

УДК 547.324

**γ-ПИПЕРИДОНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ*****Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская***

Рассмотрены методы синтеза  $\gamma$ -пиперидонов и их производных, в том числе физиологически активных соединений. Обсуждены результаты исследований по установлению строения некоторых третичных  $\gamma$ -пиперидолов. Приведен обзор работ по применению  $\gamma$ -пиперидонов в синтезах различных гетероциклических соединений.

Библиография — 415 ссылок.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

I. Введение . . . . .	859
II. Синтезы на основе $\gamma$ -пиперидонов производных пиперидина, обладающих физиологическим действием . . . . .	865
III. Пространственное строение некоторых третичных $\gamma$ -пиперидолов . . . . .	869
IV. $\gamma$ -Пиперидоны в синтезах гетероциклических соединений . . . . .	874

**I. ВВЕДЕНИЕ**

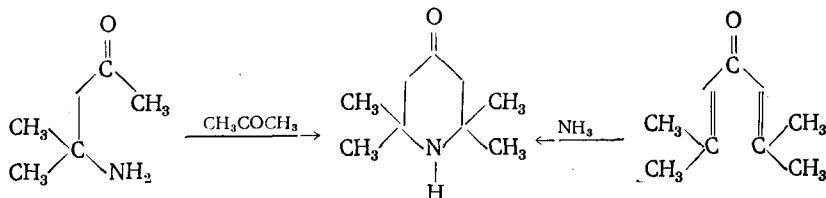
Среди производных пиперидина особое, можно сказать первостепенное значение в синтетическом, теоретическом и прикладном отношении занимают  $\gamma$ -пиперидоны. Развитие химии пиперидина в синтетическом отношении, развитие конформационного анализа замещенных пиперидиновых оснований, создание эффективных лекарственных препаратов, синтез новых азотсодержащих гетероциклических систем — все эти направления химии гетероциклических соединений связаны с  $\gamma$ -пиперидонами.

В настоящей статье рассматриваются работы, выполненные главным образом в последние двадцать лет, которые характеризуют развитие некоторых разделов химии пиперидина и гетероциклических соединений, синтетически связанных с  $\gamma$ -пиперидонами. Рассмотрены также работы по установлению пространственного строения третичных  $\gamma$ -пиперидолов — исходных веществ в синтезах эффективных обезболивающих средств. При решении вопросов о конфигурации и конформации соединений такого типа иногда делались противоречивые выводы. К настоящему времени получено много экспериментальных данных, которые позволяют сделать объективный и правильный вывод о пространственном строении  $\gamma$ -пиперидолов.

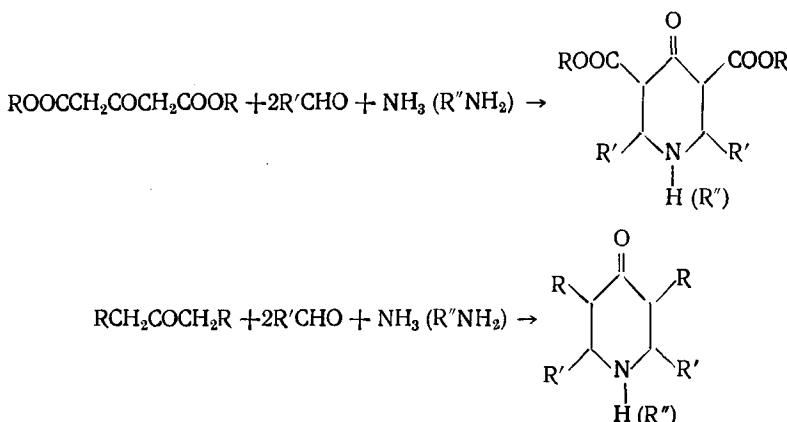
Методы синтеза  $\gamma$ -пиперидонов сравнительно ограничены, и по типу протекающих реакций могут быть отнесены к двум группам.

1. Конденсация карбонильных соединений с аммиаком или первичными аминами: ацетона с аммиаком (получение триацетонамина); диацетонамина с кетонами; эфиров ацетондикарбоновой кислоты с альдегидами и аммиаком или с первичными аминами; кетонов или эфиров  $\beta$ -кетокислот с альдегидами и аммиаком или с первичными аминами; дивинилкетонов с аммиаком или с первичными аминами. Близкими к последнему методу являются способы получения  $\gamma$ -пиперидонов из 2-циннамоилоксированов и первичных аминов<sup>1, 2</sup>; из алкенил- $\beta$ -диэтила-

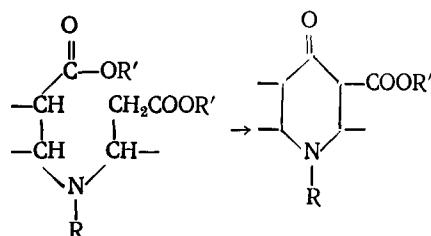
миноэтилкетонов и метиламина<sup>3, 4</sup>, а также из дикацетонового спирта, кетонов и аммиака<sup>5</sup>. Указанными способами был получен первый  $\gamma$ -пи-перидон — 2,2,6,6-тетраметилпиперидон-4:



и многие  $\gamma$ -пи-перидоны с различными заместителями в цикле.



2. Циклизация эфиров аминодикарбоновых кислот по методу Дикмана:

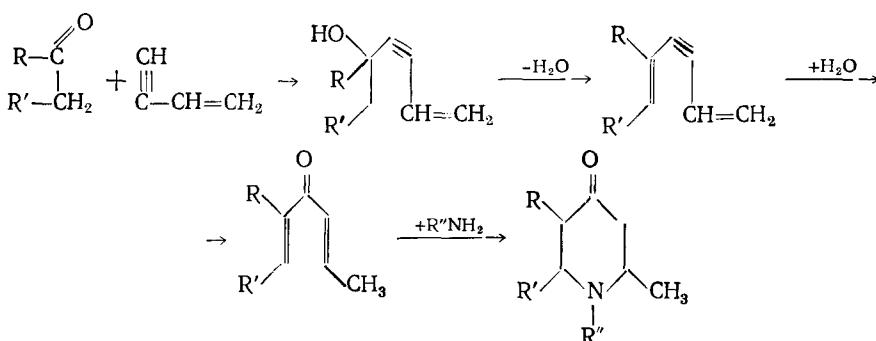


Библиография многих исследований по разработке методов синтеза  $\gamma$ -пи-перидонов приведена в<sup>6</sup>.

Описано алкилирование и ацилирование незамещенных по азоту  $\gamma$ -пи-перидонов, а также их цианетилирование. Сообщалось о синтезах N-галогензамещенных  $\gamma$ -пи-перидонов. При обработке триацетонамина перхлорил фторидом был выделен 1-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидон-4<sup>7</sup>. Из гидрохлорида 2,5-диметилпиперидона-4 при обработке его гипохлоритом натрия образуется 1-хлор-2,5-диметилпиперидон-4, который в щелочных условиях превращается в 2,5-диметил-1,2-дегидропиридин-4. Последний был изомеризован в 2,5-диметил-5,6-дигидропиридин-4<sup>8</sup>. 1-Амино-2,6-дифенилпиперидон-4 выделен при восстановлении алюмогидридом лития соответствующего N-нитрозозамещенного пиперидона<sup>9</sup>. (2,2,6,6-Тетраметил-4-оксопиперидил-1) дисульфид, который образуется при обработке триацетонамина двуххлористой серой, в пределах 90—200°

диссоциирует с образованием стабильных радикалов<sup>10</sup>. С помощью спектральных методов установлено, что таутомерное равновесие 3,5-дикарбэтоципиперидонов-4 в значительной степени сдвинуто в сторону енольной формы, которая стабилизирована в виде хелата<sup>11</sup>. Были выделены кетонная и енольная формы 1-этил-2,6-дифенил-3,5-дикарбэтоципиперидона-4<sup>12</sup>. Хроматографически установлено соотношение *цис*- и *транс*-изомеров 1-алкил-2,5-диметилпиперидонов-4 в зависимости от размера заместителя при азоте. В щелочных условиях равновесие сдвигается в сторону *цис*-формы при переходе от метильного к *трет*-бутильному радикалу<sup>13</sup>.

Существенный вклад в развитие химии γ-пиперидонов внесли И. Н. Назаров и его сотрудники. Разработанные ими последовательные реакции: конденсация винилацетилена с кетонами и дегидратация образующихся при этом винилацетиленовых спиртов до дивинилкетонов — представляют собой простой и доступный путь синтеза этих ранее труднодоступных соединений.

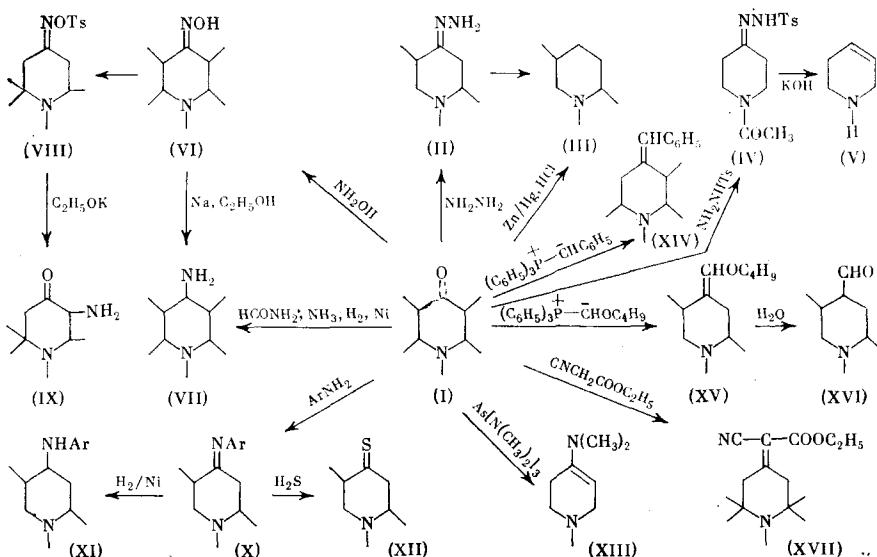


До работ Назарова из дивинилкетонов только форон и дибензальцетон использовались в синтезах γ-пиперидонов. Метод Назарова сделал доступным получение γ-пиперидонов, разнообразных по характеру замещения в пиперидиновом цикле, который зависит от строения кетона, вводимого в реакцию конденсации с винилацетиленом. По этому методу в заводских условиях получают 1,2,5-trimetilпиперидон-4<sup>14</sup>.

Тетрагидро-γ-пираны, которые получают, как и γ-пиперидоны, из дивинилкетонов, при взаимодействии с первичными аминами превращаются в γ-пиперидоны<sup>15–17</sup>. Описано превращение 2,6-диметилпириона-4 через 1,2,6- trimetilпиридон-4 и 1,2,6-trimetilпиперидол-4 в 1,2,6-trimetilпиперидон-4<sup>18</sup>.

Во многих работах рассмотрены разнообразные превращения γ-пиперидонов по карбонильной группе (схемы 1 и 2). Восстановление γ-пиперидонов (I) до пиперидинов (III) осуществлялось через их гидразоны (II)<sup>9, 19–25</sup>, а также восстановлением их по Клемменсену<sup>25</sup>. При термическом разложении в присутствии едкого кали *n*-толуолсульфонилгидразона 1-ацетилпиперидона-4 (IV) с количественным выходом получен пипериден-3 (V)<sup>26</sup>. Аналогичным путем 1-ацетил-3-карбэтоципиперидон-4 был превращен в 1,2,5,6-тетрагидроникотиновую кислоту<sup>27</sup>. Гидразоны триацетонамина, замещенные по аминогруппе<sup>28</sup>, а также гидразоны этого пиперидона с различными заместителями у циклического азота (окси-, нитрозо- и др.)<sup>29</sup> являются стабилизаторами полимерных материалов. При окислении [2NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>·Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] семикарбазона 3,5-диметил-2,6-дифенилпиперидона-4 выделен аналогично замещенный пиперидон, конфи-

Схема 1



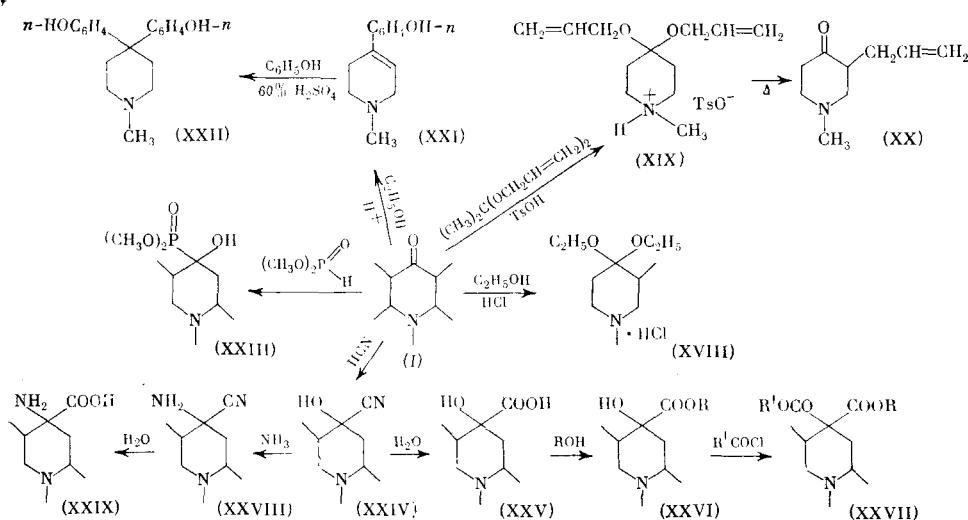
турация которого была установлена в<sup>30</sup>. Замена карбонильного кислорода на аминогруппу в  $\gamma$ -пиперидонах осуществлялась путем восстановления их оксимов (VI)<sup>21, 31-33</sup>, при взаимодействии пиперидонов с формамидом<sup>34</sup>, а также путем восстановительного аминирования<sup>35, 36</sup>. Описан ряд ацильных производных полученных таким путем  $\gamma$ -аминопиперидонов (VII)<sup>37</sup>. Из сульфоэфиров оксимов  $\gamma$ -пиперидонов (VIII) при обработке их этилатом калия были получены  $\beta$ -амино- $\gamma$ -пиперидоны (IX)<sup>38</sup>. Описан ряд оснований Шиффа (X), которые получены из  $\gamma$ -пиперидонов и первичных аминов; некоторые из них были восстановлены до арил-(пиперидил-4)-аминов (XI)<sup>39-43</sup>. При обработке N-(1,2,5-триметилпиперидилиден-4)-анилина сероводородом был получен 1,2,5-триметилтиопиперидон-4 (XII)<sup>44</sup>. В виде полимера выделен гидрохлорид 1-метилтиопиперидона-4 при обработке 1-метилпиперидона-4 сероводородом в спиртовом растворе хлористого водорода<sup>45</sup>.

При взаимодействии 1-метилпиперидона-4 с три(диметиламино)арсином получен енамин ряда пиперидина — 1-метил-4-диметиламино- $\Delta^3$ -пипериден (XIII)<sup>46</sup>. Описан его аналог — 1-бензил-5-метил-4-(пирролидин-1)- $\Delta^3$ -пипериден<sup>47</sup>. 2,6-Диметил- и 3-метил-2,6-дифенил-4-бензилиденпиперидины (XIV) синтезированы взаимодействием соответствующих пиперидонов с трифенилбензилиденфосфином<sup>48</sup>. По реакции Виттига из 1-метилпиперидона-4 получены (1-метил- $\Delta^4$ ,  $\alpha$ -пиперидил-4) ацетонитрил и этиловый эфир (1-метил- $\Delta^4$ ,  $\alpha$ -пиперидил-4)-уксусной кислоты<sup>49</sup>. Аналог последнего соединения с бензоильным радикалом при атоме азота описан в работе<sup>50</sup>. Таким же путем получен этиловый эфир (1-бензоил-3-этил- $\Delta^4$ ,  $\alpha$ -пиперидил-4)-уксусной кислоты<sup>51</sup>. При гидролизе 1,2,5-триметил-4-бутоксиметиленпиперидина (XV), который получается из 1,2,5-триметилпиперидона-4 и трифенилбутоксиметиленфосфина, образуется 1,2,5-триметил-4-формилпиперидин (XVI)<sup>52</sup>. Этот альдегид был получен также из этого же пиперидона и хлорметилового эфира<sup>53</sup>.

При получении лекарственного препарата «темехин» в качестве промежуточного соединения используется (2,2,6,6-тетраметилпиперидил-4)-циануксусный эфир (XVII), который образуется при конденсации циануксусного эфира с триацетонамином<sup>42, 54</sup>. Аналогичное сое-

динение описано в<sup>55</sup>. При конденсации 1,2,6-триметилпиперидона-4 с нитрилом малоновой кислоты получен 1,2,6-триметил-4-дицианмethylene-пиперидин<sup>56</sup>.

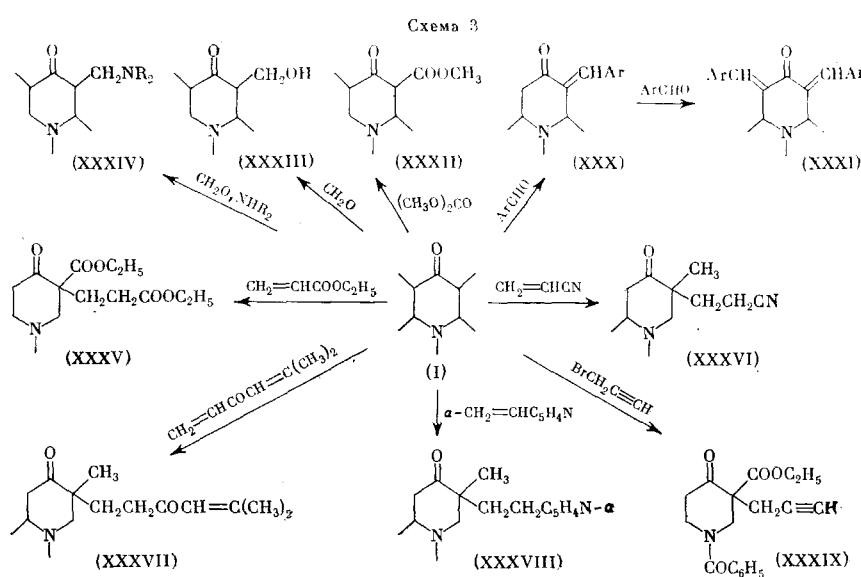
Схема 2



На схеме 2 представлены реакции присоединения по карбонильной группе  $\gamma$ -пиперидонов. Кетали триацетонамина были получены при обработке его смесью спирта с бензolem в присутствии *n*-толуолсульфокислоты<sup>57</sup>. При кристаллизации гидрохлоридов  $\gamma$ -пиперидонов из смеси этанола с эфиром легко образуются их диэтилкетали (XVIII)<sup>58, 59</sup>. Четвертичная соль (XIX) *n*-толуолсульфокислоты и 1-метил-4,4-диаллилоксипиперидина (получена из пиперидона и диаллилкетала ацетона в присутствии *n*-толуолсульфокислоты) термическим путем была превращена в 1-метил-3-аллилпиперидон-4 (XX)<sup>60</sup>. Изучена конденсация 1-метилпиперидона-4 с фенолами в кислых условиях. При конденсации с фенолом был выделен 1-метил-4-(*n*-оксифенил)- $\Delta^3$ -пиперидеин (XXI), который при дальнейшем взаимодействии с фенолом превращается в 1-метил-4,4-ди(*n*-оксифенил)пиперидин (XXII)<sup>61</sup>.

Осуществлена конденсация 2,5-диметил- и 1,2,5-триметилпиперидона-4 с диметилfosфитом, в результате которой образуются 2,5-диметил- и 1,2,5-триметил-4-диметилфосфонипиперидолы-4 (XXIII)<sup>62, 63</sup>. В аналогичных синтезах были использованы диаллилфосфит и дипропаргилфосфит<sup>64</sup>. Обычными способами из  $\gamma$ -пиперидонов получены циангидрины (XXIV), а из них — оксикислоты (XXV), и их эфиры по карбоксильной (XXVI), а также по оксигруппе (XXVII)<sup>65-71</sup>. Из  $\gamma$ -окси- $\gamma$ -карбалкоксипиперидинов и металлоорганических соединений получены пинаконы пиперидинового ряда — 4-оксипиперидил-4-арил(диарил)карбинолы<sup>72</sup>, и осуществлена их пинаколиновая перегруппировка в  $\gamma$ -арил- $\gamma$ -ацилпиперидины<sup>73</sup>. Описано превращение циангидринов  $\gamma$ -пиперидонов в  $\gamma$ -циан- $\gamma$ -диалкиламинопиперидины и осуществлены превращения последних в  $\gamma$ -диалкиламинопиперидины и в  $\gamma$ -алкил(арил)пиперидины<sup>74, 75</sup>.  $\gamma$ -Амино- $\gamma$ -карбоксипиперидины (XXIX) получены как из  $\gamma$ -амино- $\gamma$ -цианпиперидинов (XXVIII)<sup>76</sup>, так и из  $\gamma$ -окси- $\gamma$ -карбоксипиперидинов (XXV)<sup>77</sup>.

