

УДК 547.793

ХИМИЯ СИДНОНИМИНОВ

В. Г. Яшунский, Л. Е. Холодов

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

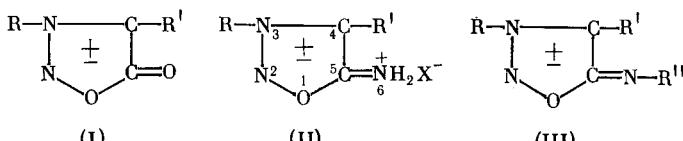
называемых мезоинных гетеро
Библиография — 166 названий.

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 мезоионных гетероциклических соединений ¹⁻⁴ наиболее известными и изученными являются сидноны (I), представляющие собой производные ангидрооксациазол(1,2,3)она-5. Их эндоциклические 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 сидонониминов нашли применение в качестве лекарственных препаратов. Наибольший вклад в развитие этой интересной области химии гетероциклов внесли советские и японские ученые.

ной области химики гетероциклов высокие советские и японские учёные. 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

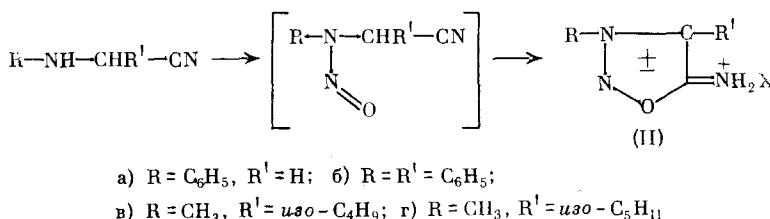
Сидонимины существуют в виде солей, как правило хлоргидратов (II), $X=Cl$, или экзоциклических производных (N_6 -производных) (III), где R'' — остатки различных органических (карбоновых, карбаминовых, арилсульфоновых и др.) или неорганических (азотистая, азотная и др.) кислот. За исключением особых случаев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

1. Соли сиднониминов

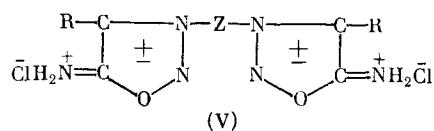
Хотя возможность существования азотистых аналогов сиднонов была предсказана еще в 1949 г.⁵, впервые сиднонимины были синтезированы в 1957 г. независимо друг от друга японскими⁶ и английскими⁷ химиками.

Обработав N-нитрозо-N-фениламиноацетонитрил (IVa) и его С-фенильный аналог (IVб) хлористым водородом, Като и сотр.⁶ получили хлоргидраты 3-фенил- (II а) и 3,4-дифенил- (II б) сиднониминов.

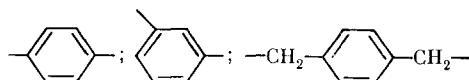
При действии окислов азота на N-метильные производные изобутиро- и изовалеронитрилов были выделены⁷ соответствующие сиднонимины (II в, г) в виде нитратов ($X = NO_3$), которые затем были переведены в хлоргидраты ($X = Cl$).



Циклизацией N-замещенных N-нитрозо- α -аминонитрилов (IV) в кислой среде (единственным известным до сих пор методом) синтезировано большое число солей сиднониминов с различными заместителями в 3 и 4 положениях кольца. Для экзоциклических азотистых аналогов, как и для самих сиднонов, не существует незамещенных по третьему атому азота соединений. Большинство известных сиднониминов содержат в третьем положении углеводородные заместители: алкильные^{7, 8-18}, циклоалкильные^{9, 10, 19, 20}, аралкильные^{9, 11-15, 17, 21-23, 25, 26} и арильные^{6, 9, 11, 17, 27}. Описаны полиметилен-3,3'-бис-^{9, 28, 29} и фенилен-3,3'-бис-^{9, 16, 30} сиднонимины (V):



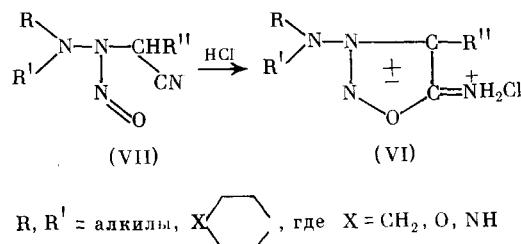
$Z = (\text{CH}_2)_n$, $n = 2-10$; $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$;



Синтезированы сиднонимины, содержащие различные функциональные и другие группы в углеводородном радикале, например: 3-оксиэтил-¹⁴, 3-хлорэтил-¹⁴, 3-карбоксиалкил-^{31, 32}, 3-карбалкоксиалкил-³³, 3-дикарбонильные³⁴, а также динитрометил-3,3'-бис-этил-³⁵ производные. Наличие сильных электроотрицательных заместителей (например, трех нитрогрупп³⁵) в β -положении углеводородной цепи у N-атома препятствует прохождению циклизации с образованием мезоионного гетероцикла.

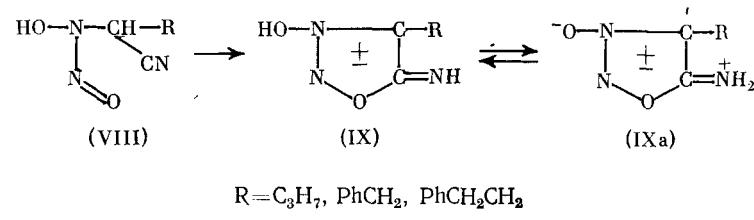
Не вступают в реакцию циклизации N-нитрозоаминоацетонитрилы, имеющие у аминного азота арилацетильную или сульфонную группы⁶.

В последние годы большое внимание уделяется синтезу солей сидно-ниминов (VI) с диалкиламиногруппой в положении 3, которые получаются циклизацией N-нитрозопроизводных различных NN'-диалкил- и NN'-циклоалкилгидразиноацетонитрилов (VII) под действием хлористого водорода³⁸⁻⁴⁷.



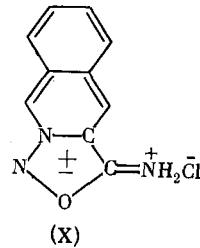
Среди сиднониминов этого типа наибольшее внимание привлекли соединения, содержащие в положении 3 морфолиновый^{36-38, 44, 45}, пиперидиновый^{36, 37, 40, 41, 45}, пиперазиновый^{36, 45} и N'-замещенный пиперазиновый^{36, 38, 39, 46, 47} заместители.

Недавно⁴⁸ удалось осуществить циклизацию производных N-нитро-зогидроксиламиноацетонитрила (VIII), в результате чего получили 4-алкилзамещенные 3-оксисиднонимина (IX), которым приписана бетаиновая структура (IXa).



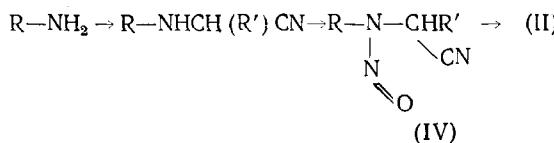
При циклизации N-нитрозоаминоацетонитрилов могут быть получены соли сиднониминов, содержащие в положении 4 кольца помимо водорода углеводородные заместители — алкильные^{7, 9, 11–13, 16, 18, 26, 31, 36, 39}, аралкильные и арильные^{9, 11, 12, 16, 17, 25, 36}, а также хлорметильную^{18, 44} и диалкиламинометильную⁴⁴ группы.

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



Синтез солей сиднонинимов 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) нитровирование этого α -аминонитрила и 3) циклизация полученного N-нитро-

зопроизводного в сиднонимин:



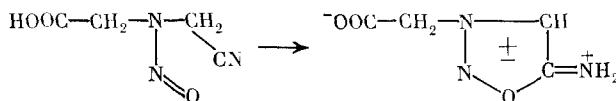
Иногда выделение одного или обоих промежуточных продуктов бывает затруднительно, и получение сиднониминов превращается в одностадийный процесс; при этом требуется более тщательная очистка конечного продукта.

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 аминоацетонитрилов 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 окислами азота.

Для циклизации нитрозоаминоацетонитрилов (IV) в соли сиднониминов помимо хлористого водорода в различных органических растворителях (низших спиртах, эфире, тетрагидрофуране, дихлорэтане, хлористом метилене, хлороформе, этилацетате, ацетоне) могут быть использованы другие минеральные кислоты, например серная, а также органические карбоновые кислоты, такие как янтарная и пикриловая³⁷.

