

ХИМИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАНОПИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, А. С. НОРАВЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мияджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 25 II 1985

В работе впервые предпринята попытка обобщить и систематизировать многочисленные методы синтеза различных пиранопиридинов, а также описать их химические превращения и свойства.

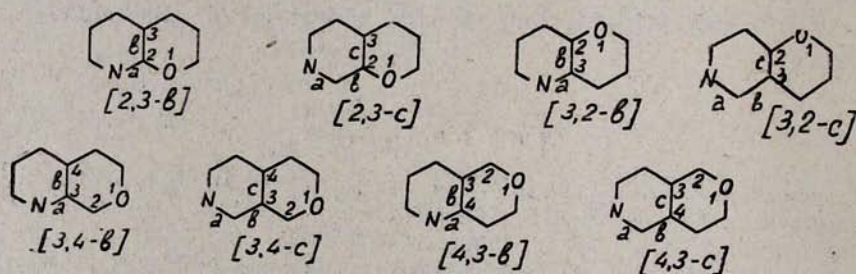
Библ. ссылок 154.

Некоторые представители пиранопиридинов, которые являются алкалоидами растительного происхождения или входят в состав алкалоидов, оказывают высокое биологическое действие. Так, резерпин широко применяется в медицине [1].

Однако множество имеющихся интересных фактов о пиранопиридинах не систематизировано, что затрудняет проведение исследований в данной области органической химии.

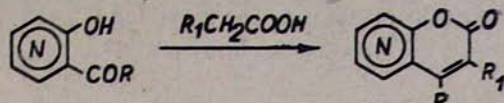
Отсюда вытекает настоятельная необходимость обобщения и систематизирования многочисленных и разрозненных литературных данных о синтезе, превращениях и свойствах пиранопиридинов.

По взаимному расположению атомов азота и кислорода в конденсированной системе пиранопиридины разделяются на следующие структурные изомеры:



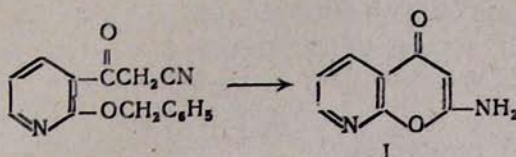
Синтез пиранопиридинов, их превращения и свойства

Согласно литературным данным, имеется лишь несколько общих методов синтеза различных пиранопиридинов. Одним из наиболее важных является метод, основанный на реакции Кневенагеля. По этому методу из различных орто-оксальдегидов или оксикетонов пиридинового ряда взаимодействием с замещенными уксусными кислотами синтезируются пирано[2,3-b], [2,3-c], [3,2-c], [3,2-b]пиридины [2, 3].

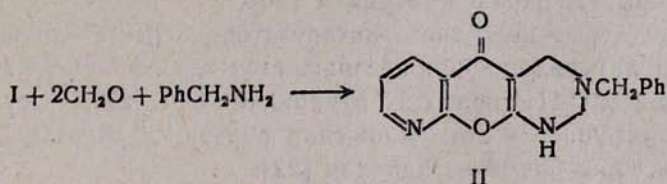


Из 3-окси-2- или 4-карбоксипиридинов взаимодействием с этиловым эфиром хлормравьиной кислоты получены соответствующие пирано-[2,3-с]- или [3,2-б]пиридины [4].

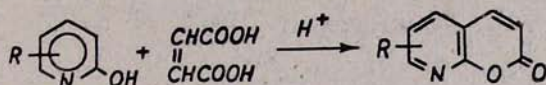
2-Аминопирано[2,3-б]- и [3,2-с]пиридины получены каталитическим гидрогенолизом 2- или 4-бензилокси-3-(цианацетил)пиридинов [5, 6].



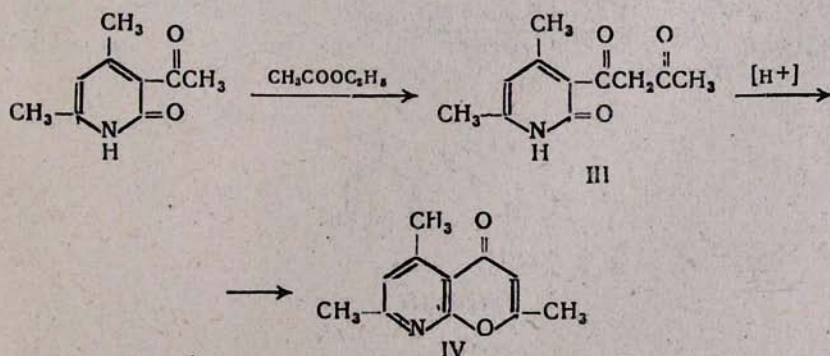
2-Амино-4-оксипирано[2,3-б]пиридин (I) подвергнут хлорированию в 4-ом положении кольца [7], N-ацетилированию, бромированию в 3-ем положении, а также циклизации в пиридопиранопиримидин II [8].



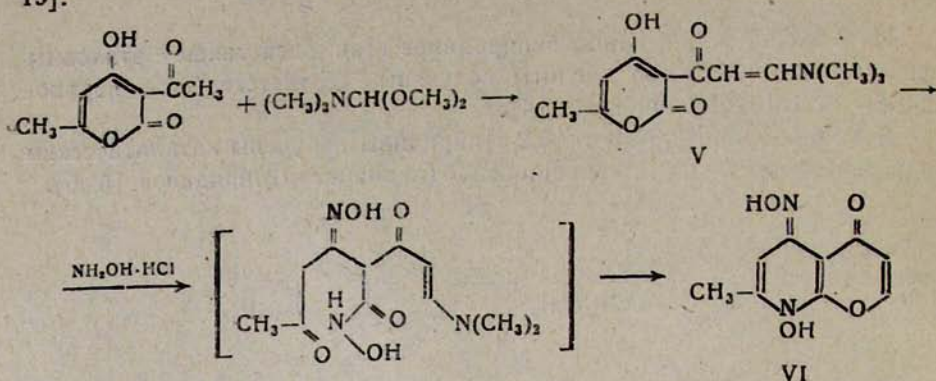
Пирано[2,3-б]пиридины. Из ряда пиранопиридинов впервые были получены пирано[2,3-б]пиридины конденсацией замещенных 2-гидроксипиридинов с малеиновой кислотой в присутствии серной кислоты [9].



Другим методом получения пирано[2,3-б]пиридинов является электрохимическое окисление 1-карбметокси-3-этил-3-(β-карбоксиэтил)пиперидина в ацетонитриле постоянным током 30 мА [10—12]. Конденсацией Кляйзена 3-ацетил-4,6-диметил-2Н-пиридин-2-он превращен в дикетон III, который циклизован в присутствии кислоты в пирано[2,3-б]пиридин IV [13—16].



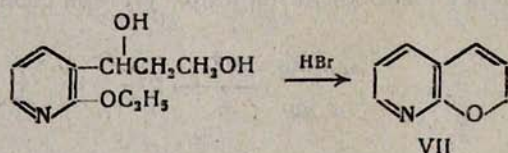
Взаимодействием 3-ацетил-4-окси-6-метил-2Н-пиран-2-она с диметилацеталем диметилформамида с последующей циклизацией аддукта V гидроксиламином с 87% выходом получен пиранопиридин VI [17–19].



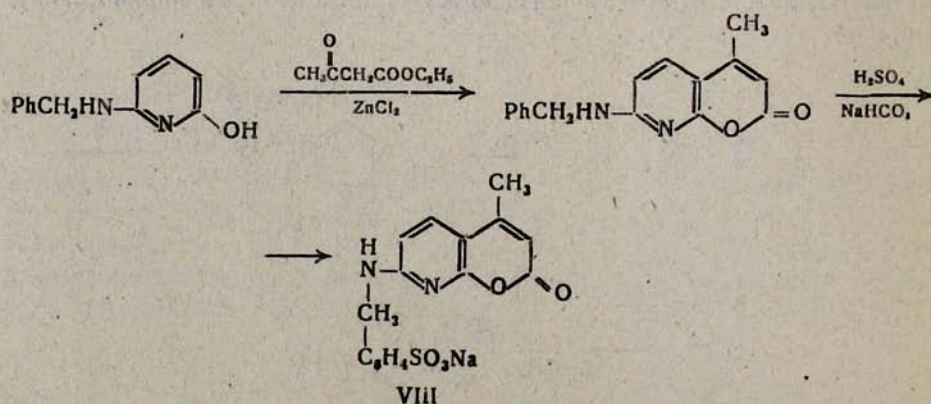
С помощью ПМР спектроскопии изучены пять таутомерных форм конечного продукта [17], а также реакция восстановления, приводящая к раскрытию пиранового цикла [20].

