

УДК 547.324

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

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

Библиография — 415 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

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

I. ВВЕДЕНИЕ

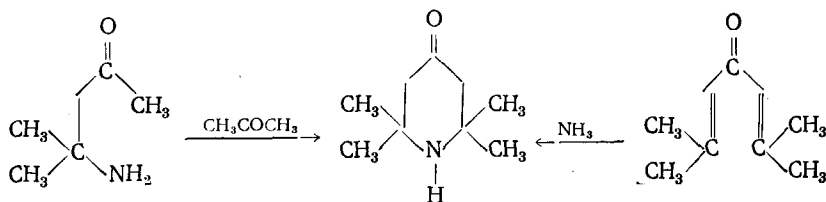
Среди производных пиперидина особое, можно сказать первостепенное значение в синтетическом, теоретическом и прикладном отношении занимают γ-пиперидоны. Развитие химии пиперидина в синтетическом отношении, развитие конформационного анализа замещенных пиперидиновых оснований, создание эффективных лекарственных препаратов, синтез новых азотсодержащих гетероциклических систем — все эти направления химии гетероциклических соединений связаны с γ-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 γ-пиперидонами. Рассмотрены также работы по установлению пространственного строения третичных γ-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 γ-пиперидолов.

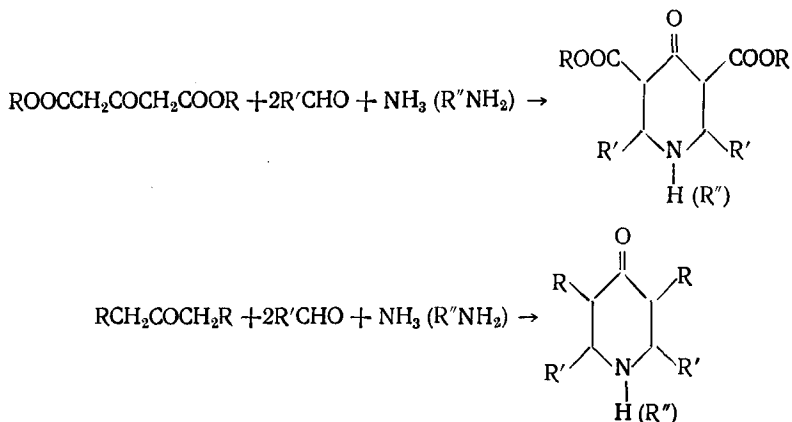
Методы синтеза γ-пиперидонов сравнительно ограничены, и по типу протекающих реакций могут быть отнесены к двум группам.

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 β-кетокислот с альдегидами и аммиаком или с первичными аминами; дивинилкетонов с аммиаком или с первичными аминами. Близкими к последнему методу являются способы получения γ-пиперидонов из 2-циннамоилоксиранов и первичных аминов^{1, 2}; из алкенил-β-диэтила-

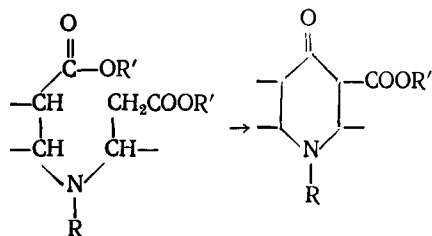
миноэтилкетонов и метиламина^{3, 4}, а также из диацетонового спирта, кетонев и аммиака⁵. Указанными способами был получен первый γ -пиперидон — 2,2,6,6-тетрамилпиперидон-4:



и многие γ -пиперидоны с различными заместителями в цикле.



2. Циклизация эфиров аминодикарбоновых кислот по методу Дикмана:

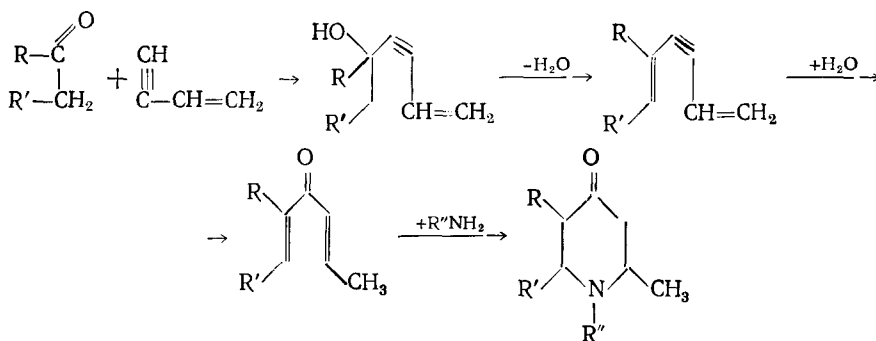


Библиография многих исследований по разработке методов синтеза γ -пиперидонов приведена в⁶.

Описано алкилирование и ацилирование незамещенных по азоту γ -пиперидонов, а также их цианэтилирование. Сообщалось о синтезах N-галогензамещенных γ -пиперидонов. При обработке триацетонамина перхлорил фторидом был выделен 1-фтор-2,2,6,6-тетрамилпиперидон-4⁷. Из гидрохлорида 2,5-димилпиперидона-4 при обработке его гипохлоритом натрия образуется 1-хлор-2,5-димилпиперидон-4, который в щелочных условиях превращается в 2,5-димил-1,2-дегидропиперидон-4. Последний был изомеризован в 2,5-димил-5,6-дигидропиперидон-4⁸. 1-Амино-2,6-дифилпиперидон-4 выделен при восстановлении алюмогидридом лития соответствующего N-нитрозоамещенного пиперидона⁹. (2,2,6,6-Тетрамил-4-оксопиперидил-1) дисульфид, который образуется при обработке триацетонамина двуххлористой серой, в пределах 90—200°

диссоциирует с образованием стабильных радикалов¹⁰. С помощью спектральных методов установлено, что таутомерное равновесие 3,5-дикарбэтоксипиперидонов-4 в значительной степени сдвинуто в сторону енольной формы, которая стабилизирована в виде хелата¹¹. Были выделены кетонная и енольная формы 1-этил-2,6-дифенил-3,5-дикарбэтоксипиперидона-4¹². 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 радикалу¹³.

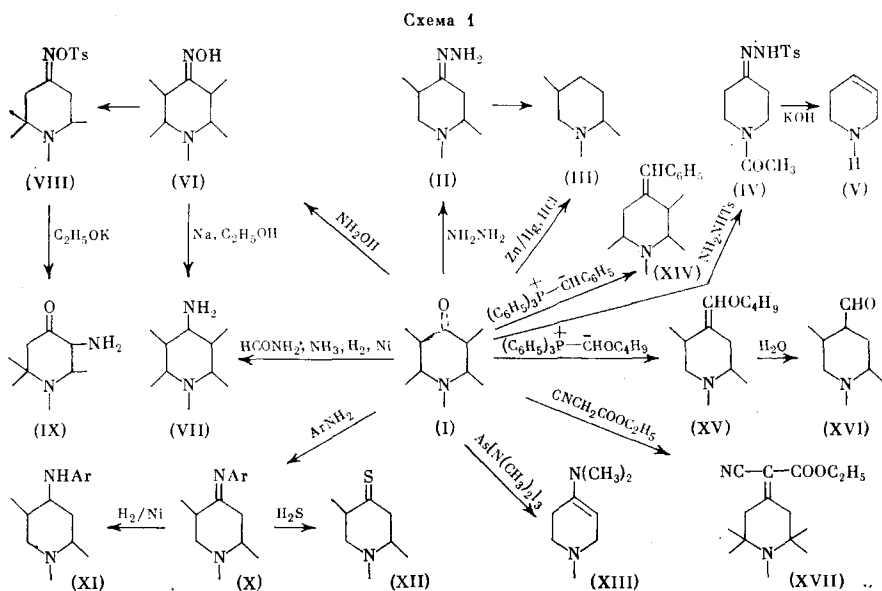
Существенный вклад в развитие химии γ-пиперидонов внесли И. Н. Назаров и его сотрудники. Разработанные ими последовательные реакции: конденсация винилацетилена с кетонами и дегидратация образующихся при этом винилацетиленовых спиртов до дивинилацетиленовых углеводов, а затем гидратация последних до дивинилкетонов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



До работ Назарова из дивинилкетонов только форон и дибензальацетон 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-триметилпиперидон-4¹⁴.

Тетрагидро-γ-пироны, которые получают, как и γ-пиперидоны, из дивинилкетонов, при взаимодействии с первичными аминами превращаются в γ-пиперидоны¹⁵⁻¹⁷. Описано превращение 2,6-диметилпирона-4 через 1,2,6-триметилпиперидон-4 и 1,2,6-триметилпиперидол-4 в 1,2,6-триметилпиперидон-4¹⁸.

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)^{9, 19-25}, а также восстановлением их по Клемменсену²⁵. При термическом разложении в присутствии едкого кали *n*-толуолсульфонилгидразона 1-ацетилпиперидона-4 (IV) с количественным выходом получен пиперидин-3 (V)²⁶. Аналогичным путем 1-ацетил-3-карбэтоксипиперидон-4 был превращен в 1,2,5,6-тетрагидроникотиновую кислоту²⁷. Гидразоны триацетонамина, замещенные по аминогруппе²⁸, а также гидразоны этого пиперидона с различными заместителями у циклического азота (окси-, нитрозо- и др.)²⁹ являются стабилизаторами полимерных материалов. При окислении [2NH₄NO₃·Ce(NO₃)₄] семикарбазона 3,5-диметил-2,6-дифенилпиперидона-4 выделен аналогично замещенный пиперидон, конфи-



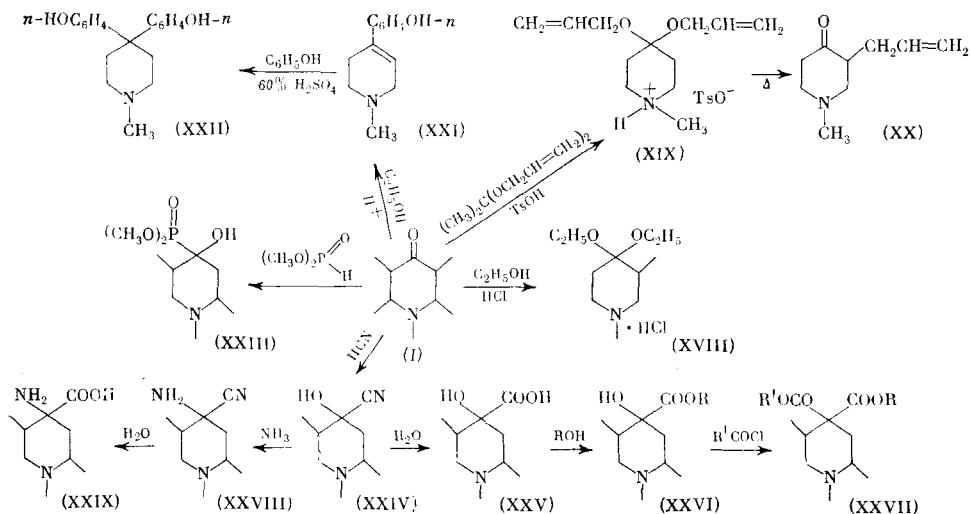
гурация которого была установлена в ³⁰. Замена карбонильного кислорода на аминогруппу в γ -пиперидах осуществлялась путем восстановления их оксимов (VI) ^{21, 31–33}, при взаимодействии пиперидонов с формальдегидом ³⁴, а также путем восстановительного аминирования ^{35, 36}. Описан ряд ацильных производных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

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

При получении лекарственного препарата «темехин» в качестве промежуточного соединения используется (2,2,6,6-тетраметилпиперидилиден-4)-циануксусный эфир (XVII), который образуется при конденсации циануксусного эфира с триацетонамином ^{42, 54}. Аналогичное сое-

динение описано в⁵⁵. При конденсации 1,2,6-триметилпиперидона-4 с нитрилом малоновой кислоты получен 1,2,6-триметил-4-дицианметиленипиперидин⁵⁶.

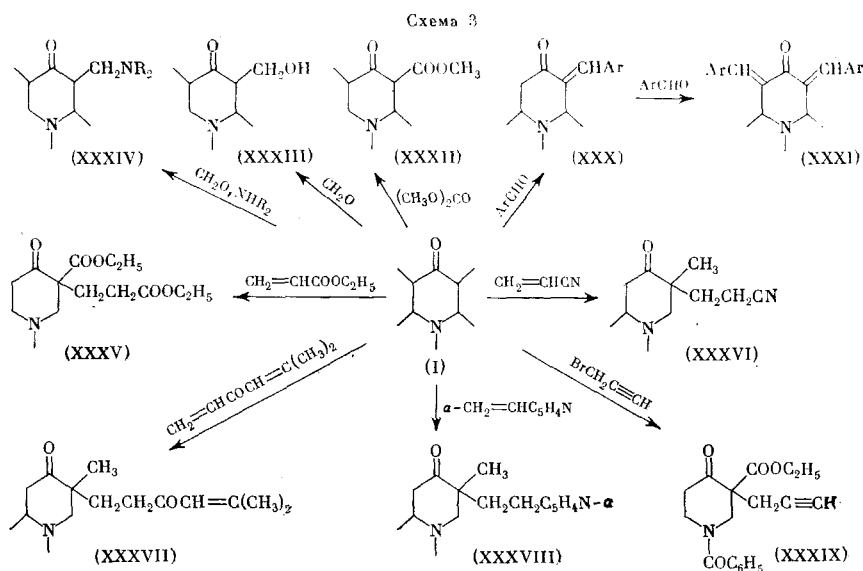
Схема 2



На схеме 2 представлены реакции присоединения по карбонильной группе γ-пиперидонов. Кетали триацетонамина были получены при обработке его смесью спирта с бензолом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты⁵⁷. При кристаллизации гидрохлоридов γ-пиперидонов из смеси этанола с эфиром легко образуются их диэтилкетали (XVIII)^{58, 59}. Четвертичная соль (XIX) *n*-толуолсульфокислоты и 1-метил-4,4-диаллил-оксипиперидина (получена из пиперидона и диаллилкетала ацетона в присутствии *n*-толуолсульфокислоты) термическим путем была превращена в 1-метил-3-аллилпиперидон-4 (XX)⁶⁰. Изучена конденсация 1-метилпиперидона-4 с фенолами в кислых условиях. При конденсации с фенолом был выделен 1-метил-4-(*n*-оксифенил)-Δ³-пиперидеин (XXI), который при дальнейшем взаимодействии с фенолом превращается в 1-метил-4,4-ди(*n*-оксифенил)пиперидин (XXII)⁶¹.

