

Г. А. Швехгеймер

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИЕЙ δ -ОКСОНИТРИЛОВ

(ОБЗОР)

Проанализированы и обобщены имеющиеся в литературе данные о циклизации δ -оксонитрилов в производные пиридина.

ВВЕДЕНИЕ

Синтез производных пиридина циклизацией δ -оксонитрилов имеет ряд преимуществ перед другими методами получения пиридиновых оснований. Циклизация δ -оксонитрилов в производные пиридина проста в выполнении, в большинстве случаев приводит к хорошим выходам целевых соединений и обладает тем существенным достоинством, что позволяет получить производные пиридина, содержащие различные заместители в любых положениях пиридинового кольца.

Следует отметить значение этого метода для синтеза галогензамещенных пиридинов. Традиционный метод получения таких соединений прямым галогенированием пиридиновых оснований имеет ряд существенных недостатков. Используемые реакции неселективны, что приводит, как правило, к смеси продуктов и значительно усложняет выделение целевых соединений в чистом виде, неэкологичны (возникает необходимость утилизации больших количеств побочных продуктов), сложны в технологическом отношении (необходимо специальное дорогостоящее оборудование, способное работать в агрессивных средах при высоких температурах). С другой стороны, метод синтеза производных пиридина циклизацией δ -оксонитрилов является высокоселективным, значительно более экологичным и позволяет получать производные пиридина со строго фиксированным, заранее спланированным положением галогена и/или других заместителей в гетероциклическом ядре.

Весь имеющийся в литературе материал, касающийся внутримолекулярной циклизации δ -оксонитрилов с образованием пиридиновых оснований, в обзоре разделен на две части. В первой из них рассмотрены синтезы, использующие в качестве исходных соединений готовые δ -оксонитрилы. Вторая часть посвящена таким превращениям, в которых δ -оксонитрилы, образующиеся из непредельных соединений и веществ, содержащих нитрильную или карбонильную группу, не выделяются, а непосредственно превращаются в продукты циклизации. Целесообразность подобного разделения рассматриваемого материала обусловлена тем, что указанные две группы реакций, как правило, проводятся в различных условиях.

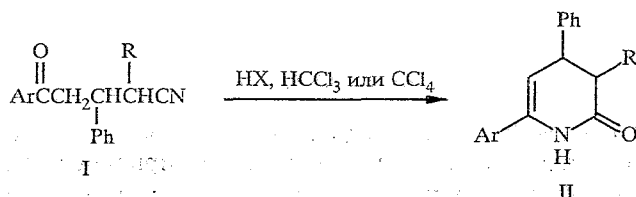
Несмотря на большой интерес к синтезу производных пиридина на основе δ -оксонитрилов, результаты исследований в этой области до сих пор не были предметом систематического рассмотрения и обобщения, а полученный материал кратко и очень неполно представлен лишь в монографиях [1—3].

1. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИЕЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ПОЛУЧЕННЫХ Δ-ОКСОНИТРИЛОВ

Превращение (гетероциклизацию) δ-оксонитрилов в пиридиновые основания можно осуществить под действием различных реагентов (галогеноводородов, брома, кислот и их производных, оснований, комплексных соединений, оксида алюминия, элементарной серы), а также гидрированием или восстановлением.

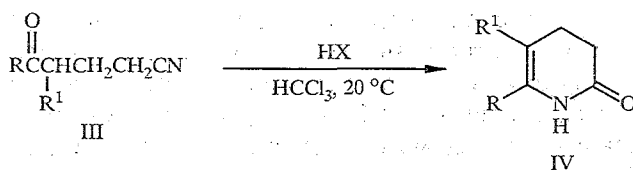
1.1. Гетероциклизация под действием галогеноводородов

В первых работах гетероциклизацию δ-оксонитрилов I в производные 3,4-дигидропиридона II проводили под действием хлористого или бромистого водорода в хлороформе или четыреххлористом углероде [4—7]:



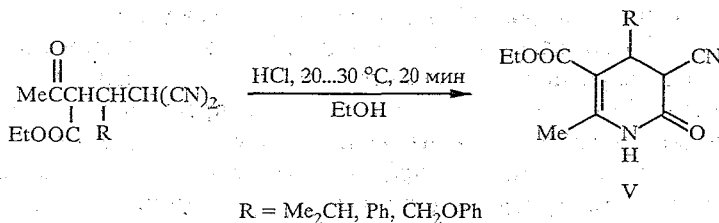
Ar, R, X, выход в %: Ph, COOMe, Cl, —; 4-ClC₆H₄, COOMe, Br, 90 [4]; Ph, Ph, Br, 90 [5]; Ph, 4-O₂NC₆H₄, Br, 92 [6]; 4-MeOC₆H₄, Ph, Br, 91 [7]

Эта методика с успехом была использована и для превращения δ-кетонитрилов III в производные 3,4-дигидропиридона-2 IV с другим расположением заместителей в гетероциклическом ядре [8, 9]:

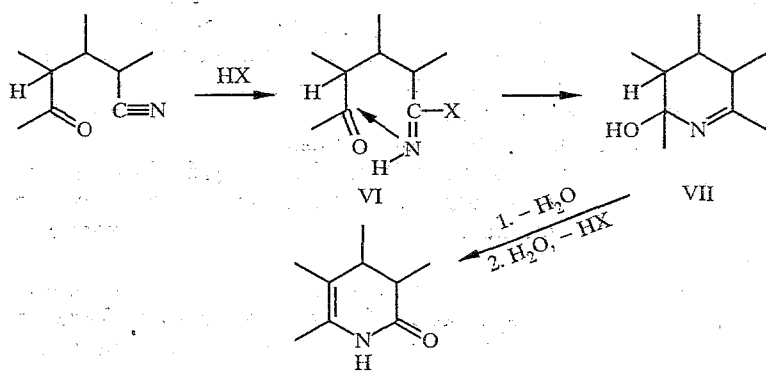


R, R¹, X, выход в %: Me, Me, Cl, 54; Me, Pr, Cl, 36; Me, *i*-Pr, Cl, 25; Me, Bu, Cl, 60 [8]; Ph, MeSO₂, Br, 45 [9]

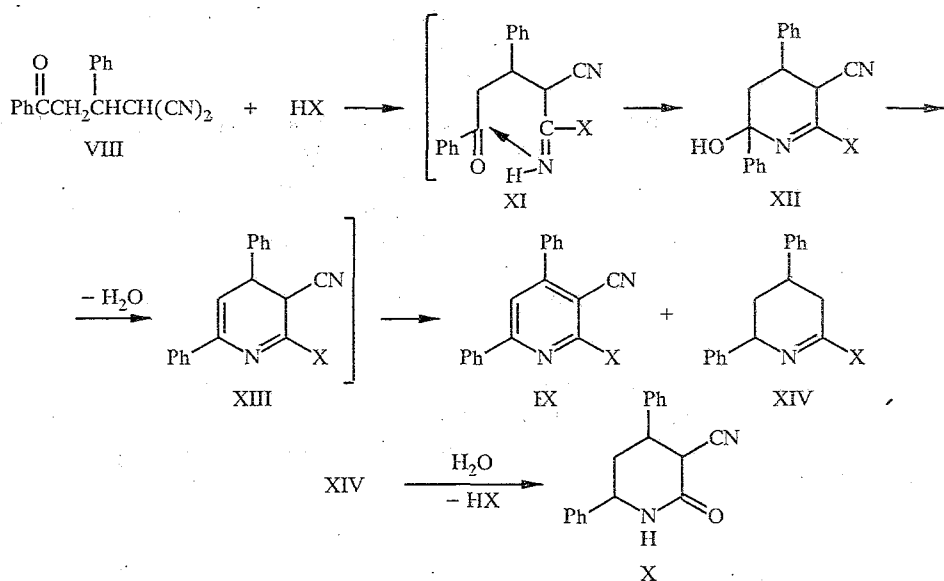
По патентным данным [10—13], δ-кетонитрилы можно превращать в производные 3,4-дигидропиридона-2 V действием хлористого водорода в спирте:



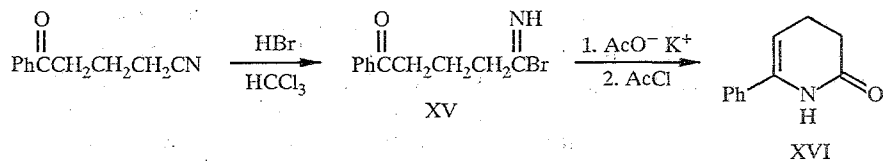
Все указанные превращения протекают в безводной среде, в связи с чем возникает необходимость объяснения образования в этих условиях производных дигидропиридона. Из данных рассматриваемых работ следует, что на первой стадии процесса образуются иминогалогениды VI, которые циклизуются в соединения VII. Отщепляющаяся от последних вода гидролизует атом хлора, находящийся в положении 2, что приводит к конечным соединениям — 3,4-дигидропиридонам-2:



Авторы работы [14] изучили циклизацию соединения VIII под действием галогеноводородов и установили, что продуктами реакции являются смеси пиридинов IX и пиперидона X. Ими предложена следующая схема процесса: циклизация иминогалогенидов XI, возникающих из кетонитрила VIII и HX, приводит к соединениям XII; в результате отщепления воды от последних и дальнейшего диспропорционирования образовавшихся вследствие дегидратации 2-галогено-3-циано-4,6-дифенил-3,4-дигидропиридинов XIII образуется смесь производных пиридина IX и тетрагидропиридина XIV; в соединениях XIV атом хлора в положении 2 гидролизуется выделяющейся водой, что приводит к 2-циано-4,6-дифенилпиперидону-2 (X).



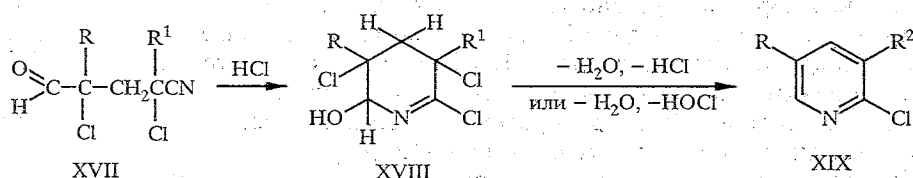
Промежуточное образование иминогалогенидов типа XI было подтверждено получением иминобромиды XV и превращением его в 6-фенил-3,4-дигидропиперидон-2 (XVI) [15]:



Хлористый водород широко используется в синтезе галогензамещенных пиридиновых оснований из соответствующих δ -оксонитрилов. Таким путем возможно получение соединений со строго фиксированным положением в гетероциклическом ядре как атомов галогена, так и других заместителей, что, как отмечалось выше, выгодно отличает этот способ от метода прямого галогенирования пиридина и его производных.