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

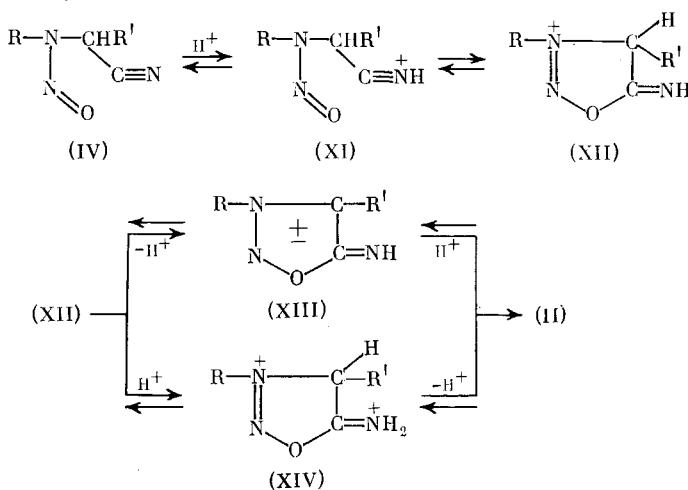


Реакция образования сиднониминов под действием HCl может сопровождаться побочным процессом — денитрозированием N-нитрозоаминоацетонитрилов с элиминированием нитрозилхлорида^{14, 15, 18, 26, 29}. Так, несмотря на варырование условий¹⁴, не удалось зацикллизовать N-нитрозо-N-*трет*-бутиламиноацетонитрил¹⁴.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

Предполагают²⁶, что денитрозирования можно избежать, проводя циклизацию в растворителях, не содержащих кислорода, например в хлористом метилене; 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 неарomaticеских 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 ($\lg k = -3,2 - 3,6 \sigma^* - 1,2 E^c_s$) дает хорошее согласие с величинами экспериментально определенных констант скоростей циклизации. Высказано мнение, что в процессе этой реакции происходит «стрическое облегчение» с ростом объема радикала у аминного азота и при введении заместителей к α -углеродному атому в нитрозоаминоацетонитриле. Наиболее легко циклизация проходит для N-нитрозоадамантаминоацетонитрила: 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:



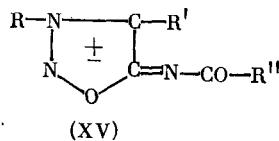
Первой стадией процесса, по всей вероятности, является протонирование нитрильной группы в (IV); затем происходит превращение протонированного продукта (XI) в циклический иминоэфирдиазотат (XII), который может образовываться катион сиднонимина (II) либо через стадию сиднонимин-основания (XIII), либо через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

2. N-Экзоциклические (N_6) производные сиднониминов

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

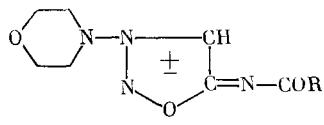
Проявляя типичные свойства сильных аминов, соли сиднониминов в присутствии основных агентов в мягких условиях взаимодействуют с

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

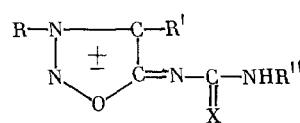


Помимо N_6 -ацетильных производных (XV), $\text{R}=\text{CH}_3$ ^{6, 7, 10, 11, 14, 21, 25, 30, 32, 36, 41, 48, 52-57}, которые можно приготовить действием уксусного ангидрида в отсутствие основания⁵², синтезированы соединения с другими алканоильными^{15, 53-55} и ароильными^{6, 10, 11, 14-16, 21, 25, 36, 52, 56-58} заместителями, а также галогенацетильными⁵³⁻⁵⁶, изоникотиноильной^{15, 59} и карбалкоильными^{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-окси⁴⁸, 3-карбоксиалкил³²⁻⁵⁸ 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 производное⁵⁹ (XVIa).



(XVI)

a) $\text{R}=\text{H}$ (XVII), $\text{X}=\text{O}$ (XVIII), $\text{X}=\text{S}$

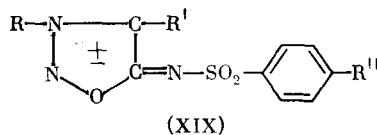
Помимо (XVIa) для этого сиднонимина были получены моно-, ди- и трихлорацетильные, трифторацетильное, феноксиацетильное, trimетоксибензоильное, карбобензоксиаланиновое, никотиноильное и другие N_6 -ацильные производные⁵⁹. Взаимодействием хлоргидратов сиднониминов с дикетеном в присутствии бикарбоната натрия получены N_6 -ацетоацетилисиднонимины (XV), $\text{R}''=\text{CH}_3\text{COCH}_2-$ ^{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*-хлорфенилизоцианата ди(*o*-хлорфенил)мочевина оказалась единственным продуктом реакции¹⁵. Наиболее гладко реакция проходит в спиртах^{53, 54}. Незамещенные карбамоильные производные (XVII), $\text{R}''=\text{H}$, синтезированы обработкой хлоргидратов сиднониминов циановоксальным натрием^{15, 32, 71, 64, 74}.

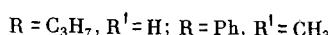
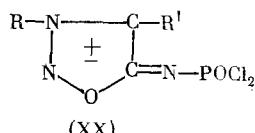
Аналогично изоцианатам реагируют с солями сиднониминов изотицианаты, давая соответствующие N_6 -тиокарбамоилсиднонимины (XVIII)^{11, 15, 52, 65}. Реакция проходит в тех же условиях, что и с кислородными аналогами. Синтезировать незамещенные тиокарбамоильные производные действием роданистого аммония на 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}.

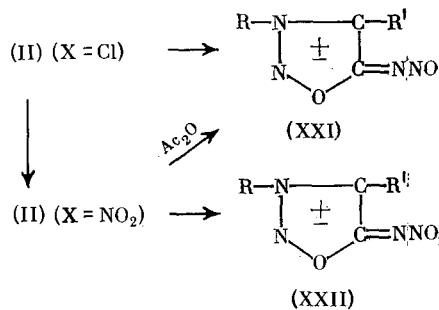


Этим способом осуществлен синтез сидноильных аналогов сульфамидных препаратов с аминогруппой в *n*-положении бензольного кольца (XIXa), $\text{R}'' = \text{NH}_2$ ^{10, 72}.

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



Подтверждением наличия в сиднониминах экзоциклической иминогруппы 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 сиднонимина⁷³. Последняя может быть превращена в N_6 -нитрозосиднонимин обработкой уксусным ангидридом⁷³. Аналогичным образом из азотнокислой соли сиднонимина может быть получено N_6 -нитропроизводное (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 S₀→S₁*-переходу, а коротковолновая полоса соответствует S₀→S₂*-переходу. Расчеты предсказывают⁸⁰ существование еще одной полосы, отвечающей S₀→S₃*-переходу, но в связи с малой интенсивностью ее обнаружить не удалось. Полоса поглощения N₆-экзонитризопроизводных сиднониминов в видимой области отнесена⁷³ к n→π*-переходу.

Характер заместителей в положениях 3 и 4 кольца, а также у экзоциклической 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 экзоциклического азота ацильным остатком^{27, 56} приводит к батохромному 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 *r*K_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 соединениях⁷⁸. В ряду сиднониминов показана⁸¹ удовлетворительная корреляция частот длинноволнового π→π*-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-нитрозосиднониминов 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 сиднониминов в воде обнаружена слабая бледно-голубая люминесценция (максимум при $\sim 510 \text{ нм}$); отмечен сильный батохромный сдвиг полос люминесценции по отношению к соответствующим полосам поглощения.

2. Колебательные спектры

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

В спектрах незамещенных в положении 4 сиднониминов обнаруживается малоинтенсивная полоса валентных колебаний С(4) — Н-связи в области 3110—3205 см^{-1} ^{32, 68}. Другие систематически наблюдаемые полосы поглощения (742—810 см^{-1} и 1160—1216 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 $\overset{+}{\text{NH}_2}$ -группы.

Полоса валентных колебаний карбонильной группы в N_6 -ацилсиднониминах (1620—1670 см^{-1})⁸⁴ сдвинута в низкочастотную область по сравнению с нециклическими N -ациламинаами (1660—1680 см^{-1}). Этот сдвиг можно объяснить сильными электронодонорными свойствами сиднониминового кольца по отношению к иминогруппе⁵⁶. Связь $\text{C}=\text{N}$ в N_6 -ацилсиднониминах вследствие сопряжения с карбонилом имеет полосу валентного колебания в области более низких частот (1546—1608 см^{-1})^{56, 69}, чем $\text{C}=\text{N}$ -связь в соответствующих N_6 -незамещенных солях сиднониминов. В спектре солей N_6 -ацилсиднониминов^{32, 56, 69} в результате исключения из сопряжения пары электронов на экзоциклическом атоме азота отмечается значительный сдвиг карбонильной полосы до значений $\nu_{\text{C=O}}=1722—1739 \text{ см}^{-1}$ и полосы валентных колебаний $\text{C}=\text{N}$ -связи до $\nu_{\text{C=N}}=1615—1635 \text{ см}^{-1}$. 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 -ацилсиднониминов слабо коррелируют с рассчитанными порядками $\text{C}=\text{O}$ -связи⁸⁵ (расчет проведен⁶⁶ по МОХ с параметрами, полученными по методу ППП).

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

$\text{C}=\text{N}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NHR}$; сделаны следующие отнесения: $\nu_{\text{C=O}}=1660—1640 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}}=1600—1580 \text{ см}^{-1}$, $\delta_{\text{NH}}=1540—1510 \text{ см}^{-1}$. 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 N_6 -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 N_6 -нитрозосиднониминов характерны⁷³ две интенсивные полосы при 1335 — 1355 и 1408 — 1421 см^{-1} , которые отнесены к валентным колебаниям $N=O$ -связи в ассоциированных и неассоциированных молекулах соответственно; экзоциклической $C=N$ -связи соответствует⁷³ полоса 1503 — 1599 см^{-1} , а $N-N$ -связи (в группе $\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{O}$) полоса при 1090 — 1111 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 сиднониминовом 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 сиднониминов величины химических сдвигов ($\delta = 7,4$ — $8,1 \text{ м. д.}$ *) расположены в более слабом поле^{9, 33}, чем у сиднониминов ($\delta = 6,2$ — $6,8 \text{ м. д.}$)³³. В солях N_6 -ацилсиднониминов сигнал протона у C (4) еще больше сдвигается в слабое поле ($\delta = 8,3$ — $8,8 \text{ м. д.}$)⁵². Для 3-арилпроизводных сиднониминов вследствие комбинации анизотропных эффектов двух колец наблюдается сдвиг сигнала протона у C (4) в слабое поле⁸⁸.

