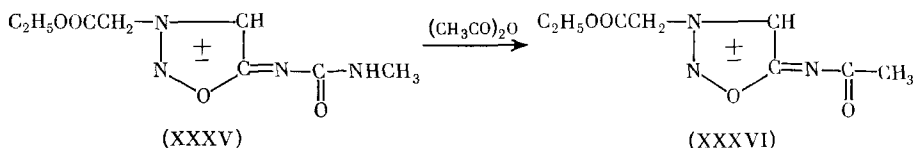


Четвертичные соли типа (XXXIV) получены исходя из 3-окси-4-бензилсиднонимина и 3-ацетокси-4-пропилсиднонимина действием иодистого метила в присутствии гидрида натрия⁴⁸.



Описаны другие типы превращений экзоциклической группы в N_6 -замещенных сиднонимах. Так, под действием уксусного ангидрида в присутствии эфира трехфтористого бора N_6 -метилкарбамоильное про-

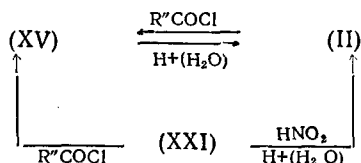
изводное (XXXV) гладко превращается в соответствующее ацетильное производное (XXXVI)¹¹².



Некоторые N₆-ацил-3-арилсиднонимины уже при комнатной температуре под действием 1 N HCl отщепляют ацильную группу, давая соль сиднонимина^{41, 48, 52, 59}. Для большинства же других ацильных производных проведение этой реакции требует довольно жестких условий (например, 1 N HCl, 1 час, 100°)⁵². В аналогичных условиях отщепления фенолкарбамоильной группы не происходит⁵².

Реакция кислотного отщепления ацильной группы может быть использована для получения других N₆-производных 4-замещенных сиднониминнов, когда нельзя исходить из соли сиднонимина. Так, путем нагревания N₆-карбаметокси-3-фенил-4-бромсиднонимина (XV), R=C₆H₅, R'=Br, R''=OCH₃, с 2,7 N H₂SO₄ и последующего нитрозирования реакционной смеси синтезировано N₆-нитрозопроизводное этого сиднонимина (XXI), R=C₆H₅, R'=Br⁷³.

Высокую реакционную способность проявляют N₆-нитрозосиднонимины (XXI). Под действием хлорангидридов карбоновых кислот они гладко превращаются в соответствующие N₆-ацилсиднонимины (XV)²⁵.



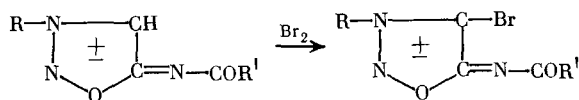
При действии на N₆-нитрозопроизводное хлористого водорода в спирте происходит элиминирование нитрозогруппы в виде хлористого нитрозила с образованием хлоргидрата сиднонимина²⁵. Также гладко, почти с количественным выходом проходит эта реакция с серной или соляной кислотой. Подробное кинетическое изучение реакции позволило установить²⁵, что нитрозогруппа в (XXI) чрезвычайно легко гидролизуется. Эта реакция катализируется кислотами и протекает по S_N2 механизму. При одинаковых условиях N₆-нитрозосиднонимины гидролизуются на несколько порядков быстрее обычных N-нитрозоаминов²⁵.

При нагревании в различных инертных растворителях N₆-нитрозопроизводные превращаются в соответствующие сидноны (I) с выделением азота^{25, 73}. Обнаружено²⁵, что в спиртах и дихлорэтано реакция идет медленно и неоднозначно, выход сиднонов составляет 25—50%; в кипящем ДМФА процесс также протекает частично с выделением окислов азота. При умеренном нагревании в ДМФА (при ~90°) реакция проходит быстро и сиднон образуется практически количественно¹¹³. Это превращение наблюдается для соединений с алифатическими, алициклическими и жирноароматическими заместителями в положении 3, а также для 4-бензилзамещенных сиднониминнов. На основании проведенных кинетических исследований сделан вывод, что эта реакция представляет собой мономолекулярный процесс, который может быть отнесен к реакциям внутримолекулярного замещения, S_Ni-реакциям.

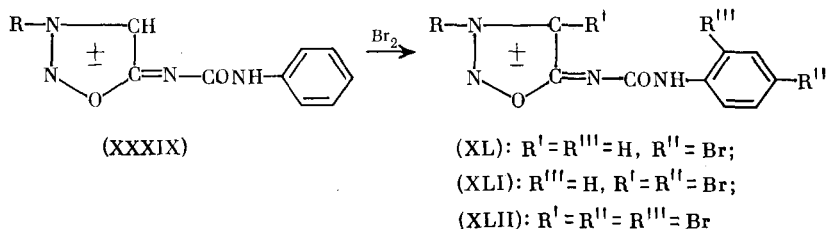
$$\begin{array}{ccc}
 \text{PhCH}_2\text{CH}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{NRR}' & & \text{PhCH}_2\text{CH}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{NRR}' \\
 | & & | \\
 \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\
 \text{N} \quad \text{O} & \xrightarrow{-\text{N}_2} & \text{N} \quad \text{O} \\
 \text{C}=\text{N}-\text{NO} & & \text{C}=\text{O} \\
 \text{(XXXVII)} & & \text{(XXXVIII)}
 \end{array}$$

a) $R, R' = CH_3$, б) $RR' = -(CH_2)_5-$

В мягких условиях проходит замена водорода у атома С (4) на меркурацетатную группу⁶. Гладко протекает бромирование N₆-ацилсиднонимининов^{6, 9, 20, 42, 76, 113}, причем наиболее легко эта реакция протекает в эфире в присутствии избытка бикарбоната натрия^{9, 20}; применение диоксандибромиды и бромсукцинимиды^{20, 41} дает значительно более низкие выходы.



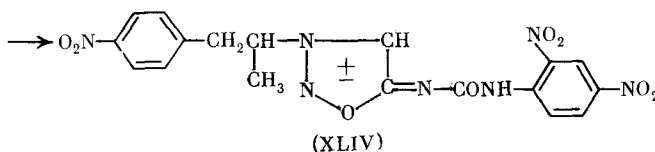
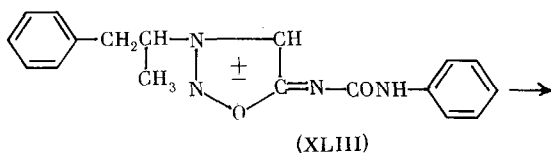
Авторы работы⁴¹, проводя bromирование N_6 -фенилкарбамоил-3-бутилсиднонимина (XXXIX), $R=C_4H_9$, обнаружили, что бром входит не в сиднониминовое, а в бензольное ядро, и высказали предположение, что при этом получается *n*-бромпроизводное (XL), $R=C_4H_9$:



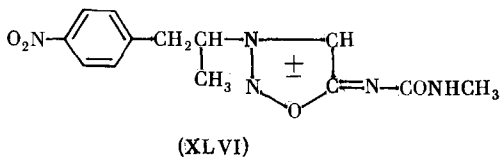
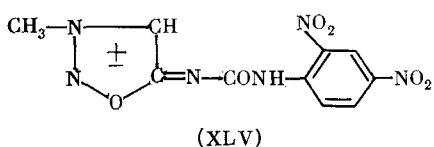
Подробное изучение бромирования N_6 -фенилкарбамоилсиднониминов показало⁶⁸, что при использовании эквимольных количеств брома действительно образуются *p*-бромфенильные производные (XL). Увеличение количества брома до 2 *г-моль* приводит к замещению как в бензольном, так и в сиднониминовом кольце (XLI). При проведении реакции с большим избытком брома получено трибромпроизводное (XLII).

Описано введение атомов хлора и иода в положение 4 N_6 -ацил-3-морфолилсиднониминов с помощью хлор- и иодсукцинимидов^{41, 415}. Попытка замены водорода у атома С(4) действием хлора или хлористого сульфурла привела лишь к расщеплению сиднониминового кольца⁴¹⁶. В отличие от сиднонов заменить бром в 4-бром- N_6 -ацилсиднониминах на литий не удалось⁷⁵.

При нитровании смесью азотной и уксусной кислот при комнатной температуре N_6 -фенилкарбамоил-3-аралкилсиднонимины в отличие от сиднонов образуют лишь соответствующие азотнокислые соли⁶⁸. В более жестких условиях (под действием смеси азотной и серной кислот) N_6 -фенилкарбамоил-3-фенилизопропилсиднонимин (XLIII) превращается в тринитропроизводное, которому приписана структура (XLIV):



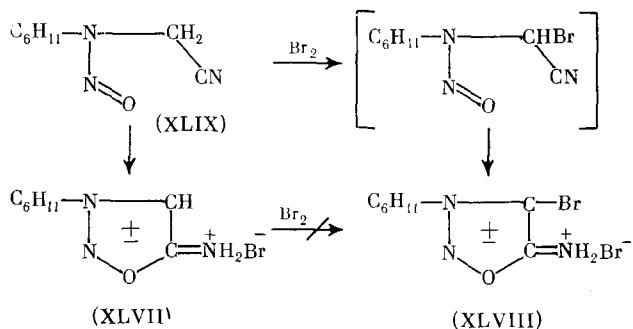
N_6 -Фенилкарбамоил-3-метил- и N_6 -метилкарбамоил-3-фенилизопропилсиднонимин образуют в этих условиях нитропроизводные (XLV) и (XLVI) соответственно, не содержащие нитрогруппы в сиднониминовом кольце.