В серии работ, появившихся с 1976 по 1985 год [16—21], систематически изучены реакции циклизации аддуктов гемполихлорзамещенных альдегидов с акрилонитрилом, метакрилонитрилом или α -трифторметилакрилонитрилом.

Циклизация аддуктов XVII была осуществлена нагреванием при 180 °С в присутствии хлористого водорода. В этих условиях были получены производные не пиридона, как в предыдущих описанных случаях, а пиридина. Авторы не изучали механизм реакции, но дают следующую предположительную схему процесса:

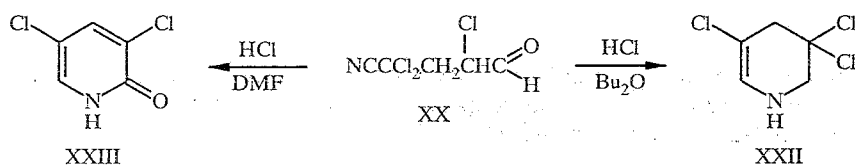


R, R¹, R², выход в %: Cl, Me, Me, — [18]; CF₃, H, Cl, 55 [19]; Cl, H, Cl, 65; Me, H, Cl, 53; CF₃, H, Cl, 60; Et, H, Cl, 49; CH₂CH₂Cl, H, Cl, 57; CH₂CHCl₂, H, Cl, 50; CH₂CCl₃, H, Cl, 46; Pr, H, Cl, 35; Me₂CH, H, Cl, 33; Bu, H, Cl, 52; C₅H₁₁, H, Cl, 51 [20]; Cl, H, Cl, —; Cl, Me, Me, — [21]

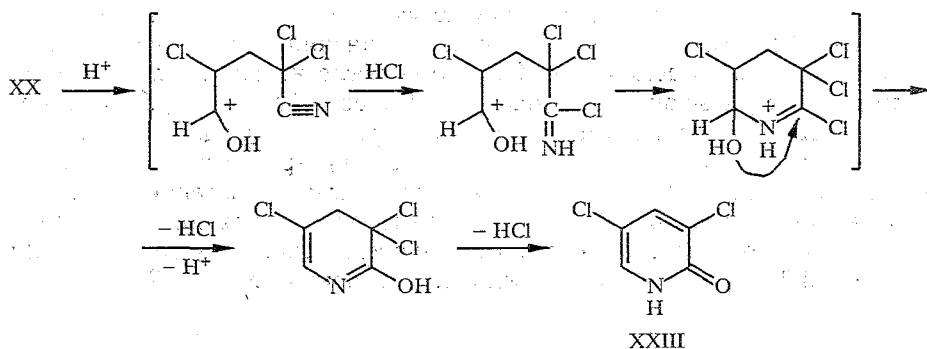
Предполагается, что промежуточные соединения XVIII, полученные из нитрилов XVII, где R¹ = H, в условиях реакции отщепляют молекулу HCl из положений 3 и 4, а молекулу H₂O — из положений 2 и 5 и превращаются в продукты XIX (R² = Cl). При R¹ = Me или CF₃ в аддуктах XVII соединения XIX (R² = Me, CF₃) образуются в результате отщепления HCl из положений 4 и 5 и HOCl — из положений 2 и 5.

Систематически исследованы реакции продуктов присоединения к α,β -непредельным альдегидам и кетонам нитрилов α -гемполихлоркарбоновых кислот.

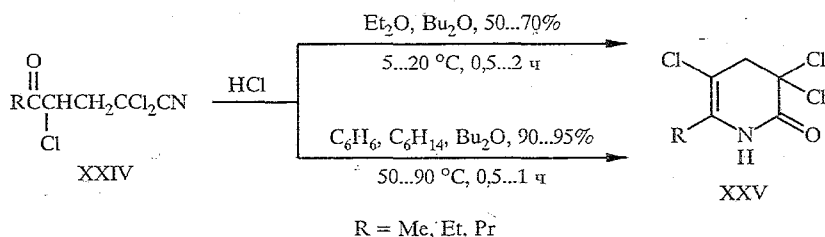
Разные соединения были получены из аддукта XX трихлорацетонитрила XXI и акролеина при проведении реакции в различных растворителях: в дибутиловом эфире образовалось производное 3,4-дигидропиридона-2 XXII, а в ДМФА продуктом реакции было производное пиридона-2 XXIII [22—24].



Соединение XXIII — 3,5-дихлорпиридон-2 — логично было бы считать продуктом гидролиза атома хлора в положении 2 образующегося первоначально 2,3,5-трихлорпиридина [16, 17]. Однако оказалось, что последний при реакции с водой в условиях, используемых при синтезе пиридона XXIII, в него не превращается. Для объяснения образования продукта XXIII при циклизации в ДМФА предложена следующая схема [22, 23]:

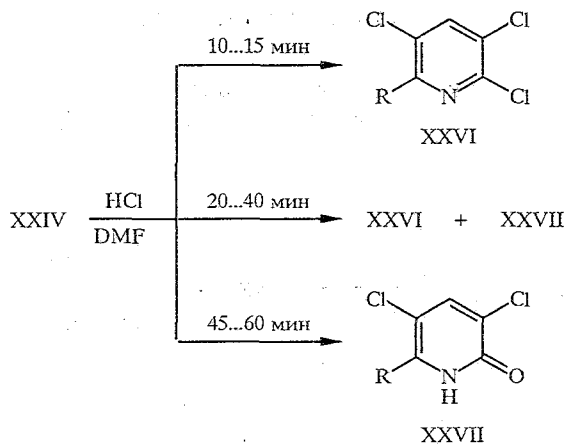


Интересно и своеобразно протекает циклизация трихлоркетонитрилов XXIV, полученных из нитрила XXI и алкилвинилкетонов [23—25]. Так, соединения XXIV при обработке HCl в диэтиловом или дибутиловом эфирах, гексане или бензоле с высокими выходами превращаются в производные 3,4-дигидропиридо-на-2 XXV [23—25]:

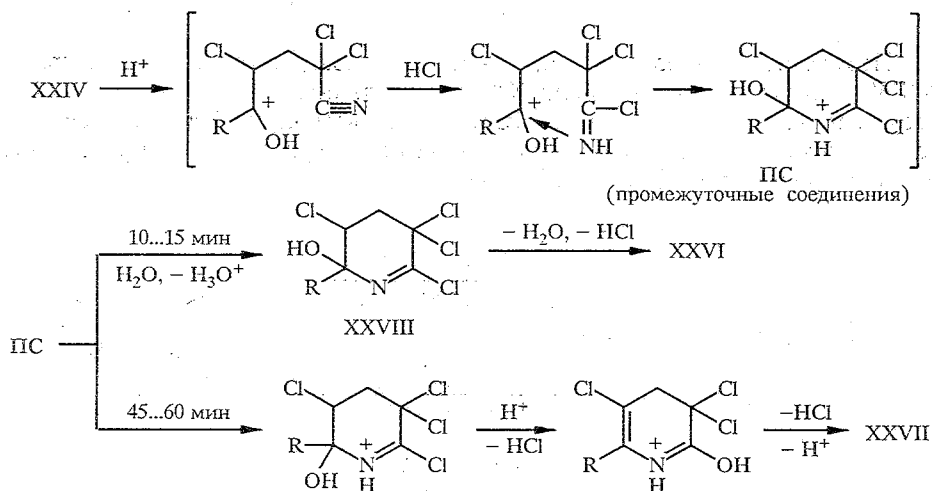


В случае объемного заместителя (R = Ad) в исходном аддукте XXIV соответствующее соединение XXV удалось получить только при проведении циклизации в автоклаве при 190 °C [23, 26].

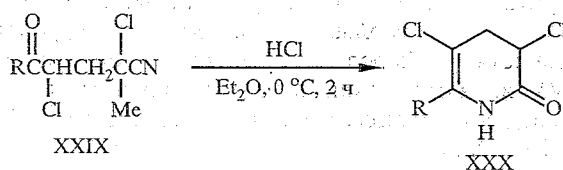
Необычно протекает циклизация нитрилов XXIV (R = Me, Et, Pr) в ДМФА. Так, при пропускании HCl через их растворы в ДМФА в течение 10...15 мин с последующим выливанием реакционной массы в воду основными продуктами реакции были производные пиридина XXVI, наряду с которыми образовались в небольших количествах (~5%) также соединения XXVII. Если хлористый водород пропускают 45...60 мин, то производные пиридо-на-2 XXVII являются единственными продуктами реакции (выходы ~90%). При проведении процесса в течение 20...40 мин образуются смеси соединений XXVI и XXVII.



Для объяснения перечисленных фактов, очевидно, следует констатировать образование промежуточных соединений (ПС). Действительно, если реакционная масса через 10...15 мин после начала пропускания HCl выливается в большой объем воды, то под ее действием промежуточные соединения депротонируются, образуя тетрагидропиридолы-6 XXVIII, которые отщепляют молекулу воды и HCl, превращаясь в производные пиридина XXVI. При более продолжительном проведении реакции в промежуточных соединениях происходит внутримолекулярная атака группы OH на атом хлора в положении 2, а также отщепление двух молекул HCl из положений 2 и 5 и 3 и 4, что приводит к соединениям XXVII [23].

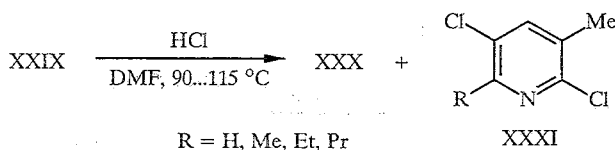


Если проводить гетероциклизацию δ -кетонитрилов XXIX в диэтиловом эфире при 0 °С, то образующиеся производные 3,4-дигидропиридона-2 XXX не претерпевают дегидрохлорирования и оказываются единственными продуктами реакции [23, 27]:



R, выход (%) : H ,81; Me ,93; Et ,86; Pr ,92

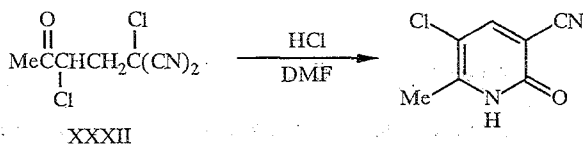
При проведении циклизации кетонитрилов XXIX в ДМФА получены смеси соединений XXX и производных пиридина XXXI [23, 27]:



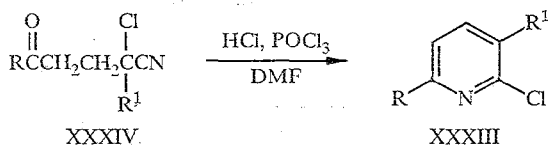
Суммарный выход и соотношение продуктов XXX : XXXI изменяются в зависимости от длительности реакции и составляют соответственно через 10...15 мин 12...15% и 1 : 1; через 45...60 мин — 40% и 2 : 1; через 3 ч — 70% и 5 : 1.