Под действием кислотного катализатора 3-(α -метилциннамил)-2-гидрокси-4,6-диметилпиридин превращается в 2-фенил-3,5,7-триметил-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин [21, 22]. Осуществлены реакции кетогруппы в 4-ом положении кольца с гидразином, фенилгидразином, малеиновым ангидридом [22].

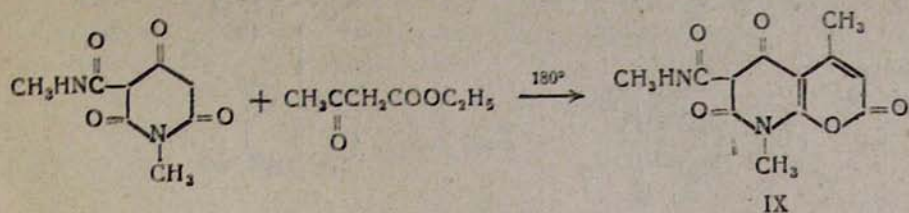
Незамещенный пирано[2,3-б]пиридин (VII) получен взаимодействием 1-(2-этокси-3-пиридил)-1',3'-пропандиола с бромистым водородом [23, 24].



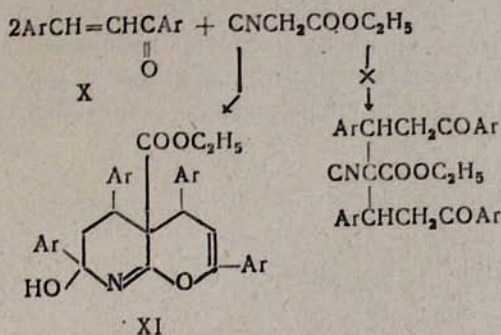
Пирано[2,3-б]пиридин VIII, полученный конденсацией 6-бензил-амино-2-пиридинола с ацетоуксусным эфиром с последующим сульфированием, является растворимым в воде красителем и запатентован [25].



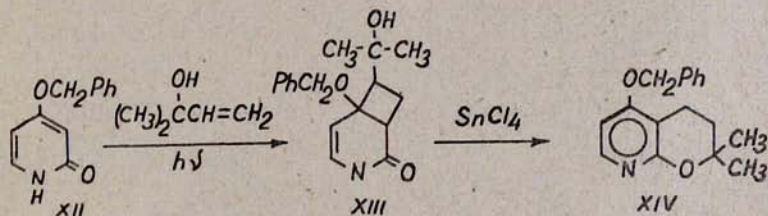
Аналогично конденсацией 3-метиламидо-1-метил-2,4,6-триоксопиридина с ацетоуксусным эфиром синтезировано соединение IX [26].



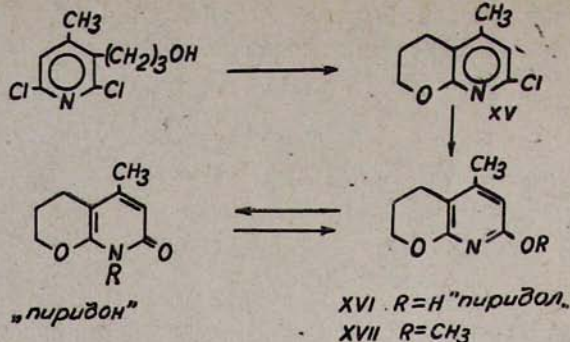
При взаимодействии двух молей халкона X с цианкусусным эфиром вместо ожидаемого продукта был получен 2,4,5,7-тетраарил-4 α -карб-этоксн-7-оксн-4,5,6,7-тетрагндропнрано[2,3-б]пнрнदन (XI). Фнзнкно-хнмнческнми методами нзучен механнзм этой реакцнн [27].



Недавно была изучена фотохимическая реакция 4-бензилокси-пирдин-2(1H)-она (XII) с избытком олефина. При этом с 92% выходом получается дициклический аддукт XIII, который обработкой четыреххлористым оловом при комнатной температуре превращается в пиранопирдин XIV [28].

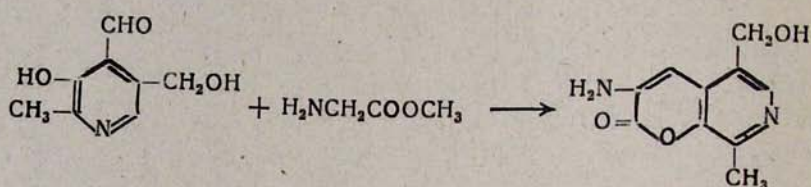


С целью изучения «пиридон-пиридольной» таутомерии получен 7-хлор-3,4-дигидро-5-метилпирано[2,3-*b*]пиридин (XV) взаимодействием γ -(2,6-дихлоро-4-метил-3-пиридил)пропанола с 40% раствором гидроксида натрия. В дальнейшем атом хлора в XV замещен метокси-(XVII) и окси-(XVI) группами [29].

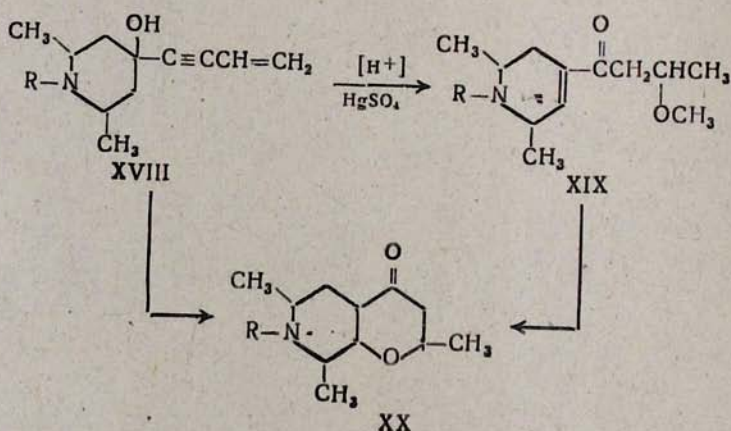


Показано, что в твердом состоянии соединения XVI и XVII находятся в пиридоной форме, а в растворах устанавливается таутомерное равновесие.

Пирано[2,3-с]пиридины. Методы синтеза пирано[2,3-с]пиридинов немногочисленны. Один из них основан на циклизации β-(6-карбокси-α'-пирон-5-ил)аланина в присутствии кислоты [30, 31]. Другой метод включает взаимодействие пиридоксала с метиловым эфиром глицина [32].

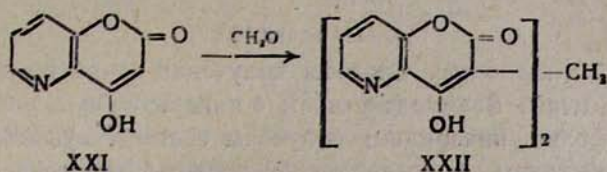


Интересен способ получения пирано[2,3-с]пиридинов из пиперидинов, содержащих в 4-ом положении винилацетиленовую группу (XVIII). Под действием серной кислоты и сульфата ртути, используемых в качестве катализатора, соединение XVIII циклизуется в пирано[2,3-с]пиридин XX, причем доказано, что промежуточно образуется β-метоксикетон XIX [33].

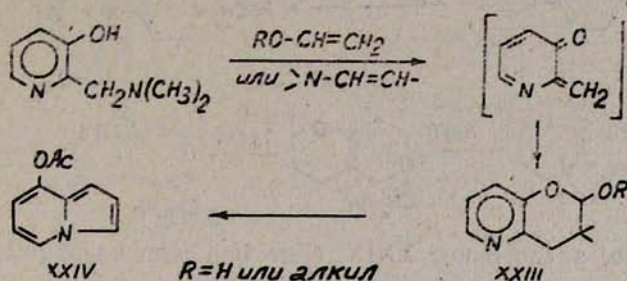


Увеличение количества сернокислой ртути приводит к упрощению процесса и увеличению выхода XX [34].