Сигнал протонов метильной группы в 3-метилзамещенных сиднониминов расположен в весьма слабом поле ($5,5$ — $5,9 \text{ м. д.}$), 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 N_6 -арилкарбамоилсиднониминов⁶⁸.

Недавно изучен⁸⁹ спектр ЯМР ^{13}C хлоргидрата 3-метилсиднонимина; показано, что атомы C (4), C (5) и $C_{(\text{CH}_3)}$ 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 С-атомов многих других гетероциклов, что в общем согласуется⁸⁹ с большими эффективными зарядами на атомах углерода в сиднониминовом кольце (расчет по ППДП/2).

4. Полярография

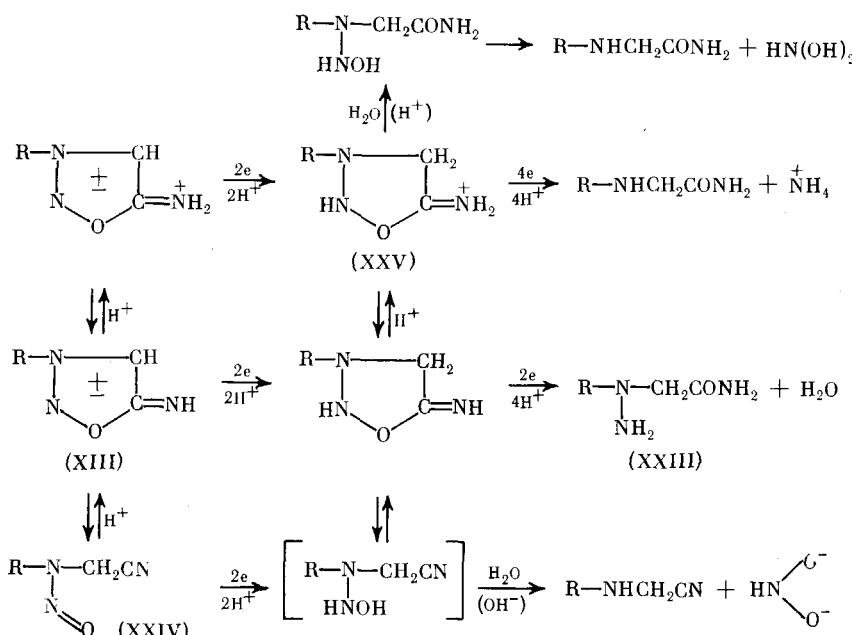
Кольцо сиднонимина, как и кольцо сиднона, является полярографически активной группой; производные сиднониминов довольно легко восстанавливаются на ртутном капельном электроде^{27, 90—98}. Изучено влияние величины рН, температуры, периода капания, добавок спирта и поверхности-активных веществ на полярографическое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

* Здесь и далее приведены величины химических сдвигов относительно тетраметилсилиана.

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 trimетилен- 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 *:

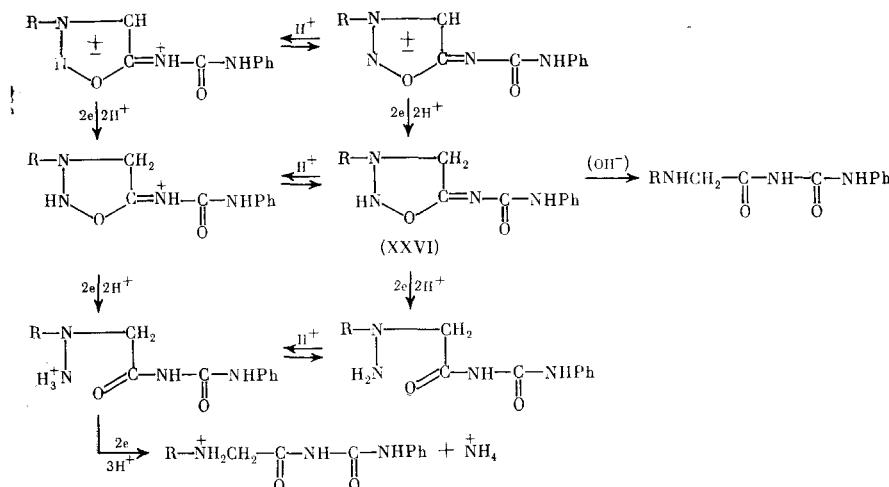


После электролиза сиднониминов в нейтральной среде (потребляется 4 *e*) на полярограмме наблюдается анодная волна окисления гидразина (XXIII); аналогичным образом при циклической вольтамперометрии наблюдается анодный пик окисления (XXIII)⁹². В небуферных растворах кольцо сиднонимина в приэлектродном пространстве частично расщепляется до N -нитрозопроизводного (XXIV). При восстановлении сиднонимин-катиона ($c=0,86 \cdot 10^{-3} M$) в 0,1 *M* KCl с добавкой $0,5 \cdot 10^{-3} M$ 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 сиднониминов предложен сходный механизм⁹², который был впоследствии уточнен и расширен⁹⁵. Например, для N_6 -фенилкарбамильных производных он

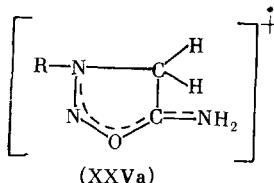
* На схеме вертикальными стрелками показаны химические процессы, которые сопровождают процессы восстановления, изображенные горизонтально.

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 С(4) с образованием катион-радикала (XXVa).



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

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

В работе ⁹⁴ на основании расчетов предположено, что восстановление сиднониминового катиона значительно облегчается за счет выигрыша в энергии гидратации при переходе от катиона к соответствующему радикулу (XXVa), который образуется при присоединении первого электрона.

Величины $E_{1/2}$ для сиднониминов пропорциональны значениям энергий нижних вакантных МО, рассчитанных методом Хюккеля с параметрами Пюльманов⁸⁴. При использовании величин энергии НВМО, рассчитанных по МОХ с параметрами из метода ППП, такая пропорциональность наблюдается одновременно для сиднов и сиднониминов⁸⁶.

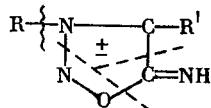
Для значений $E_{1/2}$ восстановления сиднониминов продемонстрировано соблюдение уравнений Гаммета и Тафта: $E_{1/2} = -0,93 + 0,37 \sigma^*$ для 3-алкилзамещенных (pH 7,4) ⁹⁰; $E_{1/2} = -0,63 + 0,17 \sigma$ для 3-арилзамещенных ^{27, 77} (pH 7,4) ^{27, 93}; $E_{1/2} = -0,305 + 0,14 \sigma$ для N_6 -карбометокси-3-арилзамещенных ^{27, 93} (0,1 N HCl).

Полярографический метод использован для изучения кинетики и равновесия реакции щелочного размыкания сиднониминового кольца ⁹⁷.

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

5. Масс-спектрометрия

В масс-спектрах хлоргидратов сидониминов 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-оксисидонимина — обе метильные группы направляются по атому N (6).

6. Квантовохимические расчеты электронной структуры сидониминов

Квантовохимические расчеты сидониминов (и сидонов) 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 сидониминовое (как и сидновое) 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 сидонимине заряды у атомов N (2) и C (4) ^{85, 105}.

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

Первый расчет сидонимина в π -электронном приближении методом ССП МО ЛКАО был проведен в ¹⁰⁷ с использованием видоизмененного метода ППП. В работах ^{108, 109} сидонимин и сиднон 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-Метилсидонимин-катион и его основание рассчитаны ¹¹⁰ методом ССП МО ЛКАО в валентном приближении ППДГ/2 и вычислен дипольный момент гипотетического основания 3-метилсидонимина ($\mu=6,39\text{ D}$). Этим же методом недавно ¹¹¹ проведен сравнительный расчет сидонимина 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 сидонимина (XIII) и в катионе сидонимина (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 — MOX, параметры Пюльманов; 2 — MOX, 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 сидонимина (XIII) и в катионе сидонимина (II)

Метод расчета *	Соединение	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 — MOX, параметры Пюльманов; 2 — MOX, параметры из расчета по ППП; 3 — ППП.

продукты кислотной циклизации N-нитрозоаминоацетонитрила и обратной реакции — щелочного размыкания сидониминового 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

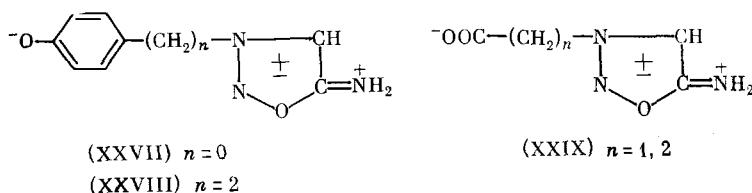
Как и сидноны, сидонимины являются весьма реакционноспособными соединениями; для них характерны превращения, протекающие как с сохранением, так и с раскрытием гетероциклического кольца, причем большинство реакций проходит в достаточно мягких условиях.

1. Реакции с сохранением кольца

а) Реакции по экзоциклической группе

Выше был подробно рассмотрен синтез N₆-экзоциклических производных сидониминов, 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 бетаниновой стабилизации, пока не привели к успеху. По-видимому, выделяющееся при нейтрализации сильное основание автокатализирует таутомеризацию в исходный нитрозоаминоацетонитрил (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 бетаниновой структуре фенольного гидроксила (XXVII)⁹ и (XXVIII)²¹ или карбоксильной группы в ряду 3-карбоксиалкилзамещенных сиднониминов (XXIX)³².



