

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 60, №1, 2007 Химический журнал Армении

УДК 547.222/272:547.562

**АРИЛОКСИЭТИЛГАЛОГЕНИДЫ.
СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

В. В. ДОВЛАТЯН, С. Л. ПАРАВЯН, Ф. В. АВЕТИСЯН и Т. Л. ДЖИВАНШИРЯН

Государственный аграрный университет Армении, Ереван

Поступило 3 VI 2005

Арилоксиэтилгалогениды применяют для получения разнообразных продуктов, используемых в органическом синтезе, и в различных областях промышленности и сельского хозяйства. Сочетание атома галоида, ароматической группы, а также эфирного кислорода и отсутствие взаимной конкуренции позволяют проводить с ними постадийные реакции. Благодаря сказанному указанные соединения обладают большими синтетическими возможностями. Из-за высокой биологической активности арилоксиэтилгалогениды успешно применяются в сельском хозяйстве (пестициды) и медицине (лекарственные и зооветеринарные средства, фармацевтические препараты). В обзоре обобщены методы синтеза и химические превращения этих соединений. Рассмотрены области их практического применения.

Обзор охватывает период с начала 20 века до наших дней. В литературе отсутствуют обобщающие работы по арилоксиэтилгалогенидам, и настоящий обзор ставит перед собой целью восполнить этот пробел.

Табл. 1, библиограф. ссылок 119.

Арилоксиэтилгалогенидам (АОГ) принадлежит заметное место в ряду широко используемых в органическом синтезе простых эфиров, ароматических соединений и алкилгалогенидов. Благодаря наличию ароматической группы и атома галогена в боковой цепи эти соединения сочетают в себе богатейший синтетический потенциал как аренов, так и алкилгалогенидов. Следует отметить, что эти группы оказывают друг на друга взаимное влияние, которое в зависимости от структуры или слабеет, или усиливается.

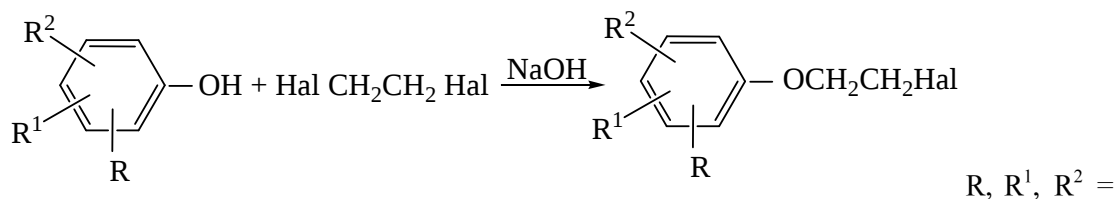
Если арены вступают в реакции ионного замещения, то для алкилгалогенидов характерны реакции восстановления, дегидрогалогенирования и нуклеофильного замещения. Отсутствие сильной конкуренции между двумя основными функциональными группами позволяет проводить одну стадию реакции с одной группой, а вторую стадию – с другой.

Важную роль промежуточных веществ играют арилоксиэтилгалогениды в многоступенчатых реакциях, где они используются для создания арилоксиалкильной группы, дальнейшая целенаправленная трансформация которой может привести к самым различным продуктам органического синтеза.

Важными в синтетическом отношении являются соединения, которые наряду с арилоксиалкильной группой содержат и другие функциональные группы. На основе этих продуктов разработан целый ряд препаративных методов синтеза разнообразных соединений.

Помимо тонкого органического синтеза, некоторые эфиры и их производные используются в химии ВМС в качестве мономеров, в производстве ряда биологически активных препаратов, сельском хозяйстве, медицине и т.д.

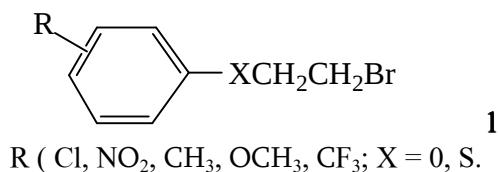
Методы получения арилоксиэтилгалогенидов. Из известных к настоящему времени методов синтеза наиболее общим является реакция фенолов с дигалоэтанами в присутствии едкого натра [1-13]:



H, Hal, Me, Et и т.п.

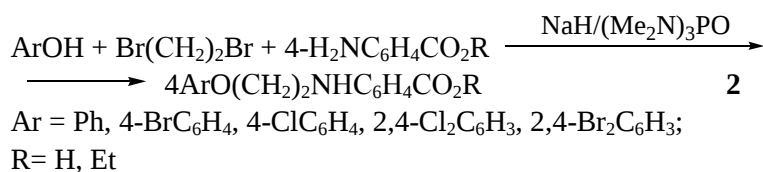
Феноксиэтилбромид можно получить также легким способом из фенолята натрия и 1,2-дибромэтана [14, 15].

Было установлено, что образование арилоксиэтилгалогенидов из тиоаналогов имеет место и в присутствии более слабых щелочных агентов – кальцинированной соды и Na₂CO₃ [16]:

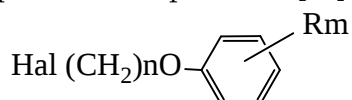


Для практического применения арилоксиэтилгалогенидов обязательно предварительно выделить эфир, чтобы в дальнейшем ввести его в реакцию. В литературе имеется сообщение о синтезе арилоксиэтиламинобензойных кислот и их

эфиров из фенола (замещенного фенола), 1,2-дибромэтана и *l*-аминобензойной кислоты (или ее этилового эфира) без предварительного выделения арилоксиэтилгалогенидов [17]:

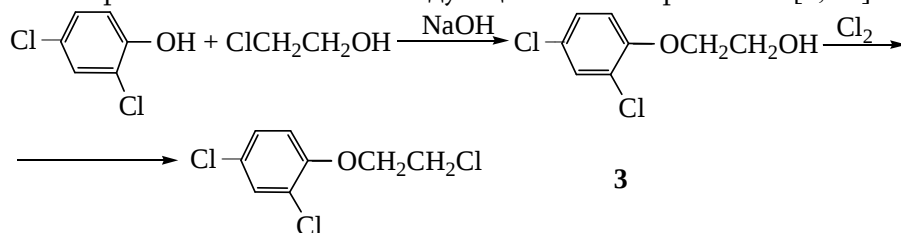


Отметим, что из хлорпроизводных эфиров можно получить йодпроизводные [18]. В последнее время появились работы по синтезу арилоксиалкилгалогенидов из фенолов и дигалоалканов в условиях межфазного катализа в присутствии водного раствора едкого натра и ПАВ [19]:



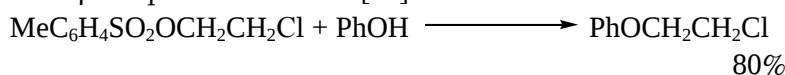
R = H, Alk, Hal; n ≥ 2; m = 0-5

Из более сложных путей получения арилоксиэтилгалогенидов следует отметить синтез арилоксиэтанола с последующим галогенированием [6, 20]:



Таким же путем, но используя лишь вторую стадию описанной выше реакции, можно получить арилоксиэтилгалогениды, например, хлорируя дихлорфеноксиэтанол хлористым тионилом [21].

Феноксиэтилхлорид можно получить быстро и с высоким выходом реакцией фенола с β-хлорэтилтозилатом [22]:

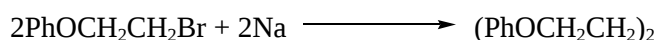


В литературе приводятся данные ЯМР спектров [23] и масс-спектрального анализа [24] ряда арилоксиэтилгалогенидов.

Химические свойства арилоксиэтилгалогенидов. Арилоксиэтилгалогениды проявляют химические свойства, присущие как ароматическим соединениям, так и алкилгалогенидам. На заре развития органической химии проводились опыты по вовлечению арилоксиэтилгалогенидов в ряд реакций, характерных для алкилгалогенидов.

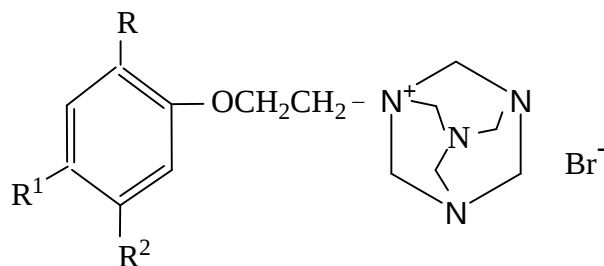
Еще в 1904 г. Гриньяром было установлено, что феноксиэтилбромид и феноксиэтилхлорид не образуют реактивов Гриньяра [25]. Этот результат подтвердил британский исследователь Гордон в 1951 г. [26], назвав его аномальным. Им также было установлено, что уже феноксипропилбромид нормально образует реактив Гриньяра [26]. Позднее исследователям из Чикагского университета в результате аналогичных опытов также не удалось выделить реактив Гриньяра [27]. Впрочем ими было обнаружено, что феноксиэтилбромид и феноксиэтилхлорид с реагентами Гриньяра в присутствии бромида кобальта образуют в малых количествах фенэтол, а из феноксипропилбромида (хлорида) образуются следы фенилпропилового эфира.