Циклизация нитрила 4,4-дихлор-5-кетокaproновой кислоты в 2,5-дихлор-6-метилпиридин проведена действием HCl при 145...160 °C [28].

При обработке кетонитрила XXXII хлористым водородом (110...115 °C, 10...45 мин) с выходом 55% образуется производное нитрила никотиновой кислоты — 3-циано-5-хлор-6-метилпиридон-2 [23]:

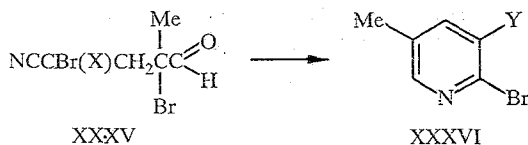


Производные 2-хлорпиридина XXXIII получены с высокими выходами циклизацией кетонитрилов XXXIV в ДМФА действием HCl в присутствии POCl₃ [23]:



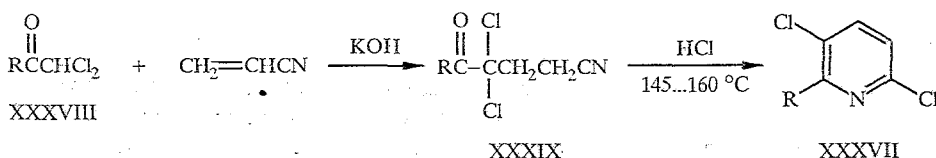
R, R¹, выход в %: H, Cl, 79; H, Me, 76; Me, Me, 84; Et, Me, 81; Pr, Me, 88

Изучена также циклизация кетонитрилов, содержащих наряду с атомами хлора атомы других галогенов [28, 29]. При этом обнаружено, что дихлорфторкетонитрил NCC(Cl)FCH₂C(Cl)MeCHO не удается превратить в соответствующий замещенный пиридин, в то время как хлорфторкетонитрил NCC(F)HCH₂C(Cl)MeCHO превращается в 2-хлор-3-фтор-5-метилпиридин с выходом 44% в результате обработки хлористым водородом при 180 °C [29]. В той же работе установлено, что аддукты XXXV из метакролеина и дибромацетонитрила или дибромфторацетонитрила не удается получить в чистом виде: при попытке их перегонки образуются производные пиридина XXXVI.



X, Y : H, Br, F, F

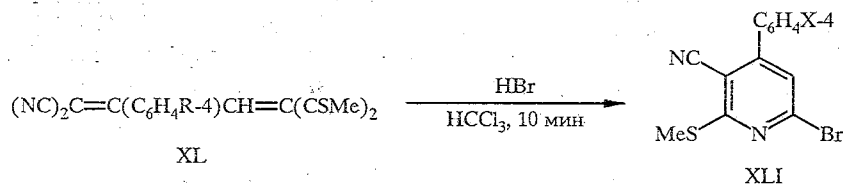
Запатентовано получение 6-замещенных 2,5-дихлорпиридинов XXXVII цианэтированием дихлоркетонов XXXVIII с последующей циклизацией образующихся кетонитрилов XXXIX при нагревании в присутствии HCl [30, 31]:



R = C_{1...8}-алкил, C_{3...8}-циклоалкил, C_{4...8}-циклоалкилакил

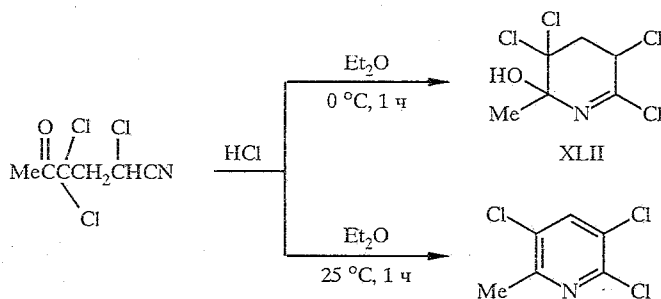
2,3,5-Трихлорпиридин был синтезирован с выходом 85% в результате обработки 2,2,4-трихлор-4-цианобутирала HCl при 180 °C [17].

При действии бромистого водорода на дитиокетали кетодинитрилов XL с высокими выходами получены производные пиридина XLI [32]:

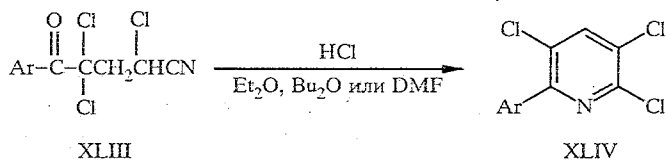


X, выход (%): H, 85; Cl, 94; Br, 91; MeO, 96

Существенное значение имеет температурный режим гетероциклизации нитрида 2,4,4-трихлор-5-кетокaproновой кислоты в диэтиловом эфире: при 0 °C образуется производное тетрагидропиридина XLII (выход 82%), а при 25 °C — 2,3,5-трихлор-6-метилпиридин (выход 90%) [33]. Тот же трихлоркетонитрил в ДМФА при 120...130 °C за 45 мин превращается в 2,3,5-трихлор-6-метилпиридин с выходом 65% [33].

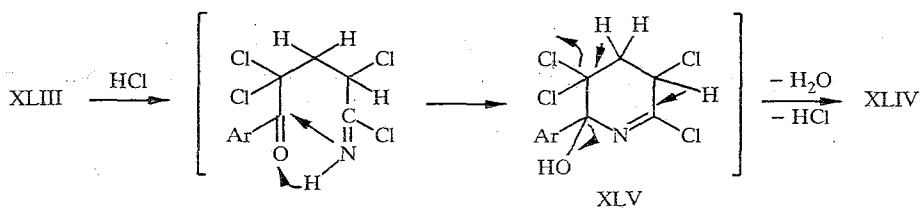


Если при циклизации δ-оксонитрилов алифатического ряда, используя различные растворители и продолжительность обработки галогидоводородами, можно синтезировать производные пиридина, пиридон-2 или 3,4-дигидропиридон-2, то из арилкетонитрилов XLIII — аддуктов трихлорметиларилкетонатов с акрилонитрилом — и в ДМФА, и в Et₂O или Bu₂O в качестве единственных продуктов реакции с выходами 80...90% были получены производные пиридина XLIV [33—35]:

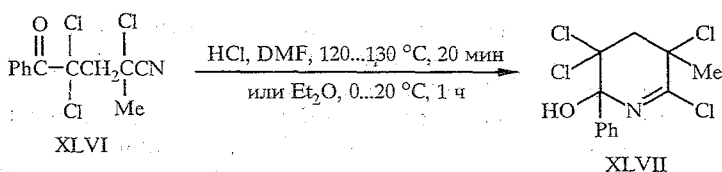


Ar = Ph, 4-HOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄

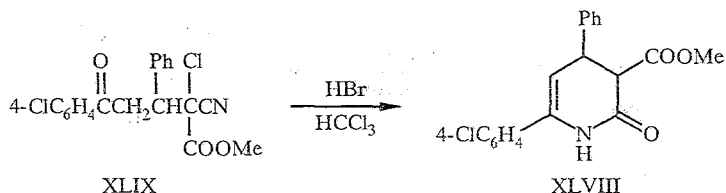
Из предлагаемой ниже схемы реакции можно видеть, что в промежуточных соединениях XLV отсутствует атом водорода в положении 5 и невозможно отщепление элементов воды из положений 5 и 6. Очевидно, в данном случае синхронно протекают реакции дегидрохлорирования из положений 4 и 5 и дегидратация из положений 3 и 6 (по схеме 1—4-отщепления) [33]:



В пользу предложенной схемы свидетельствует тот факт, что при циклизации кетонитрила XLVI реакция останавливается на образовании производного тетрагидропиридина XLVII (выход 80%). В этом случае отщепление воды невозможно, так как отсутствует атом водорода в положении 3 [33]:

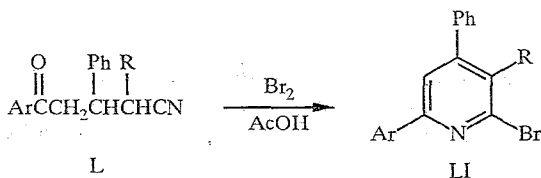


Описано получение соединения XLVIII (выход 90%) при кипячении кетонитрила XLIX с бромистым водородом в хлороформе [4]:



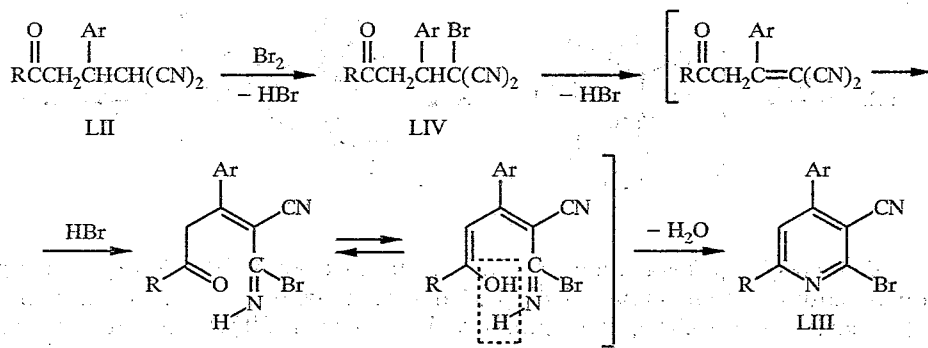
1.2. Гетероциклизация δ -кетонитрилов под действием брома

В ряде работ [4—7, 9, 15, 36] циклизация δ -кетонитрилов проводилась под действием брома. Так, при взаимодействии кетонитрилов L с бромом в уксусной кислоте были синтезированы производные 2-бромпиридина LI [4—6]:



Ar, R, выход (%): Ph, COOMe, 97 [4]; Ph, Ph, 90 [5]; Ph, 4-O₂NC₆H₄, — [6]

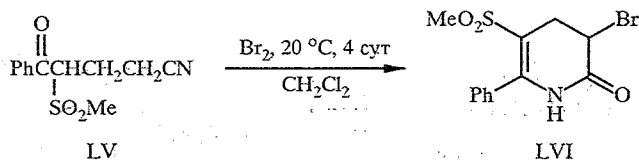
Позже была описана циклизация кетонитрилов LII в ледяной уксусной кислоте при 65...80 °С, приводящая с высокими выходами к соответствующим 2-бром-3-циано-6-(тиенил-2)пиридинам LIII [36]. Авторы этой работы предложили следующую схему реакции:



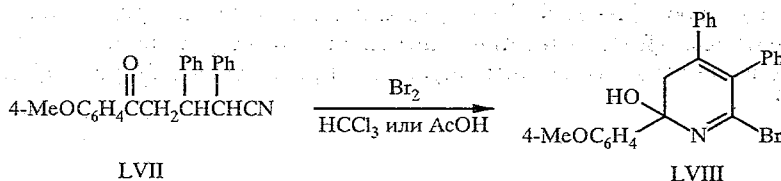
R = тиенил-2; Ar, выход (%): Ph, 73; 4-FC₆H₄, 80; 4-ClC₆H₄, 69; 4-BrC₆H₄, 79; 4-O₂NC₆H₄, 86

Для подтверждения предложенной схемы было синтезировано бромпроизводное LIV (R = Ar = Ph), превращенное в 2-бром-3-циано-4,6-дифенилпиридин LIII нагреванием в уксусной кислоте [36].

