

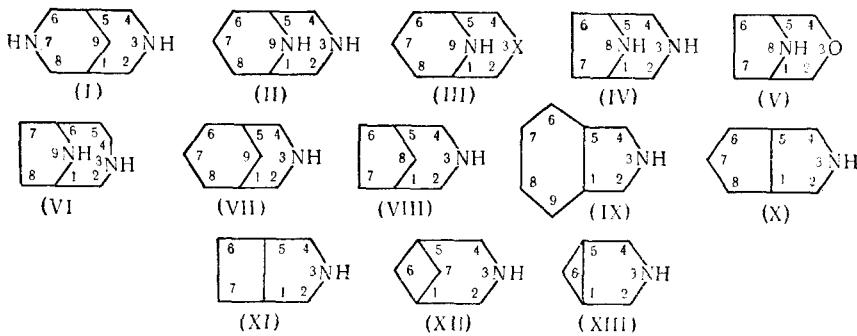
УДК 547.748

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ДИАЗА- И АЗАБИЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ С АЗОТОМ НЕ В УЗЛОВОЙ ТОЧКЕ

M. V. Рубцов и E. С. Никитская

Введение

За последнее время в литературе появилось большое количество работ, посвященных химическому и биологическому изучению синтетических диаза- и азабициклических систем с азотом не в узловой точке. По химическому строению эти бициклические системы можно расположить в следующие группы:



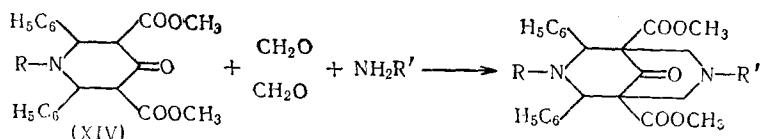
Производные аза- и диазабициклов очень интересны в фармакологическом отношении, так как многие из них обнаруживают биологическую активность и могут служить материалом для изучения и создания новых лекарственных средств. В связи с этим казалось целесообразным систематизировать работы, касающиеся методов синтеза, химических свойств и фармакологического действия указанных бициклических систем.

В настоящей статье не рассматриваются природные соединения тропанового ряда и их синтетические производные, поскольку в этой области уже имеется ряд обзоров¹⁻⁴.

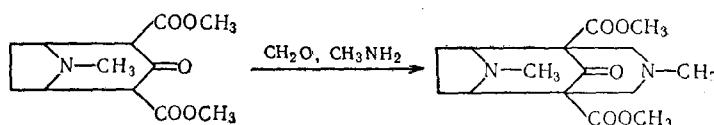
3,7-Диазабицикло-[3,3,1]-нонан (I)

Производные 3,7-диазабицикло-[3,3,1]-нонана можно разделить на две подгруппы: 9-кето-3,7-диазабицикло-[3,3,1]-нонаны или биспидоны и собственно 3,7-диазабицикло-[3,3,1]-нонаны или биспидины. Методы получения обеих подгрупп различны; биспидины не могут быть получены из биспидонов.

Биспидоны. Производные 9-кето-3,7-диазабицикло-[3,3,1]-нонана впервые синтезированы Маннихом и Мозом⁵ конденсацией замещенного пиперидондикарбонового эфира (XIV) с формальдегидом и первичными аминами:

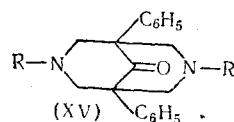


Необходимое для синтеза соединение (XIV) получено взаимодействием ацетондикарбонового эфира с соответствующим альдегидом и алкиламины⁶⁻⁸. Бициклическая система образуется очень легко, при комнатной температуре, в водно-спиртовой среде, с выходом 60—70 %. Подбирая соответствующие производные пиперидина и алкиламины можно легко получить различные биспидоны^{9*}. Из диметилового эфира тропинондикарбоновой кислоты в этих условиях образуется трициклическая система — диметиловый эфир 3,7-диметил-6,8-этилен-9-оксо-3,7-диазабицикло-[3,3,1]-нонан-1,5-дикарбоновой кислоты:



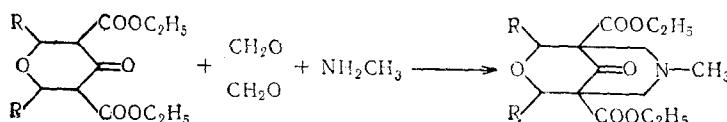
При попытке получения замещенного γ -пиперидона конденсацией дифенилацетона, формальдегида и аммиака, выделен в качестве единственного продукта реакции 1,5-дифенил-9-кето-3,7-диазабицикло-[3,3,1]-нонан¹².

Вводя в реакцию с дифенилацетоном различные алкиламины, авторы получили ряд производных биспидона общей формулы XV, где R = CH_3CO , CH_3 , $n\text{-C}_2\text{H}_7$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, OHCH_2CH_2 , ClCH_2CH_2 .

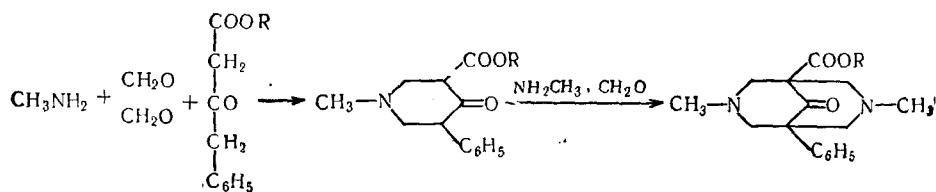


Аналогичны результаты и других авторов¹³, которые при взаимодействии γ -фенилацетоксуксусного эфира с метиламином и формальдегидом, вместо ожидаемого 3,5-дикарбалоксифенил-N-метилпиперидона,

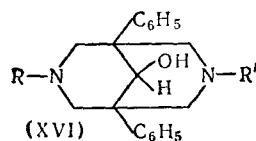
* Аналогичная реакция¹⁰ проведена с производным пирана¹¹:



получили производное биспидона, являющееся продуктом дальнейшего взаимодействия пиперидона с формальдегидом и амином:

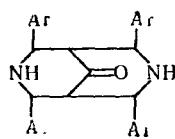


Многочисленные производные биспидона общей формулы XVI получены Чиаварелли с сотрудниками^{14, 15} конденсацией дифенилацетона с формальдегидом и алкиламинами с последующим восстановлением кетонов в спирты алюмогидридом лития.



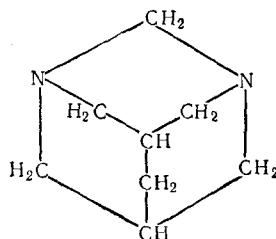
$R = R' = C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_4H_9, CH_3, H, ClCH_2CO, R_2NCH_3CO$ и др.

Взаимодействием ацетона и уксуснокислого аммония с бензальдегидом и *p*-метилбензальдегидом получены 2,4,6,8-тетраарилбиспидоны¹⁶,

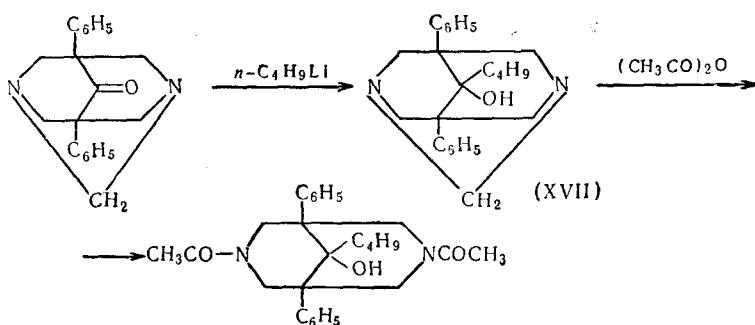


которые затем восстанавливались в соответствующие биспидолы-9.

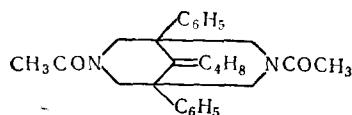
Некоторые дифенилпроизводные диазаадаманта обладают стрихниноподобной активностью¹⁷⁻¹⁹. Это вызвало усиленный интерес к биспидону, который является промежуточным продуктом в синтезе диазаадаманта:



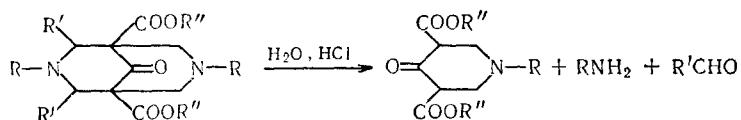
Замещенные биспидоны легко получаются при расщеплении производных диазаадамантов. Так, при взаимодействии диазаадамантона-9 с алкиллитием образуются третичные спирты, которые при действии уксусного ангидрида расщепляются с образованием N, N-диакетильного производного биспидола-9¹⁸:



При действии ацетилхлорида на соединение **XVII** отщепляется молекула воды и одновременно происходит разрыв цикла с образованием непредельного соединения¹⁸:



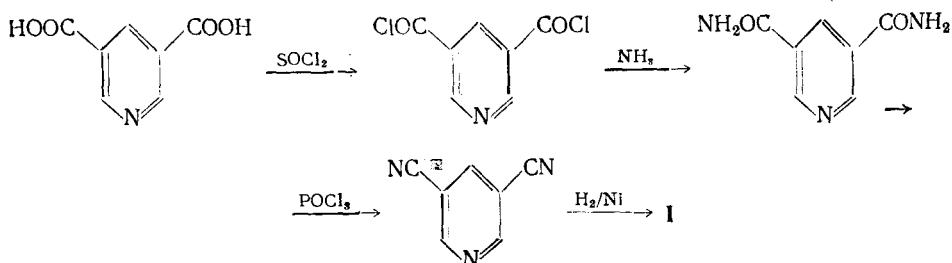
Биспидоны в безводной среде дают дихлоргидраты, однако одна молекула хлористого водорода легко теряется (хлоргидрат «дымит»). Моногидрат устойчив и почти не растворим в воде. Карбонильная группа не дает характерных для нее реакций, не восстанавливается в присутствии Pd- или Pt-черни; при гидрировании в метаноле с Pd/C молекула расщепляется с выделением алкиламина и альдегида. Биспидоны легко гидролизуются в соответствующие пиперидоны, алкиламины и альдегиды. Гидролиз происходит уже при кипячении в воде, лучше — в присутствии кислот, причем расщеплению подвергается, как правило, замещенное кольцо^{5,9}:



Фармакологическая активность биспидонов изучена недостаточно широко. Соединения **XV** являются слабыми анестетиками и аналгетиками¹². Среди производных со структурой **XVI** найдены вещества с противоаритмической активностью¹⁴.