Феноксиэтилбромид был вовлечен в реакцию Вьюрца [28]:



Также была проведена реакция феноксиэтилхлорида с перекисью натрия [29].

Ранее было сообщено, что феноксиэтилхлорид не реагирует с гексаметилентетрамином [30], но позднее Урбански удалось осуществить эту реакцию [31]. Описано также получение комплексов ди- и трихлорфеноксиэтилбромидов с гексаметилентетрамином [32]:



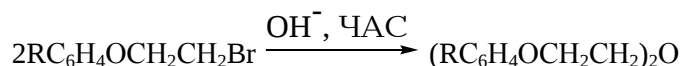
4

R, R¹ = Cl, Cl; Me, Cl; Cl, F; R²=H
или R = R¹ = R² = Cl

Отличным и часто применяемым способом синтеза аминов соответствующей структуры является реакция арилоксиэтилгалогенидов с уротропином с последующим гидролизом [33-35].

Выше говорилось о том, что атом хлора в арилоксиэтилгалогениде можно заменить на йод [18]. На практике при введении в реакцию хлор- или бромпроизводных с целью увеличения выходов продукта реакции к реакционной смеси добавляют KI [36, 37].

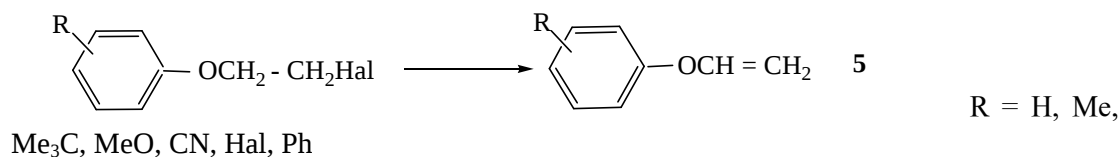
Изучен гидролиз феноксиэтилхлорида [38]. Показано, что арилоксиэтилбромид в условиях МФК (водная щелочь, ДМСО, катализатор ТЭБХ) димеризуется в эфиры диэтиленгликоля [39]:



R = H, Cl, Me

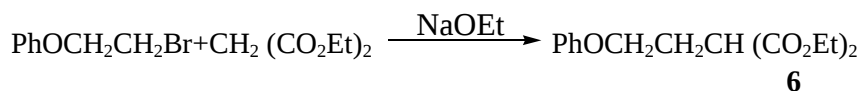
Известны аналогичные реакции образования симметричного эфира из галогенидов в двухфазной каталитической системе [40].

Изучено дегидрогалогенирование арилоксиалкилгалогенидов под действием безводных едкого кали, алюминийхлорида, хромовых комплексов, а также в условиях МФК [1, 3, 41-44].



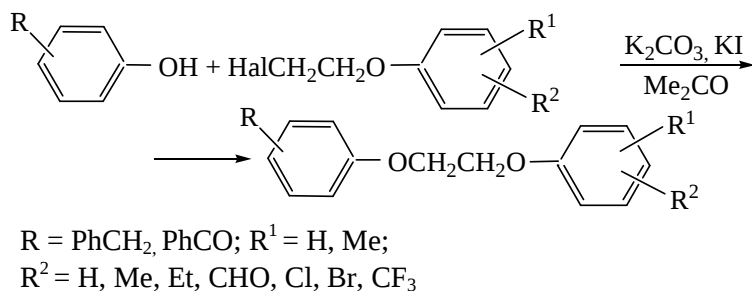
Изучена также кинетика реакции дегидрогалогенирования [45].

Алкилирование С-Н, О-Н и S-Н кислот. Арилоксиэтилгалогениды являются довольно активными алкилирующими агентами элемент-Н кислот и используются для получения биологически активных соединений и промежуточных веществ. Например, малоновый эфир легко алкилируется в α-положение [46].

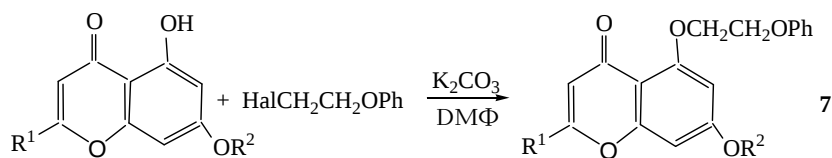


Арилоксиэтиловый эфир уксусной кислоты $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$ получен реакцией ацетата калия и феноксиэтилхлорида (ФОЭХ) [47].

Алкилированием фенола и его производных феноксиэтилгалогенидами получены дифениловые эфиры этиленгликоля [37]:

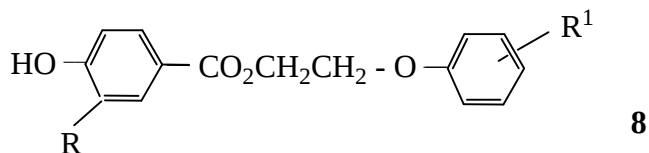


Получена серия арилоксиэтилхромонов О-алкилированием хромонов [48]:



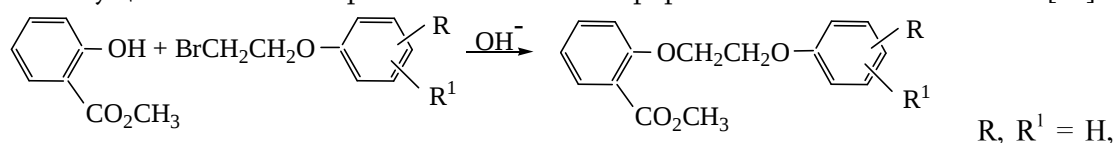
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Aralk}, \text{Heterociklo}; \text{R}^2 = \text{Alk}$

Алкилированием *l*-оксибензойных кислот арилоксиэтилбромидами получены соответствующие сложные эфиры [49]:



$\text{R} = \text{Cl}, \text{Me}, \text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2; \text{R}^1 = \text{Cl}, \text{Me}$

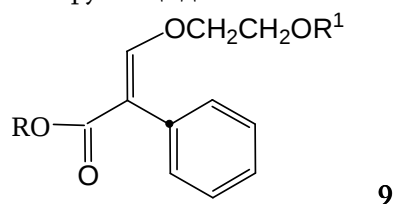
Осуществлено алкилирование метилового эфира α -оксибензойной кислоты [50].



Cl

Реакцией ФОЭХ и α - и β -нафтола получены α - и β -нафтоксиэтилхлориды [22].

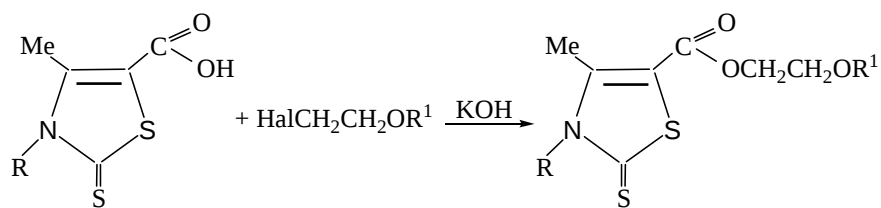
Синтезирован ряд сложных эфиров 1-фенил-2-арилоксиэтоксикарбоновой кислоты и исследована их фунгицидная активность [51]:



$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}; \text{R}^1 = 2,4,5\text{-(Cl)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-(Cl)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4\text{-(Cl)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,4\text{-(Cl)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-NO}_2\text{-4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Было установлено, что вышеупомянутые синтезированные соединения 9 являются эффективными фунгицидами. Исходя из полученных данных авторы пришли к выводу, что введение арилоксиэтоксильного заместителя приводит к появлению фунгицидной активности.

