

А. С. Фисюк, Ю. Г. Бундель

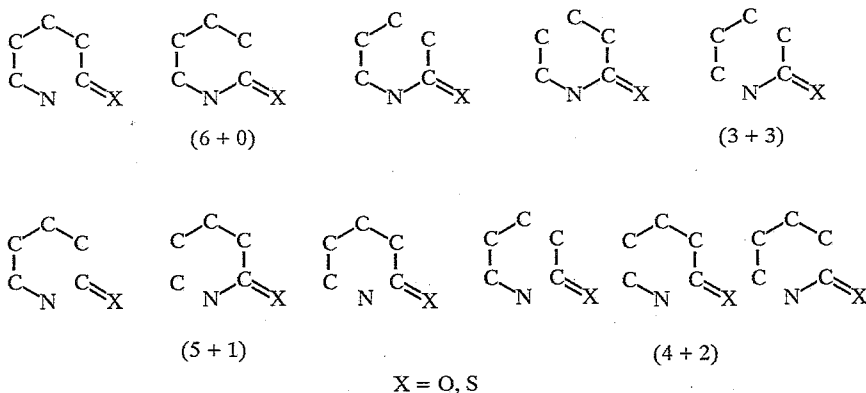
5,6-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ОНЫ И -ТИОНЫ

(ОБЗОР)

Обобщены данные по методам получения и биологической активности 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов.

Начало развития химии 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов относится к концу прошлого века, когда были получены первые представители этого класса соединений. В последние годы отмечается заметное увеличение интереса к химии 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов. Это связано в равной мере как с их использованием в качестве синтонов для получения более сложных соединений, в том числе природного происхождения, так и с их собственной биологической активностью. Несмотря на большой объем информации по химии и биологической активности 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов, до настоящего времени не опубликовано ни одной обзорной работы, в которой эти сведения подвергались бы систематическому анализу. В настоящем обзоре обобщены разрозненные данные по методам получения и биологической активности 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов, опубликованные до середины 1997 года. 3- и 4-Гидрокси-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны, существующие в таутомерном равновесии с 2,3- и 2,4-пиперидиндиоами, а также их сернистые аналоги в данном обзоре не рассматриваются.

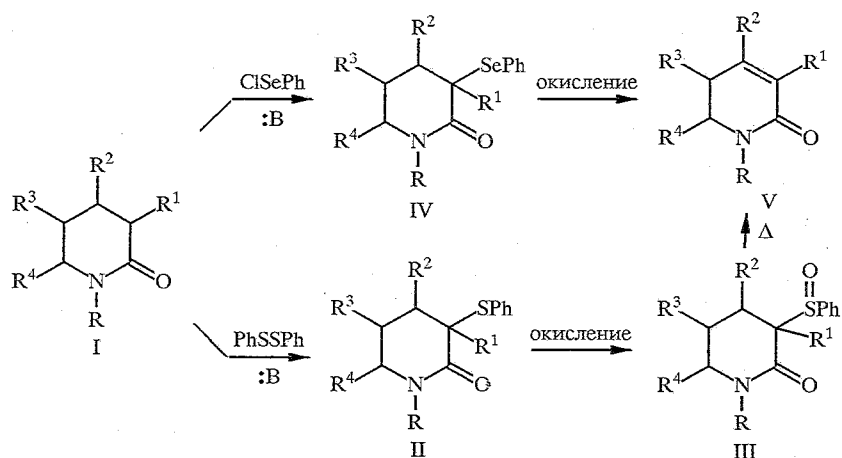
Способы получения обсуждаемых соединений мы разделили на типы, соответствующие числу атомов исходных фрагментов, входящих в состав будущего ядра. Получение 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов из производных пиперидина и других гетероциклов мы выделили в отдельный раздел.



1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 5,6-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ И -ТИОНОВ

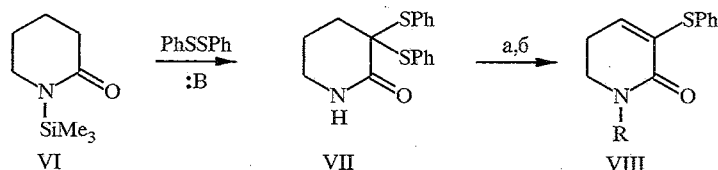
1.1. Синтез 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онон, -тионов из производных пиперидина и других гетероциклов

Наиболее распространенным методом синтеза 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онон является дегидрирование δ -валеролактамов I. δ -Валеролактамы I в реакции с дифенилдисульфидом [1, 2] или фенилселенилхлоридом [3—11] в присутствии оснований образуют пиперидоны II и IV. Окисление сульфидов II *m*-хлорпербензойной кислотой, метапериодатом натрия или N,N,N-триметилбензиламмонийметапериодатом приводит к образованию сульфоксидов III, которые при нагревании в толуоле или бензоле в присутствии карбоната кальция превращаются в 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онон V. Сульфид II ($R^1 = H$) может быть проалкилирован по положению 3 и лишь затем превращен в дигидропиридон V [12]. Селениды IV в процессе окисления перекисью водорода или *m*-хлорпербензойной кислотой сразу же образуют пиперидоны V. Выходы соединений V составляют 80...90%.



$:B = NaH, LiN(i-Pr)_2, KN(SiMe_3)_2$; $R = Alk, CO_2Alk, CH_2OMe, CH_2CH_2OBn, Ts, p-O_2NC_6H_4, Bn$; $R^1 = H, Alk, CO_2Alk$; $R^2 = H, Ph$; $R^3 = H, Alk$; $R^4 = H, Alk$

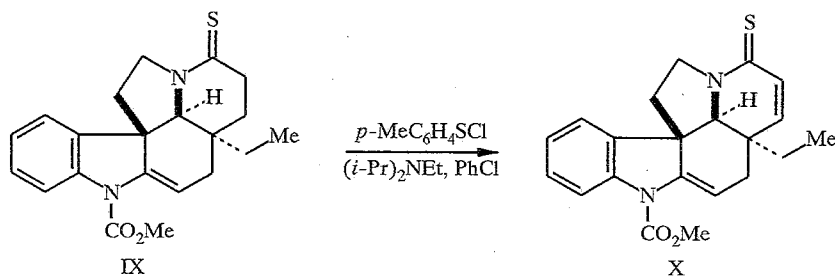
Взаимодействие соединения VI с избытком дифенилдисульфида приводит к дисульфиду VII, который аналогично сульфиду II может быть превращен в дигидропиридон VIII [13].



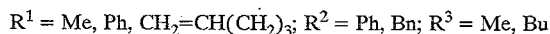
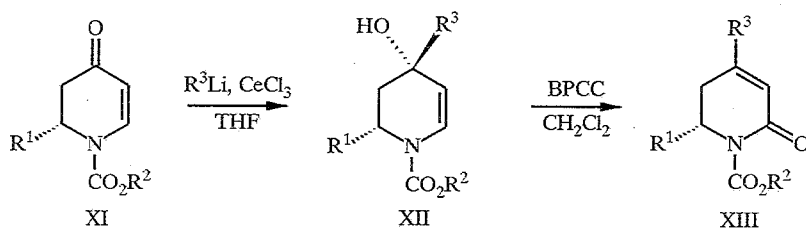
a $LiBu$ или $KN(SiMe_3)_2, RCl, THF, -78^\circ C$; б 1. $m-ClC_6H_4CO_3H$, $2. C_6H_6$, кипячение; $R = PhSO_2, COOAlk$

Дегидрирование пиперидин-2-тионов можно провести в одну стадию. Авторами работы [14] нагреванием соединения IX в хлорбензоле в присутствии *n*-толуолсульфинилхлорида с диизопропилэтиламинон был

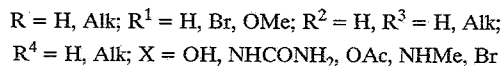
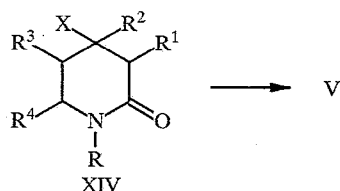
получен 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тион X с выходом 86%. 5,6-Дигидропиридин-2(1H)-тионы могут быть получены также осернением 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов реагентом Лоуссона [15] или P₂S₅ [16].



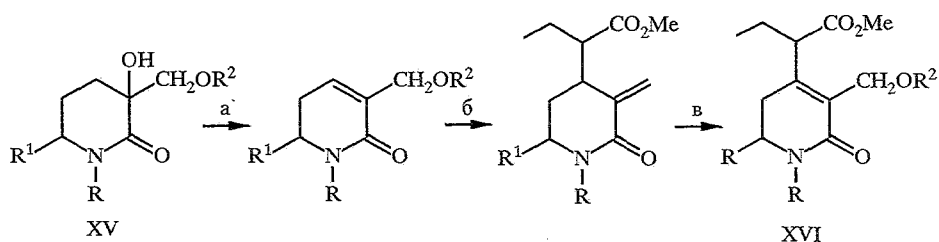
Недавно был разработан двухстадийный метод синтеза 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов на основе N-ацил-2,3-дигидропиридонов-4 XI, которые предварительно, взаимодействием с литийорганическими реагентами, превращают в 4-гидроксипиперидины-2 XII. Реакция соединений XII с бипиридинийхлорхроматом (BPCC) приводит к образованию 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов XIII [17] с выходом 50...70%. Использование в реакции оптически чистых исходных соединений XI показало, что конфигурация атома углерода в положении 6 гетероциклов XII и XIII не изменяется.



Для синтеза 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов довольно часто используются 3-гидрокси-, 3-галоген- и 4-гидрокси-, 4-аминопиперидоны и их производные [18, 19]. Дегидратация 4-гидроксипиперидин-2-онов XIV ($R = \text{H, Alk}; R^1 = \text{OMe}; R^2 = R^4 = \text{H}; R^3 = \text{H, Alk}; X = \text{OH}$) протекает под действием кислот, тозилхлорида с последующей обработкой основанием или при нагревании со смесью As_2O и AcONa [20—24]. 1,6-Диметил-4-(метиламино)пиперидон-2 XIV превращается в 1,6-диметил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он при нагревании до 230 °C [25]. Дегидробромирование 3,4-дибром-6-метилпиперидон-2 диэтиламино приводит к 3-бром-6-метил-5,6-дигидропиперидин-2(1H)-ону [26].