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 эндоциклический атом азота, так как ацилирование его приводит к снижению величины pK_a на 4—5 порядков.

Способность к протонированию N_6 -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 N_6 -карбамоилсиднонимины⁵². Для ряда соединений этого типа выделены в твердом виде хлоргидраты, сульфаты и нитраты.

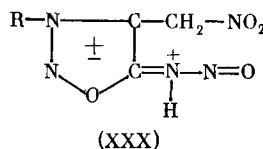
Основность N_6 -ацил- и N_6 -карбамоилсиднониминов существенно зависит от характера заместителей в положениях 3 и 4 и в ацильном остатке. Величины pK_a N_6 -ацильных производных меняются в пределах 2,5—4,6. Соединения с алкильными заместителями в положении 3 более основны, чем их арильные аналоги. Замена 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 эндоциклическим заместителем, например карбометокси-группой, наблюдается усиление основности эндоциклического 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: $CCl_3CO < C_6H_5CO < CH_3OCO < CH_3CO$ ³⁶.

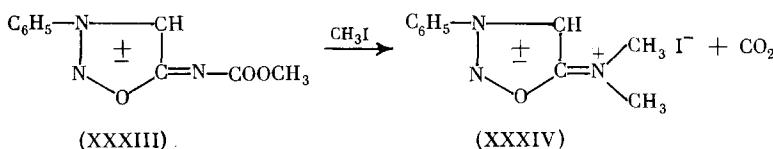
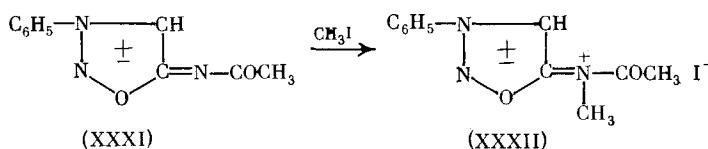
Несколько уступают N_6 -ацилсиднониминам по основности их карбамоильные аналоги^{52, 101}. Слабые основные свойства проявляют бензолсульфонильные и тиокарбамоильные производные; pK_a последних даже не удается измерить⁵².

Описан один случай протонирования N_6 -нитрозопроизводных, а именно, соединения (XXX), имеющего в положении 4 нитрометильную группу

пу, которая, по-видимому, стабилизирует молекулу⁴⁹:

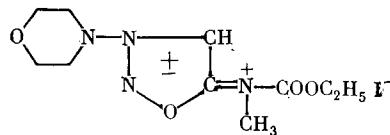


Дополнительным доказательством к приведенным выше спектральным данным, подтверждающим, что протонирование N_6 -ацилсиднониминов проходит по экзоциклическому атому азота, служит способность этих соединений образовывать четвертичные соли⁵⁶. Так, при нагревании N_6 -ацетил-3-фенилсиднонимина (XXXI) с иодистым метилом в ацетоне получен йодметилат (XXXII):

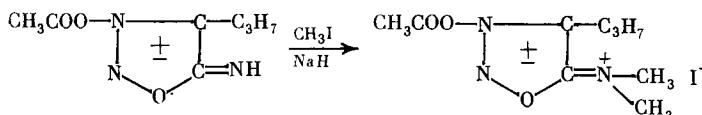
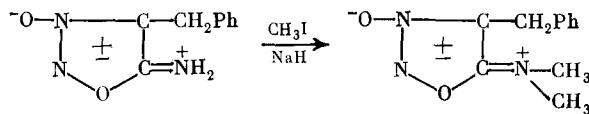


В аналогичных условиях N_6 -карбометоксипроизводное (XXXIII) превращается в четвертичную соль (XXXIV)⁵⁶. Видно, образующийся в процессе последней реакции иодметилат типа (XXXII) легко декарбоксилируется.

При метилировании N_6 -карбэтокси-3-морфолиносиднонимина⁵⁹ декарбоксилирования не наблюдалось, и конечный продукт имел структуру, сходную с (XXXII):

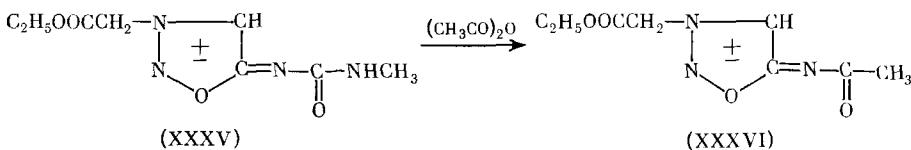


Четвертичные соли типа (XXXIV) получены исходя из 3-окси-4-бензилсиднонимина и 3-ацетокси-4-пропилсиднонимина действием иодистого метила в присутствии гидрида натрия⁴⁸.



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

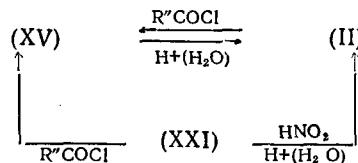
изводное (XXXV) гладко превращается в соответствующее ацетильное производное (XXXVI)¹¹².



Некоторые N_6 -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 фенилкарбамоильной группы не происходит⁵².

Реакция кислотного отщепления ацильной группы может быть использована для получения других N_6 -производных 4-замещенных сиднониминов, когда нельзя исходить из соли сиднонимина. Так, путем нагревания N_6 -карбаметокси-3-фенил-4-бромсиднонимина (XV), $R=C_6H_5$, $R'=Br$, $R''=OCH_3$, с 2,7 N H_2SO_4 и последующего нитрозирования реагентом смеси синтезировано N_6 -нитрозопроизводное этого сиднонимина (XXI), $R=C_6H_5$, $R'=Br$ ⁷³.

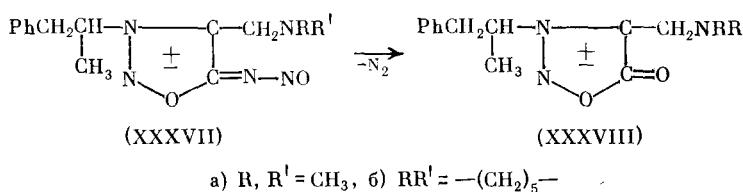
Высокую реакционную способность проявляют N_6 -нитрозосиднонимины (XXI). Под действием хлорангидридов карбоновых кислот они гладко превращаются в соответствующие N_6 -ацилсиднонимины (XV)²⁵.



При действии на N_6 -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 N_6 -нитрозосиднонимины гидролизуются на несколько порядков быстрее обычных N -нитрозоаминов²⁵.

При нагревании в различных инертных растворителях N_6 -нитрозо- производные превращаются в соответствующие сидноны (I) с выделением азота^{25, 73}. Обнаружено²⁵, что в спиртах и дихлорэтане 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 сидон образуется практически количественно¹¹³. Это превращение наблюдается для соединений с алифатическими, алициклическими и жирноароматическими заместителями в положении 3, а также для 4-бензилзамещенных сиднониминов. 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.

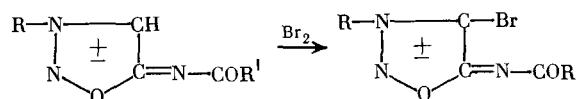
Новый метод получения сиднонов¹⁴ в некоторых случаях может оказаться более удобным, чем обычный способ; он приводит к более высоким выходам и позволяет синтезировать сидноны, получить которые циклизацией соответствующих N-нитрозоаминокислот не удается. Так, N₆-нитрозопроизводные 3-фенилизопропил-4-диметиламино- (XXXVIIa) и 4-пиперидино- (XXXVIIb) сиднониминов при нагревании в ДМФА почти с количественными выходами превращаются в соответствующие сидноны (XXXVIIIa) и (XXXVIIIb)⁴⁹.



б) Реакции замещения по положению 4 и превращения боковых групп

По аналогии с сиднонами N₆-ацильные производные сиднониминов вступают в электрофильные реакции замещения по четвертому атому углерода.

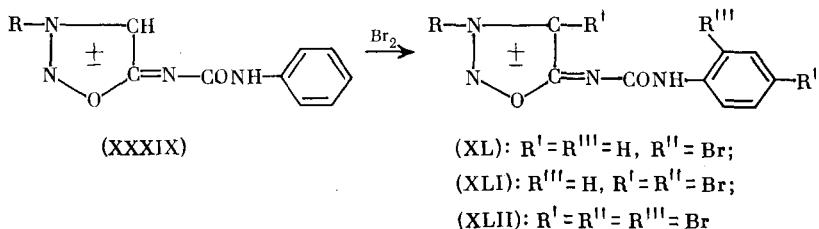
В мягких условиях проходит замена водорода у атома С (4) на меркурацетатную группу⁶. Гладко протекает бромирование N₆-ацилсайднониминов^{6, 9, 20, 42, 76, 115}, причем наиболее легко эта реакция протекает в эфире в присутствии избытка бикарбоната натрия^{9, 20}; применение диоксандибромида и бромсукининида^{20, 41} дает значительно более низкие выходы.



Отмечено, что в случае 3-алкилпроизводных замещение проходит намного легче, чем для их арильных аналогов²⁰. Аналогично N₆-ацилсайднониминам вступают в реакцию бромирования N₆-сульфонильные производные⁷⁵.

При бромировании N₆-карбамоилсайднониминов, содержащих алкильные заместители в эндоциклической группе, замещение бромом (как и в N₆-ацильных аналогах) проходит по атому С (4) сайднониминового кольца⁶⁸.