Из работ по α -алкилированию следует также отметить взаимодействие 3-метил(арил)-4-метилтиоксотиазолин-5-карбоновых кислот с β -арилоксиэтилгалогенидами [52],

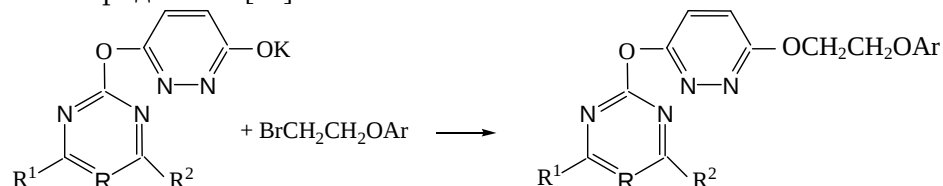


R = Me, Ph,

C₆H₅Cl-4

R¹ = Ph, C₆H₄Me-4, C₆H₃Cl₂-2,4

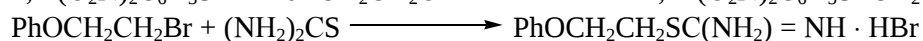
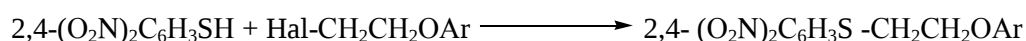
а также *o*-алкилирование калиевой соли пиримидинил(симм-триазинил) оксипиридазинов [53]:



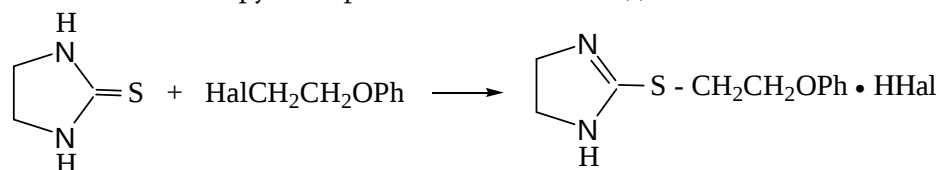
Ar = Ph, p-

CH₃C₆H₄

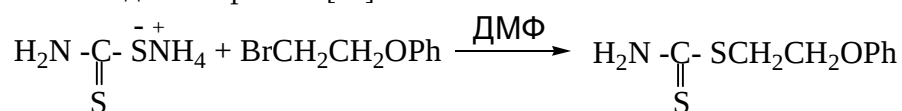
Описано также S-алкилирование 2,4-динитрофенола и тиомочевины арилоксиэтилгалогенидами [36, 54].



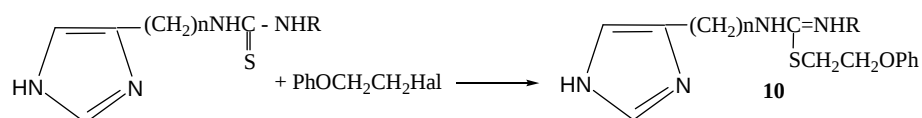
Легко алкилируется арилоксиэтилгалогенидами этилентиомочевина [55].



При алкилировании дитиокарбамата аммония образуется S-β-феноксиэтилдитиокарбамат [56]:



Осуществлено также арилоксиэтилирование имидазолилалкилизотиомочевины [57]:

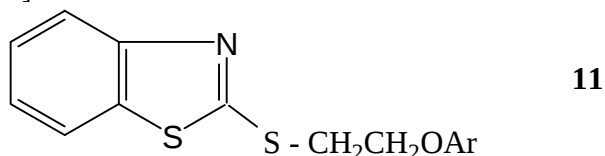


R = H, Me,

Et, Bu, Ph, PhCH₂; n = 2-5.

Полученные продукты 10 являются ингибиторами рецепторов гистамина, а также желудочной секреции и воспалительных явлений.

Алкилированием производного бензтиазолов получены потенциально биологически активные соединения, применяющиеся в качестве бактерицидов и фунгицидов [58], алкилированием тиокарбаматов – соединения в качестве гербицидов [59].



Ar = Ph, 2,4-Cl₂-C₆H₃

R₂NC(O)SCH₂CH₂OR¹ 12

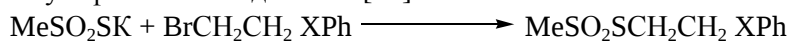
R = Me, Et, Pr; R¹ = Ph, o-, m- CH₃C₆H₄

Эффективные фунгициды – тиофосфатные эфиры, получены из щелочных или аммониевых солей диалкилтиофосфатов или диалкилдитиофосфатов [60]:

(RO)₂P(X)SCH₂CH₂OPh 13

R = Alk; X = O, S

Метилсульфонилмеркаптид калия в аналогичной реакции образует метилсульфонилтиосоединения [14]:



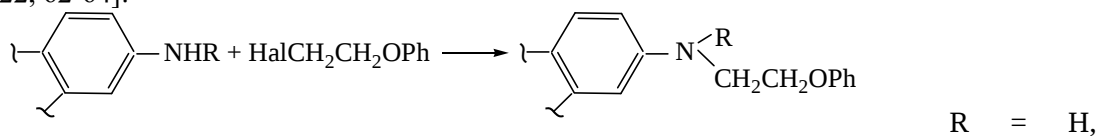
X = O, S

Алкилирование N-H кислот. Огромное количество биологически активных соединений получено алкилированием азотсодержащих соединений.

Алкилирование аммиака и первичных аминов. Из первых работ по алкилированию аммиака следует отметить работу немецких химиков, получивших взаимодействием феноксиэтилбромид со спиртовым раствором аммиака феноксиэтиламин с хорошим выходом [61].

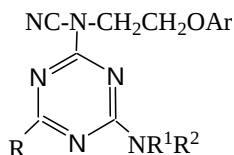
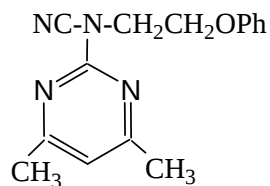
Аналогично получены 2-(3-метокси-4,6-дихлорфенокси)этил- [7] и ди(нафтоксиэтил) амины [22].

Известно много работ по алкилированию анилинов арилоксиэтилгалогенидами [22, 62-64]:



CH₂CH₂CN Hal = Cl, Br, I

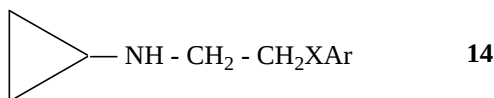
Более легкий способ синтеза N-алкильных производных – это алкилирование натриевых или калиевых амидов. Алкилированием калиевых амидов получены арилоксиалкильные производные цианаминопиримидина и *симм*-триазина [65,66]:



Ar = Ph, o-CH₃C₆H₄, 2,4 - Cl₂C₆H₃, p - ClC₆H₄, p - BrC₆H₄;
R = N(CH₃)₂, SCH₃, OCH₃, Cl, NHC₂H₅, NHC₃H₇ - i;
R¹ = H, CH₃, C₂H₅; R² = CH₃, C₂H₅, i - C₃H₇

Получены

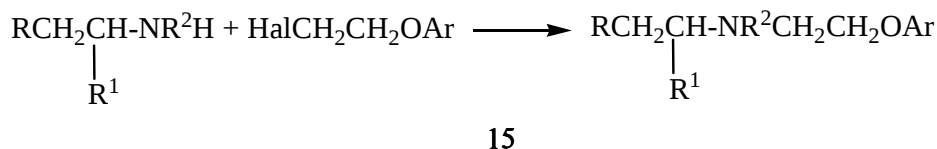
также продукты алкилирования циклопропиламина арилокси(тио)-этилгалогенидами [16].



Ar = Ph, ClC₆H₄, NO₂C₆H₄, MeC₆H₄, MeOC₆H₄, CF₃C₆H₄, Napht;

X = O, S

Алкилированием арилоксиэтилгалогенидами функционально замещенных алкиламинов получено большое число веществ с полезными свойствами [11, 67-71]:



Hal = Cl, Br

Значения R, R¹, R², Ar приведены в таблице.