Вторая группа превращений  $\gamma$ -пиперидонов представлена реакциями их конденсаций (схема 3). При конденсации  $\gamma$ -пиперидонов (I) с бен-



альдегидом образуются как 3-бензилиден-(XXX), так и 3,5-дибензилиден-(XXXI) производные<sup>78-82</sup>. Подобные конденсации с различными ароматическими альдегидами, в том числе и с гетероциклическими, описаны в работах<sup>83-85</sup>. 1-Ацетил-2,5-диметил-3-карбметоксипиридо-4 (XXXII) получен при конденсации соответствующего пиперидона с диметилкарбонатом в присутствии этилата натрия<sup>86</sup>. Осуществлена конденсация 1,2,5-триметилпиперидона-4 с формальдегидом, в результате получено 3-оксиметильное производное (XXXIII) этого пиперидона<sup>87</sup>. 3-Диалкиламинометилпиперидоны-4 (XXXIV) получены при конденсации γ-пиперидонов по Маннину<sup>88-90</sup>. Из 1-метил-3-карбэтоксипиридо-4 и этилакрилата в присутствии гидрида натрия получен этиловый эфир β-(1-метил-3-карбэтокси-4-оксопириди-3)-пропионовой кислоты (XXXV)<sup>58, 91</sup>.

Цианэтилирование γ-пиперидонов, имеющих алкильные заместители в β-положении, в результате которого образуются β-алкил-β-цианэтил-γ-пиперидоны (XXXVI), описано в работах<sup>92-95</sup>. При дальнейшем цианэтилировании таких пиперидонов получены β,β'-ди(2-цианэтил)- и β,β,β'-три(2-цианэтил)замещенные γ-пиперидоны<sup>96</sup>. В результате конденсации 1,2,5-триметилпиперидона-4 (а также его N-незамещенного аналога) с β,β-диметилдивинилкетоном образуется 1,2,5-триметил-5-(3-оксо-5-метилгексен-4-ил-1)пиперидон-4 (XXXVII)<sup>97</sup>. При конденсации 2,5-диметилпиперидона-4 с α-винилпиридином в присутствии натрия получен 2,5-диметил-5-[β-(пиридин-2)-этил]пиперидон-4 (XXXVIII)<sup>98</sup>.

При обработке 1-алкокси-3-карбметоксипиридо-4 иодистым метилом в присутствии этилата натрия образуются 1-алкокси-3-метил-3-карбметоксипиридоны-4<sup>99</sup>. Описано получение 1-бензил-3-аллилпиперидона-4 путем алкилирования с помощью бромистого аллила 1-бензилпиперидона-4 с предварительной обработкой его трет-бутилатом натрия<sup>100</sup>. Аналогичное алкилирование γ-пиперидонов описано в работе<sup>55</sup>. В результате обработки 1-метил-3-карбэтоксипиридо-4 хлористым диметилбензилфениламмонием, а также бромистым диметилаллилфениламмонием с последующим гидролизом и декарбоксилированием продуктов алкилирования получены 1-метил-3-бензил(аллил)пиперидоны-4<sup>101</sup>. Из 1-бензоил-3-карбэтоксипиридо-4 и бромистого про-

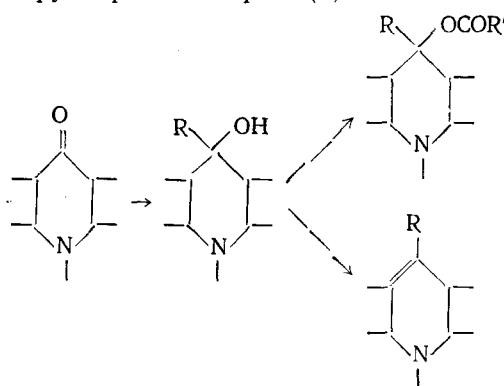
паргила получен 1-бензоил-3-пропаргил-3-карбэтоксипиперидон-4 (XXXIX) <sup>47</sup>.

Самостоятельное место в химии  $\gamma$ -пиперидонов занимают иминоксильные радикалы (свободные радикалы), химической основой которых является триацетонамин и его производные по  $\gamma$ -положению <sup>102–104</sup>.

## II. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ $\gamma$ -ПИПЕРИДОНОВ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА, ОБЛАДАЮЩИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

К описанным впервые физиологически активным веществам, в том числе и лекарственным препаратам, из производных пиперидина относятся сложные эфиры вторичных  $\gamma$ -пиперидолов. Опубликовано более 80 работ, в которых описано восстановление различными методами  $\gamma$ -пиперидонов до  $\gamma$ -пиперидолов и их этерификация. Некоторые из описанных эфиров обладают физиологическим действием, но по различным причинам практического применения они не нашли. В настоящее время представляют лишь исторический интерес сильнодействующие анестетики, но с отрицательным побочным действием,  $\alpha$ -эукаин — 1,2,2,6,6-пентаметил-4-бензоилокси-4-карбметоксипиперидин и  $\beta$ -эукаин — 2,2,6-триметил-4-бензоилокси-4-карбметоксипиперидин, а также препарат мидриатического действия эукотропин (эйфальмин) — эфир 1,2,2,6-тетраметилпиперидола-4 и миндалевой кислоты.

Важными с практической точки зрения в ряду производных пиперидина, получаемых из  $\gamma$ -пиперидонов, оказались эфиры третичных  $\gamma$ -пиперидолов. Для получения из  $\gamma$ -пиперидонов  $\gamma$ -оксипроизводных с третичной оксигруппой применялись различные методы; один из них — получение  $\gamma$ -пиперидолов с помощью магний- и литийорганических соединений <sup>12, 18, 19, 23, 58, 60, 99–101, 105–176</sup>. Некоторые третичные  $\gamma$ -пиперидолы получены из  $\gamma$ -пиперидонов по реакции Реформатского <sup>177, 178</sup>. Описана конденсация  $\gamma$ -пиперидонов с кетонами в присутствии ионообменных смол, в результате которой образуются третичные  $\gamma$ -пиперидолы с  $\beta$ -оксоалкильными группировками при C(4) <sup>179</sup>.

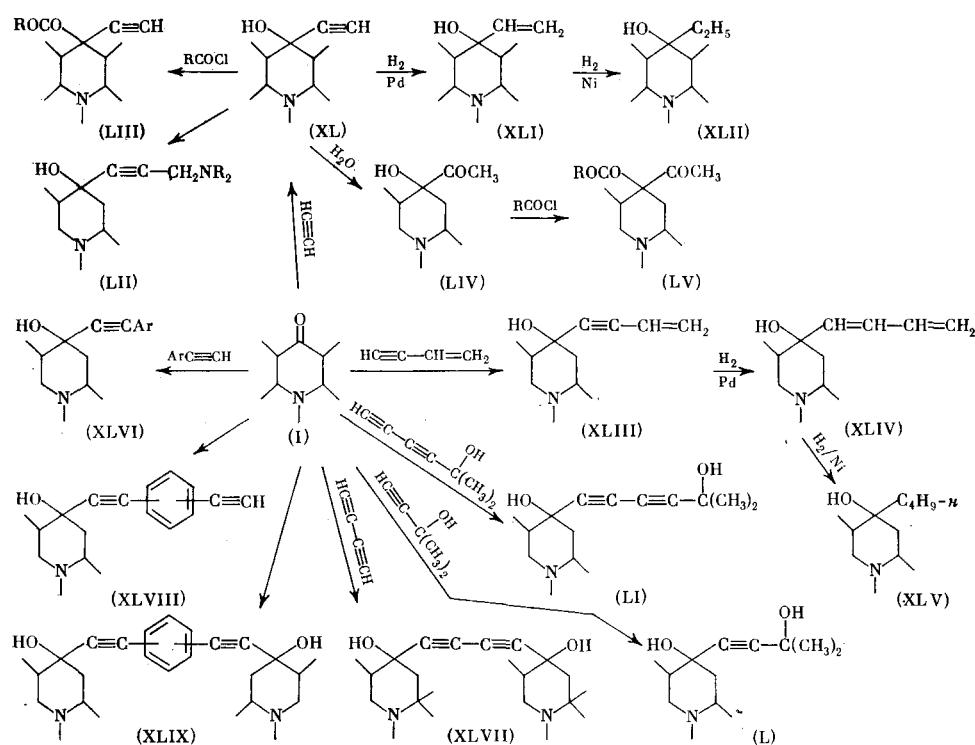


Многие из полученных  $\gamma$ -пиперидолов выделены в виде индивидуальных изомеров. Кроме этерификации третичных  $\gamma$ -пиперидолов с целью получения фармакологически активных соединений <sup>18, 19, 99–101, 105–109, 120–122, 112, 114, 116, 117, 124–126, 128, 129, 131–133, 135–137, 139, 142, 146, 148, 150, 155, 158, 167, 170–175, 180–197</sup>, изучалась их дегидратация главным образом в связи с установлением конфигурации  $\gamma$ -пиперидолов и получением пиперидеинов, которые использовались в синтезах пиридиновых оснований <sup>107, 110, 113, 115, 117, 127, 144–147, 151, 156, 157, 162, 168, 176, 178, 198–205</sup>.

Синтезы третичных  $\gamma$ -пиперидолов и их сложных эфиров проводились в больших масштабах. Среди них были найдены эффективные обезболивающие препараты (анальгетики).

Недостаточно изучены простые эфиры третичных  $\gamma$ -пиперидолов, что частично связано с некоторыми трудностями их синтеза. Разработан метод превращения сложных эфиров таких спиртов в простые путем нагревания их с избытком хлористого водорода в спиртовом растворе. Так, из 1-бензил-3-метил-4- $\alpha$ -фурил-4-пропионоксипиперидина был получен 1-бензил-3-метил-4- $\alpha$ -фурил-4-этоксипиперидин, который обладает значительной анальгетической активностью<sup>141, 206, 207</sup>. Циантилирование третичных  $\gamma$ -пиперидолов в присутствии едкого кали приводит к образованию  $\gamma$ -(2-цианэтокси)пиперидинов<sup>208</sup>. Конденсации  $\gamma$ -пиперидонов с ацетиленовыми соединениями проводились известными методами (схемы 11–13).

### Схема 4



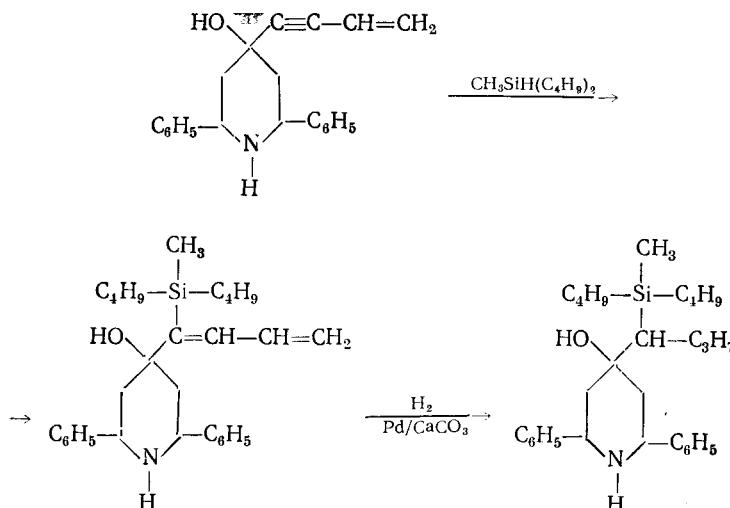
ма 4). Из  $\gamma$ -пиперидонов (I) с различными заместителями в цикле и при атоме азота конденсацией с ацетиленом получено много 4-этинилпиперидолов-4 (XL); в ряде случаев были выделены изомерные пиперидолы и было установлено их пространственное строение. Осуществлено частичное (до  $\gamma$ -винилпиперидолов XLII) и полное (до  $\gamma$ -этилпиперидолов XLII) гидрирование этинильной группы<sup>89, 112, 180, 184, 209-233</sup>. 4-Винилэтинилпиперидолы (XLIII) получены при конденсации  $\gamma$ -пиперидонов с винилацетиленом или магнийбромвиналацетиленом. Осуществлено частичное (до пиперидолов XLIV) и полное (до пиперидолов XLV) гидрирование винилэтинильной группы<sup>112, 114, 234</sup>. Аналогичные конденсации  $\gamma$ -пиперидонов проводились с фенилацетиленом<sup>117, 146, 225, 235, 236</sup> и с нафтилацетиленами<sup>237</sup> (получение пиперидолов XLVI). По методу Ходкевича — Кадио из 4-этинилпиперидолов-4 и бромпроизвод-

ных монозамещенных ацетиленов были получены 4-бутадиинпиперидоны-4<sup>238</sup>. При конденсации 2,2,5-триметилпиперидона-4 с диацетиленом получен диацетиленовый гликоль — ди(2,2,5-триметил-4-оксипиперидил-4)диацетилен (XLVII). Аналогичный гликоль получен при окислительной димеризации индивидуальных изомеров 1,2,5-триметил-4-этинилпиперидола-4, который затем подвергался гидрированию<sup>232, 239, 240</sup>. Подобные гликоли описаны в работе<sup>218</sup>.

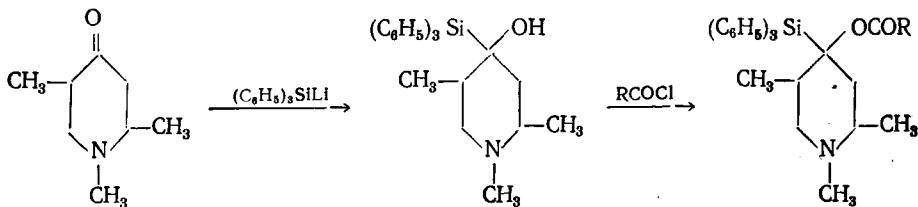
В реакции конденсации с 1,2,5-триметилпиперидоном-4 вводились диэтинилбензолы с различным положением этинильных групп и других заместителей в бензольном цикле. Получены продукты конденсации как по одной (XLVIII)<sup>238, 241</sup>, так и по двум (XLIX)<sup>241, 242</sup> этинильным группам. Осуществлена конденсация 1,2,5-триметилпиперидона-4 с диметилэтинилкарбинолом (получение гликоля (L)<sup>243</sup>), а также 2,5-диметилпиперидона-4 с диметилдиэтинилкарбинолом (получение гликоля (LI)<sup>219</sup>).

Из ацетиленовых пиперидолов (XL) с терминальным ацетиленовым водородом по методу Манниха синтезировано большое число их диалкиламинометилэтинильных производных (LII)<sup>217, 224, 231, 193, 244–249</sup>. Изучалась реакция конденсации ацетиленовых пиперидолов с кетонами<sup>250</sup>, и цианэтилирование образующихся при этом гликолей<sup>251</sup>. Получены эфиры (LIII) ацетиленовых спиртов (XL), осуществлена гидратация тройной связи (получение 4-ацетилпиперидолов-4 (LIV) и их эфиров (LV) и проведен ряд других превращений по этинильной группе<sup>69, 71, 146, 213, 216, 221, 223, 231, 238, 252–263</sup>. Описано аминометилирование<sup>264</sup> и цианэтилирование<sup>265–267</sup> ацетиленовых γ-пиперидолов по оксигруппе, а также получение их карбаматов. γ-Винил-γ-пиперидолы, полученные при частичном гидрировании γ-этинил-γ-пиперидолов, путем окисления перекисью водорода превращены в γ-окси-γ-эпоксипроизводные пиперидина.

Ограничены исследования по синтезу производных пиперидина, в том числе и третичных γ-пиперидолов, содержащих кремний. При обработке 2,6-дифенил-4-винилэтинилпиперидола-4 метилдибутилсиланом в присутствии катализатора Слайера был выделен 2,6-дифенил-4-(1'-метилдибутилсилилбутадиен-1',3'-ил)пиперидол-4, превращенный затем при гидрировании в 2,6-дифенил-4-(1'-метилдибутилсилилбутил-1')пиперидол-4. Аналогичное превращение проведено и с 1,2,5-триметил-4-винилэтинилпиперидолом-4<sup>268</sup>.



Второй пример — синтез из 1,2,5- trimetilpiperidona-4 и трифенилсилиллития изомерных 1,2,5-trimetil-4-trifenilsiilipliperidolov-4 и их эфиров<sup>269</sup>.

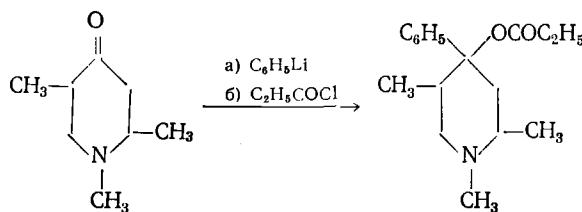


Фармакологическое изучение вторичных и третичных  $\gamma$ -пиперидолов показало, что, как правило, они физиологически неактивны. В работе<sup>270</sup> ошибочно сообщено об анальгезирующей активности изомерных 1,2,5-trиметил-4-фенилпиперидолов-4. Однако к третичным  $\gamma$ -пиперидолам относится нейроплегический препарат 1-(1-фтор-3-бензоилпропионил)-4-n-хлорфенилпиперидол-4. По предварительным данным<sup>269</sup>, 1,2,5-trimethyl-4-trifenilsiilipliperidol-4-проявляет бактерицидное действие.

Наиболее активными анальгетиками оказались эфиры пропионовой кислоты и третичных  $\gamma$ -пиперидолов с фенильным заместителем при C(4). Из них в медицинскую практику вошли два препарата — продин (альфапродин, низентил, анедол) и промедол, которые нашли широкое применение и существенно ограничили использование морфина в качестве обезболивающего средства.

Продин — гидрохлорид 1,3-диметил-4-фенил-4-пропионоксипиперидина — получен по следующей схеме. При циклизации метил-( $\beta$ -карбометоксиэтил)-(  $\beta$ -карбометоксипропил)амина образуется 1,3-диметил-5-карбометоксипиперидон-4, из которого после гидролиза и декарбоксилирования образуется 1,3-диметилпиперидон-4<sup>271</sup>. При взаимодействии этого пиперидона с фениллитием получена смесь изомерных 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4, а затем пропионовые эфиры обоих изомеров (альфапродин и бетапродин)<sup>109</sup>. О высокой анальгетической активности продина сообщается в работе<sup>105</sup>. В исследованиях<sup>108, 110</sup>, которые проводились независимо, описан синтез соединений, аналогичных продину.

В производстве промедола — гидрохлорида 1,2,5-trimetil-4-fenil-4-propionoksipliperidina<sup>116, 272</sup> — используется 1,2,5-trimetilpiperidon-4<sup>14</sup>. По принятой технологии промедол получают без выделения 1,2,5-trimetil-4-fenilpiperidola-4, обрабатывая хлористым пропионилом литиевый алкоголят этого спирта.



Более рациональным является следующий метод: получение 1,2,5-trimetil-4-fenilpiperidola-4, выделение (кристаллизация и хроматографическое разделение) из смеси его изомеров  $\gamma$ -изомера и этерифицирование (выход более 90%) последнего пропионовым ангидридом в присутствии пиридина.

### III. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ТРЕТИЧНЫХ $\gamma$ -ПИПЕРИДОЛОВ

Стереохимии вторичных и третичных  $\gamma$ -пиперидолов посвящено множество работ. Исследования такого характера интенсивно продолжаются и в настоящее время. В настоящей статье мы не ставим задачу рассматривать работы этого направления, связанные с химией  $\gamma$ -пиперидолов. До некоторой степени это сделано в работе<sup>273</sup>, которая, однако, уже устарела.

Мы остановимся только на исследованиях, которые связаны с изучением конфигурации и конформации изомерных 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 и 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4. Выбор этих объектов обусловлен несколькими причинами. Прежде всего эти  $\gamma$ -пиперидолы являются исходными веществами в синтезах эффективных обезболивающих лекарственных препаратов — изомерных продинов и изомерных промедолов. Из многочисленных производных  $\gamma$ -пиперидонов только эти соединения нашли широкое применение в медицинской практике. Конформационный анализ производных пиперидина берет свое начало в работах по изучению стереохимии указанных пиперидолов с применением вначале химических, а затем и спектральных методов. Многие авторы занимались изучением строения изомерных продинов и промедолов и часто делали противоречивые выводы. Если в случае изомерных 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 эти противоречия были достаточно быстро устранены, то в случае их 1,2,5-триметильных аналогов они со временем накапливались, что не только мешало решению этой частной задачи, но и в некоторой степени тормозило развитие конформационного анализа пиперидиновых систем. К сожалению, авторы, которые прежде категорично, но ошибочно рассматривали строение изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4<sup>270, 274</sup>, затем изменили свою точку зрения, ничего не сообщив о причинах ранее сделанных неправильных выводов<sup>261, 275</sup>.