Осуществлена конденсация 2,5-диметил- и 1,2,5-триметилпиперидона-4 с диметилфосфитом, в результате которой образуются 2,5-диметил- и 1,2,5-триметил-4-диметилфосфонпиперидолы-4 (XXIII)^{62, 63}. В аналогичных синтезах были использованы диаллилфосфит и дипропаргилфосфит⁶⁴. Обычными способами из γ-пиперидонов получены циангидрины (XXIV), а из них — оксикислоты (XXV), и их эфиры по карбоксильной (XXVI), а также по оксигруппе (XXVII)⁶⁵⁻⁷¹. Из γ-окси-γ-карбалкок-сипиперидинов и металлоорганических соединений получены пинаконы пиперидинового ряда — 4-оксипиперидил-4-арил (диарил)карбинолы⁷², и осуществлена их пинаколиновая перегруппировка в γ-арил-γ-ацилпиперидины⁷³. Описано превращение циангидринов γ-пиперидонов в γ-циан-γ-диалкиламинопиперидины и осуществлены превращения последних в γ-диалкиламинопиперидины и в γ-алкил (арил)пиперидины^{74, 75}. γ-Амино-γ-карбоксипиперидины (XXIX) получены как из γ-амино-γ-цианпиперидинов (XXVIII)⁷⁶, так и из γ-окси-γ-карбоксипиперидинов (XXV)⁷⁷.

Вторая группа превращений γ-пиперидонов представлена реакциями их конденсаций (схема 3). При конденсации γ-пиперидонов (I) с бенз-



альдегидом образуются как 3-бензилиден-(XXX), так и 3,5-дибензилиден — (XXXI) производные^{78–82}. Подобные конденсации с различными ароматическими альдегидами, в том числе и с гетероциклическими, описаны в работах^{83–85}. 1-Ацетил-2,5-диметил-3-карбметоксипиперидон-4 (XXXII) получен при конденсации соответствующего пиперидона с диметилкарбонатом в присутствии этилата натрия⁸⁶. Осуществлена конденсация 1,2,5-триметилпиперидона-4 с формальдегидом, в результате получено 3-оксиметильное производное (XXXIII) этого пиперидона⁸⁷. 3-Диалкиламинометилпиперидоны-4 (XXXIV) получены при конденсации γ -пиперидонов по Манниху^{88–90}. Из 1-метил-3-карбэтоксипиперидона-4 и этилакрилата в присутствии гидроксида натрия получен этиловый эфир β -(1-метил-3-карбэтоксипиперидил-3)-пропионовой кислоты (XXXV)^{58, 91}.

Цианэтилирование γ -пиперидонов, имеющих алкильные заместители в β -положении, в результате которого образуются β -алкил- β -цианэтил- γ -пиперидоны (XXXVI), описано в работах^{92–95}. При дальнейшем цианэтилировании таких пиперидонов получены β, β' -ди(2-цианэтил)- и β, β, β' -три(2-цианэтил)замещенные γ -пиперидоны⁹⁶. В результате конденсации 1,2,5-триметилпиперидона-4 (а также его N-незамещенного аналога) с β, β -диметилдивинилкетонем образуется 1,2,5-триметил-5-(3-оксо-5-метилгексен-4-ил-1)пиперидон-4 (XXXVII)⁹⁷. При конденсации 2,5-диметилпиперидона-4 с α -винилпиридином в присутствии натрия получен 2,5-диметил-5-[β -(пиридил-2)этил]пиперидон-4 (XXXVIII)⁹⁸.

При обработке 1-алкокси-3-карбметоксипиперидонов-4 иодистым метилом в присутствии этилата натрия образуются 1-алкокси-3-метил-3-карбметоксипиперидоны-4⁹⁹. Описано получение 1-бензил-3-аллилпиперидона-4 путем алкилирования с помощью бромистого аллила 1-бензилпиперидона-4 с предварительной обработкой его *трет*-бутилатом натрия¹⁰⁰. Аналогичное алкилирование γ -пиперидонов описано в работе⁵⁵. В результате обработки 1-метил-3-карбэтоксипиперидона-4 хлористым диметилбензилфениламмонием, а также бромистым диметилаллилфениламмонием с последующим гидролизом и декарбоксилированием продуктов алкилирования получены 1-метил-3-бензил(аллил)пиперидоны-4¹⁰¹. Из 1-бензоил-3-карбэтоксипиперидона-4 и бромистого про-

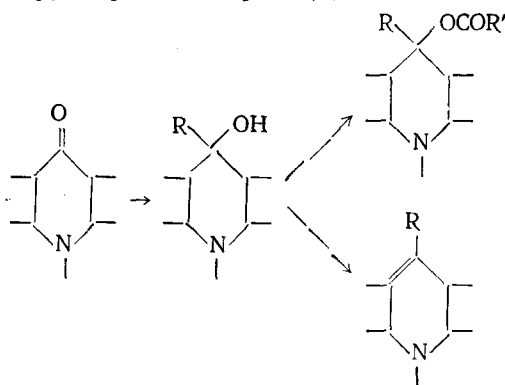
паргила получен 1-бензоил-3-пропаргил-3-карбэтоксипиперидон-4 (XXXIX) ⁴⁷.

Самостоятельное место в химии γ-пиперидонов занимают иминоксильные радикалы (свободные радикалы), химической основой которых является триацетонамин и его производные по γ-положению ¹⁰²⁻¹⁰⁴.

II. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ γ-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 γ-пиперидолов. Опубликовано более 80 работ, в которых описано восстановление различными методами γ-пиперидонов до γ-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, α-эукаин — 1,2,2,6,6-пентаметил-4-бензоилокси-4-карбметоксипиперидин и β-эукаин — 2,2,6-триметил-4-бензоилоксипиперидин, а также препарат мидриатического действия эукотропин (эйфальмин) — эфир 1,2,2,6-тетраметилпиперидола-4 и миндальной кислоты.

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

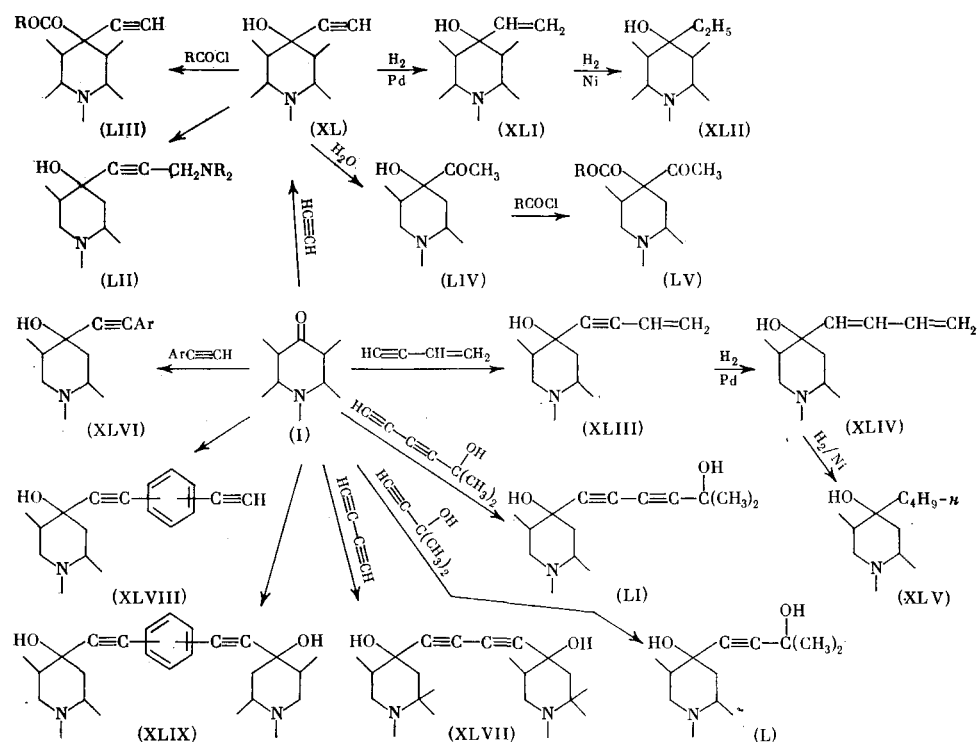


Многие из полученных γ-пиперидолов выделены в виде индивидуальных изомеров. Кроме этерификации третичных γ-пиперидолов с целью получения фармакологически активных соединений ^{18, 19, 99-101, 105-109, 120-122, 112, 114, 116, 117, 124-126, 128, 129, 131-133, 135-137, 139, 142, 146, 148, 150, 155, 158,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

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

Недостаточно изучены простые эфиры третичных γ -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- α -фурил-4-пропионоксипиперидина был получен 1-бензил-3-метил-4- α -фурил-4-этоксипиперидин, который обладает значительной анальгетической активностью^{141, 206, 207}. Цианэтилирование третичных γ -пиперидолов в присутствии едкого кали приводит к образованию γ -(2-цианэтоксипиперидинов²⁰⁸. Конденсации γ -пиперидонов с ацетиленовыми соединениями проводились известными методами (схе-

Схема 4



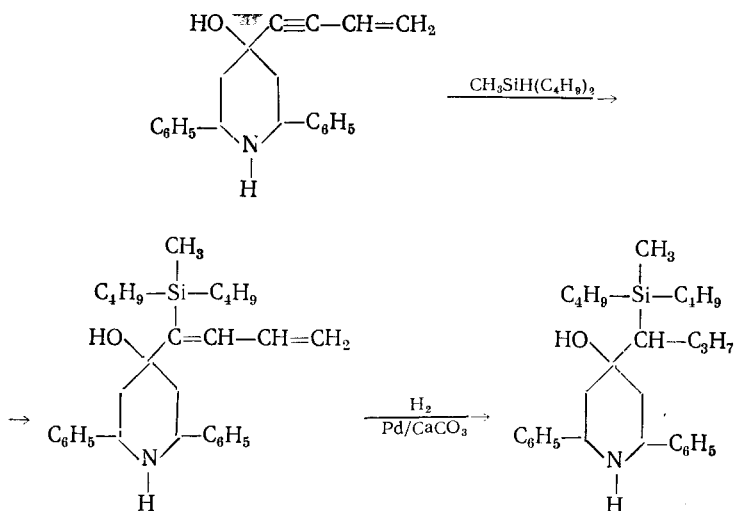
ма 4). Из γ -пиперидонов (I) с различными заместителями в цикле и при атоме азота конденсацией с ацетиленом получено много 4-этинилпиперидолов-4 (XL); в ряде случаев были выделены изомерные пиперидолы и было установлено их пространственное строение. Осуществлено частичное (до γ -винилпиперидолов XLI) и полное (до γ -этилпиперидолов XLII) гидрирование этинильной группы^{69, 112, 180, 184, 209-233}. 4-Винилэтинилпиперидолы (XLIII) получены при конденсации γ -пиперидонов с винилацетиленом или магнийбромвинилацетиленом. Осуществлено частичное (до пиперидолов XLIV) и полное (до пиперидолов XLV) гидрирование винилэтинильной группы^{112, 114, 234}. Аналогичные конденсации γ -пиперидонов проводились с фенилацетиленом^{117, 146, 225, 235, 236} и с нафтилацетиленами²³⁷ (получение пиперидолов XLVI). По методу Ходкевича — Кадио из 4-этинилпиперидолов-4 и бромпроизвод-

ных монозамещенных ацетиленов были получены 4-бутадиинпиперидолы-4²³⁸. 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^{232, 239, 240}. Подобные гликоли описаны в работе²¹⁸.

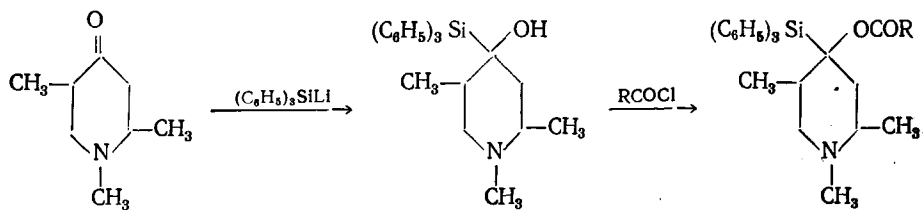
В реакции конденсации с 1,2,5-триметилпиперидоном-4 вводились диэтинилбензолы с различным положением этинильных групп и других заместителей в бензольном цикле. Получены продукты конденсации как по одной (XLVIII)^{238, 241}, так и по двум (XLIX)^{241, 242} этинильным группам. Осуществлена конденсация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

Из ацетиленовых пиперидолов (XL) с терминальным ацетиленовым водородом по методу Манниха синтезировано большое число их диалкиламинометилэтинильных производных (LII)^{217, 224, 231, 193, 244–249}. Изучалась реакция конденсации ацетиленовых пиперидолов с кетонами²⁵⁰, и цианэтилирование образующихся при этом гликолей²⁵¹. 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^{69, 71, 146, 213, 216, 221, 223, 231, 238, 252–263}. Описано аминометилирование²⁶⁴ и цианэтилирование^{265–267} 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 Спайера был выделен 2,6-дифенил-4-(1'-метилдибутилсиллилбутадиен-1',3'-ил)пиперидол-4, превращенный затем при гидрировании в 2,6-дифенил-4-(1'-метилдибутилсиллилбутил-1')пиперидол-4. Аналогичное превращение проведено и с 1,2,5-триметил-4-винилэтинилпиперидолом-4²⁶⁸.