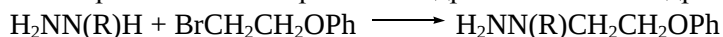
Описано также алкилирование тетрагидро-β-нафтиламина, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [69], аминокислот и их этиловых эфиров [17]:

ArO(CH₂)_nNHC₆H₄CO₂R

Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃;

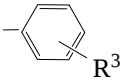
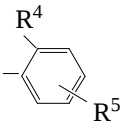
R = H, Et; n = 2-4

Успешно протекает алкилирование гидразина и метилгидразина [72]:

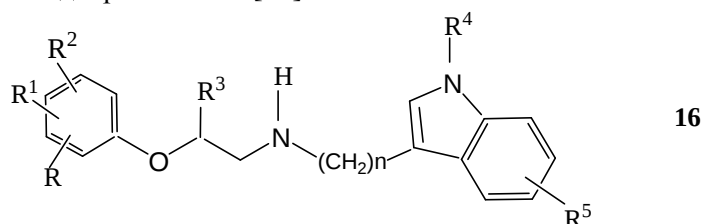


R = H, Me

Производные арилоксиэтилзамещенных алкиламинов

Литература Радикал	[67]	[68]	[69]	[70]	[71]	[11]
R	NH ₂	ОН	Ph	Ph		CH(p – R ³ C ₆ H ₄) ₂
R ¹	H	Et	H	Ph	H	Me
R ²	H	H	H	H	H, Alk, бензил	H
R ³	–	–	–	–	NO ₂ , amino, Alk, бензоил, алкилкарбонил, алкилсульфонил, алкилкарбамоил, алкилтиокарбамоил	H, F
Ar	Ph	4-MeC ₆ H ₄ 2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	Ph	Ph		p – R ⁴ C ₆ H ₄
R ⁴	–	–	–	–	H, Alk, Hal	Me, Ph, MeO, Cl, CMe ₃
R ⁵	–	–	–	–	H, Alk, Hal	–

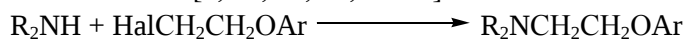
Получена большая группа производных индолилалкиламинов, являющихся эффективными антидепрессантами [73]:



R, R¹ = H, Alk, Alkoxy, Hal или циклы: цикlopентил-, циклогексил-, Ph-, пирролил-, пиранил-, пиридинил-, дигидрофуранил-, фуранил-, диоксанил-, оксазолил-, изооксазолил;

R² = H, Hal, Alkoxy; R³ = H, Alk, Ar; R⁴ = H, Alk, Ph; R⁵ = H, Hal, Alk, циано-, CF₃; n = 2-5

Алкилирование вторичных аминов. Осуществлено арилксиэтирование ряда вторичных аминов [6, 12, 20, 22, 73-76]:

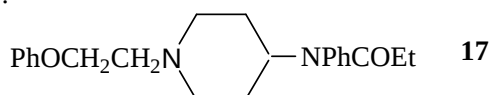


R = Me, Et, i-Pr, PhCH₂, CH₂CH₂OH;

Ar = Ph, o-CH₃C₆H₄, p-CH₃C₆H₄, 2,6-Cl₂C₆H₃, Naph, HalNaph;

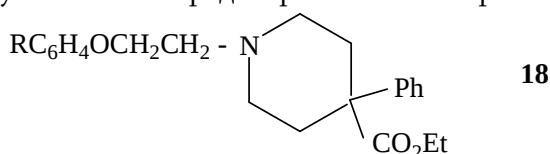
Hal = Cl, Br

Алкилированием пиперидиноамидов получены феноксиэтилпиперидиноамиды [77]:



Аналогично алкилированы пиперидин, пирролидин, морфолин и диэтиламин [78].

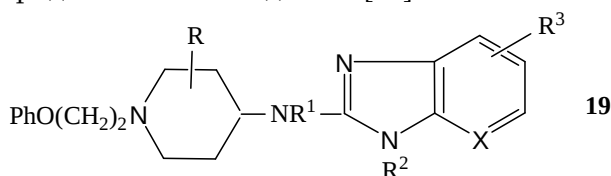
Алкилированием норпетида (4-этилкарбоксилат-4-фенилпиперидина) получен большой ряд 1-арилоксиэтилнорпиперидинов [79]:



R = Ph,

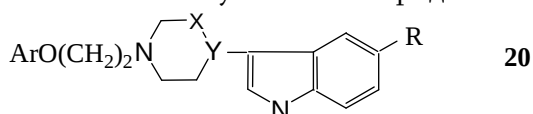
o-MePh, m-MePh, p-MePh, p-O₂NPh, o-MeOPh, m-MeOPh, p-MeOPh

С высокими выходами получены бициклические производные пиперидинов – пиперидиниламиноимидазолы [80]:



R = H, Alk; R¹ = H, Alk, Cycloalk, Aralk, Alkanoyl; R² = H, Alk, Ar, Cycloalk, Aralk; R³ = Hal, Alk, Aroxy; X = CH, N

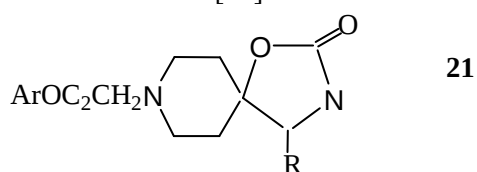
Аналогично получены и пиперидинилиндолы [81]:



Ar = Ph, Naph; X-Y = -CH-CH₂-, -CH=C-;

R = Hal, Alk, Alkylthio, Alkoxy, Benzyloxy, OH, CONH₂

Алкилированием пиперидиноспиранов получены соединения, проявляющие адrenoлитические свойства [82]:

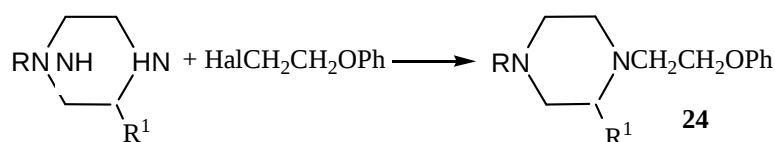
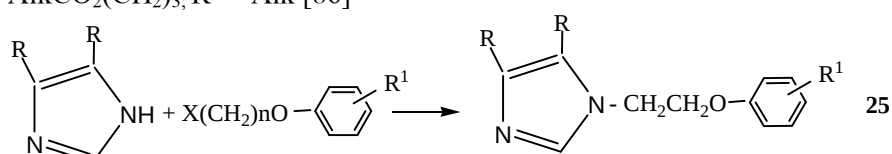


Ar = Ph, o-, m-, p- MeC₆H₄; R = H, Me, Et, Ph

Большое количество биологически активных веществ получено алкилированием многоциклических пиперидиноспиробициклических соединений [83]:



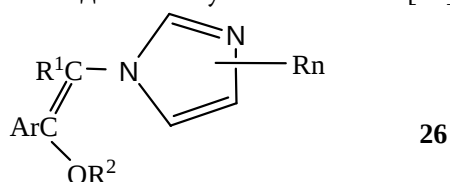
В реакции алкилирования вовлечено большое количество монозамещенных пиперазинов [84-86], ряд пиримидинов [87, 88], имидазолов и бензимидазолов [89-92]:


$$\text{R} = \text{H, Alk, CHO}; \text{R}^1 = \text{H} [84, 85]$$
$$R = \text{AlkCO}_2(\text{CH}_2)_3; R^1 = \text{Alk} \quad [86]$$

$$R = H, Alk,$$
Ph; R¹ = H, Hal, Alk, Alkoxy, CF₃

X = Cl, Br; n = 1, 2, 4, 6

Успешно алкилированы также и бензимидазолы [92].

Ряд имидазолилвиниловых эфиров получен алкилированием 2,4-дихлорфенацилимидазолов в условиях МФК [93]:

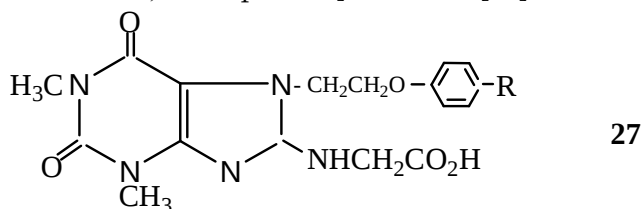

$$\text{R} = \text{H, HO}_2; \text{n} = 1$$

R = Hal, Alk, Alkoxy; n = 1-3

Ar = Ph, 2,4-Cl₂Ph, Naph;

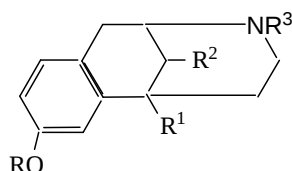
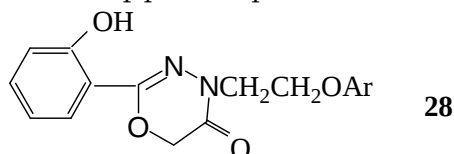
$$R^1 = H, Alk, Aralk; R^2 = Aralk, Aroxyalk$$

Получены другие сложные производные имидазолов: N-[(7-арилалкил- и N[(7-арилоксиалкил)-8-теофиллил]-глицины [94]:



$R = H, Cl, CH_3$;

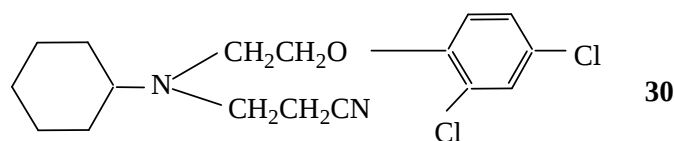
Алкилированием 1,3,4-оксадиазинов получены арилоксиэтоксадиазины 28 [95], а бензоморфанов – физиологически активные соединения 29 [96]:



$R = H, \text{Acy}, \text{Alk}; R^1, R^2 = \text{Alk}$

$R = \text{Aroxyetyl}, \text{Aralkyloxyetyl}$

Исходя из соответствующего цианоэтиламина и 2,4-дихлорфеноксиэтилбромида получен N-цианоэтил-N-циклогексил-N-(2,4-дихлорфеноксиэтил)амин 30 [97]:



Алкилирование третичных аминов. Взаимодействием третичных аминов арилоксигалогенидами получены соответствующие четвертичные аммониевые соли и изучены свойства большинства из них [10, 98, 99].