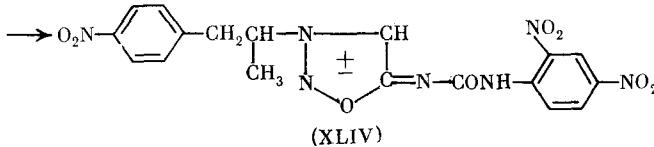
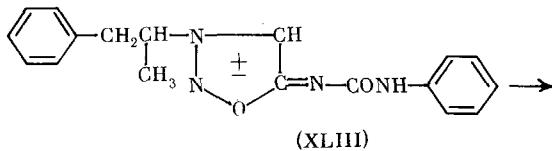
Авторы работы⁴¹, проводя бромирование N₆-фенилкарбамоил-3-бутилсайдноимина (XXXIX), R=C₆H₅, обнаружили, что бром входит не в сайднониминовое, а в бензольное ядро, и высказали предположение, что при этом получается n-бромпроизводное (XL), R=C₆H₄:



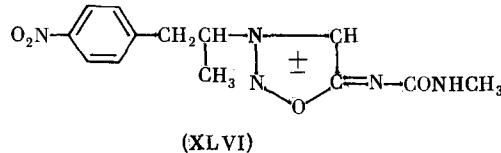
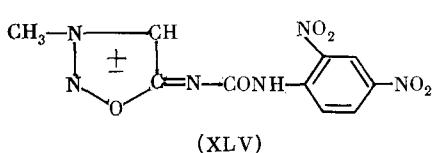
Подробное изучение бромирования N_6 -фенилкарбамоилсиднониминов показало⁶⁸, что при использовании эквимолярных количеств брома действительно образуются *n*-бромфенильные производные (XL). Увеличение количества брома до 2 г-моль приводит к замещению как в бензольном, так и в сиднониминовом кольце (XLI). 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 иодсукцинида^{41, 115}. Попытка замены водорода у атома C(4) действием хлора или хлористого сульфурила привела лишь к расщеплению сиднониминового кольца¹¹⁶. 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 азоткислые 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):



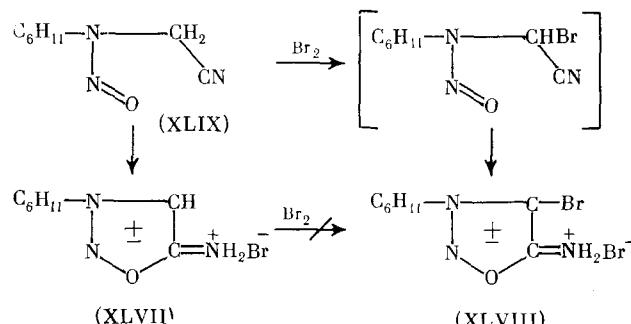
N_6 -Фенилкарбамоил-3-метил- и N_6 -метилкарбамоил-3-фенилизопропилсиднонимин образуют в этих условиях нитропроизводные (XLV) и (XLVI) соответственно, не содержащие нитрогруппы в сиднониминовом кольце.



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

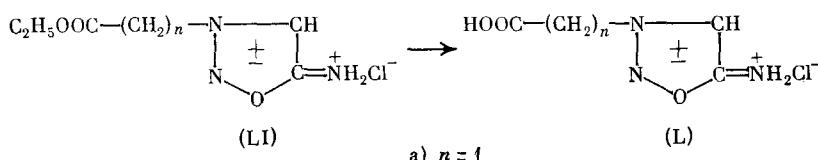
Невозможность введения нитрогруппы в сиднониминовое ядро обусловлена, по-видимому, резким снижением нуклеофильности всей молекулы и, прежде всего, атома углерода в сильнокислой среде за счет протонирования экзоциклического атома азота. По той же причине не удалось пребромировать бромгидрат 3-циклогексилсиднонимина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

розо-*N*-циклогексиламиноацетонитрила (XLIX) в хлористом метилене 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 эндоциклические производные сиднониминов способны вступать в электрофильные реакции замещения по атому углерода кольца, если исключено образование в процессе реакции катионной формы молекулы.

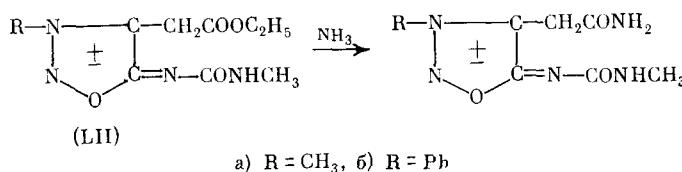
Помимо приведенных выше примеров участия боковых групп сиднониминов в реакциях бромирования и нитрования известен еще ряд случаев, когда превращению подвергаются боковые цепи; при этом мезоионное кольцо остается незатронутым. Так, хлоргидрат 3-карбоксиметилсиднонимина (L a), который не удалось приготовить прямым синтезом, получен гидролизом соответствующего доступного этилового эфира (L I a) концентрированной соляной кислотой при комнатной температуре⁶⁴.



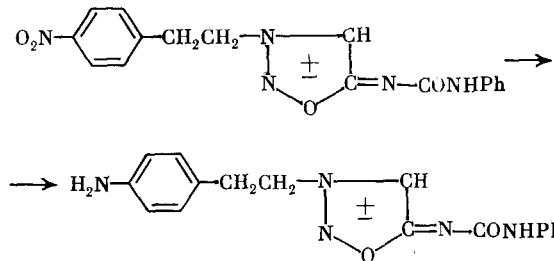
Аналогичным образом синтезированы хлоргидраты других карбоксиалкилсиднониминов (L)³³, а эфиры *N*₆-карбамоил- и *N*₆-тиокарбамоил-3-карбоксиметилсиднониминов превращены в соответствующие кислоты⁶⁴.

Под действием водного раствора аммиака при комнатной температуре сложноэфирная группа в положениях 3 или 4 *N*₆-метилкарбамоил-сиднониминов гладко превращается в амидную^{58, 117}.

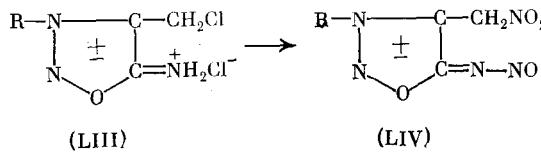
В отличие от соединения с метильным заместителем в третьем положении (L II a), у его фенильного аналога (L II b) в этих условиях наряду с образованием амида происходит расщепление кольца с дальнейшей перегруппировкой.



Благодаря значительной устойчивости N_6 -карбамоилпроизводных удалось осуществить восстановление нитрогруппы в бензольном кольце заместителя с помощью железа в уксусной кислоте⁶⁸:



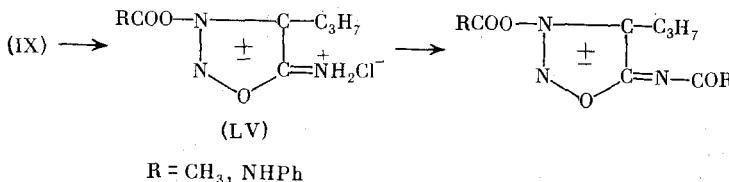
Интересные превращения наблюдаются в случае 4-хлорметилзамещенных сиднониминов (LIII)⁴⁹. При действии нитрита натрия в воде или метаноле происходит реакция как по экзоциклической, так и по боковой цепи. Продуктами реакции оказались N_6 -нитрозопроизводные 4-нитрометилсиднониминов (LIV):



Это свидетельствует о высокой подвижности хлора в хлорметильной группе.

Кстати, попытки получения 4-хлор- или 4-бромметильных производных сиднониминов путем замещения водорода на галоген в 4-метил- N -ацилсиднониминах в различных условиях не привели к положительным результатам⁴⁹.

Одновременное участие в реакции экзоциклического атома азота и боковой цепи наблюдалось и при ацетилировании или карбамоилировании 3-окси-4-пропилсиднонимина³³ (IX). В первую очередь реакция проходит по кислороду, о чем свидетельствует образование монозамещенного продукта (LV).

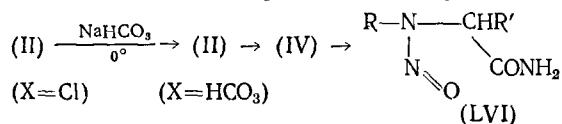


2. Реакции, проходящие с раскрытием цикла

Высокая реакционная способность сиднониминов 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

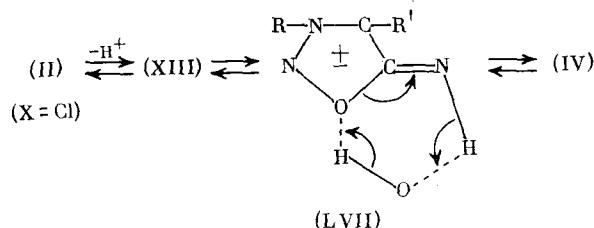
При осторожной обработке хлоргидратов сиднониминов бикарбонатом натрия при 0° можно выделить кислые углекислые соли, однако уже при комнатной температуре в этих условиях происходит раскрытие цикла с образованием исходного N-нитрозоаминонитрила⁹.



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 нитридов^{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 (VI).