Второй пример — синтез из 1,2,5-триметилпиперидона-4 и трифенилсилиллития изомерных 1,2,5-триметил-4-трифенилсилилпиперидолов-4 и их эфиров ²⁶⁹.

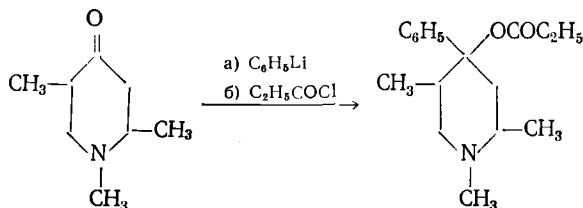


Фармакологическое изучение вторичных и третичных γ -пиперидолов показало, что, как правило, они физиологически неактивны. В работе ²⁷⁰ ошибочно сообщено об анальгезирующей активности изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4. Однако к третичным γ -пиперидолам относится нейроплегический препарат-1-(1-фтор-3-бензоилпропионил)-4-*n*-хлорфенилпиперидол-4. По предварительным данным ²⁶⁹, 1,2,5-триметил-4-трифенилсилилпиперидол-4-проявляет бактерицидное действие.

Наиболее активными анальгетиками оказались эфиры пропионовой кислоты и третичных γ -пиперидолов с фенильным заместителем при С(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-пропионокси пиперидина — получен по следующей схеме. При циклизации метил-(β -карбметоксиэтил)-(β-карбметоксипропил) амина образуется 1,3-диметил-5-карбметокси пиперидон-4, из которого после гидролиза и декарбоксилирования образуется 1,3-диметилпиперидон-4 ²⁷¹. При взаимодействии этого пиперидона с фениллитием получена смесь изомерных 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4, а затем пропионовые эфиры обоих изомеров (альфапродин и бетапродин) ¹⁰⁹. О высокой анальгетической активности продина сообщается в работе ¹⁰⁵. В исследованиях ^{108, 110}, которые проводились независимо, описан синтез соединений, аналогичных продину.

В производстве промедола — гидрохлорида 1,2,5-триметил-4-фенил-4-пропионокси пиперидина ^{116, 272} — используется 1,2,5-триметилпиперидон-4 ¹⁴. По принятой технологии промедол получают без выделения 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4, обрабатывая хлористым пропионом литиевый алкоголь этого спирта.



Более рациональным является следующий метод: получение 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4, выделение (кристаллизация и хроматографическое разделение) из смеси его изомеров γ -изомера и этерификация (выход более 90%) последнего пропионовым ангидридом в присутствии пиридина.

III. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ТРЕТИЧНЫХ γ -ПИПЕРИДОЛОВ

Стереохимии вторичных и третичных γ -пиперидолов посвящено множество работ. Исследования такого характера интенсивно продолжают и в настоящее время. В настоящей статье мы не ставим задачу рассматривать работы этого направления, связанные с химией γ -пиперидолов. До некоторой степени это сделано в работе²⁷³, 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 γ -пиперидолы являются исходными веществами в синтезах эффективных обезболивающих лекарственных препаратов — изомерных продинов и изомерных промедолов. Из многочисленных производных γ -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^{270, 274}, затем изменили свою точку зрения, ничего не сообщив о причинах ранее сделанных неправильных выводов^{261, 275}.

Впервые о получении смеси изомерных 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 и гидрохлоридов их пропионатов — α -изомера (т. пл. 212—214°; по другим данным 220—221°¹²⁵) и β -изомера (т. пл. 190—192°; по другим данным 195—196°¹²⁵) сообщили в¹⁰⁹. Там же приведены результаты эксперимента по выделению энантиомеров β -пропина с помощью *D*-винной и *L*-яблочной кислот. Диастереоизомеры 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 были обозначены как α - (т. пл. 100—101°) и β - (т. пл. 116—118°) формы (соответствующие им гидрохлориды пропионатов указаны выше). Вначале им была предположительно приписана (на основании только данных ИК-спектров²⁷⁶), как потом оказалось, ошибочно, следующая конфигурация: для α -формы — *цис*-положение метильной группы при С(3) и фенильного радикала при С(4), для β -формы — *транс*-положение тех же заместителей^{109, 124}. Ошибочные конфигурации были приписаны и структурным аналогам указанных α - и β -пиперидолов, содержащих при С(3) вместо метильной группы другие заместители. Необоснованность таких выводов о строении, например, для случая α - и β -изомеров 1-метил-3-аллил-4-фенилпиперидолов-4¹²⁴, показана в работе⁶⁰.

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

из-за более благоприятных стерических условий образования пиперидолов α -ряда с *транс*-положением заместителя при С(4) по отношению к заместителю при С(3). Эфиры пиперидолов β -ряда гидролизуются с большей скоростью, чем эфиры пиперидолов α -ряда²⁷⁷, а пиперидолы β -ряда легче этерифицируются, чем пиперидолы α -ряда (аксиальная оксигруппа). У пиперидолов β -ряда при взаимодействии с хлористым тиоилом происходит обмен оксигруппы на хлор, а в случае пиперидолов α -ряда главным образом дегидрохлорирование. Вначале на основании этих данных был сделан вывод о том, что α -изомер пиперидола, соответствующий продину, имеет строение 1,3е-диметил-4е-фенилпиперидола-4, а β -изомер, соответствующий β -продину, — 1,3е-диметил-4а-фенилпиперидола-4^{136, 278, 279}. Установлено, что пиперидолы α - и β -рядов имеют свои специфические характеристики в ИК-спектрах¹²⁵.

Рентгеноструктурный анализ α -продина (гидрохлорид пропионата α -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)^{280, 281}. Рентгенографическое изучение гидробромида и гидрохлорида β -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^{282–284}. Аналогичный вывод о конфигурации и конформации α -изомера 1,3-диметил-4-фенилпиперидола-4 (*транс*-положение CH_3 и экваториальной C_6H_5) и β -изомера (*цис*-положение CH_3 и экваториальной C_6H_5) сделан на основании изучения их спектров ПМР^{150, 285–288}, а также спектров их эфиров²⁸⁹.

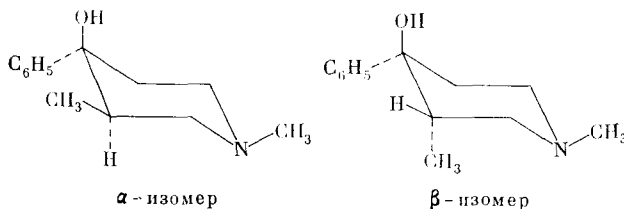
Результаты, полученные при изучении продуктов дегидратации изомерных α - и β -1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 в условиях кислотного катализа (*транс*-элиминирование, механизм E2), также были использованы для доказательства конфигурации этих пиперидолов. При дегидратации в сравнимых условиях из β -изомера образуется 1,5-диметил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин, а из α -изомера примерно в равных количествах 1,3-диметил-4-фенил- и 1,5-диметил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридины¹⁵¹. Такие же результаты были получены при изучении дегидратации 4-о-толильных аналогов α - и β -изомеров этого пиперидола¹⁶².

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

- (+)-[³H] C_6H_5 - α — т. пл. 190–191°, $[\alpha]_D = +35,3^\circ$;
- (–)-[³H] C_6H_5 - α — т. пл. 194–195°, $[\alpha]_D = -37,5^\circ$;
- (+)-[³H] C_6H_5 - β — т. пл. 185–186°, $[\alpha]_D = +66,8^\circ$;
- (–)-[³H] C_6H_5 - β — т. пл. 190–191°, $[\alpha]_D = -71^\circ$.

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

ности (+)-антиподы более активны, чем (—)-антиподы^{172, 291}. Так (+)-альфапродин в 25 раз активнее, чем (—)-альфапродин; аналогичные бетапродины отличаются по активности в 13 раз²⁹². Таким образом, можно считать, что вопрос о конфигурации и конформации α - и β -изомеров 1,3-диметил-4-фенилпиперидолов-4 решен²⁹³.



Более сложной оказалась задача выяснения пространственного строения трех изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4, которые образуются при взаимодействии 1,2,5-триметилпиперидона-4 с фениллитием: α -изомер (т. пл. 106—107°), которому соответствует альфа-промедол (по анальгезирующей активности он превышает морфин примерно в 4—6 раз), β -изомер (т. пл. 102—103°), которому соответствует изопромедол (активнее промедола в 2—3 раза) и γ -изомер (т. пл. 107—108°), которому соответствует промедол (активнее морфина в 2—3 раза)¹¹⁶. Рацемический промедол был разделен на энантиомеры; установлено, что (+)-антипод примерно в 9 раз активнее (—)-антипода¹⁷⁵. Образование только этих трех изомерных пиперидолов удалось до настоящего времени установить при тщательном и многократном исследовании продуктов реакции взаимодействия 1,2,5-триметилпиперидона-4 с фениллитием.

Существование двух изомеров (*транс*- и *цис*- по положению метильных групп при С(2) и С(5) 1,2,5-триметилпиперидона-4 не вызывало сомнения потому, что при взаимодействии его с фениллитием образуются три изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4. Экспериментальное изучение изомерии 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 α -протонов²⁹⁴. Описано выделение *транс*-изомера 1,2,5-триметилпиперидона-4¹³⁰.

В одной из первых работ¹²⁷, связанных с решением вопроса о конфигурации и конформации α - и γ -изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4, использованы химические методы. Были получены и путем обычных превращений связаны друг с другом α - и γ -изомеры 2,5-диметил-, 1,2,5-триметил- и 1-ацетил-2,5-диметил-4-фенилпиперидолов-4. При синтезе первых двух пиперидолов в количественном отношении значительно преобладают γ -изомеры. На основании того, что в случае γ -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 α -изомера в более жестких условиях происходит $N \rightarrow O$ ацильная миграция с обращением конфигурации при С(4), так как образуется то же ацетилоксипроизводное, что и из γ -изомера. Эти превращения свидетельствуют об одинаковом *транс*-экваториальном расположении метильных групп при С(2) и С(5) (наиболее выгодная конформация как в исходном пиперидоне, так и в пиперидолах) у α - и γ -изомеров и об экваториальном положении гидроксильной группы у α -изомера.

Такой же вывод был сделан при изучении хроматографической подвижности γ - и α -изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4²⁹⁵. Аналогичная зависимость установлена для γ - и α -изомеров 1,2,5-триметил-4-*м*-толилпиперидола-4¹⁵⁷. В работе²⁹⁶ количественно изучена реакция этерификации α - и γ -изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4 и показано, что α -изомер с экваториальной оксигруппой этерифицируется значительно быстрее, чем γ -изомер. Та же закономерность установлена при изучении гидролиза эфиров обоих этих изомерных пиперидолов.

ИК-спектры γ - и β -изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4 имеют такие же характеристики, как и спектры аналогичных 3-алкил-4-арилпиперидолов-4 с *транс*-положением алкильной и арильной групп²⁰⁰.

В работах^{273, 289, 297} приводится косвенное подтверждение конфигурации α -изомера 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4. Так как по анальгетической активности в ряду изомерных продинов и промедолов почти равнозначными являются бетапродин и альфапромедол, то предполагается, что они имеют одинаковую *цис*-конфигурацию групп C_6H_5 в β -положении и C_6H_5 в γ -положении, что оказалось достоверным.

Ошибочные выводы о конфигурации и конформации изомерных α -, β - и γ -1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4 сделаны в работе²⁷⁰. 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. α -Изомеру (т. пл. 106—107°) 1,2 e , 5 e -триметил-4 a -фенилпиперидолу-4 была приписана структура 1,2 e , 5 e -триметил-4 e -фенилпиперидола-4; β -изомеру (т. пл. 102—103°) 1,2 a , 5 e -триметил-4 e -фенилпиперидолу-4 — структура 1,2 a , 5 e -триметил-4 a -фенилпиперидола-4, а γ -изомеру (т. пл. 107—108°) 1,2 e , 5 e -триметил-4 e -фенилпиперидолу-4 — структура 1,2 e , 5 e -триметил-4 a -фенилпиперидола-4. В работе²⁷⁰ не были учтены уже опубликованные экспериментальные данные¹²⁷ по установлению строения изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4. В работах^{196, 248} при оценке скорости этерификации изомерных С(4) γ -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 гидроксидом»¹⁹⁶. Этот вывод противоречит приведенным выше данным по количественному изучению этерификации α - и γ -изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4²⁹⁶.

Ошибочные выводы о строении промедольного и альфапромедольного пиперидолов были сделаны и в работе²⁷⁴, которая связана с рядом предыдущих исследований^{72, 212, 253}. В связи с тем, что в²⁷⁴ соединениями, с которыми авторы связывают пространственное строение α - и γ -изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4, являются изомерные 1,2,5-триметил-4-этинилпиперидолы-4 и 1,2,5-триметил-4-циан-4-оксипиперидины, мы укажем только на ошибочные выводы о строении этих соединений, оставляя в стороне другие описанные соединения (представления авторов²⁷⁴ о пространственном строении этих соединений уже изменились). В работе²⁷⁴ произвольно γ -изомеру (т. пл. 177—178) 1,2,5-триметил-4-этинилпиперидола-4 приписано строение с *цис*-положением метильной группы при С(3) и этинильной группы при С(4). В²⁹⁹ 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 γ -пиперидолов,

в том числе изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4^{72, 212, 253, 274}, ошибочны.

Авторы работы²⁷⁴ осуществили переход от γ-изомера 1,2,5-триметил-4-цианпиперида-4 (т. пл. 141—143°) к γ-изомеру 1,2,5-триметил-4-фенилпиперида-4. Но так как указанному циангидрину приписана ошибочная конфигурация с *цис*-положением метильной группы при С(3) и циангруппой при С(4) (позднее исправлено²⁷⁵), был сделан неверный вывод и о строении изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4.