Впервые о получении смеси изомерных 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 и гидрохлоридов их пропионатов —  $\alpha$ -изомера (т. пл. 212—214°; по другим данным 220—221°<sup>125</sup>) и  $\beta$ -изомера (т. пл. 190—192°; по другим данным 195—196°<sup>125</sup>) сообщили в<sup>109</sup>. Там же приведены результаты эксперимента по выделению энантиомеров  $\beta$ -продина с помощью *D*-винной и *L*-яблочной кислот. Диастереоизомеры 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 были обозначены как  $\alpha$ - (т. пл. 100—101°) и  $\beta$ - (т. пл. 116—118°) формы (соответствующие им гидрохлориды пропионатов указаны выше). Вначале им была предположительно приписана (на основании только данных ИК-спектров<sup>276</sup>), как потом оказалось, ошибочно, следующая конфигурация: для  $\alpha$ -формы — *цис*-положение метильной группы при С(3) и фенильного радикала при С(4), для  $\beta$ -формы — *транс*-положение тех же заместителей<sup>109, 124</sup>. Ошибочные конфигурации были приписаны и структурным аналогам указанных  $\alpha$ - и  $\beta$ -пиперидолов, содержащих при С(3) вместо метильной группы другие заместители. Необоснованность таких выводов о строении, например, для случая  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров 1-метил-3-аллил-4-фенилпиперидолов-4<sup>124</sup>, показана в работе<sup>60</sup>.

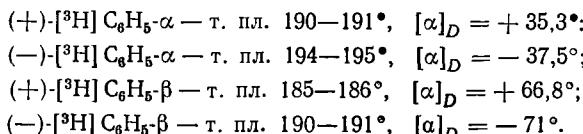
Вопрос о конфигурации и конформации  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 вначале был решен химическими, а затем спектральными методами. В ряде работ изучалось пространственное строение  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 и их аналогов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -ряда), у которых были иные заместители при атоме азота и при С(3). Установлено, что пиперидолы  $\alpha$ -ряда в количественном отношении значительно преобладают по сравнению с пиперидолами  $\beta$ -ряда

из-за более благоприятных стерических условий образования пиперидолов  $\alpha$ -ряда с *транс*-положением заместителя при С(4) по отношению к заместителю при С(3). Эфиры пиперидолов  $\beta$ -ряда гидролизуются с большей скоростью, чем эфиры пиперидолов  $\alpha$ -ряда<sup>277</sup>, а пиперидолы  $\beta$ -ряда легче этерифицируются, чем пиперидолы  $\alpha$ -ряда (аксиальная оксигруппа). У пиперидолов  $\beta$ -ряда при взаимодействии с хлористым тионилом происходит обмен оксигруппы на хлор, а в случае пиперидолов  $\alpha$ -ряда главным образом дегидрохлорирование. Вначале на основании этих данных был сделан вывод о том, что  $\alpha$ -изомер пиперидола, соответствующий продину, имеет строение 1,3-диметил-4-*е*-фенилпиперидола-4, а  $\beta$ -изомер, соответствующий  $\beta$ -продину, — 1,3-диметил-4-*а*-фенилпиперидола-4<sup>136, 278, 279</sup>. Установлено, что пиперидолы  $\alpha$ - и  $\beta$ -рядов имеют свои специфические характеристики в ИК-спектрах<sup>125</sup>.

Рентгеноструктурный анализ  $\alpha$ -продина (гидрохлорид пропионата  $\alpha$ -изомера 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4) показал, что его молекула имеет форму «кресла» с фенильным радикалом в экваториальном положении, а метильная группа при С(3) находится в *транс*-положении относительно фенильного радикала при С(4)<sup>280, 281</sup>. Рентгенографическое изучение гидробромида и гидрохлорида  $\beta$ -продина позволило сделать вывод о том, что его молекула также имеет форму «кресла», метильная группа при С(3) и фенильный радикал (экваториальный) находятся в *цис*-положении<sup>282–284</sup>. Аналогичный вывод о конфигурации и конформации  $\alpha$ -изомера 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 (*транс*-положение CH<sub>3</sub> и экваториальной C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) и  $\beta$ -изомера (*цис*-положение CH<sub>3</sub> и экваториальной C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) сделан на основании изучения их спектров ПМР<sup>150, 285–288</sup>, а также спектров их эфиров<sup>289</sup>.

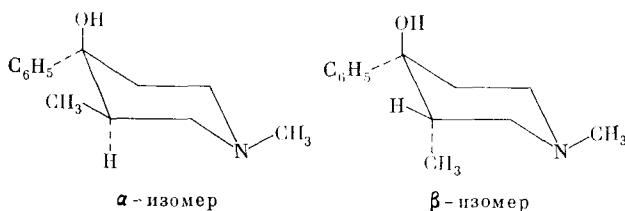
Результаты, полученные при изучении продуктов дегидратации изомерных  $\alpha$ - и  $\beta$ -1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 в условиях кислотного катализа (*транс*-элиминирование, механизм Е2), также были использованы для доказательства конфигурации этих пиперидолов. При дегидратации в сравнимых условиях из  $\beta$ -изомера образуется 1,5-диметил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин, а из  $\alpha$ -изомера примерно в равных количествах 1,3-диметил-4-фенил- и 1,5-диметил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридины<sup>151</sup>. Такие же результаты были получены при изучении дегидратации 4-*о*-толильных аналогов  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров этого пиперидола<sup>162</sup>.

Был осуществлен синтез энантиомеров  $\alpha$ -изомера 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 из энантиомеров 1-метил-3-аллил-4-фенилпиперидола-4. При обработке оптических антиподов этого пиперидола четырехокисью осмия, а затем периодатом натрия получены энантиомеры 3-формилметильного производного, которые были выделены в виде гемиацеталей. При декарбонилировании последних получены оптические антиподы  $\alpha$ -изомера 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 ( $[\alpha]_D = +5,6$  и  $[\alpha]_D = -5,8^\circ$ )<sup>290</sup>. Описан синтез меченых тритием по фенильному радикалу  $\alpha$ - и  $\beta$ -продинов (гидрохлориды) и выделение их оптических антиподов. Получены следующие характеристики антиподов:



Разделение на антиподы изомерных пиперидолов, которые затем подвергались пропионилированию, осуществлялось с помощью винной и дibenзоилвинной кислот. Установлено, что по анальгетической актив-

ности (+)-антиподы более активны, чем (—)-антиподы<sup>172, 291</sup>. Так (+)-альфапродин в 25 раз активнее, чем (—)-альфапродин; аналогичные бетапродины отличаются по активности в 13 раз<sup>292</sup>. Таким образом, можно считать, что вопрос о конфигурации и конформации  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 решен<sup>293</sup>.



Более сложной оказалась задача выяснения пространственного строения трех изомерных 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидолов-4, которые образуются при взаимодействии 1,2,5- trimетилпиперидона-4 с фениллитием:  $\alpha$ -изомер (т. пл. 106—107°), которому соответствует альфа-промедол (по анальгезирующей активности он превышает морфин примерно в 4—6 раз),  $\beta$ -изомер (т. пл. 102—103°), которому соответствует изопромедол (активнее промедола в 2—3 раза) и  $\gamma$ -изомер (т. пл. 107—108°), которому соответствует промедол (активнее морфина в 2—3 раза)<sup>116</sup>. Рацемический промедол был разделен на энантиомеры; установлено, что (+)-антипод примерно в 9 раз активнее (—)-антипода<sup>175</sup>. Образование только этих трех изомерных пиперидолов удалось до настоящего времени установить при тщательном и многократном исследовании продуктов реакции взаимодействия 1,2,5- trimетилпиперидона-4 с фениллитием.

Существование двух изомеров (*транс*- и *цис*- по положению метильных групп при C(2) и C(5) 1,2,5- trimетилпиперидона-4 не вызывало сомнения потому, что при взаимодействии его с фениллитием образуются три изомерных 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидола-4. Экспериментальное изучение изомерий этого пиперидона, которое подтвердило существование его в виде *транс*- и *цис*-формы со значительным преобладанием *транс*-формы с экваториальными метильными группами, осуществлено с помощью исследования его ПМР-спектра и дейтерообмена  $\alpha$ -протонов<sup>294</sup>. Описано выделение *транс*-изомера 1,2,5- trimетилпиперидона-4<sup>130</sup>.

В одной из первых работ<sup>127</sup>, связанных с решением вопроса о конфигурации и конформации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -изомеров 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидола-4, использованы химические методы. Были получены и путем обычных превращений связаны друг с другом  $\alpha$ - и  $\gamma$ -изомеры 2,5-диметил-, 1,2,5- trimетил- и 1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4. При синтезе первых двух пиперидолов в количественном отношении значительно преобладают  $\gamma$ -изомеры. На основании того, что в случае  $\gamma$ -изомера 1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 происходит  $N \rightleftharpoons O$  ацильная миграция, был сделан вывод об аксиальном положении гидроксильной группы у этого изомера. В случае  $\alpha$ -изомера в более жестких условиях происходит  $N \rightarrow O$  ацильная миграция с обращением конфигурации при C(4), так как образуется то же ацетилоксипроизводное, что и из  $\gamma$ -изомера. Эти превращения свидетельствуют об одинаковом *транс*-экваториальном расположении метильных групп при C(2) и C(5) (наиболее выгодная конформация как в исходном пиперидоне, так и в пиперидолах) у  $\alpha$ - и  $\gamma$ -изомеров и об экваториальном положении гидроксильной группы у  $\alpha$ -изомера.

Такой же вывод был сделан при изучении хроматографической подвижности  $\gamma$ - и  $\alpha$ -изомеров 1,2,5- trimetil-4-фенилпиперидола-4<sup>295</sup>. Аналогичная зависимость установлена для  $\gamma$ - и  $\alpha$ -изомеров 1,2,5-trimetil-4-*m*-толилпиперидола-4<sup>157</sup>. В работе<sup>296</sup> количественно изучена реакция этерификации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -изомеров 1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4 и показано, что  $\alpha$ -изомер с экваториальной оксигруппой этерифицируется значительно быстрее, чем  $\gamma$ -изомер. Та же закономерность установлена при изучении гидролиза эфиров обоих этих изомерных пиперидолов.

ИК-спектры  $\gamma$ - и  $\beta$ -изомеров 1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4 имеют такие же характеристики, как и спектры аналогичных 3-алкил-4-арилпиперидолов-4 с *транс*-положением алкильной и арильной групп<sup>200</sup>.

В работах<sup>273, 289, 297</sup> приводится косвенное подтверждение конфигурации  $\alpha$ -изомера 1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4. Так как по аналитической активности в ряду изомерных продинов и промедолов почти равнозначными являются бетапродин и альфапромедол, то предполагается, что они имеют одинаковую *цис*-конфигурацию групп CH<sub>3</sub> в  $\beta$ -положении и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> в  $\gamma$ -положении, что оказалось достоверным.

Ошибочные выводы о конфигурации и конформации изомерных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидолов-4 сделаны в работе<sup>270</sup>. К сожалению, для определения пространственного строения этих изомеров авторы ограничились результатами качественных опытов по этерификации и дегидратации, которые не могли служить основанием для решения конформационных вопросов.  $\alpha$ -Изомеру (т. пл. 106—107°) 1,2e, 5e-trimetil-4*a*-фенилпиперидолу-4 была приписана структура 1,2e,5e-trimetil-4*e*-фенилпиперидола-4;  $\beta$ -изомеру (т. пл. 102—103°) 1,2a,5e-trimetil-4*e*-фенилпиперидолу-4 — структура 1,2a,5e-trimetil-4*a*-фенилпиперидола-4, а  $\gamma$ -изомеру (т. пл. 107—108°) 1,2e,5e-trimetil-4*e*-фенилпиперидолу-4 — структура 1,2e,5e-trimetil-4*a*-фенилпиперидола-4. В работе<sup>270</sup> не были учтены уже опубликованные экспериментальные данные<sup>127</sup> по установлению строения изомерных 1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидолов-4. В работах<sup>196, 248</sup> при оценке скорости этерификации изомерных C(4)  $\gamma$ -пиперидолов сделаны выводы, не соответствующие основным принципам конформационного анализа. Основываясь только на «качественных» наблюдениях, делается ошибочное заключение «о более легкой этерификации аксиально ориентированной гидроксильной группы... по сравнению с экваториальным гидроксилом»<sup>196</sup>. Этот вывод противоречит приведенным выше данным по количественному изучению этерификации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -изомеров 1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидола-4<sup>296</sup>.

Ошибочные выводы о строении промедольного и альфапромедольного пиперидолов были сделаны и в работе<sup>274</sup>, которая связана с рядом предыдущих исследований<sup>72, 212, 253</sup>. В связи с тем, что в<sup>274</sup> соединениями, с которыми авторы связывают пространственное строение  $\alpha$ - и  $\gamma$ -изомеров 1,2,5-trimetil-4-фенилпиперидолов-4, являются изомерные 1,2,5-trimetil-4-этинилпиперидолы-4 и 1,2,5-trimetil-4-циан-4-оксипиперидины, мы укажем только на ошибочные выводы о строении этих соединений, оставляя в стороне другие описанные соединения (представления авторов<sup>274</sup> о пространственном строении этих соединений уже изменились). В работе<sup>274</sup> произвольно  $\gamma$ -изомеру (т. пл. 177—178) 1,2,5-trimetil-4-этинилпиперидола-4 приписано строение с *цис*-положением метильной группы при C(3) и этинильной группы при C(4). В<sup>299</sup> на основании только хроматографических данных этот вывод исправляется и указанному соединению приписывается строение с *транс*-положением тех же заместителей. Таким образом, заключения о пространственном строении многочисленных производных  $\gamma$ -пиперидолов,

в том числе изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4<sup>72, 212, 253, 274</sup>, ошибочны.

Авторы работы<sup>274</sup> осуществили переход от  $\gamma$ -изомера 1,2,5-триметил-4-цианпиперидола-4 (т. пл. 141—143°) к  $\gamma$ -изомеру 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4. Но так как указанному циангидрину приписана ошибочная конфигурация с *цис*-положением метильной группы при С(3) и циангрупой при С(4) (позже исправлено<sup>275</sup>), был сделан неверный вывод о строении изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4.

#### Конфигурация и конформация изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4

Изомер	Т. пл., °C <sup>16</sup>	Строение изомеров	Работы, в которых доказано их строение	Работы, в которых приведены ошибочные выводы об их строении
$\alpha$	106—107		127, 273, 295, 296, 297*, 300*, 301, 303*, 304	270, 274
$\beta$	102—103		200***, 301, 303**	143, 270
$\gamma$	107—108		127, 273, 295, 296, 300, 301, 303—306	270, 274

\* Обозначен авторами как  $\beta$ -изомер<sup>205, 303</sup>.

\*\* Обозначен авторами как  $\alpha$ -изомер<sup>205, 303</sup>.

\*\*\* Конфигурация.

Последующие исследования подтвердили выводы о пространственном строении промедольных спиртов, сделанные в<sup>127, 273</sup>. Рентгеноструктурный анализ  $\alpha$ - и  $\gamma$ -изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4 подтвердил *транс*-экваториальное положение их метильных групп при С(2) и С(5), аксиальное положение фенильного радикала у  $\alpha$ -изомера и экваториальное — у  $\gamma$ -изомера.<sup>306</sup>

В исследовании<sup>301</sup> на основании данных ИК- и ПМР-спектроскопии полностью подтверждены выводы работ<sup>127, 273</sup> о конфигурации и конформации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -изомеров, а также о конфигурации  $\beta$ -изомера 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4. Для конформации  $\beta$ -изомера была установлена инвертированная форма, предложенная ранее в работе<sup>273</sup>. Установлено также существование в растворах  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров равновесия «кресло» — «ванна» с преобладанием конформации «кресло».

Проведена оценка соотношения конформеров изомерных промедолов в растворе по значениям разницы свободной энергии между конформацией с аксиальной и экваториальной фенильной группой. Из нее следует, что конформеры с аксиальной фенильной группой составляют у  $\alpha$ -изомера (альфапромедол,  $\Delta F = -2,1$  ккал/моль) 97%, у  $\beta$ -изомера

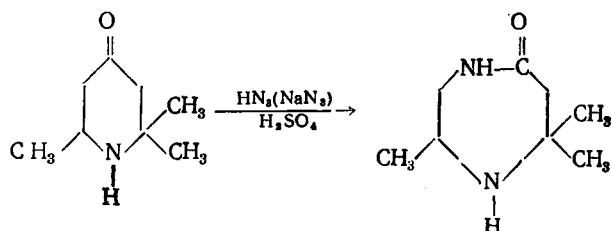
(изопромедол,  $\Delta F = -0,3$  ккал/моль) 62%, а у  $\gamma$ -изомера (промедол,  $\Delta F = +7$  ккал/моль) такой конформер отсутствует<sup>302</sup>.

В работе<sup>303</sup> на основании анализа спектров ПМР  $^{13}\text{C}$  с учетом ранее проведенных исследований делаются следующие выводы о строении изомерных 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидолов-4 и их эфиров. Предпочтительные конформации в дейтерохлороформе:  $\alpha$ -изомер — 1,2e,5e-trиметил-4a-фенилпиперидол-4 (таже конформация в твердом состоянии);  $\beta$ -изомер — 1,2a,5e-триметил-4e-фенилпиперидол-4;  $\gamma$ -изомер — 1,2e,5e-триметил-4e-фенилпиперидол-4 (таже конформация в твердом состоянии). В таблице приводятся данные о подлинной конформации изомеров 1,2,5- trimетил-4-фенилпиперидола-4.

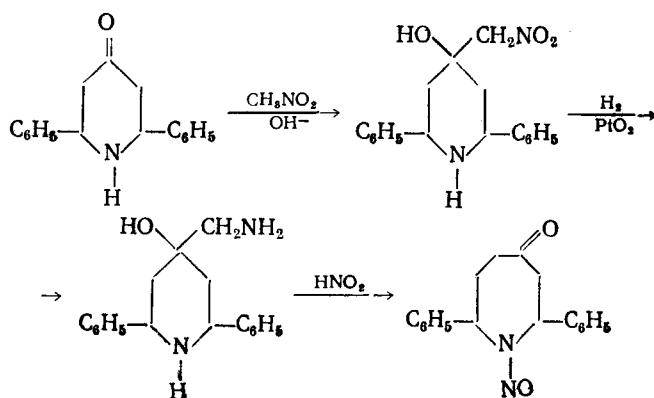
Таким образом, можно считать, что вопросы строения лежащих в основе эффективных анальгетиков  $\gamma$ -пиперидолов, обсуждавшиеся многие годы и иногда с противоположных позиций, в настоящее время решены, а конформационный анализ пиперидиновых систем прочно вошел в химию азотистых гетероциклов.

#### IV. $\gamma$ -ПИПЕРИДОНЫ В СИНТЕЗАХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

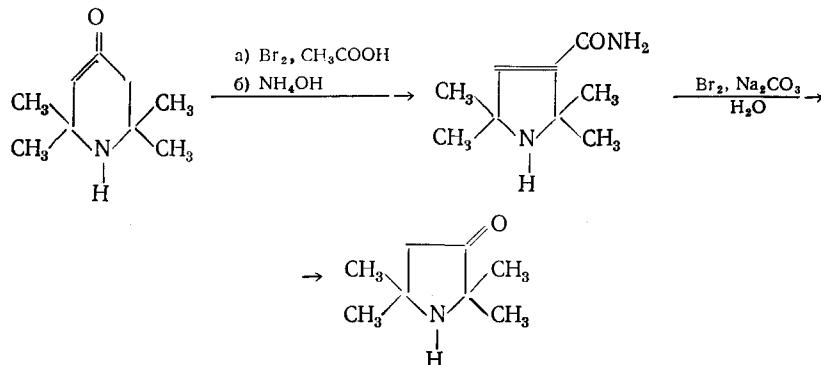
$\gamma$ -Пиперидоны широко применяются в синтезах различных гетероциклических соединений. Описано несколько примеров превращений  $\gamma$ -пиперидонов, связанных с расширением цикла. По реакции Шмидта 2,2,6- trimетилпиперидон-4 превращен в 2,7,7- trimетилгомопиперазин-5.



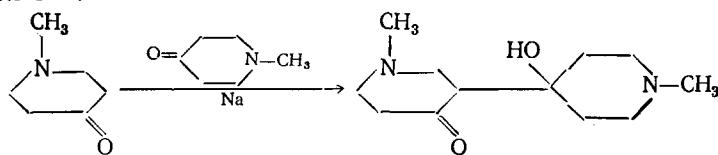
Аналогичные превращения осуществлены и с другими  $\gamma$ -пиперидонами<sup>307—309</sup>. При конденсации 2,6-дифенилпиперидона-4 с нитрометаном получен 2,6-дифенил-4-нитрометилпиперидол-4, который был восстановлен до 2,6-дифенил-4-аминометилпиперидола-4. При обработке последнего азотистой кислотой образуется 1-нитрозо-2,7-дифенил-1-азациклогептанон-4<sup>9</sup>.