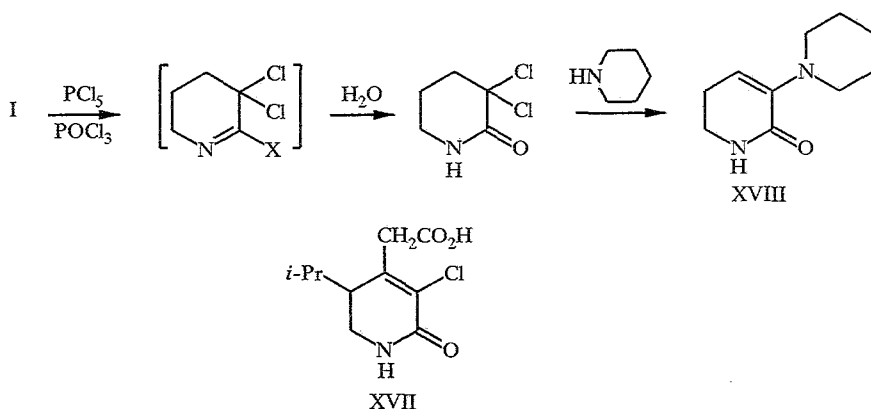
Из 3-гидроксипиперидона XV был получен дигидропиридон XVI, использующийся в синтезе алкалоида камптозецина и его аналогов [27, 28]. Выходы на каждой из стадий составляют 50...90%.



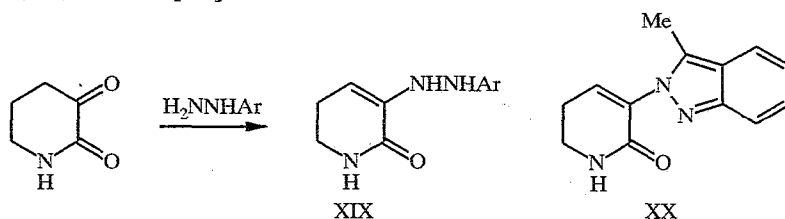
a 1. SOCl_2/PyH ; 2. $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$; б $\text{PrC(OMe)}_3, \text{H}^+$; в 1. $\text{SeO}_2/\text{PhMe}, \Delta$; 2. $\text{Ac}_2\text{O}, \text{H}^+$;

$\text{R} = \text{Me}$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{Ph}$; $\text{R} + \text{R}^1 = (\text{CH}_2)_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOR}^2$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Ac}$

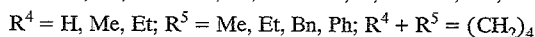
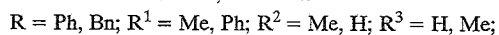
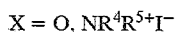
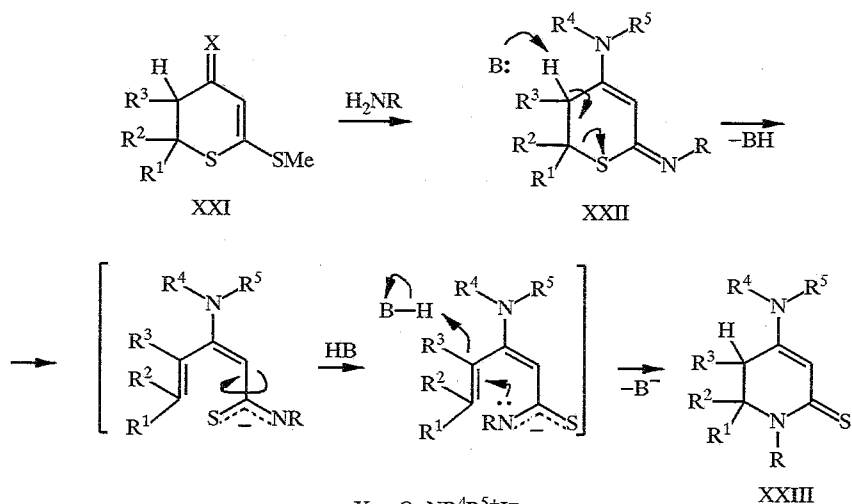
Нагреванием 5-изопропил-3,3-дихлор-4-этоксикарбонилметилпиперидин-2-она в воде в присутствии гидроксида бария получают 4-карбоксиметил-5-изопропил-3-хлор-5,6-дигидропиперидин-2-он XVII, являющийся промежуточным продуктом в синтезе антигельминтных препаратов [29]. На основе 3,3-дихлорпиперидона-2, образующегося при взаимодействии незамещенного валеролактама I с PCl_5 и POCl_3 , разработан метод получения енамина XVIII — исходного соединения в синтезе β -карболинов [30].



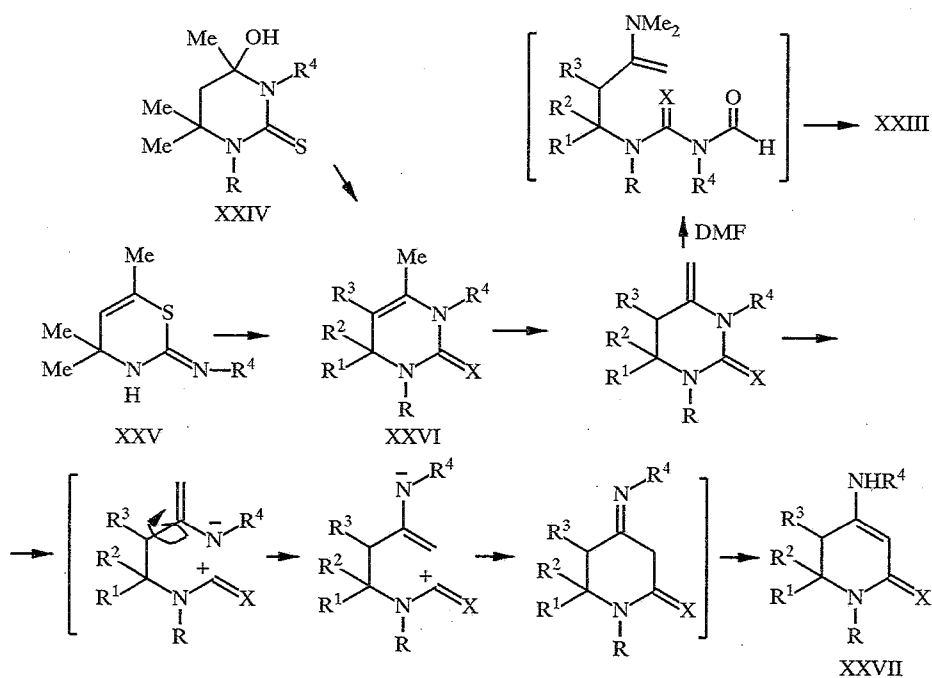
В условиях реакции Фишера 3-(алкиламино)-5,6-дигидропиперидин-2(1H)-оны XIX, получающиеся конденсацией пиперидиндионов-2,3 [31] или енаминов XVIII [30] с арилгидразинами, не всегда образуют β -карболины. При наличии ацетильного заместителя в орто-положении арильного ядра соединений XIX основным продуктом реакции оказывается 5,6-дигидропиперидин-2(1H)-он XX [32].



1-Алкил-4-амино-5,6-дигидропиперидин-2(1H)-тионы XXIII образуются в результате перегруппировки Димрота 4-амино-2-алкилимино-5,6-дигидро-2H-тиопиранов XXII. В качестве исходных соединений в этой реакции могут быть использованы также тиопираны XXI в смеси с первичными аминами [33].

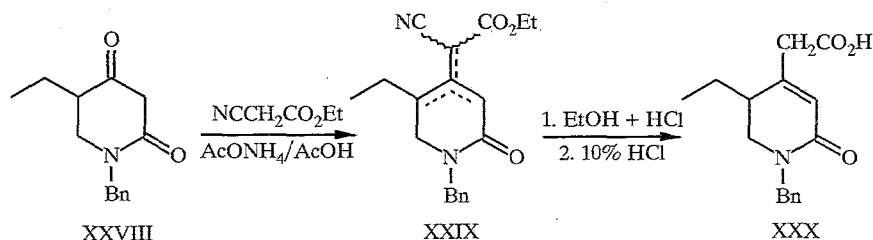


Тетрагидропиримидин-2-оны и -тионы XXVI при нагревании в ДМФА или метилформамиде превращаются в 4-амино-5,6-дигидропиримидин-2(1H)-тионы и -оны XXVII через стадию образования енаминных интермедиатов. В условиях реакции 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы XXIV подвергаются дегидратации, а тиазины XXV — перегруппировке Димрота с образованием тетрагидропиримидинтионов XXVI. Это позволило получить 5,6-дигидропиримидин-2(1H)-тионы XXVII исходя из соединений XXIV и XXV [34, 35]. Рециклизация тетрагидропиримидинтиона XXVI ($R^4 = H, X = S$) в результате взаимодействия с ДМФА, используемым в качестве растворителя, протекает с образованием дигидропиримидинтиона XXIII ($R^4 = R^5 = Me$).

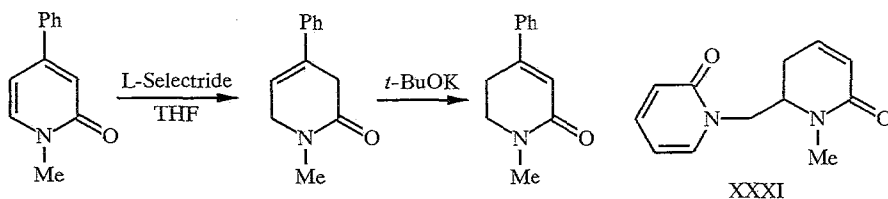


4-(Алкиламино)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны XXVII (X = O) могут быть получены также взаимодействием пиперидиндионов-2,4 с аминами [36]. Реакция пиперидиндионов-2,4 с этилортоформиатом в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты приводит к образованию 4-метокси-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов с хорошими выходами [37].

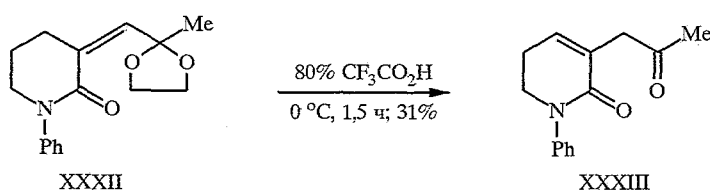
Дигидропиридин-2(1H)-он XXX, использующийся как ключевой синтон для построения некоторых бензохинолизилидиновых и индолохинолизилидиновых алкалоидов, был получен на основе пиперидиндиона XXVIII [23, 38]. Продукт конденсации XXIX пиперидиндиона с циануксусным эфиром в процессе гидролиза и декарбоксилирования заместителя в положении 4 гетероцикла изомеризуется с образованием 5,6-дигидропиридин-2-она XXX.



