

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ АЛКАЛОИДА РЕЗЕРПИНА

С. Г. Агбалин

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|------|
| I. Введение | 1175 |
| II. Влияние структурных изменений в молекуле резерпина на его биологическую активность | 1176 |
| III. Производные йохимбина | 1178 |
| IV. Производные β -карболина | 1181 |
| V. Производные триптамина | 1185 |
| VI. Производные изохинолина | 1186 |
| VII. Производные циклогексанола | 1187 |
| VIII. Производные триметоксибензойной кислоты | 1189 |

I. ВВЕДЕНИЕ

Для большинства терапевтически ценных алкалоидов найдены синтетические заменители, содержащие структурные элементы исходных веществ. Эти соединения по своему строению более просты и синтез их осуществляется в широких масштабах. Достаточно напомнить, что в настоящее время синтетические противомалярийные (акрихин, бигумаль), обезболивающие (промедол), местноанестезирующие (новокайн) и многие другие синтетические лекарственные препараты часто превосходят по своим качествам природные и охотнее применяются в медицинской практике.

В 1952 г. Мюллер, Шлittлер и Байн¹ выделили из растения *Rauwolfia Serpentina* резерпин (I), седативно и гипотенсивно действующий индольный алкалоид.

Необычайная активность резерпина и возможность широкого его применения в медицине^{2,3} для лечения гипертонии и психических заболеваний вызвали к нему большой интерес. В 1954 г. было установлено его строение⁴, а в 1956 г. Вудворд с сотрудниками⁵ осуществили полный синтез резерпина.

Начиная с 1954 г. были предприняты исследования по изучению связи между строением резерпина и его фармакологическим действием. Частично этот вопрос затронут, в объеме имеющихся к тому времени данных, в обзорной статье Яхонтова⁶, посвященной алкалоидам рauвольфии.

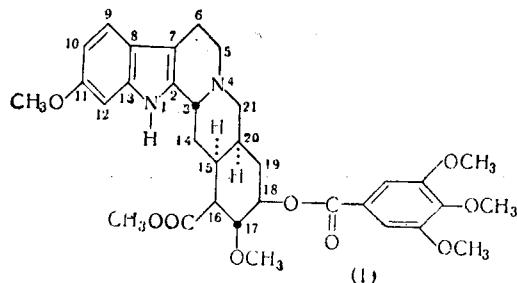
Сейчас проделана значительная работа по изысканию простых аналогов резерпина. Исследования в области синтеза заменителей резерпина в основном направлены на получение производных йохимбина, β -карболина, индола, изохинолина, циклогексанола и триметоксибензойной кислоты, которые представляют собою как бы «обломки» молекулы резерпина.

В этой статье сделана попытка обобщения имеющихся в литературе данных по синтезу простых аналогов резерпина.

II. ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЛЕКУЛЕ РЕЗЕРПИНА НА ЕГО БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Фармакологическое изучение алкалоидов раувольфии привело к открытию интересного типа действия на центральную нервную систему, которое сейчас обычно называют «резерпиноподобным». Оно слагается из сочетания седативного (успокаивающего) и гипотенсивного эффектов.

Резерпин — очень сложно построенный алкалоид, имеющий в своей молекуле 6 асимметрических атомов углерода. На основе данных конформационного анализа установлена его сложная стереохимическая формула (I).

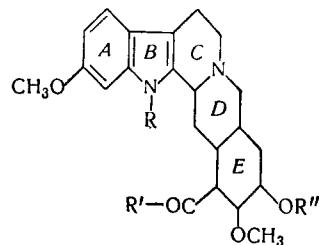


Биологические свойства резерпина зависят от стерических факторов, доказательством чего является неактивность его стереоизомера, 3-изо-резерпина⁷. Характерное для резерпина действие может изменяться также в зависимости от незначительных структурных изменений в его молекуле. Так, гипотенсивные свойства резерпина теряются, когда его гидролизуют до метилрезерпата (II) и триметоксибензойной кислоты⁸.

Чаттерджи и Талапатра^{9, 10} полагали, что причиной биологического действия резерпина является аддитивный эффект всех заместителей в кольце. Это же наблюдение сделали Губнер, Лукеш, Мак-Филлами и Трокселл¹¹. Для установления влияния различных изменений в структуре резерпина на его свойства Губнер¹² алкилировал индольный азот резерпина, а также получил соответствующий резерпину амид (V).

Метилрезерпат (II) в форме N-K-производного подвергался алкилированию йодистым метилом и бромистым аллилом в жидким аммиаке. Полученные N-алкилрезерпаты были затем этерифицированы хлорангидридом 3,4,5- trimетоксибензойной кислоты (III) — (IV).

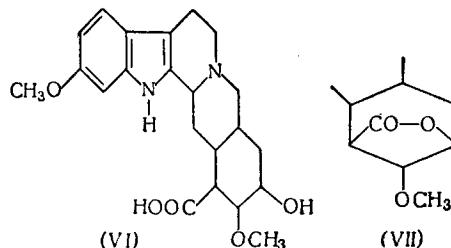
При действии избытка амида натрия на резерпин в жидким аммиаке происходит аммонолиз обеих эфирных связей. Реэтерификация резерпамида хлорангидридом 3,4,5- trimетоксибензойной кислоты дает амид, соответствующий резерпину (V):



где для (II) $R=H$, $R'=OCH_3$, $R''=H$; (III) $R=CH_3$, $R'=OCH_3$, $R''=OCC_6H_2(OCH_3)_3-3,4,5$; (IV) $R=CH_2-CH=CH_2$, $R'=OCH_3$, $R''=OCC_6H_2(OCH_3)_3-3,4,5$; (V) $R=H$, $R'=NH_2$, $R''=OCC_6H_2(OCH_3)_3-3,4,5$.

Фармакологические исследования этих производных резерпина показали, что они лишены седативных и гипотенсивных свойств. Фактически, II действует как антагонист резерпина.

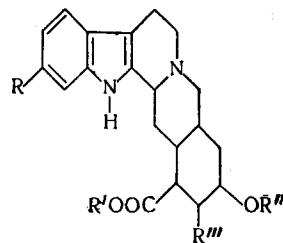
Совершенно лишены резерпиноподобной активности его четвертичная соль¹³ и продукты деградации резерпина: резерпиновая кислота (VI) и ее лактон (VII):



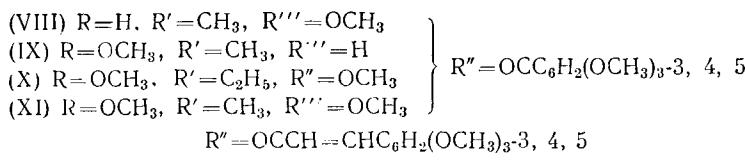
Между тем некоторые функциональные группы резерпина не имеют существенного значения для обеспечения биологической активности, присущей этому алкалоиду.

Встречающиеся в природе 11-деметоксильный аналог резерпина алкалоид десерпидин^{14,15} (VIII) и *dl*-17-деметоксирезерпидин¹⁶ (IX) обладают характерной резерпиноподобной активностью. Примечательно, что между десерпидином и резерпином в биологическом отношении нет качественных, а есть только количественные различия¹⁷. Резерпиноподобной активностью обладает также N-окись резерпина¹⁸.

Гомолог резерпина, содержащий вместо метильного радикала этильный (X), по своей активности сравним с резерпином¹⁹. К сожалению, развитие синтезов в этом направлении ограничивает относительная трудность получения соответствующих эфиров резерпиновой кислоты. Этерификация в кислых условиях усложняется легкой эпимеризацией, хорошо известной для производных резерпина, у C₃ в соответствующие неактивные изосоединения²⁰, получение эфиров через лактоны идет с неудовлетворительными выходами. Единственно надежный метод — получение эфиров через диазоалканы



где для



При замене триметоксибензоильного остатка на остаток триметокси-коричной кислоты в алкалоиде резинамине^{21, 22} (XI) не происходит изменения фармакологического действия. Поэтому, вероятно, и другие кислоты могут быть применены для ацилирования метилрезерпата с целью получения препаратов резерпиноподобного действия.

Ряд фармакологически активных производных подобного типа был получен и запатентован в США^{23–25}. Синтезированные О-метилрезерпат-О-(β-циклогептилпропионат)²³, метилрезерпат-О-ацетоацетат²⁴ и метилрезерпат-О-калилат²⁵ являются высокоэффективными гипотенсивными и седативными веществами.