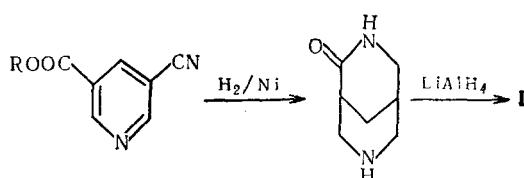
Биспидины. Как было сказано выше, производные биспидона не дают характерных реакций на карбонильную группу и не восстанавливаются в производные биспидина. Поэтому синтез последних осуществляется другими методами.

Больман с сотрудниками²⁰, пытаясь синтезировать цитизин, в молекулу которого входит биспидин, получили последний исходя из пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты по схеме:



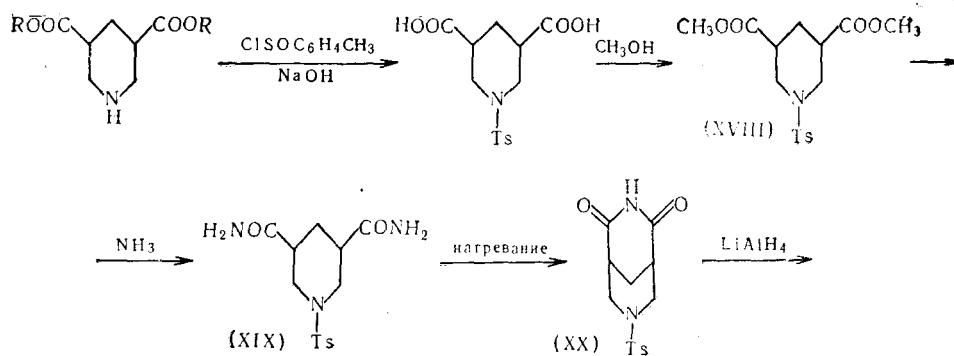
Выход биспидина составил 15%.

Замена пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты ее эфиронитрилом также позволяет получить I²¹:



Галиновский и Лангер²² получили биспидин с выходом 40%, нагревая 3,5-дибромметилпиперидин со спиртовым раствором аммиака в трубке.

Биспидин может быть синтезирован из диэфира пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты по схеме²³:



При взаимодействии эфира (XVIII) с кипящим бензиламином был получен с выходом 95% чрезвычайно устойчивый дibenзиламида, который не удалось циклизовать в производное биспидина, в связи с чем авторы приписали ему *транс*-конфигурацию.

Легкость циклизации XIX, полученного при низких температурах, и неспособность к циклизации дibenзиламида N-тозилпиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты, полученного при высокой температуре, позволяет сделать предположение, что в первом случае образованию диамида предшествует превращение *транс*-формы эфира (XVIII) в *цикло*-форму и, наоборот, при получении дibenзиламида при высокой температуре *цикло*-форма эфира (XVIII) превращается в *транс*-форму.

В последующих работах была показана возможность получения циклического имида (XX) непосредственно из аммонийной соли N-тозилпиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты²⁴.

Биспидин представляет собой бесцветные кристаллы, жадно притягивающие влагу и перегоняющиеся в виде жидкого гидрата. Это сильное двукислотное основание с запахом, напоминающим запах пиперидина.

Данных о фармакологическом изучении производных биспидина в литературе нет.

3,9-Диазабицикло-[3,3,1]- nonан (II)

Эта бициклическая система впервые получена Блоунтом и Робинзоном²⁵ из метиламинодиацетальдегида²⁶, метиламина и кальциевой соли ацетондикарбоновой кислоты с выходом 7,5%:

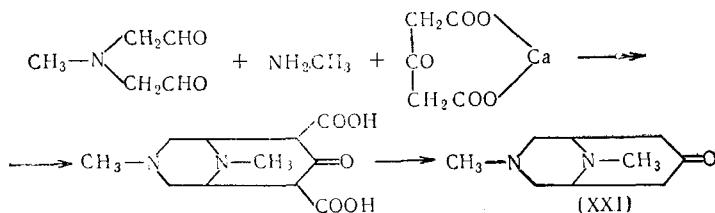
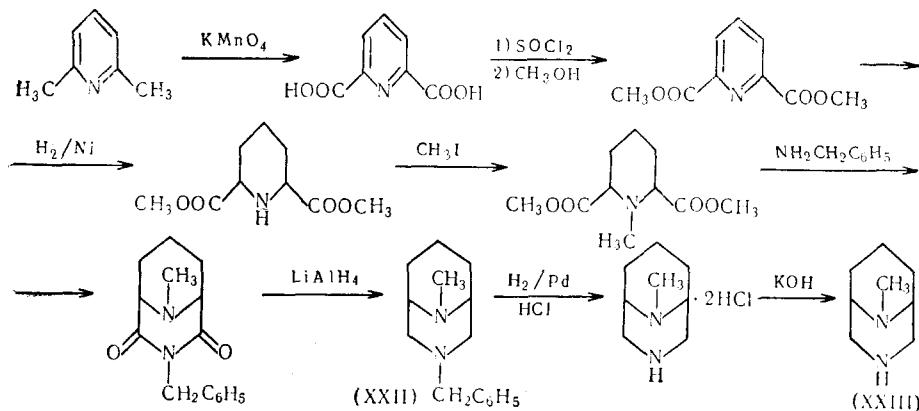
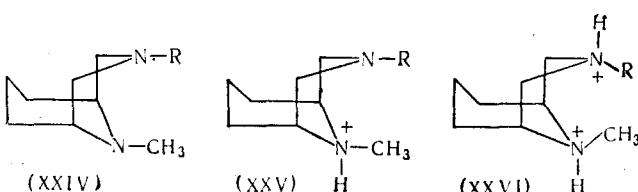


Схема была доведена до получения кетона (XXI).

Берис и Фейлс синтезировали 9-метил-3,9-диазабицикло-[3,3,1]-nonан, исходя из 2,6-лутидина²⁷, по схеме:

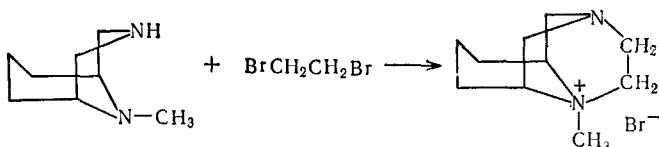


Авторы установили, что бензильное производное (XXII) образует толькоmonoiodометилат и монопикрат, в то время как 9-метил-3,9-диазабицикло-[3,3,1]-nonан (XXIII) дает дихлоргидрат и дипикрат. Авторы объясняют это обстоятельство стерическими факторами. Они считают, что для этих соединений наиболее вероятна конфигурация XXIV:



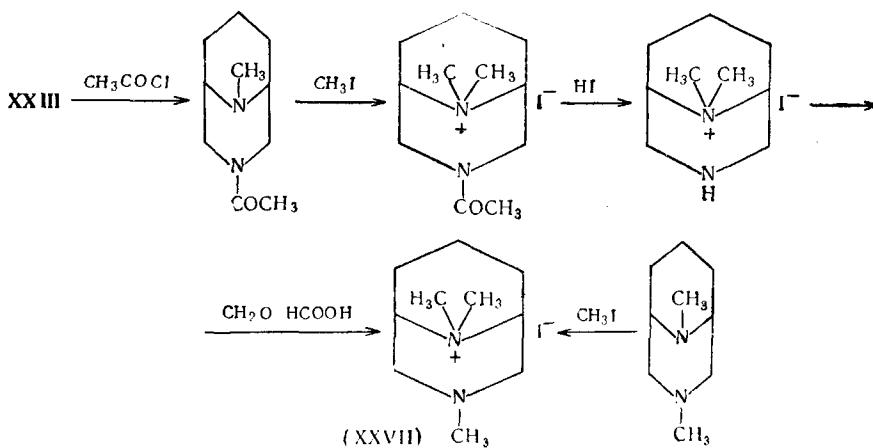
При образовании моносоли стерические препятствия отсутствуют как в том случае, когда R=H, так и при R=CH₂C₆H₅ (XXV). Однако образование дисоли (XXVI) в последнем случае невозможно вследствие стерических препятствий, которые появляются при сближении метильной и бензильной групп. Эти препятствия устраняются при замене бензильной группы в положении 3 водородом.

Для доказательства предложенной конфигурации авторы осуществили синтез 9-метил-3,9-диазабицикло-[3,3,1]ундекана²⁸ по схеме:



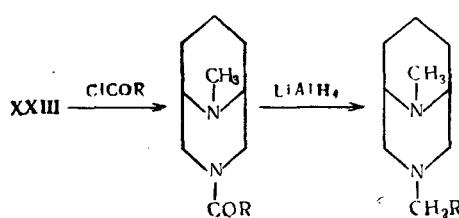
и доказали его строение химическими реакциями и ИК спектром.

Неравнозначность двух атомов азота в бицикле (II) наблюдалась и другими авторами²⁹, причем доказано, что образование моночетвертичной соли происходит по азоту в положении 9³⁰. Для этого 9-метил-3,9-диазабицикло-[3,3,1]-нонан ацетилировался, ацетильное производное превращалось в четвертичную соль, последняя дезацетилировалась и подвергалась метилированию смесью муравьиной кислоты и формалина:

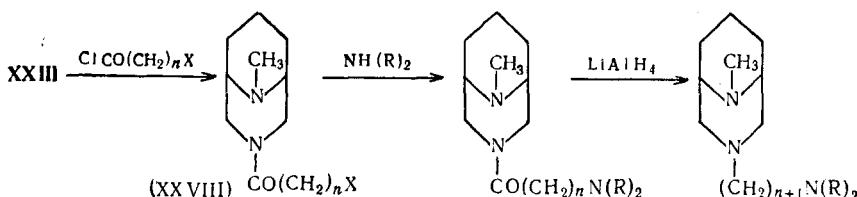


Полученная таким образом четвертичная соль (XXVII) оказалась идентичной иодметилату 3,9-диметилдиазабицикло-[3,3,1]-нонана, приготовленному непосредственным взаимодействием 3,9-диметилдиазабицикло-[3,3,1]-нонана с иодистым метилом.