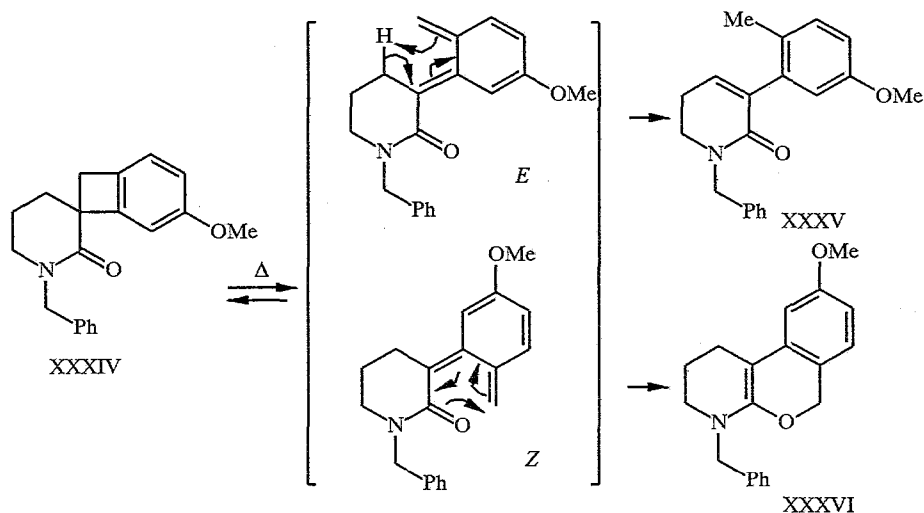
Взаимодействием 1-метилпиридона-2 с бутиллитием был получен димер [39], которому ошибочно приписывали строение замещенного 5,6-дигидропиридин-2(1H)-она XXXI. Позднее было установлено, что димеризация 1-метилпиридона-2 под действием бутиллития протекает с образованием 3,6-дигидропиридона, а 5,6-дигидропиридон XXXI можно получить изомеризацией этого соединения в водном растворе гидроксида натрия [40]. В работе [41] были изучены реакции 1-метил-4-фенилпиридона-2 с различными восстановительными реагентами и показано, что его взаимодействие с LiB(Bu)₃H (L-Selectride) в ТГФ приводит с выходом 99% к соответствующему 3,6-дигидропиридону-2, который под действием *трет*-бутилата калия изомеризуется в 1-метил-4-фенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он. Об изомеризации 3,6-дигидропиридин-2(1H)-онов в 5,6-дигидропиридоны под действием оснований сообщалось в работе [38].



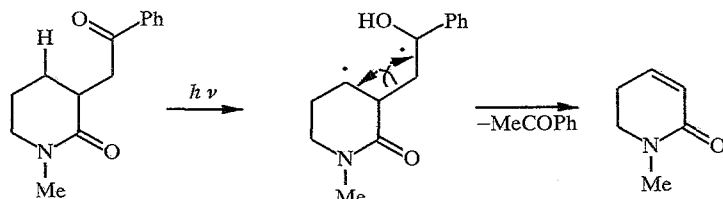
3-Алкилиден- и 4-алкилиденпиперидин-2-оны также можно превратить в 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны под действием кислот или оснований [42—44]. Например, изомеризация 3-алкилиденпиперидин-2-она XXXII и расщепление диоксоланового цикла в трифторуксусной кислоте используются для синтеза соединения XXXIII [43].



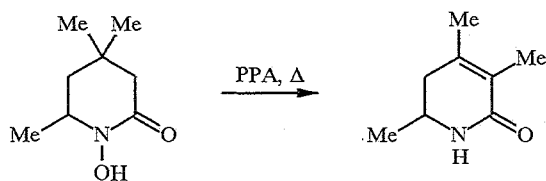
В работе [45] сообщалось, что термическое расщепление бензоциклобутана XXXIV приводит к двум изомерным интермедиатам, стабилизирующимся электроциклическим замыканием пиранового кольца (интермедиат «Z») и сигматропной перегруппировкой (интермедиат «E») с образованием соединений XXXV и XXXVI, полученных с общим выходом 33% в соотношении 3 : 1 соответственно.



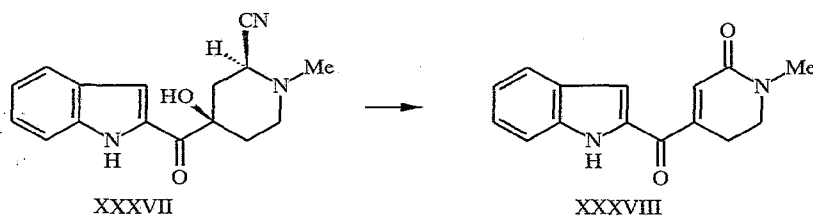
1-Метил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он образуется в результате фотохимической фрагментации 3-(2-оксо-2-фенилэтил)пиперидинона-2 [46].



Интересная перегруппировка обнаружена итальянскими исследователями. При нагревании N-гидрокси-4,4,6-триметилпиперидона-2 в полифосфорной кислоте был выделен 3,4,6-триметил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он с высоким выходом [47].



Нагревание в 80% уксусной кислоте производного индола XXXVII приводит к получению смеси соединений, одним из которых является дигидропиридон XXXVIII [48], выделенный с выходом 17%.

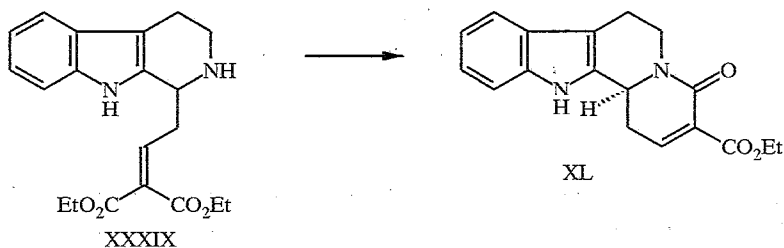


В представленном ряду наиболее универсальным является метод синтеза 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов, основанный на дегидрировании δ -валеролактамов. Он дает прекрасные результаты, позволяя получать с высоким выходом 3-алкил-, 3-арил-, 3-функциональнозамещенные 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны и -тионы на основе коммерчески доступных исходных веществ. Однако при необходимости получения более сложных, замещенных по положениям 4,5 и 6 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов, метод ограничен доступностью исходных соединений.

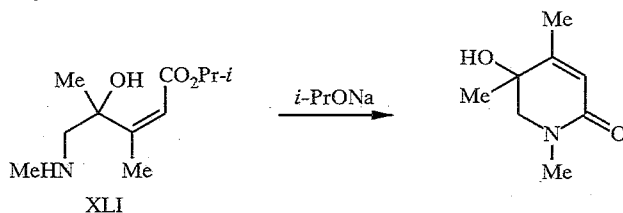
1.2. Методы синтеза (6 + 0)

В этой группе синтетических методов можно выделить два основных способа построения 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов: внутримолекулярное ацилирование производных δ -аминокислот и внутримолекулярная конденсация N-3-оксоалкиламинов и -тиоамидов.

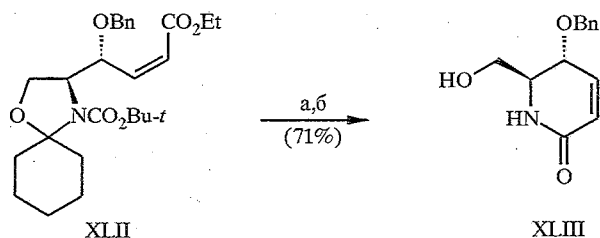
В работе [49] нагреванием в этилацетате эфира неопределенной дикарбоновой аминокислоты XXXIX был получен дигидропиридон XL как исходное соединение для синтеза алкалоидов ряда индола, с выходом 99%.



Этот метод может быть использован также для получения 5-гидроксизамещенных 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов. Например, при циклизации эфира неопределенной аминокислоты XLI под действием изопронила натрия с выходом 70% образуется 5-гидрокси-1,4,5-триметил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он [50].



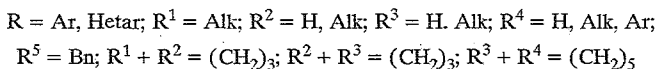
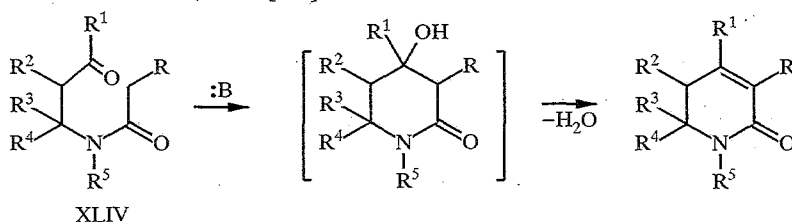
Внутримолекулярное ацилирование эфиров δ -аминокислот протекает без изменения конфигурации хирального центра в δ -положении, что делает возможным получение индивидуальных диастереомеров 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов из соответствующих исходных соединений. После расщепления оксазолидинового цикла и удаления защитной группы у атома азота соединение XLII превращается в дигидропиридон XLIII, являющийся ключевым синтоном в синтезе азасахаров и некоторых алкалоидов пиперидинового ряда [51].



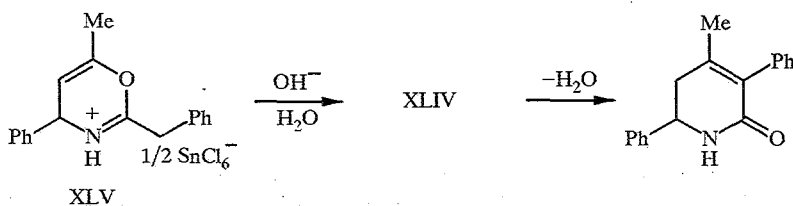
a Et₂O-H₂O-CF₃CO₂H, 1 : 1 : 3, 1 ч; б EtOAc, NaHCO₃, 15 ч

Очевидно, что такая циклизация возможна только для *цис*-изомеров эфиров непредельных δ -аминокислот, доступностью которых ограничен данный метод.