На примере реакций бромирования и нитрования обнаруживается пониженная нуклеофильная активность атома С(4) сиднониминового кольца по сравнению с фенилкарбамоильным радикалом.

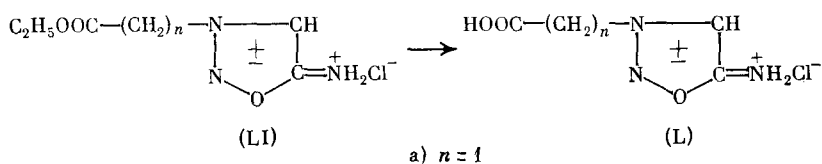
Невозможность введения нитрогруппы в сиднониминовое ядро обусловлена, по-видимому, резким снижением нуклеофильности всей молекулы и, прежде всего, атома углерода в сильноокислой среде за счет протонирования экзоциклического атома азота. По той же причине не удалось пробромировать бромгидрат 3-циклогексилсиднонимина (XLVII) действием брома в хлороформе²⁰. Ожидаемый продукт (XLVIII) удалось получить путем длительной выдержки раствора N-нит-

розо-N-циклогексиламиноацетонитрила (XLIX) в хлористом метиле с бромом, при этом наряду с (XLVIII) был выделен (XLVII). По-видимому, сначала происходит замещение водорода на бром у α -углеродного атома, в результате чего выделяется бромистый водород, под действием которого происходит циклизация обоих нитрозонитрилов:



Таким образом экзоциклические производные сиднониминов способны вступать в электрофильные реакции замещения по атому углерода кольца, если исключено образование в процессе реакции катионной формы молекулы.

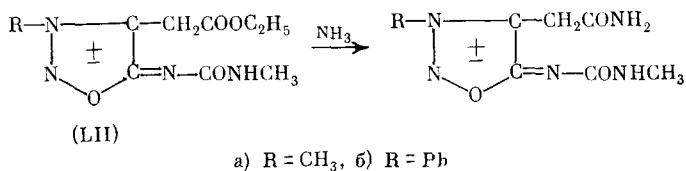
Помимо приведенных выше примеров участия боковых групп сиднониминов в реакциях бромирования и нитрования известен еще ряд случаев, когда превращению подвергаются боковые цепи; при этом мезо-ионное кольцо остается незатронутым. Так, хлоргидрат 3-карбоксиметилсиднонимина (LI a), который не удалось приготовить прямым синтезом, получен гидролизом соответствующего доступного этилового эфира (LI a) концентрированной соляной кислотой при комнатной температуре ⁶⁴.



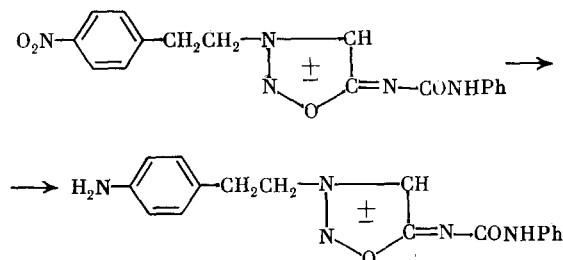
Аналогичным образом синтезированы хлоргидраты других карбоксиалкилсиднониминов (L) ³³, а эфиры N₆-карбамоил- и N₆-тиокарбамоил-3-карбоксиметилсиднонимин превращены в соответствующие кислоты ⁶⁴.

Под действием водного раствора аммиака при комнатной температуре сложноэфирная группа в положениях 3 или 4 N₆-метилкарбамоилсиднониминов гладко превращается в амидную ^{58, 117}.

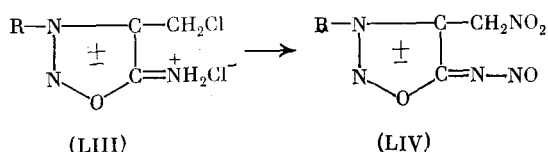
В отличие от соединения с метильным заместителем в третьем положении (LII a), у его фенильного аналога (LII б) в этих условиях наряду с образованием амида происходит расщепление кольца с дальнейшей перегруппировкой.



Благодаря значительной устойчивости N₆-карбамоилпроизводных удалось осуществить восстановление нитрогруппы в бензольном кольце заместителя с помощью железа в уксусной кислоте ⁶⁸:



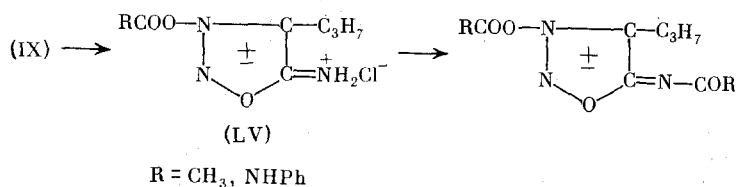
Интересные превращения наблюдаются в случае 4-хлорметилзамещенных сиднонимин (LIII) ⁴⁹. При действии нитрита натрия в воде или метанола происходит реакция как по экзоциклической, так и по боковой цепи. Продуктами реакции оказались N₆-нитрозопроизводные 4-нитрометилсиднонимин (LIV):



Это свидетельствует о высокой подвижности хлора в хлорметильной группе.

Кстати, попытки получения 4-хлор- или 4-бромметильных производных сиднонимин путем замещения водорода на галоген в 4-метил-N-ацилсиднониминах в различных условиях не привели к положительным результатам ⁴⁹.

Одновременное участие в реакции экзоциклического атома азота и боковой цепи наблюдалось и при ацетилировании или карбамоилировании 3-окси-4-пропилсиднонимина ³³ (IX). В первую очередь реакция проходит по кислороду, о чем свидетельствует образование монозамещенного продукта (LV).

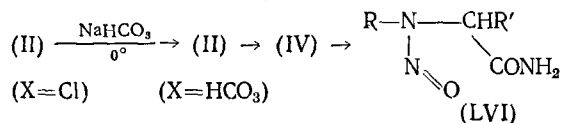


2. Реакции, проходящие с раскрытием цикла

Высокая реакционная способность сиднонимин особенно ярко проявляется в реакциях, приводящих к раскрытию гетероциклического кольца. Разрыв цикла может проходить по разным связям под действием различных реагентов.

а) Действие щелочей и оснований

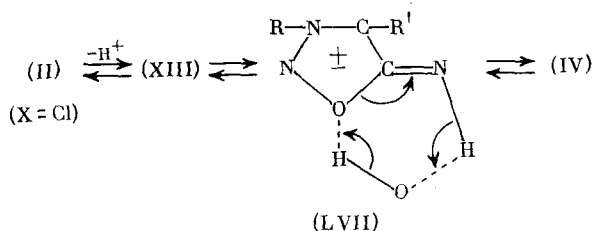
При осторожной обработке хлоргидратов сиднониминов бикарбонатом натрия при 0° можно выделить кислые углекислые соли, однако уже при комнатной температуре в этих условиях происходит раскрытие цикла с образованием исходного N-нитрозоаминонитрила⁹.



При обработке солей сиднониминов раствором карбоната натрия или едкими щелочами, а также при пропускании через анионит, заряженный гидроксил-ионами, продуктами реакции оказываются соответствующие N-нитрозоаминоацетамиды (LVI), которые, вероятно, получаются в результате омыления первоначально образующихся нитрилов^{7, 9, 97, 118}.

Образование N-нитрозоацетамида обнаружено и при действии на хлоргидрат сиднонимина пиперидином¹¹⁹. На примере ряда хлоргидратов 3-алкилсиднониминов с помощью полярографии показано⁹⁹, что в слабощелочной среде (рН 11) они быстро превращаются в N-нитрозоаминоацетонитрилы (IV), которые при более высоких значениях рН образуют соответствующие амиды (LVI).

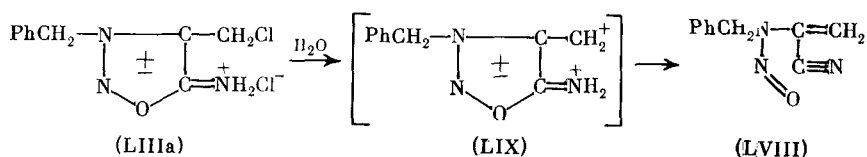
Спектрофотометрическим методом подробно изучена кинетика щелочного размыкания хлоргидрата 3-изопропилсиднонимина¹²⁰. Установлено, что этот процесс обратим в интервале значений рН 7,15÷8,60 и следует первому порядку по сиднонимину и второму — по ионам гидроксила. Авторы¹²⁰ предполагают, что первой стадией процесса является отщепление протона от соли, приводящее к образованию основания (XIII), которое представляет собой циклический таутомер конечного продукта расщепления — N-нитрозоаминоацетонитрила (IV). Лимитирующей стадией процесса является бимолекулярная реакция — атака ионом гидроксила основания (XIII). Образующийся при этом реакционный комплекс, который возможно имеет бициклическое строение (LVII), с отщеплением гидроксила непосредственно или через промежуточный продукт превращается в (IV):



Обнаружено, что в случае 3-арилсиднониминов реакция имеет первый порядок как по гетероциклу, так и по иону гидроксила⁹⁷. По-видимому, и здесь первой стадией является отщепление протона от катиона сиднонимина с образованием основания, которое спонтанно без участия OH⁻ или через активный комплекс с водой размыкается до (IV). Это отличие в механизме, вероятно, следует объяснить наличием сопряжения сиднониминового и бензольного колец в основании 3-арилсиднонимина.

В ряду 3-арилалкилсиднониминов также может происходить раскрытие кольца, не катализируемое гидроксил-ионами. Так, обнаружено,

что хлоргидрат 3-бензил-4-хлорметилсиднонимина (LIII a), $R = C_6H_5CH_2$, претерпевает расщепление кольца даже под действием воды⁴⁹. В качестве конечного продукта был выделен нитрил α -(N-нитрозобензилами-но)акриловой кислоты (LVIII).