В последние годы, с целью фармакологического изучения, синтезированы производные 3,9-диазабицикло-[3,3,1]-нонана с метильной группой в положении 9, содержащие ацильные, алкильные, оксиалкильные, карбоксиалкильные, алкиламиноалкильные и другие остатки у азота в положении 3²⁹. Синтез этих соединений осуществлялся исходя из XXIII и хлорангидридов кислот:

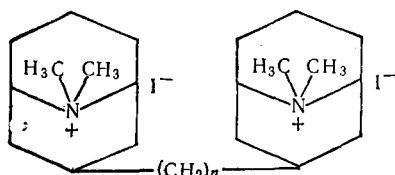


Полученные амиды затем восстанавливались алюмогидридом лития в соответствующие амины. Синтез 3-алкиламиноалкильных производных осуществлялся взаимодействием **XXIII** с хлорангидридами галоидокислот, с последующим замещением галоида в **XXVIII** на диалкиламиногруппу и восстановлением амидогруппы алюмогидридом лития:



Дихлоргидрат (**XXIII**) обладает никотиноподобным действием, т. е. возбуждает ганглии³¹. Любой заместитель в положении 3, начиная с метильной группы, превращает соединение в гангиоблокирующее. Наряду с гангиоблокирующей появляется также куареподобная активность. Наиболее интересен дихлоргидрат 3,9-диметилдиазабицикло-[3.3.1]-нонана, который обладает примерно 1/20 гангиоблокирующей активности гексаметония и лишь вдвое менее активен, чем применяемый в Советском Союзе куареподобный препарат диплацин. При переходе к четвертичным слоям гангиоблокирующее и куареподобное действие усиливается.

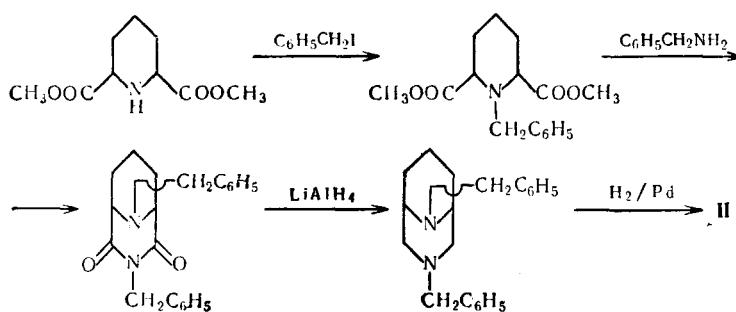
Интересен ряд симметричных бисчетвертичных солей общей формулы:



Третичные основания получались восстановлением амидов, приготовленных взаимодействием **XXIII** с дихлорангидридами кислот²⁹ или хлорангидридами галоидзамещенных кислот³².

Наиболее активным препаратом, с ярко выраженной куареподобной активностью в эксперименте, оказалась симметричная бис-четвертичная соль с $n=4$ ³¹. Она несколько активнее декаметония и в 20 раз активнее диплацина.

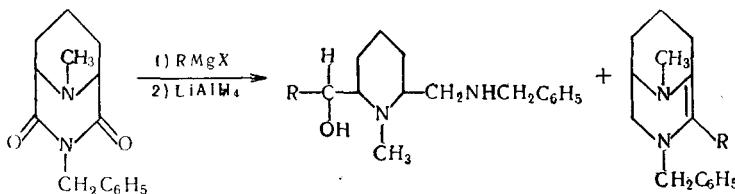
Незамещенный 3,9-диазабицикло-[3.3.1]-нонан (**II**) получен по схеме³⁰:



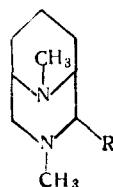
Реакцию проводят с иодистым бензилом; хлористый бензил не реагирует в аналогичных условиях. Дальнейшие стадии синтеза аналогичны синтезу **XXIII**.

II является гомологом пиперазина и, подобно последнему, обладает антигельминтным действием, выраженным, однако, значительно слабее, чем у пиперазина.

Синтез производных 3,9-диазабицикло-[3,3,1]-нонана с заместителями в положении 2 проходит не гладко³³. Применение для этой цели реакции взаимодействия алкилмагнийгалогенидов с циклическими имидами³⁴, с последующим восстановлением продуктов реакции алюмогидридом лития, приводит, главным образом, с производному пиперидина; лишь с незначительным выходом получается непредельное бициклическое соединение с заместителем в положении 2:



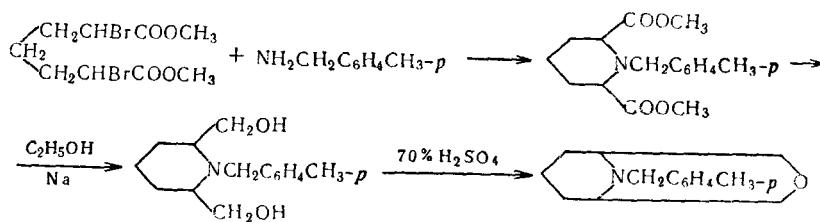
восстановлением и дебензилированием которого и последующим метилированием по азоту получены соединения:



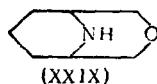
где $\text{R} = \text{CH}_3$ и C_2H_5 .

3,9-Окс(тиа-, селено-)азабицикло-[3,3,1]-нонан (III)

Бициклическая система 3,9-оксазабицикло-[3,3,1]-нонана получена впервые в виде 9-*p*-метилбензил-3,9-оксазабицикло-[3,3,1]-нонана по схеме³⁵:



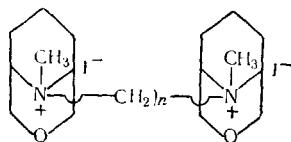
Изучение 3,9-оксазабицикло-[3,3,1]-нонана (XXIX) и его производных начато в 1959 г.^{36,37}:



Исходным веществом для синтеза явился диэтиловый эфир пиперидин-2,6-дикарбоновой кислоты³⁸.

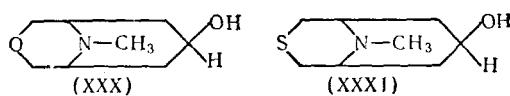
Восстановлением этого эфира алюмогидридом лития получен 2,6-диоксиметилпиперидин, который циклизован 70%-ной серной кислотой в **XXIX**. Циклизация проходит с выходом 50% и сопровождается значительным осмолением.

Получен ряд производных **XXXIX** с алкильными, ацильными, алкиламиноацильными, алкиламиноалкильными заместителями по азоту, в том числе соединения, содержащие в составе ацильных и алкильных остатков такие фармакологически активные системы, как фентиазин, хинозолон, морфолин и др. Получены также простые и сложные эфиры 9-(γ -оксипропил)- и 9-(δ -оксибутил)-3,9-оксазабицикло-[3,3,1]-нонана и симметричные бисчетвертичные соли общей формулы:

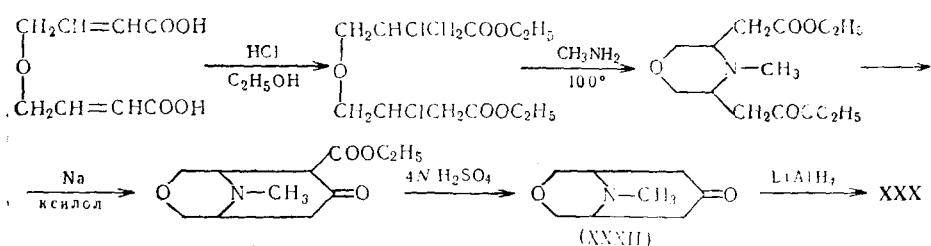


Некоторые из этих соединений обнаруживают никотиноподобное действие, а в больших дозах проявляют элементы курареподобной активности; все же эти соединения практического интереса не представляют.

Более интересными оказались 7-оксипроизводные этого бицикла (XXX) и его тиааналога (XXXI)³⁹.

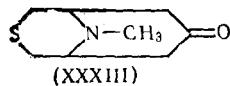


Исходя из ω , ω' -дикарбоксидалилового эфира получен 9-метил-3,9-оксазабицикло-[3,3,1]-нонанон-7 (XXXII) по схеме:

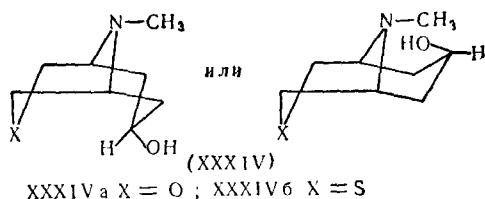


Общий вывод **XXXII**, считая на ω , ω' -дикарбоксиаллиловый эфир составил 21%. Такой низкий выход объясняется тем, что диэтиловый эфир 1-метилморфолил-2,6-диуксусной кислоты образуется в виде смеси *цикло*- и *транс*-изомеров, а циклизоваться в бициклическое соединение может только *цикло*-изомер. Восстановлением **XXXII** получен **XXX**.

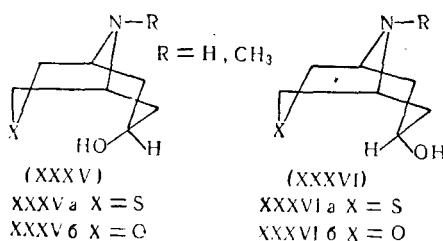
Для синтеза **XXXI** использован метод Блоунта и Робинзона²⁵ (см. стр. 1045). Наилучшие результаты получаются при проведении реакции в слабо-кислой среде (pH 4). Кетон **XXXIII** восстановлен в спирт алюминиевым гидридом лития; при этом выделен один изомер.



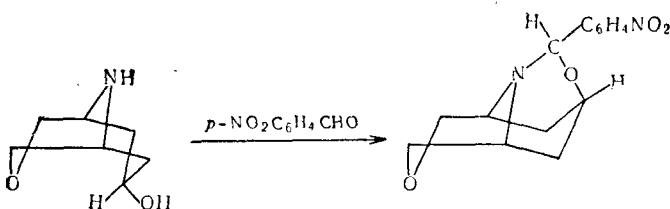
Соединениям **XXX** и **XXXI**, выделенным при восстановлении кетонов (**XXXII**) и (**XXXIII**) была ошибочно приписана *цикло*-конфигурация (**XXXIV**):



Процесс восстановления кетонов (**XXXII**) и (**XXXIII**) и выделение в чистом виде *цикло*- и *транс*-изомеров (**XXX**) и (**XXXI**) изучен Цирклем с сотрудниками⁴⁰. Авторы восстанавливали кетоны (**XXXII**) и (**XXXIII**) различными методами. При восстановлении **XXXII** с помощью никелевого катализатора в спирте или окисью рутения в уксусной кислоте образуется главным образом аксиальный (*транс*-) изомер (**XXXVb**; R = =CH₃). Другой изомер получен при восстановлении **XXXII** натрием в пентаноле и при эпимеризации аксиального изомера в присутствии изопропилата алюминия. Образующийся при эпимеризации изомер (**XXXVIb**; R = CH₃), по-видимому, более устойчив и, следовательно, должен иметь гидроксил в экваториальном положении.