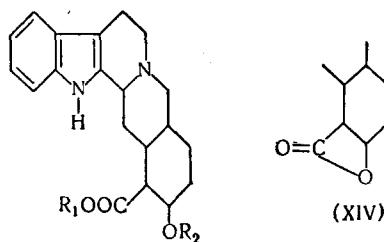
Лукеш с сотрудниками¹⁰ синтезировали более 100 эфиров метилрезерпата. У этих соединений было найдено три вида активности: резерпиноподобная, гипотенсивная с незначительным седативным эффектом и преобладающая седативная активность. В то время, как эфир 3,5-диметокси-4-карбетокси-бензойной кислоты почти эквивалентен по гипотенсивной активности резерпину, он имеет всего $\frac{1}{4}$ его седативной активности. 3-Диметиламино-бензойный эфир имеет приблизительно $\frac{1}{4}$ седативной активности резерпина с более быстрым наступлением действия и только $\frac{1}{40}$ гипогенсивной активности резерпина.

Получение этих двух соединений показывает, что характерное действие резерпина, проявляющееся в сочетании гипотенсивной и седативной активности, в значительной степени может быть разделено на два наиболее важных его компонента. Этот факт интересен тем, что доказывает возможность синтеза избирательно действующих веществ при внесении определенных изменений в химическую структуру резерпина. Это тем более важно потому, что гипотенсивные препараты, лишённые седативных свойств, весьма необходимы для клинического применения.

Изучение строения резерпина привело исследователей к выводу, что при синтезе резерпиноподобных препаратов можно опускать некоторые функциональные группы, которые не оказывают большого влияния на характерную активность исходного алкалоида, например, метоксильные группы у C_{11} и C_{17} , и изменять остаток триметоксибензойной кислоты, ацилирующей гидроксил в положении C_{18} .

III. ПРОИЗВОДНЫЕ ИОХИМБИНА

Резерпин — сложный эфир метилрезерпата (II) с 3,4,5- trimетокси- бензойной кислотой. Метилрезерпрат — спиртовая часть этого эфира, — содержит пентациклическую кольцевую систему йохимбана, имеющуюся в алкалоидах йохимбе. Необходимо отметить, что при переходе от резерпина к йохимбину (XII) характер фармакологического действия резко меняется. Разнообразные стереохимические изменения в молекуле йохимбина оказывают заметное влияние на биологическую активность этих веществ²⁶⁻³¹. Лишены резерпиноподобной активности йохимбино- вая кислота (XIII), ее амид, гидразид и лактон³² (XIV). Последний обладает сочетанием адренолитической и гипотенсивной активности, типичной для йохимбина.



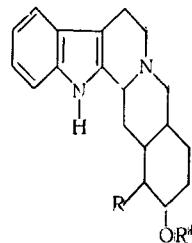
где для (XII) $R_1=CH_3$, $R_2=H$; (XIII) $R_1=H$, $R_2=H$.

Тем не менее, йохимбин был использован в качестве исходного материала для получения синтетических заменителей резерпина, поскольку его молекула составляет наибольшую часть молекулы резерпина.

Губнер и другие¹¹ сообщили о синтезе ряда сложных эфиров йохимбина и двух его стереоизомеров (XII) кориантине и α -йохимбина, полученных в качестве заменителей резерпина. Этерификация этих гидроксилсодержащих алкалоидов проведена в пиридине при комнатной температуре хлорангидридами соответствующих кислот. Авторы получили О-бензоил, анизоил, вератроил, 3,4,5-триметоксибензоилйохимбины, а также О-(3,4,5-триметоксибензоил)- α -йохимбин, О-(3,4,5-триметоксибензоил)-кориантин и О-ацетилйохимбин. Оказалось, что эти эфиры не обладают характерными для резерпина свойствами; они как и другие производные йохимбина, имеют адренолитические и гипотенсивные свойства. Некоторые из них менее токсичны, сравнительно с резерпином.

Чаттерджи и Талапатра получили триметоксибензойный и триметоксикоричный эфиры α -йохимбина³³. Оба эфира, являющиеся аналогами резерпина и резцинамина, снижают кровяное давление, но не обладают седативным действием.

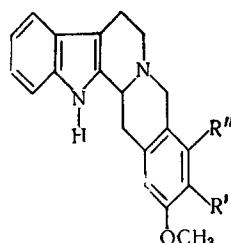
Взаимодействием хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты с йохимболом (XV) и 16-метилйохимболом (XVI) были получены сложные эфиры (XVII и XVIII)³⁴.



где для (XV) R=H, R'=H; (XVI) R=CH₃, R'=H; (XVII) R=H, R'=OCC₆H₅(OCH₃)₃-3,4,5; (XVIII) R=CH₃, R'=OCC₆H₅(OCH₃)₃-3,4,5.

Однако данных о фармакологической активности этих соединений, к сожалению, пока не имеется.

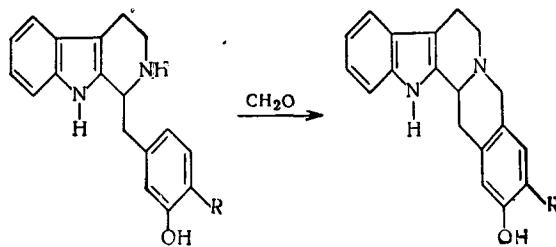
Логеманн и сотрудники³⁵ синтезировали производные йохимбина следующей общей формулы:



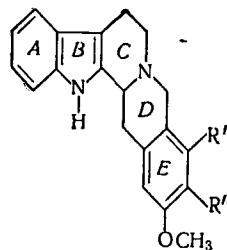
где для

| | | |
|---------|---|------------------------|
| (XIX) | R' = OH | R'' = H |
| (XX) | R' = OOCCH ₃ | |
| (XXI) | R' = OOCCH ₂ CH ₃ | |
| (XXII) | R' = OOCCH ₂ CH ₂ CH ₃ | |
| (XXIII) | R' = OOCCH ₂ C ₆ H ₅ | |
| (XXIV) | R' = OOCCH ₂ C ₆ H ₅ | R'' = OCH ₃ |

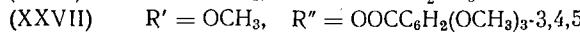
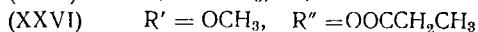
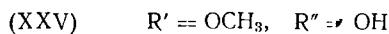
Эти соединения были синтезированы по Хану³⁶⁻³⁷, который разработал метод получения производных 15,16, 17, 18, 19, 20-гексадегидохимбана:



Оказалось, что соединение (XIX) вызывает у анестезированных собак и кроликов сильное падение артериального кровяного давления. Аналогичное действие вызывает соединение (XXI). Соединения (XXIII) и (XXIV) малоактивны. Этими же авторами³⁸ в продолжение начатых исследований было изучено влияние на фармакологическое действие полученных соединений введения кислородсодержащих групп в кольцо E. Был получен 17,19-диметокси-18-окси-15, 16, 17, 18, 19, 20-тексадегидрохимбан (XXV), — соединение, которое в кольце E содержит дополнительно одну метоксильную группу:



где для



Это соединение было получено конденсацией триптамина и 3,5-диметокси-4-оксифениллировиноградной кислоты с последующей циклизацией 1-(3,5-диметокси-4-оксибензил)-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина с формальдегидом. Из него были получены эфиры (XXVI) и (XXVII) с пропионовой и триметоксибензойной кислотами.

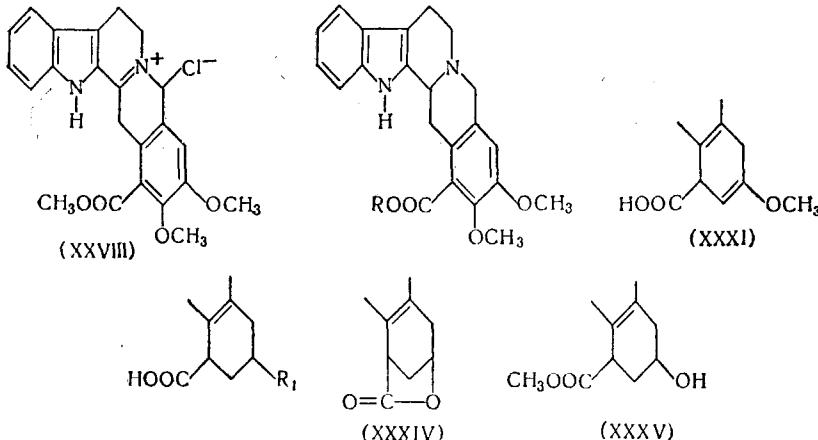
Данные фармакологических испытаний показали, что введение дополнительной метоксильной группы изменяет свойства исходных соединений; полученные препараты намного слабее своих деметоксильных аналогов, причем, триметоксибензойный эфир даже слабее пропионового эфира.