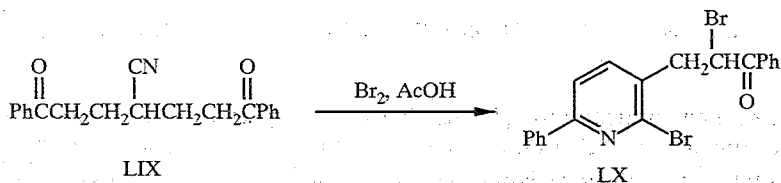
По данным работы [15], при действии брома нитрил 4-бензоилмасляной кислоты превращается в 6-фенилпиридон-2. Однако при действии брома на 4-метилсульфонил-4-бензоилбутиронитрил (LV) при комнатной температуре было получено (с выходом 62%) производное 3,4-дигидропиридона-2 (LVI) [9]:



При реакции кетонитрила LVII с бромом образуется с низким выходом (10%) соединение LVIII, содержащее гидроксильную группу в положении 6 [7]:

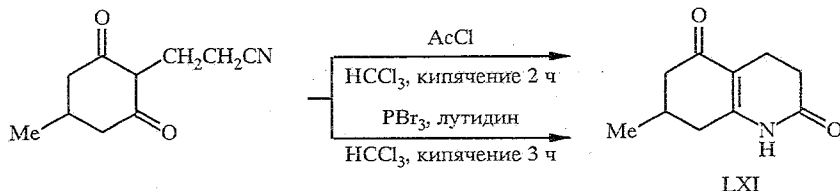


В случае дикетонитрила LIX в подобных условиях наряду с циклизацией протекает реакция бромирования в боковую цепь образующегося производного пиридина, приводящая к дибромиду LX [37]:

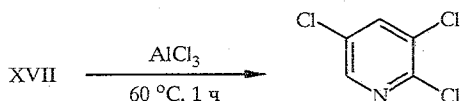


1.3. Гетероциклизация под действием различных кислот Льюиса и Бренстеда

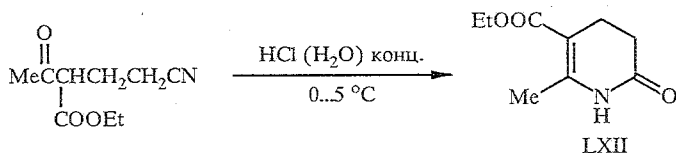
2-(2-Цианоэтил)-5-метилциклогексан-1,3-дион превращается в соедине-
ние LXI при действии ацетилхлорида (выход 28,8%) или трехбромистого
фосфора (выход 20%) [38]:



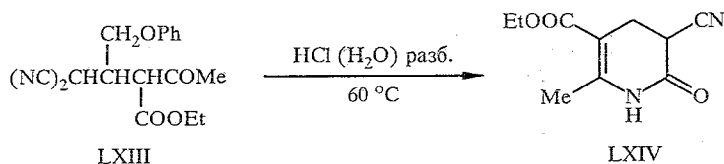
Нагревание кетонитрила XVII ($R = R^1 = Cl$) с хлоридом алюминия
приводит с высоким выходом (83%) к 2,3,5-трихлорпиридину [17]:



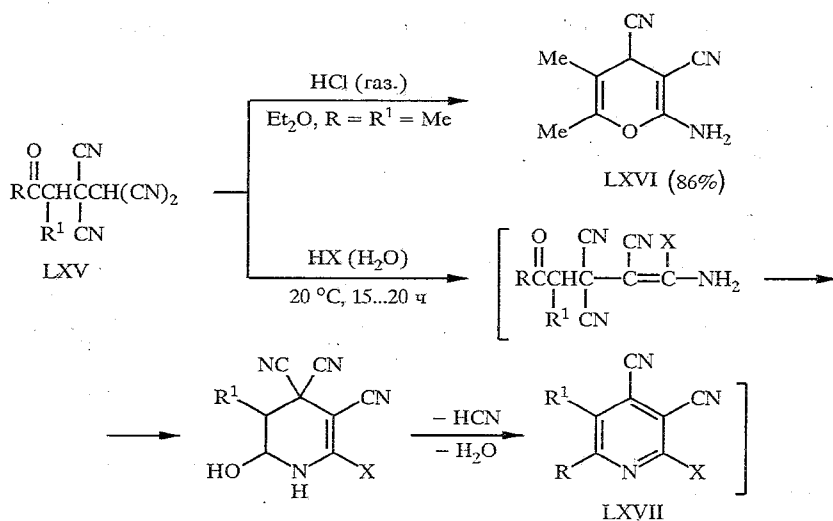
Для циклизации оксонитрилов довольно часто использовались также
минеральные кислоты. При обработке нитрила 4-этоксикарбонил-5-кето-
капроновой кислоты концентрированной соляной кислотой с выходом 86%
образуется производное 3,4-дигидропиридона-2 LXII, причем сложно-
эфирная группировка не подвергается гидролизу [39]:



Не наблюдается также гидролиз и в процессе циклизации содержащего
этоксикарбонильную группу соединения LXIII в производное 3,4-ди-
гидропиридона-2 LXIV при нагревании с разбавленной соляной кислотой
[11]:

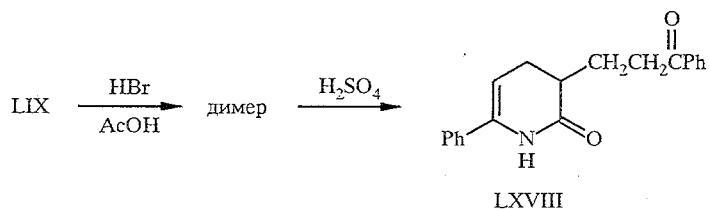


Различные соединения были получены в результате обработки
тетрацианокетонов LXV галогеноводородами или их водными растворами:
при действии первых образуется 86% производного пирана LXVI, а
использование соляной или бромистоводородной кислот приводит к
производным пиридина LXVII [40, 41]:

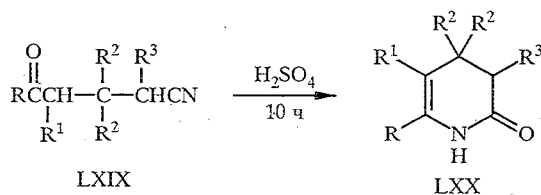


R, R¹ (или R + R¹), X, выход LXVII (%): Me, H, Cl, 73; Me, Me, Cl, 84; Me, Me, Br, 61; (CH₂)₄, Cl, 62; (CH₂)₃, Cl, 70; Et, H, Br, 71

По данным авторов работы [37], под действием бромистого водорода дикетонитрил LIX превращается в димер, из которого обработкой концентрированной серной кислотой получают производное 3,4-дигидропиридона-2 LXVIII:

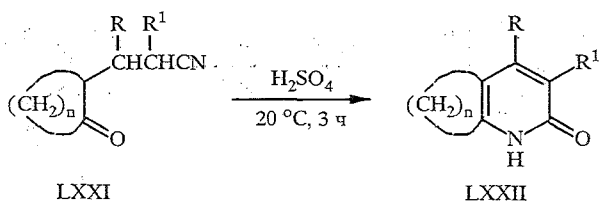


В зависимости от строения исходных кетонитрилов из них под действием концентрированной серной кислоты могут быть получены моно-, ди- и трициклические азотсодержащие гетероциклические соединения. Так, из кетонитрилов LXIX были синтезированы производные 3,4-дигидропиридона-2 LXX [42, 43]:



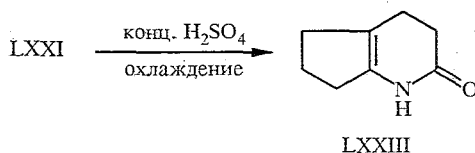
R, R¹, R², R³, выход (%): Ph, H, Me, Me, 48; Ph, H, Me, Ph, 79; Ph, H, Ph, Me, 12; Ph, H, Ph, Ph, 70; Ph, Me, H, Me, 74 [42]; Me, пиридил-4, H, H, 37 [43]

При действии концентрированной серной кислоты на алициклические кетоны LXXI, содержащие в соседнем с кетогруппой положении группировку -CH(R)CH(R¹)CN, были получены соединения LXXII [44]:

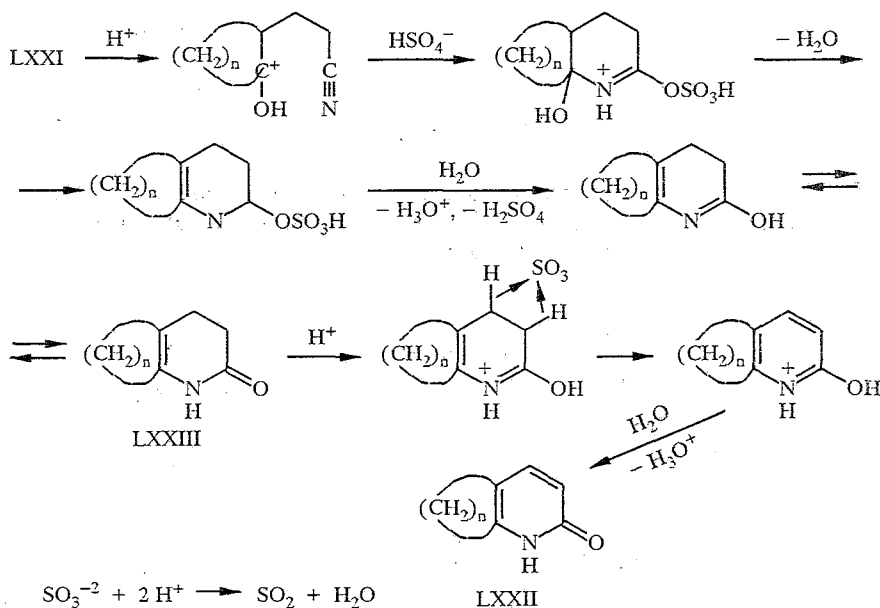


R, R¹, n, выход (%): H, H, 4, 54; H, Me, 4, 54; H, H, 5, 45

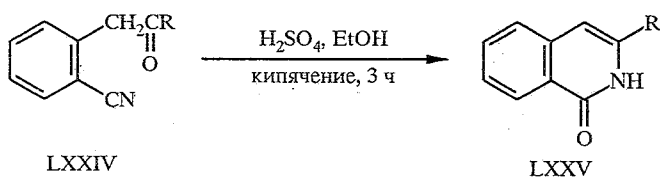
В случае кетонитрила LXXI (R = R¹ = H, n = 3) аналогичная обработка при 20 °С привела к более насыщенному продукту LXXIII [44]:



Соединения типа LXXIII под действием концентрированной серной кислоты в атмосфере азота при 20 °С превращаются в производные пиридона LXXII, причем наблюдается выделение SO₂. Осуществив контроль за этим процессом с помощью УФ спектроскопии, авторы обнаружили, что в 96% H₂SO₄ менее чем за 10 мин пик в области 252 (соединение LXXIII) исчезает и появляются два пика в области 282 (SO₂) и 294 нм (ε 8600) (соединение LXXII). В статье [44] приводится предположительная схема превращений LXXI (R = R¹ = H, n = 3...5) → LXXIII и LXXIII → LXXII:

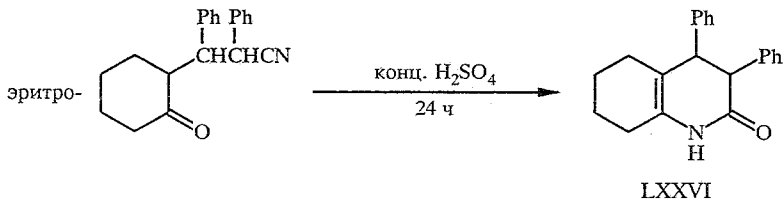


При нагревании бензонитрилов LXXIV, содержащих в *o*-положении группировку -CH₂COR, с концентрированной серной кислотой в этиловом спирте синтезированы с высокими выходами 3-замещенные изохинолоны-1 (LXXV) [45]:

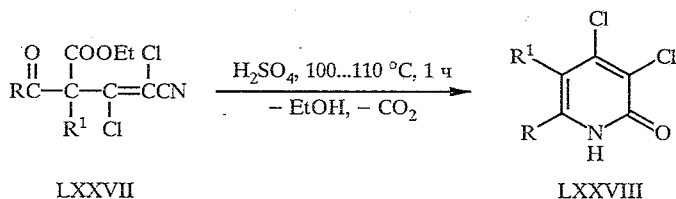


R, выход (%) : Ph, 90; 4-MeC₆H₄, 87; Et, 82

В 1989 году описан стереоселективный синтез производного гексагидрохинолона-2 LXXVI (выход 50%) из 2-(1,2-дифенил-2-цианоэтил)циклогексана действием концентрированной серной кислоты [46]:

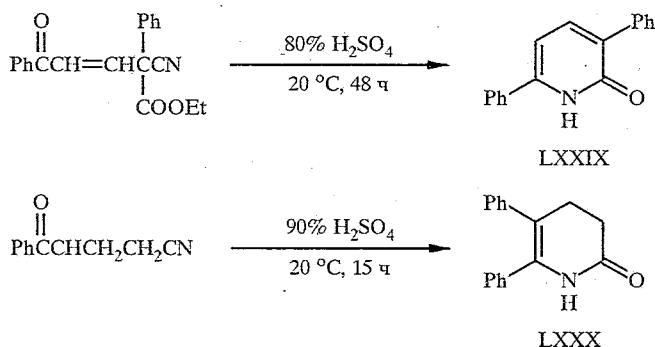


В процессе циклизации кетонитрилов LXXVII при нагревании с концентрированной серной кислотой происходит гидролиз этоксикарбонильной группы и последующее декарбоксилирование. В результате были синтезированы производные 3,4-дихлорпиридоны-2 LXXVIII [47]:

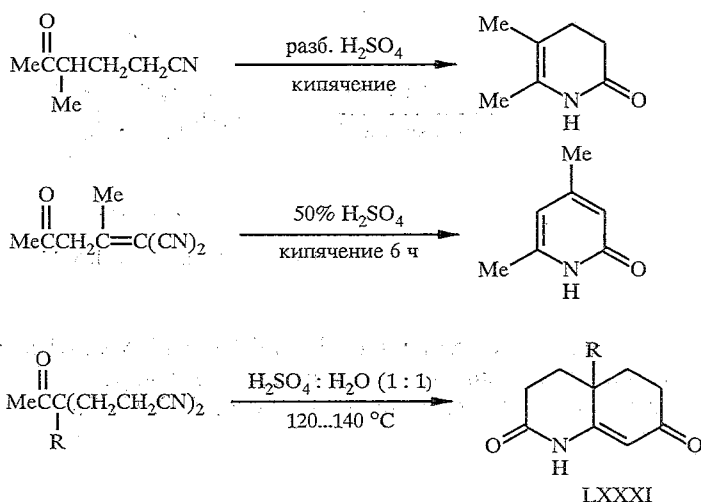


R, R¹ (или R + R¹), выход (%) : Me, Me, 94; Me, Et, 87; Me, Bu, 92;
Me, H, 30; -CH₂CH₂CH₂-, 64

Для циклизации кетонитрилов в производные пиридоны-2 LXXIX (выход 90%) или 3,4-дигидропиридоны-2 LXXX (выход 65%) использовалась менее концентрированная кислота [48, 49]:



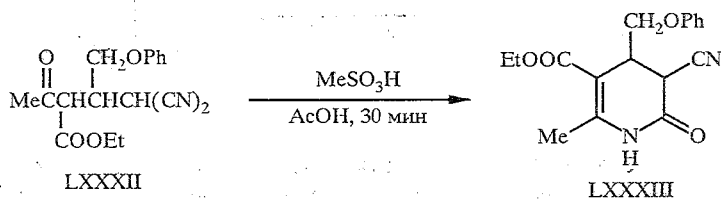
Описано также применение и более разбавленной кислоты [50—52]: для синтеза 5,6-диметил-3,4-дигидропиридоны-2 (выход 84%), 4,6-диметилпиридоны-2 или соединений LXXXI:



R, выход LXXXI (%): Ph, 68, 5; Me, 62; H, 42, 5

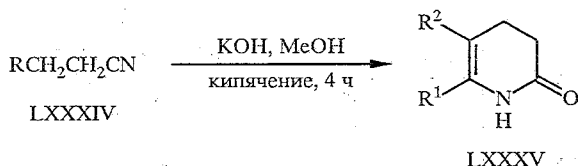
Разбавленная серная кислота превращает 4,4,5,5-тетрациан-3-метилпентан-2-он в 3,4-дициан-5,6-диметилпиридон-2 с выходом 10% [41].

Имеется сообщение [53] об использовании метансульфокислоты для циклизации кетонитрила LXXXII в производное 3,4-дигидропиридона-2 LXXXIII:



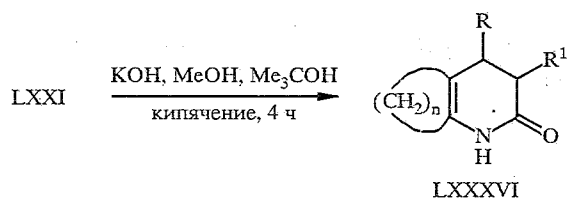
1.4. Гетероциклизации под действием оснований

Для циклизации δ -оксонитрилов в пиридиновые основания можно использовать едкое кали. Так, кетонитрилы LXXXIV при кипячении с этим основанием в метаноле превращаются в соответствующие гетероциклические соединения LXXXV [54]:



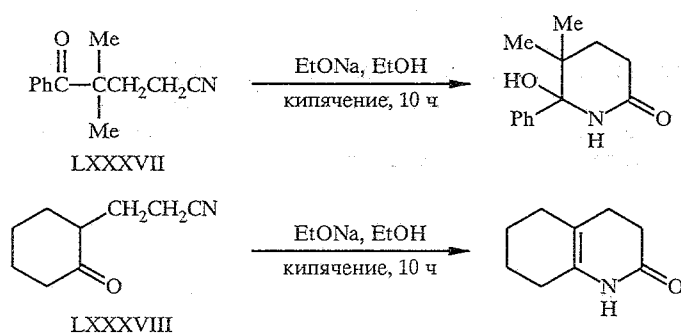
R, R¹, R², выход (%): $-\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}$, (CH₂)₄, 28; PhCOCH(Ph)-, Ph, Ph, 12; MeCOCH(Ph)-, Me, Ph, 30.

Если при реакции кетонитрилов LXXXII с серной кислотой образуются пиридоны LXXXIII, то нагревание тех же кетонитрилов с едким кали в смеси метилового и третбутилового спиртов приводит к соответствующим 3,4-дигидропиридонам LXXXVI [44]:

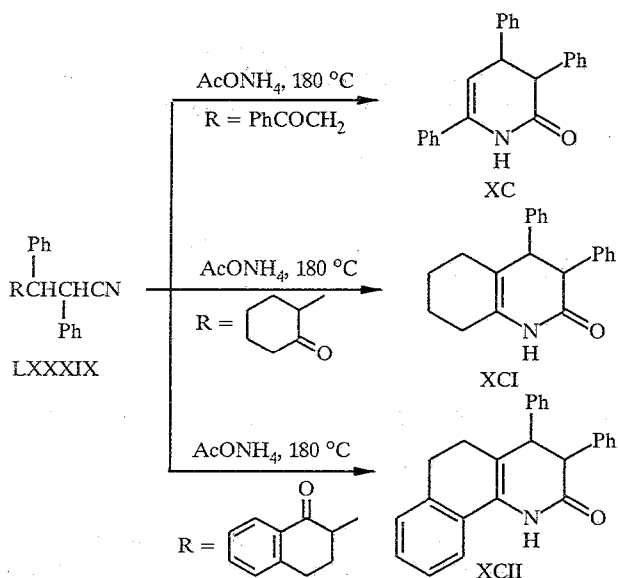


R, R¹, n, выход (%): H, Me, 4, 40; Me, H, 4, -; H, H, 5, 15

Гетероциклизацию кетонитрилов LXXXVII и LXXXVIII авторы работы [55] проводили кипячением со спиртовым раствором этилата натрия, получив указанные на схеме пиперидон (выход 50%) и 3,4-дигидропиперидон (выход 60%).