Конфигурация эпимерных форм доказана методом ацильной миграции, применяемым в аналогичных случаях для изучения пространственного строения соединений тропанового ряда^{41–43}. Оба эпимерных спирта — (XXXVb; R=CH₃) и (XXXVIb; R=CH₃) подвергались деметилированию, нор-соединения бензоилировались, а затем нагревались в кислой среде. При этом N-бензоильное производное экваториального (*цикло*-) изомера (XXXVIb; R=H) изомеризовалось в O-бензоильное производное, а аксиальный (*транс*-) изомер (XXXVb; R=H) оставался без изменения. Кроме того, экваториальный изомер давал циклическое соединение с *p*-нитробензальдегидом⁴⁴:



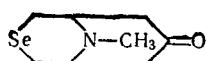
тогда как аксиальный изомер в этих условиях осмолялся.

Вследствие наличия серы тиабициклический кетон (XXXIII) не подвергался каталитическому гидрированию, но восстанавливается натрием в пентаноле; при этом получен экваториальный (*цикло*-) изомер (XXXVIa; R=CH₃).

При восстановлении кетонов (XXXII) и (XXXIII) алюмогидридом лития образуются аксиальные (*транс*-) изомеры (XXXVa; R=CH₃) и (XXXVb; R=CH₃).

Получен ряд сложных эфиров XXX и XXXI с дифенилуксусной, бензиловой и другими кислотами^{39,40}. Из этих соединений наиболее интересен бензиловый эфир XXX⁴⁵, обнаруживший значительную спазмолитическую и высокую анестезирующую активность. Кроме того он оказался эффективным при язве желудка и паркинсонизме^{40,45}.

Описан синтез 9-метил-3,9-селеназабицикло-[3,3,1]-нонанона-7²⁵.

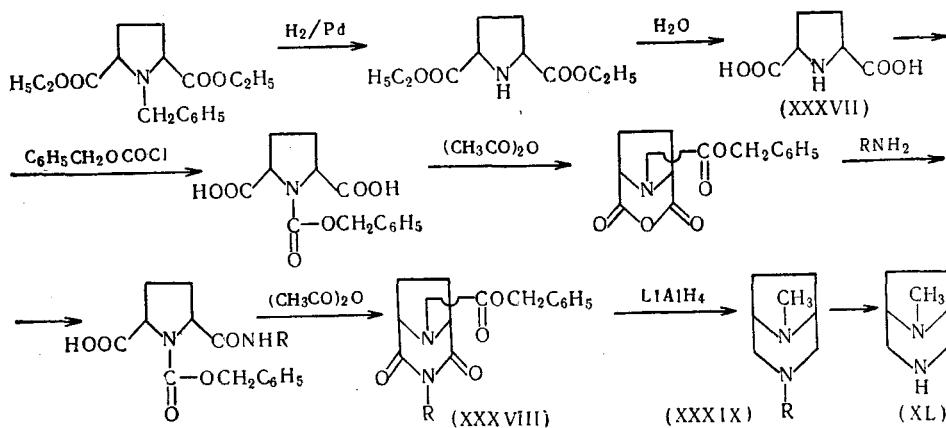


Данные о его биологических свойствах не приводятся.

3,8-Диазабицикло-[3,2,1]-октан (IV)

Бициклические системы, содержащие пирролидиновый и пиперидиновый циклы, весьма интересны для биологического изучения как соединения, близкие к тропану и имеющие пиперазиновый цикл — составную часть многих физиологически активных веществ.

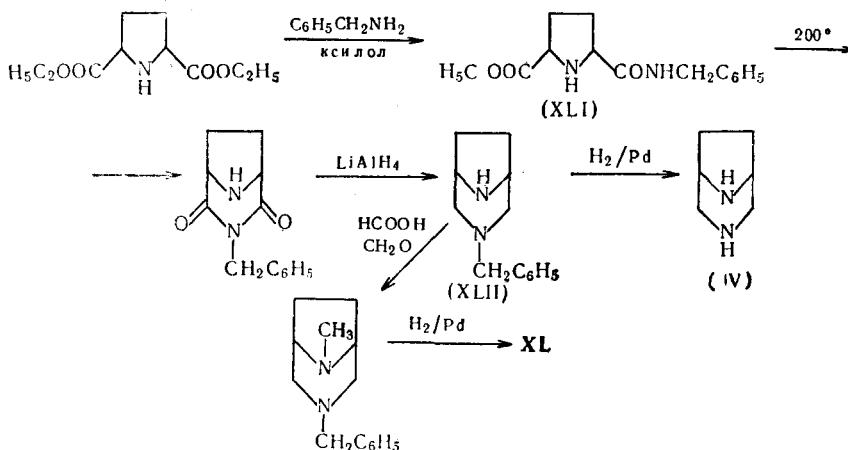
Неоднократные попытки синтеза этого ряда соединений долгое время оставались безуспешными. Лишь в 1961 г. получен 8-метил-3,8-диазабицикло-[3,2,1]-октан по схеме⁴⁶:



Кислоту (XXXVII) удалось получить только омыляя эфир водой. В кислой и щелочной средах пирролидиновое кольцо разрушается. Так как кислота (XXXVII) очень хорошо растворима в воде и практически нерастворима в спирте, ее выделяли в виде 1-карбобензилоксипроизводного, которое затем превращали в ангидрид действием уксусного ангидрида. При взаимодействии ангидрида с алкиламины полученыmonoамиды, образующие при кипячении с уксусным ангидридом циклические имиды (XXXVIII). Имиды восстанавливались алюмогидридом лития, при этом карбобензилоксигруппа восстанавливалась до метильной.

Для получения 8-метил-3,8-диазабицикло-[3,2,1]-октана (XL) применяли бензиламин. В этом случае образовавшийся после восстановления алюмогидридом лития 3-бензил-8-метил-3,8-диазабицикло-[3,2,1]-октан (XXXIX, R=CH₂C₆H₅) дебензилировался в присутствии палладия.

Позднее была разработана более простая схема синтеза XL, которая позволяет получать и незамещенный бицикл (IV)⁴⁷:



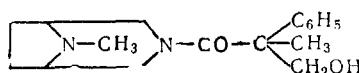
Если по первому методу, состоящему из 7 стадий, выход **XL** составил 16%, то по второму, состоящему из 5 стадий, выход **XL** повысился до 25%⁴⁸.

Более подробное изучение реакции термической циклизации амидоэфира (**XLI**) позволило выделить из реакционной массы еще два вещества⁴⁹. Одно из них представляет собой бензилимид 1-этапирролидин-2,5-дикарбоновой кислоты, другое оказалось *транс*-формой амидоэфира (**XLI**).

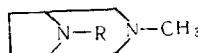
Были получены производные **XL**, содержащие в положении 3 алкильные, аралкильные и ацильные группы.

3-Алкильные производные **XL**, аналогично производным 3,9-диазабицикло-[3,3,1]- nonана дают только моночетвертичные соли, причем четвертичным является азот в положении 8.

Фармакологическим изучением установлено, что 3-замещенные **XL** являются антагонистами ацетилхолина; наибольшей активностью обладает 8-метил-3-*α*-метилтропоил-3,8-диазабицикло-[3,2,1]-октан⁵⁰:



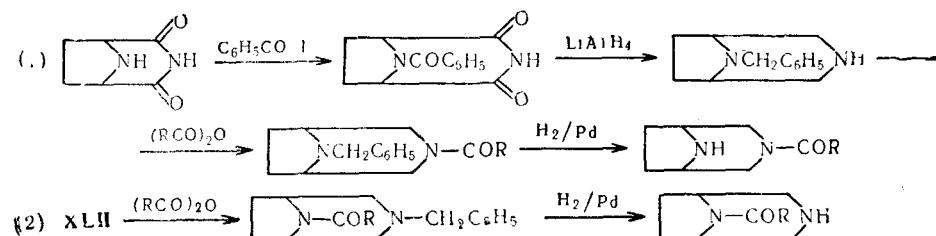
Для сравнения фармакологической активности 3-замещенных **XL** с их 8-изомерами получен ряд соединений общей формулы⁵¹:



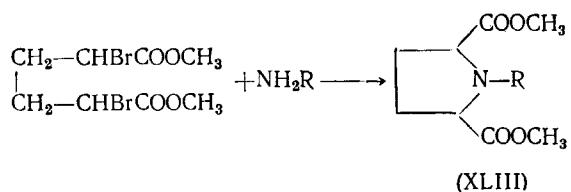
где R представляет собой ацильную или алкильную группу. При этом было найдено, что 8-ацильные производные в отличие от 3-изомеров обладают аналгетическим действием; наиболее активен 3-метил-8-пропионил-3,8-диазабицикло-[3,2,1]-октан.

Изучение свойств 3- и 8-ацильных производных 3,8-диазабицикло-[3,2,1]-октана показало, что ацильный остаток в положении 8 мигрирует в положение 3 под влиянием температуры или щелочных агентов⁵². Обратной миграции не наблюдается.

Необходимые для этой цели 3- и 8-ацильные производные могут быть получены по схемам:

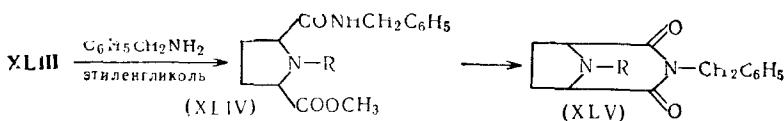


В синтезе производных 3,8-диазабицикло-[3,2,1]-октана специальному изучению подвергалась реакция замыкания пирролидинового цикла⁵³:



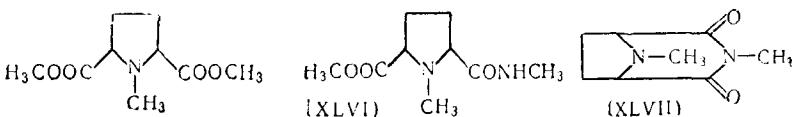
Как известно, *a*, *a'*-дibромадипиновая кислота представляет собой смесь изомеров⁵⁴⁻⁵⁶. Для получения из нее *cis*-1-R-пирролидин-2,5-дикарбонового эфира (XLIII) нужно вводить в реакцию мезо-форму. Рацемат менее пригоден. При взаимодействии мезо-формы дibромадипиновой кислоты с анилином в смеси бензола с нитрометаном образуется с выходом 70% 1-фенилпирролидин-2,5-дикарбоновый эфир. Фракционной кристаллизацией и хроматографированием его разделяют на *cis*- и *trans*-изомеры в соотношениях 3 : 1. В тех же условиях из рацемата дibромадипинового эфира получен (XLIII) с выходом 10% и разделен на равные количества *cis*- и *trans*-изомеров.