В качестве заменителей резерпина были синтезированы также соединения, имеющие заместители у 16 и 18 углеродных атомов йохимбанового скелета³⁹.

Конденсацией 2-карбометокси-3,4-диметокси-6-хлорметилфенилацетата с триптамином получен N-[2-(3-индолилэтил)]-3-оксо-5-карбометокси-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, циклизованный в присутствии хлорокиси фосфора в иенасыщенное основание (XXVIII), восстановленное платиной в метаноле в насыщенное основание (XXIX). Гидролиз (XXIX) водно-метанольным KOH дает кислоту (XXX). При восстановлении ее натрием в жидким аммиаке в присутствии изопропилового спирта происходит потеря 17-метоксильной группы и дальнейшее восстановление в эфир енола (XXXI), при гидролизе которого образуется кетокислота (XXXII), которая при восстановлении борогидридом

натрия образует оксикислоту (XXXIII). Из нее получен лактон (XXXIV), а при обработке его метилатом натрия в метаноле образуется 18-окси-16-карбометокси- Δ^{15} ⁽²⁰⁾-йохимбен (XXXV).

Данные о биологических свойствах этих соединений отсутствуют.

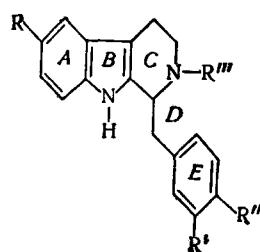


для (XXIX) $R = CH_3$; (XXX) $R = H$; (XXXII) $R_1 = O$; (XXXIII) $R_1 = \begin{cases} H \\ OH \end{cases}$

IV. ПРОИЗВОДНЫЕ β -КАРБОЛИНА

Синтез производных йохимбина достаточно многостадиен и труден. Немного проще получение производных йохимбина с раскрытым кольцом *D* и ароматическим или циклогексановым, как в резерпине, кольцом *E*. Эти соединения являются замещенными в первом положении 1, 2, 3, 4-тетрагидро- β -карболинами, для получения которых применяются реакции Бишлера — Напиральского и Пикте — Шленглера.

Логеманн и другие³⁵ синтезировали производные β -карболинов (XXXVI—XLII) по общему способу, разработанному Ханом с сотрудниками:

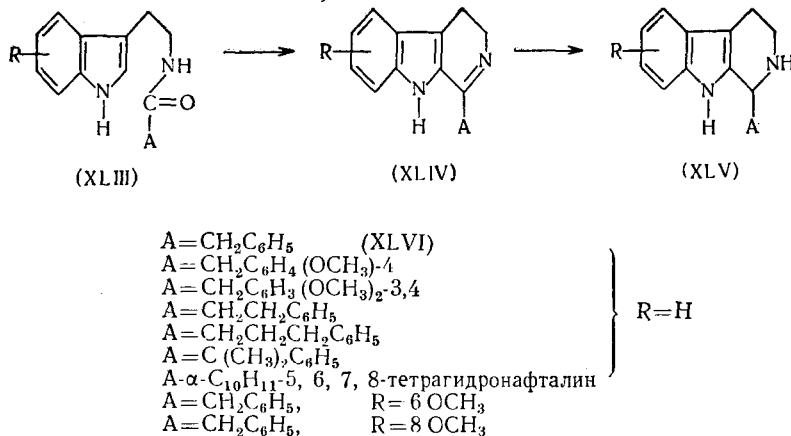


для (XXXVI) $R=R''=R'''=H$; $R'=\text{OH}$; (XXXVII) $R=R''=H$, $R'=\text{OOCC}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -3, 4, 5, $R''=\text{OCC}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -3, 4, 5; (XXXVIII) $R=R''=H$, $R'=\text{OCH}_3$, $R''=\text{OCCCH}_3$; $R''=\text{OCCH}_3$ (XL) $R=H$, $R'=\text{OCH}_3$, $R''=\text{OCCC}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -3, 4, 5; $R''=\text{OCC}_6\text{H}_2=(\text{OCH}_3)_3$ -3, 4, 5; (XLI) $R=R'=\text{OCH}_3$, $R''=\text{OH}$, (XLII) $R=R''=\text{OCH}_3$, $R''=\text{OOCC}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -3, 4, 5; $R''=\text{OCC}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -3, 4, 5.

Среди этих соединений (XXXVI), (XXXVII), (XL) и (XLII) наиболее интересны в фармакологическом отношении, но и они на анестезированных кроликах вызывают только лишь быстро проходящее снижение кровяного давления в дозе 10—20 мг/кг.

Группа чешских химиков под руководством Протива⁴⁰ ведет систематическую работу в области изыскания простых аналогов резерпина.

Ацилированием триптамина, 4-метокситриптамина и 7-метокситриптамина были синтезированы триптамиды (XLIII), циклизованные действием хлорокиси фосфора 1-аралкил-3,4-дигидроноргарманы (XLIV), которые восстанавливались натрием в этиловом спирте до 1-аралкил-1, 2, 3, 4-тетрагидроноргарманов (XLV).



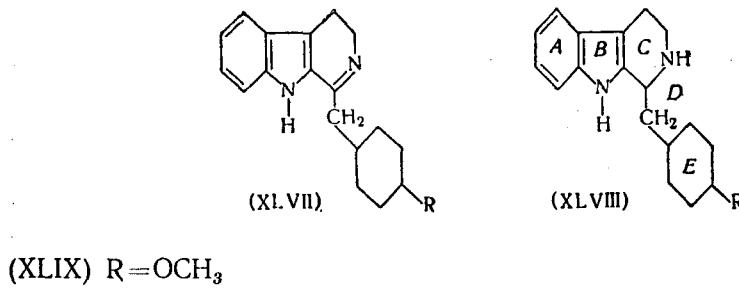
Для фармакологических испытаний были получены метансульфонаты этих соединений, растворимые лучше хлоргидратов. В результате фармакологического изучения было установлено, что при внутривенном введении в дозах 1—5 мг/кг метансульфонаты заметно или значительно понижают кровяное давление (10—70%). Сравнительно с резерпином это понижение наступает быстро и длится краткое время. Сходно с резерпином то, что падение кровяного давления происходит не на почве адренолитического действия.

Благодаря благоприятной гипотенсивной активности и малой токсичности препарат (ХLVI), названный «Феногарманом», был отобран для клинического испытания¹¹.

Против с сотрудниками⁴² синтезировали также простые аналоги резерпина, содержащие циклогексановое кольцо *E*. Эти соединения по структуре ближе к резерпину, чем синтезированные ими ранее аналоги резерпина с кольцами *A*, *B*, *C*, открытым кольцом *D* и ароматическим кольцом *E*.

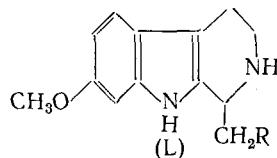
Для получения этих веществ были синтезированы триптамиды циклогексилуксусной и 4-метоксициклогексилуксусной кислот и циклизованы при помощи хлорокиси фосфора с последующим восстановлением образовавшихся дигидрооснований (XLVII) натрием в этаноле до 1-циклогексилметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроноргагмана (XLVIII) и 1-(4-метоксициклогексилметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроноргагмана (XLIX).

Для фармакологических испытаний получены их хлоргидраты и метан-сульфонаты, сказавшиеся гипотенсивными веществами; для (XLVIII) $R=H$;



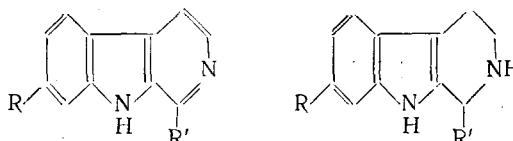
(XLIX) $R = \text{OCH}_3$

В американском патенте⁴³ описан синтез соединений с общей формулой (L), которые обладают успокаивающими свойствами:



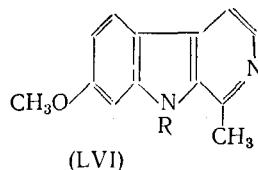
R-1-оксициклогексил; 1-окси-2-метилциклогексил; 1-окси-2,6-диметилциклогексил, 1-оксициклогептил. Эти соединения получены конденсацией лигниевого производного гармина с циклосексаноном, 2-метилциклогексаноном, 2,6-диметилциклогексаноном и циклопентаноном. Обработкой Li-производного 9-бензилгармина 2-метилциклогексаноном получен 9-бензил-1-(1'-окси-2'-метилциклогексилметил)-гармин. В данном случае для получения аналога резерпина был использован другой более доступный алкалоид — гармин (LI), почти полностью «вписывавшийся» в структуру резерпина.