Пирано[3,2-*b*]пиридины. Кроме общих методов получения, описанных выше, пирано[3,2-*b*]пиридины получены также циклизацией аза-халконов под действием оснований [35], взаимодействием 2-ацетил-3-оксипиридина с диэтилкарбонатом. Полученный последней реакцией 2-оксо-4-оксипирано[3,2-*b*]пиридин (XXI) под действием формальдегида превращен в бис-пирано[3,2-*b*]пиридин XXII, который обладает амёбецидной активностью [36].

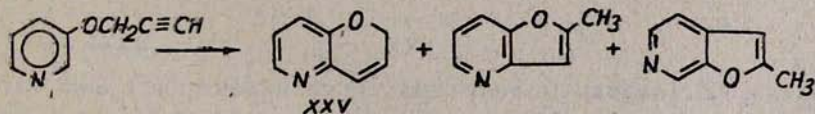


Интересным методом получения пирано[3,2-*b*]пиридинов является взаимодействие оснований Манниха 3-гидроксипиридинов с различными енаминами и виниловыми эфирами [37—41].

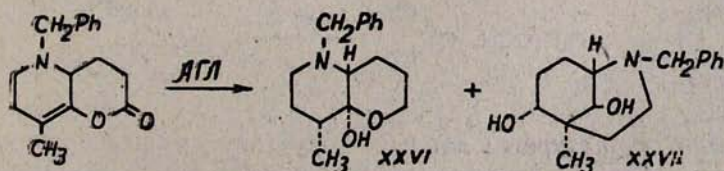


Соединения XXIII, где R—алкильная группа, гидролизуются под действием кислоты (R=H) [42]. Продукт реакции обработки ацетатом натрия и уксусным ангидридом превращен в 8-ацетоксиндолизин (XXIV) [43].

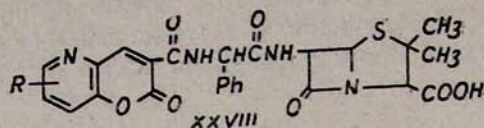
2Н-Пирано[3,2-*b*]пиридин (XXV) получен из 3-пиридилпропаргилового эфира наряду с двумя изомерами фуропиридинов [44, 45].



Восстановление 5-бензил-8-метил-7Н-3,4,5,6-тетрагидро-2-оксипирано[2,3-*b*]пиридина алюмогидридом лития приводит к образованию стереоспецифичных гексагидро-2-оксипирано[3,2-*b*]пиридина (XXVI) и 2-азабицикло[3.3.1]нонана XXVII [46].

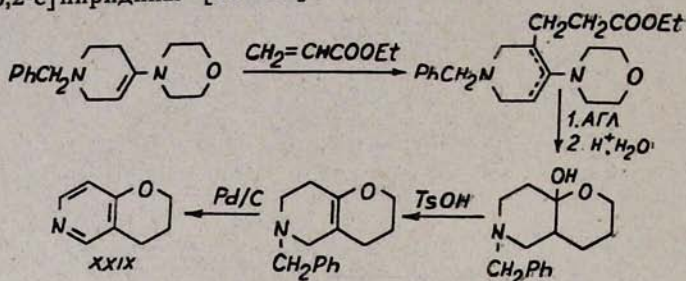


Конденсацией 3-карбокси-2-оксо-2Н-пирано[3,2-*b*]пиридина с ампициллином получен пенициллин XXVIII, который оказывает сильное антибактериальное действие [47].

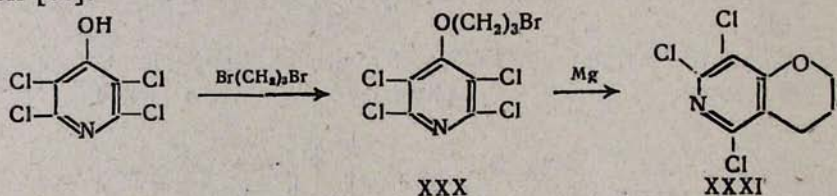


R = H, алкил

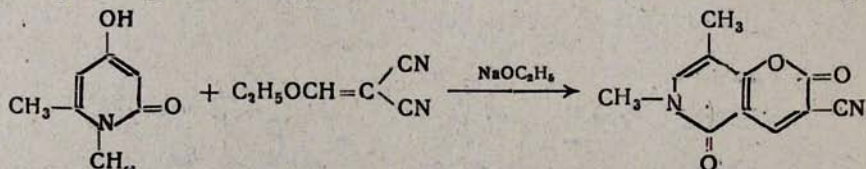
Пирано[3,2-*c*]пиридины. Способы получения этого класса пирано-пиридинов различны. Взаимодействием 4-пиперидонов с циклическими аминами (морфолин, пиперидин) получены соответствующие енамины, которые под действием эфира акриловой кислоты, diketена или винилкетонов с дальнейшей восстановительной циклизацией превращены в пирано[3,2-*c*]пиридины [48—51].



Соединение, аналогичное XXIX, синтезировано исходя из 1-метил-3-(2-карбэтоксиэтил)-4-пиперидона [52]. Взаимодействием 2,3,5,6-тетрахлор-4-оксипиридина с 1,3-дибромпропаном получен бромэфир XXX, который под действием магния циклизован в пирано[3,2-*c*]пиридин XXXI [53].

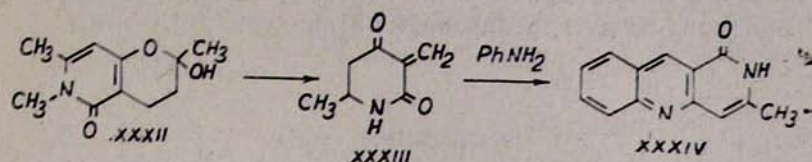


Пирано[3,2-*c*]пиридины получены также циклизацией 3-карбэтоксипи-4-этоксипиридина [54, 55], взаимодействием 2,4-диоксопиперидина с триалкилортоформиатом и динитрилом малоновой кислоты [56], конденсацией замещенных 2-оксо-4-оксипиридинов с различными кетоэфирами [57—59] и с динитрилом этоксиметиленмалоновой кислоты [60].

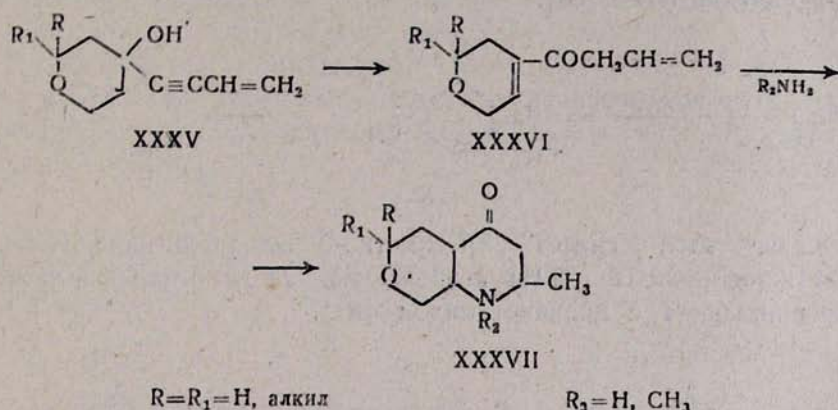


Согласно литературным данным, полученные вышеуказанными методами замещенные 2,5-диоксопирано[3,2-*c*]пиридины являются флюоресцентными красителями [56, 57, 59—61].

Из пирано[3,2-с]пиридинов синтезированы бензонафтиридины. Так, пиролизом 5-оксо-2-окси-2,7-диметил-2,3,4-тригидропирано[3,2-с]пиридина (XXXII) получено промежуточное хинон-метильное соединение XXXIII, которое циклизовано с анилином в бензонафтиридон XXXIV [62, 63].

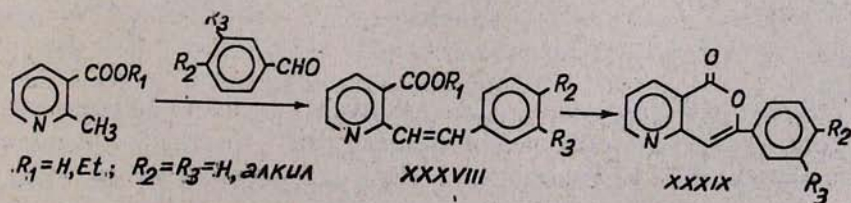


Пирано[3,4-б]пиридины. Основной способ получения пирано[3,4-б]-пиридинов разработан Назаровым и Вартаняном. В качестве исходных соединений использованы замещенные 4-винилэтинил-4-окситетрагидропираны XXXV, которые дигидратированы в аллил-Δ⁴-дигидро-4-пиранилкетоны XXXVI. Последние под действием аммиака или метиламина превращены в замещенные 4-оксопирано[3,4-б]пиридины XXXVII [64—68].