При изучении процесса получения имида (XLV) было показано⁵³, что не только циклизация, но и образование амидоэфира (XLIV) протекает с большим трудом:



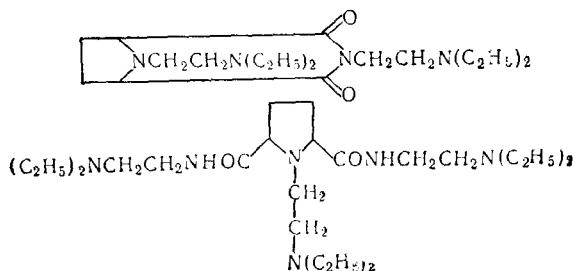
Нужный продукт удается получить лишь при проведении реакции с бензиламином в кипящем этиленгликоле, в присутствии металлического натрия, с последующей перегонкой реакционной смеси без удаления катализатора. Во время перегонки процесс циклизации с образованием **XLV** доходит до конца. При этом выход **XLV** достигает 40% из *цис*-**XLIII** и 12% из *транс*-**XLIII**.

Интересные наблюдения опубликовали в 1961 г. Шиппер и Беме⁵⁷. Авторы показали, что при взаимодействии диметилового эфира α , α' -дibромадипиновой кислоты с метиламином в соотношениях 1:3 образуются 3 продукта:

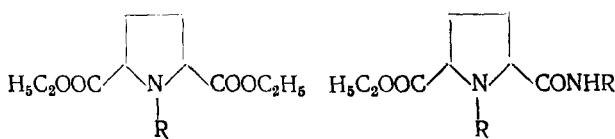


Соединение (XLVII) может быть также получено с 50%-ным выходом при нагревании амидоэфира (XLVI) до 180°. При восстановлении XLVII алюмогидридом лития образуется 3,8-диметилдиазабицикло-[3.2.1]-октан.

Взаимодействие эфира a , a' -дibромадипиновой кислоты протекает различно с различными алкилами. Так, например, при употреблении β -диэтиламиноэтиламина возникает смесь бицикла и диамида:



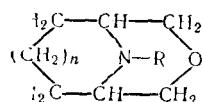
в то время как с бензиламином или *n*-бутиламином реакция проходит с образованием эфира и эфироамида:



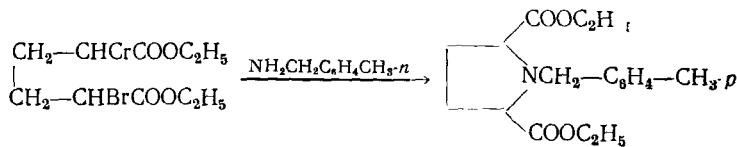
где R = *n*-C₄H₉; C₆H₅CH₂

3,8-Оксазабицикло-[3,2,1]-октан (V)

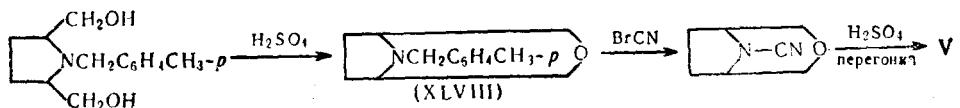
3,8-Оксазабицикло-[3,2,1]-октан получен Брауном и Лейстнером³⁵. Авторы синтезировали ряд бициклических производных морфолина общей формулы:



Простейший представитель этого ряда — морфолинопирролидин или 3,8-оксазабицикло-[3,2,1]-октан получен из диэтилового эфира мезо-*a*, *a'*-дibромадипиновой кислоты и *p*-метилбензиламина через 1-*p*-метилбензилпирролидин-2,5-дикарбоновый эфир:



Последний восстанавливается натрием в спирте до соответствующего диола, циклизованного 70%-ной серной кислотой при 175° в 8-*p*-метилбензил-3,8-оксазабицикло-[3,2,1]-октан (XLVIII):



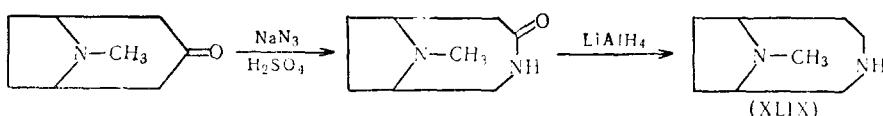
Для получения нор-соединения *p*-метилбензилпроизводное (XLVIII) подвергали взаимодействию с бромистым цианом; цианпроизводное далее омылялось 25%-ной серной кислотой.

Морфолинопирролидин V, подобно производным морфолинопиперидина (XXIX), фармакологически малоактивен³⁵.

3,9-Диазабицикло-[4,2,1]-нонан (VI)

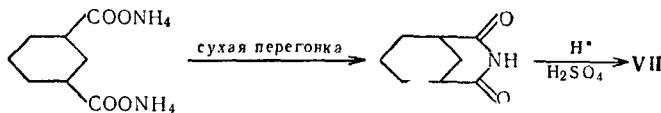
В 1960 г. была опубликована небольшая заметка о синтезе 9-метил-3,9-диазабицикло-[4,2,1]-нона (XLIX) в качестве исходного вещества для получения фармакологически активных препаратов⁵⁸.

Синтез осуществляли обработкой тропиона азидом натрия в серной кислоте с последующим восстановлением образующегося циклического амида алюмогидридом лития. Выход XLIX на тропион составил 61 %.



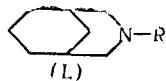
3-Азабицикло-[3.3.1]-нонан (VII)

Впервые VII получен сухой перегонкой аммонийной соли гексагидроизофталевой кислоты с последующим восстановлением образовавшегося имида на свинцовом катоде в 65%-ной серной кислоте⁵⁹:

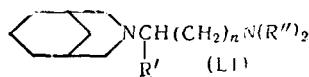


Выход VII составил всего 17%, по-видимому, вследствие омыления имида в процессе восстановления.

За последние годы в литературе появился ряд работ, посвященных синтезу производных VII. Были получены соединения общей формулы (L)⁶⁰:

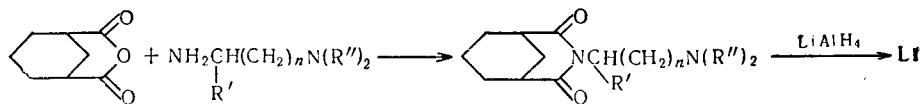


где R=CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CH₂CH=CH₂, NO и др., а также моно- и дичетвертичные соли (LI)⁶¹:



где n=1, 2, 3; R'=H, CH₃; N (R'')₂=N (CH₃)₂, N (C₂H₅)₂, пирролидил, морфолинил и др. Синтез этих соединений осуществлялся взаимодействием VII с галоидными алкилами⁶⁰, либо реакцией гексагидроизо-

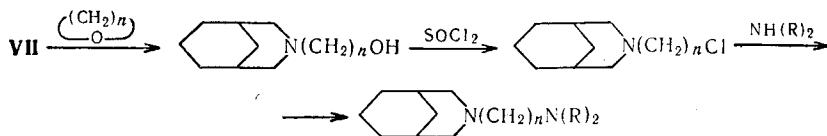
фталевой кислоты или ее ангидрида с соответствующими аминами, и последующим восстановлением образующихся имидов алюмогидридом лития^{61,62}:



Позднее была показана возможность образования замещенных **VII** из дитозилата 1,3-диоксиметилциклогексана и соответствующего амина⁶³.

Соединения (VII), в которых $n=1$ и $R'=\text{CH}_3$, не дают двучетвертичных солей вследствие пространственных затруднений. Остальные соединения образуют моночетвертичные соли при 20° и дичетвертичные — при $80\text{--}90^\circ$.

Соединения (VII), в которых $n=1, 2$ и $R'=\text{H}$, могут быть получены взаимодействием **VII** с окисями этилена и пропилена, с последующей обработкой образовавшихся спиртов тионилхлоридом и вторичными аминами⁶¹:

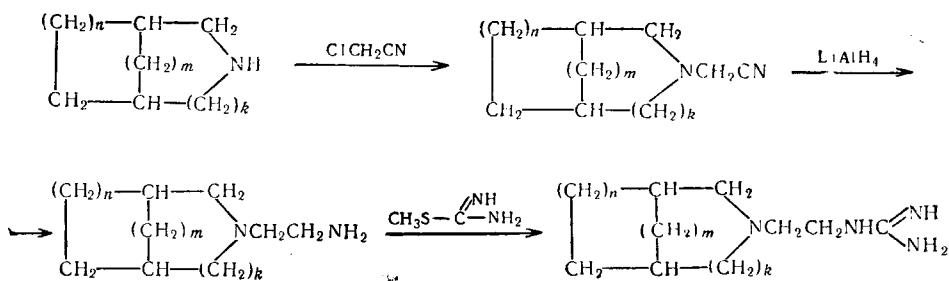


Полученные соединения обладают⁶¹ значительной гангиоблокирующей активностью, причем наиболее интересны иодметилат 3-(γ -диметиламинопропил)-3-азабицикло-[3,3,1]-нона⁶¹ и 3-(ω -диметиламино pentil)-3-азабицикло-[3,3,1]-нона⁶⁴.

Следует отметить, что аналогичные соединения, содержащие четное число метиленовых групп, охарактеризованы Райсом и Гроганом как малоактивные⁶⁵.

Более поздние работы^{66–68} показали, что некоторые производные **VII**, а также его структурного изомера — 3-азабицикло-[3,2,2]-нона — обладают гипотензивными свойствами. Среди них особенно активными оказались 3- β -гуанидиноэтильные производные, которые, по предварительным данным, по силе и продолжительности действия не уступают гуанетидину⁶⁶ *.