В качестве исходного материала для синтеза производных β -карболина рядом авторов⁴⁴⁻⁵¹ были использованы, наряду с гармином (LI) и тетрагидрогармином (LII), полученные синтетически: гарман (LIII), тетрагидрогарман (LIV) и норгарман (LV). Все эти соединения содержат кольца A, B и C резерпина, причем в гармине и тетрагидрогармине содержится метоксильная группа, соответствующая метоксильной группе резерпина в положении 11.



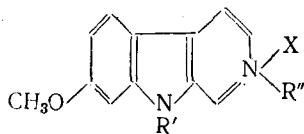
для (LI) R=CCH₃, R'=CH₃; (LII) R=CCH₃, R'=CH₃;
 (LIII) R=H, R'=CH₃; (LIV) R=H, R'=CH₃;
 (LV) R=H, R'=H

Железняков с сотрудниками^{44,45} получили Ind-N-алкилпроизводные (LVI) гармина реакцией гарминнатрия с соответствующими хлорпроизводными:

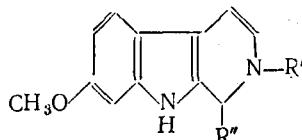


для R=CH₂C₆H₅; CH₂CH₂N(CH₃)₂; CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; CH₃; n-C₄H₉; CH₂C₆H₄(OCH₃)₂.

Корецкая, Данилова и Уткин⁴⁶ получили несколько Ind-N-алкилпроизводных, а также и Py-N-замещенных гармина (LVII—LIX) тетрагидрогармина (LX—LXI).

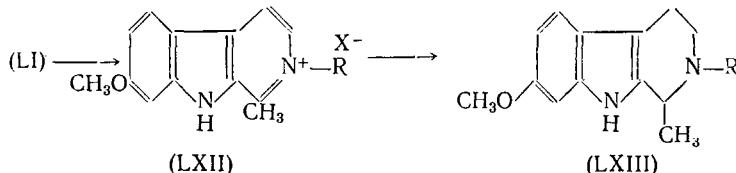


для (LX) R'=CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; R''=H; (LXI) R'=H, R''=COOH;
 (LVII) R'=H; R''=CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; X=Cl;
 (LVIII) R'=CH₂C₆H₅; R''=CH₃; X=J
 (LIX) R'=CH₂C₆H₅; R''=CH₃.

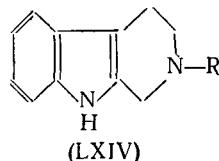


Ру-N-замещенные тетрагидрогармина по строению ближе к резерпину, сравнительно с Ind-N-производными гармина.

Рубцов и Яхонтов⁴⁷ разработали способ восстановления пиридинового ядра четвертичных солей гармина (LXII) борогидридом натрия и применили его для синтеза Ру-N-производных тетрагидрогармина. Ими с Краснокутской⁴⁸ был осуществлен синтез Ру-N-алкилтетрагидрогарминов (LXIII) по следующей схеме:

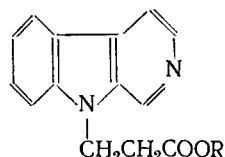


Имеется возможность получения тетрагидро-Ру-N-алкилпроизводных β -карболина из тетрагидро- β -карболитов путем их взаимодействия с соответствующими хлорсоединениями. Так, реакцией тетрагидрогармина с хлористым 2-диметиламиноэтилом, хлористым бензилом и хлористым 3-метоксибензилом были синтезированы Ру-N-замещенные 1, 2, 3, 4-тетрагидроноргармины⁴⁹ (XIV). Полученные соединения обладали гипотенсивными свойствами.



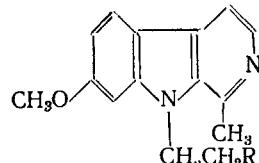
где $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2; \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5; \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)\text{-3}$.

В американском патенте⁵⁰ описано получение хлоргидрата Ind-N-норгарманпропионовой кислоты (LXV) и ее этилового эфира (LXVI), указано, что эти соединения применимы как гипотенсивные.



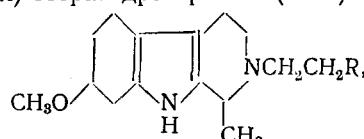
где для (LXV) $R = \text{H}$; (LXVI) $R = \text{C}_2\text{H}_5$.

В качестве простых аналогов резерпина Мнджоян и Агбалиян⁵¹ реакцией гармина с акрилэнитриллом в присутствии гидроокиси триметилбензиламмония получили Ind-N-β-цианэтил (-гармин) (LXVII), гидролизованный до соответствующей кислоты (LXVIII)



где для (LXVII) $R = \text{CN}$; (LXVIII) $R = \text{COOH}$.

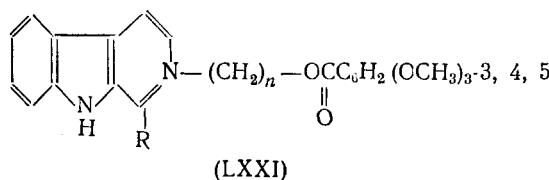
Ру-N-(β -цианэтил)-тетрагидрогармин (LXIX) синтезирован конденсацией тетрагидрогармина с аркилонитрилом без применения катализатора и омылен до Ру-N-(β -карбоксиэтил)-тетрагидрогармина (LXX).



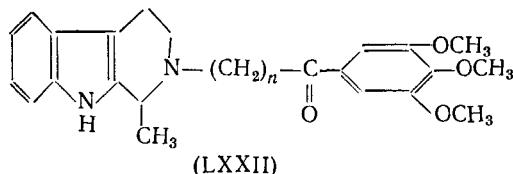
где для (LXIX) $R = \text{CN}$; (LXX) $R = \text{COOH}$

В последних соединениях наряду с ядрами *A*, *B*, *C* резерпина содержатся нитрильная и карбоксильная группы на определенном расстоянии от солеобразующего азота, подобно остатку триметоксибензойной кислоты в резерпине.

В американском патенте⁵² описаны соединения, обладающие фармакологической активностью и являющиеся по строению веществами, содержащими в своей молекуле кольца *A*, *B*, *C* резерпина и остаток триметоксибензойной кислоты. Они были получены взаимодействием гармана и норгармана с бромэтиловым и бромпропиловым эфирами триметоксибензойной кислоты с образованием четвертичных солей (LXXI):



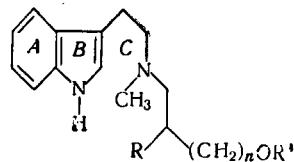
Реакцией 1, 2, 3, 4-тетрагидрогармана с бромэтиловым и бромпропиловым эфирами той же кислоты получены эфиры тетрагидрогармилэтанола и тетрагидрогармилпропанола (LXXII):



V. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИПТАМИНА

Производные триптамина, синтезированные в качестве заменителей резерпина, содержат в себе индольный фрагмент структуры резерпина, т. е. кольца *A*, *B* и раскрытое кольцо *C*.

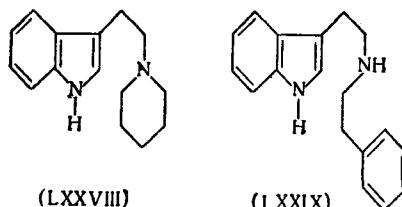
Протива и другие⁴⁹ синтезировали несколько производных триптамина, содержащих остаток 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты (LXXIII—LXXVII):



| | | | | |
|---------|----------|----------|-------|--------------------------------------|
| где для | (LXXIII) | $R=H$, | $n=0$ | $R_1=OCC_6H_2(OCH_3)_3\cdot 3, 4, 5$ |
| | (LXXIV) | $R=CH_3$ | $n=0$ | |
| | (LXXV) | $R=H$ | $n=1$ | |
| | (LXXVI) | $R=H$ | $n=2$ | |
| | (LXXVII) | $R=H$, | $n=4$ | |

Присоединением окиси этилена и пропилена к N-метилтриптамину и последующим восстановлением алюмогидридом лития N-метилтриптаминоэфиров малоновой, янтарной и адипиновой кислот были синтезированы N-метилтриптаминоспирты ($R'=H$), которые были превращены в соответствующие сложные эфиры взаимодействием с хлорангидридом 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты.