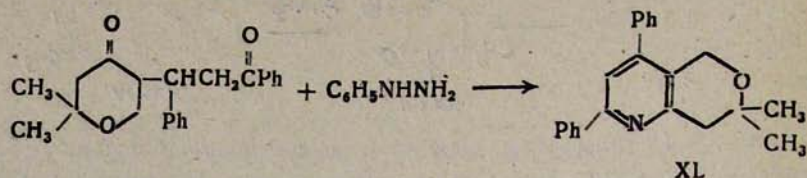
Для синтеза пирано[3,4-б]пиридинов использованы также этиловый эфир 2-метил-5-ацетоксиникотиновой кислоты [69] и 2-метил-3-цианометилпирдин [70]. В обоих случаях получен один и тот же продукт—5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-б]пирдин-6-он.

Пирано[4,3-б]пиридины. Конденсацией этилового эфира 2-метилникотиновой кислоты или 2-метилникотиновой кислоты с замещенными бензальдегидами в присутствии уксусного ангидрида получены стирилникотиновые кислоты XXXVIII, которые затем циклизованы в 7-арил-5-оксо-7,8-дигидропирано[4,3-б]пиридины XXXIX под действием брома и уксусной кислоты [71—75].



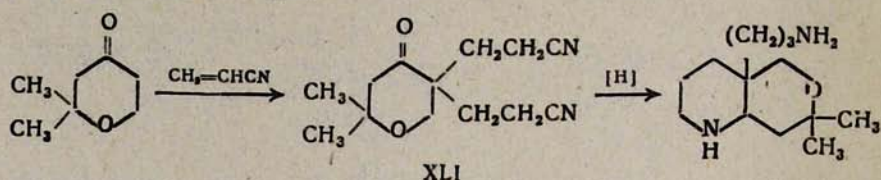
Аналогичные соединения, содержащие в 5-ом положении оксигруппу, синтезированы взаимодействием метилового эфира 3-метилникотиновой кислоты с метиловым эфиром β -метокси- α -цианокротоновой кислоты [76] или 2-хлорникотиновой кислоты с ацетилацетоном [77].

Конденсацией 1,3-дифенил-1-(2,2-диметилтетрагидропирано-4-ил-5)-пропанона-3 с фенилгидразином по реакции Фишера получен 7,7-диметил-2,4-дифенил-5,8-дигидропирано[4,3-б]пиридин (XL) [78].

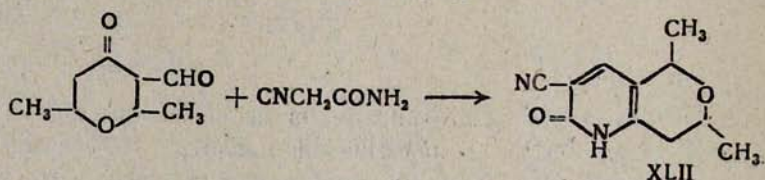


Под действием β -аминокротоонитрила 6-метил-2-оксо-4-оксид-2Н-пиран превращен в 4,7-диметил-2,4-диоксопирано[4,3-б]пиридин [79].

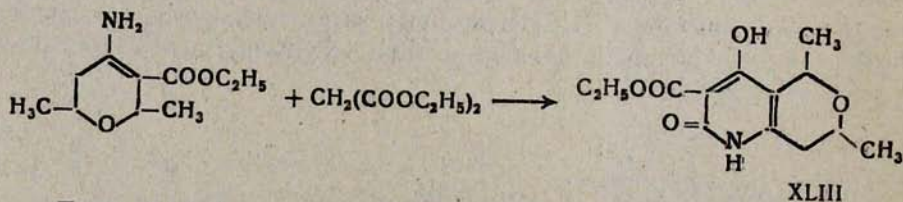
Взаимодействие 2,2-диметилтетрагидропиранона-4 с акрилонитрилом приводит к образованию динитрила XLI, который восстановлен и циклизован в 7,7-диметил-4а-пропиламино-2,3,4,5,8-пентагидропирано[4,3-б]пиридин-(IH) [80].



Осуществлен синтез 5,7-диметил-3-циан-5,6-дигидро-8Н-пирано[4,3-б]пиридин-2-она (XLII) конденсацией 2,6-диметил-3-формилтетрагидропиранона-4 с цианацетамидом [81].

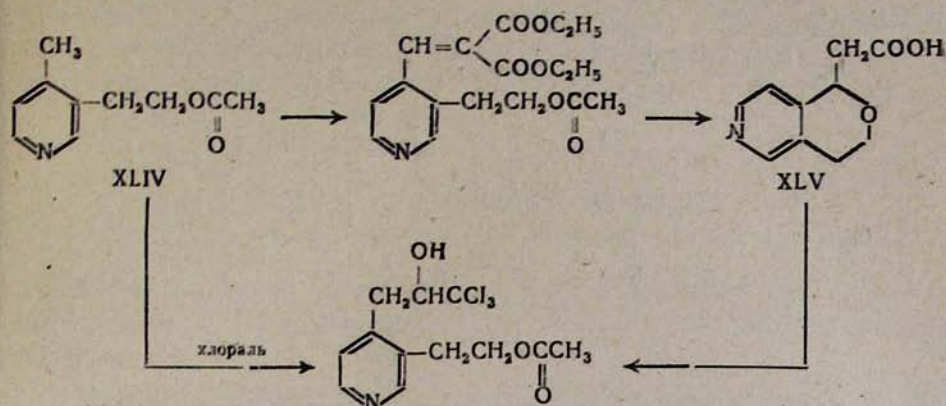


Для синтеза 3-карбэтокси-4-окси-5,7-диметил-5,6-дигидро-8Н-пирано[4,3-б]пиридин-2-она (XLIII) осуществлено взаимодействие 4-амино-2,6-диметил-3-карбэтокси-2,4-дигидро-3Н-пирана с диэтиловым эфиром малоновой кислоты [81, 82].



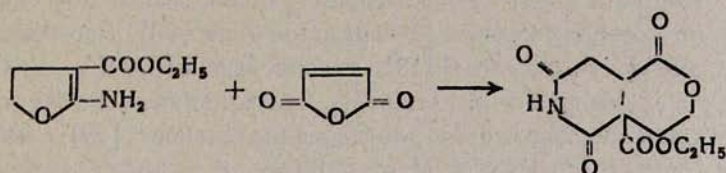
Пирано[4,3-с]пиридины. Для синтеза пирано[4,3-с]пиридинов в качестве исходного соединения использован 4-метил-3-этилацетокси-пиридин (XLIV). Конденсацией XLIV с диоксималоновым эфиром с

дальнейшей циклизацией и декарбоксилированием получена 5-(7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-с]пиридил)уксусная кислота (XLV) [83]. Последнее соединение получено также взаимодействием XLIV с хлоралем [84].

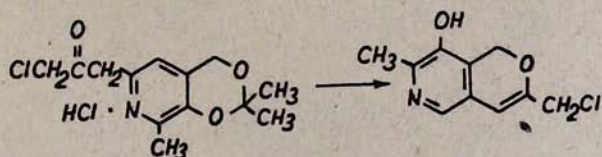


Исходными соединениями для синтеза пирано[4,3-с]пиридинов послужили также 2-метил-3-ацетокси-4-циан-5-метилацетокси-пиридин [85] и 4,5-карбэтокси-5-пропилокси-2,6-дион [86].

При взаимодействии 2-амино-3-карбэтокси-5-метил-4,5-дигидрофурана с малеиновым ангидридом происходит рециклизация и образуется 4а-этоксикарбонил-1,5,7-триоксо-3,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидро-1Н-пирано-[4,3-с]пиридин [87].