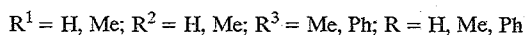
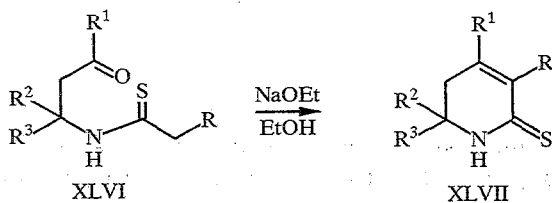
N-3-Оксоалкиламида XLIV, имеющие подвижный атом водорода в α -положении от карбамоильной группы, под действием оснований циклизуются в 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны [52—57]. В работах [53, 54] было изучено влияние электронных и структурных факторов на скорость этой реакции и показано, что она зависит от эффективного объема заместителей в N-3-оксоалкильной цепи и кислотности α -карбамоильного положения соединений XLV. Повышение кислотности α -положения по отношению к карбамоильной группе, увеличение эффективного объема заместителей R³, R⁴ и, наоборот, его уменьшение в случае заместителей R¹ и R² облегчает циклизацию N-3-оксоалкиламидов XLV. Циклизация соединений XLIV, имеющих R = Ph, R¹ + R² = (CH₂)₄, приводит к изомерным производным гексагидроизохиолин-3(2H)-она, различающимся положением двойной связи в цикле [55].



Бис(2-бензил-6-метил-4-фенил-4Н-1,3-оксазиний)гексахлорстаннат XLV в аналогичных условиях превращается в 4-метил-3,6-дифенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он [53]. В процессе рециклизации соли XLV в 4-метил-3,6-дифенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он происходит гидролиз оксазинового цикла с образованием соответствующего N-3-оксоалкиламида XLIV.

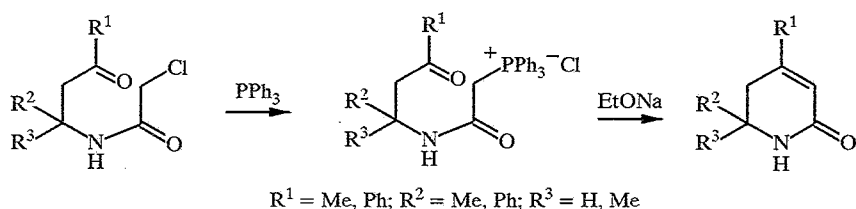


Циклизация N-3-оксоалкилтиоамидов XLVI протекает в более мягких условиях по сравнению с аналогичными N-3-оксоалкиламидами XLV. Это связано с большей подвижностью атомов водорода в α -тиокарбамоильном положении. При этом становится возможной циклизация тиоамидов жирных кислот XLVI (R = H, Alk) и получение не только 3-арил-, но и 3-Н-, 3-алкилзамещенных 5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов XLVII [16, 58, 59].

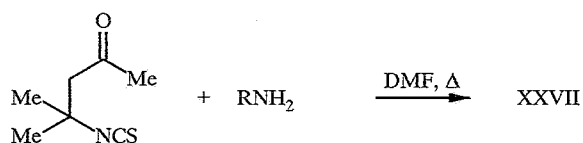


Метод синтеза 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов, основанный на циклизации N-3-оксоалкиламинов, также не лишен ограничений. Несмотря на то, что исходные N-3-оксоалкиламиниды и -тиоамины доступны многими методами [16, 58—60], их циклизация становится возможной только в том случае, когда кислотность α -положения относительно карбамойльной группы оказывается выше кислотности α -карбонильного положения. Это делает невозможным получение 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и -тионов на основе N-3-оксоалкиламинов жирных кислот XLV ($R = H, Alk$) и тиоаминов жирных кислот, содержащих альдегидную группу XLVI ($R^1 = H$).

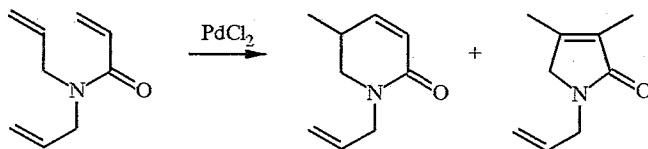
Недавно была показана возможность синтеза 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов внутримолекулярной реакцией Виттига, позволяющей устранить эти ограничения. Трифенилфосфониевые соли, полученные из N-3-оксоалкилхлорацетамидов под действием этилата натрия превращаются в 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны с высоким выходом [61].



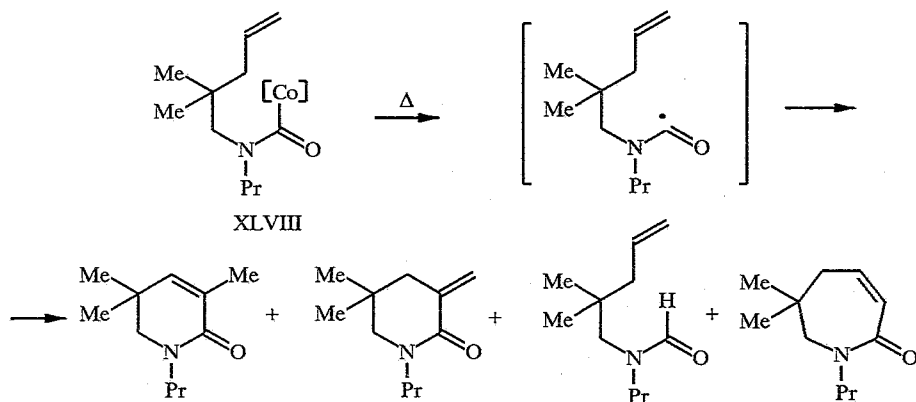
Для синтеза 4-алкиламино-5,6-дигидропиридин-2(1H)-тионов XXX могут быть использованы не только пиримидинтионы XXIV—XXVI, но и их предшественники — 1,3-изотиоцианатокетоны. В условиях рециклизации соединений XXVII—XXIX 1,3-изотиоцианатокетоны в смеси с аминами образуют соединения XXVII ($R = R^3 = H, R^1 = R^2 = Me, R^4 = Ph, X = S$) [32].



N,N-Диаллилакриламид в присутствии хлористого палладия превращается в 1-аллил-5-метил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он и 1-аллил-3,4-диметил-2,5-дигидропиррол-2(1H)-он [62]. Суммарный выход полученных соединений составляет 35%.

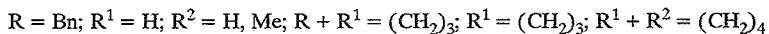
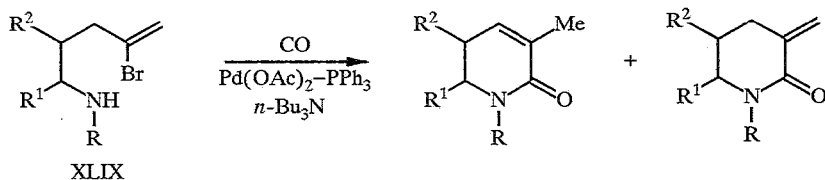


При нагревании кобальторганических соединений XLVIII в толуоле происходит гомолитическое расщепление связи углерод—металл, приводящее к образованию смеси веществ, содержащей 3,5,5-триметил-1-пропил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он [63, 64].

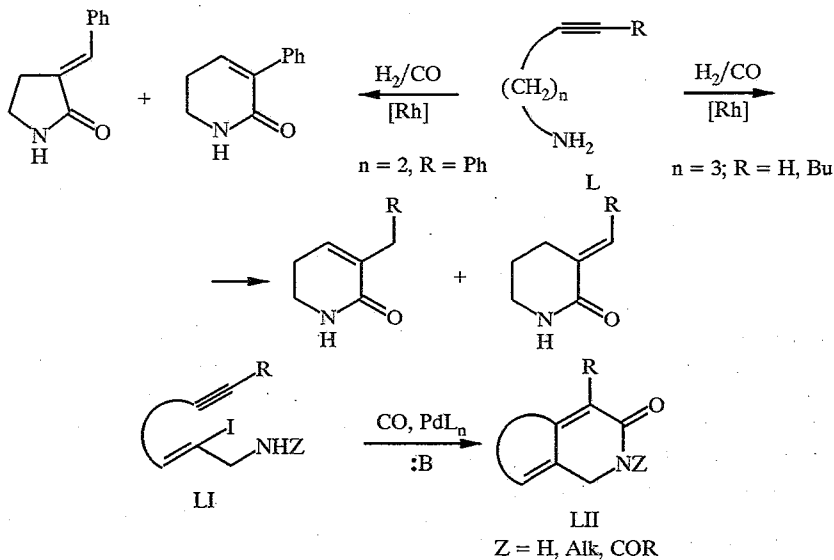


1.3. Методы получения (5 + 1)

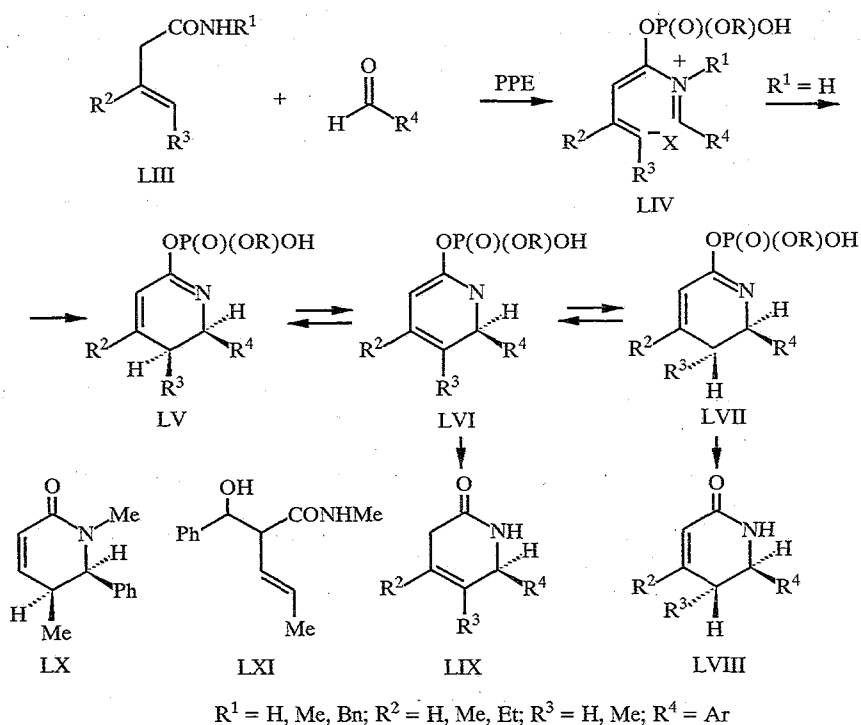
Карбонилированием аминов XLIX в присутствии каталитических количеств $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и PPh_3 были получены 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны в смеси с изомерными им 3-алкилиденпиперидин-2-онами [65]. Выходы 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов составляют 27...80%.