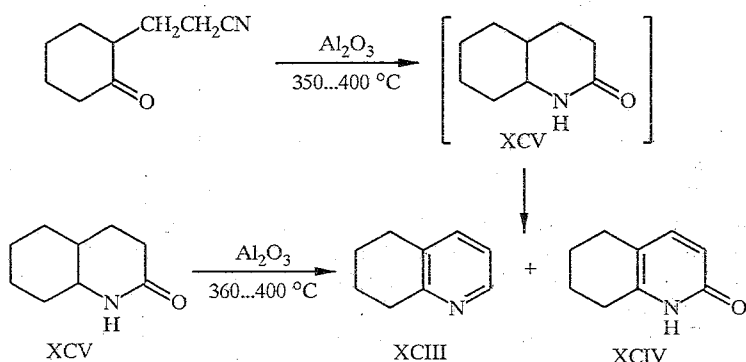
Болгарские исследователи [46] для циклизации кетонитрилов LXXXIX использовали ацетат аммония и синтезировали моно- (XC), ди- (XCI) или трициклические (XCII) соединения с выходами 64, 68 и 53% соответственно:



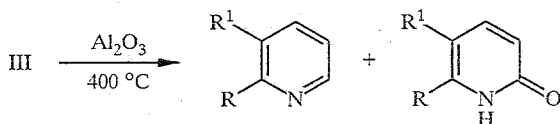
1.5. Прочие методы гетероциклизации δ -оксинитрилов

Кроме кислотных или основных соединений для гетероциклизации δ -оксинитрилов используют и некоторые другие вещества.

Продукт цианэтилирования циклогексанона — 2-(2-цианоэтил)циклогексанон — при нагревании с оксидом алюминия превращается в смесь 5,6,7,8-тетрагидрохинолина XCV и 5,6,7,8-тетрагидрохинолона-2 XCIV. Протекание реакции через промежуточное соединение XCV подтверждено получением в тех же условиях смеси продуктов XCV и XCIV из специально синтезированного 3,4,5,6,7,8,9,10-октагидрохинолона-2 XCV [56, 57]:



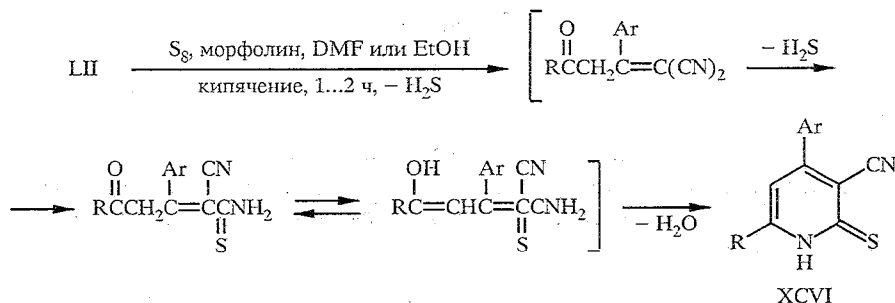
Аналогично ведут себя в этих условиях кетонитрилы III [57, 58].



R, R¹, выход (%): Me, Me, 6,6 и 23; Me, Pr, 10 и 11; Ph, H, 31, —

Гетероциклизацию этих же кетонитрилов можно проводить также над Cr₂O₃/Al₂O₃ при 300...310 °C [57].

Оригинальный способ гетероциклизации кетонитрилов LII в соединения XCVI нагреванием с серой (в присутствии морфолина) описали авторы работы [36]:

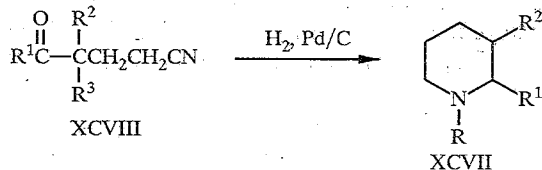


R = тиенил-2; Ar, выход XCVI (%): Ph, 69; 4-FC₆H₄, 77; 4-ClC₆H₄, 65; 4-BrC₆H₄, 68; 4-O₂NC₆H₄, 64

Гетероциклизацией 2,4-дихлор-5-циан-2-метилбутирала в присутствии комплексного катализатора NiCl₂ · PPh₃ и изопропиламина в ацетонитриле с высоким выходом (86%) был синтезирован 2,3-дихлор-5-метилпиридин [60].

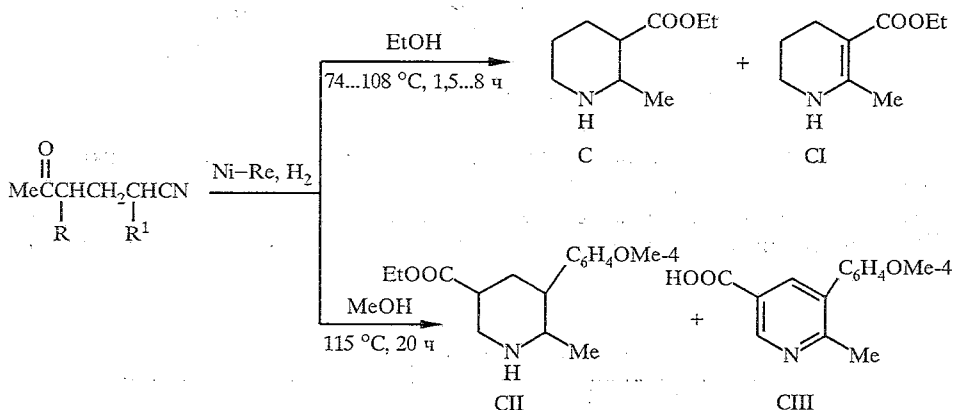
δ -Оксонитрилы могут быть превращены также в пиридиновые основания путем гидрирования в присутствии катализаторов.

Целая серия производных пиперидина XCVII была получена гидрированием кетонитрилов XCVIII над палладием на угле. При этом, если процесс проводили в водном растворе формальдегида, продукты XCVII содержали у атома азота метильную группу ($R = \text{Me}$, в отсутствие CH_2O $R = \text{H}$) [61]:



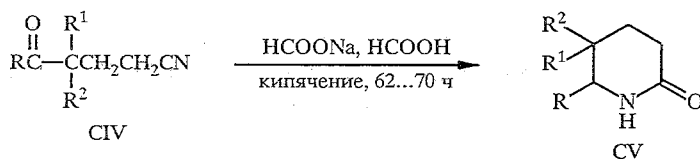
R, R^1, R^2, R^3 (или: $R^2 + R^3, R^1 + R^2$), выход в %: H, Me, H, H, 85; H, Me, H, COOEt, 86; Me, Me, H, COOEt, 98; H, Me, Me, COOEt, 89; Me, Me, Me, COOEt, 58; H, Me, *i*-Pr, COOEt, 84; Me, Me, *i*-Pr, COOEt, 82; H, Me, *i*-Bu, COOEt, 91; Me, Me, *i*-Bu, COOEt, 84; H, Me, C_6H_{13} , COOEt, 85; Me, Me, C_6H_{13} , COOEt, 80; H, Me, C_7H_{15} , COOEt, 63; Me, Me, C_7H_{15} , COOEt, 33; H, Me, PhCH_2 , COOEt, 85; Me, Me, PhCH_2 , COOEt, 81; H, Me, PhCH_2 , COOEt, 75; Me, Me, PhCH_2 , COOEt, 75; H, Me, Ph, COOEt, 57; H, Me, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$, 30; Me, Me, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$, 70; H, $(\text{CH}_2)_3$, COOEt, 73; Me, $(\text{CH}_2)_3$, COOEt, 85; H, Me, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$, COOEt, 43; H, Me, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$, COOEt, 65; Me, Me, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$, COOEt, 86; H, Me, $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, Me, 77; H, Ph, H, H, 80; H, Ph, H, COOEt, 73; Me, Ph, H, COOEt, 94

В результате гидрирования кетонитрилов XCIX в присутствии скелетного никелевого катализатора в зависимости от природы заместителей R и R^1 образуются производные пиперидина (C) (выход 10%) и тетрагидропиперидина (CI) (выход 76%) [39] или производные пиперидина (CII) (выход 25,2%) и пиридина (CIII) (выход 12%) [62]:



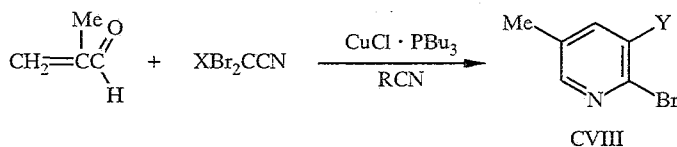
R, R^1 : COOEt, H; $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$, COOEt

Восстановительная циклизация кетонитрилов CIV в производные пиперидона-2 CV осуществлена действием формиата натрия в муравьиной кислоте [63, 64]:



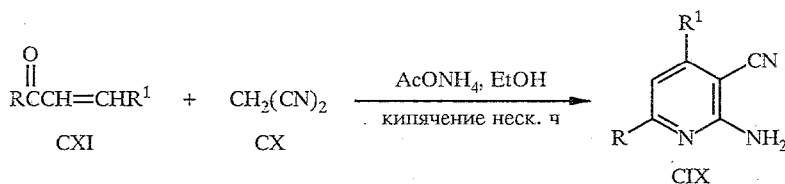
R, R^1 (или $R^1 + R^2$), R^2 , выход (%): Me, H, H, 68; Me, Me, H, 74; Me, Et, H, 50; $(\text{CH}_2)_4$ H, 72; селенолил-2, Me, Me, 68, 5

В довольно мягких условиях протекает образование галогензамещенных пиридинов (CVIII) из метакролеина и полигалогенацетонитрилов в присутствии комплекса $\text{CuCl} \cdot \text{PBU}_3$ в RCN [29]:



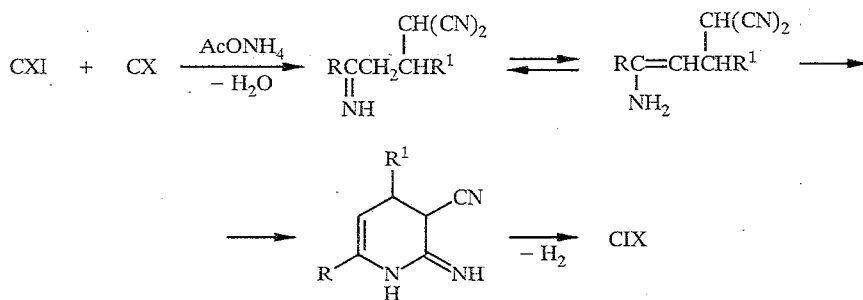
R, X, Y, температура реакции ($^{\circ}\text{C}$), продолжительность (ч), выход (%):
 Me, H, Br, 90, 14,5, 40; Et, F, F, 110, 12, 30