Вероятно при этом вначале происходит отрыв хлорид-иона от хлорметильной группы с образованием неустойчивого дикатиона (LIX), который стабилизируется с отщеплением двух протонов и раскрытием кольца в непредельный нитрил (LVIII).

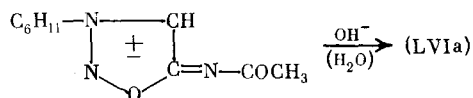
Определение констант скоростей и равновесия позволило выяснить влияние характера заместителей на прочность сиднониминового кольца в щелочной среде^{90, 107}. Электронодонорные заместители в положениях 3 и 4, снижающие электрофильную активность всей молекулы и реакционного центра по отношению к катализируемой гидроксил-ионами реакции, повышают устойчивость кольца. Недавно было показано¹²¹, что даже карбоксильная группа в 3-карбоксиалкилсиднониминах способствует некоторому повышению прочности кольца по сравнению с 3-метильным производным.

Подробное изучение щелочного раскрытия цикла хлоргидрата 3-морфолиносиднонимина¹²² показало, что в этом случае имеют место общие закономерности, обнаруженные для сиднониминнов с углеводородными радикалами в положении 3.

Все имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что раскрытие цикла в солях сиднониминнов не является результатом гидролиза, а представляет собой процесс таутомерного кольчато-цепного равновесного превращения: основание сиднонимина \rightleftharpoons N-нитрозоаминоацетонитрил.

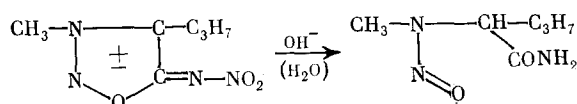
N-Экзоциклические производные сиднониминнов значительно более устойчивы по отношению к щелочам и основаниям подобно сиднонам⁴⁶.

Большинство N_6 -ацилсиднониминнов, будучи устойчивыми к действию щелочи при комнатной температуре, расщепляются при повышении температуры. Так, десятиминутное нагревание N_6 -ацетил-3-циклогексилсиднонимина с 10%-ным раствором едкого натра почти с количественным выходом дает N-нитрозо-N-циклогексиламиноацетамид (LVI a)⁵².

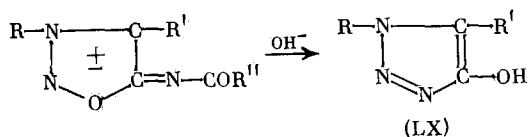


На примере N_6 -карбэтокси-3-морфолиносиднонимина показано¹²², что первой стадией щелочного расщепления N_6 -ацилсиднониминнов, как и в случае солей сиднониминнов, является образование «основания», которое далее превращается в нитрозонитрил и нитрозоамид.

Аналогично N_6 -ацилсиднониминам претерпевают щелочное разложение N_6 -нитропропроизводные⁷:



При действии на N₆-ацилсиднонимины метанольного раствора едкого кали помимо образования N-нитрозоаминоацетамидов, которые получают и в водной среде, могут происходить другие превращения⁵². Так, N₆-ацил-3-бутил- и 3-фенилсиднонимины (XV а, б) образуют соответствующие нитрозоамиды (LVI) уже при комнатной температуре. В последнем случае основным продуктом реакции оказался 3-фенил-4-окси-1,2,3-триазол (LX б), который получался с высоким выходом при нагревании (XV б) с 10%-ным едким кали в метаноле.

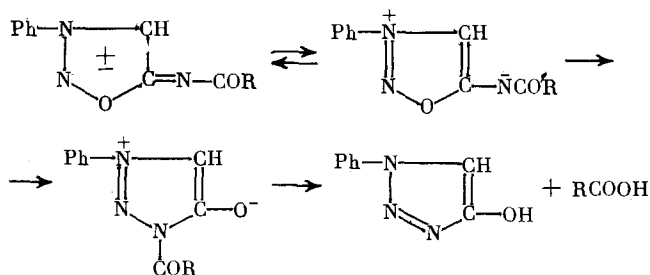


а) R = C₄H₉, R' = H, R'' = CH₃, C₂H₅Ph;

б) R = Ph, R' = H, R'' = CH₃, C₂H₅, Ph;

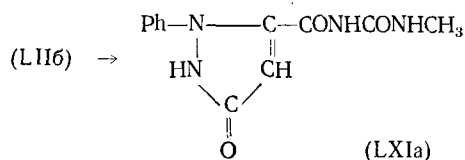
в) R = R' = Ph, R'' = C₂H₅

Аналогично проходит реакция и в случае N₆-пропионил-3,4-дифенилсиднонимина (XV в). По мнению авторов⁵², в этих условиях раскрытие цикла сопровождается перегруппировкой, которую можно представить следующей схемой:

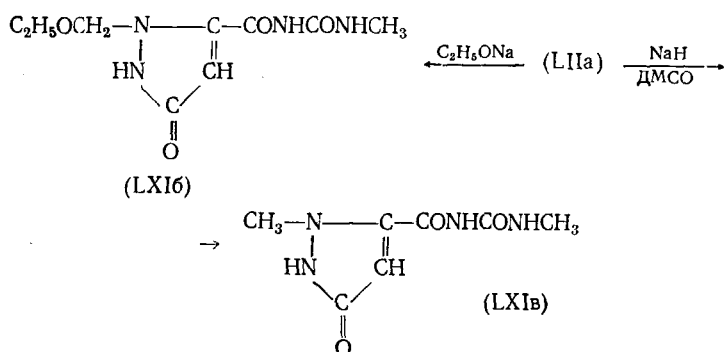


N₆-Карбамоилсиднонимины более устойчивы по отношению к щелочам, чем соответствующие ацильные производные, но при нагревании со спиртовым раствором едкого кали у них происходит раскрытие гетероциклического кольца⁵². Среди продуктов расщепления удалось выделить производные мочевины.

Выше упоминалось¹¹⁷, что в отличие от 3-метильного аналога N₆-метилкарбамоил-3-фенил-4-карбэтоксиметилсиднонимин (LII б) при обработке водным аммиаком при комнатной температуре преимущественно претерпевает расщепление с образованием продукта перегруппировки — пиразолин-5-она (LXI а).



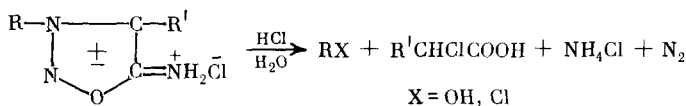
Производные пиразолин-5-она (LXI б, в) были выделены и идентифицированы в результате действия на N₆-метилкарбамоил-3-метил-4-карбэтоксиметилсиднонимин (LII а) этилата¹¹⁷ или гидроида¹²³ натрия:



По-видимому, при этих превращениях одновременно или последовательно происходит разрыв связи N (2) — O (1) кольца и внутримолекулярное ацилирование незамещенного атома азота карбоксиметильной группой.

б) Действие кислот

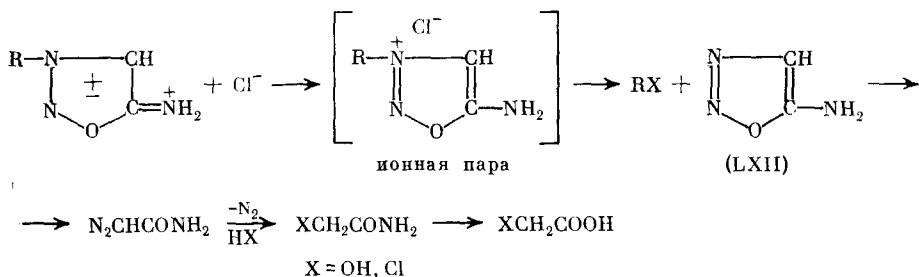
Первоначально существовало мнение, что соли сиднониминов в отличие от сиднонов устойчивы по отношению к кислотам даже при повышении температуры^{6, 11}. Однако детальное изучение показало, что при нагревании с соляной кислотой сиднонимины претерпевают расщепление с выделением азота и образованием соответствующих галоген- или оксипроизводных, замещенных хлоруксусных кислот и хлористого аммония^{9, 123, 125}.



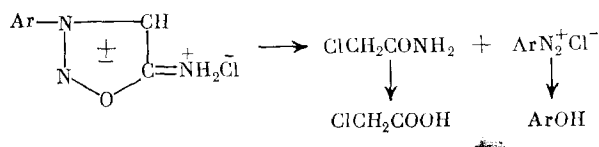
Изучение кинетики расщепления хлоргидратов сиднониминов с неарильными заместителями в положении 3 показало^{125, 126}, что выделение азота происходит по закону реакции первого порядка и что псевдомономолекулярная константа скорости прямо пропорциональна концентрации HCl, но от концентрации H₂SO₄ не зависит. Это подтверждает, что реакцию катализируют не протоны, а ионы хлора.

Скорость гидролиза солей сиднониминов растет с повышением электронодонорных свойств заместителей или с увеличением их объема^{125, 127}. Предполагают¹²⁵, что кислотный гидролиз солей 3-алкилсиднониминов является S_N1-реакцией, первая лимитирующая стадия которой — диссоциация связи R—N (3) с образованием карбкатиона R⁺ и неустойчивой молекулы 5-аминооксадиазола-1,2,3 (LXII). Последний распадается с выделением азота и образованием амида гликолевой кислоты. В соляной кислоте оксигруппа может заменяться на хлор, а амидная — превращаться в карбоксильную. Катион R⁺, мгновенно реагируя с водой, образует спирт (ROH), а в присутствии хлорид-ионов — хлорид (RCl).