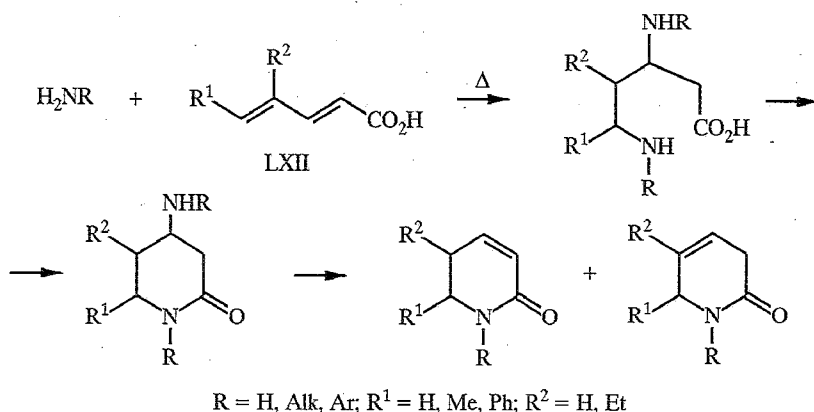
Реакция γ -ацетилениламинов L ($n = 3$) с водородом и окисью углерода в присутствии родиевых катализаторов также приводит к смеси 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и 3-алкилиденпиперидинов. β -Ацетилениламин L ($n = 2$, $R = \text{Ph}$) в этих условиях превращается в смесь 3-бензилиденпиперидина-2 и 3-фенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она в соотношении 3 : 2, с общим выходом 80% [44]. Аннелированные карбоциклами 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны LII были получены карбонилированием соединений LI в присутствии палладиевых катализаторов [66].



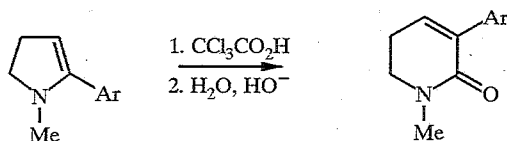
Недавно был разработан способ получения 6-арил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов [67, 68], представляющий собой конденсацию амидов β,γ -непредельных кислот LIII с ароматическими альдегидами в среде полифосфорной кислоты, эфиров полифосфорной кислоты (PPE) или $\text{MeSO}_3\text{H}-\text{P}_2\text{O}_5$. Реакция протекает как электроциклическое замыкание цикла в интермедиате LIV ($\text{R} = \text{H}$) и приводит к производным *цис*-5,6-дизамещенных 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов LV, находящимся в равновесии с соединениями LVI и LVII, которые после обработки водным раствором основания превращаются в *транс*-5,6-дизамещенные 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны LVIII либо 3,6-дигидропиридин-2(1H)-оны LIX. В случае N-замещенного амида LIII ($\text{R}^1 = \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{Ph}$) изомеризация не происходит, а продуктами реакции являются *цис*-1,5-диметил-6-фенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он LX и соединение LXI. Выходы 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов LVIII составляют 30...95%.



Взаимодействие сорбиновой кислоты и ее гомологов LXII с аминами или аммиаком изучалось в работах многих исследователей [22, 26, 69—72]. Реакция протекает при нагревании исходных веществ в автоклаве до 180...200 °С с образованием смеси 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов и изомерных им 3,6-дигидропиридин-2(1H)-онов. В аналогичную реакцию вступает коричневая кислота [70]. В то же время, в результате конденсации кислоты LXII ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$) и аммиака был выделен только 5-этил-3,6-дигидропиридин-2(1H)-он [73]. Выходы 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов, как правило, низкие.

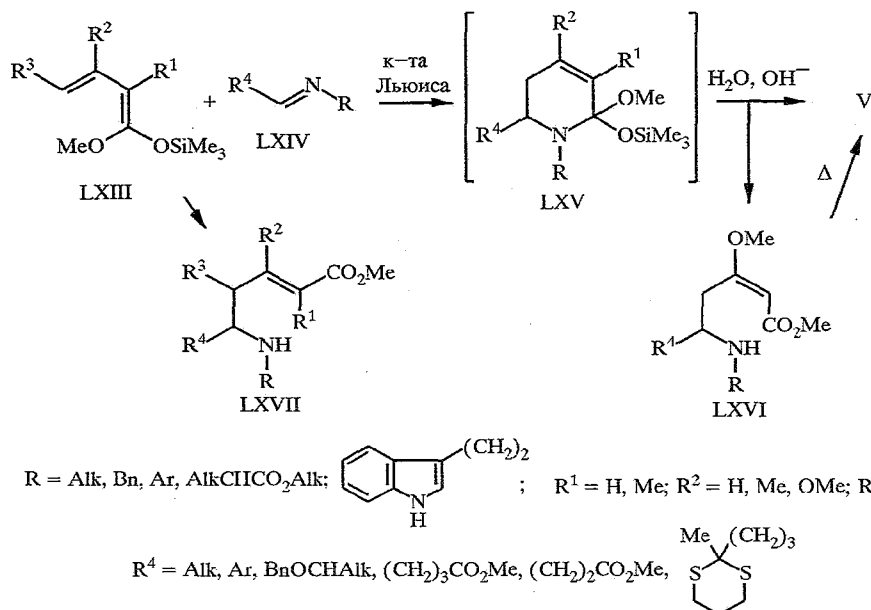


Реакцией N-метил-5-арил-2,3-дигидро-1H-пирролов и трихлоруксусной кислоты с последующим гидролизом реакционной смеси получены 3-арил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны, запатентованные в качестве гербицидов [74].

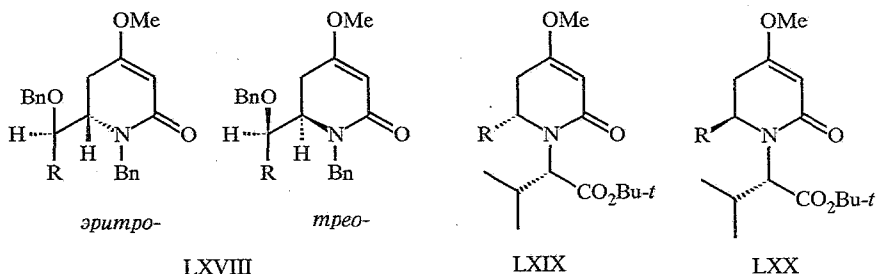


1.4. Методы синтеза (4 + 2)

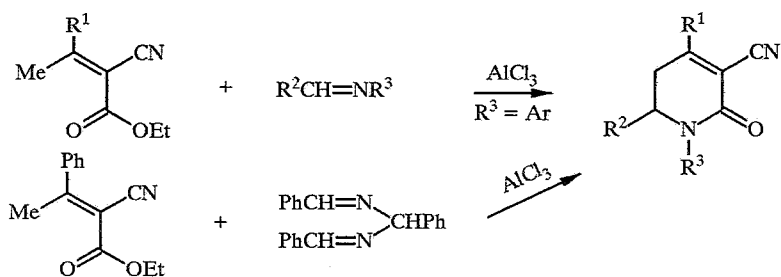
Гидролиз аддуктов циклоприсоединения LXV диена Данишевского ($R^1 = H$, $R^2 = \text{OMe}$) LXIII и иминов LXIV приводит к образованию 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов V и эфиров δ -аминокислот LXVI, которые могут быть превращены в дигидропиридоны V нагреванием в толуоле [75—79]. Продуктами взаимодействия 1-метокси-1-триметилсилокси-1,3-бутадиенов ($R^1, R^2 = H, \text{Me}$) LXIII с иминами LXIV оказываются 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны V и эфиры δ -аминокислот LXVII, образующиеся в результате нуклеофильного присоединения имина LXIV в γ -положение диена LXIII [80]. В этом случае регионарность реакции существенно зависит от природы заместителей R^1 и R^2 . В случае $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = H$ основным оказывается ациклическое соединение LXVII, и наоборот при $R^1 = H$, $R^2 = \text{Me}$ — дигидропиридон V. Реакция протекает в присутствии кислот Льюиса при пониженной температуре. Суммарные выходы соединений V, LXVI и V, LXVII, как правило, высокие.



Метод дает хорошие результаты для получения 4-метокси-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов. Изучение взаимодействия иминов LXIV ($\text{R}^4 = \text{PentCHOBn, } i\text{-PrCHOBn, } t\text{-BuCHOBn}$; $\text{R} = \text{Bn}$) с диеном Данишевского показало, что реакция протекает диастереоселективно, как правило, с преобладанием *трео*-изомера дигидропиридона LXVIII. Суммарный выход диастереомеров LXVIII колеблется в пределах 10...75%, а содержание *трео*-изомера в продуктах реакции в ряде случаев достигает 99%. Из иминов, полученных на основе ароматических или алифатических альдегидов и *трет*-бутилового эфира валина, осуществлен асимметрический синтез 4-метокси-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов LXIX и LXX. Соотношение диастереомеров LXIX : LXX составляет 97 : 3...92 : 8 [77]. Среди большого набора кислот Льюиса, использованных в этой реакции, лучшие результаты были достигнуты с диэтилалюминий хлоридом.

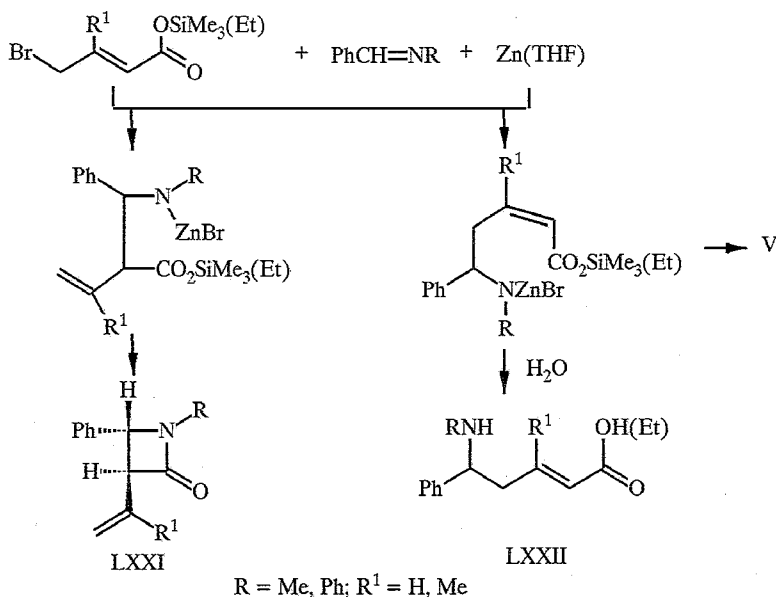


Конденсация эфиров 3-арил-2-цианбутен-2-овых кислот с основаниями Шиффа и гидробензамидом в присутствии хлорида алюминия приводит к 3-циано-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онам с выходами 20...60%. Этиловые эфиры 3-арилбутен-2-овых кислот, не содержащие цианогруппы в α -положении, в этих условиях с основаниями Шиффа не реагируют [81].