$R_3 = r t_3$.

Большинство ЧАС образуется с невысокими выходами из-за параллельно протекающей реакции. Выход растет при применении избытка амина.

С целью определить зависимость между структурой аминоэфиров и их физиологической активностью получена серия третичных арилоксиэтиламинов 33 и соответствующих хлористоводородных солей 34 [6, 76]:

$ArOCH_2CH_2NR^1R^2$ **33**

$Ar = Ph$, замещ. Ph , $Naph$;

$NR^1R^2 = NEt_2$, пирролидино, морфолино, пиперидино

Предложены способы получения ЧАС с антигельментной активностью и, в частности, препарата нафтамон (алькопар) [2, 12]:

$ROCH_2CH_2N^+Me_2 R^1Hal^-$ **35**

$R = Ph, HalC_6H_5, Naph, HalNaph$;

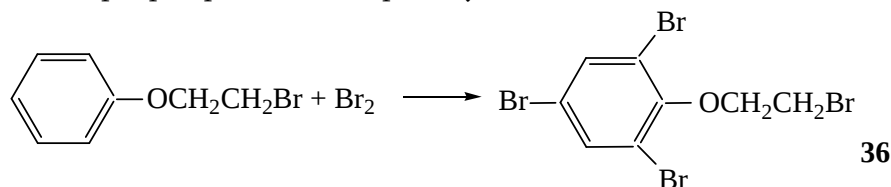
$R^1 = CH_2C_6H_5, 2,4-Cl_2C_6H_3OCH_2$

Получены феноксиэтилпроизводные циклоаминоборанов [100].

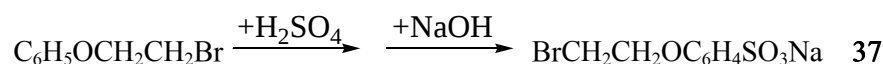
Из большого числа химических реакций с фосфорорганическими соединениями отметим работы по взаимодействию феноксиэтилбромида с триэтилфосфитом [101] и трифенилфосфином [102].

Реакции по ароматическому ядру эфиров. Реакций с участием ароматического фрагмента арилоксиалкилгалогенидов известно мало. Из реакций электрофильного замещения следует отметить реакции галогенирования, сульфирования и циклизации.

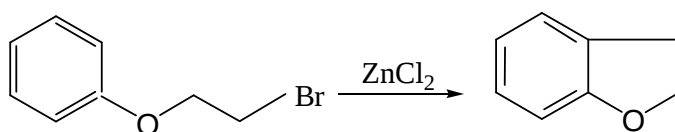
Известно, что галогенирование фениловых эфиров проходит довольно гладко и с высоким выходом с применением как хлорирующих [103], так и бромлирующих агентов [104]. Бромирование феноксиэтилбромида в ароматическое кольцо приводит к 2,4,6- трибромфеноксиэтилбромиду [105]:



Сульфирование феноксиэтилбромида непосредственно серной кислотой проходит также легко. Описаны сульфирование феноксиэтилбромида и дальнейшие превращения продукта [3]:



Известен один пример реакции Фриделя-Крафтса с арилоксиэтилгалогенидами [106]. Показано, что феноксиэтилбромид в присутствии ZnCl_2 или смеси $\text{ZnCl}_2 + \text{AlCl}_3$ циклизуется в дигидробензофуран:



Практическое применение. Известно широкое практическое применение арилоксиэтилгалогенидов в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. Отметим, что производные арилоксиэтилгалогенидов – виниловые эфиры **5** могут служить мономерами для получения высокомолекулярных соединений [1, 3, 41-44].

Исследования физиологической активности показали, что хромоны **7**, имидазолилалкилизотиомочевина **10**, пиперидиниламиноимидазолы **19** и фенилоксиалкилимидазолы **25** являются эффективными антиаллергическими средствами [48, 57, 80, 90, 92]. Кроме того, соединения **10** могут применяться как ингибиторы желудочной секреции и воспаления желудка [57]. Бензимидазолы [92] обладают антигистаминными свойствами.

Гидрохлориды α - и β - нафтоксиэтилхлоридов проявляют местное анестезирующее действие [22], а арилоксиалкиламинобензойные кислоты и их

этиловые эфиры **2** являются эффективными пищевыми добавками, снижающими уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови [17]. 2-(3-Метокси--4,6-дихлор-фенокси)этиламин обладает свойством резко повышать температуру тела у теплокровных [7]. В работе [13] описаны вещества, обладающие умеренной овуляционной способностью. Производные циклопропиламина **14** и пиперидиноамидов **33**, пиперидиноспиробициклические соединения **22** и феноксиалкилпиперазины **24** проявляют гипотензивные свойства [16, 77, 83, 85], а производные хиназолинов [107] и спиробензоксазинпиперидинов [108] – антигипертензивными свойствами.

Из сосудорасширяющих средств следует отметить дифенилалкиламины **15**, указанные в работах [11, 70].

Производные пиперидинил- и пиридинилиндролов **20** [81] могут служить препаратами для лечения мигрени и соответствующих нарушений.

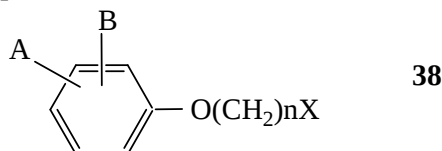
Венгерскими учеными проведено исследование по выяснению зависимости фармакологических свойств вещества от структуры [6, 20, 76]. Объекты исследования – третичные амины и четвертичные аммониевые соединения, образованные феноксиалкилированием пиперидина, пирролидина, морфолина и диэтиламина, оказались физиологически активными соединениями, причем в то время как третичные амины проявляют адреноблокирующую активность, четвертичные соли могут служить в качестве эффективных ганглиоблокаторов [6, 76]. Адренолитическими свойствами обладают также оксадиазоспиродеканы **21** и феноксиалкилпиперазины **24** [82, 85]. Производные алкилированных аминоканов **15** обладают антиконвульсантной активностью в максимальном шоковом состоянии [68], а ряд аминов **15** и пиперидиноспиробициклические соединения **22** – антиаритмическими свойствами [71, 83]. Кроме того, арилоксиалкилнорпетидин **18** и пиперидиноспиробициклические соединения **22** обладают высокой анальгетической активностью [79, 83]. Вещества **22** наделены большим набором фармакологических свойств: кроме указанных выше, еще и автономной нервно-ингибирующей активностью и соответственно свойствами эффективных антидепрессантов [83].

Антидепрессантами могут служить также арилоксиалкилимидазолы **25** [89, 91], феноксиалкилпиперазины **24** [85] и, особенно, индолилалкиламины **16** [73], а также триазолонны [109], улучшенные антидепрессанты с минимальными побочными эффектами – триазолонны [110], ариламины [111] и тиadiaзолы [112]. Последние [112] могут также служить препаратами против болезни Альцгеймера, а при тяжелых формах этой болезни, причиняющих сильные боли и вызывающих глаукому, весьма эффективны тиadiaзолилабициклические соединения [113]. К физиологически активным соединениям относятся алкилбензоморфаны **29**, обладающие свойствами анальгетиков, противокашлевых средств, антидепрессантов ЦНС и противодиабетических средств [96]. Не менее активны и ЧАС **32**, многие из которых являются

бактерицидами, бактериостатами и фунгицидами [99], а также сложные эфиры бензойных кислот **8** [49], арилксиэтилбензтиазолы **11** [58] и аминоксифы **32** [99], которые проявляют свойства бактерицидов и фунгицидов. Аминоксифы **32** [99] и пиридиндиамины проявляют также бактериостатические свойства. Следует отметить, что арилоксиэтоксадиазины **28** являются психотропными средствами [95].

Бензотиазепины проявляют мочегонное и антигипертензивное свойства, а также свойства препаратов, помогающих при сердечной недостаточности, отеках, ишемии сердца, циррозе печени и почечных болезнях [114]. Антигельментной активностью обладают четвертичные соли α -арилоксиэтилбензиламмония **35** [2, 12]; даже предложен промышленный способ получения препарата нафтамон (алькопар) [2].