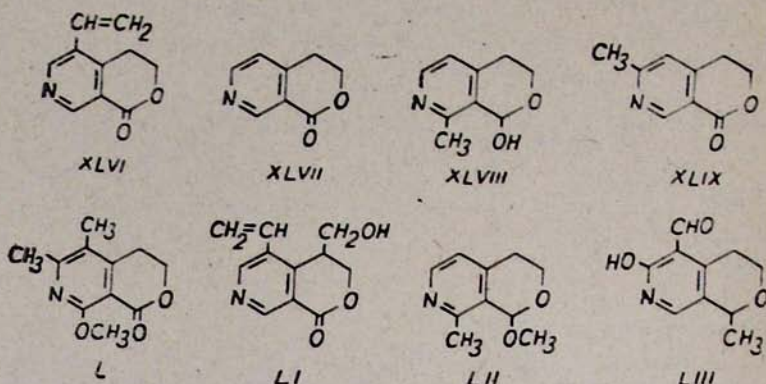


Кислотный гидролиз гидрохлорида 2,2,8-триметил-4Н-3-диоксино-[4,5-с]пиридин-5-(3-хлор-2-пропанона) приводит к синтезу пирано[4,3-с]пиридина, содержащего в положении 3 хлорметильную группу [88].



Пирано[3,4-с]пиридины. В литературе этому классу пиранопиридинов уделено большое внимание. Это связано с тем, что некоторые соединения этого класса, выделенные из растений, являются биологически активными соединениями. На протяжении многих тысячелетий растения семейства *Gentianaceae*, так называемые горечавковые, широко применяются в народной медицине всех стран [89]. Растения эти содержат горечи—гликозиды и алкалоиды. Из видов горечавки (генциана, сверция) выделены алкалоиды генцианин (XLVI) [90—98], генцианадин (XLVII) [90, 99, 100], генциатибетин (XLVIII) [101, 102], генцианидин

(XLIX) [92—94], генциананин (L) [103], генцианамин (LI) [100], оливерин (LII) [97], 4-формил-8-метил-3-оксо-2Н-5,6,7,8-тетрагидропирано-[3,4-с]пиридин (LIII) [104].

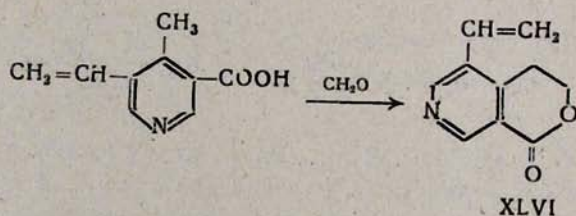


Самый распространенный алкалоид пиранопиридинового ряда—это генцианин (XLVI), который, кроме вышеуказанных растений, выделен также из *Encostemma littorale* [105], *Menyanthes trifoliata* [106], *Erythraea centaurium* [107], *Centaurium spicatum* [108, 109], *Anthocleista procera* [110], *Dipsacus azureus* [111].

Алкалоид генциананин (L) выделен также из растения *Pedicularis macrochila* [112].

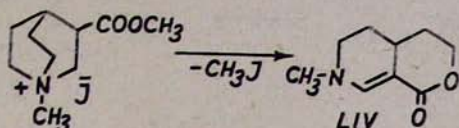
Исследование биологических свойств выделенных алкалоидов показало, что генцианин (XLVI) оказывает универсальное действие: гипотензивное, гипотермическое, противосудорожное [90], противомаларийное [91], антипсихотическое [113], противоязвенное [95], является ингибитором желудочной секреции [95]. Генцианадин (XLVII) понижает кровяное давление, оказывает противовоспалительное [99], противосудорожное, гипотермическое [91] действия.

Наряду с выделением из растений разработаны синтетические методы получения вышеуказанных алкалоидов и их производных. Генцианин (XLVI) синтезирован из 5-винил-4-метилникотиновой кислоты взаимодействием с 40% формальдегидом в присутствии карбоната натрия [114, 115].



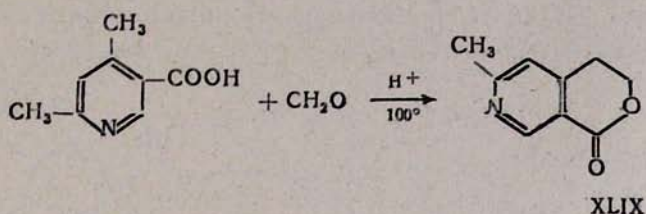
Строение генцианина доказано как спектральными данными, так и химическим путем [116, 117]. Показано, что он является пиранопиридином, а не фуropyридином, как предполагалось ранее [118]. Генцианин получен также конденсацией 4-метил-5-винилникотинитрила с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты [119] и кислотным гидролизом метилового эфира 4-[2-(4-гидроксibenзоилокси)этил]-5-винилникотиновой кислоты [120].

Генцианадин (XLVII) синтезирован конденсацией диэтилового эфира 2,3-диметилпиридин-2,3-дикарбоновой кислоты с формальдегидом [121], а также восстановительной циклизацией метилового эфира метоксикарбонилметилникотиновой кислоты алюмогидридом лития [122]. При нагревании до 150° иодметилата метилового эфира 1-азабицикло[2,2,2]-окт-2-ен-3-карбоновой кислоты происходит рециклизация с образованием гидрированного генцианадина (LIV) [122, 123].

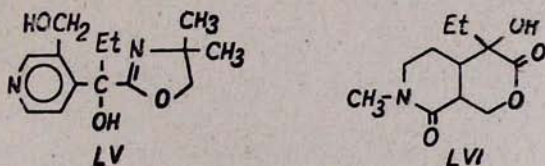


Изучены реакции протонирования и алкилирования LIV. Показано, что протекает О-протонирование [124], а алкилирование происходит в положении 8а [125].

Алкалоид генцианидин (XLIX) синтезирован конденсацией 4,6-диметилникотиновой кислоты с формальдегидом [126, 127].



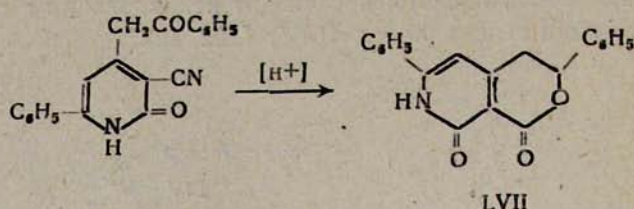
4-Этил-4-окси-7-метил-3,8диоксо-1Н-пирано[3,4-с]пиридин (LVI), являющийся составной частью известного цитостатика камптотецина [128], получен циклизацией 3-оксиметил-1-метил-5,6-дигидро-2-пиридон [129], взаимодействием 1-метил-4-метокси-3-формил-2-пиридона с дитретбутиловым эфиром малоновой кислоты [130, 131], или рециклизацией оксазолина LV [132].



Исходя из 3-ацетилпиридина осуществлен асимметрический синтез алкалоида гетероохимбина [133]. Производные алкалоидов XLVI—LV синтезированы из α,β -дикарбонильных соединений [134], 3-формил-5,6-дигидропирана [135], взаимодействием 4-метилникотиновой кислоты с ацетальдегидом [136], кислотным гидролизом 1-алкил-2-амино-3-циан-6-метил-4-ацетоксилиден-1,4-дигидропиридина [137], фотохимической реакцией 1,2-дигидроциклобутано[с]пиридин-3(4Н)-она с уксусной кислотой [138].

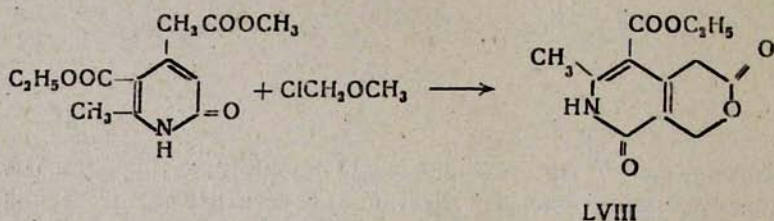
Для введения фенильной группы в кольцо пирано[3,4-с]пиридина разработано несколько методов. Так, взаимодействием 2,6-диметил-4-стирилникотиновой кислоты с полифосфорной кислотой с высоким выходом

дом получен 6,8-диметил-3-фенил-1,4-дигидропирано[3,4-с]пиридин [139]. Под действием бромистого водорода 4-фенацил-3-диэтилкарбамидопиридин превращен в 3-фенил-1-оксо-1Н-пирано[3,4-с]пиридин [140]. В присутствии кислоты 3-циан-4-фенацил-6-фенил-2(1Н)пиридон циклизован в 3,6-дифенил-2Н, 7Н-пирано[3,4-с]пиридин-1,8-дион (LVII) [141].