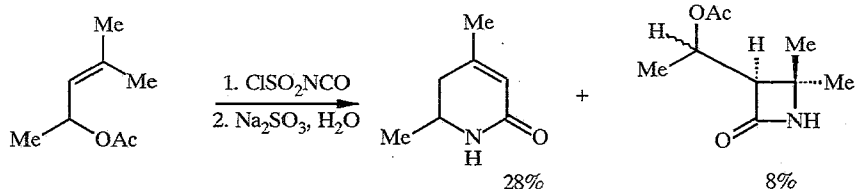


$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $R^3 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

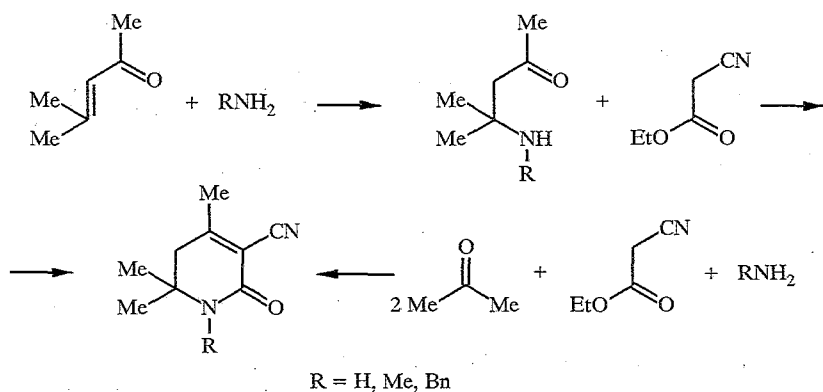
В условиях реакции Реформатского эфиры γ -бромкртоновой и γ -бром- β -метилкртоновой кислот с бензилиденметиламином или бензилиденанилином в присутствии цинка образуют β -лактамы LXXI, 5,6-дигидропиридин-2(1H)-он V и δ -аминокислоту или ее эфир LXXII. Выходы соединений V достигают 55% [82].



3,6-Диметил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он был получен в результате реакции 4-метилпентен-3-ил-2-ацетата и хлорсульфонилизотиоцианата с выходом 28% [83].

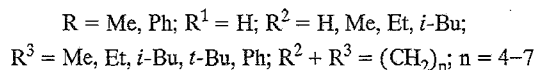
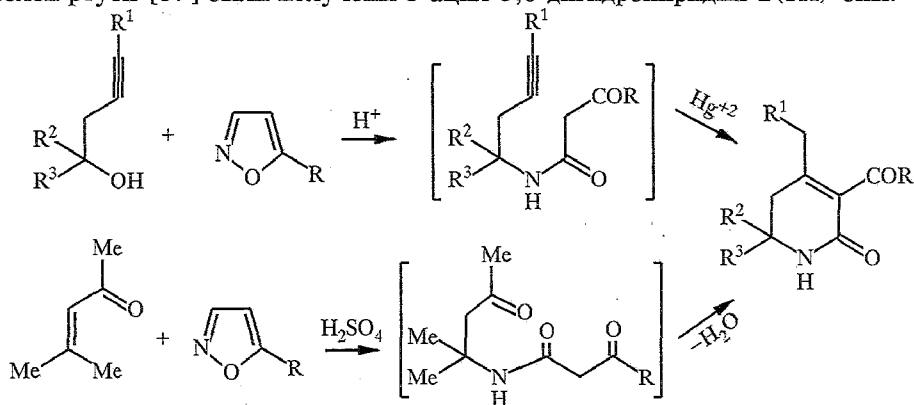


Одним из наиболее старых методов синтеза 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов является конденсация 1,3-аминокетонов с этиловым эфиром циануксусной кислоты. Эта реакция была изучена в 1893 г. Гуарески [84] на примере диацетонамина и его N-замещенных производных. 1,3-Аминокетоны могут быть получены предварительно или в процессе реакции из окиси мезитила и аминов либо из аминов и ацетона [85].

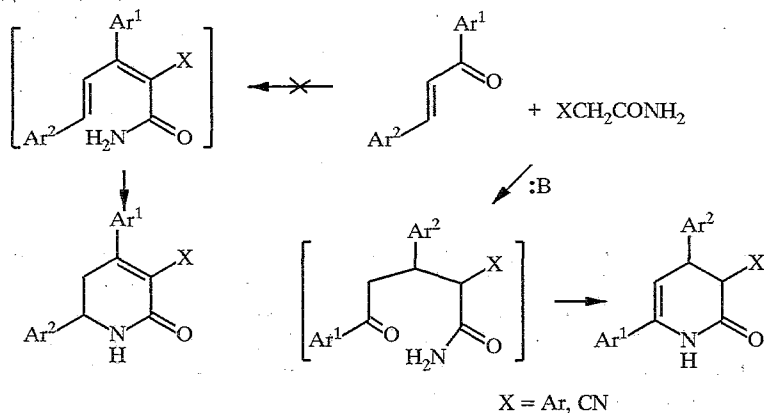


1.5. Методы получения (3 + 3)

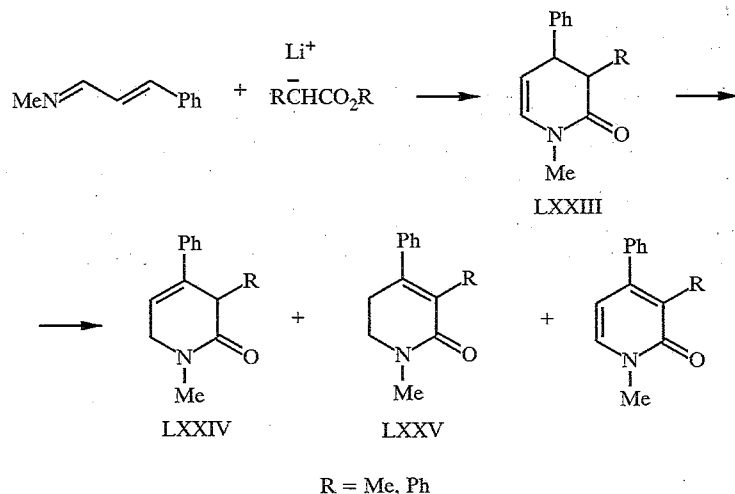
Взаимодействием 5-замещенных изоксазолов с окисью мезитила в серной кислоте [86] или замещенными 3-бутин-1-олами в кислой среде в присутствии солей ртути [87] были получены 3-ацил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны.



В работах [88—91] продуктам реакции халконов с амидами циануксусной и арилукусных кислот ошибочно приписано строение 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов. В более поздних исследованиях [92—94] было установлено, что на первой стадии реакция протекает как присоединение по Михаэлю амидов циануксусной и арилукусных кислот к халконам с последующим замыканием образующегося аддукта в 3,4-дигидропиридин-2(1H)-он.

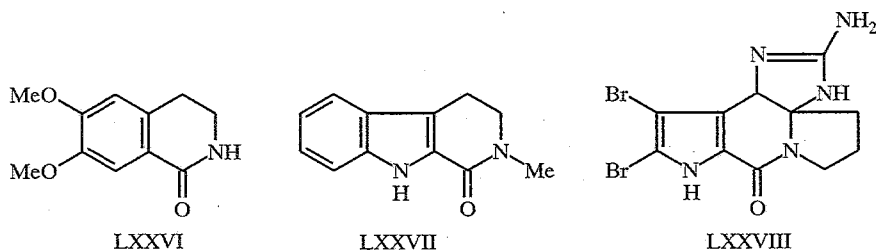


Аналогичным образом реагируют азодиены с енолятами сложных эфиров [95]. При комнатной температуре основным продуктом реакции являются 3,4-дигидропиридин-2(1H)-оны LXXIII, а при повышенной — три изомерных дигидропиридин-2(1H)-оны LXXIII—LXXV и пиридон-2. При нагревании первично образующийся 3,4-дигидропиридин-2(1H)-он LXXIII изомеризуется в 5,6- и 3,6-дигидропиридин-2(1H)-оны. Выходы 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов LXXV составляют 10...20%.

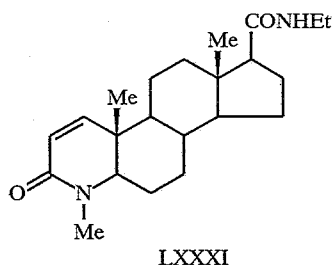
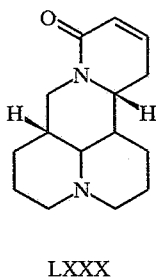
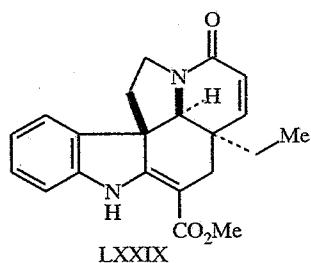


2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5,6-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ И ИХ ПРИРОДНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

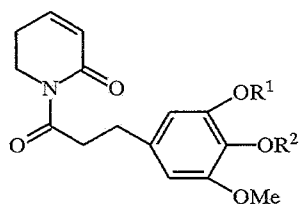
5,6-Дигидропиридин-2(1H)-оны являются 2-оксопроизводными пиперидинов-3, физиологическая активность которых хорошо известна [96]. Это метаболиты пиперидинов-3 [5], образующиеся при химическом расщеплении некоторых алкалоидов [19, 97, 98]. Хорошо известны алкалоиды, в которых дигидропиридиноновый и ароматический циклы конденсированы. К их числу можно отнести стрихнокарпин LXXVII [99], дибромоизофакеллин LXXVIII [100, 101], коридальдин LXXVI [102] и другие алкалоиды [103]. Вполне вероятно, что 5,6-дигидропиридиноновый цикл образуется в растениях в результате окисления часто встречающегося пиперидинового фрагмента либо вследствие окислительной деструкции более сложных гетероциклических структур, например бензохинолинов [102]. Об образовании 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов в качестве интермедиатов при химическом окислении пиперидинов-3 сообщалось в работах [104, 105].