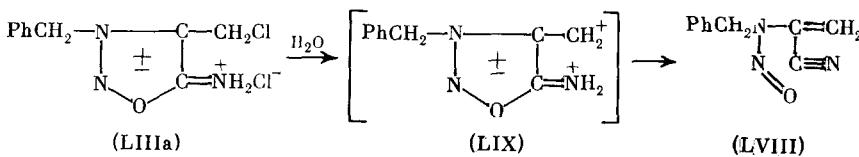
Спектрофотометрическим методом подробно изучена кинетика щелочного размыкания хлоргидрата 3-изопропилсидонимина¹²⁰. Установлено, что этот процесс обратим в интервале значений pH 7,15–8,60 и следует первому порядку по сидонимину и второму — по ионам гидроксила. Авторы¹²⁰ предполагают, что первой стадией 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-хлорметилсидноимина (LIII a), $R=C_6H_5CH_2$, претерпевает расщепление кольца даже под действием воды⁴⁹. В качестве конечного продукта был выделен нитрил α -(N-нитрозобензиламино)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).

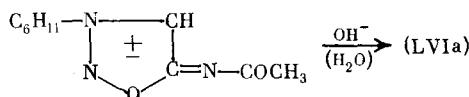
Определение констант скоростей и равновесия позволило выяснить влияние характера заместителей на прочность сидноиминового кольца в щелочной среде^{90, 107}. Электронодонорные заместители в положениях 3 и 4, снижающие электрофильную активность всей молекулы и реакционного центра по отношению к катализируемой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

Подробное изучение щелочного раскрытия цикла хлоргидрата 3-морфолиносидноимина¹²² показало, что в этом случае имеют место общие закономерности, обнаруженные для сидноиминов с углеводородными радикалами в положении 3.

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

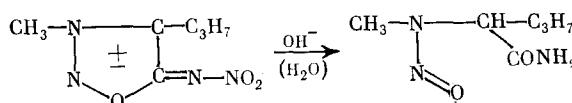
N-Эзоциклические производные сидноиминов значительно более устойчивы по отношению к щелочам и основаниям подобно сидноиминам⁴⁶.

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

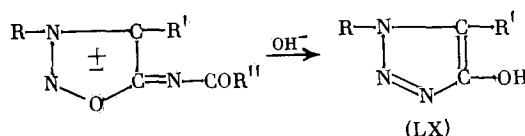


На примере N_6 -карбэтокси-3-морфолиносидноимина показано¹²², что первой стадией щелочного расщепления N_6 -ацилсидноиминов, как и в случае солей сидноиминов, является образование «основания», которое далее превращается в нитрозонитрил и нитрозоамид.

Аналогично N_6 -ацилсидноиминам претерпевают щелочное разложение N_6 -нитропроизводные⁷:

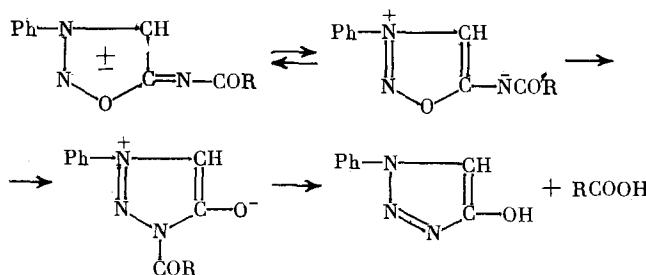


При действии на N_6 -ацилсиднонимины метанольного раствора едкого кали помимо образования N -нитрозоаминоацитамидов, которые получаются и в водной среде, могут происходить другие превращения⁵². Так, N_6 -ацил-3-бутил- и 3-фенилсиднонимины (XV а, б) образуют соответствующие нитрозоамиды (LVI) уже при 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.



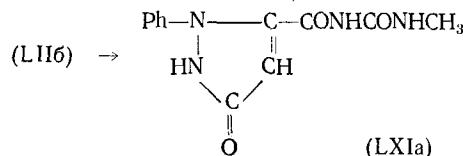
а) $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{Ph}$;
 б) $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$, C_2H_5 , Ph ;
 в) $\text{R} = \text{R}' = \text{Ph}$, $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$

Аналогично проходит реакция и в случае N_6 -пропионил-3,4-дифенилсиднонимина (XV в). По мнению авторов⁵², в этих условиях раскрытие цикла сопровождается перегруппировкой, которую можно представить следующей схемой:

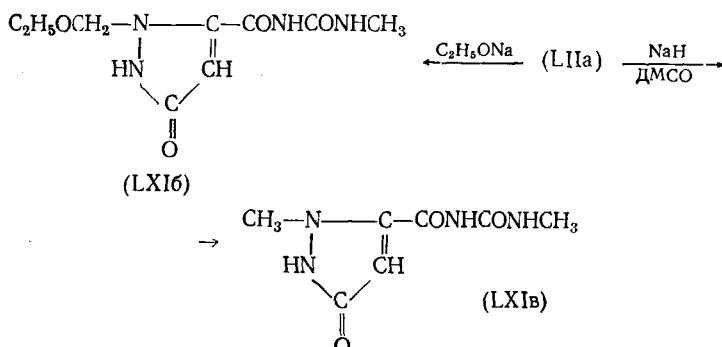


N_6 -Карбамоилсиднонимины более устойчивы по отношению к щелочам, чем соответствующие ацильные производные, но при нагревании со спиртовым раствором едкого кали у них происходит раскрытие гетероциклического кольца⁵². Среди продуктов расщепления удалось выделить производные мочевины.

Выше упоминалось¹¹⁷, что в отличие от 3-метильного аналога N_6 -метилкарбамоил-3-фенил-4-карбетоксиметилсиднонимин (LII б) при обработке водным аммиаком при комнатной температуре преимущественно претерпевает расщепление с образованием продукта перегруппировки — пиразолин-5-она (LXI а).



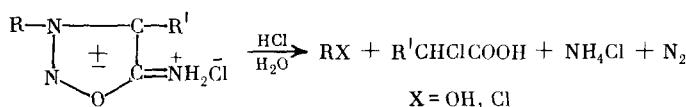
Производные пиразолин-5-она (LXI б, в) были выделены и идентифицированы в результате действия на N_6 -метилкарбамоил-3-метил-4-карбэтоксиметилсиднонимин (LII а) этилата¹¹⁷ или гидрида¹²³ натрия:



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

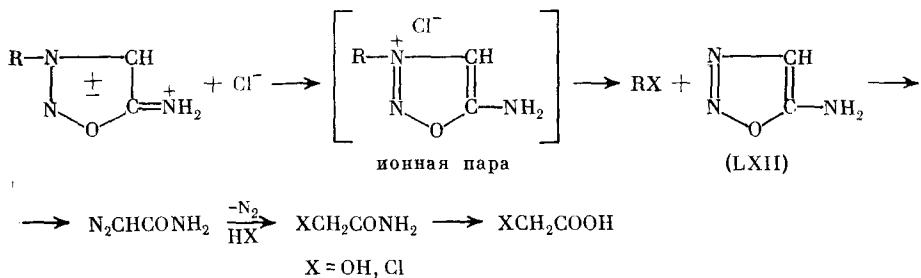
Первоначально существовало мнение, что соли сиднониминов в отличие от сиднонов устойчивы по отношению к кислотам даже при повышении температуры^{6, 11}. Однако детальное изучение показало, что при нагревании с соляной кислотой сиднонимины претерпевают расщепление с выделением азота и образованием соответствующих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



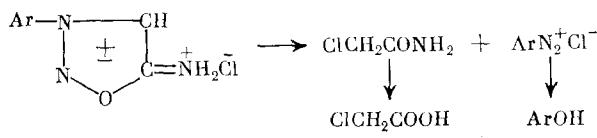
Изучение кинетики расщепления хлоргидратов сиднониминов с ненарильными заместителями в положении 3 показало^{125, 126}, что выделение азота происходит по закону реакции первого порядка и что псевдомономолекулярная константа скорости прямо пропорциональна концентрации HCl , но от концентрации H_2SO_4 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 $\text{R}-\text{N}$ (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).

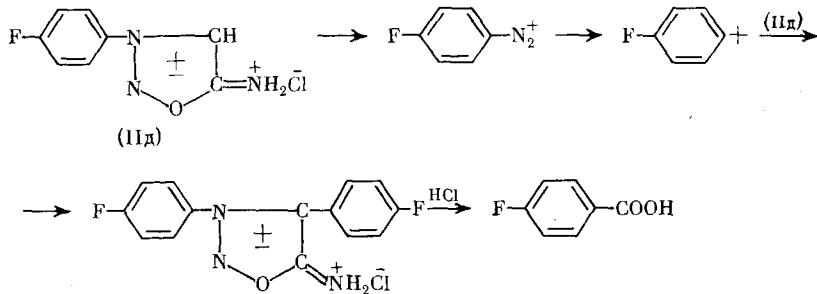
Специфическое действие HCl , по-видимому, объясняется способностью катиона сиднонимина образовывать с Cl^- ионные пары.



Иной механизм кислотного расщепления установлен для 3-арилсиднониминов¹²⁸. По-видимому, в этом случае имеет место образование хлористого арилдиазония и амида хлоруксусной кислоты, которые далее превращаются соответственно в фенол и хлоруксусную кислоту.