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

Изомер	Т. пл., °С ¹¹⁶	Строение изомеров	Работы, в которых доказано их строение	Работы, в которых приведены ошибочные выводы об их строении
α	106—107		127, 273, 295, 296, 297*, 300*, 301, 303*, 304	270, 274
β	102—103		200***, 301, 303**	143, 270
γ	107—108		127, 273, 295, 296, 300, 301, 303—306	270, 274

* Обозначен авторами как β-изомер^{205, 303}.

** Обозначен авторами как α-изомер^{205, 303}.

*** Конфигурация.

Последующие исследования подтвердили выводы о пространственном строении промедольных спиртов, сделанные в^{127, 273}. Рентгеноструктурный анализ α- и γ-изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперида-4 подтвердил *транс*-экваториальное положение их метильных групп при С(2) и С(5), аксиальное положение фенильного радикала у α-изомера и экваториальное — у γ-изомера³⁰⁰.

В исследовании³⁰¹ на основании данных ИК- и ПМР-спектроскопии полностью подтверждены выводы работ^{127, 273} о конфигурации и конформации α- и γ-изомеров, а также о конфигурации β-изомера 1,2,5-триметил-4-фенилпиперида-4. Для конформации β-изомера была установлена инвертированная форма, предложенная ранее в работе²⁷³. Установлено также существование в растворах α- и β-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 α-изомера (альфапромедол, $\Delta F = -2,1$ ккал/моль) 97%, у β-изомера

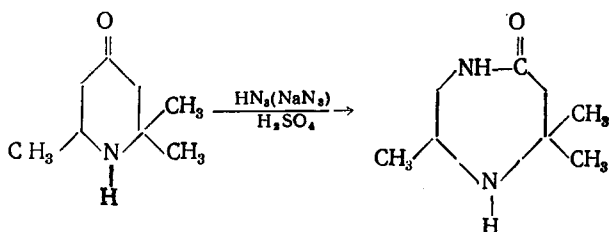
(изопромедол, $\Delta F = -0,3$ ккал/моль) 62%, а у γ -изомера (промедол, $\Delta F = +7$ ккал/моль) такой конформер отсутствует³⁰².

В работе³⁰³ на основании анализа спектров ПМР ^{13}C с учетом ранее проведенных исследований делаются следующие выводы о строении изомерных 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4 и их эфиров. Предпочтительные конформации в дейтерохлороформе: α -изомер — 1,2*e*,5*e*-триметил-4*a*-фенилпиперидол-4 (та же конформация в твердом состоянии); β -изомер — 1,2*a*,5*e*-триметил-4*e*-фенилпиперидол-4; γ -изомер — 1,2*e*,5*e*-триметил-4*e*-фенилпиперидол-4 (та же конформация в твердом состоянии). В таблице приводятся данные о подлинной конформации изомеров 1,2,5-триметил-4-фенилпиперида-4.

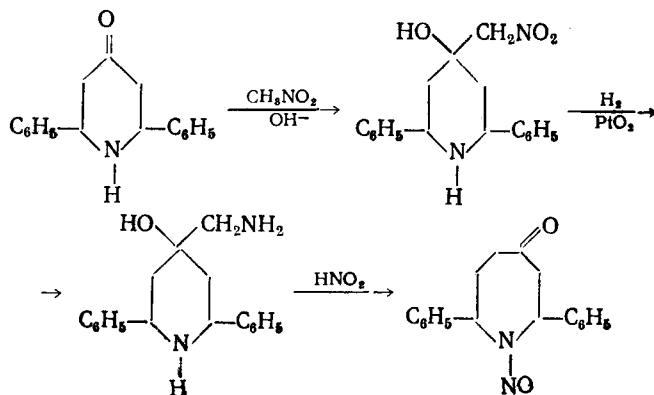
Таким образом, можно считать, что вопросы строения лежащих в основе эффективных анальгетиков γ -пиперидолов, обсуждавшиеся многие годы и иногда с противоположных позиций, в настоящее время решены, а конформационный анализ пиперидиновых систем прочно вошел в химию азотистых гетероциклов.

IV. γ -ПИПЕРИДОНЫ В СИНТЕЗАХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

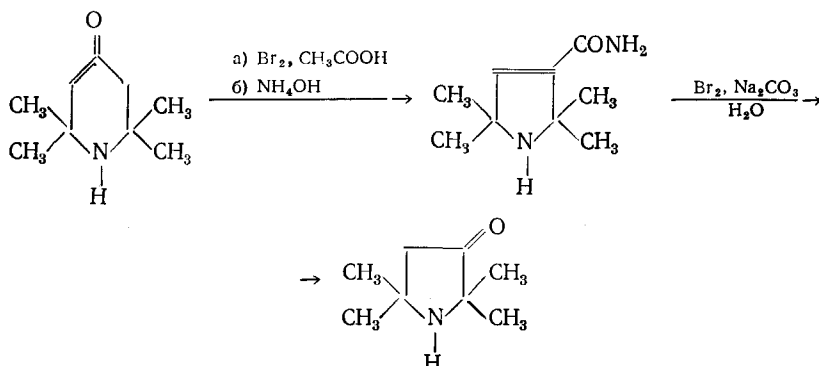
γ -Пиперидоны широко применяются в синтезах различных гетероциклических соединений. Описано несколько примеров превращений γ -пиперидонов, связанных с расширением цикла. По реакции Шмидта 2,2,6-триметилпиперидон-4 превращен в 2,7,7-триметилгомопиперазин-5.



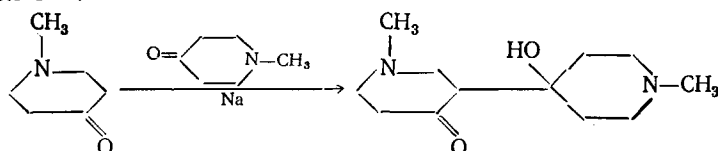
Аналогичные превращения осуществлены и с другими γ -пиперидонами³⁰⁷⁻³⁰⁹. При конденсации 2,6-дифенилпиперидона-4 с нитрометаном получен 2,6-дифенил-4-нитрометилпиперидол-4, который был восстановлен до 2,6-дифенил-4-аминометилпиперида-4. При обработке последнего азотистой кислотой образуется 1-нитрозо-2,7-дифенил-1-азабисциклопептанон-4⁹.



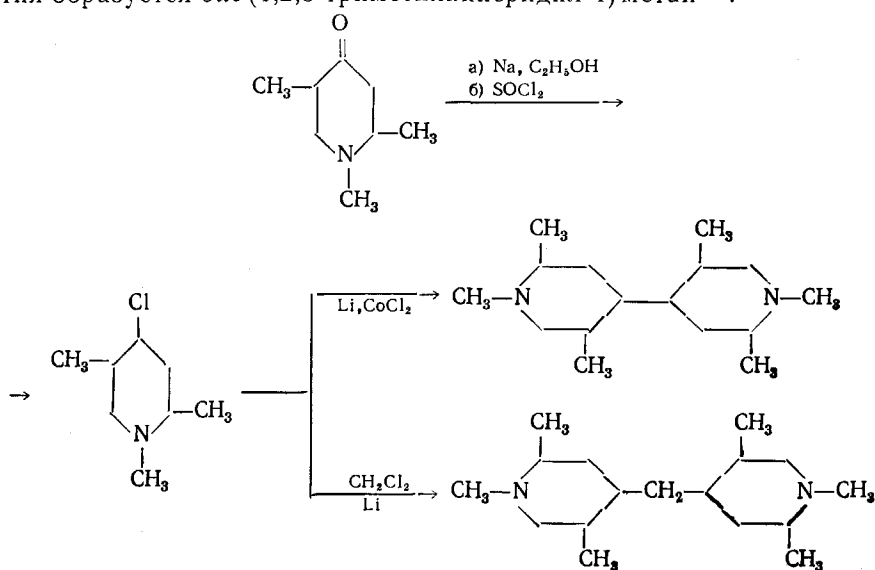
1-Бензил-1-азабициклопентанон-3 получен из 1-бензилпиперидона-4 при обработке его N-нитрозометилуретаном в присутствии окиси бария³¹⁰. Примером превращений γ-пиперидонов, которые связаны с сокращением цикла, является синтез 2,2,5,5-тетраметилпирролидона-3 из триацетонамина. При обработке аммиаком 3,3-дибром-2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4 (образуется при бромировании триацетонамина) получен амид 2,2,5,5-тетраметил-Δ³-пирролинкарбоновой кислоты, который был превращен в замещенный пирролидон-3³¹¹.



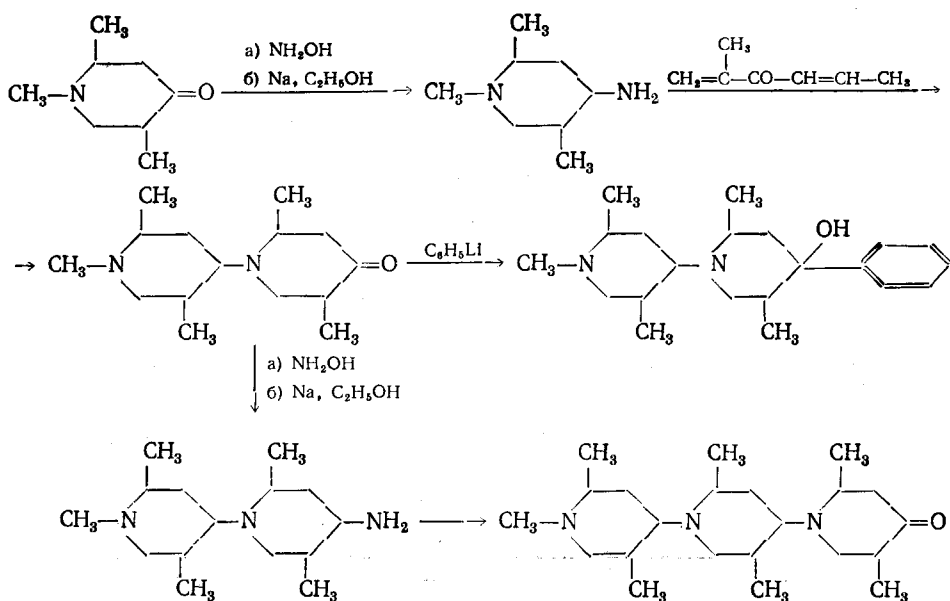
Описано несколько способов получения из γ-пиперидонов ди- и трипиперидинов. В результате межмолекулярной конденсации 1-метилпиперидона-4 получен кетол — 1-метил-4-(1-метил-4-оксопиперидил-3) пиперидол-4³¹².



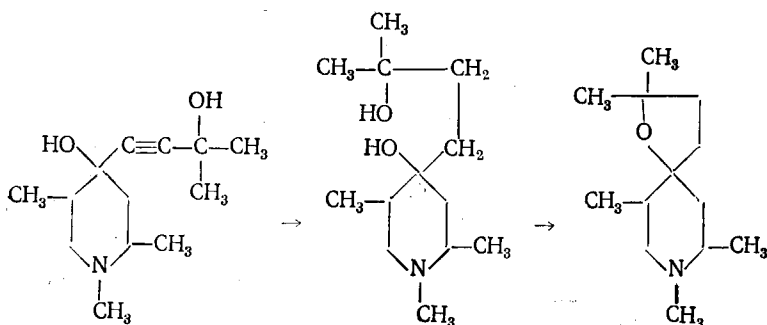
При обработке 1,2,5-триметил-4-хлорпиперидина литием или натрием в присутствии CoCl_2 получен бис(1,2,5-триметилпиперидил-4). Из этого же галогенопроизводного и хлористого метилена в присутствии лития образуется бис(1,2,5-триметилпиперидил-4) метан³¹³.



Конденсацией 1,2,5-триметил-4-аминопиперидина (получен из окси-
ма 1,2,5-триметилпиперидона-4) с прспенилизопропенилкетон¹⁵³ полу-
чен 1-(1,2,5-триметилпиперидил-4)-2,5-диметилпиперидон-4. Аналогич-
ные превращения в этой бициклической системе — превращение
кетогруппы в оксимную, а затем в аминную и конденсация образующе-
го при этом амина с пропенилизопропенилкетон¹⁵³, привели к синтезу
трипиперидила — 1-(1,2,5-триметилпиперидил-4)-2,5-диметил-4-(2,5-ди-
метил-4-оксопиперидил-1)пиперидина¹⁵³.

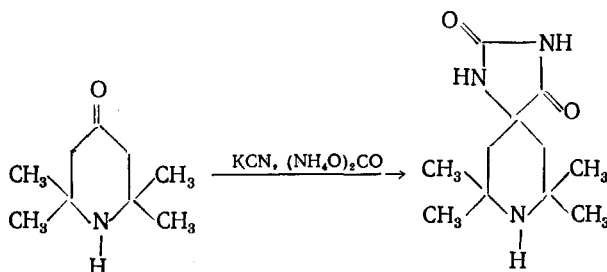


Синтез спирособъединений. При гидрировании 1,2,5-триметил-4-(3-ме-
тил-3-оксибутин-1-ил)пиперида-4 (получен конденсацией 2,5-диметил-
пиперидона-4 с диметилэтинилкарбинолом с последующим N-метилиро-
ванием) образуется γ -гликоль, который при обработке 10%-ной серной
кислотой превращается в 2,2,7,8,10-пентаметил-1-окса-8-азаспиро[4,5]-
декан²⁴³.