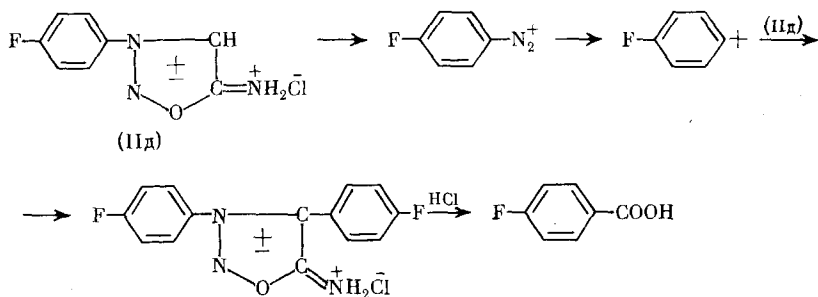
Специфическое действие HCl , по-видимому, объясняется способностью катиона сиднонимина образовывать с Cl^- ионные пары.



Иной механизм кислотного расщепления установлен для 3-арилсиднонимининов¹²⁸. По-видимому, в этом случае имеет место образование хлористого арилдiazония и амида хлоруксусной кислоты, которые далее превращаются соответственно в фенол и хлоруксусную кислоту.

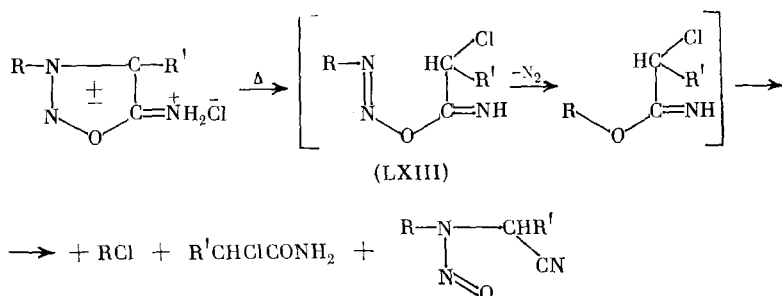


Авторы работы¹¹⁹ получили прямое подтверждение промежуточного образования арилдiazония в этой реакции, используя в качестве объекта хлоридрат 3-(4'-фторфенил)сиднонимина (IIд). При этом в реакционной массе была обнаружена *p*-фторбензойная кислота, образование которой авторы¹²⁰ объясняют следующей схемой:



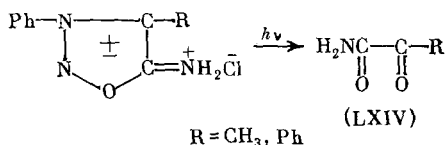
в) Термическое и фотохимическое расщепление

Для солей сиднонимининов с неарильными заместителями параллельно с гидролитическим распадом наблюдается и термическое расщепление, которое начинает преобладать при высоких концентрациях ионов хлора^{125, 127}. Подробное изучение этого процесса позволило предположить, что в данном случае, когда концентрация ионной пары велика, первой стадией реакции является разрыв связи $\text{N}(3)-\text{C}(4)$ с образованием неустойчивого диазоиминоэфира (LXIII), который далее превращается через иминоэфир в соответствующий алкилхлорид и амид^{125, 127}.

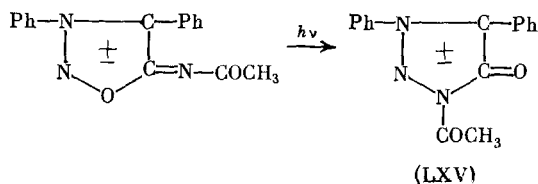


Термическое расщепление сиднониминового кольца может происходить при нагревании их солей в неводных растворителях, например, в ДМФА и в бутиловом спирте¹²⁷. При этом наряду с продуктами, образующимися при термическом распаде солей в воде, получается соответствующий N-нитрозаминоацетонитрил. Исключение составляет 3-бензилпроизводное, в котором, по-видимому, первоначально, как и в водной среде, отщепляется бензилхлорид, а 5-аминооксадиазол-1,2,3 (LXII) расщепляется далее с участием еще одной молекулы сиднонимина до конечных продуктов¹²⁸.

Описаны примеры фотохимического раскрытия сиднониминового кольца. Так, при облучении водных растворов хлоридов 3-фенил-4-метил- и 4-фенилсиднониминиров ртути лампой в течение 20—40 час. образуются с выходом 8—9% соответствующие дикарбонильные соединения (LXIV)¹²⁹.



В продуктах фотораспада хлоридата 3-морфолиносиднонимина¹²² идентифицированы морфолин, гликолевая кислота и азот. В продуктах распада после УФ-облучения N₆-ацетил-3,4-дифенилсиднонимина удалось обнаружить¹³⁰ мезоонный триазолон (LXV).

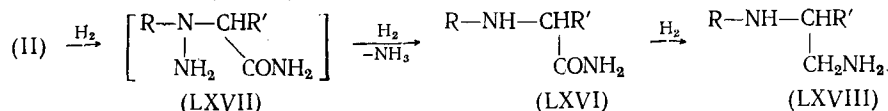


Среди продуктов фотолиза N₆-карбэтокси-3-морфолиносиднонимина в растворе 0,1 N HCl найдены морфолин, хлоруксусная кислота, этиловый спирт и углекислота¹²².

г) Другие реакции расщепления кольца

Раскрытие сиднониминового цикла происходит и при каталитическом гидрировании. Еще Брукс и Уолкер⁷ обнаружили, что при восстановлении хлоридов 3-метил-4-изопропил- и 4-изобутилсиднониминиров

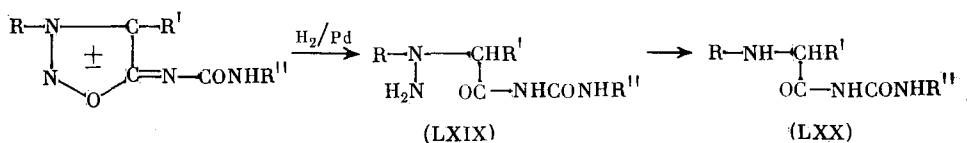
(IIb, г) над платиновым катализатором получают соответствующие аминацетамиды (LXVI) и выделяется аммиак.



На основании того, что при восстановлении над палладиевым катализатором соли сиднонимина первые два моля водорода поглощаются быстро, авторы⁹ высказали предположение о первоначальном образовании гидразианомида (LXVII), который претерпевает дезаминирование при дальнейшем восстановлении в (LXVI). Ими показано, что в случае хлоргидрата 3,4-дифенилсиднонимина (IIб), наряду с амидом типа (LXVI) в этих условиях образуется продукт более глубокого гидрирования N,C-дифенилэтилендиамин.

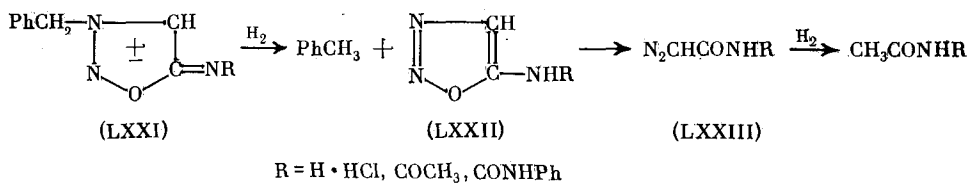
Выше упоминалось, что при восстановлении N₆-фенилкарбамоилсиднонимов железом не наблюдалось расщепления кольца⁶⁸, однако гидрирование над Pd-чернью приводит к раскрытию цикла в этих соединениях⁵².

Основным продуктом восстановленного расщепления N₆-карбамоилсидноиминов является гидразиновое производное (LXIX).

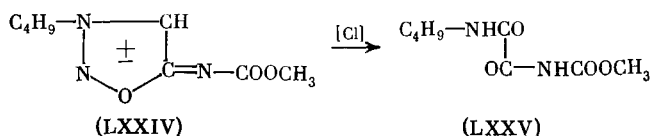


В кислой среде или при гидрировании хлоргидратов N₆-карбамоильных производных преимущественно образуется продукт его дезаминирования (LXX).