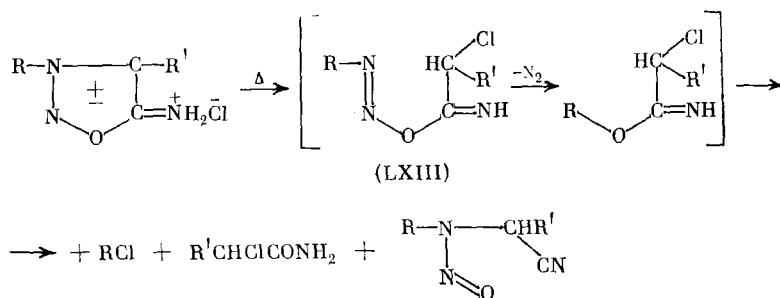


Авторы работы¹¹⁹ получили прямое подтверждение промежуточного образования арилдиазония в этой реакции, использовав в качестве объекта хлоргидрат 3-(4'-фторфенил)сиднонимина (IIд). При этом в реакционной массе была обнаружена *n*-фторбензойная кислота, образование которой авторы¹²⁰ объясняют следующей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



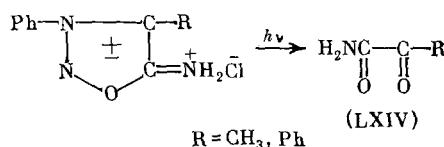
в) Термическое и фотохимическое расщепление

Для солей сиднониминов 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}:

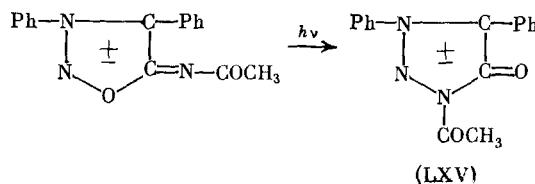


Термическое расщепление сиднониминового кольца может происходить при нагревании их солей в неводных растворителях, например, в ДМФА и в бутиловом спирте¹²⁷. При этом наряду с продуктами, образующимися при термическом распаде солей в воде, получается соответствующий N-нитрозоаминоацетонитрил. Исключение составляет 3-бензилпроизводное, в котором, по-видимому, первоначально, как и в водной среде, отщепляется бензилхлорид, а 5-аминооксазол-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 хлоргидратов 3-фенил-4-метил- и 4-фенилсиднониминов ртутной лампой в течение 20—40 час. образуются с выходом 8—9% соответствующие дикарбонильные соединения (LXIV)¹²⁹.



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

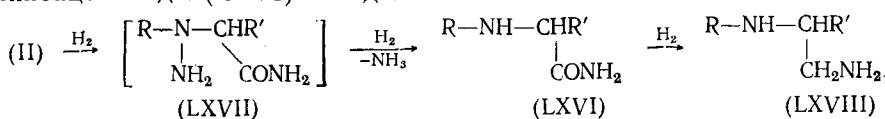


Среди продуктов фотолиза N₆-карбэтокси-3-морфолиносиднонимина в растворе 0,1 N HCl найдены морфолин, хлоруксусная кислота, этиловый спирт и углекислота¹²².

г) Другие реакции расщепления кольца

Раскрытие сиднониминового цикла происходит и при катализитическом гидрировании. Еще Брукс и Уолкер⁷ обнаружили, что при восстановлении хлоргидратов 3-метил-4-изопропил- и 4-изобутилсиднониминов

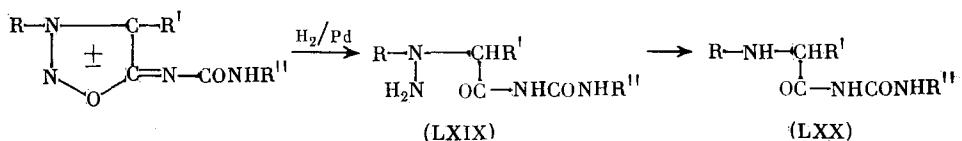
(Пв, г) над платиновым катализатором получаются соответствующие аминоацетамиды (LXVI) и выделяется аммиак.



На основании того, что при восстановлении над палладиевым катализатором соли сиднонимина первые два моля водорода поглощаются быстро, авторы⁹ высказали предположение о первоначальном образовании гидразиноамида (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-С-дифенилэтилендиамин.

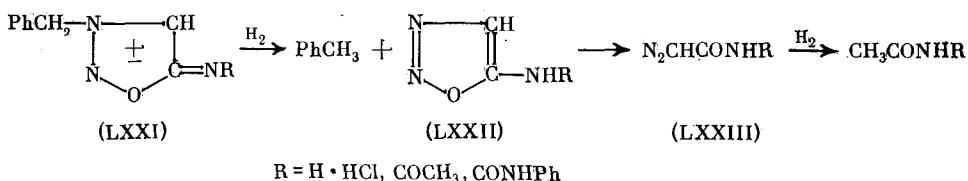
Выше упоминалось, что при восстановлении N_6 -фенилкарбамоилсидентониминов железом не наблюдалось расщепления кольца⁶⁸, однако гидрирование над Pd-чёрнью приводит к раскрытию цикла в этих соединениях⁵².

Основным продуктом восстановленного расщепления N_6 -карбамоил-цидиноминов является гидразиновое производное (LXIX).

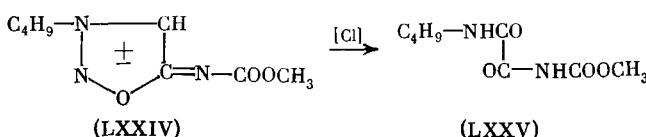


В кислой среде или при гидрировании хлоргидратов N_6 -карбамоильных производных преимущественно образуется продукт его дезаминации (LXX).

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 оксадиазолов (LXXII) и ацетилдиазоацетамидов (LXXIII). Последние могут частично гидрироваться до соответствующих ацетамидов:

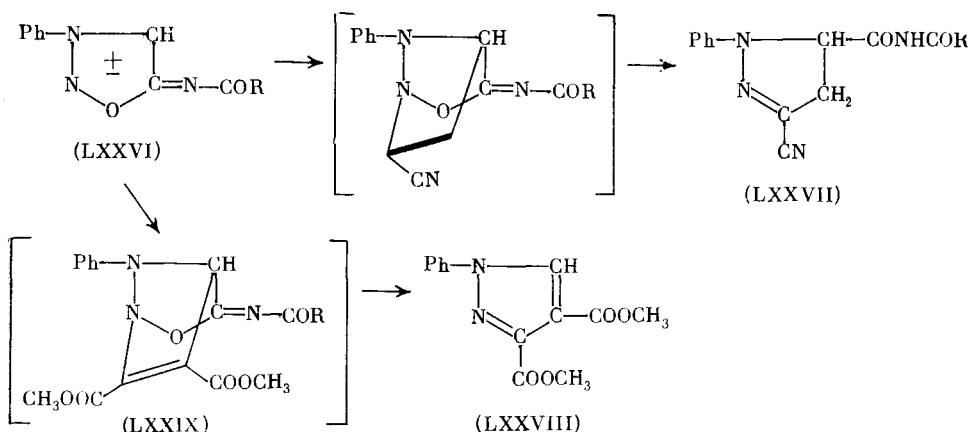


Описан один пример окислительного расщепления сиднониминового кольца¹¹⁶. В отличие от сиднонов, которые достаточно гладко хлорируются по положению 4 кольца, при действии хлора на соли сиднониминов наблюдалось разложение, и выделить индивидуальные продукты не удалось. При действии на N_6 -карбометокси-3-бутилсиднонимин (LXXIV) хлором в дихлорэтане в присутствии бикарбоната натрия или хлористым сульфурилом в дихлорэтане после обработки реакционной смеси водой выделен продукт расщепления, которому приписана структура (LXXV):



Аналогично сиднонам, N_6 -ацилсиднонимы вступают в реакции 1,3-диполярного присоединения с непредельными соединениями¹³². Так, при нагревании N_6 -карбометокси- и N_6 -бензоилпроизводных 3-фенилсиднонимина (LXXVIIa, 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 диметиловым эфиром ацетиленди карбоновой кислоты проходит по «сидноновому» типу¹³³: при длительном нагревании с N₆-бензоил-3-фенилсиднонимином (LXXVII₆) в качестве основных продуктов реакции выделены диметиловый эфир 1-фенилпиразол-3,4-дикарбоновой кислоты (LXXVIII) и дibenзоилмочевина.



Авторы¹³³ предполагают, что образование последней происходит в результате отщепления от промежуточного продукта (LXXIX) бензоилизоцианата аналогично элиминированию CO_2 при проведении подобной реакции с сиднонами.

3. Особенности реакционной способности сиднониминов

Как следует из рассмотрения химического поведения сиднониминов, 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 сиднониминов в целом согласуется с результатами расчетов распределения электронной плотности. С наличием большого положительного заряда на атоме N(3) в солях сиднониминов согласуется легкость их гидролитического и терми-

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 -ацилсидониминах определяет направление реакции электрофильного замещения. Значительный отрицательный заряд на экзоциклическом атоме азота в основании сидонимина 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 сидониминов^{81, 86}.

Количественный анализ реакционной способности сидониминов с помощью уравнений, основанных на принципе линейности свободных энергий (ЛСЭ), а именно по влиянию заместителей на кинетику и равновесие некоторых реакций позволил выявить свойства сидониминового 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)-сидониминов 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)-сидониминах — 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}: $E_{\phi} = 2,3 \text{ RT } \psi = 0,3 \text{ ккал}$.

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-арилсидониминов 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.