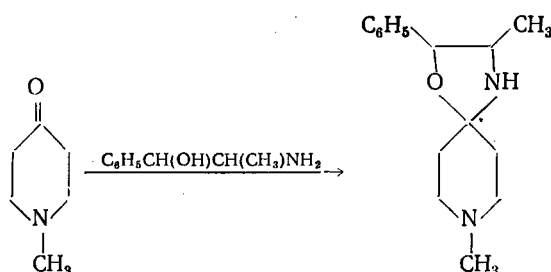


Аналогичное спирособъединение — 2,2,7,10-тетраметил-3-оксо-1-окса-8-
азаспиро[4,5]декан — образуется в условиях гидратации тройной связи
2,5-диметил-4-(3-метил-3-оксибутин-1-ил)пиперида-4³¹⁴. Подобные
спирособъединения описаны в^{315, 316}.

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 триацетонамина³¹⁷, а также из циангидрина 1,2,5-триметилпиперидона-4³¹⁸. Синтезы спирогидантонинов, полученных на основе 1-алкилпиперидонов-4, описаны в^{319, 320}.

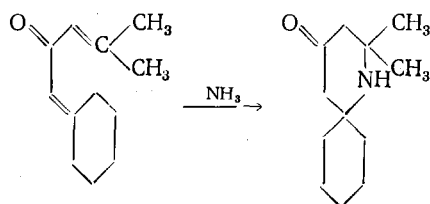


При конденсации 1-метилпиперидона-4 с норэфедринром образуется 3,8-диметил-2-фенил-1-окса-4,8-дiazаспиро[4,5]декан³²¹.

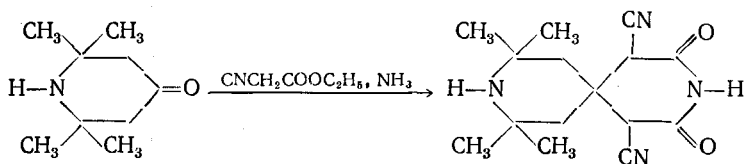


Синтез аналогичных соединений, замещенных по азоту оксазолидинового цикла, описан в работе³²².

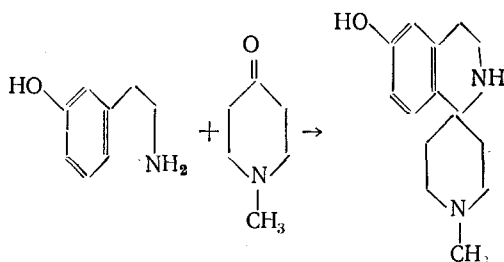
При взаимодействии продукта конденсации окиси мезитила и циклогексанона с аммиаком (метод получения γ-пиперидонов из дивинилкетонов) получен 2,2-диметил-4-оксо-1-азаспиро[5,5]ундекан³²³.



Осуществлена конденсация триацетонамина с циануксусным эфиром и аммиаком, в результате которой получен 1,5-дициан-8,8,10,10-тетраметил-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекандион-2,4³²⁴.

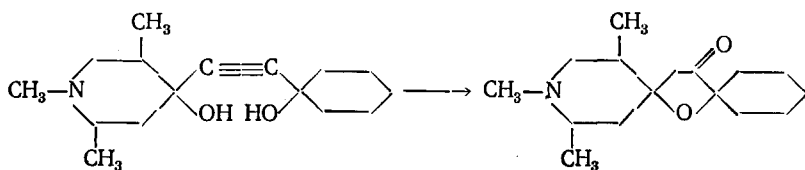


1'-Метил-6-оксиспиро(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1,4'-пиперидин) образуется при конденсации 3-(β-аминоэтил)фенола с 1-метилпиперидоном-4³²⁵.

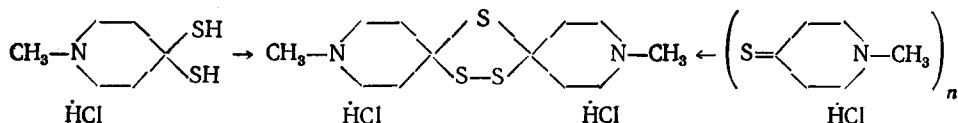


Аналогичное спирособъединение получено из 2-амино-1-(3-оксифенил)этанола³²².

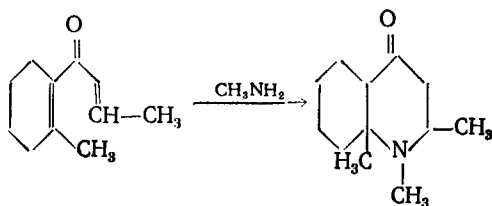
При гидратации тройной связи 1,2,5-триметил-4-(1-оксициклогексил-1-этинил)пиперидола-4 происходит циклодегидратация образующегося кетогликоля, приводящая к образованию 1,3,4-триметил-14-оксо-7-окса-3-азаспиро[5,1,5,2]пентадекана²⁵².



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-трилолана⁴⁵.

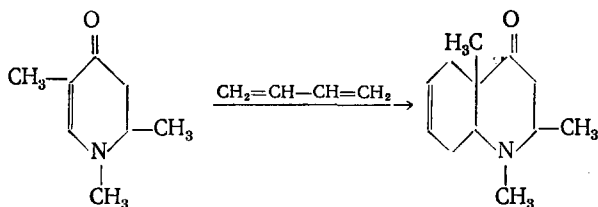


Синтез конденсированных гетероциклических соединений. Метод получения γ-пиперидонов из дивинилкетонов использован в синтезе 1,2,8a-триметилдекагидрохинолона-4, образующегося при конденсации пропенил-2-метил-Δ¹-циклогексенилкетона с метиламином³²⁶.

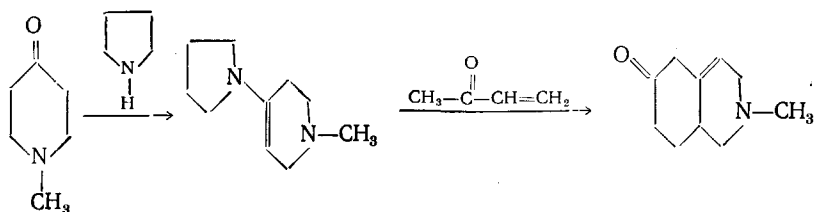


По реакции Дильса — Альдера из 1,3,6-триметил-4-оксо-Δ²-пиперидина (получен из 1,2,5-триметилпиперидона-4) и дивинила образуется

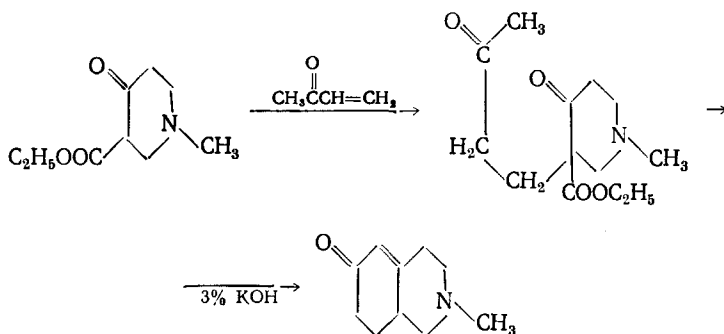
1,2,4a-триметил-1,2,3,4,4a,5,8,8a-октагидрохинолон-4 ³²⁷.



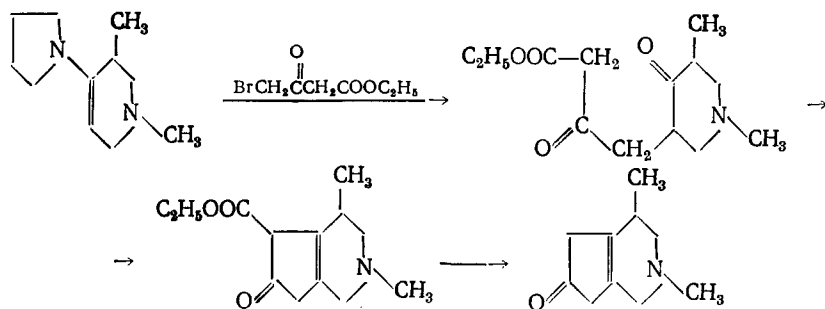
В результате конденсации 1-метилпиперидона-4 с пирролидином образуется 1-метил-4-(пирролидинил-1)-Δ³-пиперидин, при взаимодействии которого с метилвинилкетонem получен 2-метил-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроизохинолон-6 ³²⁸.



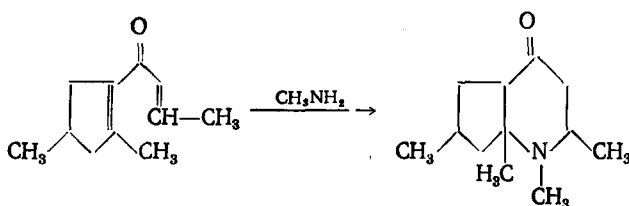
Для синтеза 2-метил-1,2,3,4,6,7,8,8a-октагидроизохинолона-6 использована реакция конденсации 1-метил-3-карбэтоксипиперидона-4 с метилвинилкетонem ³²⁹.



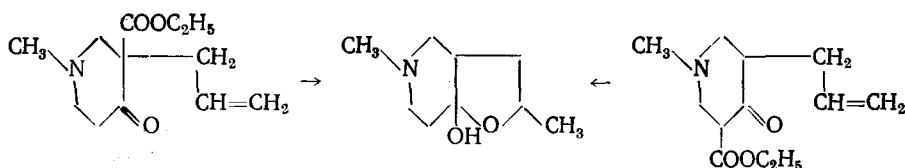
1,3-Диметил-5-(γ-карбэтокси-β-оксопропил)пиперидон-4, который получен из 1,5-диметил-4-(пирролидинил-1)-Δ³-пиперидина путем циклизации под влиянием *трет*-бутилата калия и последующего декарбоксилирования продукта конденсации был превращен в 2,4-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-2-пириндион-6 ³⁷.



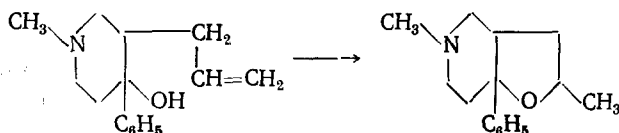
Дивинилкетон-пропенил-2,4-диметил- Δ^1 -циклопентилкетон при взаимодействии с метиламином превращается в 1,2,6,7а-тетраметилпергидро-1-пириндин-4³²⁶.



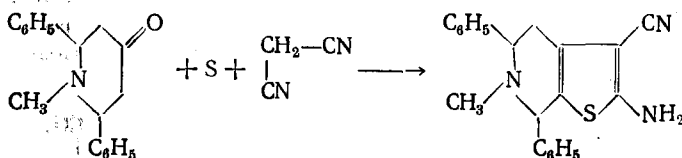
При нагревании 1-метил-3-аллил-3-карбэтоксипиперидона-4, а также 1-метил-3-аллил-5-карбэтоксипиперидона-4 с 20%-ной соляной кислотой образуется 2,5-диметил-7а-оксипергидрофуру[3,2-с]пиридин. Предполагается, что одновременно с удалением карбэтоксильной группы гидратируется двойная связь аллильного радикала, а затем происходит образование гемиацетала^{100, 101}.



В аналогичных условиях из 1-метил-3-аллил-4-фенилпиперидола-4 получен 2,5-диметил-6а-фенилпергидрофуру[3,2-с]пиридин¹⁰⁰.



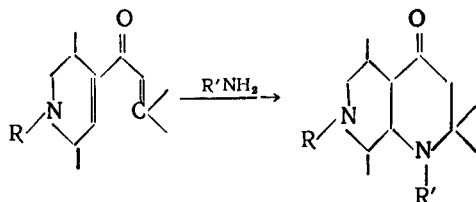
Осуществлена конденсация 1-метил-2,6-дифенилпиперидона-4 с нитрилом малоновой кислоты в присутствии серы. Получен 2-амино-3-циан-6-метил-5,7-дифенил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин, который был использован в синтезе конденсированной системы пиридотиенопиримидина³³⁰.



При аналогичной конденсации 1-(β -оксиэтил)пиперидона-4 с этиловым эфиром циануксусной кислоты и серой получен 3-карбэтокси-6-(β -оксиэтил)-2-амино-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин³³¹.

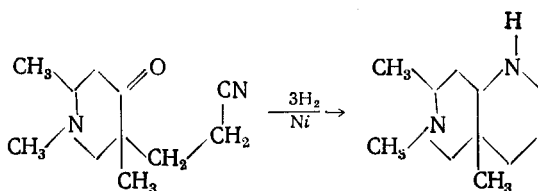
Синтез полностью или частично гидрированных нафтиридинов. Винил-(Δ^3 -пиперидин-4-ил)кетоны, замещенные в азотсодержащем цикле и в β -положении винильной группы, которые получают из γ -пиперидонов через 4-этинилпиперидолы-4³³² или 4-винилэтинилпиперидолы-4³³³, при взаимодействии с первичными аминами превращаются в замещен-

ные пергидро-1,7-нафтиридины.

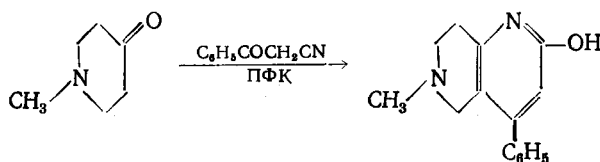


Эти же дивинилкетоны использованы в синтезах конденсированных систем пиперидина с тиопираном (взаимодействие с сероводородом), пиперидина с пираном (взаимодействие с водой)^{334, 335}.

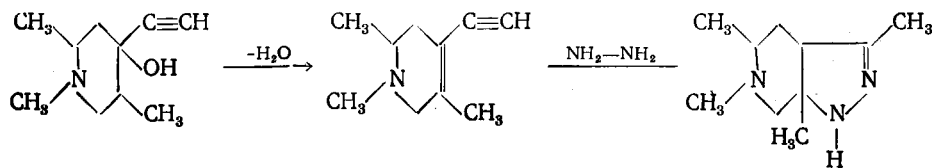
При каталитическом гидрировании 1,2,5-триметил-5-(β-цианэтил)пиперидона-4 выделен 4а,6,7-триметилдекагидро[1,6]нафтиридин³².