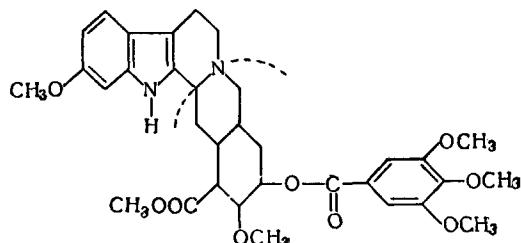
Взаимодействием 3-индолилуксусной кислоты или ее хлорангидрида с пиперидином и далее восстановлением алюмогидридом лития пиперидида 3-индолилуксусной кислоты был получен 3-(2-пиперидиноэтил)-индол (LXXVIII). Аналогично, из триптамида фенилуксусной кислоты был получен N-(2-фенилэтил)-триптамин (LXXIX)⁴⁹.



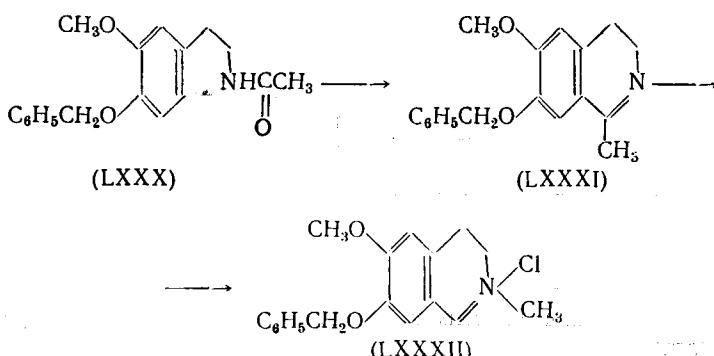
Соединение (LXXVIII) было синтезировано наряду с другими аминопроизводными индольного ряда Ногради⁵³. Согласно его данным (LXXVIII), а также 3-(β-диэтиламиноэтил)-индол обладает всего $1/_{30}$ — $1/_{40}$ активности резерпина.

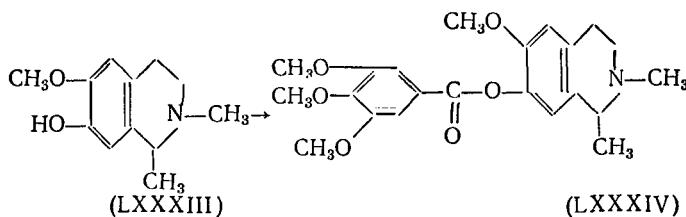
VI. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

Рассматривая молекулу резерпина как конденсированную систему, построенную из β -карболина и декагидроизохинолина с соответствующим образом расположенным функциональными группами, некоторые авторы синтезировали простые аналоги резерпина, представляющие собою производные изохинолина.

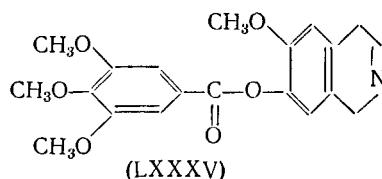


Струков и Колганова⁵⁴ синтезировали для фармакологического испытания производные изомерного сальсолина. Ацетилированием 3-метокси-4-бензилоксифенилэтамина получено ацетильное производное (LXXX), превращенное в 1-метил-6-метокси-7-бензилокси-3,4-дигидроизохинолин (LXXXI); полученные его йодметилат и хлорметилат (LXXXII), из которого синтезированы 1,2-диметил-6-метокси-7-окси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (LXXXIII) и его 3, 4, 5-триметоксибензойный эфир (LXXXIV).



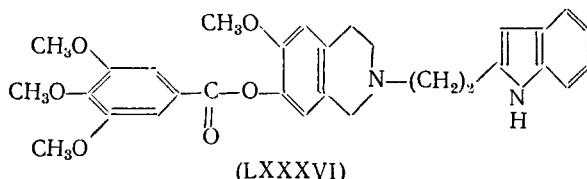


Ранее японские химики Онда, Каваниши и Сасамото⁵⁵ синтезировали несколько производных изохинолина с целью получения синтетических аналогов резерпина. Конденсацией 6-метокси-7-окси 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолина с триметоксibenзойной кислотой в присутствии пятикисли фосфата и 88 % фосфорной кислоты был синтезирован 6-метокси-7-(3, 4, 5-триметоксибензоилокси)-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (LXXV):



Взаимодействием того же исходного продукта с хлорангидридом триметоксибензойной кислоты получен 2 (3, 4, 5-триметоксабензил)-6-метокси-7-окси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин.

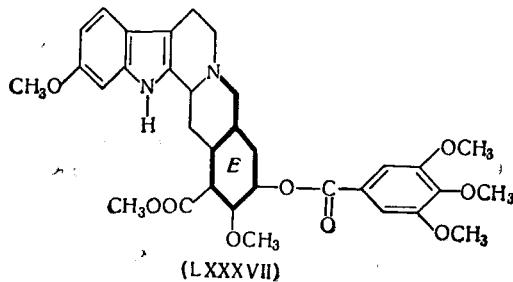
Получены также 2-[3-(3-индолил)-этил]-6-метокси-7-(3, 4, 5-триметокси-бензоилокси)-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (LXXXVI)



В этом соединении имеются три фрагмента структуры резерпина: индолиновое ядро, кольца D , E и остаток триметоксибензойной кислоты.

VII. ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНОЛА

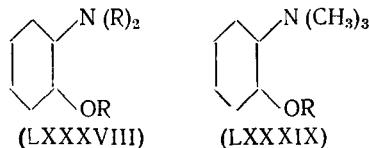
Резерпин содержит в своей молекуле циклогексановое кольцо *E*, ацилированное триметоксибензойной кислотой и связанное углеродной цепочкой с основным азотом (LXXXVII):



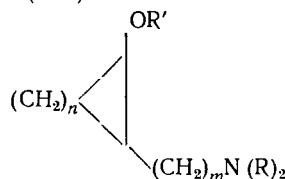
Многие авторы синтезировали сложные эфиры диалкиламиноциклогексанолов (LXXXVIII) ⁵⁶⁻⁶⁰.

В поисках заменителей резерпина Дубравкова и другие⁶¹ получили и подвергли фармакологическому испытанию эфиры диметиламиноцикло-

гексанола (XXXIX) с алифатическими и ароматическими кислотами (уксусной; пропионовой, изомасляной, анистой, вератровой и триметоксибензойной).



Описан синтез сложных эфиров триметоксибензойной кислоты с 2-аминоциклоалканолами⁶² (ХС):

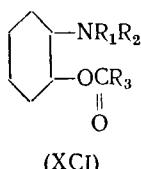


где $R' = OCC_6H_2(OCH_3)_3$ -3,4,5.

| R | n | m | R | n | m |
|-------------------------------|---|---|-------------------------------|---|---|
| CH ₃ | 3 | 1 | Пиперидил | 4 | 1 |
| C ₂ H ₅ | 3 | 1 | Морфолил | 4 | 1 |
| Пиперидил | 3 | 1 | C ₂ H ₅ | 4 | 2 |
| CH ₃ | 3 | 1 | CH ₃ | 4 | 1 |
| | | | C ₂ H ₅ | 4 | 1 |

2-Аминоциклоалканолы получены конденсацией циклических кетонов с формальдегидом и вторичными аминами в 2-аминометил-циклоалканы с последующим восстановлением их при помощи алюмогидрида лития в соответствующие аминоспирты, этерифицированные далее хлорангидридом trimетоксибензойной кислоты.

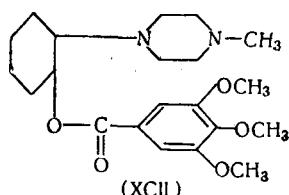
Шапиро и сотрудники⁶³ синтезировали ряд *транс*-2-аминозамещенных циклогексиловых эфиров (ХСI).



Всего ими было получено 46 соединений с разнообразными заместителями у азота и ацилированных различными кислотами. Конечные продукты были получены реакцией вторичных аминов с окисью циклогексена с образованием замещенных аминоциклогексанолов, этерифицированных затем хлорангидридами различных кислот.