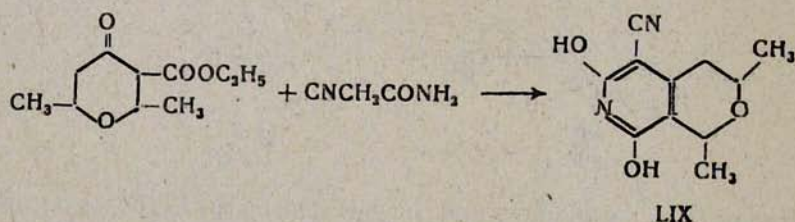


Взаимодействием метилового эфира 4-метил-3-карбоксипиридин-5-карбоновой кислоты с диметилосалатом или дихлорангидридом щавелевой кислоты синтезированы пирано[3,4-с]пиридины, содержащие в цикле сложноэфирные группы [142, 143].

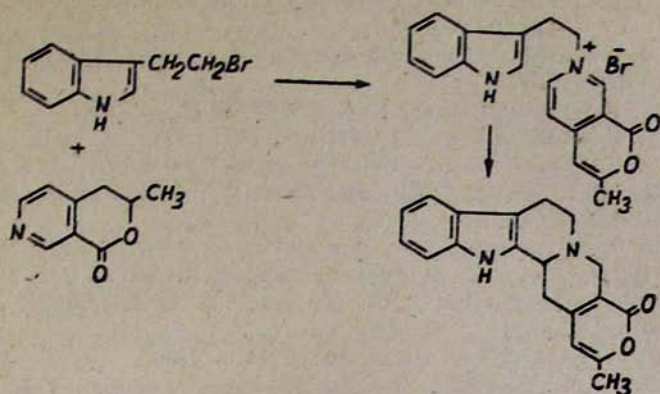
Аналогичное соединение (LVIII) получено взаимодействием этилового эфира 2-метил-4-карбметоксиметил-6-оксоникотиновой кислоты с хлорметилметилэфиром [144].



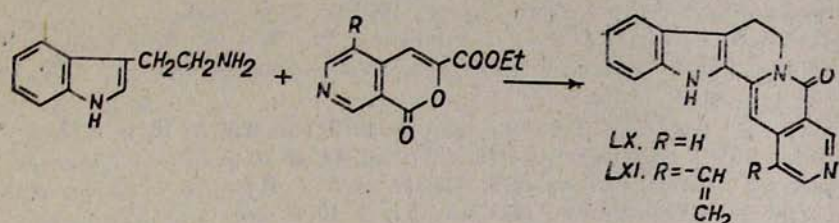
Конденсацией 2,6-диметил-3-карбэтокситетрагидропиранона-4 с цианацетамидом синтезирован 1,3-диметил-6,8-диокси-5-циан-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин (LIX) [145].



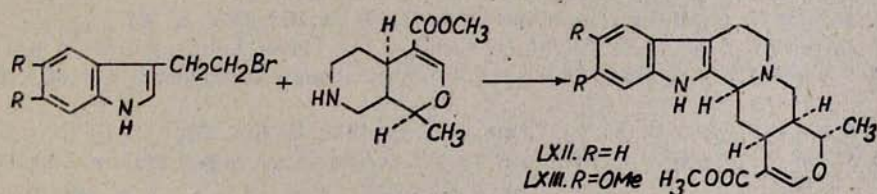
Важное практическое значение имеют превращения пирано[3,4-с]пиридинов. Так, взаимодействие алкилзамещенных 1-оксо-тетрагидропирано[3,4-с]пиридинов с триптофилбромидом получены алкалоиды индольного ряда [146—149].



Конденсация 3-карбэтокси-1-оксопирано[3,4-с]пиридина с триптамином с дальнейшей циклизацией приводит к образованию алкалоидов растительного происхождения—нуклеофина (LX) [150] и ангустина (LXI) [151].



Осуществлен синтез алкалоидов резерпина (LXII) [152] и аймалина (LXIII) [153], взаимодействием замещенного триптофилбромида с 1-метил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4-карбметокси-1Н-пирано[3,4-с]пиридином.



Индольные алкалоиды резерпин и аймалин, выделенные из растения *Rauwolfia*, широко применяются в медицинской практике. Резерпин является антигипертоническим средством [1], аймалин применяется при нарушениях артериального кровообращения [154].

Обобщая литературные данные о пиранопиридинах можно прийти к выводу, что они представляют как теоретический, так и практический интерес. Более глубокое и разностороннее изучение пиранопиридинов способствовало бы развитию этой области органической химии и выявлению новых типов физиологически активных соединений.

1. Negwer M. — Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyme, Berlin, Akademie-Verlag, 1978, s. 951.
2. Moffett R. B. — J. Org. Chem., 1970, vol. 35, № 11, p. 3596.
3. Пат. 2014779 (1970), ФРГ — С. А. 1977, vol. 74, 13127z.
4. Dejardin I. V., Lapiere C. L. — Bull. soc. chim. France, 1979, № 5, p. 289.
5. Авт. свид. 403673 (1973), СССР/Загоревский В. А., Глоzman Ш. М., Жмуренко Л. А. — Бюлл. Изобр. 1973, № 50.
6. Жмуренко Л. А., Глоzman Ш. М., Загоревский В. А. — ХГС, 1974, № 12, с. 1616.
7. Глоzman Ш. М., Жмуренко Л. А., Загоревский В. А. — ХГС, 1978, № 5, с. 622.
8. Глоzman Ш. М., Загоревский Д. В., Жмуренко Л. А., Загоревский В. А. — ХГС, 1976, № 11, с. 1477.
9. Muller A., Dorfman M. — J. Chem. Soc., 1934, p. 1536.
10. Irie K., Okita M., Wakamatsu T., Ban Y. — Nouv. J. Chem., 1980, vol. 4, № 5, p. 275. — С. А., 1980, vol. 93, 186629k.
11. Ban Y. — Proc. Asian. Symp. Med. Plants. Spices., 1980; vol. 4, p. 250. — С. А. 1982, vol. 96, 52566r.
12. Irie K., Ban Y. — Heterocycles, 1982, vol. 18, p. 255.
13. Abdala M., Essawy A., Desb A. — Indian J. Chem. Sect. B, 1978, vol. 16B, № 4, p. 332.
14. Bonsall C., Hill J. — J. Chem. Soc. C, 1967, № 19, p. 1836.
15. Zoorob H. H., Ismail E. S. — Z. Naturforsch. B., 1976, vol. 31B, № 12, p. 1680.
16. Abignente E., Caprariti P. De., Stein M. L. — Farmaco Ed. Sci., 1975, vol. 12, № 1, p. 46.
17. Roth K., Loewe W. — Z. Naturforsch. B., 1977, vol. 32B, № 10, p. 1175.
18. Loewe W. — J. Heterocycl. Chem., 1977, vol. 14, № 5, p. 931.
19. Loewe W. — Arch. Pharm., 1978, Bd. 311, № 5, S. 414.
20. Loewe W. — Arch. Pharm., 1978, Bd. 311, № 10, S. 848.
21. Khalifa M. A. E., Elnazdi M. H. — Indian J. Chem., 1974, vol. 12, № 1, p. 46.
22. Essawy A., Joknes M., Badran M. M., Helkal A. Z. M. — Rev. Roum. Chim., 1981, vol. 26, № 2, p. 245.
23. Silva H. — C. r., 1966, vol. 264, № 23, p. 1893.
24. Silva H. — Bull. soc. chim. France, 1970, № 2, p. 631.
25. Пат. 961578 (1979), США — С. А. 1979, vol. 91, 58703 y.
26. Schulte K. E., Mang R. — Arch. Pharm., 1963, Bd. 296, № 6, S. 501.
27. Degny E., Zard S. Z., Pastor R., Cambon A. — Tetrah. Lett., 1981, № 22, p. 2169.
28. Toshihiko N., Chikara M. Yu. K. — Chem. Pharm. Bull., 1982, vol. 30, № 4, p. 1531.
29. Spinner E., Jeoh G. B. — J. Chem. Soc., B., 1971, № 2, p. 279.
30. Senoh S., Maeno J., Imamoto S. — Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, vol. 40, № 2, p. 379.
31. Senoh S., Imamoto S., Maeno J., Tokugawa T., Sakan T., Komamine A., Hattori S. — Tetrah. Lett., 1964, № 46, p. 2431.
32. Korytnyk W., Ahrens H. — J. Heterocycl. Chem., 1970, vol. 7, № 5, p. 1013.
33. Вартанян С. А., Шахбатьян Ш. Л. — ХГС, 1966, № 3, с. 427.
34. Авт. свид. 529171 (1976), СССР/Шарифканов А. Ш. Могаметкалиев Т. М., Алимшанов С. К., Джумкешева Ж. У. — Бюлл. изобр. 1976, № 53.
35. Yamazaki T., Matoba K., Matsuzawa J., Kitasawa M. — Chem. Pharm. Bull., 1977, vol. 25, № 5, p. 1150.
36. Пат. 2442666 (1975), ФРГ — С. А. 1975, vol. 82, 170869 a.
37. Sliwa H., Blondeau D. — J. Heterocycl. Chem., 1976, vol. 13, № 2, p. 419.
38. Strandtmann M., Cohn M. P., Shavel J. I. — J. Heterocycl. Chem., 1970, vol. 7, № 6, p. 1311.
39. Blondeau D., Sliwa H. — С. г., 1975, vol. 281, № 22, p. 947.
40. Strandtmann M., Cohen M. P., Shavel J. I. — Tetrah. Lett., 1965, № 35, p. 3103.