Большое число алкил-, арил- и гетарилзамещенных 2-амино-3-циан-пиридинов (CIX) синтезировано реакцией динитрила малоновой кислоты (CX) с α,β -ненасыщенными кетонами (CXI) в присутствии ацетата аммония [66—69]:



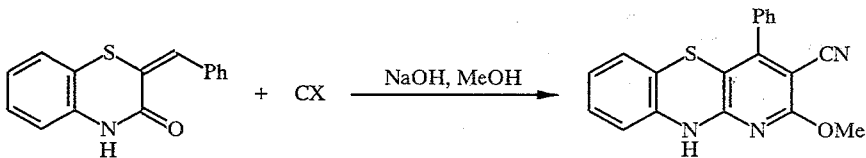
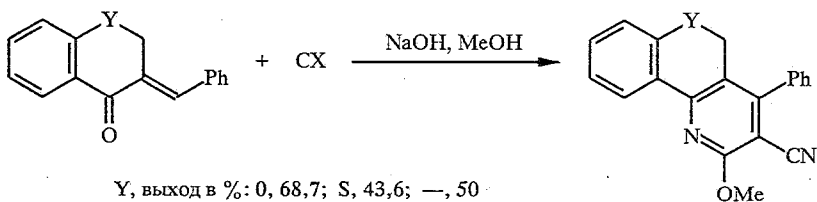
R, R¹, выход (%): Me, Ph, 24; Et, Ph, 34; Pr, Ph, 15; Ph, Ph, 33 [66]; Ph, фурил-2, 72;
 4-МеОС₆Н₄, фурил-2, 73; 4-ClC₆Н₅, фурил-2, 67; Ph, тиенил-2, 69;
 4-МеОС₆Н₄, тиенил-2, 65; 4-ClC₆Н₄, тиенил-2, 65 [67]; Ph, Ph, 33; 4-МеС₆Н₄, Ph, 34;
 4-МеОС₆Н₄, Ph, 36; 4-BrC₆Н₄, Ph, 28; 4-ClC₆Н₄, Ph, 30; 4-O₂NC₆Н₄, Ph, 28; 4-ClC₆Н₄, Ph, 38;
 4-ClC₆Н₄, 4-ClC₆Н₄, 30; 4-O₂NC₆Н₄, 4-ClC₆Н₄, 50 [68]; для остальных соединений
 R = 2-НО-4-ВuОС₆Н₃ и 2-НО-4-ВuО-5-О₂NC₆Н₂; R¹ = Ph, 2-BrC₆Н₄, 4-ClC₆Н₄, 2,4-Cl₂С₆Н₃,
 2-МеОС₆Н₄, 3,4-(МеО)₂С₆Н₃, 4-МеС₆Н₄, 3,4-(ОСН₂О)С₆Н₃, 4-Ме₂NC₆Н₄, 2-ClC₆Н₄, 4-BrC₆Н₄,
 3,4,5-(МеО)₃С₆Н₂, 33...50 [69]

В работе [67] предлагается следующая схема этого процесса:

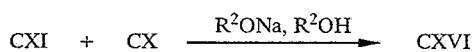


Соединения CIX, где R = Ph или 4-МеС₆Н₄, а R¹ = 4-МеОС₆Н₄ или 3,4-(СН₂О₂)—С₆Н₃, были получены из динитрила CX и соответствующих халконов при нагревании без растворителя (120...150 $^{\circ}\text{C}$) в присутствии ацетата аммония [70].

При кипячении непредельного нитрила CXII с трихлорацетонитрилом в толуоле в присутствии триэтиламина образуется соответствующий замещенный пиридин CXIII [71]:

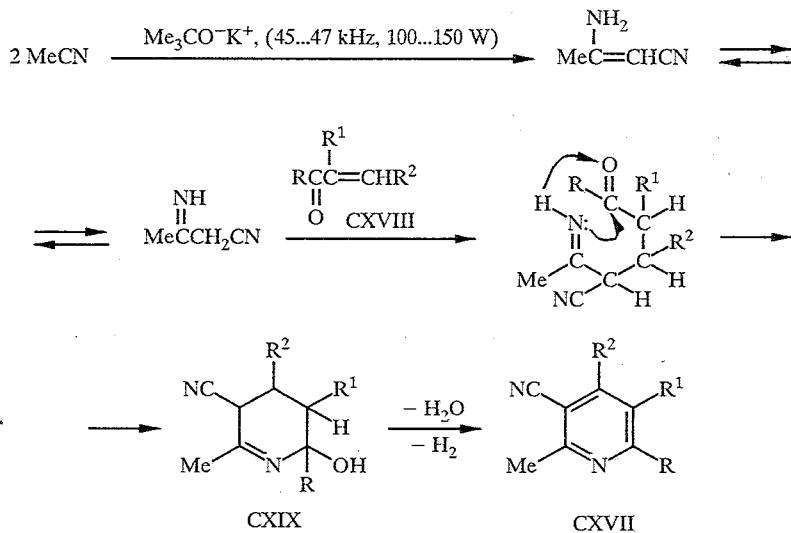


Серия 2-алкокси-3-циан-4,6-дизамещенных пиридинов CXVI была синтезирована из халконов CXI и динитрила CX в присутствии метилата или этилата натрия [74]:



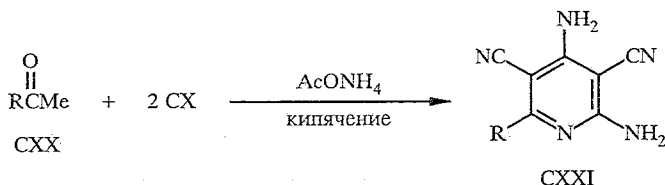
R, R¹, R², продолжительность реакции в мин, выход (%): Ph, Ph, Et, 25, 71; 4-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, Et, 120, 66; 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, Et, 30, 74; 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, Et, 25, 78; нафтил-2, 4-MeC₆H₄, Et, 15, 80; нафтил-2, 4-MeOC₆H₄, Et, 20, 77; Ph, 4-MeOC₆H₄, Et, 35, 64; нафтил-2, 4-ClC₆H₄, Et, 45, 65; нафтил-2, 3-BrC₆H₄, Et, 50, 61; нафтил-2, 3-ClC₆H₄, Et, 70, 75; Ph, 2,4-Cl₂C₆H₃, Et, 40, 58; Ph, 3,4-Cl₂C₆H₃, Et, 45, 60; 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Me, 15, 58; 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, Me, 35, 58; Ph, 4-MeOC₆H₄, Me, 50, 78; 2,4-(MeO)₂C₆H₃, 4-MeC₆H₄, Me, 35, 56; 4-ClC₆H₄, 2,4-(MeO)₂C₆H₃, Me, 45, 70; 4-MeOC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃, Me, 45, 72; Ph, Ph, Me, 30, 70; 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, Me, 25, 76; нафтил-2, 4-MeC₆H₄, Me, 20, 62; нафтил-2, 4-MeOC₆H₄, Me, 25, 61; Ph, 4-MeOC₆H₄, Me, 40, 75

Оригинальный и перспективный метод получения производных пиридина CXVII, содержащих алкильные, арильные, ферроценильные и/или гетарильные радикалы, разработали японские исследователи [75—77]. Они проводили реакцию халконов CXVIII с ацетонитрилом в присутствии третбутилата калия под действием ультразвука. По полученным данным, вначале образуется димер ацетонитрила, который присоединяется к халкону, а продукты присоединения циклизуются в производные тетрагидропиридина CXIX, которые, отщепляя молекулу воды и молекулу водорода, превращаются в соединения CXVII:



R, R¹, R², выход (%): Ph, H, 4-ClC₆H₄, 70; Ph, H, Ph, 93; 4-MeOC₆H₄, H, Ph, 93; Me₃C, H, Ph, 97; Me, H, Ph, 66; Ph, Ph, Ph, 59; Ph, H, Ph, 29; Ph, Me, Ph, 32; H, H, Ph, 40; Ph, H, 4-ClC₆H₄, 30 [75]; Fc (ферроценил), H, Ph, 82; Fc, H, фурил-2, 55; Fc, H, тиенил-2, 63; Fc, H, пиридил-2, 89; Fc, H, 4-ClC₆H₄, 80; Fc, H, 4-MeOC₆H₄, 85; Fc, H, нафтил-1, 60; Fc, H, Fc, 80; Me₃C, H, Fc, 74; Ph, H, Fc, 82; фурил-2, H, Fc, 85; тиенил-2, H, Fc, 88; пиридил-2, H, Fc, 68; 4-ClC₆H₄, H, Fc, 63; 4-MeOC₆H₄, H, Fc, 76 [76]; Ph, H, фурил-2, 87; Ph, H, тиенил-2, 80; Ph, H, пирролил-2, 62; Ph, H, пиридил-2, 54; 4-ClC₆H₄, H, фурил-2, 85; 4-ClC₆H₄, H, тиенил-2, 71; 4-ClC₆H₄, H, пирролил-2, 86; 4-MeOC₆H₄, H, фурил-2, 36; 4-MeOC₆H₄, H, тиенил-2, 69; 4-MeOC₆H₄, H, пирролил-2, 62; 4-MeOC₆H₄, H, пиридил-2, 70; фурил-2, H, Ph, 77; фурил-2, H, тиенил-2, 66; фурил-2, H, пирролил-2, 63; тиенил-2, H, Ph, 59; тиенил-2, H, фурил-2, 71; тиенил-2, H, тиенил-2, 86; тиенил-2, H, пирролил-2, 74; пиридил-2, H, Ph, 63; пиридил-2, H, фурил-2, 63; пиридил-2, H, тиенил-2, 67; пиридил-2, H, пирролил-2, 75 [77]

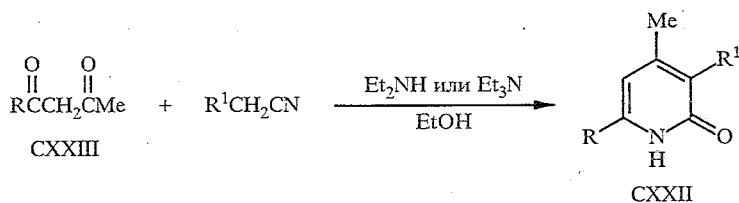
В ряде работ описано получение пиридиновых оснований из насыщенных кетонов и нитрилов. Очевидно, в этих реакциях промежуточно образуются непредельные кетонитрилы, которые *in situ* превращаются в гетероциклические соединения. Так, при кипячении кетонов СХХ с динитрилом СХ в присутствии ацетата аммония были получены 2,4-диамино-3,5-дициан-6-алкилпиридины СХХI [66]:



R, время реакции в ч, выход (%): Me, 3, 24; Et, 5, 32; Pr, 5, 34; C₅H₁₁, 6, 21; C₁₆H₁₃, 6, 25; C₉H₉, 4, 19; Me₂CHCH₂, 7, 4

В тех же условиях (время реакции 7 ч) из PhCOMe и динитрила СХ получен 3-циан-4,6-дифенил-6-метил-5,6-дигидропиридон-2 [66].