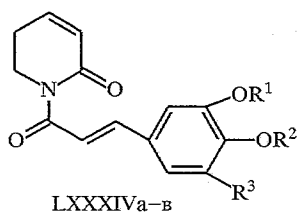
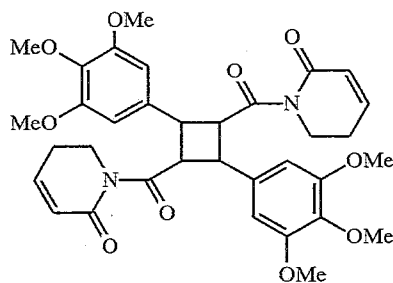
Структурный фрагмент 5,6-дигидропиридин-2-она встречается также в лупиновых и индольных алкалоидах, например в софокарпине LXXX [106], 8-оксотаберсонине LXXIX [14] и азастероиде LXXXI [107].



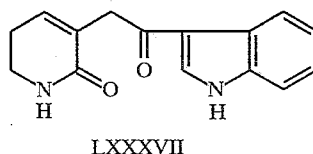
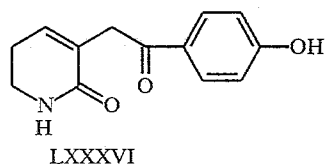
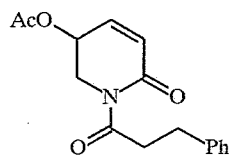
В настоящее время найдено значительное число природных соединений, для которых фрагмент 5,6-дигидропиридин-2(1H)-она составляет структурную основу. Прежде всего к таким соединениям необходимо отнести алкалоиды, выделенные из растений семейства *Piperaceae* — пиплартин LXXXIVб [106—114], пиплартин-димер LXXXIII [110, 114, 115], пипермезистин LXXXV [116], а также LXXXIIа,б [113, 115] и LXXXIIIа,в [113, 114]. Соединения LXXXVI и LXXXVII были выделены из морской губки *Halichondria melanodocia* [117].



а $R^1 = R^2 = \text{Me}$; б $R^1 + R^2 = \text{CH}_2$



а $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$; б $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{OMe}$; в $R^1 + R^2 = \text{CH}_2$, $R^3 = \text{OMe}$



Спектр биологической активности 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов весьма широк и разнообразен. Пиплартин LXXXIVб является эффективным препаратом при лечении астмы и хронического бронхита [112], а синтетические аналоги азостероида LXXXI ингибируют 5α -редуктазу и применяются при лечении заболеваний, чувствительных к андрогенам, таких, как обыкновенные угри, себорея, облысение [118—120]. 3-Ацетил- и циано-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны обладают болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным действием [121]. В их ряду найдены вещества, ингибирующие протеазу HIV [122, 123] и фосфодиэстеразу [124, 125], обладающие противовирусной и антибактериальной активностями [52,

122—125], эффективные как транквилизаторы и мускулрелаксанты [126, 127], регуляторы роста растений [128, 129]. Недавно в ряду этих соединений были обнаружены вещества, активные в отношении вируса СПИД [122—125]. 3-Арил- и 3-гетарилзамещенные 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны и -тионы используются как гербициды [56, 57, 74, 128].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 97-03-33119а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Takano S., Sato M., Orgasawara K. // *Heterocycles*. — 1981. — Vol. 16. — P. 799.
2. Torisawa Y., Nakagawa M., Hosaka T., Tanabe K., Lai Z., Ogata K., Nakata T., Oishi T., Hino T. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57. — P. 5741.
3. Imbroisi D. O., Simpkins N. S. // *Tetrah. Lett.* — 1989. — Vol. 30. — P. 4309.
4. Davis D. A., Gribble G. W. // *Tetrah. Lett.* — 1990. — Vol. 31. — P. 1081.
5. Wu E., Shinka T., Caldera-Munoz P., Yoshizumi H., Trevor A., Castagnoli N. // *Chem. Res. Toxicol.* — 1988. — N 1. — P. 186.
6. Hagen T. J., Searle G. D. // *Synlett*. — 1990. — N 1. — P. 63.
7. Imbroisi D. O., Simpkins N. S. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1991. — N 6. — P. 1815.
8. Varea T., Dufour M., Micouin L., Riche C., Chiaroni A., Quirion J.-Ch., Husson H.-P. // *Tetrah. Lett.* — 1995. — Vol. 36. — P. 1035.
9. Micouin L., Diez A., Castells J., Lopez D., Rubiralta M., Quirion J.-C., Husson H.-P. // *Tetrah. Lett.* — 1995. — Vol. 36. — P. 1693.
10. Diez A., Castells J., Fornas P., Rubiralta M., Grierson D. S., Husson H.-P., Solans X., Font-Bardia M. // *Tetrahedron*. — 1994. — Vol. 50. — P. 6585.
11. Amat M., Llor N., Bosch J., Solans X. // *Tetrahedron*. — 1997. — Vol. 53. — P. 719.
12. Li Sh., Kosemura S., Yamamura Sh. // *Tetrah. Lett.* — 1994. — Vol. 35. — P. 8217.
13. Torisawa Y., Nakagawa M., Takami H., Nagata T., Ali M. A., Hino T. // *Heterocycles*. — 1994. — Vol. 39. — P. 277.
14. Ladlow M., Cairns P. M., Magnus Ph. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1986. — N 24. — P. 1756.
15. Sosnicki S. G., Jagodzinski T. S., Liebscher J. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34. — P. 643; *C. A.* — 1997. — Vol. 127. — 50514.
16. Фисюк А. С., Воронцова М. А. // *ХГС*. — 1998. — № 1. — С. 73.
17. Comins D. L., Chen X., Joseph S. P. // *Tetrah. Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 9275.
18. Battersby A. R., Turner J. C. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1960. — N 4. — P. 717.
19. Endo S. T., Otake N., Takeuchi S., Yonehara H. // *J. Antibiotics. Ser. A* — 1964. — Vol. 17. — P. 172.
20. Pat. 05125046 JP / Yamamura Sh., Hasegawa K., Harada K. // *C. A.* — 1993. — Vol. 119. — 154012.
21. Nishiyama Sh., Yamamura Sh., Hasegawa K., Sakoda M., Harada K. // *Tetrah. Lett.* — 1991. — Vol. 32. — P. 6753.
22. Battersby A. R., Turner J. C. // *Chem. Ind.* — 1958. — P. 1324; *C. A.* — 1959. — Vol. 53. — 9263.
23. Fujii T., Yoshifuji Sh., Ohba M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1978. — Vol. 26. — P. 645.
24. Alcaide B., Alajarin R., Plumet J., Rodriguez-Lopez J. // *Synthesis*. — 1988. — N 6. — P. 440.
25. Edwards O. E., Singh T. // *Can. J. Chem.* — 1954. — Vol. 32. — P. 683.
26. Kheddis B., Bahibah D., Hamdi M., Perie J.-J. // *Bull. Soc. chim. Fr.* — 1981. — N 3—4. — S. 135.
27. Plattner J. J., Gless R. D., Rapoport H. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1972. — Vol. 94. — P. 8613.
28. Tang C., Rapoport H. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1972. — Vol. 94. — P. 8615.
29. Pat. 1321084 JP / Tatsuoka S., Yeno Y., Tanaka K., Ueyanagi T. // *C. A.* — 1963. — Vol. 59. — 10006.
30. Глушков П. Г., Волскова В. А., Смирнова В. Г., Магидсон О. Ю. // *ДАН*. — 1969. — Т. 187. — С. 327.
31. Pat. 458624 EP / Whitehead J. W. F., Mills K., Coates I. H., Oxford A. W., North P. Ch. // *C. A.* — 1992. — Vol. 116. — 106098.
32. Strandtmann M. V., Cohen M. P., Shavel J. // *J. Med. Chem.* — 1963. — Vol. 6. — P. 719; *C. A.* — 1963. — Vol. 59. — 15275.
33. Schweiger K. // *Monatsh. Chem.* — 1983. — Bd 114. — S. 581.
34. Zigeuner G., Lintschinger W.-B., Fuchsgruber A., Kollmann K. // *Monatsh. Chem.* — 1976. — Bd 107. — S. 155.
35. Schweiger K., Zigeuner G. // *Monatsh. Chem.* — 1978. — Bd 109. — S. 543.
36. Desmaele D., Mekouar K., d'Angelo J. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62. — P. 3890.
37. Pat. 149534 EP / Iijima I., Homma K., Saiga Y., Matsuoka Y., Matsumoto M. // *C. A.* — 1986. — Vol. 104. — 19570.