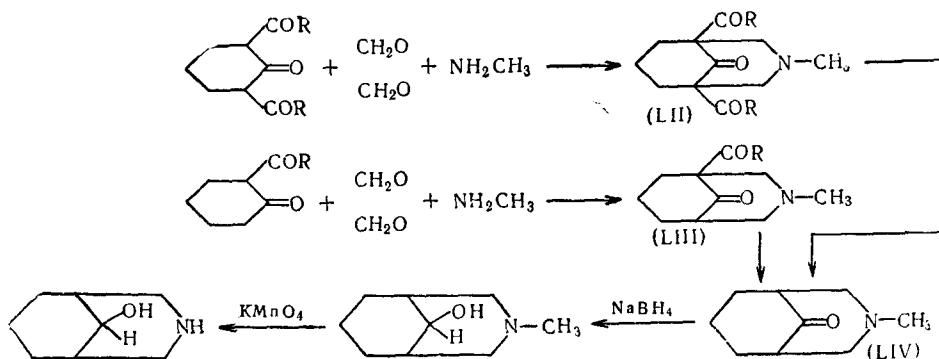
Синтез 3-(β -гуанидиноэтил)-3-азабицикло-[3,3,1]-нона и его аналогов осуществлен по общей схеме:



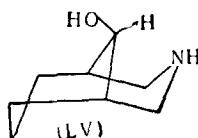
* Среди производных 3-азабицикло-[3,2,2]-нона — структурного изомера **VII** — в последнее время получены соединения, обладающие способностью вызывать гипотонию, слюнотечение и судороги^{69, 70}.

Азабициклоалканы превращались в N-цианметильные производные, последние восстанавливались алюмогидридом лития и затем подвергались реакции с S-метилилизотиомочевиной.

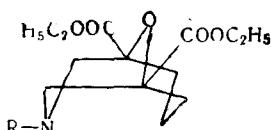
Производные **VII** могут быть синтезированы также по реакции Манниха⁷¹⁻⁷⁵. Этим методом из производных циклогексанона⁷¹ получен 9-окси-3-азабицикло-[3,3,1]-нонан.



При конденсации диэтилового эфира циклогексанон-2,6-дикарбоновой кислоты и этилового эфира циклогексанон-2-карбоновой кислоты с формалином и метиламином образуются диэтиловый эфир (LII) и этиловый эфир (LIII). Вместо эфиров в реакцию могут быть взяты амиды кислот. Омылением и декарбоксилированием LII и LIII получают (LIV), который восстанавливают боргидридом натрия в соответствующий спирт, деметилируемый щелочным раствором перманганата калия в 9-окси-3-азабицикло-[3,3,1]-нонан или изопсевдогранатолин, который имеет, по-видимому, *транс*-конфигурацию (LV), так как не дает циклического продукта с *p*-нитробензальдегидом⁴⁴:



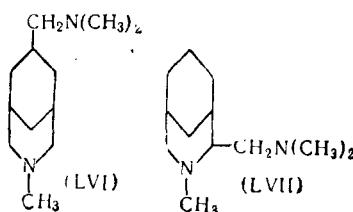
При изучении процесса образования LII по реакции Манниха^{72, 73} найдено, что в зависимости от температурных условий (25 или 100°) получается одно из двух соединений, отличающихся различными температурами кипения, но идентичных по всем другим показателям и отвечающих составу LII. По-видимому, они являются *цис*- и *транс*-изомерами по карбетоксильным группам. Соединения такого типа должны иметь строение кресло—кресло:



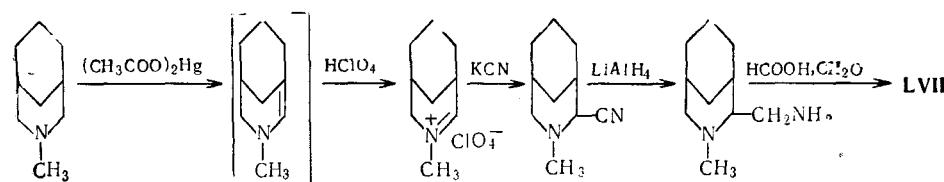
Их карбонильная группа не дает характерных реакций, что объясняется, очевидно, пространственными затруднениями⁷³. При омылении и декарбоксилировании обоих изомеров образуется один и тот же ке-

тон (LIV), который дает оксим и может быть восстановлен по Кижнеру — Вольфу до **L**, R=CH₃.

Из других производных 3-азабицикло-[3,3,1]-нонана синтезированы его 7- и 2-диметиламинометильные замещенные⁷⁶:

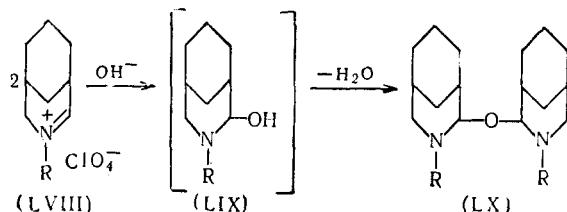


Соединение (LVI) получено исходя из циклогексан-1,3,5-трикарбоновой кислоты, которая действием сухого аммиака при 200—220° превращалась в амид гексагидроизофталimidкарбоновой кислоты. Последний восстанавливается алюмогидридом лития и метилировался смесью муравьиной кислоты и формалина в **LVI**. Синтез **LVII** осуществлен по схеме:

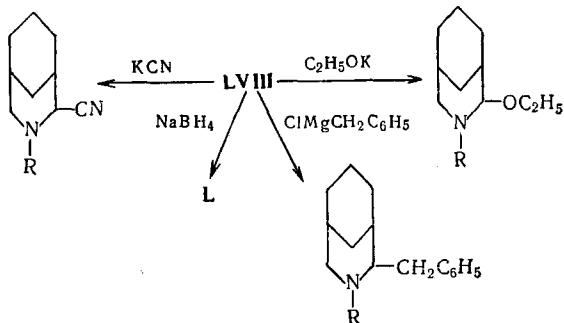


3-Метил-3-азабицикло-[3,3,1]-нонан дегидрировался при 80° с раствором уксуснокислой ртути в 5%-ной уксусной кислоте; выделенное в виде перхлората непредельное соединение действием водного раствора цианистого калия превращалось в 2-циан-3-метил-3-азабицикло-[3,3,1]-нонан. Последний восстанавливался алюмогидридом лития и метилировался смесью муравьиной кислоты и формалина в **LVII**. Данные о фармакологическом действии этих соединений не опубликованы.

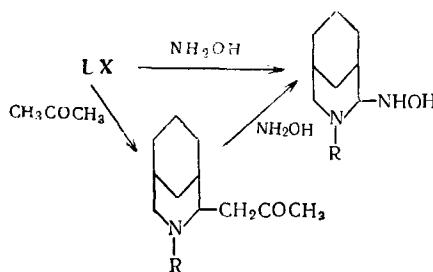
Шнейдер и Гётц⁷⁷ нашли, что перхлораты типа (LVIII) при действии едкой щелочи образуют не оксипроизводное (LIX), а димерное соединение (LX):



При взаимодействии **LVIII** с различными нуклеофильными реагентами образуются 2-замещенные производные 3-алкил-3-азабицикло-[3,3,1]-нонана: с этилатом калия — 2-этокси-, с цианистым калием — 2-циан-, с бензилмагнийхлоридом — 2-бензилпроизводное. Восстановление **LVIII** боргидридом натрия приводит к **L**.

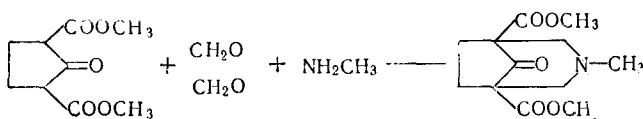


Димер **LX** также реагирует с нуклеофильными реагентами, образуя мономерные 2-производные: с гидроксиламином в абсолютном спирте — 2-гидроксиламино-3-алкил-3-азабицикло-[3,3,1]-нонан, с ацетоном — кетон, который дает с гидроксиламином не оксим, а производное гидроксиламина:

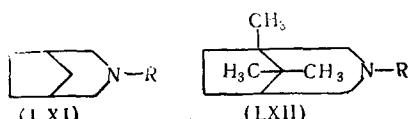


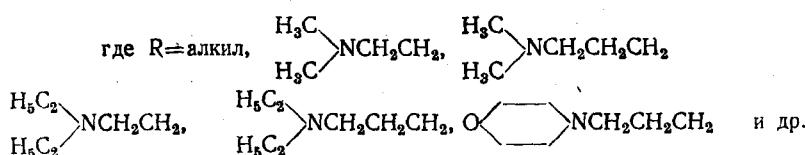
3-Азабицикло-[3,2,1]-октан (VIII)

Производные (VIII) могут быть получены из цикlopентанон-1,5-дикарбонового эфира по реакции Манниха^{75, 78}:

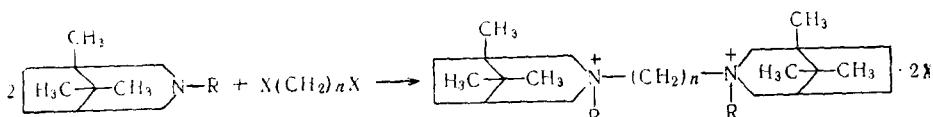


Другой путь синтеза VIII основан на применении ангидрида *цикло*пентандикарбоновой кислоты⁷⁹ или камфарного ангидрида, которые превращаются в бициклические амины через соответствующие имиды^{80–82}. В зависимости от исходного ангидрида и амина образуются соединения строения **LXI** и **LXII**:

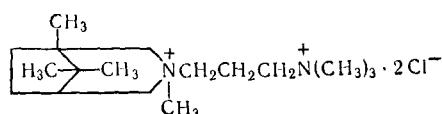




Взаимодействием 3-алкил-1,8,8- trimетил-3-азабицикло-[3,3,1]- nonана с α,ω -дигалоидалкилами были получены симметричные бис-четвертичные соли⁸⁰:



При фармакологическом изучении синтезированных соединений было найдено, что третичные основания неактивны, в то время как четвертичные соли обладают гипотензивной активностью^{83, 84}. Различия между *d*- и *dl*-формами не наблюдалось. Наиболее активным оказался дихлорметилат 3-(γ -диэтиламинопропил)-1,8,8- trimетил-3-азабицикло-[3,2,1]-октана⁸⁴:

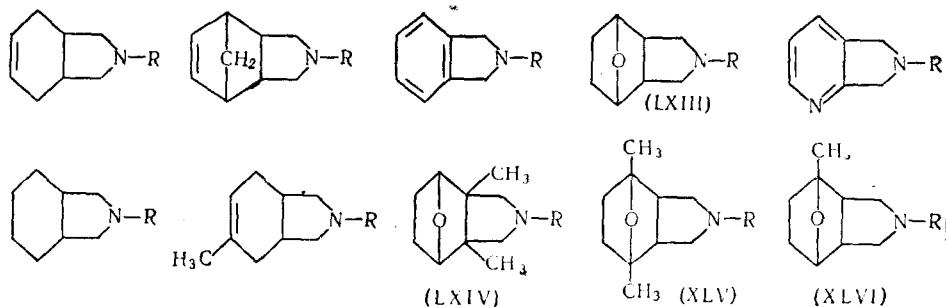


Это вещество обладает сильно выраженной гипотензивной активностью и депрессивным действием на центральную нервную систему.