Производные пиридона-2 СХХII были синтезированы взаимодействием diketонов СХХIII с динитрилом СХ [78] или этиловым эфиром циануксусной кислоты [78, 79] в присутствии диэтиламина [78] или триэтиламина [79]:



R, R¹, амин: Ph, CN, Et₂NH (выход 63%); Ph, COOEt, Et₂NH [78]; Me, COOEt, Et₃N [79]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brody F., Ruby P. R. // Pyridine and its derivatives / Ed. E. Klingsberg. — New York; London; Sydney; Toronto: Interscience, 1960. — Vol. 114. — Pt. 1. — P. 289.
2. Boodman N. S., Hawthorne J. O., Msciantonio R. X., Simon A. B. // Pyridine and its derivatives / Ed. R. A. Abramovitch. — New York; London; Sydney; Toronto: Interscience, 1974. — Vol. 14. — Pt. 1. — P. 245.
3. Jones G. // Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Ed. A. R. Katritzky, C. W. Ress. — Oxford: Pergamon Press, 1984. — Vol. 2. — P. 395.
4. Kohler E. P., Graustein A., Merrill D. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1922. — Vol. 44. — P. 2536.
5. Kohler E. P., Allen Ch. F. H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1924. — Vol. 46. — P. 1522.

6. Allen Ch. F. H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1925. — Vol. 47. — P. 1733.
7. Allen Ch. F. H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1927. — Vol. 49. — P. 1112.
8. Шушерина Н. П., Головин А. В., Левина Р. Я. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 1762.
9. Diller D., Bergmann F. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 73. — P. 2147.
10. Pat. 549673 Brit / Hoffman F. // C. A. — 1944. — Vol. 38. — 978.
11. Pat. 216943 Swiss / Hoffman F. // C. A. — 1948. — Vol. 42. — 6860.
12. Pat. 221820 Swiss / Hoffman F. // C. A. — 1949. — Vol. 43. — 3472.
13. Pat. 221621 Swiss / Hoffman F. // C. A. — 1949. — Vol. 43. — 3472.
14. Kohler E. P., Souther B. L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1922. — Vol. 44. — P. 2903.
15. Allen Ch. F. H., Ball W. L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1937. — Vol. 59. — P. 686.
16. EPV 12117 / Steiner E., Martin P., Bellus D. // C. A. — 1980. — Vol. 93. — 186186.
17. Steiner E., Martin P., Bellus D. // Helv. Chim. Acta. — 1982. — Vol. 65. — P. 983.
18. EPV 46735 / Steiner E., Martin P. // C. A. — 1982. — Vol. 97. — 23629.
19. Pat. 4469896 USA / Steiner E., Martin P. // C. A. — 1984. — Vol. 101. — 21002.
20. Martin P., Steiner E., Streith J., Winkler T., Bellus D. // Tetrahedron. — 1985. — Vol. 41. — P. 4057.
21. Bellus D. // Pure Appl. Chem. — 1985. — Vol. 57. — P. 1827; C. A. — 1986. — Vol. 105. — 171416.
22. Швехгеймер М.-Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // ХГС. — 1987. — № 8. — С. 1082.
23. Сычев С. С. Дис....канд. хим. наук. — Москва, 1988.
24. Пат. 1182035 СССР / Швехгеймер М.-Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // Б. И. — 1985. — № 36.
25. Пат. 1325045 СССР / Швехгеймер М.-Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // Б. И. — 1987. — № 27. — 95.
26. Швехгеймер М.-Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // ДАН СССР. — 1987. — Т. 294. — С. 893.
27. Швехгеймер М.-Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // ХГС. — 1989. — № 4. — С. 514.
28. Pat. 4445573 USA / Lysenko Z., Pews R. G. // C. A. — 1984. — Vol. 100. — 191478.
29. Pews R. G., Lysenko Z. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 5115.
30. EPV 306547 / Halpern M. E., Dietsche Th. J., Orvik J. A., Barron B. J. // C. A. — 1989. — Vol. 111. — 173989.
31. Pat. 5084576 USA / Halpern M. E., Orvik J. A., Dietsche Th. J., Barron B. J. // C. A. — 1992. — Vol. 116. — 194166.
32. Peseke K., Michalik M., Schoenhausen U., Streichardt J. // Z. Chem. — 1988. — Bd 28. — S. 328.
33. Тошходжаев Н. А. Дис....канд. хим. наук. — Москва, 1993.
34. Швехгеймер М.-Г. А., Тошходжаев Н. А., Сычев С. С., Кобраков К. И. // Синтез хлорзамещенных пиридиновых оснований. V Всесоюз. конф. «Современное состояние и перспективы развития теоретических основ производства хлорорганических продуктов»: Тез. докл. — Баку, 1991. — С. 43.
35. Кобраков К. И., Швехгеймер М.-Г. А., Сычев С. С., Тошходжаев Н. А. // V Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений: Тез. докл. — Черногоровка, 1991. — С. 87.
36. Шаранин Ю. А., Промоненков В. К., Шестопалов А. М. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18. — С. 630.
37. Allen Ch. F. H., Bell A. C. // Can. J. Res. — 1934. — Vol. 11. — P. 40.
38. Clark R. D., Heath C. H. // J. Org. Chem. — 1976. — Vol. 41. — P. 636.
39. Alberston N. F. // J. Amer. Chem. Soc. — 1952. — Vol. 74. — P. 3816.
40. Насакин О. Е., Николаев Е. Т., Терентьев П. Б., Булай А. Х., Хаскин Б. А., Михайлов В. К. // ХГС. — 1984. — № 11. — С. 1574.
41. Насакин О. Е., Николаев Е. Т., Терентьев П. Б., Булай А. Х., Лаврентьева И. В. // ХГС. — 1987. — № 5. — С. 653.
42. Vigier A., Dreux J. // Bull. Soc. Chim. France. — 1936. — N 10. — P. 2292.
43. Pat. 4431651 USA / Lecher G. Y., Singh B., Carabateas Ph. M. // C. A. — 1984. — Vol. 100. — 174679.
44. Meyers A. J., Garcia-Minoz G. // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 1435.
45. Boyce W. T., Levine R. // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 31. — P. 3807.
46. Popandova-Yambolieva K., Jvanov C. // Dokl. Bolg. Akad. Nauk. — 1989. — Vol. 42. — P. 35.
47. Grohe K., Roeding A. // Chem. Ber. — 1967. — Bd 100. — S. 2953.
48. Münzner D., Lettau H., Schubert H. Z. // Z. Chem. — 1967. — Bd 7. — S. 278.
49. Магидсон О. Ю. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 2173.
50. Pat. 2245097 BRD / Cherubim M., Dagga F. A. // C. A. — 1974. — Vol. 80. — 146041.
51. Hull R. // J. Chem. Soc. — 1951. — № 4. — P. 1136.
52. Koelsch C. F., Walker H. M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 346.
53. Pat. 221822 Swiss / Hoffman F. // C. A. — 1949. — Vol. 43. — 3472.
54. Campbell A. D., Stevens J. D. R. // J. Chem. Soc. — 1956. — N 4. — P. 959.

55. Фаворская Т. А., Барон Н. Ю., Якимович С. И. // ЖОрХ. — 1969. — Т. 5. — С. 1187.
56. Шушерина Н. П., Левина Р. Я., Хуа-Минь Х. // ЖОХ. — 1961. — Т. 31. — С. 3477.
57. Шушерина Н. П., Хуа-Минь Х., Левина Р. Я. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 3613.
58. Шушерина Н. П., Левина Р. Я., Хуа-Минь Х. // ЖОХ. — 1962. — Т. 32. — С. 3599.
59. Pat. 3007931 USA / Simpson B. D., Schnitzer A. M., Cobb R. L. // C. A. — 1962. — Vol. 56. — 4738.
60. EPV 137415 / Lysenko Z., Pews R. G. // C. A. — 1985. — Vol. 103. — 177970.
61. Albertson N. F. // J. Amer. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 2594.
62. Plieninger H. // Chem. Ber. — 1953. — Bd 86. — S. 25.
63. Кост А. Н., Шеголева Т. А., Юдин Л. Г. // ЖОХ. — 1955. — Т. 25. — С. 2264.
64. Юрьев Ю. К., Садовая Н. К., Титов В. В. // ЖОХ. — 1958. — Т. 28. — С. 3036.
65. EPV 143465 / Lysenko Z., Pews R. G. // C. A. — 1986. — Vol. 104. — 5574.
66. Sakurai A., Midorikawa H. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1968. — Vol. 41. — P. 430.
67. Latif N., Mishriky N., Girgis N. S. // Indian J. Chem. — 1981. — Vol. 20B. — P. 147.
68. Verma S. S., Taneja P., Parkash L., Mutal R. Z. // J. Indian Chem. Soc. — 1988. — Vol. 65. — P. 798.
69. Ankhitwala M. D. // J. Indian Chem. Soc. — 1992. — Vol. 69. — P. 166.
70. Sammour A., Akhnookh Y., Jahine H. // Egypt. J. Chem. — 1970. — Vol. 13. — P. 421.; C. A. — 1972. — Vol. 77. — 101348.
71. Abdelzazek F. M., Erian A. W., Torgman A. M. // Chem. and Ind. — 1988. — N 1. — P. 30.
72. Al Nakib T., Meegan M. J. // J. Chem. Res. Synop. — 1988. — N 5. — P. 146.
73. Tundall D. V., Al Nakib T., Meegan M. J. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — P. 2703.
74. Al Arab M. M. // J. Heterocycl. Chem. — 1989. — Vol. 26. — P. 1665.
75. Shibata K., Urano K., Matsui M. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1988. — Vol. 61. — P. 2199.
76. Shibata K., Katsujama J., Matsui M., Muramatsu H. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1990. — Vol. 63. — P. 3710.
77. Shibata K., Katsujama J., Matsui M., Muramatsu H. // J. Heterocycl. Chem. — 1991. — Vol. 28. — P. 161.
78. Basu U. // J. Indian Chem. Soc. — 1930. — Vol. 7. — P. 815.
79. Osman A. N., Ismail M., Barakat M. A. // Egypt. J. Pharm. Sci. — 1987. — Vol. 28. — P. 87; C. A. — 1988. — Vol. 109. — 110211.