38. Fujii T., Kogen H., Yoshifuji Sh., Iga K. // Chem. Pharm. Bull. — 1979. — Vol. 27. — P. 1847.
39. Patel P., Joul J. A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1985. — N 15. — P. 1021.
40. Meghani P., Joul J. A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1988. — N 1. — P. 1.
41. Mabic S., Castagnoli N. // J. Org. Chem. — 1996. — Vol. 61. — P. 309.
42. Mori M., Kanda N., Oda I., Ban Y. // Tetrahedron. — 1985. — Vol. 41. — P. 5465.
43. Kawashima Y., Sato M., Hatada Y., Goto J., Nakashima Y., Hatayama K., Shibuya Sh. // Chem. Pharm. Bull. — 1990. — Vol. 38. — P. 393.
44. Campi E. M., Chong J. M., Jackson W. R., Schoot M. B. D. // Tetrahedron. — 1994. — Vol. 50. — P. 2533.
45. Shishido K., Ito M., Shimada S., Fukumoto K., Kametani T. // Chem. Lett. — 1984. — N 11. — P. 1943.
46. Azzouzi A., Dufour M., Gramain J.-C., Remuson R. // Heterocycles. — 1988. — Vol. 27. — P. 133.
47. Maio G. D., Tardella A. // Gazz. chim. ital. — 1966. — Vol. 96. — P. 387; C. A. — 1966. — Vol. 65. — 2214.
48. Rubiralta M., Torrens A., Palet A. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 6761.
49. Overman L. E., Robichaud A. J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1989. — Vol. 111. — P. 300.
50. Кухарев А. С., Тищенко И. Г., Тьворский В. И. // ХГС. — 1987. — № 10. — С. 1313.
51. Altenbach H.-J., Himmeldirk K. // Tetrahedron: Asymmetry. — 1995. — Vol. 6. — P. 1077.
52. Пат. 1766917 РФ / Фисюк А. С., Воронцова М. А., Гаценко А. Э., Куриленко А. В., Эпильди-мов Л. С., Сазитуллин Р. С. // Б. И. — 1992. — № 37.
53. Fissyuk A. S., Vorontsova M. A., Sagitullin R. S. // Mendeleev Commun. — 1993. — N 6. — P. 249.
54. Фисюк А. С., Воронцова М. А., Иванов С. А. // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 812.
55. Фисюк А. С., Воронцова М. А. // ХГС. — 1998. — № 2. — С. 220.
56. Pat. 372586 EP / Ohba N., Ikeda A., Matsunary K., Yamada Y., Hirata M., Nakamura Y., Takeucki A., Karino H. // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 247145.
57. Pat. 9407857 WO / Kawamura Y., Oya E., Itoh K., Kita H. // C. A. — 1994. — Vol. 121. — 230667.
58. Fissyuk A. S., Vorontsova M. A., Temnikov D. V. // Tetrah. Lett. — 1996. — Vol. 37. — 5203.
59. Фисюк А. С., Бердович Л. В., Темников Д. В., Князькова Л. Н. // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 921.
60. Фисюк А. С., Воронцова М. А. // ХГС. — 1998. — № 6. — С. 723.
61. Фисюк А. С., Пюендаев Н. В., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1998. — № 2. — С. 281.
62. Schmitz E., Urban R., Zimmermann G., Grundemann E., Benndorf G. // Z. Chem. — 1972. — Bd 12. — S. 100.
63. Gill G. B., Pattenden G., Reynolds S. J. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 3229.
64. Gill G. B., Pattenden G., Reynolds S. J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1994. — N 4. — P. 369.
65. Mori M., Washioka Y., Urayama T., Yoshiura K., Chiba K., Ban Y. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 4058.
66. Coperet Ch., Sugihara T., Negishi E. // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 1771.
67. Marson Ch. M., Grabowska U., Walsgrove T. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 5045.
68. Marson Ch. M., Grabowska U., Fallah A., Walsgrove T., Eggleston D. S., Baures P. W. // J. Org. Chem. — 1994. — Vol. 59. — P. 291.
69. Fischer E., Raske K. // Ber. — 1905. — Bd 37. — S. 3607.
70. Shamma M., Rosenstock P. D. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 718.
71. Verbiscar A. J., Campbell K. N. // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 2472.
72. Boll P. M., Hansen J., Simonsen O., Thorup N. // Tetrahedron. — 1984. — Vol. 40. — P. 171.
73. Alper H., Edward J. T. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 2938.
74. Pat. 7970283 JP / Sekiya M., Watase Y. // C. A. — 1979. — Vol. 91. — 175207.
75. Midland M. M., McLoughlin J. I. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — P. 4653.
76. Waldmann H., Braun M., Drager M. // Angew. Chem. Int. Ed. — 1990. — Vol. 29. — P. 1468.
77. Waldmann H., Braun M., Drager M. // Tetrahedron: Asymmetry. — 1991. — Vol. 2. — P. 1231.
78. Midland M. M., Koops R. W. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 1158.
79. Lock R., Waldmann H. // Lieb. Ann. Chem. — 1994. — N 5. — S. 511.
80. Brandstadter S. M., Ojima I., Hirai K. // Tetrah. Lett. — 1987. — Vol. 28. — P. 613.
81. Чолакова И. П., Иванов X. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 209.
82. Borgi A. L., Bellassoued M., Moreau J.-L. // C. R. Acad. sci. Paris. — 1988. — Vol. 307. — P. 1805.
83. Bateson J. H., Quinn A. M., Smale T. C., Southgate R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1985. — N 11. — P. 2219.
84. Guareschi I. // Ber. — 1893. — Bd 26. — S. 450.
85. Cavaliere E., Gravel D. // Can. J. Chem. — 1970. — Vol. 48. — P. 2727.
86. Pat. 417591 Swiss / Kuehnis H., Denss R., Eugster C. H. // C. A. — 1968. — Vol. 68. — 39482.
87. Eugster C. H., Leichner L., Jenny E. // Helv. chim. acta. — 1963. — Vol. 46. — P. 543.
88. Barat C. // J. Indian Chem. Soc. — 1930. — Vol. 7. — P. 321.
89. Basu U. // J. Indian Chem. Soc. — 1931. — Vol. 8. — P. 119.

90. *Fiesselmann H., Ehtmann W.* // Chem. Ber. — 1958. — Bd 91. — S. 1706.
91. *Sakurai A., Midorikawa H.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1967. — Vol. 40. — P. 1680.
92. *Бомика З. А., Андабурская М. Б., Пеллер Ю. Э., Дубур Г. Я.* // ХГС. — 1975. — № 8. — С. 1108.
93. *Kuthan J., Nesvadba P., Donnerova Z., Trska P.* // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1977. — Vol. 42. — P. 2152.
94. *El-Rayyes N. R., Al-Hajjar F. H.* // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21. — P. 1473.
95. *Komatsu M., Yamamoto Sh., Ohshiro Y., Agawa T.* // Tetrah. Lett. — 1981. — Vol. 22. — P. 3769.
96. *Гришина Г. В., Бачурин С. О., Ткаченко С. Е., Зефиоров Н. С.* // ХГС. — 1993. — № 7. — С. 913.
97. *Baggiolini E., Barscheid H. G., Bozzato G., Cavalieri E., Schaffner K., Jeger O.* // Helv. chim. acta. — 1971. — Vol. 54. — P. 429.
98. *Balenovic K., Daniker H. U., Goutarel R., Janot M. M., Prelog V.* // Helv. chim. acta. — 1952. — N 307—308. — P. 2519.
99. *Herdeis C., Dimmerling A.* // Heterocycles. — 1984. — Vol. 22. — P. 2277.
100. *De Nanteuil G., Ahond A., Guilhem, Poupat C., Tran Huu Dau E., Potier P., Pusset M., Pusset J., Laboute P.* // Tetrahedron. — 1985. — Vol. 41. — P. 6019.
101. *Fedoreyev S. A., Utkina N. K., Ilyin S. G., Reshetnyak M. V., Maximov O. B.* // Tetrah. Lett. — 1986. — Vol. 27. — P. 3177.
102. *Кларе П. А.* // Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. П. Г. Сэммса. — М.: Химия, 1985. — С. 284.
103. *Itasa K., Gupta Y. P., Cushman M.* // Tetrah. Lett. — 1981. — Vol. 22. — P. 2333.
104. *Солдатенков А. Т., Бекро И. А., Мамырбеков Ж. А., Солдатова С. А., Темесген А., Сергеева Н. Д., Кулешова Л. Н., Хрусталева В. Н.* // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 222.
105. *Бекро И. А., Солдатенков А. Т., Сташ А. И., Черникова Н. Ю., Чернышов А. И.* // ХГС. — 1996. — № 10. — С. 1372.
106. *Morinaga K., Ueno A., Fukushima S., Namikoshi M., Iitaka Y., Okuda S.* // Chem. Pharm. Bull. — 1978. — Vol. 26. — P. 2483.
107. *Kedderis G. L., Argenbright L. S., Miwa G. T.* // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1988. — Vol. 93. — P. 403; C. A. — 1988. — Vol. 109. — 49747.
108. *Chatterjee A., Dutta C. P.* // Tetrahedron. — 1967. — Vol. 23. — P. 1769.
109. *Joshi B. S., Kamat V. N., Saksena A. K.* // Tetrah. Lett. — 1968. — N 20. — P. 2395.
110. *Filho F. R., de Souza M. P., Mattos M. E. O.* // Phytochemistry. — 1981. — Vol. 20. — P. 345; C. A. — 1982. — Vol. 96. — 20327.
111. *Boll P. M., Hansen J., Simonsen O., Thorup N.* // Tetrahedron. — 1985. — Vol. 40. — P. 171.
112. *Banerjee T., Chaudhuri S.* // Can. J. Chem. — 1986. — Vol. 64. — P. 876.
113. *Duh Ch. Y., Wu Y. Ch., Wang Sh. K.* // J. Nat. Prod. — 1990. — Vol. 53. — P. 1575.
114. *Duh Ch. Y., Wu Y. Ch., Wang Sh. K.* // Phytochemistry. — 1990. — Vol. 29. — P. 2689; C. A. — 1990. — Vol. 113. — 208363.
115. *Maxwell A., Rampersad D.* // J. Nat. Prod. — 1991. — Vol. 54. — P. 1150.
116. *Smith R. M.* // Tetrahedron. — 1979. — Vol. 35. — P. 437.
117. *Gopichand Y., Schmitz F. J.* // J. Org. Chem. — 1979. — Vol. 44. — P. 4995.
118. *Pat. 9507927 WO / Batchelor K. W., Frye S. V.* // Изобр. стран мира. — 1996. — Вып. 041. — № 7. — С. 91.
119. *Pat. 9511254 WO / Durette Ph. L., Hagmann W. K., Lanza T. J. Jr., Sahoo S. P., Rasmusson G. H., Tolman R. L., Von L. D.* // Изобр. стран мира. — 1996. — Вып. 041. — № 9. — С. 92.
120. *Pat. 5510485 US / Graham D. W., Aster S. D., Hagmann W., Tolman R. L.* // Изобр. стран мира. — 1996. — Вып. 041. — № 4. — С. 55.
121. *Coutts R. T., Casy A. F.* // Pyridine and its derivatives / Ed. Abramovitch R. A. — New York: Intersci. publ. — 1975. — Vol. 14. — P. 445.
122. *Pat. 9514012 WO / Ellsworth E. L., Lunney E., Tait B. D.* // C. A. — 1995. — Vol. 123. — 285777.
123. *Tait B. D., Domagala J., Ellsworth E., Ferguson D., Gajda Ch., Hupe D., Lunney E., Tummino P. J.* // J. Mol. Rec. — 1996. — Vol. 9. — P. 139; C. A. — 1996. — Vol. 125. — 237611.
124. *Pat. 9501980 WO / Duplantier A. J.* // C. A. — 1995. — Vol. 122. — 239696.
125. *Pat. 9612720 WO / Duplantier A. J.* // C. A. — 1996. — Vol. 125. — 114610.
126. *Pat. 4191827 US / Nadelson J.* // C. A. — 1980. — Vol. 93. — 26287.
127. *Pat. 4131679 US / Nadelson J.* // C. A. — 1979. — Vol. 90. — 186802.
128. *Pat. 08325230 JP / Aoki H., Moryasu K.* // C. A. — 1997. — Vol. 126. — 104011.
129. *Nishiyama Sh., Inagaki T., Yamamura Sh., Koji H., Junya M., Masako S.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1992. — Vol. 65. — P. 3064; C. A. — 1993. — Vol. 118. — 147383.