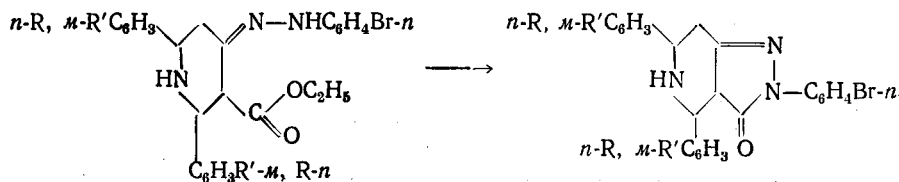
В результате конденсации в присутствии полифосфорной кислоты 1-метилпиперидона-4 с бензоилацетонитрилом получен 2-окси-6-метил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридин³³⁶.



Синтез конденсированной системы пиперидина и пиразола. При взаимодействии продукта дегидратации 1,2,5-триметил-4-этинилпиперидола-4 с гидразингидратом образуется 2а,4,5,7-тетраметил-2а,3,4,5,6,6а-гексагидропиразолино[5,4-с]пиридин³³⁷.

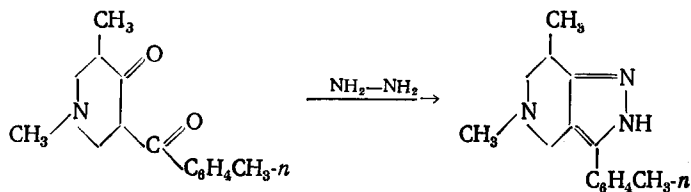


В результате внутримолекулярной конденсации *n*-бромфенилгидразона 3-карбэтокси-2,6-ди(*m*-метокси-*n*-оксифенил)пиперидона-4 образуется соответствующий 2,4,6-триарил-3-оксо-3,3а,4,5,6,7-гексагидропиразоло[4,3-с]пиридин³³⁸.



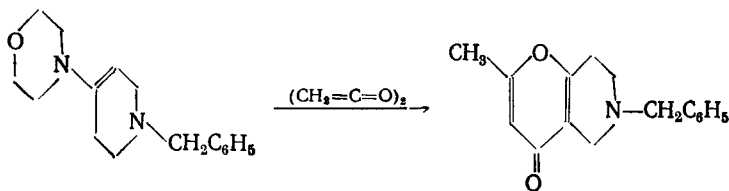
Синтезы аналогичных конденсированных систем описаны в работах ^{339, 340}.

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

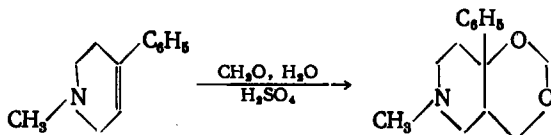


Аналогичный тетрагидропиразолопиридин получен при конденсации 1-ацетил-3-карбэтоксипиперидона-4 с фенилгидразином ³⁰⁷.

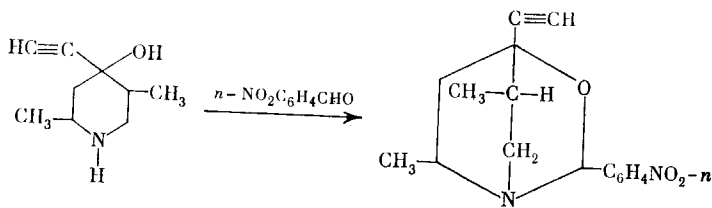
Енамин 1-бензил-4-морфолино- Δ^3 -пиперидин (получен из 1-бензилпиперидона-4) при конденсации с diketеном превращается в 2-метил-6-бензил-5,6,7,8-тетрагидро-6-азахромон ³⁴².



Из продукта дегидратации 1-метил-4-фенилпиперида-4 (получен из 1-метилпиперидона-4) по реакции Принса получен 6-метил-8 α -фенил-4 α ,5,6,7,8,8 α -гексагидропиридо[4,5 α]-1,3-диоксан ³⁴³.

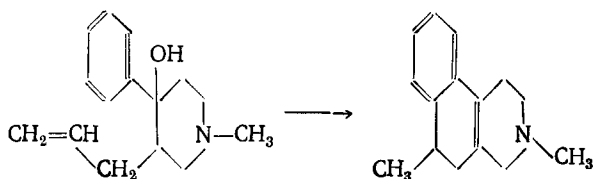


Из γ -изомера 2,5-диметил-4-этинилпиперида-4 (аксиальная оксигруппа) и *n*-нитробензальдегида получен 4,7-диметил-6-этинил-2-*n*-нитрофенил-1-окса-3-азабицикло[2,2,2]октан ³⁴⁴.

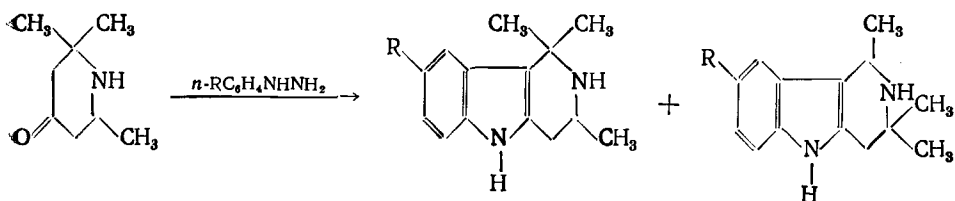


Синтез трициклических гетероциклов. 1-Метил-3-аллил-4-фенилпиперидол-4, полученный из соответствующего γ -пиперидона, при нагревании с 20%-ной соляной кислотой превращается в 2,9-диметил-1,2,3,4,9,10-

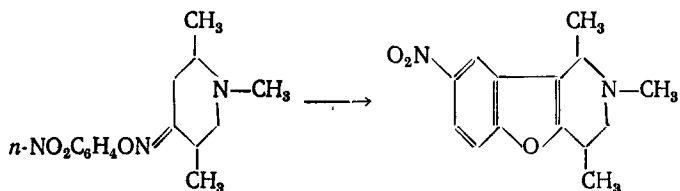
гексагидро-2-азафенантрен¹⁰⁰.



Изучена циклизация по Фишеру арилгидразонов некоторых γ-пиперидонов. В частности, на примере арилгидразона 2,2,6-триметилпиперидона-4 установлено образование 2,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболина и его изомера по положению заместителей в азотсодержащем шестичленном цикле. Аналогичные синтезы описаны в работе³⁴⁵.

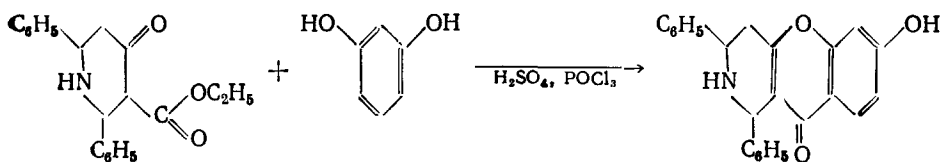


Осуществлена циклизация *n*-нитрофенилового эфира оксима 1,2,5-триметилпиперидона-4 в 1,2,4-триметил-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидробензофуру[3,2-*c*]пиридин³⁴⁶.



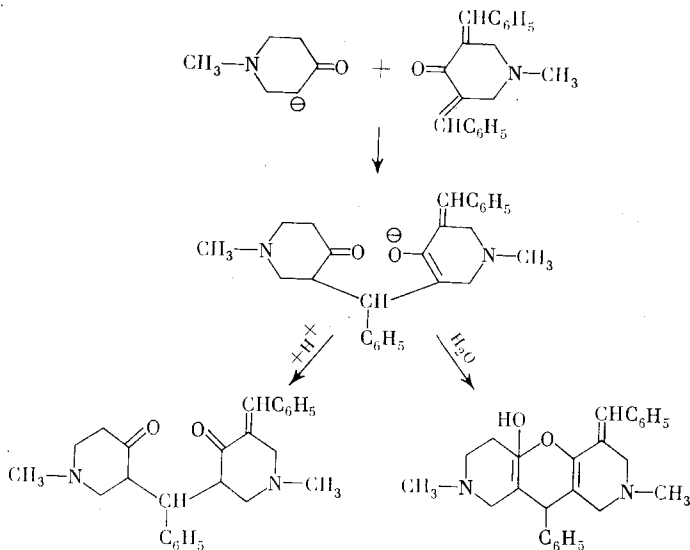
При конденсации *орто* (*пара*)-нитрофениловых эфиров оксимов 1,3-диалкилпиперидонов-4 в этаноле в присутствии хлористого водорода получены 2,4-диалкил-4а-этокси-1,2,3,4,4а,9b-гексагидро-6(8)-нитробензофуру[3,2-*c*]пиридин³⁴⁷.

Конденсированная система частично гидрированного пиридина и бензпирана получена при взаимодействии 2,6-дифенил-3-карбэтоксипиперидона-4 с резорцином³⁴⁸.

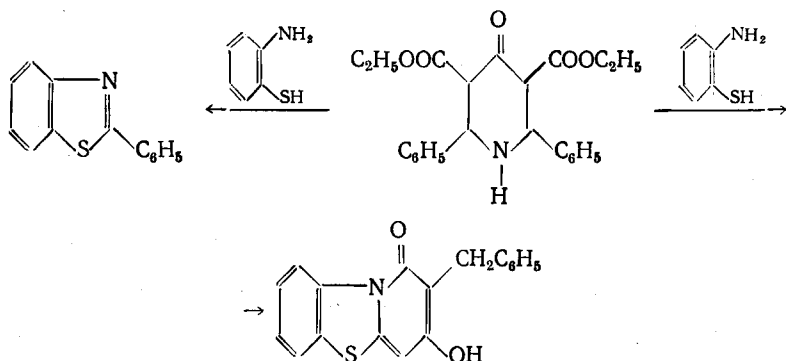


Аналогично замещенные в дегидропиперидиновом и бензольном циклах 5-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-[1]бензпирано[3,4-*c*]пиридины описаны в патентах^{349, 350}.

Сложная смесь веществ образуется при взаимодействии γ -пиперидонов с ароматическими альдегидами в присутствии оснований. При конденсации 1-метилпиперидона-4 с бензальдегидом, кроме 1-метил-3,5-дибензилиденпиперидона-4⁸⁰, образуются также 1-метил-3-бензилиден-5-[α -(1'-метил-4'-оксопиперидил-3')бензил]пиперидон-4 и 2,7-диметил-4-бензилиден-9-фенил-10 α -окси-2,7-диаза-10-окса-9Н-1,2,3,4,5,6,7,8 α ,10 α -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^{351, 352}.

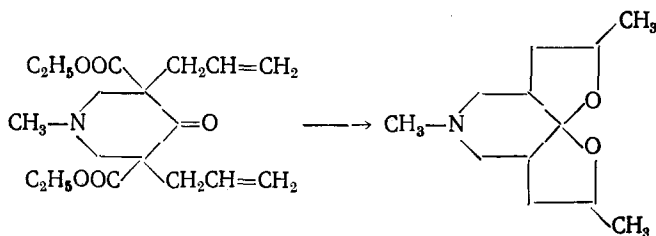


При взаимодействии в кипящем ксилоле *o*-аминотиофенола с 2,6-дифенил-3,5-дикарбэтоксипиперидоном-4 выделены 2-фенилбензтиазол и 3-окси-2-бензил-1-оксо-1Н-бензо[*d*]пиридо[2,1-*b*]тиазол³⁵³. При их образовании происходит расщепление пиперидинового кольца, механизм которого пока не выяснен.

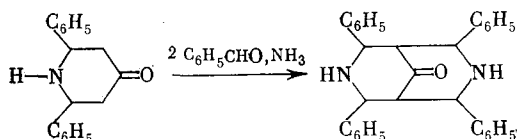


Гидролиз диэтилового эфира 1-метил-3,5-диаллил-4-оксо-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты, а затем ее декарбоксилирование сопровождается гидратацией аллильных группировок и образованием ацетального производного 1,5',5''-триметил-бис-(тетрагидрофурано)-3',2':3,4;

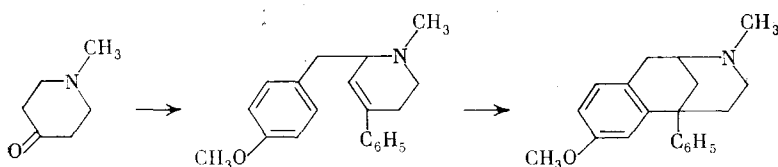
2'',3'' : 4,5-пиперидина ³⁵⁴.



Синтез биспидинов. Из 2,6-дифенилпиперидона-4, бензальдегида и аммиака образуется 2,4,6,8-тетрафенил-9-кетобиспидин ³⁵⁵. Биспидины получены также при конденсации γ -пиперидонов с формальдегидом и метиламином ^{356, 357}.



Путем последовательных превращений (фениллитиевый синтез, гидратация, образование соли с *n*-метоксибензилхлоридом и ее внутримолекулярная перегруппировка по Стивенсу) из 1-метилпиперидона-4 получен 1-метил-4-фенил-2-*n*-метоксибензил- Δ^3 -пиперидин, который по способу Грeve превращен в замещенный бензоморфан ³⁵⁸.