Как и в случае термического расщепления, гидрогенолиз сиднониминов с бензильным заместителем в положении 3 кольца (LXXI) протекает по-иному. Показано¹³¹, что в этих условиях прежде всего происходит дебензилирование с последовательным образованием неустойчивых оксидиазолов (LXXII) и ацетилдиазоацетамидов (LXXIII). Последние могут частично гидрироваться до соответствующих ацетамидов:

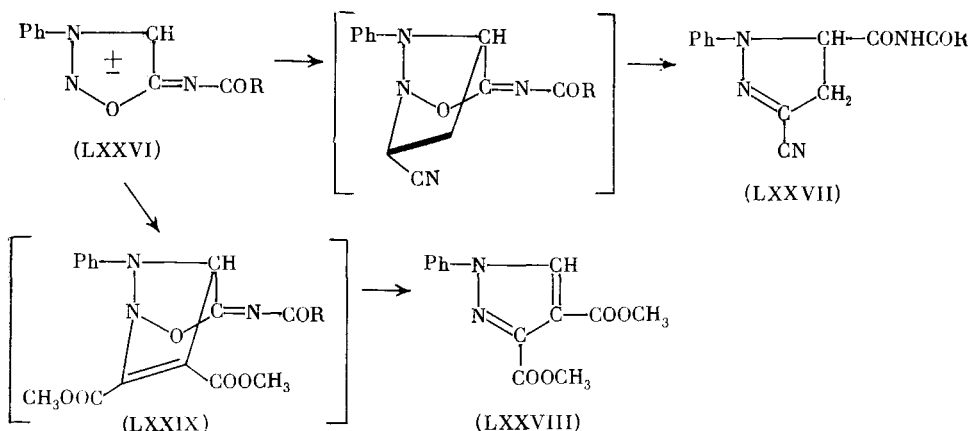


Описан один пример окислительного расщепления сиднониминового кольца ¹¹⁶. В отличие от сиднонов, которые достаточно гладко хлорируются по положению 4 кольца, при действии хлора на соли сиднониминов наблюдалось разложение, и выделить индивидуальные продукты не удалось. При действии на N₆-карбометокси-3-бутилсиднонимин (LXXIV) хлором в дихлорэтано в присутствии бикарбоната натрия или хлористым сульфуром в дихлорэтано после обработки реакционной смеси водой выделен продукт расщепления, которому приписана структура (LXXV):



Аналогично сиднонам, N₆-ацилсиднонимины вступают в реакции 1,3-диполярного присоединения с непредельными соединениями¹³². Так, при нагревании N₆-карбометокси- и N₆-бензоилпроизводных 3-фенилсиднонимина (LXXVIa, б) с избытком акрилонитрила происходит раскрытие сиднониминового кольца с образованием нового цикла — пиразолинового. В отличие от сиднонов при этом не элиминируются циклический кислород и экзоциклическая группа, и конечным продуктом реакции оказываются производные 1-фенилпиразолинкарбоновой-5 кислоты (LXXVIIa, б), т. е. имеет место 1,3-присоединение с последующей перегруппировкой.

В то же время реакция с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты проходит по «сидноновому» типу¹³³; при длительном нагревании с N₆-бензоил-3-фенилсиднониминoм (LXXVIб) в качестве основных продуктов реакции выделены диметилowy эфир 1-фенилпиразол-3,4-дикарбоновой кислоты (LXXVIII) и дибензоилмочевина.



Авторы¹³³ предполагают, что образование последней происходит в результате отщепления от промежуточного продукта (LXXIX) бензоилизотиоцианата аналогично элиминированию CO₂ при проведении подобной реакции с сиднонами.

3. Особенности реакционной способности сиднониминoв

Как следует из рассмотрения химического поведения сиднониминoв, эти соединения обладают высокой и разносторонней реакционной способностью, обусловленной рядом особенностей их структуры и в первую очередь своеобразным распределением электронной плотности в гетероциклической ненасыщенной системе, включающей экзоциклическую группу.

Сопоставление реакционной способности сиднониминoв в целом согласуется с результатами расчетов распределения электронной плотности. С наличием большого положительного заряда на атоме N(3) в солях сиднониминoв согласуется легкость их гидролитического и термического распада.

ческого распада. Повышенная плотность электронов на экзоциклическом азоте в N_6 -ацильных и N_6 -карбамоильных производных подтверждается относительно высокой основностью этих соединений. Избыток электронной плотности на атоме С(4) в N_6 -ацилсиднониминах определяет направление реакции электрофильного замещения. Значительный отрицательный заряд на экзоциклическом атоме азота в основании сиднонимина согласуется с легкостью протекания реакций электрофильного замещения и присоединения по этому атому. Как уже отмечалось выше, расчеты показывают неплохое согласие с величинами $E_{1/2}$ полярографического восстановления сиднониминнов^{81, 86}.

Количественный анализ реакционной способности сиднониминнов с помощью уравнений, основанных на принципе линейности свободных энергий (ЛСЭ), а именно по влиянию заместителей на кинетику и равновесие некоторых реакций позволил выявить свойства сиднониминового кольца как проводника электронных эффектов, как реакционного центра и как заместителя^{51, 87, 97, 99, 100}.

Заместители в положении 3 оказывают индукционный эффект по отношению к реакциям, протекающим по экзоциклической группе, и влияние этих заместителей удовлетворительно коррелирует с индукционными константами Тафта (σ^*) для неарильных заместителей и σ^0 константами для арилзамещенных.

В связи с одинаковым порядком величин констант σ^* и σ^0 ($\sigma^* = 0,600 + \sigma^0$), данные для всех 3-замещенных производных могут быть сведены в одну реакционную серию. Так, для основности N_6 -карбометокси-3(R)-сиднониминнов получена одна прямая¹⁰⁰:

$$pK_a = 3,50 - 0,65 \sigma^* \quad (r = 0,990),$$

а для кинетики кислотного гидролиза нитрозогруппы в N_6 -нитрозо-3(R)-сиднониминах — две практически параллельные прямые^{87, 135}:

$$\lg k = -3,84 + 0,39 \sigma^* \quad (\text{для R неароматич.}),$$

$$\lg k = -4,06 + 0,39 \sigma^* \quad (\text{для R ароматич.}).$$

Расстояние между этими прямыми по оси ординат ($\psi = -0,22$) определяется неполярным сопряжением экзоциклической группы $N=O$ с фенильным кольцом в положении 3; вычисленная энергия этого сопряжения невелика^{87, 135}: $E_\psi = 2,3 RT$ $\psi = 0,3$ ккал.

Реакции по экзоциклической группе также удовлетворительно коррелируют с σ^0 -константами 4-арильных заместителей, что показано в реакциях превращения N_6 -нитрозо-3-бензил-4-арилсиднониминнов в соответствующие сидноны ($\rho^0 = 0,18$), а также кислотного гидролиза ($\rho^0 = 0,24$) и полярографического восстановления нитрозогруппы ($\rho^0 = 0,025$) в этих соединениях⁸⁷.

Сиднониминное кольцо является реакционным центром в реакции полярографического восстановления^{90, 93}; о корреляционном анализе величин $E_{1/2}$ в соответствии с принципом ЛСЭ говорилось выше. Для щелочного размыкания сиднониминового кольца^{82, 97, 100}, которое в этом случае также является реакционным центром, константа равновесия данной реакции для производных с неароматическими заместителями в положении 3 удовлетворительно описывается уравнением^{99, 100}:

$$\lg K = -6,63 + 2,44\sigma^* + 0,46E_s^c, \quad (1)$$

где E_s^c — стерическая константа заместителей. Стерические затруднения при размыкании кольца, по-видимому, объясняются «расширением» заместителей у атома N(3) при переходе от sp^2 -гибридизации этого атома

в сиднонимине до p^3 -состояния в N-нитрозоаминоацетонитриле. Константа равновесия этой же реакции для 3-(R)-арилпроизводных описывается уравнением^{27, 99, 100}

$$\lg K = -6,16 + 2,44 \sigma^0 \quad (2)$$

Из сопоставления уравнений (1) и (2) с учетом того, что для R-арил $\sigma^* = 0,600 + \sigma^0$ и $E_s^c \cong 0,25$, вычислен^{99, 100} эффект неполярного сопряжения фенильного и сиднониминового колец ($\psi = -1,2$) и рассчитана энергия этого сопряжения $E_\psi = -1,6$ ккал. Для фенильного заместителя в положении 4 величина энергии неполярного сопряжения с сиднониминным кольцом составляет⁸⁷ $E_\psi \approx -2,0$ ккал. Эти значения E_ψ примерно в 4 раза меньше энергии сопряжения двух бензольных колец в бифениле.

Для кинетики реакции щелочного размыкания цикла (рН 8,75) получены уравнения:

$$\lg k = -2,374 + 1,00 \sigma^0 \quad (3(R) = \text{Ar})^{27, 100}$$

$$\lg k = -3,19 + 1,86 \sigma^* \quad (3(R) = \text{Alk})^{91}$$

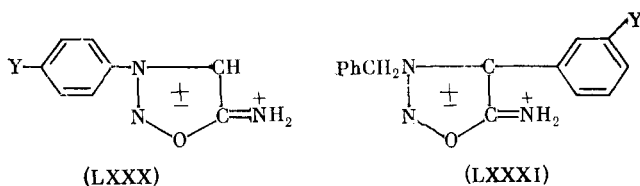
Отсутствие стерического эффекта в последнем случае может служить доводом в пользу того, что активный комплекс в этой реакции имеет геометрию, более близкую к исходному сиднонимину, нежели к N-нитрозоаминоацетонитрилу⁹⁷. Напротив, в реакции кислотной циклизации, как об этом шла речь выше, обнаружен⁵¹ значительный эффект «стерического ускорения».

При термическом расщеплении хлоргидратов 3-алкил- и 3-арилсиднониминнов (кроме 3-бензилсиднонимина) лимитирующая стадия — взаимодействие иона хлора с атомом С(4) и последующим разрывом связи N(3)—С(4). Заместитель у N(3) находится в орто-положении к атому С(4) кольца, и поэтому он проявляет наряду с электронным значительный стерический эффект¹²⁷.

$$\lg k = -3,21 + 0,90 \sigma^* + 1,00 E_s^c (\text{ДМФА}, 89^\circ).$$

Замедление реакции с увеличением объема заместителя и с уменьшением электронодонорных свойств свидетельствует в пользу S_N2 -механизма этой реакции, так как при S_N1 -механизме можно ожидать стерического ускорения реакции¹²⁷.