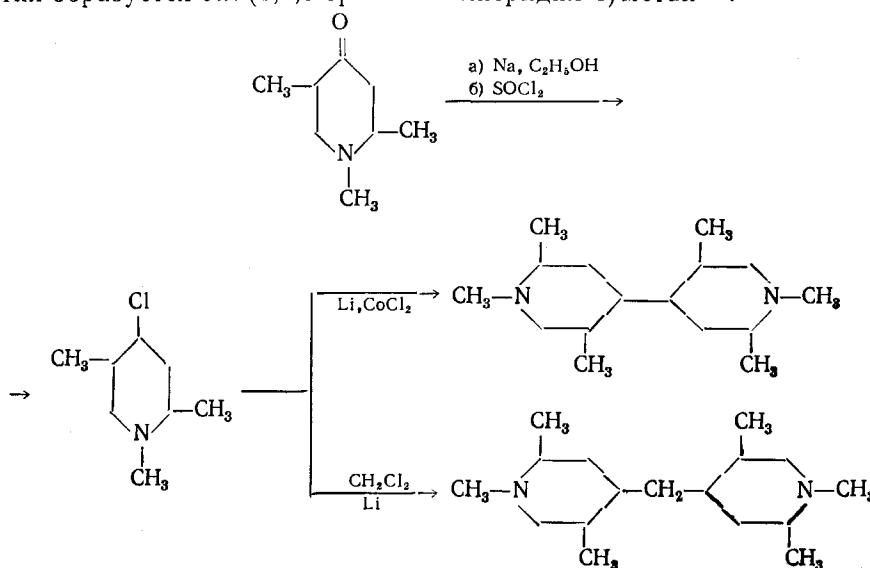
1-Бензил-1-азациклогептанон-3 получен из 1-бензилпиперидона-4 при обработке его N-нитрозометилуретаном в присутствии окиси бария<sup>310</sup>. Примером превращений γ-пиперидонов, которые связаны с сокращением цикла, является синтез 2,2,5,5-тетраметилпирролидона-3 из триацетонамина. При обработке аммиаком 3,3-дibром-2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4 (образуется при бромировании триацетонамина) получен амид 2,2,5,5-тетраметил-Δ<sup>3</sup>-пирролинкарбоновой кислоты, который был превращен в замещенный пирролидон-3<sup>311</sup>.



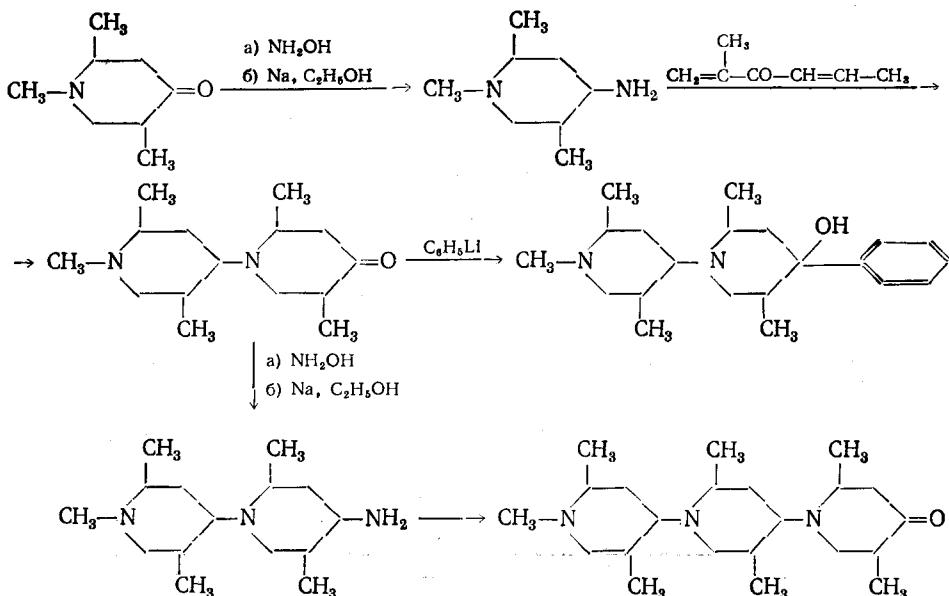
Описано несколько способов получения из γ-пиперидонов ди- и трипиперидинов. В результате межмолекулярной конденсации 1-метилпиперидона-4 получен кетол — 1-метил-4-(1-метил-4-оксопиперидил-3)пиперидол-4<sup>312</sup>.



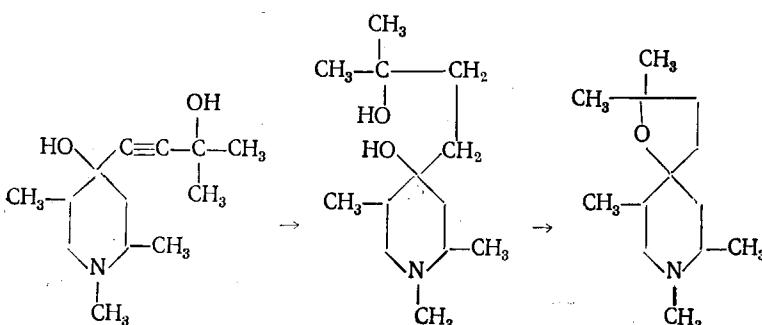
При обработке 1,2,5- trimетил-4-хлорпиперидина литием или натрием в присутствии  $\text{CoCl}_2$  получен бис(1,2,5- trimетилпиперидил-4). Из этого же галогенопроизводного и хлористого метиlena в присутствии лития образуется бис(1,2,5- trimетилпиперидил-4) метан<sup>313</sup>.



Конденсацией 1,2,5- trimетил-4- аминопиперидина (получен из окси- ма 1,2,5- trimетилпиперидона-4) с пропенилизопропенилкетоном полу- чен 1-(1,2,5- trimетилпиперидил-4)-2,5-диметилпиперидон-4. Аналогич- ные превращения в этой бициклической системе — превращение кетогруппы в оксимную, а затем в аминную и конденсация образую- щегося при этом амина с пропенилизопропенилкетоном, привели к синтезу трипиперидила — 1-(1,2,5- trimетилпиперидил-4)-2,5-диметил-4-(2,5-ди- метил-4-оксониперидил-1) пиперидина<sup>153</sup>.

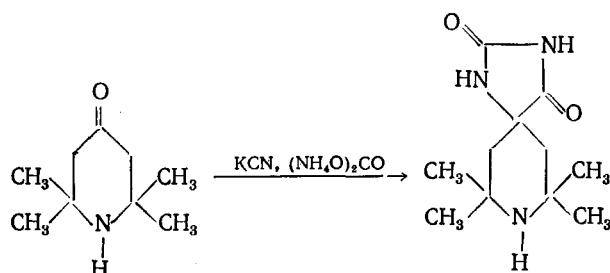


*Синтез спиро соединений.* При гидрировании 1,2,5- trimетил-4-(3-ме- тил-3-оксибутин-1-ил)пиперидола-4 (получен конденсацией 2,5-диметил- пиперидона-4 с диметилэтинилкарбинолом с последующим N-метилиро- ванием) образуется γ-гликоль, который при обработке 10%-ной серной кислотой превращается в 2,2,7,8,10-пентаметил-1-окса-8-азаспиро[4,5]- декан<sup>243</sup>.

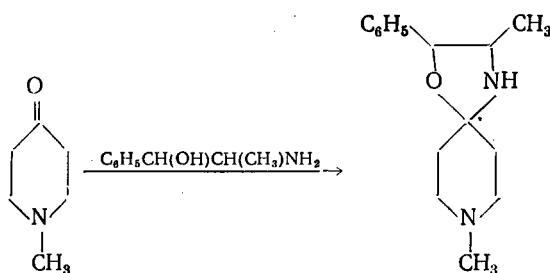


Аналогичное спиро соединение — 2,2,7,10-тетраметил-3-оксо-1-окса-8- азаспиро[4,5]декан — образуется в условиях гидратации тройной связи 2,5-диметил-4-(3-метил-3-оксибутин-1-ил)пиперидола-4<sup>314</sup>. Подобные спиро соединения описаны в<sup>315, 316</sup>.

Из триацетонамина, цианистого калия и карбоната аммония получен 7,7,9,9-тетраметил-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-2,4-дион. Аналогичные спиросоединения синтезированы из замещенного по азоту триацетонамина<sup>317</sup>, а также из циангидрина 1,2,5-триметилпиперидона-4<sup>318</sup>. Синтезы спирогидантонинов, полученных на основе 1-алкилпиперидонов-4, описаны в<sup>319, 320</sup>.

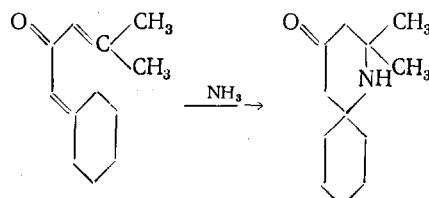


При конденсации 1-метилпиперидона-4 с норэфедрином образуется 3,8-диметил-2-фенил-1-окса-4,8-диазаспиро[4,5]декан<sup>321</sup>.

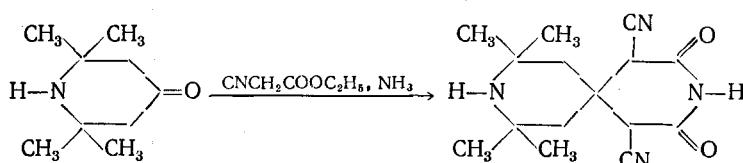


Синтез аналогичных соединений, замещенных по азоту оксазолидинового цикла, описан в работе<sup>322</sup>.

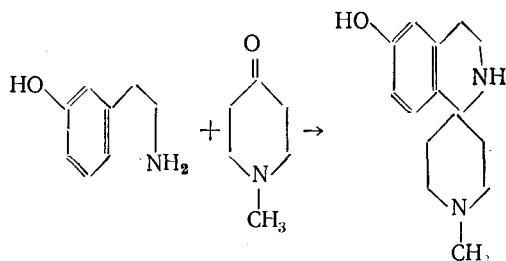
При взаимодействии продукта конденсации окиси мезитила и циклогексанона с аммиаком (метод получения γ-пиперидонов из дивинилкетонов) получен 2,2-диметил-4-оксо-1-азаспиро[5,5]ундекан<sup>323</sup>.



Осуществлена конденсация триацетонамина с циануксусным эфиром и аммиаком, в результате которой получен 1,5-дициан-8,8,10,10-тетраметил-3,9-диазаспиро[5,5]ундекандион-2,4<sup>324</sup>.

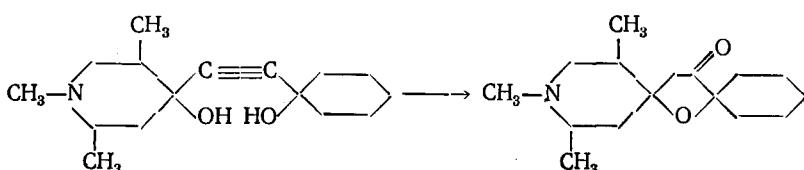


1'-Метил-6-оксиспиро(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1,4'-пиперидин) образуется при конденсации 3-(β-аминоэтил)фенола с 1-метилпиперидоном-4<sup>325</sup>.

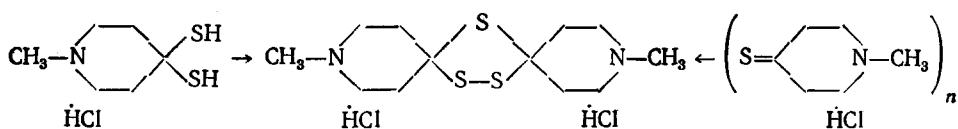


Аналогичное спиросоединение получено из 2-амино-1-(3-оксиifenил)этанола<sup>322</sup>.

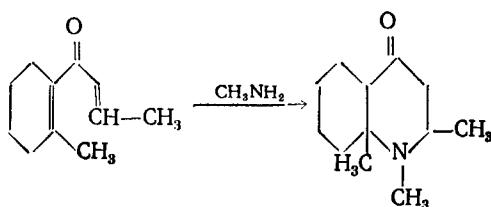
При гидратации тройной связи 1,2,5-trimetil-4-(1-оксициклогексил-1-этинил)пиперидола-4 происходит циклодегидратация образующегося кетогликоля, приводящая к образованию 1,3,4- trimetil-14-оксо-7-окса-3-азаспиро[5,1,5,2]пентадекана<sup>322</sup>.



При кристаллизации гидрохлорида 1-метил-4,4-димеркаптопиперидина, а также полимера гидрохлорида 1-метилтиопиперидона-4 (оба вещества получены из 1-метилпиперидона-4) выделен гидрохлорид диспиро-1,2,4-тритолана<sup>45</sup>.

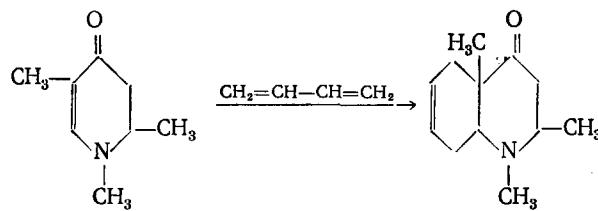


*Синтез конденсированных гетероциклических соединений.* Метод получения γ-пиперидонов из дивинилкетонов использован в синтезе 1,2,8a- trimetildekagидрохинолона-4, образующегося при конденсации пропенил-2-метил-Δ<sup>1</sup>-циклогексенилкетона с метиламином<sup>326</sup>.

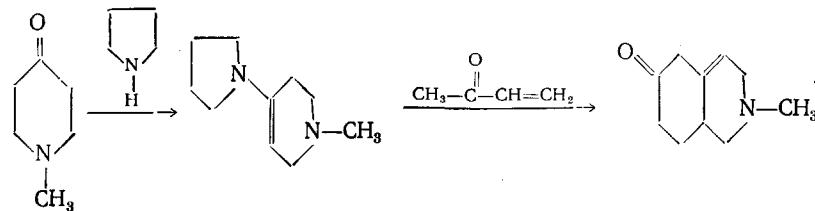


По реакции Дильса — Альдера из 1,3,6- trimetil-4-оксо-Δ<sup>2</sup>-пиперидина (получен из 1,2,5- trimetilпиперидона-4) и дивинила образуется

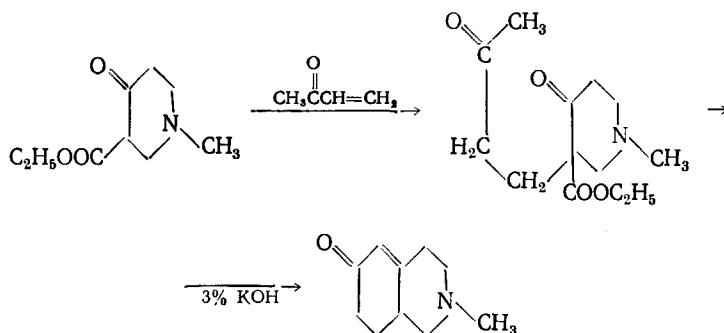
1,2,4*a*-триметил-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-октагидрохинолон-4<sup>327</sup>.



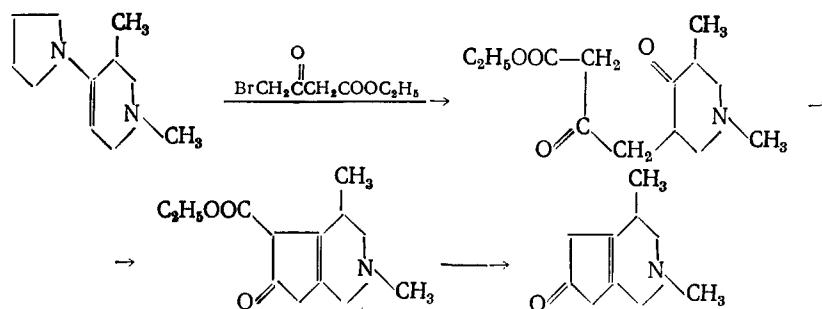
В результате конденсации 1-метилпиперидона-4 с пирролидином образуется 1-метил-4-(пирролидинил-1)- $\Delta^3$ -пиперидеин, при взаимодействии которого с метилвинилкетоном получен 2-метил-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-октагидроизохинолон-6<sup>328</sup>.



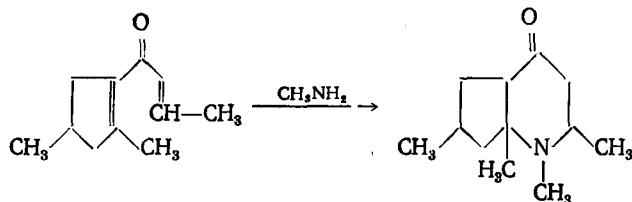
Для синтеза 2-метил-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-октагидроизохинолона-6 использована реакция конденсации 1-метил-3-карбэтоксипиперидона-4 с метилвинилкетоном<sup>329</sup>.



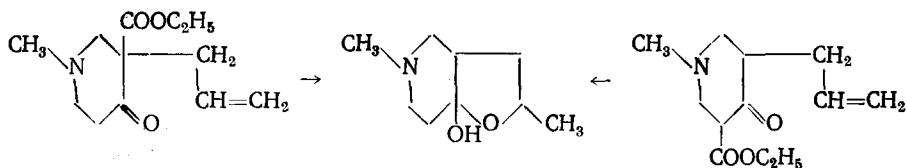
1,3-Диметил-5-( $\gamma$ -карбэтокси- $\beta$ -оксонпропил)пиперидон-4, который получен из 1,5-диметил-4-(пирролидинил-1)- $\Delta^3$ -пиперидеина путем циклизации под влиянием трет-бутилата калия и последующего декарбоксилирования продукта конденсации был превращен в 2,4-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-2-пиридинон-6<sup>47</sup>.



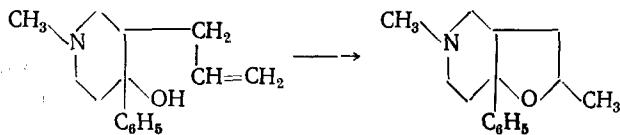
Дивинилкетон-пропенил-2,4-диметил- $\Delta^1$ -цикlopентилкетон при взаимодействии с метиламином превращается в 1,2,6,7 $a$ -тетраметилпергидро-1-пиридинон-4<sup>326</sup>.



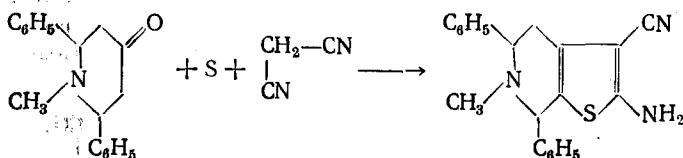
При нагревании 1-метил-3-аллил-3-карбэтооксипериодона-4, а также 1-метил-3-аллил-5-карбэтооксипериодона-4 с 20%-ной соляной кислотой образуется 2,5-диметил-7 $a$ -оксипергидрофуро[3,2-*c*]пиридин. Предполагается, что одновременно с удалением карбэтооксильной группы гидратируется двойная связь аллильного радикала, а затем происходит образование гемиацетала<sup>100, 101</sup>.



В аналогичных условиях из 1-метил-3-аллил-4-фенилпиперидола-4 получен 2,5-диметил-6 $a$ -фенилпергидрофуро[3,2-*c*]пиридин<sup>100</sup>.



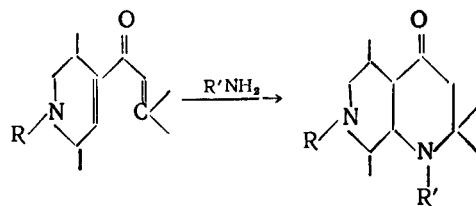
Осуществлена конденсация 1-метил-2,6-дифенилпиперидона-4 с нитрилом малоновой кислоты в присутствии серы. Получен 2-амино-3-циан-6-метил-5,7-дифенил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин, который был использован в синтезе конденсированной системы пиридотиенопirimидина<sup>330</sup>.



При аналогичной конденсации 1-( $\beta$ -оксиэтил)пиперидона-4 с этиловым эфиром циануксусной кислоты и серой получен 3-карбэтоокси-6-( $\beta$ -оксиэтил)-2-амино-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин<sup>331</sup>.

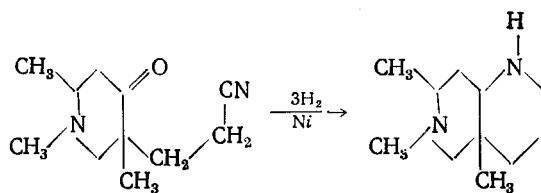
*Синтез полностью или частично гидрированных нафтиридинов.* Винил-( $\Delta^3$ -пипериден-4-ил)кетоны, замещенные в азотсодержащем цикле и в  $\beta$ -положении винильной группы, которые получают из  $\gamma$ -пиперидонов через 4-этинилпиперидолы-4<sup>332</sup> или 4-винилэтинилпиперидолы-4<sup>333</sup>, при взаимодействии с первичными аминами превращаются в замещен-

ные пергидро-1,7-нафтиридины.

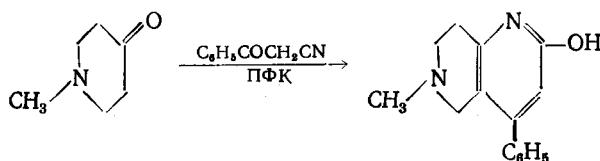


Эти же дивинилкетоны использованы в синтезах конденсированных систем пиперидина с тиопираном (взаимодействие с сероводородом), пиперидина с пираном (взаимодействие с водой)<sup>334, 335</sup>.