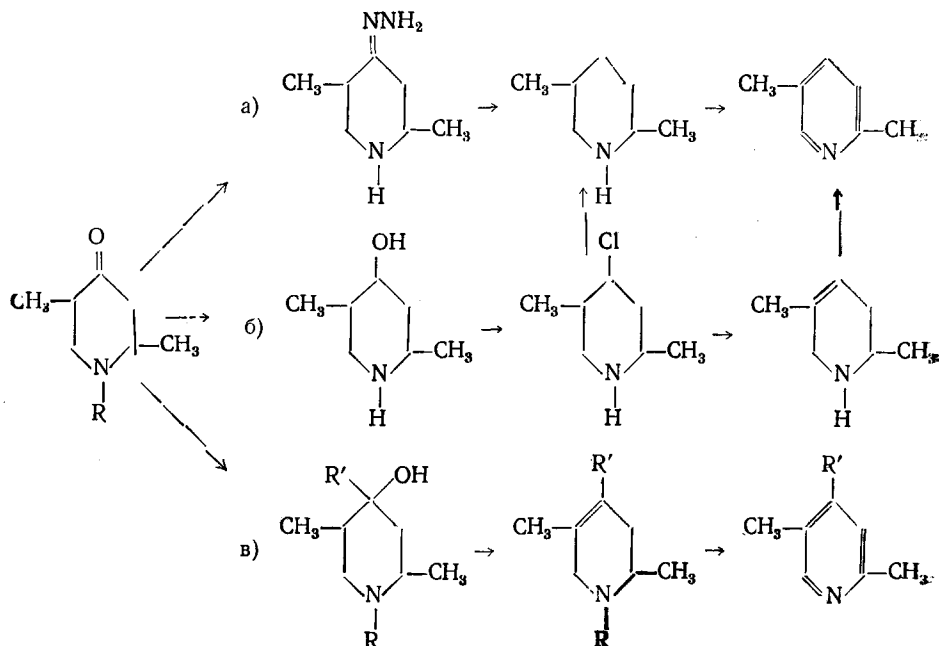


Аналогичный синтез осуществлен, исходя из 1,3-диметилпиперидона-4 ³⁵⁹. При обработке 1-метил-2-бензилпиперидона-4 48%-ной бромистоводородной кислотой выделен 2-метил-5-окси-6,7-бензоморфан ³⁶⁰.

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

Pd, 300—400°)³⁶¹. Разработан способ дегидрирования пиперидиновых оснований до пиридиновых с помощью N-окиси пиридина³⁶².

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-16³⁶³; 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%^{23, 24, 363}; в) превращение γ -пиперидонов во вторичные, а также третичные пиперидолы, дегидратация их с последующим дегидрированием и N-деалкилированием образующихся при этом пиперидинов^{144—146, 202, 203, 364—368}.

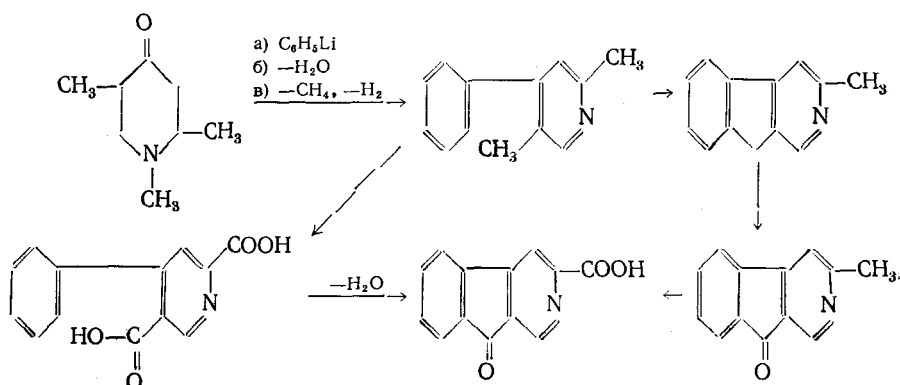


Путем использования этих методов синтеза только из одного 1,2,5-триметилпиперидона-4 было получено более 150 индивидуальных пиридиновых оснований различного строения^{34, 144—146, 156—158, 202, 237, 269, 363—366, 369—389}.

γ -Пиперидоны стали важными исходными веществами в синтезах индивидуальных, замещенных пиридиновых оснований заданного строения. При изучении гидрирования γ -арил- и γ -алкарилпиперидинов, 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 -алкарилпиперидины образуются с выходом соответственно до 99, 93 и 40%. Если гидрирование проводить в спирте, то одновременно происходит и N-алкилирование^{390—393}.

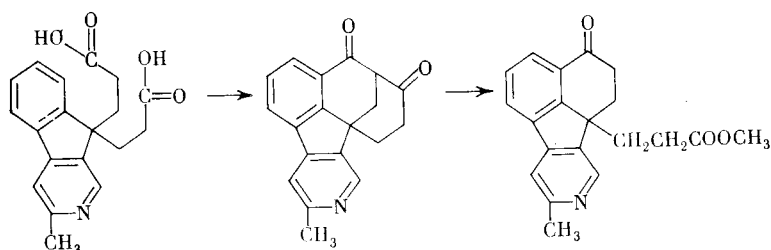
Особенность строения ряда пиридиновых оснований, полученных на основе 1,2,5-триметилпиперидона-4, заключается в том, что у них в β-положении имеется метильная группа, а в γ-положении — арильный или алкарильный радикал. Эти особенности были использованы для синтеза из таких пиридиновых оснований конденсированных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

Из β-метил-γ-арилпиридинов по такому способу образуются 2-азафлуорены, а из β-метил-α,γ-диарилпиридинов — 2 аза- и 4-азафлуорены³⁹⁴. Примером таких синтезов является получение из 2,5-диметил-4-фенилпиридина 3-метил-2-азафлуоренона и 2-азафлуоренон-3-карбоновой кислоты^{373, 395}. Аналогично получена 2-азафлуоренон-4-карбоновая кислота²⁰³.

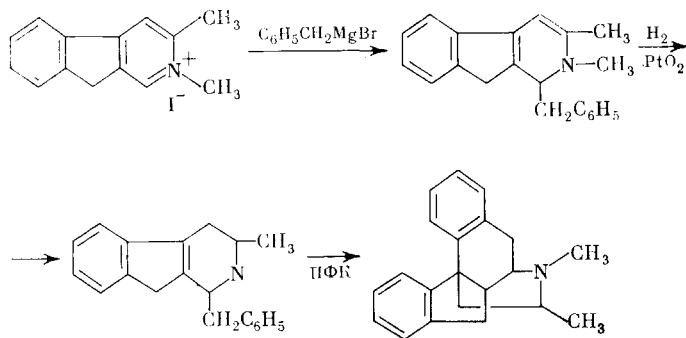


В синтезах 2-азафлуоренов использованы также 2,5-диметил-4-арилпиридины с различными алкильными заместителями в бензольном кольце^{168, 374}. При дегидроциклизации 3-метил-2,4,6-трифенилпиридина (получен из 1,3-диметил-2,6-дифенилпиперидона-4) образуется 1,3-дифенил-2-азафлуорен и 1,3-дифенил-4-азафлуорен. Первый получен также при дегидроциклизации 2,6-дифенил-4-о-толилпиридина¹⁷⁶. 3-Метил-2-азафлуоренон использован в синтезах ряда 3-метил-9-арил(алкарил)-2-азафлуоренолов и их эфиров³⁹⁶. 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 друга³⁹⁷. 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 аминами³⁹⁸. Устойчивой структурой 9-ацил(ароил)-производных 2-азафлуоренов является енольная форма, стабилизация которой обусловлена взаимодействием кислого енольного водорода с азотом пиридинового кольца^{399, 400}. При восстановлении 3-метил-2-азафлуорена натрием в спирте выделены два изомера 2-метил-5Н-индано[2,1-с]пиперидина⁴⁰¹, строение которых рассмотрено в работах^{402, 403}. 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^{404, 405}.

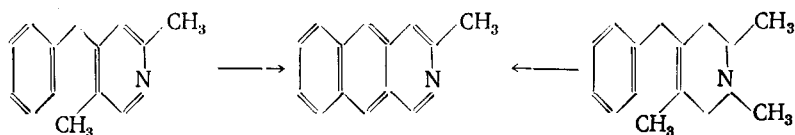
вием полифосфорной кислоты. Из этого соединения при обработке его метанолом и серной кислотой образуется 9-метил-6а-(2-карбметокси-этил)-4-оксо-8-аза-4,5,6,6а-тетрагидрофлуорантен⁴⁰⁷.



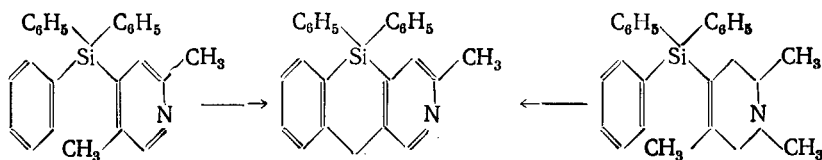
Из иодметилата 3-метил-2-азафлуорена путем последовательных превращений получен аналог морфина — 2,3-диметил-6,7-бензо-5,9-(индано-1',2')-2-азабицикло[3,3,1]нон-6-ен⁴⁰⁸.



Полученные из 1,2,5-триметилпиперидона-4 2,5-диметил-4-бензил (замещенный бензил) пиридины использованы в синтезе мало изученных бензо[*g*]-изохинолинов. При этом применялся тот же метод — каталитическая дегидроциклизация^{383, 385, 396, 409}.

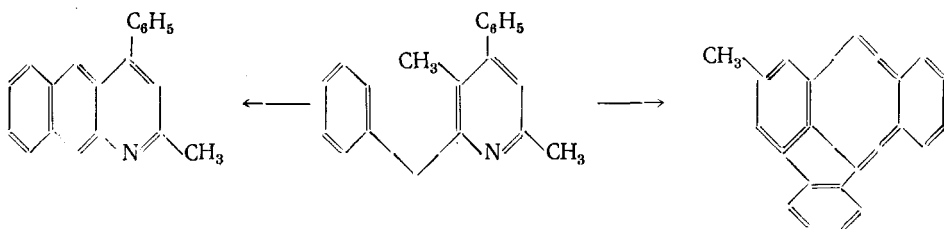


2,5-Диметил-4-трифенилсилилпиридин (его синтез осуществлен из 1,3,6-триметил-4-трифенилсилил-Δ³-пиперидина) также подвергается дегидроциклизации с образованием 2-метил-9,9-дифенил-9,10-дигидро-9-сила-3-азаантрацена⁴¹⁰.

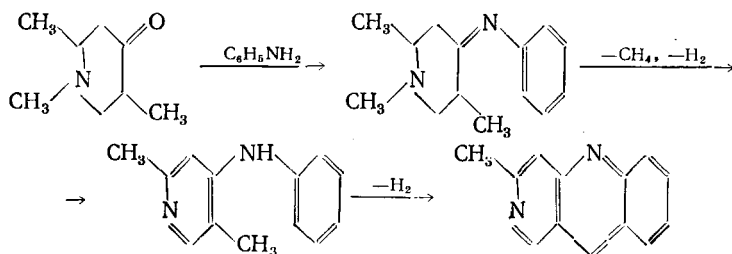


Бензо[*g*]хинолиновая структура образуется при дегидроциклизации 2,5-диметил-4-фенил-6-бензилпиридина, при этом наряду с 2-метил-4-

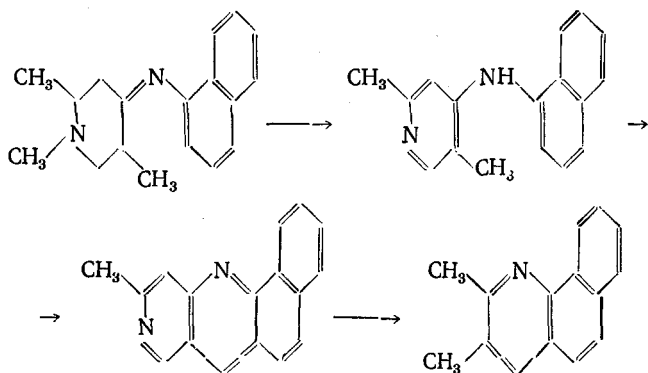
фенилбензо[*g*]хинолином получается 2-метил-3-азабензо[*l*]флуорантен³⁸⁷.



Разработано еще одно направление применения γ -пиперидонов в синтезах гетероциклических соединений — получение из них оснований Шиффа⁴¹ и их каталитические превращения. Установлено³⁶⁹, что *N*-(1,2,5-триметилпиперидилиден-4)анилин (получен из 1,2,5-триметилпиперидона-4 и анилина) на катализаторе К-12 при 470° превращается в фенил-(2,5-диметилпиридил-4)амин, из которого на том же катализаторе при 600° образуется 7-метил-2,3-бензо-1,6-нафтиридин³⁹⁵. Основание Шиффа, полученное из 1,2,5-триметил-4-аминопиперидина и бензальдегида, при 400° превращается в α , β' -лутидин³⁷⁷.

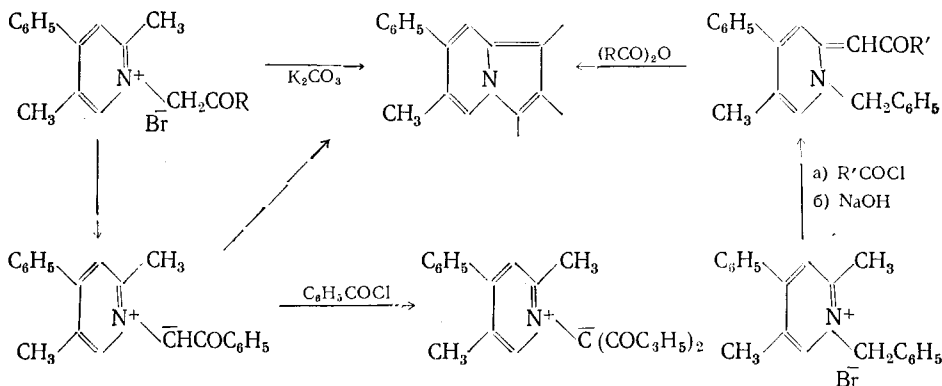


Более сложно протекают превращения в аналогичных условиях оснований Шиффа, полученных из 1,2,5-триметилпиперидона-4 и нафтиламинов. Из *N*-(1,2,5-триметилпиперидилиден-4)- α -нафтиламина получены: *N*-(2,5-диметилпиридил-4)- α -нафтиламин, 9-метилнафто-[1,2-*b*][1,6]нафтиридин и 2,3-диметил-4-азафенантрен. Последний, по-видимому, образуется в результате деструкции нафтонафтиридина⁴¹¹.