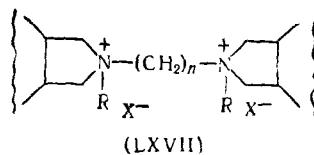
3-Азабицикло-[4,3,0]-нонан (IX)

3-Азабицикло-[4,3,0]-нонаны или изоиндолины были синтезированы различными путями. Так, Тифно с сотрудниками⁸⁵ получил N-изоамилизоиндолин реакцией *o*-ксилиленбромида с дизоамиламином. Аналогичным путем Браун с сотрудниками^{86, 87} получил изоиндолин и ряд его производных.

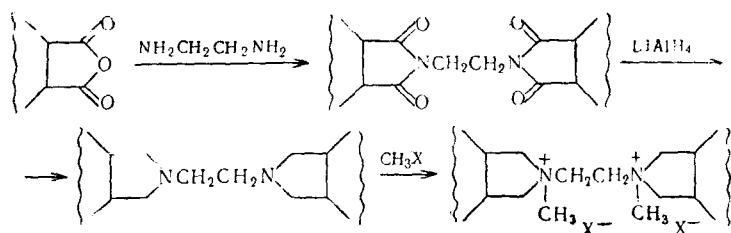
Наиболее просто замещенные изоиндолины получаются восстановлением имидов 1,2-дикарбоновых кислот⁸⁸⁻⁹¹, которые, в свою очередь, синтезируют из ангидридов соответствующих дикарбоновых кислот и алкиламинов⁹². Синтезированы следующие производные изоиндолина:



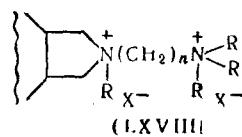
В качестве аминов применяли диметиламино-, диэтиламино-, морфолино-, пиперидиноэтиламины и др. Полученные бициклические амины превращались в несимметричные и симметричные бисчетвертичные соли (LXVII)⁹³ уже известными методами⁸⁰:



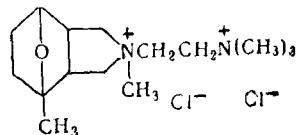
Кватернизация протекает легко при $n = 3$ и более; при $n \approx 2$ только один конец дигалоидалкила взаимодействует с амином. В этом случае, чтобы получить симметричные бисчетвертичные соли, соответствующий ангидрид дикарбоновой кислоты подвергают взаимодействию с этилендиамином, восстанавливают продукт конденсации алюмогидридом лития и кватернизируют иодистым метилом:



Замещенные имиды кислот и их иодметилаты неактивны; слабоактивны основания изоиндолинов; превращение их в бисчетвертичные соли приводит к соединениям с ярко выраженным гипотензивным действием и низкой токсичностью. Весьма сильными гипотензивными свойствами обладают соединения (LXVII) и (LXVIII), у которых $n = 2$ или 3. $R = \text{CH}_3$ или C_2H_5 и соединения, содержащие кислородный мостик (LXIII—LXVI).

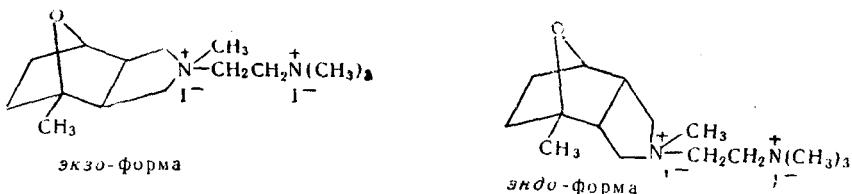


Из всех изученных соединений наиболее эффективным в этом ряду оказался препарат Н-2^{94, 95}:



который значительно более активен и менее токсичен, чем гексаметоний.

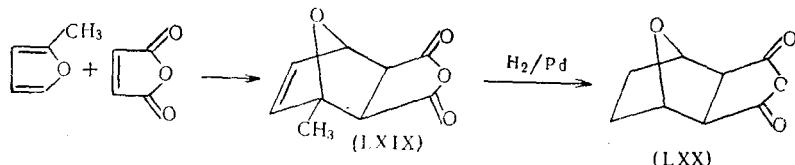
Изучая структуру препарата Н-2 (в виде диодметилата) Райс и Гроган пришли к выводу, что соединение может находиться в одной из двух форм⁹⁶:



Авторы синтезировали оба изомера и изучили их фармакологические свойства.

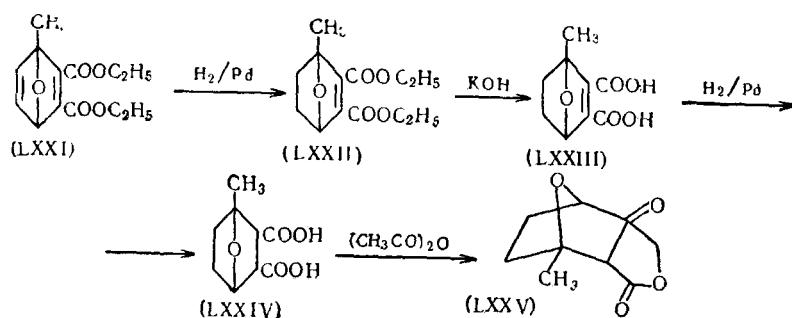
Для синтеза изомеров применялись производные фталевого ангидрида различной конфигурации.

Конденсацией малеинового ангидрида и 2-метилфурана получен продукт присоединения (LXIX)⁹⁷, имеющий экзо-конфигурацию⁹⁸



при восстановлении которого образуется экзопергидрофталевый ангидрид (LXX).

Конденсация диэтилового эфира 1,2-ацетилендикарбоновой кислоты с 2-метилфурном дает продукт присоединения (LXXI)^{99, 100}.

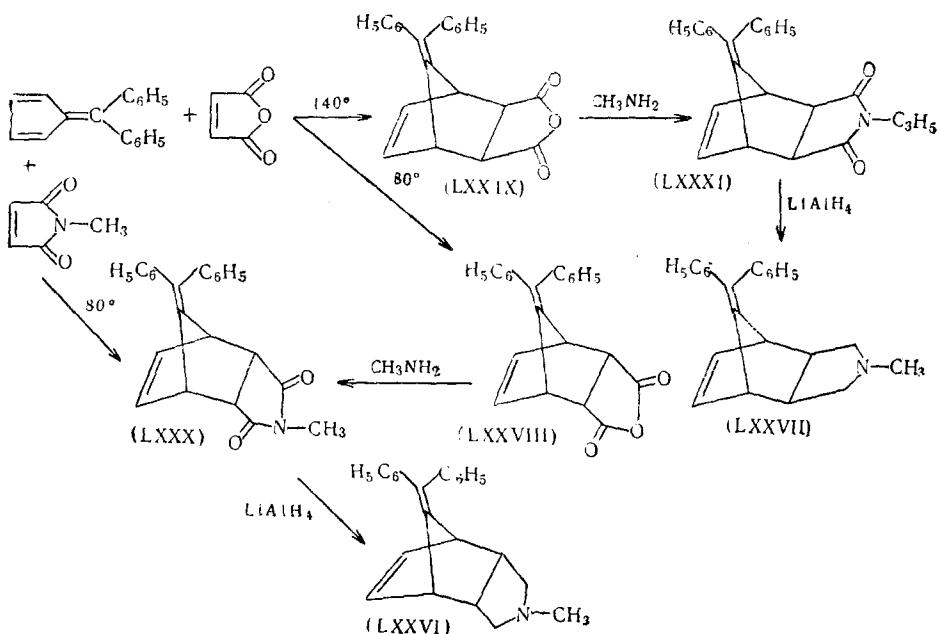


При каталитическом гидрировании LXXI присоединяется 1 моль водорода и образуется LXXII, гидролизуемый в кислоту LXXIII. При восстановлении LXXIII образуется *эндо-цис*-пергидрофталевая кислота (LXXIV). Ее превращают в ангидрид (LXXV) обработкой уксусным ангидрилом и ацетилхлоридом.

Кислота, выделенная из ангидрида (LXX), не идентична кислоте (LXXIV), так же как и ангидрид (LXX) не идентичен ангидриду (LXXV). Принимая во внимание работу Будварда и Баера⁹⁸, можно считать, что ангидрид (LXXV) имеет *эндо*-форму.

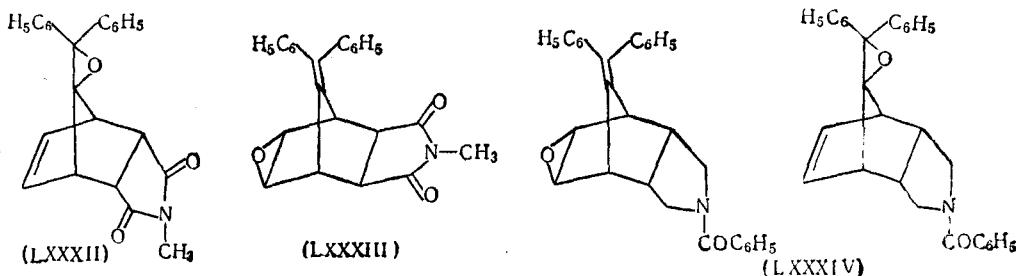
Ангидриды (LXX) и (LXXV) были подвергнуты взаимодействию с диметиламиноэтиламином, имиды восстановлены алюмогидридом лития и превращены в бисчетвертичные соли. Фармакологическая активность обоих соединений оказалась одинаково высокой⁹⁴.