Благодаря высокой биологической активности продукты, алкилированные арилоксиэтилгалогенидами, имеют особое значение для сельского хозяйства. Одна из первых работ относится к 1954 г. В ней водно-масляные эмульсии феноксиэтилхлорида применялись для гербицидных композиций [115]. Из серии гербицидов следует также отметить арилоксиэтиламины и их производные [31]; комплексы ди- и трихлорфеноксиэтилбромидов с уротропином **7** [32-35]; производные маленового эфира, из которого получены структурные аналоги гербицидов **6** [46]; тиокарбаматы **12**, применяемые против сорняков рисовых полей [59]; производные циклоалкиламина **30**, применяемые как альгициды [97]. Соединения **4**, кроме того, являются бактерицидами и фунгицидами [32]. Изучена фунгицидная активность большого числа арилксиэтилгалогенидов [116]. Ею обладают эфиры акриловой кислоты **9** [51], тиофосфаты **13** [60], производные имидазола [62]. Дифениловые эфиры [37] являются инсектицидами, а композиции на основе производных феноксиалкилгалогенидов являются нематоцидами и эффективны против томатных нематод [117]:



A = H, 2-, 3-, 4-Me, -OMe, -NO₂, -Cl, -Br, -CN;

B = H, 4-Me, -Cl; X = Cl, Br; n = 1-4.

Нематоциды **38** эффективны как при подаче в почву, так и в виде аэрозоли.

И наконец, отметим применение феноксиэтилхлорида как растворителя при декарбоксилировании дикарбоновых кислот [118].

**ԱՐԻՆՈՔՍԻԵԹԻԼԶԱԼՈՔԵՆԻՆԵՐ:
ՍԻՆԹԵԶ, ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՁԵՎԱՓՈՒՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՎ ԿԻՐԱՌՈՒԹՅՈՒՆ**

Վ. Վ. ԴՈՎԼԱԹՅԱՆ, Ս. Լ. ՊԱՌԱՎՅԱՆ, Ֆ. Վ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Տ. Լ. ԶԻՎԱՆՇԻՐՅԱՆ

Արիլօքսիէթիլհալոգենիդները օգտագործվում են օրգանական սինթեզում և արդյունաբերության ու գյուղատնտեսության տարբեր բնագավառներում կիրառվող բազմաբնույթ նյութերի ստացման համար: Այդ միացություններում եթերային թթվածնի և արոմատիկ համակարգի առկայությամբ են պայմանավորված նրա մի շարք արժեքավոր հատկությունները, ինչը թույլ է տալիս օգտագործել նրանց որպես էլային ու միջանկյալ նյութեր փոքր և մեծ քիմիայում: Շնորհիվ բարձր կենսաբանական ակտիվության՝ այդ միացությունները կարող են հաջողությամբ կիրառվել գյուղատնտեսության մեջ որպես պեստիցիդներ, իսկ բժշկության մեջ՝ որպես դեղորայքային և անասնաբուժական միջոցներ:

Արիլօքսիէթիլհալոգենիդները նշանակալի տեղ ունեն նաև այն միացությունների շարքում, որոնք մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում գիտական հետազոտությունների համար: Ալկիլհալոգենային և արոմատիկ խմբերի համակցությունը այդ միացություններին տալիս է սինթետիկ մեծ հնարավորություն: Չնայած նրանց ֆունկցիոնալ խմբերի միջև առկա փոխադարձ ազդեցությանը՝ ուժեղ մրցակցության բացակայությունը այդ միացություններին միակողմանի ռեակցիաների հնարավորություն է տալիս. մի դեպքում մի ֆունկցիոնալ խմբի հաշվին, մյուս դեպքում՝ մյուս:

Ակնարկը ընդգրկում է արիլօքսիէթիլհալոգենիդներին նվիրված XX դարի սկզբների առաջին հրատարակություններից մինչև մեր օրերը ընկած ժամանակահատվածը: Գրականության մեջ արիլօքսիէթիլհալոգենիդների մասին ամփոփիչ աշխատանքների առկա չլինելը թույլ է տալիս ներկա ակնարկով լրացնել նշված բացը:

**ARYLOXYETHYLHALIDES.
SYNTHESIS, CHEMICAL TRANSFORMATIONS AND PRACTICAL USE**

V. V. DOVLATYAN, S. L. PARAVYAN, F. V. AVETISYAN and T. L. JIVANSHIRYAN

Aryloxyethylhalides are widely used with the aim of producing various materials, applied in the organic synthesis, as well as in different industrial and agricultural fields. The presence of etheric oxygen and aromatic system gives a number of valuable qualities to these compounds, making them useful as initial and intermediate agents of the minor and major chemistry. Owing to the strong biologically and physiologically active qualities of these products their application in agriculture (pesticides) and medicine (pharmaceutical preparation, medicinal and veterinary agents) is unrestricted. In the practical aspect the bifunctional compounds with aryloxyalkyl group are rather important.

Aryloxyethylhalides also have their significant place in the row of compounds that are of interest for scientific research. The combination of alkylhalogenide and aromatic groups gives these substances rich synthetic potential as of alkylhalogenide, and of arenes. In addition, though these functional groups have reciprocal impact, but the absence of strong competition allows to conduct one stage of the reaction with one group, and the second stage – with another.

This review embraces the time period from the first publications of the beginning of the 20th century till nowadays. There are no resumptive works on aryloxyethylhalides and the given review has the aim of making up for the deficiency.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Wohl A., Berthold E* // *Ber.*, 1910, b. 43, s. 2175.
- [2] *Бехли А.Ф., Брауде М.Б.* // *Мед. пром. СССР*, 1962, т.16, с.7.
- [3] Пат. P.1,228,861 (1960) Франции // *С.А.*, 1961, v. 55, №P24682d.
- [4] *Julia M., Tchernoff G.* // *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1956, p.181.
- [5] *Berry E., Lee H., Miller E., Spessard D.R.* // *J. Sci. Labs., Denison Univ.*, 1958, v.44, p.128. // *С.А.*, 1958, v. 52, №20002с.
- [6] *Foldeak S., Czombos J., Matkovics B. Porszasz J.* // *Acta Univ. Szeged., Acta Phys. Chem.*, 1963, v.9, p.134. // *С.А.*, 1964, v. 61, №11964h.
- [7] *Julia M., De Rosnay J.* // *Chem. Ther.*, 1969, v. 4, №5, p.334 // *С.А.*, 1970, v. 72, №89925n.
- [8] *Schlesinger A. H., Mowry D.T.* // *J.Am. Chem. Soc.*, 1954, v.76, p.585.
- [9] *Омаров Ш.М., Гаджиев Г.Ю., Алекперов Р.Г.* // *Уч.зап. Азерб. гос. унив.*; *Сер. хим. наук*, 1966, №4, с. 82 // *С.А.*, 1968, v. 69, №86523g. *Ахмедов Ш.Т., Омаров Ш.М., Гаджиев Г.Ю., Кулибеков М.Р.* // *Уч. зап. Азерб. с-х. института, Сер. вет.*, 1967, №1, с.17 // *РЖХ*, 1968, 19Ж198. *Ахмедов Ш.Т., Гаджиев Г.Ю., Омаров Ш.М., Аскеров А.А.* // *Уч.зап. Азерб. ун-та, Сер. хим. наук*, 1968, №3, с. 59 // *РЖХ*, 1969, №11Н604.
- [10] *Goldfarb A.R.* // *J.Am. Chem. Soc.*, 1941, v. 63, p. 2280.
- [11] Пат. Japan. Kokai, 75 82,043 (1975) Япония // *С.А.*, 1975, v.83, №P205923p.
- [12] *Брауде М.Б., Бехли А.Ф., Кротов А.И.* // *Мед.пром. СССР*, 1964, №6, с.20.
- [13] *Ishida Sh., Yamada O., Ida M.* // *Agr. Biol.Chem.(Tokyo)*, 1967, v.31, № 6, p. 651 // *С.А.*, 1968, v.68, №29370k.
- [14] *Klossterziel J.H.* // *Synthesis*, 1975, №7, p.451.
- [15] *Довлатян В.В., Аветисян Ф.В., Папоян Т.З., Геворкян Р.А., Киноян Ф.С.* // *Хим.ж. Армении*, 2001, т.54, №3-4, с. 85.
- [16] *Lilly Eli*, Пат. 1,481,052 (1967) Франции // *С.А.*, 1968, v.69, №P18840h.
- [17] *Albright J.D., Miner T.G., Shepherd R.G.*, Пат. Ger. Offen. 2.654.646 (1977) Германии // *С.А.*, 1977, v.87, №P134695k.
- [18] *Kirkner W.R.* // *J.Am.Chem. Soc.*, 1926, v.48, p.2745 // *С.А.*, 1926, v.20, №36877.
- [19] Пат. Jpn. Kokai Tokyo Koho 81 59,724 (1981) Япония // *С.А.*, v.95, №P132471a.
- [20] *Foldeak S., Czombos J., Matkovics B., Porszasz J.* // *Akta Pharm. Hung.*, 1963, v.33, №4, p. 157.
- [21] *Unlenbroek J.H., Koopmans M.J., Huisman H.O., Roeda F., Den Hartog H.* // *Rec.trav.chem.*, 1957, v.76, p. 129.
- [22] *Clemo Geo R., Perkin Wm. H.* // *J.Chem.Soc*, 1922, v.121, p. 642.
- [23] *Pomilio A.B., Tettamanzi M.C., Romanelli G.P., Autino J.C., Vitale A.A.* // *Magn.Reson.Chem.*, 1996, v. 34, №2, p.165 // *С.А.*, 1996, v. 124, №288631f.
- [24] *Romanelli G.P., Autino J.C., Vitale A.A., Pomilio A.B.* // *Eur. Mass Spectrom.*, 1995, v.1, №3, p. 275.
- [25] *Grignard B.* // *Compt. rend.*, 1904, v.138, p.1048.
- [26] *Gordon M.* // *J. Chem. Soc.*, 1951, p.1931.
- [27] *Kharasch M.S., Stampa G., Nudenberg W.* // *J.Org.Chem.* 1953, v.18, p. 755.
- [28] *Dean P.M., Berchet G.* // *J.Am. Chem. Soc.*, 1930, v. 52, p. 2823.
- [29] *Malkiel S., Mason J. P.* // *J.Org.Chem.*, 1943, v. 8, p.199.