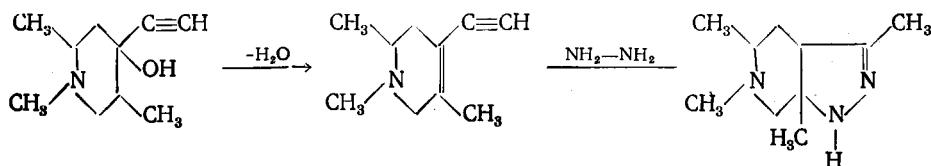
При катализитическом гидрировании 1,2,5-триметил-5-(β-цианэтил)пиперидона-4 выделен 4a,6,7-триметилдекагидро[1,6]нафтиридин<sup>92</sup>.



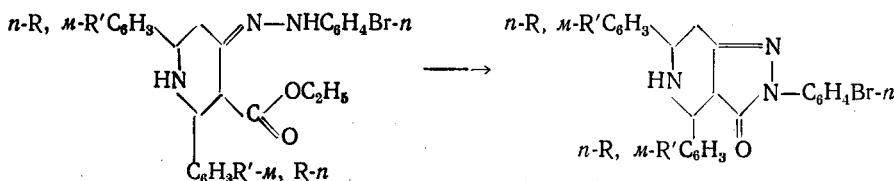
В результате конденсации в присутствии полифосфорной кислоты 1-метилпиперидона-4 с бензоилацетонитрилом получен 2-окси-6-метил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридин<sup>336</sup>.



*Синтез конденсированной системы пиперидина и пиразола.* При взаимодействии продукта дегидратации 1,2,5-триметил-4-этинилпиперидона-4 с гидразингидратом образуется 2a,4,5,7-тетраметил-2a,3,4,5,6,6a-гексагидропиразолино[5,4-c]пиридин<sup>337</sup>.

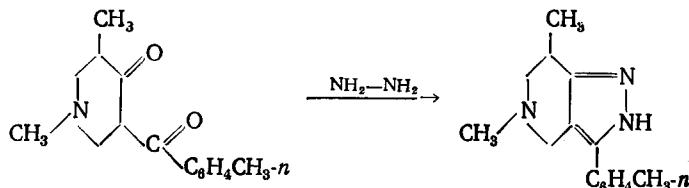


В результате внутримолекулярной конденсации n-бромфенилгидразона 3-карбэтокси-2,6-ди(m-метокси-n-оксифенил)пиперидона-4 образуется соответствующий 2,4,6-триарил-3-оксо-3a,4,5,6,7-гексагидропиразоло[4,3-c]пиридин<sup>338</sup>.



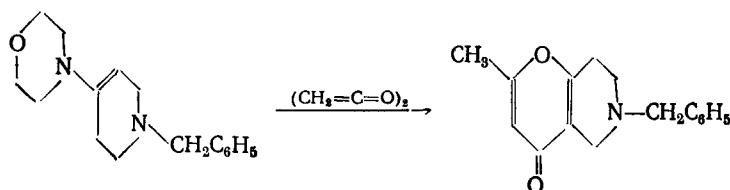
Синтезы аналогичных конденсированных систем описаны в работах<sup>339, 340</sup>.

5,7-Диметил-3-*n*-толил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин получен при взаимодействии 1,3-диметил-5-*n*-метилбензоилпиперидона-4 с гидразином<sup>341</sup>.

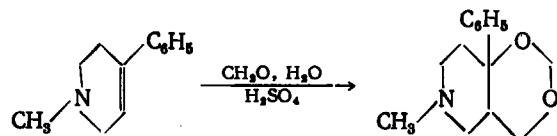


Аналогичный тетрагидропиразолопиридин получен при конденсации 1-ацетил-3-карбэтоксипиперидона-4 с фенилгидразином<sup>347</sup>.

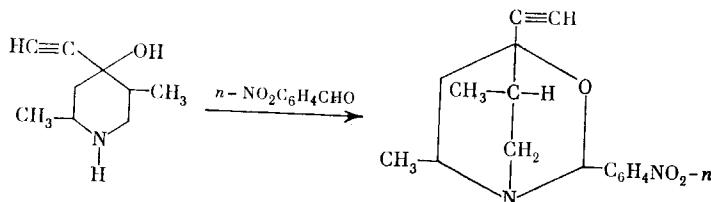
Енамин 1-бензил-4-морфолино- $\Delta^3$ -пиперидеин (получен из 1-бензилпиперидона-4) при конденсации с дикетоном превращается в 2-метил-6-бензил-5,6,7,8-тетрагидро-6-азахромон<sup>342</sup>.



Из продукта дегидратации 1-метил-4-фенилпиперидола-4 (получен из 1-метилпиперидона-4) по реакции Принса получен 6-метил-8 $a$ -фенил-4 $a$ ,5,6,7,8,8 $a$ -гексагидропиридо[4,5 $\alpha$ ]-1,3-диоксан<sup>343</sup>.

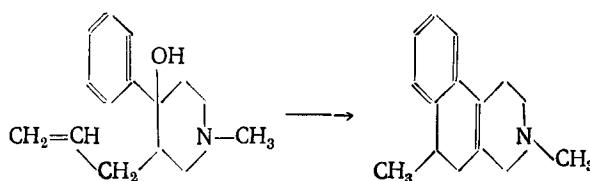


Из  $\gamma$ -изомера 2,5-диметил-4-этинилпиперидола-4 (аксиальная оксигруппа) и *n*-нитробензальдегида получен 4,7-диметил-6-этиил-2-*n*-нитрофенил-1-окса-3-азабицикло[2,2,2]октан<sup>344</sup>.

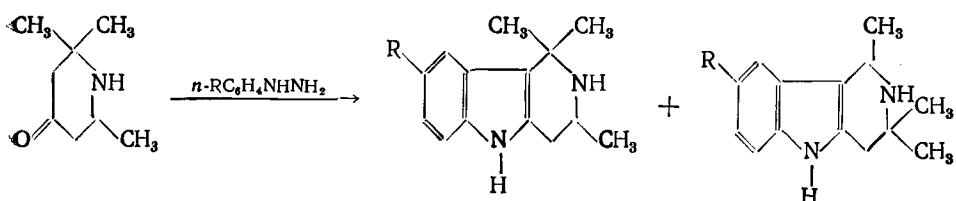


*Синтез трициклических гетероциклов.* 1-Метил-3-аллил-4-фенилпиперидол-4, полученный из соответствующего  $\gamma$ -пиперидона, при нагревании с 20%-ной соляной кислотой превращается в 2,9-диметил-1,2,3,4,9,10-

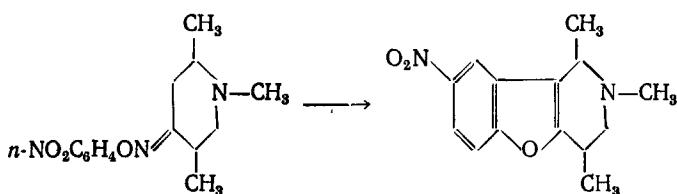
гексагидро-2-азафенантрен<sup>100</sup>.



Изучена циклизация по Фишеру арилгидразонов некоторых γ-пиперидонов. В частности, на примере арилгидразона 2,2,6- trimетил-пиперидона-4 установлено образование 2,4,4- trimетил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболина и его изомера по расположению заместителей в азотсодержащем шестичленном цикле. Аналогичные синтезы описаны в работе<sup>345</sup>.

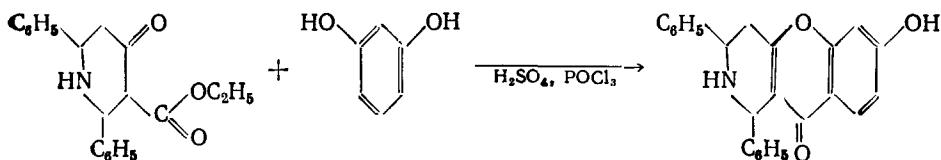


Осуществлена циклизация *n*-нитрофенилового эфира оксима 1,2,5- trimетилпиперидона-4 в 1,2,4- trimетил-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидробензо- фуро[3,2-*c*]пиридин<sup>346</sup>.



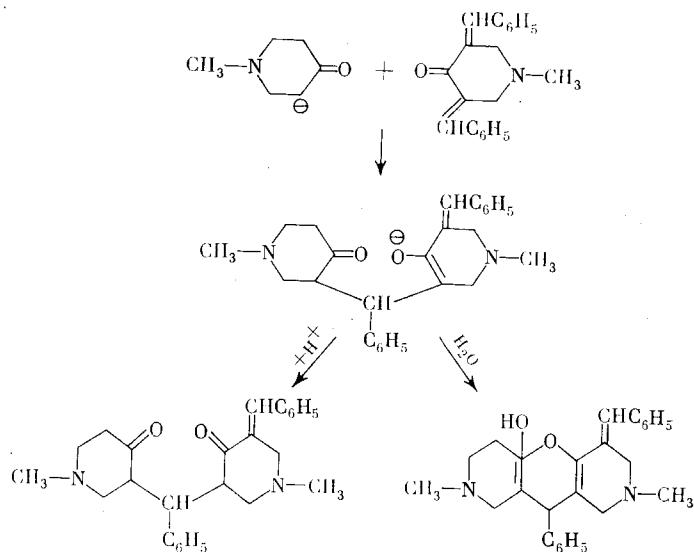
При конденсации *ортос*(*пара*)-нитрофениловых эфиров оксимов 1,3-диалкилпиперидонов-4 в этаноле в присутствии хлористого водорода получены 2,4-диалкил-4*a*-этокси-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро-6(8)-нитробензо- фуро[3,2-*c*]пиридин<sup>347</sup>.

Конденсированная система частично гидрированного пиридина и бензепирана получена при взаимодействии 2,6-дифенил-3-карбетоксипи- перидона-4 с резорцином<sup>348</sup>.

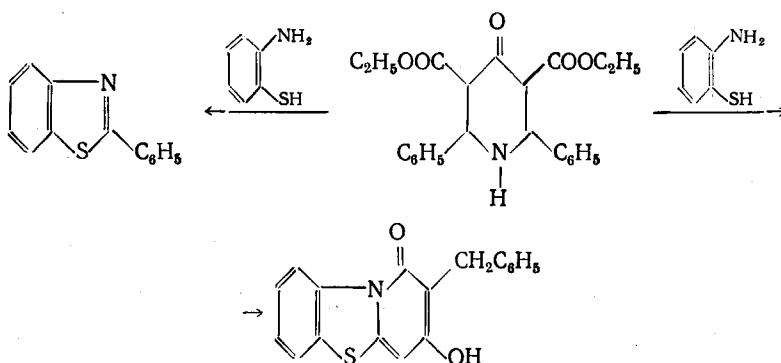


Аналогично замещенные в дегидропиперидиновом и бензолыном циклах 5-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-[1]бензепирано[3,4-*c*]пиридины описаны в патентах<sup>349, 350</sup>.

Сложная смесь веществ образуется при взаимодействии  $\gamma$ -пиперидонов с ароматическими альдегидами в присутствии оснований. При конденсации 1-метилпиперидона-4 с бензальдегидом, кроме 1-метил-3,5-дибензилиденпиперидона-4<sup>80</sup>, образуются также 1-метил-3-бензилиден-5-[ $\alpha$ -(1'-метил-4'-оксопиперидил-3')бензил]пиперидон-4 и 2,7-диметил-4-бензилиден-9-фенил-10 $a$ -окси-2,7-диаза-10-окса-9Н-1,2,3,4,5,6,7,8,8 $a$ ,10 $a$ -декагидроантрацен. Предполагается, что вначале происходит присоединение (по Михаэлю) пиперидон-аниона к 1-метил-3,5-дибензилиденпиперидону-4, а затем образующийся при этом енолят-анион двумя путями превращается в указанные гетероциклические соединения<sup>351, 352</sup>.

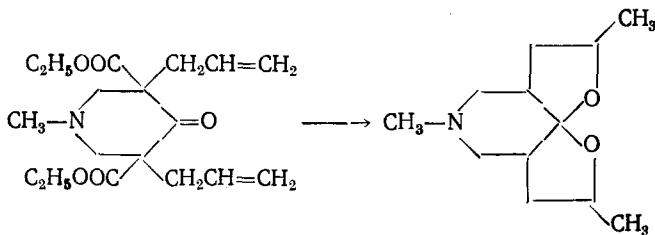


При взаимодействии в кипящем ксиоле *o*-аминотиофенола с 2,6-дифенил-3,5-дикарбетоксипиперидоном-4 выделены 2-фенилбензтиазол и 3-окси-2-бензил-1-оксо-1Н-бензо[*d*]пиридо[2,1-*b*]тиазол<sup>353</sup>. При их образовании происходит расщепление пиперидинового кольца, механизм которого пока не выяснен.

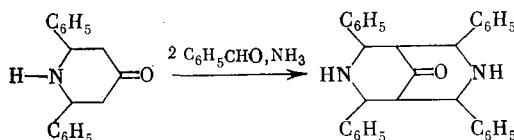


Гидролиз диэтилового эфира 1-метил-3,5-диаллил-4-оксо-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты, а затем ее декарбоксилирование сопровождается гидратацией аллильных группировок и образованием ацетально-го производного 1,5',5"-триметил-бис-(тетрагидрофурано)-3',2':3,4;

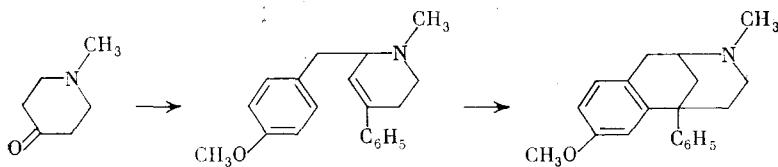
**2'',3'' : 4,5-пиперидина** <sup>354</sup>.



**Синтез биспидинов.** Из 2,6-дифенилпиперидона-4, бензальдегида и аммиака образуется 2,4,6,8-тетрафенил-9-кетобиспидин <sup>355</sup>. Биспидины получены также при конденсации γ-пиперидонов с формальдегидом и метиламином <sup>356, 357</sup>.



Путем последовательных превращений (фениллитиевый синтез, дегидратация, образование соли с *p*-метоксибензилхлоридом и ее внутримолекулярная перегруппировка по Стивенсу) из 1-метилпиперидона-4 получен 1-метил-4-фенил-2-*p*-метоксибензил- $\Delta^3$ -пипериден, который по способу Греве превращен в замещенный бензоморфан <sup>358</sup>.

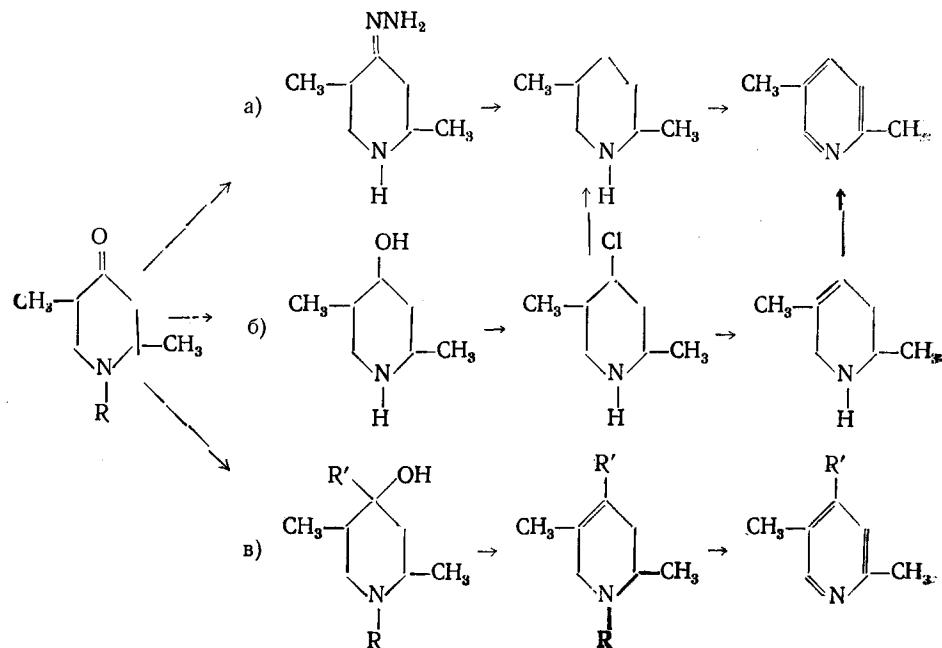


Аналогичный синтез осуществлен, исходя из 1,3-диметилпиперидона-4 <sup>359</sup>. При обработке 1-метил-2-бензилпиперидона-4 48%-ной бромистоводородной кислотой выделен 2-метил-5-окси-6,7-бензоморфан <sup>360</sup>.

Доступность получения разнообразно замещенных γ-пиперидонов дает возможность использовать их для получения пиридиновых оснований. На примере 2,6-дифенилпиперидола-4 показано, что при нагревании его с серой в вакууме до  $200^\circ$  с выходом около 90% образуется 2,6-дифенилпиридин <sup>19</sup>. Сообщается, что третичные γ-пиперидолы при нагревании до  $220$ — $240^\circ$  с 20%-ным (по весу) количеством палладиевого катализатора превращаются в пиридиновые основания <sup>134</sup>. С выходом более 90% пиридин получен при дегидрировании пиперидина (5%)

Pd, 300—400°) <sup>361</sup>. Разработан способ дегидрирования пиперидиновых оснований до пиридиновых с помощью N-окиси пиридина <sup>362</sup>.

Для получения пиридиновых оснований на основе γ-пиперидонов применяются следующие способы: а) восстановление γ-пиперидонов по методу Кижнера — Вольфа до замещенных пиперидинов с последующим дегидрированием на промышленных катализаторах марки К-12 и К-16 <sup>363</sup>; б) восстановление γ-пиперидонов до γ-пиперидолов, замена в последних оксигруппы на галоген, а затем галогена на водород и дегидрирование (или дегидрохлорирование), последняя стадия — дегидрирование; выход на стадии дегидрирования более 90% <sup>23, 24, 363</sup>; в) превращение γ-пиперидонов во вторичные, а также третичные пиперидолы, дегидратация их с последующим дегидрированием и N-дезалкилированием образующихся при этом пиперидеинов <sup>144—146, 202, 283, 364—368</sup>.

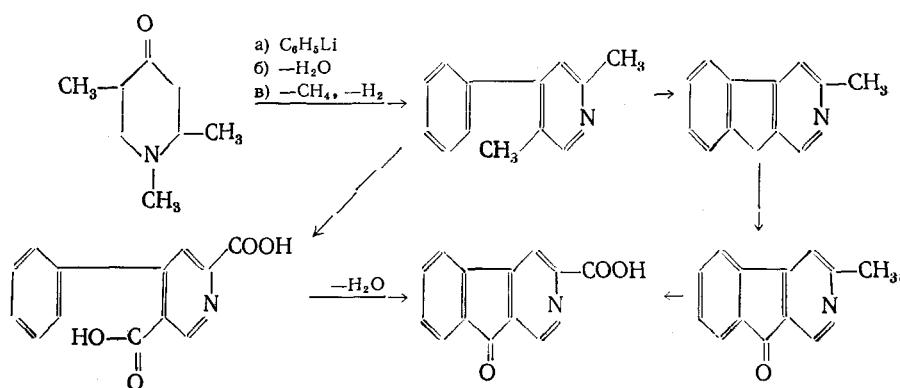


Путем использования этих методов синтеза только из одного 1,2,5- trimетилпиперидона-4 было получено более 150 индивидуальных пиридиновых оснований различного строения <sup>34, 144—146, 156—158, 202, 237, 289, 363—365, 369—389</sup>.

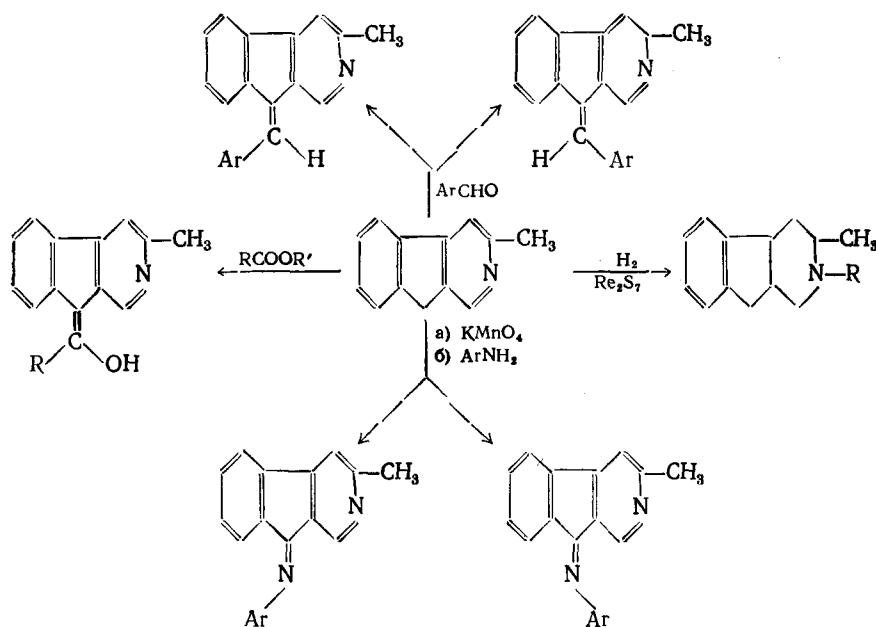
γ-Пиперидоны стали важными исходными веществами в синтезах индивидуальных, замещенных пиридиновых оснований заданного строения. При изучении гидрирования γ-арил- и γ-алкарилпиридинов, полученных таким путем, было установлено, что на таких катализаторах, как гептасульфид рения, сульфид платины, сульфид палладия, происходит селективное гидрирование только пиридинового цикла, при этом γ-арил-, γ-алкарилпиридины образуются с выходом соответственно до 99, 93 и 40%. Если гидрирование проводить в спирте, то одновременно происходит и N-алкилирование <sup>390—393</sup>.