По величинам $E_{1/2}$ полярографического восстановления группы Y в соединениях типа (LXXX) и (LXXXI)



вычислены⁹⁸ константы Гаммета (σ) для сиднониминового кольца; полученные результаты приведены ниже; для сравнения помещены также σ -константы сиднонового кольца и исходной для синтеза сиднониминнов N-нитрозоаминоацетонитрильной группы:

Заместитель	σ
<i>n</i> -Сиднониминил-3	+1,1
<i>m</i> -(3-Бензилсиднониминил-4)	+0,40
<i>n</i> -[N(N=O)CH ₂ CN]	+0,5
<i>n</i> -(Сиднонил-3)	+1,0
<i>n</i> -(3-Бензилсиднонил-4)	+0,3

Величины σ свидетельствуют об очень сильных электроноакцепторных свойствах сиднониминил-3-заместителя; присоединение гетероцикла по положению 4 приводит к значительному ослаблению этих свойств. Сидноны и катионы сиднониминов оказались близкими по величинам констант σ , размыкание же сиднониминового кольца приводит к уменьшению электроотрицательности более чем вдвое.

V. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИДНОНИМИНОВ

Сиднонимины, как и сидноны, не обнаружены в природе и не имеют аналогов среди известных природных и синтетических биологических активных веществ. Однако высокая и разносторонняя реакционная способность сиднониминов, а также возможность в мягких условиях превращать их в N-нитрозосоединения и производные аминокислот, побуждают исследователей изучать биологическую активность этих соединений. К настоящему времени получены сведения об антибактериальной, противоопухолевой, фармакологической и биохимической активности ряда производных сиднониминов^{68, 135}. По аналогии с сульфамидными препаратами, включающими пятичленный азотсодержащий гетероцикл с экзоциклической аминогруппой (этазол, норсульфазол и др.), было изучено антимикробное действие N_6 -[n]-аминобензолсульфонильных производных сиднониминов ($XIX R'' = NH_2$)^{10, 72}. Однако эти соединения, как и хлоргидраты 3-метил-4-алкилсиднониминов⁷, оказались мало активными по отношению к различным экспериментальным инфекциям. Среди 3-пиперонилсиднониминов обнаружены вещества, обладающие противомаларийным действием²⁶.

Для ряда моно- и бис-сиднониминов изучена антибластическая активность на мелких лабораторных животных^{8, 136}. Среди низших алкильных производных не обнаружено⁸ соединений с противоопухолевым действием. В то же время в¹³⁶ показано, что 3-изопропил-, 3-циклогексил-, 3-пиперидилэтил и ряд алкилен-бис-сиднониминов обнаруживают способность тормозить хотя бы одну из пяти использованных перевитых опухолей. Наиболее активным по отношению к саркоме 45 и М-1 крыс и саркоме 180 мышей оказались дихлоргидрат этилен-бис-3-3'-сиднонимина ((V), $Z = (CH_2)_2$) и его N_6 -бис-карбометоксипроизводное. В одном из опытов было отмечено торможение на 80% роста саркомы 45. Замечено, что в общем случае солеобразная форма сиднониминов благоприятно влияет на антибластическую активность, и что с увеличением длины углеводородной цепочки в полиметилена-бис-3-сиднониминах антибластическое действие снижается. Высказано предположение, что противоопухолевое действие сиднониминов связано с их превращением в производные N-нитрозоаминокислот, некоторые из которых обладают тормозящим действием на рост опухолей.

Интересные результаты получены при изучении фармакологической активности производных сиднониминов. Благодаря широким исследованиям советских и японских ученых среди соединений этого ряда обнаружены вещества, нашедшие применение в качестве лекарственных препаратов. Найдено, что целый ряд солей 3-арил-⁹, 3-бензил-¹⁶ и 3-карбэтоксиметил-¹⁷ сиднониминов, а также их N_6 -ацильных^{53-55, 57}, и N_6 -карбамоильных^{53-55, 58, 64, 65, 74, 112} производных обладают анальгетическим и жаропонижающим действием. Наряду с анальгетической и антипиретической активностью некоторые хлоргидраты 3-арилсиднониминов проявляют противовоспалительное действие^{17, 64, 65, 74, 112}. Указывается⁵³⁻⁵⁵, что некоторые 3-арил- и 3-бензилсиднонимины могут быть использованы для лечения ревматизма.

Найдено¹³⁷, что среди ряда изученных солей сиднониминов с углеводородными заместителями только 3,4-диарилпроизводные обладают спазмолитической активностью. Аналогичную активность обнаруживают также некоторые 3-аминосиднонимины⁴⁵.

Как показали фармакологические исследования, большое число солей сиднониминов и их экзоциклических производных проявляет гипотензивное действие. Достаточно длительный эффект обнаружен для соединений, содержащих в положении 3 бензильный радикал¹⁶. В опытах на кошках хлоргидрат 3-феноксипропилсиднонимина снижал артериальное давление на 30—50 мм в течение 1—2 час¹³. В качестве сосудорасширяющих средств запатентованы хлоргидраты 3-циклобутил- и 3-циклопентилсиднонимин⁴⁹. Антиангинальным и гипотензивным действием обладают соли сиднонимин^{ов}, содержащие в третьем положении 4-бензил-, 4-*о*-метоксифенил-, 4-пиперонил-, 4- α -пиридил-пиперазино-алкильные заместители.

Однако наиболее ярко выражено гипотензивное действие у 3-аминопроизводных¹³⁸. В малых дозах снижают давление на длительное время хлоргидраты 3-диметиламино-^{37, 38, 44}, 3-дибутиламино-^{37, 45}, 3-пиперидино-^{37, 38, 45, 43}, 3-(α -пипеколил)-^{38, 43, 45}, 3-пирролидино-^{37, 38, 43, 45}, 3-морфолино-^{37, 38, 43, 45, 118, 139, 140}, 3-(4'-метилпиперазино)-^{38, 45} сиднонимин^{ов}.

Коронарорасширяющим действием обладают также соли 3-аминосиднонимин^{ов}, имеющие в положении 4 кольца атомы хлора или брома^{41, 42, 45} или алкильные заместители⁴³, а также дихлоргидрат 3,3'-(1'',4''-пиперазино)бис-сиднонимина^{37, 38, 45}. Еще более эффективными оказались N_6 -ацильные производные 3-аминосиднонимин^{ов}, имеющие у экзоциклического атома азота бензоильный^{44, 61}, циклогексанкарбонильный^{44, 115} и карбэтоксильный^{62, 63} ацильные остатки.

Среди соединений этого типа японскими исследователями было выбрано одно вещество — N_6 -карбэтокси-3-морфолиносиднонимин, которое было подвергнуто широкому фармакологическому изучению^{141—143}. Этот сиднонимин под названием *sin-10*, морсидомин или мориаль¹⁴⁴ нашел применение в качестве гипотензивного лекарственного средства. Использование меченного по атому С(5) образца¹⁴⁵ позволило подробно изучить фармакокинетику и метаболизм этого препарата¹⁴⁶. Предполагают¹⁴³, что в основе механизма его гипотензивного действия лежит способность блокировать α -адренергические рецепторы.

В ряду сиднонимин^{ов} обнаружены вещества, обладающие действием на центральную и периферическую нервную систему: это соли некоторых 3-аминосиднонимин^{ов}³⁹ и их N_6 -ацильных производных⁶⁰, а также различные 3-фенилалкилсиднонимин^ы^{12, 13, 21, 147}. Показано, что соли ряда сиднонимин^{ов} проявляют адренопозитивное периферическое действие и оказывают стимулирующее влияние на центральную нервную систему^{12, 147}. Подробно изучено ингибирующее влияние этих соединений на фермент моноаминоксидазу^{12, 33, 147}. Показано, что соли сиднонимин^{ов} тормозят окислительное дезаминирование ряда биогенных аминов, причем большинство соединений вызывает обратимое ингибирование фермента конкурентного типа. Среди целого ряда изученных солей сиднонимин^{ов} с различными заместителями в положениях 3 и 4 наиболее эффективными ингибиторами по отношению к субстратам тирамина и серотонина *in vitro* оказались хлоргидраты 3-фенилэтил-(LXXXII) и 3-фенилизопропил-(LXXXIII) сиднонимин^{ов}, которые по своей активности ($I_{50} = 1,8—6,6 \cdot 10^{-5}$) сравнимы с ипрониазидом. Увеличение объема радикала в положении 3 ($(C_6H_5)_2CHCH_2$, $(C_6H_5CH_2)_2CH$) и замена водорода в положении 4 на группы CH_3 или C_6H_5 снижает ингибирующий эффект^{12, 148}.

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{R})-\text{N}^+-\text{CH}=\text{N}^+-\text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^-$$
(LXXXIII), $R = CH_3$

Интересную фармакологическую активность проявляет N₆-фенилкарбамоил-3-фенилазопропилсиднонимин (XLIII), являющийся эффективным психостимулятором. В опытах на животных это соединение вызывает повышение двигательной активности, укорачивает латентный период условных рефлексов, оказывает активирующий эффект на биоэлектрические процессы коры и подкорковых структур головного мозга, ослабляет действие снотворных, повышает температуру тела. Это малотоксичное вещество находит применение как лекарственный препарат (под названием сиднокарб) в качестве стимулятора центральной нервной системы при лечении различных психических заболеваний и в других случаях, причем обладает рядом преимуществ перед препаратами подобного действия^{87, 154-160}. Подобное изучение фармакокинетики сиднокарба с применением методов хроматографии¹⁶¹, полярографии¹⁰¹ и использованием синтезированных образцов ¹⁴C-сиднокарба, меченных в разных местах молекулы¹⁶², позволило четко установить особенности действия этого препарата, его метаболизм, распределение¹⁶³ и выделение из организма.