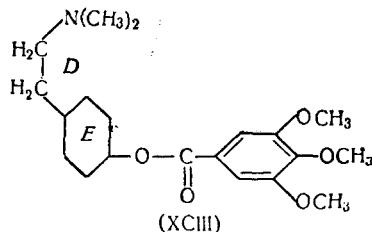
цированных затем хлорогидридами различных кислот.

Гипотенсивный эффект проявился главным образом производные метиллуперазина. Значительная депрессия деятельности центральной нервной системы вызывалась относительно немногими соединениями и интересно, что единственное соединение, дающее этот и гипотенсивный эффекты — эфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты (ХСII):



Однако, тот факт, что эти соединения не продлевают сна, вызванного эвипалом (гексеналом) показывает, что они не полностью обладают резерпиноподобным действием.

Гидрированием горденина получен гексагидрогорденин, превращенный затем в эфир триметоксибензойной кислоты (ХСIII):

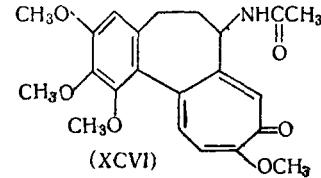
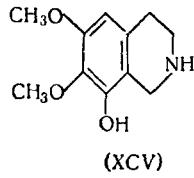
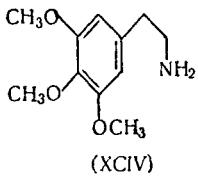


Полученное соединение является как бы кольцом *E* резерпиновой молекулы, этифицированным триметоксибензойной кислотой в том же положении, что и в резерпине. Этиламинная цепочка напоминает кольцо *D*. Хлоргидрат этого соединения оказался лишенным гипотенсивного действия.

VIII. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИМЕТОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Значительное место в поисках веществ резерпиноподобного действия занимают исследования производных триметоксибензойной кислоты. Многочисленность работ в этой области, по-видимому, объясняется тем, что производные триметоксибензойной кислоты значительно доступнее, чем все описанные до сих пор классы соединений.

Среди алкалоидов рузвольфии только в резерпине найден остаток триметоксибензойной кислоты, но хорошо известны случаи скопления метоксильных групп в природных физиологически активных веществах, например ангалониевых алкалоидах, мескалине (ХСIV) и ангаламине (ХСV), а также в колхицине (ХСVI) и других алкалоидах.



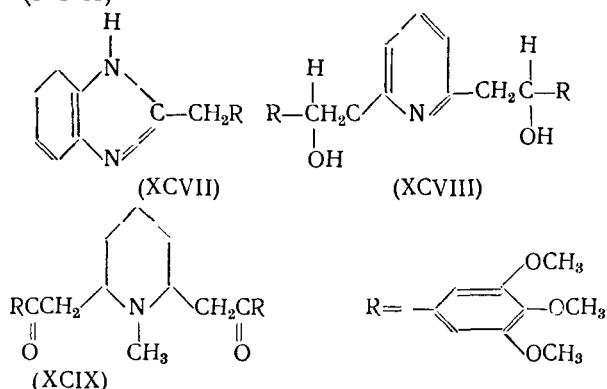
Про мескалин, алкалоид *Kaktee Anhalonium* L. известно, что он действует на центральную нервную систему и вызывает галлюцинации, но в дозах 0,006—0,008 мг/кг оказывает гипотенсивное действие⁶⁴.

По-видимому, метоксильные группы имеют определенное значение при действии на центральную нервную систему; поэтому остаток триметоксибензойной кислоты рассматривается рядом авторов, как один из существенных компонентов для проявления действия резерпина.

Среди производных имидазолина, которые повышают кровяное давление, 3,4,5-триметоксибензилимидазолин (*Phedrasin*) оказывает наиболее сильное действие, объясняемое скоплением метоксильных групп⁶⁵.

С целью сравнительного изучения влияния триметоксифенильного остатка на фармакологическое действие хорошо известных лекарственных веществ, в состав которых входит фенильный радикал, синтезированы подобным же образом построенные соединения, содержащие 3,4,5-триметоксифенильный остаток, например, триметоксильные аналоги ди-

базола (2-бензилбензимидазола)⁶⁶ (ХСVII), лобелина⁶⁷ (ХСVIII) и лобеланидина⁶⁷ (ХСIX)

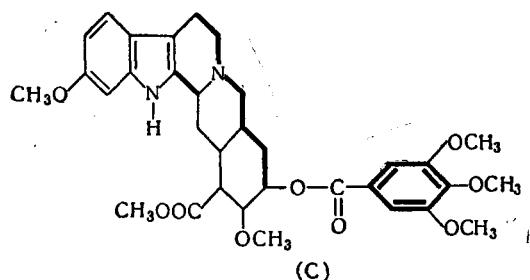


Миллер и Вайнберг⁶⁸ пришли к выводу, что остаток триметоксибензойной кислоты важен для обеспечения фармакологического эффекта резерпина, но, по-видимому, недостаточен. Исходя из имеющихся сведений о фармакологической активности азотсодержащих соединений, авторы синтезировали эфиры триметоксибензойной кислоты, в которых содержался атом азота, удаленный от кислородного атома карбоксильной группы на 2 или 3 углеродных атома. Только третичный диэтиламинопропиловый эфир, синтезированный ими, обладал значительной активностью ($\frac{1}{3}$ активности резерпина). Соответствующий первичный аминопропиловый эфир был неактивен так же, как и третичный аминоэтиловый эфир. Авторы, исходя из полученных результатов, сделали заключение, что кислород и азот должны быть разделены тремя углеродными атомами, причем атом азота должен быть третичным.

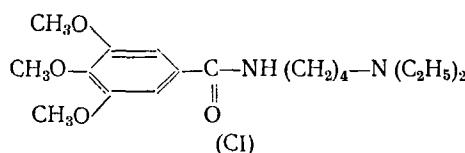
Это сообщение послужило причиной синтеза разнообразных амино-эфиров, а также и аминоамидов триметоксибензойной кислоты, поскольку известно, что иногда длительность фармакологического эффекта может быть увеличена при замене эфирной связи на соответствующую амидную.

Диалкиламиноэтиловые эфиры 3,4,5-триметоксибензойной кислоты, синтезированные Робджоном и Менделем⁶⁹, обладали лишь местноанестезирующими свойствами и были лишены резерпиноподобной активности.

Састи и Лассло⁷⁰, исходя из тех соображений, что соответствующий диэтиламинобутиловый эфир триметоксибензойной кислоты более близок по строению к резерпину (как бы «вписывается» в резерпин), чем диэтиламинопропиловый, синтезировали этот эфир, надеясь получить соединение, сходное с резерпином по биологическим свойствам.



При замене эфирной связи амидной они получили также N-[4-(N'N'-диэтиламинобутил)]-3,4,5- trimетоксибензамид (CI):

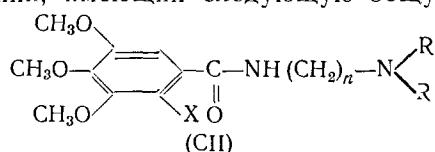


Эфир и аминоамид были получены взаимодействием хлорангидрида триметоксибензойной кислоты с 4-N, N-диэтиламинобутанолом и соответственно с N-(4-N', N'-диэтиламино)-бутиламином.

Лансфорд, Морфей и Розе⁷¹ также синтезировали 4-диалкиламино-бутиловые эфиры 3,4,5-триметоксибензойной кислоты и сообщили, что эти эфиры лишены какой бы то ни было резерпиноподобной активности.

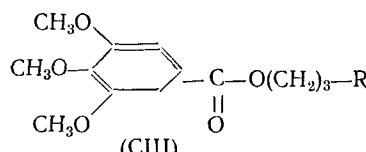
Шименц и Энгельгард⁷² синтезировали аминоамиды 3,4,5-триметоксибензойной и 2-бром-3,4,5-триметоксибензойной кислот, исходя из того, что они структурно близки к диалкиламиноалкиловым эфирам, ранее синтезированным другими авторами. Аминоамиды были получены реакцией между соответствующими первично-третичными диаминами смешанным ангидридом триметоксибензойной кислоты сmonoэтилкарбонатом.

Этот ангидрид легко реагирует с диалкиламиноалкиламиналами с образованием соединений, имеющих следующую общую формулу (CII):



где X = H, Br, n = 2,3; R = CH₃; C₂H₅.