Особенность строения ряда пиридиновых оснований, полученных на основе 1,2,5-триметилпиперидона-4, заключается в том, что у них в  $\beta$ -положении имеется метильная группа, а в  $\gamma$ -положении — арильный или алкарильный радикал. Эти особенности были использованы для синтеза из таких пиридиновых оснований конденсированных полиядерных азотсодержащих гетероциклических соединений путем реакции дегидроциклизации при 500—560° на катализаторах К-12 и К-16.

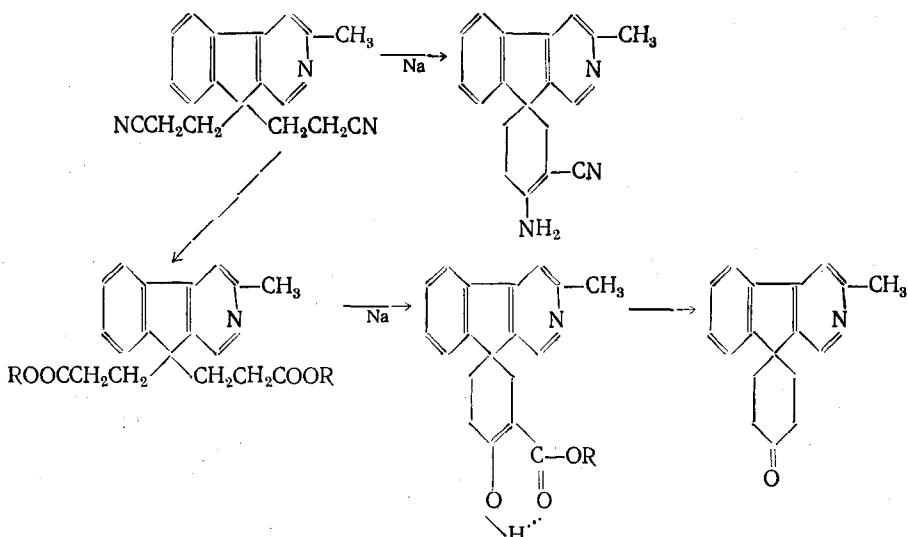
Из  $\beta$ -метил- $\gamma$ -арилпиридинов по такому способу образуются 2-азафлуорены, а из  $\beta$ -метил- $\alpha,\gamma$ -диарилпиридинов — 2 аза- и 4-азафлуорены<sup>394</sup>. Примером таких синтезов является получение из 2,5-диметил-4-фенилпиридина 3-метил-2-азафлуоренона и 2-азафлуоренон-3-карбоновой кислоты<sup>373, 395</sup>. Аналогично получена 2-азафлуоренон-4-карбоновая кислота<sup>203</sup>.



В синтезах 2-азафлуоренов использованы также 2,5-диметил-4-арилпиридины с различными алкильными заместителями в бензольном кольце<sup>168, 374</sup>. При дегидроциклизации 3-метил-2,4,6-трифенилпиперидона (получен из 1,3-диметил-2,6-дифенилпиперидона-4) образуется 1,3-дифенил-2-азафлуорен и 1,3-дифенил-4-азафлуорен. Первый получен также при дегидроциклизации 2,6-дифенил-4-*o*-толилпиперидина<sup>176</sup>. 3-Метил-2-азафлуоренон использован в синтезах ряда 3-метил-9-арил(алкарил)-2-азафлуоренолов и их эфиров<sup>396</sup>. При изучении конденсации 2-азафлуорена и 3-метил-2-азафлуорена с ароматическими альдегидами получены геометрические изомеры их 9-арилиденовых производных и установлено, что они легко превращаются друг в друга<sup>397</sup>. В виде равновесной смеси *цис*-*транс*-изомеров (данные спектров ПМР) существуют N-(3-метил-2-азафлуоренилиден-9)ариламины, образующиеся при конденсации 3-метил-2-азафлуоренона с ароматическими аминами<sup>398</sup>. Устойчивой структурой 9-ацил(ароил)-производных 2-азафлуоренов является еночная форма, стабилизация которой обусловлена взаимодействием кислого енольного водорода с азотом пиридинового кольца<sup>399, 400</sup>. При восстановлении 3-метил-2-азафлуорена натрием в спирте выделены два изомера 2-метил-5Н-индано[2,1-с]пиперидина<sup>401</sup>, строение которых рассмотрено в работах<sup>402, 403</sup>. На ряде примеров показано, что гидрирование замещенных 2-азафлуоренов в присутствии гептасульфида рения протекает селективно, гидрируется только пиридиновый цикл с одновременным восстановлением оксо- и оксигруппы при С(9) и алкилированием по азоту, если гидрирование проводится в спирте. И в этом случае были получены два изомера инданопиперидина<sup>404, 405</sup>.

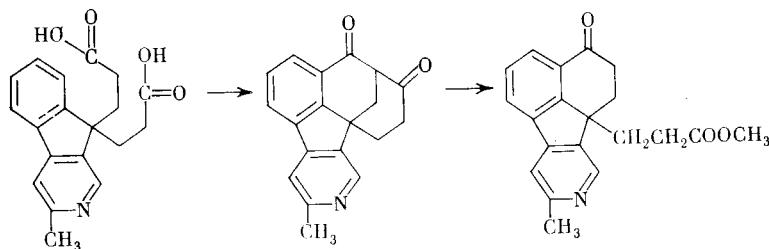


При конденсации по Дикману из 3-метил-9,9-ди(β-цианэтил)-2-азафлуорена (синтезирован по реакции Михаэля из 3-метил-2-азафлуорена) получена новая гетероциклическая система — 3-метил-3'-циан-4'-аминоспиро(2-азафлуорен-9,1'-циклогексен-3'), а при конденсации 3-метил-9,9-ди(β-карбоксиэтил)-2-азафлуорена — 3-метил-4'-окси-3'-карбоксиспиро(2-азафлуорен-9,1'-циклогексен-3'), превращенный затем в спирокетон<sup>406</sup>. Аналогичные спироструктуры получены при взаимодействии 3-метил-2-азафлуорена с эфирами α, β-ненасыщенных кислот в присутствии натрия.

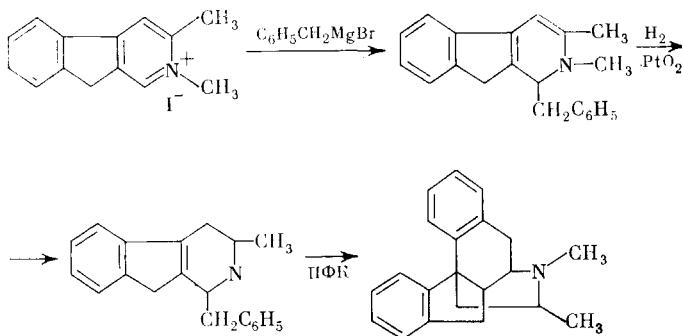


Новая гетероциклическая система — 9-метил-4,13-диоксо-8-аза-4,5,6,6a-тетрагидро-5,6a-пропанофлуорантен — получена при циклодегидратации 3-метил-9-ди(β-карбоксиэтил)-2-азафлуорена под дейст-

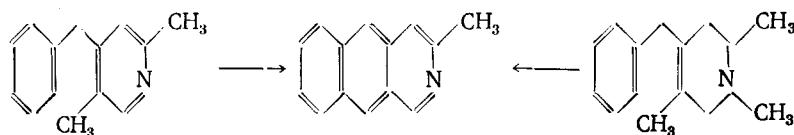
вием полифосфорной кислоты. Из этого соединения при обработке его метанолом и серной кислотой образуется 9-метил-6a-(2-карбметоксиэтил)-4-оксо-8-аза-4,5,6,6a-тетрагидрофлуорантен<sup>407</sup>.



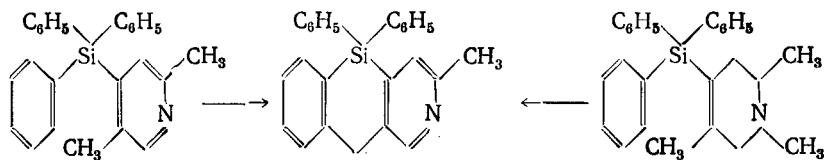
Из иодметилата 3-метил-2-азафлуорена путем последовательных превращений получен аналог морфинана — 2,3-диметил-6,7-бензо-5,9-(индано-1',2')-2-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен<sup>408</sup>.



Полученные из 1,2,5-trimетилпиперидона-4 2,5-диметил-4-бензил (замещенный бензил) пиридины использованы в синтезе мало изученных бензо[g]-изохинолинов. При этом применялся тот же метод — катализическая дегидроциклизация<sup>383, 385, 396, 409</sup>.

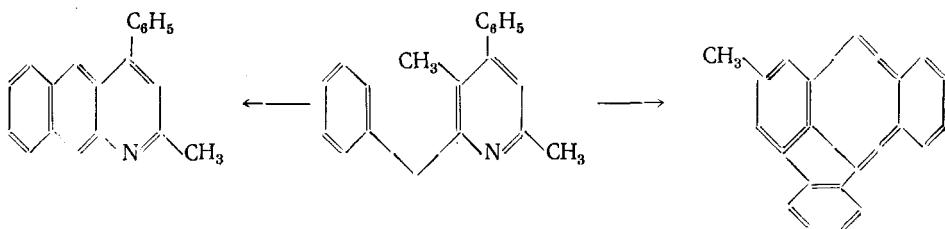


2,5-Диметил-4-трифенилсиллипиридин (его синтез осуществлен из 1,3,6- trimетил-4-трифенилсилил- $\Delta^3$ -пиперидеина) также подвергается дегидроциклизации с образованием 2-метил-9,9-дифенил-9,10-дигидро-9-сила-3-азаантрацена<sup>410</sup>.

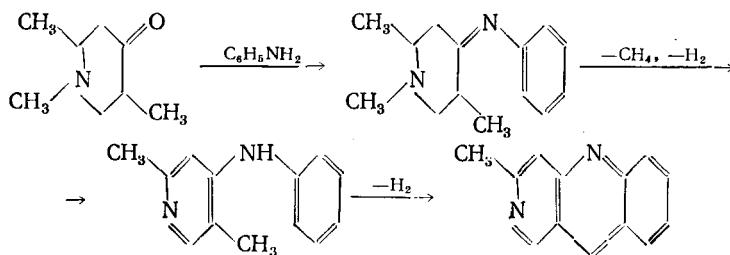


Бензо[g]хинолиновая структура образуется при дегидроциклизации 2,5-диметил-4-фенил-6-бензилпиридина, при этом наряду с 2-метил-4-

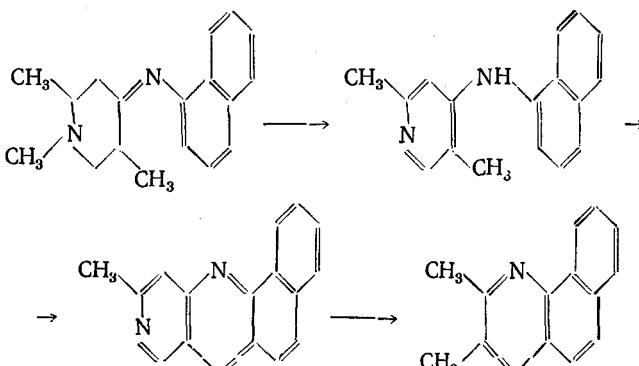
фенилбензо[*g*]хинолином получается 2-метил-3-азабензо[*f*]флуорантен<sup>387</sup>.



Разработано еще одно направление применения  $\gamma$ -пиперидонов в синтезах гетероциклических соединений — получение из них оснований Шиффа<sup>41</sup> и их катализитические превращения. Установлено<sup>389</sup>, что N-(1,2,5- trimетилпиперидилiden-4) анилин (получен из 1,2,5- trimетилпиперидона-4 и анилина) на катализаторе К-12 при 470° превращается в фенил-(2,5-диметилпиридинил-4) амин, из которого на том же катализаторе при 600° образуется 7-метил-2,3-бензо-1,6-нафтиридин<sup>395</sup>. Основание Шиффа, полученное из 1,2,5- trimетил-4-аминопиперидина и бензальдегида, при 400° превращается в  $\alpha$ ,  $\beta'$ -лутидин<sup>377</sup>.

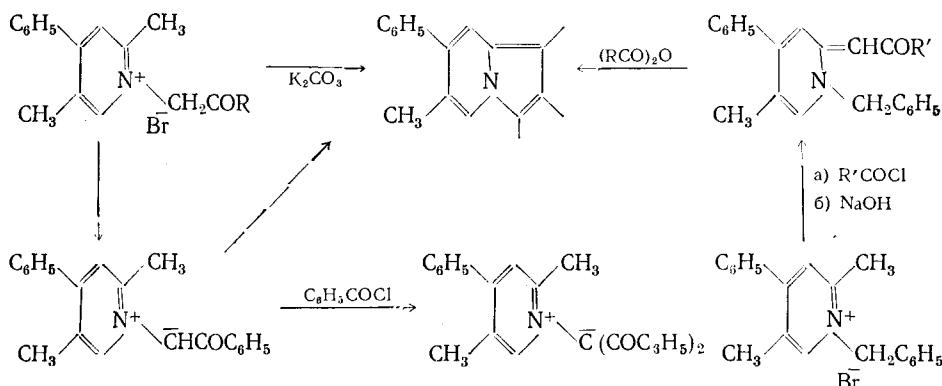


Более сложно протекают превращения в аналогичных условиях оснований Шиффа, полученных из 1,2,5- trimетилпиперидона-4 и нафтиламинов. Из N-(1,2,5- trimетилпиперидилiden-4)- $\alpha$ -нафтиламина получены: N-(2,5-диметилпиридинил-4)- $\alpha$ -нафтиламин, 9-метилнафто-[1,2-*b*][1,6]нафтиридин и 2,3-диметил-4-азафенантрен. Последний, по-видимому, образуется в результате деструкции нафтонафтиридина<sup>411</sup>.

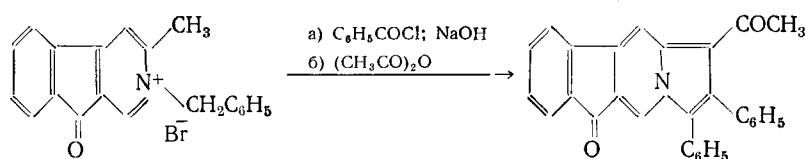


При аналогичных превращениях N-(1,2,5- trimетилпиперидилiden-4)- $\beta$ -нафтиламина выделены: N-(2,5-диметилпиридинил-4)- $\beta$ -нафтиламин, 9-метилнафто [2,1-*b*][1,6]нафтиридин и 2,3-диметил-1-азафенантрен<sup>412</sup>.

Доступность замещенных пиридиновых оснований, получаемых на основе γ-пиперидонов, позволила расширить исследования в области индолизиновых систем. Индолизины получены непосредственно из четвертичных солей N-β-оксоалкилпиридиния, из 1-бензил-5-метил-4-фенил-3-фенацилиден-1,2-дигидропиридинов, а также из пиридиниевых илидов. При изучении последних были выделены устойчивые дibenзоилметилиды<sup>368, 413-415</sup>.



Осуществлен синтез конденсированной системы индена и индолизина — 2,3-дифенил-1-ацетил-5-оксо-5Н-индено [2,1-*f*] индолизина и других аналогов<sup>413, 414</sup>.



Из приведенного обзора следует, что γ-пиперидоны сыграли значительную роль в развитии химии пиперидина и некоторых других гетероциклических соединений. По-видимому, синтетические возможности γ-пиперидонов в этом отношении использованы далеко еще не полностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Л. С. Станишевский, И. Г. Тищенко, А. Я. Грузиков, Ж. орг. химии, 7, 2612 (1971).
- Л. С. Станишевский, И. Г. Тищенко, А. М. Звонок, Химия гетероциклических соединений, 1975, 670.
- И. Н. Назаров, Э. А. Мицрюков, Изв. АН СССР, ОХН, 1958, 464.
- И. Н. Назаров, Э. А. Мицрюков, Там же, 584.
- Яп. пат. 12414 (1969); РЖХим, 1970, 11Н320.
- И. Ф. Бельский, Г. Н. Дорофеенко, Н. С. Простаков, В. П. Шерстюк, Ю. И. Чумаков, Гетероциклы в органическом синтезе, «Техника», Киев, 1970, стр. 163.
- D. M. Gardner, R. Helitzer, D. H. Rosenblatt, J. Org. Chem., 32, 1115 (1967).
- А. Ш. Шарифканов, Т. М. Мухаметкалиев, В сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 9, 1969, стр. 140.
- C. G. Overberger, J. Reichenthal, J.-P. Anselme, J. Org. Chem., 15, 138 (1970).
- J. E. Bennett, Tetrahedron, 23, 1697 (1967).
- R. Haller, W. Hänsel, Arch. Pharm., 304, 104 (1971).
- A. B. Sena, G. S. Sidhu, J. Indian Chem. Soc., 25, 433 (1948).
- Э. А. Мицрюков, Г. Н. Смирнова, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 1622.
- И. Н. Назаров, В. А. Руденко, Там же, ОХН, 1948, 610.

15. И. Н. Назаров, С. Г. Мацоян, С. А. Вартанян, Ж. общей химии, 23, 1990 (1953).  
 16. И. Н. Назаров, С. А. Вартанян, С. Г. Мацоян, Там же, 28, 2757 (1958).  
 17. С. К. Пиренян, Ф. С. Кимонян, С. А. Вартанян, Армян. хим. ж., 23, 140 (1970).  
 18. И. Н. Назаров, О. И. Сорокин, Изв. АН СССР, ОХН, 1960, 872.  
 19. V. Baliah, A. Ekambaram, J. Indian Chem. Soc., 32, 274 (1955).  
 20. H. K. Hall, J. Am. Chem. Soc., 79, 5444 (1957).  
 21. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Ж. общей химии, 28, 2431 (1958).  
 22. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, В. И. Кирилович, Там же, 29, 2508 (1959).  
 23. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Н. А. Фрадкина, Там же, 29, 2609 (1959).  
 24. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Э. М. Раскина, Н. Н. Михеева, Л. Г. Столярова, Там же, 29, 2861 (1959).  
 25. Д. В. Соколов, Там же, 30, 826 (1960).  
 26. V. Carelli, F. Morlacchi, Ann. Chim. (Rome), 54, 1291 (1964).  
 27. F. Morlacchi, M. Cardellini, F. Liberatore, Там же, 57, 1456 (1967).  
 28. Пат. США 3745163 (1973); РЖХим., 1974, 9Н147  
 29. Англ. пат. 133424 (1973); РЖХим., 1974, 14Н233.  
 30. R. Haller, W. Ziriauskas, Tetrahedron, 28, 2863 (1972).  
 31. L. Orthner, Appn., 456, 225 (1927).  
 32. И. Н. Назаров, С. Г. Мацоян, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, 1952, 1069.  
 33. И. Н. Азербаев, М. Е. Ескаров, Е. М. Ниетбаев, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1974, № 1, 81.  
 34. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Дхарвар Пхальгумани, Химия гетероциклических соединений, 1967, 671.  
 35. И. Н. Назаров, Г. А. Швехгеймер, Ж. общ. химии, 24, 163 (1954).  
 36. И. Н. Назаров, Е. Т. Головин, Там же, 26, 1496 (1956).  
 37. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, С. Я. Говор, Химия гетероциклических соединений, 1969, 945.  
 38. P. W. Neber, A. Burgard, W. Thier, Appn., 526, 277 (1936).  
 39. Пат. США 2683715 (1954); РЖХим., 1955, 50215.  
 40. Пат. ФРГ 903213 (1955); РЖХим., 1956, 79412.  
 41. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, В. Н. Добринин, Изв. ВУЗов, химия и хим. технол., 1959, 726.  
 42. Е. С. Никитская, Е. И. Левкоева, В. С. Усовская, Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, Химия гетероциклических соединений, 1971, 230.  
 43. Яп. пат. 49064 (1972); РЖХим., 1973, 21Н342.  
 44. Н. С. Простаков, И. Т. Гридунов, Н. Л. Маршавина, В. Г. Родионова, Ж. общей химии, 34, 467 (1964).  
 45. H. Barrera, R. E. Lyle, J. Org. Chem., 27, 641 (1962).  
 46. H. Hirsch, Ber., 100, 1289 (1967).  
 47. M. Alam, J. D. Baty, C. Jones, C. Moore, J. Chem. Soc. C, 1969, 1520.  
 48. E. Lüdke, R. Haller, Chem. Ztg., 98, 371 (1974).  
 49. R. F. Borne, H. Y. Aboul-Enein, J. Heterocycl. Chem., 9, 869 (1972).  
 50. R. J. Sundberg, W. V. Ligon, Jr. Lin Long-Su, J. Org. Chem., 36, 2471 (1971).  
 51. R. J. Sundberg, F. O. Holcombe, J. Org. Chem., 34, 3273 (1969).  
 52. С. А. Вартанян, Р. А. Кураян, Н. А. Кураян, в сб. Синтезы гетероциклических соединений, Ереван, вып. 10, 1975, стр. 74.  
 53. С. А. Вартанян, А. С. Норавян, Л. О. Аветян, В. Н. Жамагорян, Армян. хим. ж., 24, 425 (1971).  
 54. Е. С. Никитская, И. М. Шарапов, Е. И. Левкоева, В. С. Усовская, А. С. Власов, Т. Е. Кукушкина, Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, Хим. фарм. ж., 4, № 10, 58 (1970).  
 55. G. Stork, S. M. McElvain, J. Am. Chem. Soc., 68, 1053 (1946).  
 56. А. Шарифканов, Т. М. Мухаметкалиев, В сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 9, 1969, стр. 138.  
 57. Пат. США 3790525 (1974). РЖХим., 1974, 23Н229.  
 58. S. M. McElvain, W. B. Dickinson, R. J. Athey, J. Am. Chem. Soc., 76, 5625 (1954).  
 59. P. Brookes, J. Walker, J. Chem. Soc., 1957, 3173.  
 60. K. H. Bell, P. S. Portoghesi, J. Med. Chem., 16, 203 (1973).  
 61. S. M. McElvain, R. S. Berger, J. Am. Chem. Soc., 77, 2848 (1955).  
 62. И. Н. Азербаев, Т. Г. Сарбаев, Б. Д. Абиоров, Химия гетероциклических соединений, 1968, 1053.  
 63. И. Н. Азербаев, К. С. Серикбаев, К. Б. Ержанов, Ю. Г. Босяков, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1972, № 5, 47.  
 64. И. Н. Азербаев, С. Д. Джайлайлов, Ю. Г. Босяков, К. Б. Ержанов, К. С. Серикбаев, Н. Н. Алексеева, Там же, 1973, № 1, 51.  
 65. L. Orthner, Appn., 456, 217 (1927).  
 66. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, Ж. общей химии, 26, 3181 (1956).  
 67. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, Ю. Б. Волькенштейн, Там же, 26, 3500 (1956).