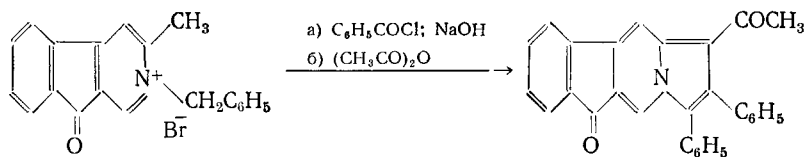


При аналогичных превращениях *N*-(1,2,5-триметилпиперидилиден-4)- β -нафтиламина выделены: *N*-(2,5-диметилпиридил-4)- β -нафтиламин, 9-метилнафто [2,1-*b*][1,6]нафтиридин и 2,3-диметил-1-азафенантрен⁴¹².

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-дигидропиридина, а также из пиридиновых илидов. При изучении последних были выделены устойчивые дибензонл-метилиды^{368, 413—415}.



Осуществлен синтез конденсированной системы индена и индолизина — 2,3-дифенил-1-ацетил-5-оксо-5H-индено [2,1-f] индолизина и других аналогов^{413, 414}.



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

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

15. И. Н. Назаров, С. Г. Мацоян, С. А. Вартамян, Ж. общей химии, 23, 1990 (1953).
16. И. Н. Назаров, С. А. Вартамян, С. Г. Мацоян, Там же, 28, 2757 (1958).
17. С. К. Пиренян, Ф. С. Қимонян, С. А. Вартамян, 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. Ziriakus, Tetrahedron, 28, 2863 (1972).
31. L. Orthner, App., 456, 225 (1927).
32. И. Н. Назаров, С. Г. Мацоян, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, 1952, 1069.
33. И. Н. Азербайев, М. Е. Ескаиров, Е. М. Ниетбаев, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1974, № 1, 81.
34. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Дхарвар Пхальгумани, Химия гетероцикл. соед., 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 гетероцикл. соед., 1969, 945.
38. P. W. Neber, A. Burgard, W. Thier, App., 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. Добрынин, 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 гетероцикл. соед., 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. Вартамян, Р. А. Куроян, Н. А. Куроян, в сб. Синтезы гетероцикл. соед., Ереван, вып. 10, 1975, стр. 74.
53. С. А. Вартамян, 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. Ш. 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. Portoghese, J. Med. Chem., 16, 203 (1973).
61. S. M. McElvain, R. S. Berger, J. Am. Chem. Soc., 77, 2848 (1955).
62. И. Н. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, Б. Д. Абишоров, Химия гетероцикл. соед., 1968, 1053.
63. И. Н. Азербайев, К. С. Серикбаев, К. Б. Ержанов, Ю. Г. Босяков, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1972, № 5, 47.
64. И. Н. Азербайев, С. Д. Джайлауов, Ю. Г. Босяков, К. Б. Ержанов, К. С. Серикбаев, Н. Н. Алексеева, Там же, 1973, № 1, 51.
65. L. Orthner, App., 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. Harper, S. E. Fullerton, J. Med. Pharmac. Chem., 4, 297 (1961).
70. Яп. пат. 26100 (1970); РМХим., 1971, 16H246.
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 гетероцикл. соед., 1973, 1224.
76. С. А. Вартанян, А. О. Тосунян, В сб. Синтезы гетероцикл. соед., Ереван, вып. 10, 1975, стр. 66.
77. А. О. Тосунян, Н. Р. Багдасарян, В. Н. Мадакян, С. А. Вартанян, IV Всесоюз. 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. Greeff, Rev. Chim. (R. S. R.), 21, 75 (1970).
84. N. Barbulescu, C. Bornaz, C. Greeff, 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. Никифорова, Химия гетероцикл. соед., 1968, 268.
90. Е. Т. Головин, Б. М. Глухов, Л. С. Боцман, 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. Бушинева, К. Х. Токмурзин, И. С. Чанышева, Химия гетероцикл. соед., 1972, 12.
95. А. Ш. Шарифканов, Н. А. Бушинева, И. С. Чанышева, К. Х. Токмурзин, У. Убебаев, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1974, № 3, 49.
96. А. Ш. Шарифканов, Н. А. Бушинева, К. Х. Токмурзин, Химия гетероцикл. 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 аминокислотные 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. 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 гетероцикл. соед., 1965, 850.
147. A. F. Casy, A. H. Beckett, M. A. Jorio, H. Z. Youssett, Tetrahedron, 21, 3387 (1965).
148. Н. С. Простаков, В. Г. Плешаков, В. П. Зволинский, Дхарвар Пхальгумани, Химия гетероцикл. соед., сб. 1, 1967, 206.
149. Б. А. Арбузов, Г. Г. Бутенко, А. Н. Верецагин, 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 гетероцикл. соед., 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 гетероцикл. соед., 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. Бушинева, 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. Варганян, А. С. Нораян, В. Н. Жамагорян, Армян. хим., ж., 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. Обычный, Л. А. Гайворонская, Л. М. Кириллова, В. П. Зволинский, Химия гетероцикл. соед., 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-Monet, 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 гетероцикл. соед., 1975, 1112.
177. С. А. Grob, P. Brenneisen, Helv. Chim. Acta, 41, 1184 (1958).
178. Н. С. Простаков, В. Г. Плешаков, Химия гетероцикл. соед., 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. Австрал. 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. Бушинева, Ш. Шаяхметов, Химия гетероцикл. соед., 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. Азербай, В. Г. Плешаков, 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. Алимжанова, 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 гетероцикл. соед., 1973, 50.
197. P. S. Portoghesi, Z. S. D. Goma, 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. Ягдовская, 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 гетероцикл. соед., 1965, 738.
203. Н. С. Простаков, О. И. Сорокин, А. Я. Исмаилов, Там же, 1967, 674.
204. M. Ferles, J. Pliml, 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. Азербай, 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, В. А. Руденко, Там же, 1949, 493.
211. P. Da Re, Farmaco Ed. Sci., 12, 34 (1957).
212. И. Н. Назаров, И. А. Мохир, 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. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1967, № 2, 79.
218. И. Н. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Вестник АН КазССР, 1967, № 3, 42.
219. И. Н. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, М. Басымбеков, К. И. Ержанов, Там же, 1967, № 4, 39.
220. И. Н. Азербайев, Т. Садыков, К. Б. Ержанов, Т. Г. Сарбаев, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1968, № 6, 74.
221. И. Н. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, С. Е. Кожирова, А. А. Краснов, Химия гетероцикл. соед., 1969, 526.
222. А. Ш. Шарифканов, К. Х. Токмурзин, Р. Б. Атишбарова, Там же, 1969, 746.
223. И. Н. Азербайев, С. Е. Кожирова, М. Ескаиров, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1969, № 3, 79.
224. И. Н. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, С. Е. Кожирова, Вестник АН КазССР, 1969, № 5, 66.
225. N. Barbulescu, C. Boznaz, C. Greff, Rev. Chim. (RSR), 21, № 6, 323 (1970).
226. И. Н. Азербайев, Ж. Ж. Куцаинова, 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. Азербайев, П. С. Ибраиов, Д. М. Манатауов, 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. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, С. Е. Кожирова, К. Б. Ержанов, М. Ескаиров, в сб. Химия ацетилена, «Наука», М., 1972, стр. 163.
232. И. Н. Азербайев, 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. Азербайев, М. Е. Ескаиров, Ш. Самбетов, Е. Н. Ниетабиев, в сб. Химия и хим. технол., Алма-Ата, вып. 12, 1971, стр. 47.
236. И. Н. Азербайев, М. Е. Ескаиров, Ш. Самбетов, А. М. Куатбеков, Химия ацетилена и технология карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 139.
237. Н. С. Простаков, Т. Холдарова, В. Г. Плешаков, С. Я. Говор, В. П. Шалимов, Химия гетероцикл. соед., 1973, 349.
238. И. Н. Азербайев, К. Б. Ержанов, Ю. Г. Босяков, Там же, 1971, 623.
239. И. Н. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Там же, 1968, 121.
240. И. Н. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, Н. А. Гоголь, К. Б. Ержанов, Там же, 1968, 489.
241. И. Н. Азербайев, 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. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Ж. Ж. Куцаинова, Ф. Т. Садыкова, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1968, № 3, 60.
245. И. Н. Азербайев, П. С. Ибраиов, Ш. Е. Исмаилова, Химия гетероцикл. соед., 1970, 631.
246. И. Н. Азербайев, П. С. Ибраиов, Ш. Е. Исмаилова, Там же, 1970, 1652.
247. И. Н. Азербайев, Ю. Г. Босяков, К. Б. Ержанов, Химия ацетилена и технология карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 43.
248. И. Н. Азербайев, Ж. Ж. Куцаинова, К. Б. Ержанов, А. И. Ержанов, Там же, 1972, стр. 62.
249. И. Н. Азербайев, Т. Садыков, К. Б. Ержанов, Там же, 1972, стр. 72.
250. И. Н. Азербайев, П. С. Ибраиов, Д. М. Манатауов, М. Е. Ескаиров, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1970, № 6, 54.
251. И. Н. Азербайев, М. Е. Ескаиров, А. М. Куатбеков, Химия ацетилена и технология 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. Мохир, Г. С. Гусакова, Там же, 29, 2292 (1959).
254. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, И. А. Мохир, 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. Мохир, 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 гетероцикл. соед., 1968, 1044.
262. И. Н. Азербайев, Ж. М. Курмангазиев, А. Н. Нургалиева, Ф. Х. Хаирова, У. Ш. Шункаров, Т. А. Ягудеев, И. Д. Леонов, Т. Г. Сарбаев, Химия ацетилена и технология карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 131.
263. И. Н. Азербайев, М. Е. Ескаиров, А. М. Куатбеков, Ш. Самбетов, Там же, стр. 136.
264. И. Н. Азербайев, Ш. Самбетов, М. Е. Ескаиров, Там же, стр. 175.
265. И. Н. Назаров, Г. А. Швехгеймер, Изв. АН СССР, ОХН, 1956, 199.
266. И. Н. Азербайев, М. Е. Ескаиров, А. М. Куатбеков, Изв. АН КазССР, сер. хим., 1971, № 2, 68.
267. И. Н. Азербайев, П. С. Ибранов, Д. М. Манатауов, М. Е. Ескаиров, Химия ацетилена и технология карбида кальция, «Казахстан», Алма-Ата, 1972, стр. 57.
268. И. Н. Азербайев, К. Калитов, К. Б. Ержанов, Там же, стр. 35.
269. Н. С. Простаков, А. В. Варламов, Химия гетероцикл. 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. Мохир, В. Ф. Кучеров, Изв. АН СССР, ОХН, 1961, 843.
275. Б. В. Унковский, Н. П. Шулаев, Ю. Ф. Малина, О. Д. Саралидзе, Химия гетероцикл. 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. Parulker, Canad. J. Chem., 47, 3623 (1969).
288. A. J. Jones, A. F. Casy, K. M. J. McLane, Там же, 51, 1782 (1973).
289. A. F. Casy, J. Med. Chem., 11, 188 (1968).
290. K. H. Bell, P. S. Portoghese, Там же, 16, 589 (1973).
291. P. S. Portoghese, D. L. Larson, J. Pharm. Sci., 57, 711 (1968).
292. D. L. Larson, P. S. Portoghese, 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. McLane, J. Pharm. 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. Мохир, 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. Шейнкер, Ж. структ. химии, 11, 640 (1970).
302. P. S. Portoghese, J. Pharm. Sci., 55, 865 (1966).
303. A. J. Jones, C. P. Beeman, A. F. Casy, K. M. J. McLane, 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. McLane, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1972, 334.
306. A. J. Jones, A. F. Casy, K. M. J. McLane, 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. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, М. Б. Басымбеков, Химия гетероцикл. соед., 1968, 833.
315. И. Н. Азербайев, Ф. Т. Садыкова, К. Б. Ержанов, Вестн. АН КазССР, 1971, № 2, 44.

316. И. Н. Азербайев, Ф. Т. Садыкова, К. Б. Ержанов, 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. Варганян, 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. Kametani, F. Saton, 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. Кадзуо, 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. Мурзагулова, в сб. Доклады IV Всесоюз. конф. по химии ацетилена, Алма-Ата, 1, 1972, стр. 478.
328. D. Perelman, S. Sicsic, 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. Варганян, Ш. Л. Шагбатын, Ж. общей химии, 33, 3493 (1963).
333. С. А. Варганян, Ш. Л. Шагбатын, Химия гетероцикл. соед., 1966, 427.
334. С. А. Варганян, Г. А. Чухаджян, Изв. АН АрмССР, хим. науки, 12, 179 (1959).
335. С. А. Варганян, В сб. Химия ацетилена, «Наука», М., 1972, стр. 153.
336. Пат. США 3555034 (1971); РЖХим., 1971, 18Н437П.
337. Т. Мырзабеков, И. Н. Азербайев, 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. Cattanch, 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. Зиминая, 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, «Зинатне», Рига, 1971, стр. 195.
368. Н. С. Простаков, О. Б. Бакибаев, 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 Пхальгумани, 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. Н. 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 Пхальгумани, 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. Н. Черенкова, Там же, 1971, 1398.
398. Н. С. Простаков, В. Г. Плешаков, Т. С. Сейтеметов, 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, Тирио 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. Плешаков, Т. Холдарова, В. П. Зволинский, Там же, 1972, 378.
412. Н. С. Простаков, В. Г. Плешаков, 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 Опасо Карраско, Там же, 1976, 506.