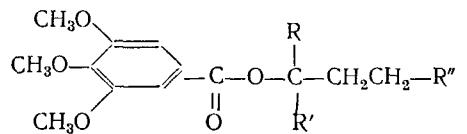
Кроме эфиров с алифатическими аминоспиртами, были также синтезированы эфиры триметоксибензойной кислоты, содержащие циклический азот (CIII):



где R - N-пирролидил, N-морфэлинил и N-пиперидил^{73,74}.

Конденсацией хлорангидридов с соответствующими диаминами были получены аминоамиды⁷³ с теми же гетероциклическими радикалами.

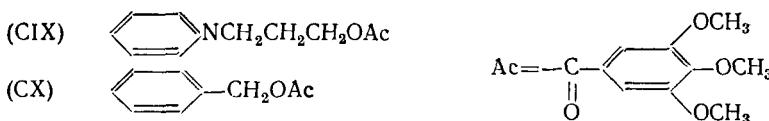
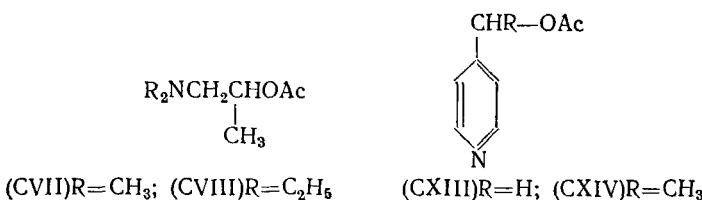
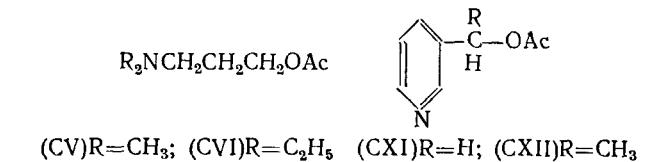
Описан также синтез сложных эфиров следующей общей формулы (CIV):



| где | R | R' | R'' |
|--------------------------------|--------------------------------|------------------|-----|
| H | H | 1-метилпиперазил | |
| C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | пирролидил | |
| C ₆ H ₅ | C ₆ H ₁₁ | пирролидил | |
| C ₆ H ₁₁ | C ₆ H ₁₁ | пирролидил | |

Более полно обсуждаются данные о резерпиноподобной активности эфиров 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты в статье Вейделека и Трчка⁷⁵. Авторы находят интересным факт активности 3-диэтиламинопропилового эфира 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты, который весьма отдаленно похож на алкалоид резерпин. Поэтому они синтезировали эфиры этой кислоты с аминоспиртами, в которых третичный атом разделен 2, 3 и 4 атомами угле-

рода от атома кислорода. Применив обычную реакцию получения аминоэфиров — взаимодействие хлорангидрида триметоксибензойной кислоты с различными аминоспиртами, они получили 11 эфиров, являющихся простейшими аналогами резерпина. Эти вещества испытаны в качестве гипотенсивных препаратов



Пиперидиновое ядро может рассматриваться в этих соединениях, как кольцо *C* молекулы резерпина.

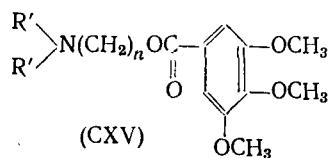
Во многих случаях расстояние между азотом и кислородом в них короче, чем в резерпине — только два атома вместо трех. Однако авторы напоминают, что гораздо важнее, чем линейное расстояние между атомами третичного азота и кислорода *цис*-сочленение *D/E* колец в резерпине, уменьшающее это расстояние.

В результате фармакологических испытаний выявлена активная группа: диалкиламиноопропиловые и диалкиламиноизопропиловые эфиры 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты (CV—CVIII).

Наиболее активные препараты содержат нормальную пропильную цепочку. Диэтиламинные производные действуют глубже и дольше, чем диметильные аналоги; наиболее активный препарат — диэтиламинопропиловый эфир (VI). Дальнейшее удлинение и разветвление цепи между N и O, а также увеличение заместителей у третичного азота приводят к уменьшению времени действия и повышению токсичности. Все соединения обладают седативным действием.

На основании этих данных авторы пришли к выводу, что ни один из полученных эфиров по своему гипотенсивному действию, а особенно по длительности, не приближается к резерпину. Поэтому утверждение, что диэтиламинопропиловый эфир обладает $\frac{1}{3}$ активности резерпина, авторы принимают с некоторым сомнением.

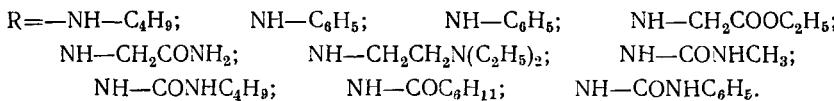
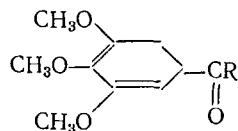
Соловьев, Арендарук и Склодинов⁷⁶ наряду с другими эфирами триметоксибензойной кислоты (CXV):



| $R'R''N$ | n | $R'R''N$ | n |
|----------------------|-----|----------------------|-----|
| $(CH_3)_2N$ | 2 | $(C_2H_5)_2N$ | 3 |
| $(C_2H_5)_2N$ | 2 | $(C_2H_5)_2N$ | 4 |
| $C_5H_{10}N$ | 2 | $C_5H_{10}N$ | 4 |
| $(CH_2)_2O(CH_2)_2N$ | 2 | $(CH_2)_6N$ | 4 |
| $(CH_2)_6N$ | 2 | $(CH_2)_2O(CH_2)_2N$ | 4 |

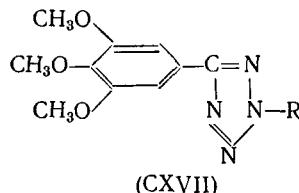
получили и диэтиламинопропиловый эфир. Фармакологические испытания показали, что он имеет всего $\frac{1}{4}$ седативной активности резерпина (по данным Миллера и Вайнберга — $\frac{1}{3}$). Ни один аминоэфир не проявил в эксперименте гипотенсивного действия и только часть их обладала успокаивающим действием.

С целью получения веществ резерпиноподобного действия были синтезированы амиды, аминоамиды и уреиды триметоксибензойной кислоты (CXVI) взаимодействием хлорангидрида кислоты с различными аминами и замещенными мочевинами. Авторы исходили из данных о седативном, гипотенсивном и наркотическом действии многочисленных ациламидов и уреидов:



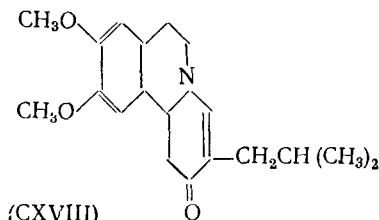
В качестве аналогов резерпина синтезированы также 2-замещенные 5-(3,4,5-триметоксифенил)-тетразолы (CXVII)⁷⁷, в которых ядро алкилировано диалкиламиноалкильными группами. Авторов привлекло то обстоятельство, что двузамещенные тетразолы могут иметь некоторое сходство с соответствующими аминоэфирами в фармакологическом отношении.

Для получения тетразолов нитрил триметоксибензойной кислоты был введен в реакцию с азидом натрия и уксусной кислотой в кипящем бутиловом спирте. Алкилирование было проведено хлоридами аминоспиртов в водном ацетоне в присутствии едкой щелочи:



где $R = H; -CH_2CH_2N(C_2H_5)_2; (CH_2)_3N(CH_3)_2; (CH_2)_3N(C_2H_5)_2$.

Имеющиеся в настоящее время очень неполные данные о фармакологической активности простых аналогов резерпина не дают возможности сделать заключение какой из рассмотренных классов соединений окажется наиболее перспективным в аспекте резерпиноподобной активности. Не исключена возможность, что подобная активность будет характерной для веществ, не имеющих структурного сходства с резерпином. Интересно с этой точки зрения соединение (CXVIII)⁷⁸.



Фармакологические исследования показали, что различные синтетические производные 1,2,3,4,6,7-гексагидробенз-(a)-хинолизина вызывают высвобождение серотонина в организме, подобно резерпину, и обладают седативным действием, свободным от гипнотического, что напоминает действие алкалоидов рauвольфии⁷⁹.