68. Б. В. Унковский, Г. С. Гусакова, И. А. Мохир, Там же, 30, 3926 (1960).
69. N. J. Haper, S. E. Fullerton, J. Med. Pharmac. Chem., 4, 297 (1961).
70. Яп. пат. 26100 (1970); РЖХим., 1971, 16Н246.
71. Б. В. Унковский, Т. Д. Соколова, Ю. Ф. Малина, К. И. Романова, 1973, 1659.
72. Б. В. Унковский, И. А. Мохир, С. Г. Батраков, Ж. общей химии, 31, 3571 (1961).
73. Б. В. Унковский, И. А. Мохир, Там же, 31, 3577 (1961).
74. Е. С. Никитская, Г. С. Арутюнян, Г. Я. Шварц, М. Д. Машковский, Л. Н. Яхонтов, Хим. фарм. ж., 7, 16 (1973).
75. Б. В. Унковский, Ю. С. Матюхин, Ю. Ф. Малина, Е. М. Уринович, Химия гетероциклического соед., 1973, 1224.
76. С. А. Вартанян, А. О. Тосунян, В сб. Синтезы гетероциклического соед., Ереван, вып. 10, 1975, стр. 66.
77. А. О. Тосунян, Н. Р. Баедасарян, В. Н. Мадакян, С. А. Вартанян, IV Всесоюзн. конф. по химии ацетилена, Алма-Ата, т. 1, 1972, стр. 293.
78. L. Ruzicka, V. Fornasir, Helv. Chim. Acta, 3, 806 (1920).
79. G. M. Kuettel, S. M. McElvain, J. Am. Chem. Soc., 53, 2692 (1931).
80. S. M. McElvain, K. Rory, Там же, 70, 1820 (1948).
81. S. M. McElvain, K. Rory, Там же, 70, 1826 (1948).
82. S. M. McElvain, R. E. McMahon, Там же, 71, 901 (1949).
83. N. Barbulescu, C. Greff, Rev. Chim. (R. S. R.), 21, 75 (1970).
84. N. Barbulescu, C. Bornaz, C. Greff, Там же, 23, 6 (1972).
85. B. Gutkowska, Acta, Pol. Pharm., 30, 361 (1973).
86. И. Н. Назаров, Д. В. Соколов, Г. С. Литвиненко, Изв. АН СССР, ОХН, 1954, 95.
87. Д. В. Соколов, В. Н. Хохлова, Н. Г. Пермитина, Вестн. АН КазССР, 1958, № 10, 63.
88. И. Н. Назаров, Е. Т. Головин, Ж. общей химии, 26, 483, (1956).
89. Е. Т. Головин, А. П. Ницифорова, Химия гетероциклического соед., 1968, 268.
90. Е. Т. Головин, Б. М. Глухов, Л. С. Воцман, Т. В. Бурделева, Там же, 1975, 903.
91. Пат. США 2784190 (1957); РЖХим., 1959, 43477.
92. И. Н. Назаров, Г. А. Швехгеймер, В. А. Руденко, Ж. общей химии, 24, 319 (1954).
93. А. Ш. Шарифканов, К. Х. Токмурзин, В сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 5, 1966, стр. 162.
94. А. Ш. Шарифканов, Н. А. Бушнева, К. Х. Токмурзин, И. С. Чанышева, Химия гетероциклического соед., 1972, 12.
95. А. Ш. Шарифканов, Н. А. Бушнева, И. С. Чанышева, К. Х. Токмурзин, У. Убебаев, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1974, № 3, 49.
96. А. Ш. Шарифканов, Н. А. Бушнева, К. Х. Токмурзин, Химия гетероциклического соед., 1971, 479.
97. К. Х. Токмурзин, А. Ш. Шарифканов, Б. Бахманов, Там же, 1971, 350.
98. К. Х. Токмурзин, А. Ш. Шарифканов, С. Шынтасова, Т. Кенжеголиев, Там же, 1975, 1106.
99. R. T. Major, F. Dürsch, J. Org. Chem., 26, 1867 (1961).
100. M. A. Jorio, G. Damia, A. F. Casy, J. Med. Chem., 16, 592 (1973).
101. S. M. McElvain, M. D. Barnett, J. Am. Chem. Soc., 78, 3140 (1956).
102. Э. Г. Розанцев, Свободные иминоксильные радикалы, «Химия», М., 1970.
103. Э. Г. Розанцев, В. Д. Шолле, Успехи химии, 40, 417 (1971).
104. В. А. Родионов, Э. Г. Розанцев, Долгоживущие радикалы, «Наука», М., 1972.
105. K. A. Jensen, F. Lindquist, E. Rekling, C. G. Wolffbrandt, Dansk. Tids. Farm., 17, 173 (1943); Chem. Zentr., 1944, № 1, 297.
106. Пат. Дании 60592 (1943); С. А., 40, 4086 (1946).
107. A. Ziering, L. Berger, S. D. Heineman, J. Lee, J. Org. Chem., 12, 894 (1947).
108. L. Berger, A. Ziering, J. Lee, J. Org. Chem., 12, 904 (1947).
109. A. Ziering, J. Lee, Там же, 12, 911 (1947).
110. R. H. Forster, A. J. Carman, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 91, 195 (1947).
111. C. R. Noller, V. Baliah, J. Am. Chem. Soc., 70, 3853 (1948).
112. И. Н. Назаров, В. Я. Райгородская, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, 1949, 504.
113. S. M. McElvain, J. C. Safranski, J. Am. Chem. Soc., 72, 3134 (1950).
114. И. Н. Назаров, С. А. Вартанян, Ж. общей химии, 22, 1668 (1952).
115. S. Oshiro, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 658 (1955).
116. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. И. Швецов, Ж. общей химии, 26, 2798 (1956).
117. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Ж. А. Красная, Н. Н. Михеева, Там же, 26, 2820 (1956).
118. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Там же, 26, 2834 (1956).
119. И. Н. Назаров, Н. И. Швецов, О. И. Сорокин, Там же, 26, 3157 (1956).
120. И. Н. Назаров, Н. И. Швецов, Там же, 26, 3170 (1956).
121. И. Н. Назаров, С. М. Макин, Там же, 27, 510 (1957).
122. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, Там же, 27, 2005 (1957).
123. R. E. Lyle, J. Org. Chem., 22, 1280 (1957).
124. A. Ziering, A. Motchane, J. Lee, Там же, 22, 1521 (1957).

125. A. H. Beckett, A. F. Casy, G. Kirk, J. Walker, *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 939 (1957).
126. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, *Ж. общей химии*, **28**, 960 (1958).
127. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Там же, **28**, 2746 (1958).
128. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, И. Г. Завельская, Н. Н. Михеева, *Изв. ВУЗов, химия и хим. технол.*, **1958**, № 3, 69.
129. B. Elpern, W. Wetterau, *Ph. Carabates, L. Grumbach, J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4614 (1958).
130. И. Н. Назаров, Н. И. Швецов, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1959**, 2161.
131. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, С. Л. Давыдова, *Ж. общей химии*, **29**, 2285 (1959).
132. A. H. Beckett, A. F. Casy, G. Kirk, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1**, 37 (1959).
133. N. J. Harper, A. H. Beckett, A. D. J. Balon, *J. Pharm. Pharmacol.*, **11**, 67 (1959).
134. P. Vaculik, J. Kuthan, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **24**, 174 (1959).
135. А. Ш. Шарифканов, И. В. Бессонова, А. Асанбекова, *Ж. общей химии*, **30**, 2909 (1960).
136. N. J. Harper, A. H. Beckett, A. D. J. Balon, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2704.
137. Пат. США 2850500 (1958); РЖХим., **1960**, 48986.
138. В. Ф. Кучеров, Н. И. Швецов, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1961**, 287.
139. О. И. Сорокин, Там же, **1961**, 460.
140. Э. А. Мистрюков, Там же, **1961**, 623.
141. A. F. Casy, A. H. Beckett, G. H. Hall, D. K. Vallance, *J. Med. Pharm. Chem.*, **4**, 535 (1961).
142. A. Patchett, F. F. Giarrusso, Там же, **4**, 385 (1961).
143. Э. А. Мистрюков, Н. И. Аронова, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1962**, 877.
144. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, Н. М. Михайлова, Л. М. Кириллова, *Ж. общей химии*, **33**, 2573 (1963).
145. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, Н. Н. Михеева, Н. П. Филиппова, Там же, **33**, 2928 (1963).
146. Н. С. Простаков, В. А. Куричев, *Химия гетероциклических соединений*, **1965**, 850.
147. A. F. Casy, A. H. Beckett, M. A. Jorio, H. Z. Yousset, *Tetrahedron*, **21**, 3387 (1965).
148. Н. С. Простаков, В. Г. Плешаков, В. П. Зволинский, *Дхарвард Пхальгумани, Химия гетероциклических соединений*, сб. 1, **1967**, 206.
149. Б. А. Арбузов, Г. Г. Бутенко, А. Н. Верещагин, *ДАН СССР*, **172**, 1323 (1967).
150. A. F. Casy, M. A. Jorio, P. Pocha, *J. Chem. Soc., C*, **1967**, 942.
151. A. F. Casy, A. H. Beckett, M. A. Jorio, *Tetrahedron*, **23**, 1495 (1967).
152. Н. С. Простаков, В. Г. Плешаков, В. П. Зволинский, *Химия гетероциклических соединений*, **1968**, 1055.
153. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, В. Г. Плешаков, Там же, **1969**, 1007.
154. А. Ш. Шарифканов, К. Х. Токмурзин, Т. Г. Сарбаев, Там же, **1969**, 74.
155. K. Sabin, R. A. Wiley, *J. Med. Chem.*, **12**, 922 (1969).
156. Н. С. Простаков, В. Г. Плешаков, В. В. Дорогов, В. П. Зволинский, *Химия гетероциклических соединений*, **1970**, 60.
157. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, Л. М. Кириллова, *Майга Камара Сарата Мохомон*, Там же, **1970**, 782.
158. Н. С. Простаков, В. В. Дорогов, В. П. Зволинский, Там же, **1970**, 1642.
159. Э. А. Мистрюков, Г. И. Смирнова, Н. И. Аронова, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1970**, 1381.
160. Е. Т. Головин, А. П. Никифорова, Л. Г. Комарова, А. А. Мяздрикова, С. Н. Ниловская, Д. А. Харкевич, *Хим.-фарм. ж.*, **4**, № 6, 9 (1970).
161. А. Ш. Шарифканов, Т. М. Мухаметкалиев, Н. А. Бушнева, в сб. *Химия и хим. технол.*, Алма-Ата, вып. 1, 1970, стр. 175.
162. M. A. Jorio, A. F. Casy, *J. Chem. Soc., C*, **1970**, 135.
163. B. Hermans, H. Verhoeven, P. Jassen, *J. Med. Chem.*, **13**, 835 (1970).
164. M. Balasubramanian, N. Padma, *Indian J. Chem.*, **8**, 420 (1970).
165. K. Watanabe, J. Yamauchi, H. Takaki, N. Nishiguchi, Y. Deguchi, *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.*, **48**, 88 (1970).
166. С. А. Вартанян, А. С. Норавян, В. Н. Жамагорцян, *Армян. хим.*, **24**, 182 (1971).
167. А. Ш. Шарифканов, С. А. Юсупов, Е. Г. Ильясов, в сб. *Химия и хим. технол.*, Алма-Ата, вып. 12, 1971, стр. 77.
168. Н. С. Простаков, А. А. Обыничный, Л. А. Гайворонская, Л. М. Кириллова, В. П. Зволинский, *Химия гетероциклических соединений*, **1972**, 1664.
169. А. Ш. Шарифканов, Ш. С. Ахмедова, Р. А. Тимирова, И. С. Чанышева, в сб. *Химия и хим. технол.*, Алма-Ата, вып. 13, 1972, стр. 53.
170. K. M. J. McErlane, A. F. Casy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1972**, 339.
171. A. F. Casy, K. M. J. McErlane, Там же, **1972**, 726.
172. M. M. Abdel-Moneim, D. L. Larson, H. J. Kupferberg, P. S. Portoghesi, *J. Med. Chem.*, **15**, 494 (1972).

173. Б. Т. Садыков, Ж. И. Исин, Д. В. Соколов, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1973, № 3, 54.
174. Е. С. Никитская, Е. И. Левкоева, Г. С. Арутюнян, М. Д. Машковский, Л. Н. Яхонтов, Хим. фарм. ж., 8, № 10, 17 (1974).
175. D. Fries, P. S. Portoghesi, J. Med. Chem., 17, 990 (1974).
176. Н. С. Простаков, Г. А. Васильев, В. П. Зволинский, А. В. Варламов, А. А. Савина, О. И. Сорокин, Н. Д. Лопатина, Химия гетероциклических соединений, 1975, 1112.
177. C. A. Grob, P. Brenneisen, Helv. Chim. Acta, 41, 1184 (1958).
178. Н. С. Простаков, В. Г. Плещаков, Химия гетероциклических соединений, 1968, 1050.
179. Ирл. пат. 28225 (1969); РЖХим., 1970, 5Н468.
180. R. M. Anker, A. H. Cook, J. Chem. Soc., 1948, 806.
181. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, О. А. Шаврыгина, Ж. общей химии, 26, 2812 (1956).
182. И. Н. Назаров, Е. Т. Головин, Там же, 26, 832 (1956).
183. И. Н. Назаров, С. М. Макин, А. Ф. Грапов, Там же, 27, 101 (1957).
184. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, Изв. АН СССР, ОХН, 1958, 446.
185. Австралия, пат. 222135 (1959); РЖХим., 1960, 97739.
186. Пат. США 2904550 (1959); РЖХим., 1960, 93527.
187. И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Мед. пром-сть СССР, 1960, № 6, 26.
188. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, С. А. Юсупов, Ж. общей химии, 30, 3608 (1960).
189. А. Ш. Шарифканов, К. Ф. Данилова, Н. А. Бушнева, Ш. Шаяхметов, Химия гетероциклических соединений, 1967, 872.
190. А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, К. С. Пишулина, Там же, 1967, 874.
191. Е. Т. Головин, А. П. Никифорова, Л. Г. Комарова, А. А. Мяздрикова, С. Н. Ниловская, Д. А. Харкевич, Хим. фарм. ж., 4, № 5, 26, (1970).
192. А. Ш. Шарифканов, Ш. С. Ахмедов, Р. А. Тимирова, И. С. Чанышева, в сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 13, 1972, стр. 53.
193. И. Н. Азебаев, П. С. Ибраинов, Ш. Е. Исмаилова, Химия ацетилена и карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 68.
194. Е. Т. Головин, А. П. Никифорова, Л. Г. Комарова, А. А. Мяздрикова, С. Н. Ниловская, Д. А. Харкевич, Хим. фарм. ж., 6, № 2, 3 (1972).
195. Т. М. Мухаметкалиев, А. Ш. Шарифканов, С. К. Алимажанова, в сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 13, 1972, стр. 62.
196. Т. Д. Соколова, Ю. В. Колосов, Ю. Ф. Малина, С. В. Богатков, Б. В. Унковский, Химия гетероциклических соединений, 1973, 50.
197. P. S. Portoghesi, Z. S. D. Gomaa, D. L. Larson, E. Shefter, J. Med. Chem., 16, 199 (1973).
198. Яп. пат. 4232 (1956); РЖХим., 1959, 68840.
199. Авт. свид. СССР № 166483 (1964); Бюлл. изобр., 1964, № 22.
200. Н. С. Простаков, Т. В. Ягодовская, Н. Н. Михеева, Ж. общей химии, 34, 234 (1964).
201. И. Т. Гридунов, Н. С. Простаков, В. Г. Родионова, Изв. ВУЗов, химия и хим. технол., 7, № 5, 867 (1964).
202. Н. С. Простаков, Н. М. Михайлова, С. Я. Иванова, Л. А. Шахпаронова, Химия гетероциклических соединений, 1965, 738.
203. Н. С. Простаков, О. И. Сорокин, А. Я. Исмаилов, Там же, 1967, 674.
204. M. Ferles, J. Pálml, Advances in Heterocyclic Chemistry, Acad. Press N. Y.—London, v. 12, 1970, p. 43.
205. A. J. Jones, A. F. Casy, K. M. J. McErlane, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 2576.
206. A. H. Beckett, A. F. Casy, P. M. Phillips, J. Med. Pharm. Chem., 2, 245, 1960.
207. A. F. Casy, A. H. Beckett, N. A. Armstrong, Tetrahedron, 16, 85 (1961).
208. И. Н. Азебаев, М. Е. Ескаиров, Ш. Самбетов, С. Е. Кожирова, В сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 13, 1972, стр. 141.
209. И. Н. Назаров, В. Я. Райгородская, Изв. АН СССР, ОХН, 1948, 631.
210. И. Н. Назаров, В. Я. Райгородская, Ф. И. Готман, Б. А. Руденко, Там же, 1949, 493.
211. P. Da Re. Farmaco Ed. Sci., 12, 34 (1957).
212. И. Н. Назаров, И. А. Мокир, Б. В. Унковский, Г. С. Гусакова, Ж. общей химии, 29, 1867 (1959).
213. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, Там же, 30, 2904 (1960).
214. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, С. А. Юсупов, Т. Г. Сарбаев, Там же, 30, 3267 (1961).
215. А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, С. А. Юсупов, Там же, 32, 2508 (1962).
216. А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, С. А. Юсупов, Там же, 34, 2571 (1964).

217. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1967, № 2, 79.
218. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Вестник АН КазССР, 1967, № 3, 42.
219. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, М. Басымбеков, К. И. Ержанов, Там же, 1967, № 4, 39.
220. И. Н. Азебаев, Т. Садыков, К. Б. Ержанов, Т. Г. Сарбаев, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1968, № 6, 74.
221. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, С. Е. Кожирова, А. А. Краснов, Химия гетероциклических соединений, 1969, 526.
222. А. Ш. Шарифканов, К. Х. Токмурзин, Р. Б. Атшабарова, Там же, 1969, 746.
223. И. Н. Азебаев, С. Е. Кожирова, М. Ескаиров, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1969, № 3, 79.
224. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, С. Е. Кожирова, Вестник АН КазССР, 1969, № 5, 66.
225. N. Barbulescu, C. Boznaaz, C. Greff, Rev. Chim. (RSR), 21, № 6, 323 (1970).
226. И. Н. Азебаев, Ж. Ж. Кусанинова, К. Б. Ержанов, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1970, № 1, 81.
227. В. И. Мамонов, Г. Г. Дворянцева, Т. Д. Соколова, Э. Б. Сысоева, Б. В. Унковский, Ж. орг. химии, 6, 1087 (1970).
228. В. И. Никитин, Е. М. Глазунов, Г. С. Санюкович, И. Н. Григина, Там же, 6, 1769, (1970).
229. И. Н. Азебаев, П. С. Ибранов, Д. М. Манатайлов, М. Е. Ескаиров, Химия ацетилена и технология карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 50.
230. С. А. Юсупов, А. Ш. Шарифканов, К. Б. Герасенко, в сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 13, 1972, стр. 57.
231. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, С. Е. Кожирова, К. Б. Ержанов, М. Ескаиров, в сб. Химия ацетилена, «Наука», М., 1972, стр. 163.
232. И. Н. Азебаев, Т. Садыков, К. Б. Ержанов, Там же, стр. 166.
233. Д. В. Соколов, Б. Т. Садыков, К. Д. Пралиева, Изв. АН КазССР, сер. хим. 1973, № 6, 52.
234. И. Н. Назаров, В. Я. Райгородская, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, 1949, 68.
235. И. Н. Азебаев, М. Е. Ескаиров, Ш. Самбетов, Е. Н. Ниетабиев, в сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 12, 1971, стр. 47.
236. И. Н. Азебаев, М. Е. Ескаиров, Ш. Самбетов, А. М. Куатбеков, Химия ацетилена и технологии карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 139.
237. Н. С. Простаков, Т. Холдарова, В. Г. Плещаков, С. Я. Говор, В. П. Шалимов, Химия гетероциклических соединений, 1973, 349.
238. И. Н. Азебаев, К. Б. Ержанов, Ю. Г. Босяков, Там же, 1971, 623.
239. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Там же, 1968, 121.
240. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, Н. А. Гоголь, К. Б. Ержанов, Там же, 1968, 489.
241. И. Н. Азебаев, Ю. Г. Босяков, К. Б. Ержанов, Там же, 1970, 1646.
242. М. И. Бардамова, И. Л. Котляревский, В. А. Любушкин, Р. Н. Мясникова, Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, 634.
243. И. Н. Назаров, Л. Н. Иванова, Ж. общей химии, 26, 78 (1956).
244. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Ж. Ж. Кусанинова, Ф. Т. Садыкова, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1968, № 3, 60.
245. И. Н. Азебаев, П. С. Ибранов, Ш. Е. Исмаилова, Химия гетероциклических соединений, 1970, 631.
246. И. Н. Азебаев, П. С. Ибранов, Ш. Е. Исмаилова, Там же, 1970, 1652.
247. И. Н. Азебаев, Ю. Г. Босяков, К. Б. Ержанов, Химия ацетилена и технологии карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 43.
248. И. Н. Азебаев, Ж. Ж. Кусанинова, К. Б. Ержанов, А. И. Ержанов, Там же, 1972, стр. 62.
249. И. Н. Азебаев, Т. Садыков, К. Б. Ержанов, Там же, 1972, стр. 72.
250. И. Н. Азебаев, П. С. Ибранов, Д. М. Манатайлов, М. Е. Ескаиров, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1970, № 6, 54.
251. И. Н. Азебаев, М. Е. Ескаиров, А. М. Куатбеков, Химия ацетилена и технологии карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 77.
252. И. Н. Назаров, Л. Н. Иванова, Ж. общей химии, 26, 186 (1956).
253. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, И. А. Мокир, Г. С. Гусакова, Там же, 29, 2292 (1959).
254. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, И. А. Мокир, Там же, 30, 742 (1960).
255. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, Там же, 30, 2904 (1961).
256. А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, Там же, 32, 419 (1962).
257. А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, Там же, 32, 3172 (1962).
258. А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, Б. Сейтманов, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1962, № 1, 120.
259. В. Б. Белянин, Б. В. Унковский, И. А. Мокир, Ж. общей химии, 33, 2534 (1963).

260. А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, М. Басымбеков, Там же, 33, 3573 (1963).  
261. Б. В. Унковский, Н. П. Шулаев, Е. П. Бодосов, Ю. Ф. Малина, Химия гетероциклических соед., 1968, 1044.  
262. И. Н. Азебаев, Ж. М. Курмангазиев, А. Н. Нургалиева, Ф. Х. Хаирова, У. Ш. Шункарлов, Т. А. Ягудеев, И. Д. Леонов, Т. Г. Сарбаев, Химия ацетилена и технология карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 131.  
263. И. Н. Азебаев, М. Е. Ескаров, А. М. Куатбеков, Ш. Самбетов, Там же, стр. 136.  
264. И. Н. Азебаев, Ш. Самбетов, М. Е. Ескаров, Там же, стр. 175.  
265. И. Н. Назаров, Г. А. Швегеймер, Изв. АН СССР, ОХН, 1956, 199.  
266. И. Н. Азебаев, М. Е. Ескаров, А. М. Куатбеков, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1971, № 2, 68.  
267. И. Н. Азебаев, П. С. Ибранов, Д. М. Манатайов, М. Е. Ескаров, Химия ацетилена и технология карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 57.  
268. И. Н. Азебаев, К. Калитов, К. Б. Ержанов, Там же, стр. 35.  
269. Н. С. Простаков, А. В. Варламов, Химия гетероциклических соед., 1970, 1637.  
270. Н. И. Швецов, В. Ф. Кучеров, АН СССР, 126, 1017 (1959).  
271. D. R. Howton, J. Org. Chem., 10, 277 (1945).  
272. И. Н. Назаров, М. Д. Машковский, В. А. Руденко, Н. С. Простаков, В. И. Ищенко, Клинич. медицина, 1952, № 8, 60.  
273. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Успехи химии, 31, 1191 (1962).  
274. Н. И. Швецов, Б. В. Унковский, И. А. Мокир, В. Ф. Кучеров, Изв. АН СССР, ОХН, 1961, 843.  
275. Б. В. Унковский, Н. П. Шулаев, Ю. Ф. Малина, О. Д. Саралидзе, Химия гетероциклических соед., 1968, 654.  
276. A. H. Beckett, A. F. Casy, Bull. Narcotics, 9, № 4, 37 (1957).  
277. A. H. Beckett, J. Walker, J. Pharm. Pharmacol., 7, 1039 (1955).  
278. A. H. Beckett, A. F. Casy, N. J. Harper, Chem. Ind., 1959, 19.  
279. A. F. Casy, J. Chem. Soc., 1961, 5057.  
280. F. R. Ahmed, W. H. Barnes, G. Kartha, Chem. Ind., 1959, 485.  
281. G. Kartha, F. R. Ahmed, W. H. Barnes, Acta Cryst., 13, 525 (1960).  
282. F. R. Ahmed, W. H. Barnes, L. D. M. Masironi, Chem. Ind., 1962, 97.  
283. F. R. Ahmed, W. H. Barnes, L. D. M. Masironi, Acta Cryst., 16, 237 (1963).  
284. F. R. Ahmed, W. H. Barnes, Там же, 16, 1249 (1963).  
285. A. F. Casy, Tetrahedron, 22, 2711 (1966).  
286. A. F. Casy, J. Pharm. Sci., 56, 1051 (1967).  
287. A. F. Casy, A. P. Parulkar, Canad. J. Chem., 47, 3623 (1969).  
288. A. J. Jones, A. F. Casy, K. M. J. McErlane, Там же, 51, 1782 (1973).  
289. A. F. Casy, J. Med. Chem., 11, 188 (1968).  
290. K. H. Bell, P. S. Portoghesi, Там же, 16, 589 (1973).  
291. P. S. Portoghesi, D. L. Larson, J. Pharm. Sci., 57, 711 (1968).  
292. D. L. Larson, P. S. Portoghesi, J. Med. Chem., 16, 195 (1973).  
293. A. F. Casy, Progr. Med. Chem., 7b, 269 (1970).  
294. M. M. Hassan, A. F. Casy, Organic Magnetic Resonance, 2, 197 (1970).  
295. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Ж. общей химии, 31, 108 (1961).  
296. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Там же, 33, 2931 (1963).  
297. A. F. Casy, K. McErlane, J. Pharmac. Pharmacol., 23, 68 (1971).  
298. Э. А. Мистрюков, В. Ф. Кучеров, Изв. АН СССР, ОХН, 1961, 627.  
299. Б. В. Унковский, В. Б. Белянин, И. А. Мокир, Е. М. Уринович, Ж. общей химии, 33, 2540 (1963).  
300. W. H. De Camp, F. R. Ahmed, Chem. Commun., 1971, 1102.  
301. Т. Ф. Власова, Ю. Н. Шейкер, Ж. структ. химии, 11, 640 (1970).  
302. P. S. Portoghesi, J. Pharm. Sci., 55, 865 (1966).  
303. A. J. Jones, C. P. Beeman, A. F. Casy, K. M. J. McErlane, Canad. J. Chem., 51, 1790 (1973).  
304. Н. С. Простаков, Б. Е. Зайцев, Н. М. Михайлова, Н. Н. Михеева, Ж. общей химии, 34, 463 (1964).  
305. A. F. Casy, K. M. J. McErlane, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1972, 334.  
306. A. J. Jones, A. F. Casy, K. M. J. McErlane, Tetrahedron Letters, 1972, 1727.  
307. S. C. Dickerman, H. G. Lindwall, J. Org. Chem., 14, 530 (1949).  
308. S. C. Dickerman, A. J. Besozzi, Там же, 19, 1855 (1954).  
309. S. C. Dickerman, E. J. Moriconi, Там же, 20, 206 (1955).  
310. S. Morosawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 31, 418 (1958).  
311. C. Sandris, G. Ourisson, Bull. Soc. Chim. France, 1958, 345.  
312. P. Pollin, C. r. Acad. Sci., C276, 1973, 695.  
313. А. Ш. Шарифканов, Ш. С. Ахмедова, Л. Д. Гаффнер, Р. А. Тимирова, Сб. работ по химии Казахск. ун-та, вып. 3 (1973), стр. 73.  
314. И. Н. Азебаев, Т. Г. Сарбаев, М. Б. Басымбеков, Химия гетероциклических соед., 1968, 833.  
315. И. Н. Азебаев, Ф. Т. Садыкова, К. Б. Ержанов, Вестн. АН КазССР, 1971, № 2, 44.

316. И. Н. Азербаев, Ф. Т. Садыкова, К. Б. Ерсанов, В сб. Химия ацетилена, «Наука», М., 1972, стр. 181.
317. E. A. Mailey, A. R. Day, J. Org. Chem., 22, 1061 (1957).
318. С. А. Вартанян, А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Армян. хим. ж., 25, 163 (1972).
319. Пат. США 3161644, (1964); Ch. A., 63, 9952 (1965).
320. G. Winters, V. Aresi, G. Nathansohn, Farmaco Ed. Sci., 25, 681 (1970).
321. Пат. США 3481942 (1969); РЖХим., 1970, 24Н454.
322. T. Kometani, F. Satoh, H. Agui, K. Ueki, K. Kagasawa, M. Huragi, H. Ishimaru, S. Horie, Chem. Pharm. Bull., 18, 1161 (1970).
323. T. Yoshioka, S. Higashida, K. Murayama, Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 636 (1972).
324. Яп. пат. 1628 (1972); РЖХим., 1972, 16Н143.
325. К. Тецудзи, К. Кацуо, Х. Минэхару, И. Харухидэ, С. Сэцу, J. Pharmac. Soc. Japan, 89, 1482 (1969). РЖХим., 1970, 15Ж343.
326. И. Н. Назаров, Л. И. Ухова, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, 1953, 498.
327. А. Ш. Шарифканов, Т. М. Мухаметкалиев, К. Б. Мурзабулова, в сб. Доклады IV Всесоюзн. конф. по химии ацетилена, Алма-Ата, 1, 1972, стр. 478.
328. D. Perelman, S. Sicic, Z. Welvart, Tetrahedron Letters, 1970, 103.
329. S. M. McElvain, R. H. Parker, J. Am. Chem. Soc., 78, 5312 (1956).
330. Пат. США 3655682 (1972); РЖХим., 1973, 3Н405.
331. Яп. пат. 4072 (1972); РЖХим., 1973, 6Н459.
332. С. А. Вартанян, Ш. Л. Шагбатян, Ж. общей химии, 33, 3493 (1963).
333. С. А. Вартанян, Ш. Л. Шагбатян, Химия гетероцикл. соед., 1966, 427.
334. С. А. Вартанян, Г. А. Чухаджян, Изв. АН АрмССР, хим. науки, 12, 179 (1959).
335. С. А. Вартанян, В сб. Химия ацетилена, «Наука», М., 1972, стр. 153.
336. Пат. США 3555034 (1971); РЖХим., 1971, 18Н4371.
337. Т. Мырзабеков, И. Н. Азербаев, Т. А. Ягудеев, Т. Г. Сарбаев, В сб. Химия и хим. технология, Алма-Ата, вып. 13, 1972, стр. 143.
338. Ram Vishnu Ji, Indian J. Appl. Chem., 33, 370 (1970).
339. P. N. Bhargava, I. D. Saxena, J. Indian Chem. Soc., 35, 814 (1958).
340. P. Schenone, L. Most, G. Bignardi, Farmaco Ed. Sci., 26, 857 (1971).
341. E. Van Heyningen, J. Am. Chem. Soc., 80, 150 (1958).
342. I. Belsky, Tetrahedron Letters, 1970, 4597.
343. A. F. Casy, A. B. Simmonds, D. Staniforth, J. Org. Chem., 37, 3189 (1972).
344. А. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, С. А. Юсупов, Ж. общей химии, 34, 2571 (1964).
345. В. А. Загоревский, Н. Ф. Кучерова, Н. М. Шаркова, Т. И. Иванова, С. М. Клюев, Химия гетероцикл. соед., 1975, 1353.
346. Л. А. Аксанова, Л. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, Там же, 1970, 1581.
347. C. J. Cattanach, R. Rees, J. Chem. Soc., C, 1971, 53.
348. V. Baliah, A. Ekambaram, Current Sci., 24, 301 (1955).
349. Пат. США 3514464 (1970); РЖХим., 1971, 8Н390.
350. Пат. США 3635993 (1972); РЖХим., 1973, 3Н406.
351. S. M. McElvain, P. H. Parker, J. Am. Chem. Soc., 77, 492 (1955).
352. G. G. Lyle, J. J. Dziark, J. Connor, Tetrahedron, 29, 4039 (1973).
353. N. Hawlitzky, R. Heller, Arch. Pharmaz., 303, 939 (1970).
354. C. Mannich, P. Schumann, Ber., 69, 2306 (1936).
355. V. Baliah, A. Ekambaram, T. S. Govindarajan, Current Sci., 23, 264 (1954).
356. C. Mannich, P. Mohs, Ber., 63, 608 (1930).
357. C. Mannich, F. Veit, Там же, 68, 506 (1935).
358. Ирл. пат. 28502 (1969); РЖХим., 1970, 19Н430.
359. N. Yokoyama, F. B. Block, F. H. Clarke, J. Med. Chem., 13, 488 (1970).
360. M. Takeda, E. L. May, Там же, 13, 1223 (1970).
361. Англ. пат. 744928 (1956); РЖХим., 1959, 43341.
362. А. С. Курбатова, Ю. В. Курбатов, А. Паламарь, О. С. Отращенко, А. С. Садыков, Труды Самаркандского госуниверситета, вып. 167, 1, 17 (1969).
363. Н. С. Простаков, К. С. Квасневская, Ж. прикл. химии, 32, 2820 (1959).
364. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Мед. пром-сть СССР, 1969, № 2, 11.
365. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, А. В. Игумнова, Г. И. Зимина, Ж. общей химии, 30, 2294 (1960).
366. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, Там же, 32, 76 (1962).
367. Н. С. Простаков, Гетерогенный катализ в реакциях получения и превращения гетероциклических соединений, «Зиннатне», Рига, 1971, стр. 195.
368. Н. С. Простаков, О. Б. Бактибаев, Химия гетероцикл. соед., 1974, 788.
369. Н. С. Простаков, Л. А. Шахпаронова, Л. М. Кириллова, Ж. общей химии, 34, 3231 (1964).
370. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Д. Пхальгумани, К. Д. Матью, Химия гетероцикл. соед., 1965, 531.
371. Н. С. Простаков, К. Джон Матью, Дхарвар Пхальгумани, Ж. орг. химии, 1, 1128 (1965).

372. Н. С. Простаков, В. А. Куричев, Химия гетероцикл. соед., 1967, 679.
373. Н. С. Простаков, К. Джон Матью, В. А. Куричев, Там же, 1967, 876.
374. Н. С. Простаков, К. Джон Матью, Е. Н. Седых, Там же, 1967, 1072.
375. Н. С. Простаков, Дхарвар Пхалгумани, К. Джон Матью, Там же, сб. 1, 1967, 218.
376. Н. С. Простаков, В. А. Куричев, Там же, 1968, 124.
377. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, С. К. Банерджи, Там же, 1968, 273.
378. Н. С. Простаков, С. К. Банерджи, Л. Г. Родес, Там же, 1968, 275.
379. Н. С. Простаков, С. Я. Говор, Н. Н. Михеева, Р. Карлос, П. Франко, Там же, 1969, 1018.
380. Н. С. Простаков, Сипеу Симо Моиз, В. П. Зволинский, Г. И. Черенкова, Там же, 1970, 779.
381. Н. С. Простаков, Н. М. Михайлова, Там же, 1970, 1086.
382. Н. С. Простаков, Л. М. Кириллова, Л. А. Гайворонская, В. П. Зволинский, Джеймс Провенсал, Там же, 1970, 1225.
383. Н. С. Простаков, Л. М. Кириллова, В. П. Зволинский, Там же, 1970, 1228.
384. Н. С. Простаков, Н. М. Михайлова, Ю. М. Таланов, Там же, 1970, 1359.
385. Н. С. Простаков, В. В. Дорогов, Там же, 1971, 373.
386. Н. С. Простаков, О. Б. Бактибаев, Там же, 1971, 1211.
387. Н. С. Простаков, Сипеу Симо Моиз, В. П. Зволинский, В. В. Дорогов, Там же, 1972, 91.
388. Н. С. Простаков, А. В. Варламов, В. П. Зволинский, Там же, 1972, 957.
389. Н. С. Простаков, А. Я. Исмаилов, В. П. Зволинский, Д. А. Фесенко, Там же, 1973, 230.
390. Авт. свид. СССР № 287019 (1970); Бюлл. изобр., 1970, № 35.
391. Авт. свид. СССР № 343979 (1972); Бюлл. изобр., 1972, № 21.
392. М. А. Ряшенцева, Х. М. Миначев, В. В. Дорогов, Н. С. Простаков, Химия гетероцикл. соед., 1972, 88.
393. М. А. Ряшенцева, А. В. Варламов, Н. С. Простаков, Х. М. Миначев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, 1901.
394. Н. С. Простаков, Успехи химии, 38, 1710 (1969).
395. Н. С. Простаков, Л. М. Кириллова, Дхарвар Пхалгумани, Л. А. Шахпаронова, В. П. Зволинский, Химия гетероцикл. соед., 1967, 1068.
396. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, Г. Альварадо Урбина, Там же, 1971, 1087.
397. Н. С. Простаков, Сипеу Симо Моиз, А. Т. Солдатенков, В. П. Зволинский, Г. И. Черенкова, Там же, 1971, 1398.
398. Н. С. Простаков, В. Г. Плещаков, Т. С. Сейтембетов, В. Ф. Захаров, А. А. Савина, В. П. Зволинский, Там же, 1976, 109.
399. Н. С. Простаков, А. Я. Исмаилов, Доклады АН ТаджССР, 15, № 8, 29 (1972).
400. Н. С. Простаков, А. Я. Исмаилов, В. П. Зволинский, Химия гетероцикл. соед., 1973, 986.
401. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, Г. Альварадо Урбина, Пиус Д. Эмерува, Тирю Наканиси, Там же, 1972, 666.
402. В. Ф. Захаров, В. П. Зволинский, Д. А. Фесенко, Н. С. Простаков, Ж. структ. химии, 15, 774 (1974).
403. В. Ф. Захаров, В. П. Зволинский, Д. А. Фесенко, Н. С. Простаков, Там же, 16, 470 (1975).
404. Авт. свид. СССР № 327193 (1971); Бюлл. изобр., 1972, № 5.
405. Н. С. Простаков, Г. Альварадо Урбина, М. А. Ряшенцева, Л. А. Гайворонская, Химия гетероцикл. соед., 1973, 1379.
406. Н. С. Простаков, В. П. Шалимов, В. П. Зволинский, Там же, 1972, 1668.
407. Н. С. Простаков, В. П. Шалимов, С. И. Манрикес, А. А. Савина, В. Ф. Захаров, В. П. Зволинский, Там же, 1976, 215.
408. Н. С. Простаков, О. Г. Кесарев, Там же, 1972, 1671.
409. Н. С. Простаков, В. И. Кузнецов, В. Ф. Захаров, В. П. Зволинский, Там же, 1976, 1077.
410. Н. С. Простаков, А. В. Варламов, В. П. Зволинский, Там же, 1972, 1578.
411. Н. С. Простаков, В. Г. Плещаков, Т. Холдарова, В. П. Зволинский, Там же, 1972, 378.
412. Н. С. Простаков, В. Г. Плещаков, Т. Холдарова, В. П. Зволинский, Л. Н. Плаксий, Там же, 1972, 1400.
413. Н. С. Простаков, О. Б. Бактибаев, Там же, 1971, 1395.
414. Н. С. Простаков, О. Б. Бактибаев; Там же, 1972, 1220.
415. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, Камара Майга Сарата Мохомон, В. П. Зволинский, А. А. Савина, Мунзер Махсида, Виктор Уго Онасо Карраско, Там же, 1976, 506.