На основании данных ИК-спектров сделаны выводы о плоском строении и конформации боковой цепи в N₆-карбамоилсиднониминах¹⁶⁴. Пу-

тем использования метода полимерных активированных эфиров осуществлен синтез ряда N₆-аминоалкилацильных производных сиднонимин-
нов¹⁶⁵.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. Baker, W. D. Ollis, Quart. Rev., 11, 15 (1951).
2. F. H. C. Stewart, Chem. Rev., 64, 129 (1964).
3. M. Ohta, H. Kato, in Nonbenzoid Aromatics, ed. I. P. Snyder, Acad. Press, N. Y., 1969, p. 117.
4. W. D. Ollis, Ch. A. Ramsden, Advances in Heterocyclic Chemistry, 19, 3 (1976).
5. W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Poole, J. Chem. Soc., 1949, 311.
6. H. Kato, M. Hashimoto, M. Ohta, Nippon Kagaku Zasshi, 78, 707 (1957).
7. P. Brookes, J. Walker, J. Chem. Soc., 1957, 4409.
8. C. W. Greco, W. H. Nyberg, C. C. Cheng, J. Med. Pharm. Chem., 5, 861 (1962).
9. H. U. Daeniker, J. Druey, Helv. Chim. Acta, 45, 2426 (1962).
10. В. Г. Яшунский, В. Г. Ермолаева, Ж. общ. химии, 32, 186 (1962).
11. В. Ф. Васильева, В. Г. Яшунский, Хим. наука и пром., 4, 678 (1959).
12. W. G. Jashunskii, W. Z. Gorkin, M. D. Mashkovskii, R. A. Altshuler, I. W. Veryovkina, L. E. Kholodov, J. Med. Chem., 14, 1013, (1971).
13. Л. Е. Холодов, И. Ф. Тищенко, Р. А. Альтшулер, В. Г. Яшунский, М. Д. Машковский, Хим.-фарм. ж., 1968, № 5, 3.
14. В. Г. Яшунский, Л. Е. Холодов, С. А. Зотова, ЖВХО им. Менделеева, 10, 105 (1965).
15. Л. Е. Холодов, И. Ф. Тищенко, З. А. Панкина, В. Г. Яшунский, Ж. орг. химии, 3, 1513 (1967).
16. Англ. пат. 962293 (1963); С. А., 61, 9504 (1964).
17. Япон. пат. 7026089 (1970); С. А., 74, 13166 (1971).
18. В. Г. Яшунский, В. Ф. Федорович, А. Е. Холодов, ЖВХО им. Менделеева, 8, 583 (1963).
19. Япон. пат. 6342 (1967); С. А., 68, 29702 (1964).
20. В. Г. Яшунский, В. С. Федорович, Ж. общ. химии, 34, 3075 (1964).
21. З. А. Оловянишникова, В. В. Огородникова, В. И. Мамонов, В. Г. Яшунский, Р. А. Альтшулер, М. Д. Машковский, Хим.-фарм. ж., 1972, № 6, 20.
22. Р. А. Альтшулер, О. Н. Волжина, Ф. Я. Лейбельман, М. Д. Машковский, И. С. Слюсаренко, В. Г. Яшунский, Там же, 1971, № 4, 59.
23. Авт. свид. СССР № 437762 (1974); Бюлл. изобр., 1974, № 51.
24. Франц. пат. 1589783 (1970); С. А., 74, 13131 (1971).
25. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Ж. орг. химии, 1, 2063 (1965).
26. W. H. Nyberg, C. C. Cheng, J. Med. Chem., 30, 4257 (1965).
27. В. Г. Яшунский, Л. Е. Холодов, О. И. Самойлова, Chem. Commun., 30, 4257 (1965).
28. В. Г. Яшунский, В. Ф. Васильева, Л. Е. Холодов, М. Н. Щукина, Ж. общ. химии, 32, 192 (1962).
29. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Там же, 32, 865 (1962).
30. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Там же, 32, 3661 (1962).
31. И. С. Слюсаренко, З. М. Кольцова, В. И. Мамонов, В. Г. Яшунский, Хим.-фарм. ж., 1971, № 8, 12.
32. И. С. Слюсаренко, В. В. Огородникова, В. И. Мамонов, В. Г. Яшунский, Химия гетероцикл. соед., 1973, 1469.
33. И. С. Слюсаренко, И. В. Вережкина, Б. И. Брянцев, В. З. Горкин, В. Г. Яшунский, Хим.-фарм. ж., 1975, № 3, 19.
34. В. Г. Яшунский, Ж. общ. химии, 33, 192 (1963).
35. Ф. М. Мухаметшин, А. Л. Фридман, А. Д. Николаева, Химия гетероцикл. соед., 1970, 125.
36. M. Goiz, K. Grozinger, J. Het. Chem., 7, 123 (1970).
37. K. Masuda, Y. Imashiro, T. Kaneko, Chem. Pharm. Bull. Japan, 18, 128 (1970).
38. Пат. США 3312690 (1967); С. А., 67, 108662 (1967).
39. Япон. пат. 6918302 (1969); С. А., 72, 3502 (1970).
40. Франц. заявка, 2004770 (1969); С. А., 72, 111479 (1970).
41. Франц. пат. 1551013 (1969); С. А., 72, 12732 (1970).
42. Пат. ФРГ 1942854 (1970); С. А., 73, 131005 (1970).
43. Англ. пат. 1116692, 1116693, (1966); С. А., 67, 108662 (1967).
44. Пат. ФРГ 1813752 (1970); С. А., 73, 66584 (1970).
45. Голланд. пат. 145547 (1974); РЖХим, 1976, 12 О, 78.
46. Пат. ФРГ 2241991 (1973); С. А., 78, 159672 (1973).
47. Англ. пат. 1358413 (1974); РЖХим, 1975, 12 О, 187.
48. M. Goiz, K. Grozinger, Tetrahedron, 27, 4449 (1971).
49. С. А. Зотова, В. Г. Яшунский, Ж. орг. химии, 3, 1889 (1967).

50. И. С. Слюсаренко, Канд. дисс., МИТХТ им. Ломоносова, М., 1973.
51. В. В. Огородникова, Л. Е. Холодов, В. И. Яшунский, Химия гетероцикл. соед., 1977, 39.
52. H. U. Daeniker, J. Druey, Helv. Chim. Acta, 45, 2441 (1962).
53. Бельг. пат. 618822 (1962); С. А., 59, 2840 (1963).
54. Бельг. пат. 618823 (1962); С. А., 59, 2838 (1963).
55. Бельг. пат. 618824 (1962); С. А., 59, 2839 (1963).
56. В. Г. Яшунский, О. И. Самойлова, Л. Е. Холодов, Ж. общ. химии, 34, 2050 (1964).
57. Япон. пат. 7026085 (1970); С. А., 74, 13165 (1971).
58. Япон. пат. 7026088 (1970); С. А., 74, 13161 (1971).
59. K. Masuda, T. Kamiya, I. Imashira, T. Kaneko, Chem. Pharm. Bull. Japan, 19, 72 (1971).
60. Япон. пат. 7006265 (1969); С. А., 73, 25485 (1970).
61. Пат. США 3833589 (1974); С. А., 81, 152276 (1974).
62. Пат. США 3769283 (1973); РЖХим, 1974, 20 Н, 376.
63. Пат. США 3812128 (1974); РЖХим, 1975, 6 О, 112.
64. Япон. пат. 7026086 (1970); С. А., 74, 13164 (1971).
65. Япон. пат. 7026090 (1970); С. А., 74, 13160 (1971).
66. Авт. свид. СССР № 222370; Бюлл. изобр., 1973, № 21.
67. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Р. А. Альтшулер, М. Д. Машковский, Л. Ф. Роци-на и др., Хим.-фарм. ж., 1973, № 1, 50.
68. З. А. Оловянишникова, Б. И. Брянец, И. С. Слюсаренко, В. Г. Яшунский, Химия гетероцикл. соед., 1975, 1198.
69. З. А. Оловянишникова, Т. М. Иванова, В. Е. Свиридова, В. Г. Яшунский, Там же, 1978, 170.
70. Франц. пат. 1337878 (1966); С. А., 67, 10765 (1967).
71. M. Ohta, K. Yoshida, S. Sato, Bull. Chem. Soc. Japan, 39, 1269 (1966).
72. H. U. Daeniker, J. Druey, Helv. chim. Acta, 45, 2446 (1962).
73. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Ж. орг. химии, 3, 2047 (1967).
74. Япон. пат. 7006015 (1970); С. А., 73, 3918 (1970).
75. С. А. Зотова, В. Г. Яшунский, Ж. орг. химии, 1, 2218 (1965).
76. В. Г. Яшунский, Е. М. Переслени, Ю. Н. Шейнкер, Изв. АН СССР, сер. физ., 26, 1295 (1962).
77. В. Г. Яшунский, Е. М. Переслени, Ж. общ. химии, 32, 1687 (1962).
78. В. В. Огородникова, И. С. Слюсаренко, В. Г. Яшунский, Химия гетероцикл. соед., 1972, 464.
79. В. П. Буряк, Н. М. Туркевич, Фармация, 25, 41 (1976).
80. Е. В. Борисов, В. В. Огородникова, Н. Д. Лебедева, В. Г. Яшунский, Химия гете-роцикл. соед., 1976, 53.
81. Е. В. Борисов, Л. Е. Холодов, А. А. Багатурьянц, О. А. Субботина, В. Г. Яшунский, Там же, 1970, 1456.
82. Л. Е. Холодов, Е. М. Переслени, В. Г. Яшунский, Ж. общ. химии, 33, 3685 (1963).
83. В. Г. Яшунский, Ю. Н. Шейнкер, Ж. общ. химии, 32, 1681 (1962).
84. В. Г. Яшунский, Докт. дисс., МГУ, 1963.
85. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурьянц, Е. В. Борисов, Ж. физ. химии, 46, 523 (1972).
86. Е. В. Борисов, Л. Е. Холодов, А. А. Багатурьянц, В. Г. Яшунский, Химия гетеро-цикл. соед., 1971, 1407.
87. Л. Е. Холодов, Канд. дисс., ВНИХФИ, М., 1965.
88. L. B. Kier, E. B. Roche, J. Pharm. Sci., 56, 149 (1967).
89. Е. В. Борисов, Н. В. Горская, В. Г. Яшунский, Л. К. Васянина, Химия гетероцикл. соед., 1975, 1049.
90. В. Г. Мйрановский, Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Ж. общ. химии, 33, 347 (1963).
91. Л. Е. Холодов, В. В. Алексеев, В. Г. Яшунский, Ж. физ. химии, 39, 1566 (1965).
92. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Реакц. способн. орг. соед., 1, 67 (1964).
93. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Ж. физ. химии, 42, 206 (1968).
94. Л. Е. Холодов, Т. А. Коваленко, М. К. Полиевктов, Химия гетероцикл. соед., 1975, 1042.
95. М. К. Полиевктов, Т. А. Моторичева, Л. Е. Холодов, Там же, 1977, 33.
96. Е. В. Борисов, В. Г. Яшунский, Ж. физ. химии, 48, 455 (1974).
97. Л. Е. Холодов, Е. В. Борисов, В. Г. Яшунский, Химия гетероцикл. соед., 1968, 702.
98. Л. Е. Холодов, Е. В. Борисов, В. Г. Яшунский, Реакц. способн. орг. соед., 7, 704 (1970).
99. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Химия гетероцикл. соед., 1965, 328.
100. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Реакц. способн. орг. соед., 1, 77 (1964).
101. Р. А. Альтшулер, Т. А. Коваленко, Л. Е. Холодов, М. К. Полиевктов, Хим.-фарм. ж., 1976, № 2, 20.
102. A. Shima, A. Ouchida, G. Asahi, Shitsuryo Bunseki, 17, 661 (1969); С. А., 73, 87149 (1970).

103. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурьянц, Ж. физ. химии, 39, 1631 (1965).
104. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурьянц, А. В. Туркевич, Там же, 40, 1366.
105. Е. В. Борисов, Канд. дисс. МГПИ, М., 1974.
106. L. B. Kier, E. B. Roche, J. Pharm. Sci., 55, 807 (1966).
107. K. Sundaram, W. P. Purall, Int. J. Quantum Chem., 2, 148 (1968).
108. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурьянц, Теор. эксп. химия, 5, 19 (1969).
109. А. А. Багатурьянц, Канд. дисс., ИНЭОС АН СССР, М., 1968.
110. Е. В. Борисов, В. Г. Яшунский, Ж. структ. химии, 16, 123 (1975).
111. Е. В. Борисов, В. Л. Лебедев, В. Г. Яшунский, Ж. физ. химии, 49, 769 (1975).
112. Япон. пат. 7375 (1972); РЖХим., 1973, 6 Н, 371.
113. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, ДАН СССР, 179, 366 (1968).
114. Авт. свид. СССР, № 173782 (1965); Бюлл. изобр., 1965, № 16.
115. M. Gotz, K. Grosinger, Y. T. Oliver, J. Med. Chem., 16, 671 (1973).
116. В. Г. Яшунский, ЖВХО им. Менделеева, 8, 705 (1963).
117. Y. Saito, T. Teraji, T. Kamiya, Tetrahedron Letters, 30, 2893 (1971).
118. Пат. США 3950332 (1973); РЖХим., 1977, 1097.
119. G. S. Piganik, H. Suschitzky, J. Chem. Soc., C, 1967, 1006.
120. В. Г. Яшунский, Е. М. Переслени, Ж. общ. химии, 33, 3699 (1963).
121. И. С. Слюсаренко, В. В. Огородникова, В. Г. Яшунский, Химия гетероцикл. соед., 1976, 450.
122. Y. Asahi, K. Shinozaki, M. Nagaoka, Chem. Pharm. Bull., 19, 1079 (1971).
123. Япон. пат. 7327312 (1973); С. А., 78, 14276 (1973).
124. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Ж. общ. химии, 33, 3409 (1963).
125. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Там же, 35, 1551 (1965).
126. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Там же, 37, 670 (1967).
127. Л. Е. Холодов, А. М. Хелем, В. Г. Яшунский, Ж. орг. химии, 3, 1870 (1967).
128. H. U. Daeniker, Helv. Chim. Acta, 47, 2421 (1964).
129. A. Chinone, Y. Huseya, M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 2650 (1970).
130. A. Chinone, M. Ohta, Chem. Heft., 1972, 969.
131. H. Daeniker, J. Druey, Helv. Chim. Acta, 46, 805 (1963).
132. В. Ф. Васильева, В. Г. Яшунский, Ж. общ. химии, 34, 702 (1964).
133. K. T. Potts, S. Syeda, S. Husain, J. Chem. Soc., D, 1970, 1360.
134. Л. Е. Холодов, Реакц. способн. орг. соед., 5, 246 (1968).
135. E. Ackermann, Pharmazie, 22, 537 (1967).
136. В. А. Чернов, В. Г. Яшунский, ДАН СССР, 155, 216 (1964).
137. P. Oehme, E. Göes, K. Schwarz, G. Petsch и др., Acta biolog. med. German., 14, 368 (1965).
138. K. Kikushi, K. Kenzo, Y. Aramaki и др., Japan J. Pharmacol., 20, 23 (1970); С. А., 73, 2429 (1970).
139. K. Kikushi, M. Hirdta, A. Nagaoka, Y. Aramaki, Japan J. Pharmacol., 20, 44 (1970); С. А., 73, 2429 (1970).
140. K. Hashimoto, N. Taira, M. Hiata, Arzneimittel. Forsch., 21, 1329 (1971).
141. F. Makenaka, S. Norihide, M. Ishihara и др., Japan J. Pharmacol., 20, 253 (1970); С. А., 73, 6478 (1970).
142. H. Minori, K. Kenzo, Japan J. Pharmacol., 20, 187 (1970); С. А., 73, 64778 (1970).
143. K. Kikushi, K. Kenzo, Там же, 20, 102 (1970); С. А., 73, 2430 (1970).
144. Japan Med. Gaz., 8, № 9, 10 (1971).
145. K. Masuda, T. Toga, N. Hayashi, J. Labelled Compounds, 11, 301 (1975).
146. S. Tanayama, T. Fujita, J. Shirakawa, Z. Suzuoki, Japan J. Pharmacol., 20, 413 (1970); С. А., 74, 40769 (1971).
147. В. Г. Яшунский, М. Д. Машковский, В. З. Горкин, Л. Е. Холодов и др., Фарм. и токсикол., 33, 1297 (1970).
148. В. Г. Яшунский, Л. Е. Холодов, М. Д. Машковский, Г. А. Альтшулер, В. З. Горкин, Тезисы доклада на Всесоюзн. конференции, Л., 1966, стр. 76.
149. М. Д. Машковский, Р. А. Альтшулер, В. З. Горкин, В. Г. Яшунский, И. В. Вережкина, Л. Е. Холодов, Тезисы доклада на Международн. конгрессе фармакологов, Базель, 1969, стр. 101.
150. Р. А. Альтшулер, М. Д. Машковский, Л. Ф. Рощина, Фарм. и токсикол., 35, 406 (1972).
151. Англ. пат. 1242742 (1971), С. А., 75, 129816 (1971).
152. Англ. пат. 1242743 (1971); С. А., 75, 118321 (1971).
153. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, т. 1, «Медицина», М., 1977, стр. 113.
154. Р. А. Альтшулер, М. Д. Машковский, Л. Ф. Рощина, Фарм. и токсикол., 36, 18 (1973).
155. М. Д. Машковский, Р. А. Альтшулер, Г. Я. Авруцкий, Ю. А. Александровский, Р. А. Шмелевич, Ж. невропат. и психиатр. им. Корсакова, 71, 1704 (1971).
156. М. Е. Шувалова, С. А. Либерман, Е. Ф. Егорова, Хим. фарм. ж., 1976, № 12, 70.
157. Авт. свид. СССР, № 329890 (1972); Бюлл. изобр., 1972, № 8.
158. Пат. ФРГ 2028880 (1971); С. А., 76, 75521 (1972).

-
159. Франц. пат. 2092764 (1972); С. А., 77, 114435 (1972).
160. М. Д. Машковский, см.¹⁵³, стр. 112.
161. Р. А. Альтшулер, Л. Е. Холодов, Д. В. Мейрена, С. Б. Середенин, И. А. Султанов, Н. В. Стелецкая, Ю. А. Бледнов, Хим.-фарм. ж., 1977, № 1, 16.
162. А. Д. Булат, Л. Е. Холодов, Ю. Я. Усаевич, Л. Н. Кивокурцева, Там же, 1975, № 2, 9.
163. Р. А. Альтшулер, Л. Е. Холодов, А. П. Гилев, Д. В. Мейрена, А. Г. Одынец, Там же, 1977, № 2, 12.
164. В. В. Огородникова, Канд. дисс., ИРЕА, М., 1979.
165. Т. М. Иванова, З. А. Оловянишникова, В. Г. Яшунский, Химия гетероцикл. соед., 1978, 1193.
166. З. А. Оловянишникова, О. М. Галкин, В. Г. Яшунский, Ю. А. Давидович, Там же. 1978, 1335.
-