Несомненно одно, что развитие производящихся в настоящее время исследований в области синтетических заменителей резерпина⁸⁰⁻⁹⁰ может и должно привести к созданию высокоеффективных веществ резерпиноподобного, а также седативного и гипотенсивного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. M. Müller, E. Schlittler, H. J. Bein, *Experientia*, **8**, 338 (1952).
2. J. Hlobund, H. Hippius, *Deut. Med. Wochschr.* **41**, 1497 (1955).
3. S. Locket, *Brit. Med. J.*, **1955**, 809.
4. H. B. MacPhailly, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **59**, 1 (1954).
5. R. B. Woodward и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2033 (1956).
6. Л. Н. Яхонтов, *Усп. химии*, **26**, 239 (1957).
7. H. B. MacPhailly и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4335 (1955).
8. A. Chatterjee, S. C. Rakhashi, G. Werner, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, XIII, Wien, Springer-Verlag, 1956, стр. 387.
9. A. Chatterjee, S. K. Talapatra, *Science a. Culture (India)*, **20**, 568 (1955).
10. A. Chatterjee, S. K. Talapatra, *Proc. Ind. Sci. Congress* (43rd), часть III, 1956, стр. 101.
11. C. F. Huebner, R. A. Lucas и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 469 (1955).
12. C. F. Huebner, *Там же*, **76**, 5792 (1954).
13. L. Dorfman и сотрудники, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 59 (1954).
14. A. Stoll, A. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 820 (1955).
15. I. H. Slater, R. C. Rathbun и сотрудники, *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, **88**, 293 (1955).
16. F. H. Weisenborn, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4818 (1957).
17. A. Cerletti, H. Konzett, M. Taeschler, *Experientia*, **11**, 98 (1955).
18. P. R. Ulschaefer, W. J. Taylor, R. H. Nugent, *C. r.*, **244**, 2988 (1957).
19. R. A. Lucas и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1928 (1959).
20. H. B. MacPhailly, *там же*, **77**, 1071 (1955).
21. M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller, *там же*, **76**, 2843 (1954); **77**, 2241 (1955).
22. E. Haack, A. Popelak, *Naturwiss.*, **41**, 214 (1954).
23. Ам. пат. 2763653; С. А., **51**, 46771 (1957).
24. Ам. пат. 2763654; С. А., **51**, 3678b (1957).
25. Ам. пат. 2763655; С. А., **51**, 3678c (1957).
26. Ch. F. Huebner и сотрудники, *Experientia*, **11**, 303 (1955).
27. P. A. Diassi, E. L. Weisenborn и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2028 (1955).
28. E. E. Van Tamelen, P. D. Napse и сотрудники, *там же*, **77**, 3930 (1955).
29. Ch. F. Huebner, E. Wenkert, *там же*, **77**, 4180 (1955).
30. O. P. Diassi, F. L. Weisenborn и сотрудники, *там же*, **77**, 4687 (1955).
31. E. E. Van Tamelen, P. D. Napse и сотрудники, *там же*, **77**, 4692 (1955).
32. P. A. Diassi, C. M. Dylion, *там же*, **80**, 3746 (1958).
33. Z. J. Vejdělek, K. Macek, *Collection Czechoslov. Chem. Comm.*, **24**, 2493 (1959).
34. A. Chatterjee, S. K. Talapatra, *J. Sci. a. Ind. Res.*, **14** (B—C) C 237 (1955).
35. W. Logemann и сотрудники, *Ber.*, **88**, 1952 (1955).
36. I. Hahn, A. Hansel, *Ber.*, **71**, 2192 (1938).
37. I. Hahn и сотрудники, *Ann.*, **520**, 107, 123 (1935).
38. W. Logemann и сотрудники, *Ber.*, **89**, 1043 (1956).
39. E. L. Weisenborn, H. E. Arplegate, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2021 (1956).
40. M. Protiva, J. O. Jilek и сотрудники, *Collection Czechoslov. Chem. Comm.*, **24**, 74 (1959).
41. V. Hach, M. Borovicka, E. Hachova, *Pharmazi*, **14**, 663 (1959).

42. M. Protiva, J. O. Jilek и сотрудники, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **24**, 83 (1959).
43. Ам. пат. 2759000; С. А., **51**, 3669 (1957).
44. Л. Желязков, Н. Биткова, Е. Петкова, Фармация, **7**, 29 (1957).
45. Л. Желязков, Н. Биткова, Е. Петкова. Там же, **8**, 13 (1958).
46. Н. И. Корецкая, А. В. Данилова, Л. М. Уткин, ЖОХ, **27**, 542 (1957).
47. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **28**, 3108 (1958).
48. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, ЖОХ, **29**, 3269 (1959).
49. M. Protiva, Z. J. Vejdélek и сотрудники, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **24**, 3978 (1959).
50. Ам. пат. 2850501; С. А., **53**, 12309g (1959).
51. А. Л. Миджоян, С. Г. Агбалиян, Изв. АН АрмССР, ХН, **13**, 297 (1960).
52. Ам. пат. 2852520; С. А., **53**, 4316i (1959).
53. T. Nogradi, Monatsh., **88**, 768 (1957).
54. И. Т. Струков, О. А. Колганова, ЖОХ, **29**, 3831 (1959).
55. M. Onoda, M. Kawanishi, M. Sasamoto, J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 409 (1956); С. А., **50**, 13930b (1956).
56. H. D. Baldridge, W. F. McCarrville, S. L. Friess, J. Am. Chem. Soc., **77**, 739 (1955).
57. S. L. Friess, H. D. Baldridge, Там же, **78**, 2482 (1956).
58. S. L. Friess, Там же, **79**, 3269 (1957).
59. S. L. Friess, F. G. Standaert, L. J. Reber, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **99**, 277 (1958).
60. K. Adank, W. G. Stoll, Helv. Chim. Acta, **42**, 887 (1959).
61. L. Dubravkova, J. Jeso и сотрудники, Chem. Zwesti, **11**, 150 (1957); С. А., **51**, 15455 (1957).
62. R. Ratouis, G. Combès, Bull. Soc. Chim. France, **1959**, 576.
63. S. L. Shapiro, H. Solomon, и сотрудники, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3993 (1959).
64. F. Hanschild, Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, V E B Thieme Verlag, Leipzig, 1956, стр. 576.
65. H. Rohnert, Arch. Pharm., **292/64**, 671 (1959).
66. Н. И. Кудряшова, Р. А. Давиденков, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **29**, 1885 (1959).
67. J. Hebký, J. Kejhá, B. Kakáč, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **24**, 1291 (1959).
68. F. M. Miller, M. S. Weinberg, Chem. Eng. News, **34**, 4760 (1956).
69. N. Rabjohn, A. Mendel, J. Org. Chem., **22**, 986 (1957).
70. B. V. R. Sastry, A. Lassalo, Там же, **23**, 1577 (1958).
71. C. D. Lunsford, R. S. Murgreay, E. K. Rose, Там же, **22**, 1225 (1957).
72. G. Shiemenz, H. Engelhardt, Ber., **92**, 857 (1959).
73. G. Dipaco, C. S. Taigo, Farmaco Ed. Scient., **13**, 64 (1958).
74. G. Palazzo, R. Buzzi, C. Pozzatti, Ann. Chimica, **49**, 853 (1959).
75. Z. J. Vejdélek, V. Trčka, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **24**, 1860 (1959).
76. В. М. Соловьев, А. П. Арендарук, А. П. Складинов, ЖОХ, **29**, 631 (1959).
77. J. M. McManus, R. Negbost, J. Org. Chem., **24**, 1387 (1959).
78. A. Brossi и сотрудники, Helv. Chim. Acta, **41**, 119, 1793 (1958).
79. A. Pletscher, Science, **126**, 507 (1957).
80. S. K. Talapatra, A. Chatterjee, Sci. and Culture, **24**, 245 (1958).
81. Ам. пат. 2870156; С. А., **53**, 10264i (1959).
82. Ам. пат. 2870146; С. А., **53**, 10264e (1959).
83. Ам. пат. 2870145; С. А., **53**, 10264b (1959).
84. P. E. Aldrich, P. A. Diassi и другие, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2481 (1959).
85. S. Garattini, A. Mortaghi и другие, Nature, **183**, 1273 (1959).
86. M. Karim, W. H. Linnell, L. K. Sharp, J. Pharm. Pharmacol., **12**, 74 (1960).
87. M. A. Karim, W. H. Linnell, L. K. Sharp, Там же, **12**, 82 (1960).
88. R. A. Lucas, R. J. Kisel, M. J. Ceglowski, J. Am. Chem. Soc., **82**, 493 (1960).
89. E. Adlerová, L. Blaha и другие, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **25**, 227 (1960).
90. L. Blaha, J. Weichert и другие, Там же, **25**, 237 (1960).