Сидониминовое 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 сидониминового 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 $E_S^c \approx 0,25$, 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 сиднониминовым 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 (pH 8,75) получены уравнения:

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

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

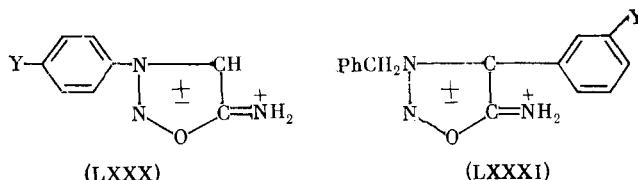
Отсутствие стерического эффекта в последнем случае может служить доводом в пользу того, что активный комплекс в этой реакции имеет геометрию, более близкую к исходному сиднонимину, нежели к N-нитрозоаминоацетонитрилу⁹⁷. Напротив, в реакции кислотной циклизации, как об этом шла речь выше, обнаружен⁵¹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

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

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

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 сидноиминового кольца и исходной для синтеза сиднониминов 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> -(Сиднонимил-3)	+1,0
<i>n</i> -(3-Бензилсиднонимил-4)	+0,3

Величины σ свидетельствуют об очень сильных электроноакцепторных свойствах сиднонимил-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^{88, 135}. По аналогии с сульфамидными препаратами, включающими пятичлененный азотсодержащий гетероцикл с экзоциклической аминогруппой (этазол, норсульфазол и др.), было изучено антимикробное действие N₆-[n]-аминобензосульфонильных производных сиднониминов (XIX R''=NH₂)^{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 противомалярийным 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 оказалась дихлоргидрат этилен-бис-3-3'-сиднонимина ((V), Z=(CH₂)₂) и его N₆-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 полиметилен-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-карбетоксиметил-¹⁷ сиднониминов, а также их N₆-ацильных^{53-55, 57}, и N₆-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-феноксиэтилсиднонимина снижал артериальное давление на 30—50 $мм$ в течение 1—2 час¹³. В качестве сосудорасширяющих средств запатентованы хлоргидраты 3-цикlobутил- и 3-циклогептилсиднониминов⁴⁹. Антиангинальным и гипотензивным действием обладают соли сиднониминов, содержащие в третьем положении 4-бензил-, 4- α -метоксифенил-, 4-пиперонил-, 4- α -пиридил-пiperазино-алкильные заместители.

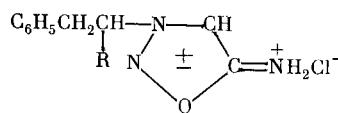
Однако наиболее ярко выражено гипотензивное действие у 3-амино производных¹³⁸. В малых дозах снижают давление на длительное время хлоргидраты 3-диметиламино-^{37, 38, 44}, 3-дигидропиридинамино-^{37, 45}, 3-пиперидино-^{37, 38, 45, 43}, 3-(α -пипеколил)-^{38, 43, 45}, 3-пирролидино-^{37, 38, 43, 45}, 3-морфолино-^{37, 38, 43, 45, 118, 139, 140}, 3-(4'-метилпiperазино)-^{38, 45} сиднониминов.

Коронаорасширяющим действием обладают также соли 3-аминосиднониминов, имеющие в положении 4 кольца атомы хлора или брома^{41, 42, 45} или алкильные заместители⁴³, а также дихлоргидрат 3,3'-(1",4"-пiperазино)бис-сиднонимина^{37, 38, 45}. Еще более эффективными оказались N₆-ацильные производные 3-аминосиднониминов, 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 — N₆-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 сиднониминов обнаружены вещества, обладающие действием на центральную и периферическую нервную систему: это соли некоторых 3-аминосиднониминов³⁹ и их N₆-ацильных производных⁶⁰, а также различные 3-фенилалкилсиднонимины^{12, 13, 21, 147}. Показано, что соли ряда сиднониминов проявляют адренопозитивное периферическое действие и оказывают стимулирующее влияние на центральную нервную систему^{12, 147}. Подробно изучено ингибирующее влияние этих соединений на фермент моноаминооксидазу^{12, 33, 147}. Показано, что соли сиднониминов тормозят окислительное дезаминирование ряда биогенных аминов, причем большинство соединений вызывает обратимое ингибирование фермента конкурентного типа. Среди целого ряда изученных солей сиднониминов 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) сиднониминов, которые по своей активности ($I_{50} = 1,8—6,6 \cdot 10^{-5}$) сравнимы с ипрониазидом. Увеличение объема радикала в положении 3 ((C₆H₅)₂CHCH₂, (C₆H₅CH₂)₂CH) и замена водорода в положении 4 на группы CH₃ или C₆H₅ снижает ингибирующий эффект^{12, 148}.

Хлоргидрат 3-фенилизопропилсидонимина проявил высокую активность и в опытах *in vivo* на крысах; при этом было показано, что ингибирующим действием обладает сам сидонимин, а не продукты его метаболизма



(LXXXII), R = H

(LXXXIII), R = CH₃

Результаты биохимических исследований позволили направленно изучить фармакологическую активность этих соединений, которые усиливают действие биогенных аминов^{12, 147}. Оказалось, что интенсивность фармакологических эффектов в данном ряду тем заметнее, чем выше способность соли сидонимина тормозить окисление биогенных аминов, являющихся в организме химическими медиаторами нервного возбуждения. Среди алкил- и арилсидониминов обнаружены вещества, влияющие на центральную нервную систему и оказывающие периферическое симпатомиметическое действие^{147–149}. Они несколько уменьшают седативное и гипотермическое действие резерпина, усиливают судорожный эффект триптамина и 5-окситриптофана, усиливают двигательную активность животных. Наиболее фармакологически активным среди них оказался хлоргидрат 3-фенилизопропилсидонимина (LXXXIII), который под названием сиднофен нашел применение в психиатрической практике в качестве лекарственного средства как психостимулятор и антидепрессант^{22, 23, 24, 150–153}.

Интересную фармакологическую активность проявляет N₆-фенилкарбамоил-3-фенилизопропилсидонимин (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^{67, 154–160}. Подобное изучение фармакокинетики сиднокарба с применением методов хроматографии¹⁶¹, полярографии¹⁰⁴ и использованием синтезированных образцов ¹⁴C-сиднокарба, меченых в разных местах молекулы¹⁶², позволило четко установить особенности действия этого препарата, его метаболизм, распределение¹⁶³ и выделение из организма.

В период подготовки рукописи в печать появилось несколько сообщений о химии сидониминов. Показано¹⁶³, что образование сидониминового кольца может происходить не только в условиях кислотного, но и основного катализа; спектрально зарегистрирован промежуточный продукт циклизации,— ранее считавшееся гипотетическим основание сидонимина (XIII).

На основании данных ИК-спектров сделаны выводы о плоском строении и конформации боковой цепи в N₆-карбамоилсидониминах¹⁶⁴. Пу-

тем использования метода полимерных активированных эфиров осуществлен синтез ряда N_6 -аминоалкилацильных производных сиднониминов¹⁶⁵.

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. Druy*, Helv. Chim. Acta, 45, 2426 (1962).
10. *В. Г. Яшунский, В. Г. Ермолова*, 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. Тищенкова, Р. А. Альтшуллер, 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. Тищенкова, 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. Оловянинникова, В. В. Огородникова, В. И. Мамонов, В. Г. Яшунский, Р. А. Альтшуллер, М. Д. Машковский*, Хим.-фарм. ж., 1972, № 6, 20.
22. *Р. А. Альтшуллер, О. Н. Воложина, 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 гетероциклического соединения, 1973, 1469.
33. *И. С. Слюсаренко, И. В. Веревкина, 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 гетероциклического соединения, 1970, 125.
36. *M. Gotz, 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 19492854 (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. Gotz, 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. Г. Яшунский, Химия гетероциклических соединений, 1977, 39.

52. H. U. Daeniker, J. Druy, *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. Альтшуллер, М. Д. Машковский, Л. Ф. Рощина и др., Хим.-фарм. ж., 1973, № 1, 50.

68. З. А. Оловянишникова, Б. И. Брянцев, И. С. Слюсаренко, В. Г. Яшунский, Химия гетероциклических соединений, 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. Druy, *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 гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 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. Бочар, 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 гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 1975, 1049.

90. В. Г. Майрановский, 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 гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 1965, 328.

100. Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский, Реакц. способн. орг. соед., 1, 77 (1964).

101. Р. А. Альтшуллер, 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. Goitz, 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. Puranik, 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. Городникова, В. Г. Яшунский, Химия гетероциклических 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., 78, 2429 (1970).

139. K. Kikushi, M. Hirdta, A. Nagaoka, Y. Aramaki, Japan J. Pharmacol., 20, 44 (1970); С. А., 78, 2429 (1970).

140. K. Hashimoto, N. Taira, M. Hiata, Arzneim. Forsch., 21, 1329 (1971).

141. F. Makenaka, S. Norihide, M. Ishihara и др., Japan J. Pharmacol., 20, 253 (1970); С. А., 78, 6478 (1970).

142. H. Minori, K. Kenzo, Japan J. Pharmacol., 20, 187 (1970); С. А., 78, 64778 (1970).

143. K. Kikushi, K. Kenzo, Там же, 20, 102 (1970); С. А., 78, 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. Suzuki, Japan J. Pharmacol., 20, 413 (1970); С. А., 78, 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. Веревкина, Л. Е. Холодов, Тезисы доклада на Международн. конгрессе фармакологов, Базель, 1969, стр. 101.

150. Р. А. Альтшулер, М. Д. Машковский, Л. Ф. Роццана, 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. Роццана, Фарм. и токсикол., 36, 18 (1973).

155. М. Д. Машковский, Р. А. Альтшулер, Г. Я. Авруцкий, Ю. А. Александровский, Р. А. Шмуревич, Ж. нейропат. 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. *Альтишлер*, 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. *Альтишлер*, 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. *Оловянинникова*, В. Г. *Яшунский*, Химия гетероцикл. соед., 1978, 1193.

166. З. А. *Оловянинникова*, О. М. *Галкин*, В. Г. *Яшунский*, Ю. А. *Давидович*, Там же, 1978, 1335.