- [30] *Jacobs W. A., Heidelberger M.* // J.Biol.Chem., 1915, v. 21, p. 439.
- [31] *Mikulski J., Eckstein Z., Urbanski T.* // Roczniki Chem., 1958, v.32, p. 661.
- [32] *Pierce J.K.*, Пат. U.S. 4, 085, 281 (1978), США // С.А., 1978, v.89, №P109604р.
- [33] *Довлатян В.В., Аветисян Ф.В., Гарибян Р.А., Сенекеримян Я.А., Аветисян А.Р., Довлатян М.В., Айвазян С.А., Авагян Г.В., Тер-Григорян А.Дж.*, Пат.23 (1995) Армения // Бюлл."Пром. собств.", 1995, №1.
- [34] *Довлатян В.В., Аветисян Ф.В., Гарибян Р.А., Сенекеримян Я.А., Аветян А.Р., Довлатян М.В., Айвазян С.А., Тер-Григорян А.Дж.*, Пат. 232 (1996) Армения // Бюлл."Пром.собств." 1996, №1.
- [35] *Довлатян В.В., Аветисян Ф.В., Геворкян Р.А.*//Тезисы IV респ. конференции по химии, Ереван, Армения, 1988, с.12.
- [36] *Bost R. W., Starnes P.K., Wood E.L.* // J.Am.Chem. Soc., 1951, v. 73, p.1968.
- [37] *Karrer F.* Пат. Ger. Offen 2, 520, 145 (1975) Германия // С.А., 1976, v.84, №P43615f. *Karrer F.* Пат. Ger. Offen 2, 520, 177 (1975) Германия // С.А., 1976, v.84, №P58912z.
- [38] *Bohme H., Sell K.* // Chem. Ber., 1948, b.81, s.123.
- [39] *Воронов М.Г., Козурев В.Г., Шостаковский С.М., Банникова О.Б.* А.с. 670, 559 (1979) СССР // Б.И., 1979, №24, с.76.
- [40] *Бабаян А.Т., Торосян Г.О., Паравян С.Л.* А.с. 1035020 (1983) СССР // Б.И., 1983, №30.
- [41] *Klamann D., Bertsch H.* // Chem.Ber., 1955, b.88, s.1226.
- [42] *Kochi J.K., Singlaton D.M., Andrews L.J.* // Tetrahedron, 1968, v.24, №8, p.3503.
- [43] *Шостаковский С.М., Козурев В.Г., Ильина Г.И., Банникова О.Б.* // ЖПХ, 1977, т. 50, №2, с. 463.
- [44] *Misuno Kazuhiko, Kimura Yoshikazu, Otsuji Yoshio* // Synthesis, 1979, №9, p. 688.
- [45] *Shinoda Kiyonori, Yasuda Kensei* // Toyama Kogyo Koto Semmon Gakko Kiyo, 1982, v.16, №1, p. 39 // С.А., 1982, v.97, №91314х.
- [46] *Strube M., Jeschkeit H.* // Wiss. Beitr.-Martin-Luther-Univ. Halle-Wittenberg, 1979, №4, s.73 (G.D.R.).
- [47] *Мамедов Ш., Мамедова А.Р., Аванесян М.А.* // ЖОХ, 1963, т.33, №4, с. 1451.
- [48] Пат. Japan. Kokai 74 05, 972, (1974) Япония // С.А., 1974, v.81, №P63491d.
- [49] *Shridhar D.R., Sastry C.V. Reddy* // J. Indian Chem.Soc., 1979, v. 56, № 1, p.74.
- [50] *Вахитова В.В., Максудов Н.Х., Алимов Е.* // Докл. АН Узб. ССР, 1975, №12, с. 31.
- [51] *Wang Znonng-Wen, Li Shu-Zheng* // Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao, 1999, 20 (8), 1248 // С.А., 1999, v. 131, №286242a.
- [52] *Довлатян В.В., Элиазян К.А., Пивазян В.А., Енгоян А.П.* // ХГС, 2003, №9, с.1409.
- [53] *Довлатян В.В., Гомкцян Г.А., Оганесян М.Т., Хачатрян А.А., Енгоян А.П.* // Арм.хим. ж., 2003, т.56, №4, с.75.
- [54] *Назаров Ш.И., Ахмедов Ш.Т., Кулиев А.Б.* // Уч.зап.Азерб. ун-т. Сер.хим.н., 1975, №3-4, с.73.
- [55] *Довлатян В.В., Аветисян Ф.В., Папоян Т.З., Дживанширян Т.Л., Енгоян А.П.* // ДНАН Армении, 2001, т.101, №2, с.146.
- [56] *Довлатян В.В., Аветисян Ф.В., Дживанширян Т.Л., Довлатян М.В., Арутюнян С.В.* // Пат 1323 (2003) Армения // Бюлл. "Пром. собств", 2003, №4, с. 8.