41. *Sliva H., Krings K. P.* — Heterocycles, 1979, vol. 12, № 4, p. 493.
42. *Sliva H., Blondeau D.* — Tetrah. Lett., 1976, № 12, p. 933.
43. *Blondeau D., Sliva H.* — J. Chem. Res. S., 1979, № 1, p. 2.
44. *Bruhn J., Zsindely J., Schmid H.* — Helv. Chim. Acta, 1978, vol. 61, p. 2542.
45. *Rao U., Balasubramanian K. K.* — Heterocycles, 1984, vol. 22, p. 1351.
46. *Bach J., Bonjoeh J., Serret Y.* — Tetrah. Lett., 1982, № 23, p. 1297.
47. Пат. 431774 (1982), США — С. А. 1982, vol. 97, 23532 s.
48. *Sliva H., Cordohier G.* — J. Heterocycl. Chem., 1975, vol. 12, № 4, p. 809.
49. *Belsky Y.* — Tetrah. Lett., 1970, № 52, p. 4597.
50. *Cordonnier G., Sliva H.* — J. Chem. Res. S., 1979, № 4, p. 124.
51. *Oszbach G., Szabo D., Vital M. E.* — Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1977, vol. 95, № 2-3, p. 273.
52. *McElvain S. M., Dickinsai W. B., Athey R. J.* — J. Am. Chem. Soc., 1954, vol. 76, p. 5625.
53. *Wakefield B. I., Whitten J. P., Farley P. S.* — J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1982, № 1, p. 93.
54. *Lhonmet G., Sliva H., Maitte P.* — J. Heterocycl. Chem., 1971, vol. 8, № 3, p. 517.
55. *Lhonmet G., Sliva H., Maitte P.* — С. г., 1971, vol. 272, № 26, p. 2197.
56. *Wolfbeis O. S., Ziegler E., Knierzinger A., Wipfler H., Trummer I.* — Monatsh., 1980, Bd. 111, № 1, S. 93.
57. *Wolfbeis O. S.* — Monatsh., 1982, Bb. 113, № 3, S. 365.
58. *Matoba K., Fukushima A., Arai H., Yamazaki T.* — Chem. Pharm. Bull., 1979, vol. 27, № 1, p. 242.
59. *Mueller A. K., Raninger F., Ziegler E.* — Lieb. Ann., 1976, № 3, S. 400.
60. *Schmidt H. W., Iunek H.* — Monatsh. 1978, Bd. 109, № 5, S. 1075.
61. *Fablen W.* — Z. Naturforsch. A., 1980, vol. 35A, № 4, p. 428.
62. *Asherson I. L., Yang D. W.* — J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977, № 24, p. 916.
63. *Asherson I. L., Bilgic O., Yang D. W.* — J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1980, № 2, p. 522.
64. *Назаров И. Н., Вартамян С. А.* — ЖОХ, 1951, т. 21, с. 374.
65. *Назаров И. Н., Вартамян С. А.* — ЖОХ, 1952, т. 22, с. 1410.
66. *Вартамян С. А., Шахбатян Ш. Л.* — Изв. АН Арм. ССР, сер. хим., 1961, т. 14, с. 577.
67. *Вартамян С. А., Шахбатян Ш. Л.* — Изв. АН Арм. ССР, сер. хим., 1964, т. 17, с. 95.
68. *Вартамян С. А., Жамагорцян В. Н., Норавян А. С.* — Изв. АН Арм. ССР, сер. хим., 1964, т. 17, с. 196.
69. *Sato Y., Iwashige T., Miyadere T.* — Chem. Pharm. Bull., 1960, vol. 8, № 2, p. 427.
70. Пат. 21537 (1959), Япония — С. А., 1962, vol. 57, 13734 i.
71. *Tittensor E., Wibberley D. G.* — J. Chem. Soc., 1956, p. 1778.
72. *Wibberley D. G.* — J. Chem. Soc., 1962, p. 4528.
73. Пат. 3301863 (1967), США — С. А. 1967, vol. 67, 21833 x.
74. Пат. 3366635 (1968), США — С. А. 1968, vol. 69, 10372 m.
75. *Reimann E., Schwaetzer I., Zymalkowski F.* — Lieb. Ann., 1975, № 6, S. 1070.
76. *Cromble L., Dove R. V.* — J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1979, № 3, p. 686.
77. *Ihalani V. K., Usagoonkar R. N.* — Indian Drugs, 1983, vol. 20, № 12, p. 482.
78. *Московкина Т. В., Тиличенко М. Н.* — ХГС, 1976, № 5, с. 645.
79. *Sollman F. S. G., Karpe T.* — Z. Naturforsch. B., 1976, vol. 31B, № 4, p. 495.
80. *Назаров И. Н., Швехгеймер Г. А., Руденко В. А.* — ЖОХ, 1954, т. 24, с. 319.
81. *Eskenazi C., Sliva H., Maitte P.* — Bull. Soc. Chim. France, 1971, № 8, p. 2951.
82. *Eskenazi C., Maitte P.* — Bull. Soc. Chim. France, 1976, № 5-6, p. 995.
83. *Рубцов М. В., Яхонтов Л. Н.* — ЖОХ, 1955, т. 25, с. 1183.
84. *Рубцов М. В.* — ЖОХ, 1955, т. 25, с. 1021.
85. *Kametani T., Takano S., Nemoto H., Takeda H.* — Yakugaku Zasshi, 1971, vol. 91, № 9, p. 966.
86. *Wamhoff H., Hurlapp J.* — Chem. Ber., 1976, Bd. 109, № 4, S. 1269.

87. Szilagyi G., Sohar P., Wamhoff H. — Synthesis, 1980, № 9, p. 698.
88. Horst B., Gert A. — J. Med. Chem., 1971, vol. 14, № 7, p. 641.
89. Тахтаджян А. Л. — Жизнь растений, Москва, Просвещение, 1981, т. 5, № 2, с. 365.
90. Садридинов Ф. С., Тулиганов Н. — Фармакология алкалоидов глюкозидов, Ташкент, Фан, 1967, с. 128.
91. Natarajan P. N., Wan A. S. C., Zaman V. — Planta Med., 1974, vol. 25, № 3, p. 258, C. A. 1974, vol. 81, 58672J.
92. Rulko F., Nadler K. — Diss. Pharm. Pharmacol., 1970, vol. 22, № 5, p. 329. C. A., 1971, vol. 74, 839f.
93. Wu T. S., Tien H. J., Lin C. N. — J. Chin. Chem. Soc., 1976, vol. 23, № 1, p. 53. — C. A., 1976, vol. 85, 2572s.
94. Inouye H., Ueda S., Shimokawa N. — Yakugaku Zasshi, 1966, vol. 86, № 12, p. 1202. — C. A., 1967, vol. 66, 83102w.
95. Yamahara Y., Konoshima T., Sewada T., Fujimura H. — Yakugaku Zasshi, 1978, vol. 98, № 11, p. 1446. — C. A., 1979, vol. 90, 115084v.
96. Пат. 10925 (1965), Япония — C. A. 1968, vol. 68, 16138 g.
97. Рахматуллаев Т. Ю., Ахрамов С. Т., Юнусов С. Ю. — ХПС, 1969, т. 5, № 6, с. 603.
98. Никитина И. К. — Труды Ленинградского Химикофармацевтического Института, 1967, т. 21, с. 159.
99. Садридинов Ф. С., Тулиганов Н. — Фармакология алкалоидов и их производных, Ташкент, Фан, 1972, с. 152.
100. Саматов А., Ахрамов С. Т., Юнусов С. Ю. — ХПС, 1967, т. 3, № 3, с. 182.
101. Rulko F. — Pr. Nauk. Akad. Med. Wroclawin, 1976, vol. 8, № 1, p. 3.
102. Rulko F., Dolegs L., Gross A. D., Murphy J. W., Toube T. P. — Roetz. Chem., 1967, vol. 41, № 3, p. 567.
103. Рахматуллаев Т. Ю. — ХПС, 1971, т. 7, № 1, с. 128.
104. Xue Z., Liang X. — Ko Hsueh Bung Pao, 1974, vol. 19, № 8, p. 378. — C. A., 1975, vol. 82, 13964k.
105. Govindachari T. R., Nagarajan K., Rajappa S. — J. Chem. Soc., 1957, p. 551.
106. Rulko F. — Roetz. Chem., 1969, vol. 43, № 10, p. 1831.
107. Bishay D. W., Shelver W. H., Khalil S. K. — Planta Med., 1978, vol. 33, № 4, p. 422. — C. A., 1978, vol. 89, 211921b.
108. Bishay D. W., Ross S. A., Hylands P. J. — Planta Med., 1979, vol. 37, № 3, p. 253. — C. A., 1980, vol. 92, 124934b.
109. Bishay D. W., Hylands P. J. — J. pharm. pharmacol., 1978, vol. 30, p. 80.
110. Koch M. — Traw. Lab. Matier. Med. Pharm. Galenigue, 1965, vol. 50, p. 94. — C. A., 1967, vol. 67, 64594n.
111. Алимбаева П. К., Нуралиева Ш. С., Мухамедзиев М. М. — Физиологически активные соединения, растения Киргизии, 1970, с. 88. — РЖХ, 1971, 1ф, 1078.
112. Абдусаматов А., Саматов А., Юнусов С. Ю. — ХПС, 1976, т. 12, № 1, с. 122.
113. Bhattacharya S. K., Ghosal S., Chaudhuri R. K., Sinjh A. K., Sharma P. V. — J. Pharm. Sci., 1974, vol. 63, № 8, p. 1341.
114. Govindachari T. R., Nagarajan K., Rajappa S. — J. Chem. Soc., 1957, p. 2725.
115. Govindachari T. R., Nagarajan K., Rajappa S. — Chem. and Ind., 1956, p. 1017.
116. Проскурина И. Ф., Шпанов В. В. — ЖОХ, 1956, т. 26, с. 936.
117. Marekov N., Popov S. — C. r. Bulg., 1967, vol. 20, № 7, p. 707.
118. Проскурина И. Ф., Шпанов В. В., Коновалова Р. А. — ДАН СССР, 1949, т. 66, с. 437.
119. Kametani T., Takeshita M., Ihara M., Fukumoto K. — J. Org. Chem., 1976, vol. 41, № 15, p. 2542.
120. Budzikiewicz H., Hordstmann C., Pafahe K., Schzelber K. — Chem. Ber., 1969, Bd. 100, № 9, S. 2798.
121. Ikekawa N. — Chem. Pharm. Bull., 1958, № 6, p. 263.
122. Dolby J., Dahlbon R., Hasselgren K. H., Nilsson I. L. G. — Acta Chem. Scand., 1971, vol. 25, № 2, p. 735.
123. Hasselgren K. H., Dolby J., Alholty M. M., Elander M., Nilsson I. L. G. — J. Org. Chem., 1979, vol. 39, № 10, p. 1355.

124. *Dolby J., Hasselgren K. H., Nilsson I. L. G.* — *Acta Pharm. Suecica*, 1971, vol. 8, № 2, p. 97. — *C. A.*, 1971, vol. 75, 62923k.
125. *Hasselgren K. H., Dolby J., Hallstrom G.* — *Acta Pharm. Suecica*, 1974, vol. 11, № 6, p. 533. — *C. A.*, 1975, vol. 83, 9720f.
126. *Rulko F.* — *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 1968, vol. 20, № 6, p. 619. — *C. A.*, 1969, vol. 70, 88014m.
127. *Liang H. T., Yu T. C., Fu F. Y.* — *Yao Hsueh Pao*, 1964, vol. 11, p. 412. — *C. A.* 1965, vol. 62, 5309g.
128. *Negwer M.* — *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyme*, Berlin, Akademie-Verlag, 1978, S. 763.
129. *Plattner I. I., Gless R. D., Cooper G. K., Rappoport H.* — *J. Org. Chem.*, 1974, vol. 39, № 3, p. 303.
130. *Suzasawa T., Sasokura K., Hidaka T., Toyoda T.* — *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, vol. 22, № 4, p. 757.
131. *Krohn K., Ohlendorf H. W., Winterfeldt E.* — *Chem. Ber.*, 1976, Bd. 109, № 4, S. 1389.
132. *Hansen J. F., Kamata K., Meyers A. J.* — *J. Heterocycl. Chem.*, 1973, vol. 10, № 5, p. 711.
133. *Uskokovic M. R., Lowis R. L., Parteridge I. I., Despreaux C. W.* — *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, vol. 101, № 22, p. 6742.
134. *Pat. 1092016 (1960), ФРГ* — *C. A.* 1961, vol. 55, 199572.
135. *Pat. 2909529 (1959), СССР* — *C. A.* 1960, vol. 54, 2370 B.
136. *Borsehe W., Doeller W., Wajner-Roemmich M.* — *Ber.*, 1943, Bd. 76B, S. 1099.
137. *Van Allen I. A., Reynolds G. A.* — *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, vol. 8, № 3, p. 367.
138. *Kaneko Ch., Momose Yu., Natto T.* — *Chem. Let.*, 1982, № 9, p. 1361.
139. *Beger J., Wolnieszak G., Muehlstaedt M. G.* — *Z. Chem.*, 1962, Bd. 2, S. 274.
140. *Krohnke F., Ellegast K., Bertram E.* — *Ann.*, 1956, Bd. 600, S. 198.
141. *Van Allen I. A., Reynolds G. A., Petropoulos C. C., Mater D. P.* — *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, vol. 7, № 3, p. 495.
142. *Wenkert E., Dave K. G., Lewis R. G., Sprague P. W.* — *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, vol. 89, № 25, p. 6741.
143. *Wenkert E., Haglid F., Mueller S. L.* — *J. Org. Chem.*, 1969, vol. 34, № 1, p. 247.
144. *Danishefsky S., Eihereje S. J., Volkmann R.* — *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, vol. 93, № 21, p. 5575.
145. *Eskenazi C., Shwa H., Matile P.* — *C. r.*, 1970, vol. 270, № 4, p. 446.
146. *Wenkert E., Sprague P. W., Webb R. L.* — *J. Org. Chem.*, 1973, vol. 38, № 25, p. 4305.
147. *Merlino L., Nasini G., Palamareva M.* — *Gazz. Chim. Ital.*, 1975, vol. 105, № 3—4, p. 339.
148. *Lounasmaa M., Husson H. P.* — *Acta Chem. Scand. B.*, 1979, vol. B33, № 6, p. 466.
149. *Jokela R., Lounasmaa M.* — *Tetrah.*, 1982, vol. 38, № 7, p. 1015.
150. *Kametani T., Takeshita M., Ihara M.* — *Heterocycles*, 1976, vol. 4, № 2, p. 247.
151. *Kametani T., Takeshita M., Ihara M., Fukumoto K.* — *Heterocycles*, 1975, vol. 3, № 8, p. 627.
152. *Sakai S., Salto N., Hirose N., Yamenaka E.* — *Heterocycles*, 1982, v. 17, № 1, p. 99.
153. *Gutswiller J., Pizzelato G. U., Milan R.* — *Helv. Chim. Acta*, 1981, vol. 64, № 5, p. 1663.
154. *Negwer M.* — *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyme*, Berlin, Akademie-Verlag, 1978, S. 841.