- [57] *Black J.W., Durant G.J., Emmett J.C., Ganellin C.R.*, Пат. 3, 881, 015 (1975) США // С.А., 1976, v.84, №P59456r.
- [58] *Алимов Е., Искандаров С.И.* // Депозитные документы, 1975, ВИНТИ 74-76.
- [59] Пат. Japan Kokai 77, 125, 136 (1977) Япония // С.А., 1978, v. 88, №P50677p.
- [60] Пат. 73 11, 941 (1973) Япония // С.А., 1974, v. 80, №P129236n.
- [61] *v.Braun J., Lotz R., Warne K.C., Pinkernelle W., Rohland W., Pohl A., Dengel F., Arnold H.* // Ber., 1937, b. 70B., s. 979.
- [62] *Brookes R.F., Gordon D.H., Harms A.F., Weighton D.M., Wells W.H.* Пат. 491, 880 (1978) Австралия // С.А., 1978, v. 89, №P163572q.
- [63] Пат. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 67, 077(1980) Япония // С.А., 1980, v. 93, № P151651j.
- [64] *Autino J.C., Bruzzzone L., Ancinas H.A.* // An. Quim. Int.Ed. 1998, v. 94, №4/5, p. 292 // С.А., 1999, v. 131, №144336k.
- [65] *Амазаспян Г.С., Амбарцумян Э.Н. Довлатян В.В.* // Арм. хим. ж., 1990, т. 43, №10, с. 668.
- [66] *Амазаспян Г.С.* // Автореф. дисс. "Синтез и превращения функционально замещенных цианамидов и их родственных соединений" канд. хим. наук, Ереван, ИОХ НАН РА, 1992.
- [67] *Довлатян В.В., Аветисян Ф.В., Мецбурян Дж.А., Гарибян Р.А., Айвазян С.А., Довлатян М.В.* Пат. 676 (1999) Армения // Бюлл."Пром. собств", 1999, №4.
- [68] *Marona H., Antkiewicz-Michaluk L.* // Acta Pol. Pharm., 1998, v. 55, №6, p. 487.
- [69] *Allewelt A.L., Day A.R.* // J. Org. Chem., 1941, v. 6, p. 384.
- [70] Пат. 72 05, 935. (1972) Япония // С.А., 1972, v.76, №P140159c.
- [71] *Papp G., Varro A., Patfalusi M.* Заявка PCT Int Appl WO 99 29, 655 (1999) Европа // С.А., 1999, v. 131, №P44657x.
- [72] *Mewshaw R.E., Zhou D.*, Заявка PCT Int. Appl. WO 99 51, 575 (1999) Европа // С.А., 1999, v. 131, №P286400a.
- [73] *Matao Watanabe.* Пат. P.172, 880 (1946) Япония // С.А., 1949, v. 43, 1P7960c.
- [74] *Gump Wm.S., Nikawitz E.J.*, Пат. P 674, 072 (1952) Великобритания // С.А., 1954, v. 48, 1722h.
- [75] *Дяукшас В.К., Дембискене И.А.* // ЖВХО им. Д.И. Менделеева, 1969, т. 14, №1, с.119.
- [76] *Foldeak S., Czombos J., Matkovics B., Porszasz J.* // Acta Pharm. Hung., 1963, v. 33, 14, p.157 // С.А., 1964, v. 60, №13221d.
- [77] *Vincent M., Remond G., Laubie M.* Пат. Ger. Offen. 2, 551, 235 (1976) Германия // С.А., 1976, v. 85, №P46420v.
- [78] *Lacko I., Devinsky F., Krasnec L.* Пат. CS 200, 147 (1982) Чехословакия // С.А., 1983, v. 99, №P38376j.
- [79] *Frearson P.M., Stern E.S.* // J.Chem.Soc., 1958, p. 3065.
- [80] *Janssens F., Stokbroekx R., Torremans J., Luysckx M.* Заявка Eur. Pat. Appl. 5, 318 // С.А., 1980, v. 92, №215439k.
- [81] *Audia J.E.* Заявка Eur. Pat. Appl. EP 714, 894 // С.А., 1996, v.125, №11, №P142553f.
- [82] *Maillard J., Langlois M., Vo Van Tri, Morin R., Benharkate M., Ple P.* // Eur.J.Med. Chem., Chem. Ther., 1974, v. 9, №2, p.128 // С.А., 1974, v. 81, №105368b.

- [83] Пат. Japan. Kokai 78 68, 784 (1978) Япония // С.А., 1978, v. 89, №P129425j.
- [84] *Zikolova Sv., Naumova M.* // Tr. Nauchnoizslad. Khim.-Farm. Inst., 1972, v. 8, p. 41 // С.А., 1973, v. 78, №147906u.
- [85] *Ratouis R., Boissier J.R., Dumont C.* // J.Med.Chem., 1965, v. 8, №2, p. 271.
- [86] *Felfoldi K., Molnar A., Apjok J., Czombos J., Notheisz F., Karpati E.* // Acta Phys.Chem., 1982, v. 28, №3-4, p. 225.
- [87] *Temple D.L.*, Пат. 1, 095, 906 (1981) Канада // С.А., 1981, v. 95, №P115607g.
- [88] *Roth B., Rauckman B.S.* Заявка Eur. Pat. Appl. EP 54, 756 (1982) Европа // С.А., 1982, v. 97, №P182451f.
- [89] *Salerno L., Vanella A.* // Pharm. Pharmacol. Commun. 1999, v. 5, №8, p. 491 // С.А., 1999, v. 131, №346156n.
- [90] *Osawa Yoshio, Ueno Koitiro.* Пат. 3, 759, 946 (1973) США // С.А., 1974, v. 80, №P14928x.
- [91] *Baggaley K.H.* Заявка Eur. Pat. Appl. EP 49, 060 (1982) Европа // С.А., 1982, v. 97, №P72361u.
- [92] Заявка Eur. Pat. Appl. EP 79, 545 (1983) Европа // С.А., 1983, v. 99, №P139971e.
- [93] *Zirngible L., Thiele K.* Заявка PCT Int. Appl. WO 82 02, 552 (1982) Европа // С.А., 1982, v. 97, №P198203n.
- [94] *Drabczynska A., Karolak-Wojciechowska J., Kiec-Kononowicz K.* // Pol. J.Chem., 1999, v. 73, №5, p. 783. Polish Chem. Soc. // С.А., 1999, v. 131, №59115t.
- [95] *Sicardi S.M., Lamdan S., Gaozza C.H.* // J. Pharm. Sci, 1974, v. 63, p. 8, p. 1336.
- [96] Пат. Japan. Kokai 76 04, 176 (1976) Япония // С.А., 1976, v. 85, p. P5935y.
- [97] *Richter S.B., Levin A.A.* Пат. 3, 808, 257 (1974) США // С.А., 1974, v. 81, №P3565w.
- [98] *Gautier J.A., Renault J., Rabiant J.* // Bull. soc. chim. France, 1957, p. 1014.
- [99] *Loncin M.* Пат. 1, 582, 774 (1981) Великобритания // С.А., 1981, v. 95, №P115025r.
- [100] *Mancilla T., Carrillo L., De La Paz Reducindo M.* // Polyhedron, 1996, v. 15, №21, p. 3777.
- [101] *Михайлова Н.* // Уч. зап. Казан. гос. унив., 1941, т. 101, №3, Сб. студ. работ, №2, с. 58.
- [102] *Schweizer E.E., Bach R.D.* // J. Org.Chem., 1964, v. 29, №7, p. 1746.
- [103] *Autenzieth W., Muhlinghaus P.* // Ber., 1906, b. 39, s. 4098.
- [104] *Baddeley I.G., Smith N.H.P., Vickars M.A.* // J.Chem. Soc., 1956, p. 2455.
- [105] *Birosele D.M., Dimatiga R.S., Sanz A.A.* // Nat. Appl. Sci. Bull, 1963, v. 18, №2, p. 129 // С.А., 1964, v. 61, 1600h.
- [106] *Караулова Е.Н., Гальперн Г.Д.* // Бюлл. Акад. наук СССР, Отд.хим.наук, 1955, с. 865.
- [107] *Караулова Е.Н., Гальперн Г.Д.* // Изв. АН СССР, Отд. хим. наук, 1955, с. 949.
- [108] *Campbell S.F., Danilewicz J.C., Creengrass C.W.* Пат. 4, 237, 138 (1980) США // С.А., 1981, v. 94, №P156961r.
- [109] *Clark R.D., Caroon J.M., Kluge A.F., Repke D.B., Roszkowski A.P., Strosberg A.M., Baker S., Bitter S.M., Okada M.D.* // J.Med.Chem., 1983, v. 26, №5, p. 657.
- [110] *Temple D.L.Jr., Lobeck W.G.Jr.* Пат. US 4, 338, 317 (1982) США // С.А., 1982, v. 97, №P182432a.
- [111] *Temple D.L.Jr., Lobeck W.G.Jr.* Пат. US 4, 386, 091 (1983) США // С.А., 1983, v. 99, №P105259p.

- [112] *Boettcher H., Devant R., Creiner H., Bartoszyk G., Berthelon J.-J., Noblet M., Zeiller J.-J., Brunet M.* Заявка Eur. Pat. Appl. EP 707, 007 (1996) Европа // C.A., 1996, v. 125, №P58325a.
- [113] *Alt C.A., Merritt L., Mitch Ch.H., Rhodes G.A., Robey R.L., VanMeter E.E., Ward J.S.* Заявка Eur. Pat. Appl. EP 709, 381 (1996) Европа // C.A., 1996, v.125, №P86647a.
- [114] *Sauerberg P., Olesen P.H.* Пат. US 5, 527, 813 (1996) США // C.A., 1996, v. 125, №P167989г.
- [115] *Wechter W.J., Murray D.E., Kantoci D.* Заявка PCT Int. Appl. WO 96 02, 522 (1996) Европа // C.A., 1996, v.125, №P33696j.
- [116] *Schlesinger A.H.* Пат. P.2, 676, 888 (1954) США // C.A., 1954, v. 48, №9011b.
- [117] *Tibor Zsolnai* // Biochem. Pharmacol., 1960, v. 5, p. 1.
- [118] *Clayton J., Peacock F.C.* Пат. 69 08, 464 (1971) ЮАР // C.A., 1972, v. 77, №P15624v.
- [119] *Clark L. W.* // J. Phys.Chem., 1961, v. 65, p. 2271.