В 1962 г. Поос с сотрудниками¹⁰¹ синтезировали эндо- и экзоизомеры 8-дифенил-метилен-2-метилтетрагидро-4,7-метаноизоиндолина (LXXVI) и (LXXVII) и ряд их производных, исходя из соответствующих фульвенов, методом, аналогичным описанному выше. Конденсация дифенилфульвена и малеинового ангидрида при 80° дает преимущественно эндо-продукт присоединения (LXXIX), а при 140° — экзо-продукт (LXXIX)¹⁰². При конденсации дифенилфульвена с N-метилмалеинимидом при 80° получен только один продукт присоединения (LXXX), оказавшийся идентичным соединению, образующемуся при взаимодействии (LXXVIII) с метиламином, т. е. обладающим эндо-конфигурацией. Последующим восстановлением (LXXX) алюмогидридом лития был получен эндо-8-дифенилметилен-2-метил-тетрагидро-4,7-метаноизоиндолин (LXXVI):



Производное экзо-ряда (LXXVII) было синтезировано аналогичным путем через экзо-продукт присоединения (LXXIX), последовательным взаимодействием последнего с метиламином и восстановлением экзо-8-дифенилметилен - 2 - метилтетрагидро - 4,7-метаноизоидолин-1,3-диона (LXXXI) алюмогидридом лития в LXXVII.

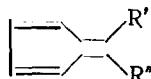
Следует указать на своеобразие в реакциях взаимодействия LXXX и LXXXI с надбензойной кислотой¹⁰³. LXXX образует кислородный мостик у двойной связи вне ядра LXXXII, в то время как XXXI дает только кольцевой эпоксид (LXXXIII):



Однако взаимодействие эндо-8-дифенилметилен-2-бензоилтетрагидро-4,7-метаноизоиндолина с надбензойной кислотой приводит к смеси эпоксидов (LXXXIV). Избирательная эпоксидация вызывается, по-видимому, пространственным расположением молекулы и наличием амидной группировки.

Соединение (LXXVI) обладает ярко выраженным периферическим и центральным антихолинергическим действием. Соединение (LXXVII) несколько менее активно.

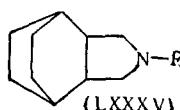
Авторы приготовили также ряд соединений, преимущественно эндоряда, с использованием различных фульвенов, общей формулы:



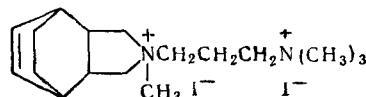
где (1) R'=R''=CH₃; (2) R'=C₆H₅, R''=CH₃; (3) R'=C₆H₅, R''=n-C₆H₄; (4) R'=C₆H₅, R''=m-CF₃C₆H₄; (5) R'↔C₆H₅; R''=o-CH₃C₆H₄; (6) R'=C₆H₅, R''=2-C₅H₄N.

Среди полученных соединений были найдены вещества с антихолинергическим действием, однако более слабым, чем у LXXVI.

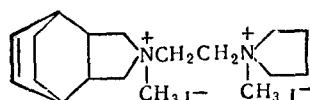
Введение этиленовой группы в положение 4,7 изоиндолинового ряда несколько изменяет характер действия препаратов. Так, например, среди соединений общей формулы (LXXXV), полученных японскими исследователями¹⁰⁴⁻¹⁰⁶,



найдены активные ганглиоблокирующие вещества, например: дииодметилат 2-(γ-диметиламинопропил)-4,7-этантетрагидроизоиндолина:



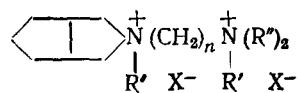
и дииодметилат 2-(β-N-пирролидиноэтил)-4,7-этантетрагидроизоиндолина:



3-Азабицикло-[3,3,0]-октан (X)

Гипотензивной активностью, от умеренной до высокой, обладают системы: 3-азабицикло-[3,2,1]-октан, 1,8,8-триметил-3-азабицикло-[3,2,1]-октан, 3-азабицикло-[3,2,0]-гептан, а также различные модификации циклических систем изоиндолина — 3-азабицикло-[4,3,0]-ионана^{80, 81, 92, 93, 96, 107}. Однако производные 3-азабицикло-[3,3,1]-нонана оказались малоактивными или совсем неактивными⁶⁵. Резкое изменение активности при переходе от **IX** к **VII** побудило авторов синтезировать производные (X) ¹⁰⁸ для сравнения их фармакологической активности с активностью 3-азабицикло-[3,2,1]-октана.

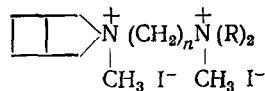
Исходным веществом послужил ангидрид *cis*-цикlopентан-1,2-дикарбоновой кислоты¹⁰⁹, который обычным путем — взаимодействием с аминами и последующим восстановлением алюмогидридом лития — превращался в соответствующие производные (X). Полученные таким образом дитретичные амины легко превращались в дичетвертичные соли:



обладающие ярко выраженным гипотензивным действием. Таким образом, переход от 3-азабицикло-[3,2,1]-октанов к 3-азабицикло-[3,3,0]-октантам не изменяет характера действия и активности препарата.

3-Азабицикло-[3,2,0]-гептан (XI)

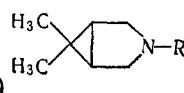
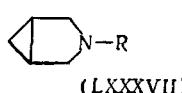
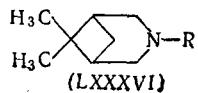
Производные этого бицикла впервые были получены в 1957 г.¹⁰⁷ из ангидрида 1,2-цикlobутандикарбоновой кислоты¹¹⁰, который обычным путем, при взаимодействии с соответствующими аминами, превращался в замещенный имид и затем в соответствующий амин. Дичетвертичные соли этого ряда соединений обладают гипотензивным действием, среди них наиболее активными, как и в случае изоиндолинов, являются вещества общей формулы:



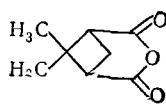
где $n=2$ или 3 , а $\text{R}=\text{CH}_3$ или C_2H_5 .

3-Азабицикло-[3,1,1]-гептан (XII) и 3-азабицикло-[3,1,0]-гексан (XIII)

Фармакологически активные бициклические моноазасистемы, описанные выше, можно разделить на полиметиленпiperидины и полиметиленпирролидины с мостиками из 2, 3 и 4-метиленовых групп. Райс с сотрудниками синтезировал пиперидиновые (LXXXVI) и пирролидиновые (LXXXVII) производные с мостиком, содержащим одну метиленовую группу¹¹¹.

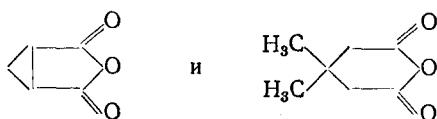


Производные (LXXXVI) получены из норфинового ангидрида (LXXXVIII)¹¹²:

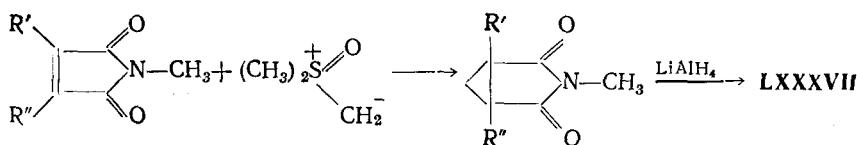


LXXXVIII

по обычной схеме; синтез LXXXVII осуществляли из ангидридов^{113, 114}:



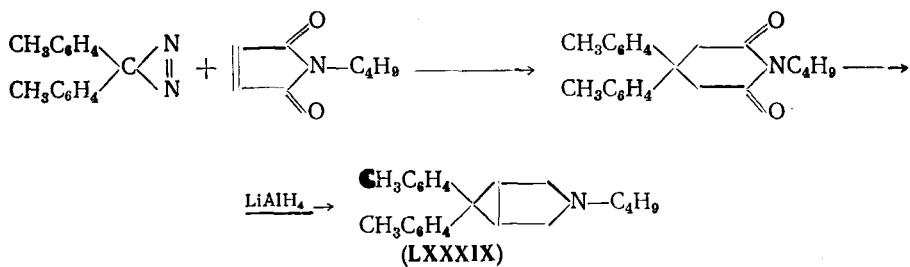
В последнее время опубликован оригинальный синтез 1,2-цикло-пропандикарбоксимидов¹¹⁵, заключающийся во взаимодействии замещенных N-метилмалеинимидов с диметилсульфоксонием¹¹⁶:



3-Производные (LXXXVII) легко дают бисчетвертичные соли, в отличие от 3-производных (LXXXVI), которые образуют их лишь при высоких температурах и давлении. Аналогичное отношение к кватернизации отмечалось ранее для других бициклических систем, содержащих пирролидиновый и пиперидиновый циклы^{61, 65, 81, 93}.

Из производных рассматриваемых бициклов активными оказались только четвертичные соли аминов. Диодиметилат 3-(γ-диметиламино-пропил)-3-азабицикло-[3,1,0]-гексана имеет невысокую активность; более активен его 6,6-диметильный гомолог; наиболее активны производные LXXXVI.

В 1962 г. был опубликован синтез 3-бутил-6,6-дитолил-3-азабицикло-[3,1,0]-гексана (LXXXIX)



взаимодействием диарилдиазаметана с N-замещенным малеинимидом, с последующим восстановлением алюмогидридом лития в LXXXIX¹¹⁷.

Аналогичные соединения в виде четвертичных солей могут быть получены циклизацией 1,1-диарил-2-оксиметил-3-аминоалкилциклоопропана в присутствии p-толуолсульфохлорида:



При этом, если третичная аминогруппа представляет собой остаток пи-перидина или морфолина, образуются спироцетвертичные соли.

Фармакологическое изучение полученных соединений показало, что бициклические имиды неактивны; восстановление их в амины приводит к появлению некоторой местно-анестезирующей и анальгетической активности. Четвертичные соли несколько более активны, чем третичные основания, однако и они не представляют практического интереса.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Stoll, E. Jucker, Angew. Chem., **66**, 376 (1954).
2. R. H. F. Manske, H. L. Holmes, The Alkaloids, 1950, т. 1, стр. 271.
3. Т. А. Генри, Химия растительных алкалоидов. Госхимиздат, 1956, стр. 92.
4. А. П. Орехов, Химия алкалоидов. Изд. АН СССР, 1955, стр. 137.
5. C. Mannich, P. Mohs, Ber., **63**, 608 (1930).
6. P. Petrenko-Kritschenko, N. Zoneff, Ber., **39**, 1358 (1906).
7. P. Petrenko-Kritschenko, M. Lewin, Ber., **40**, 2882 (1907).
8. P. Petrenko-Kritschenko, Ber., **42**, 3683 (1909).
9. C. Mannich, F. Veit, Ber., **68**, 506 (1935).
10. C. Mannich, N. W. Mück, Ber., **63**, 604 (1930).
11. P. Petrenko-Kritschenko, S. Stanischewsky, Ber., **29**, 994 (1896).
12. Zu-Yoong Kyi, W. Wilson, J. Chem. Soc., **1951**, 1706.
13. K. Hohenlohe-Oehringen, D. Saffer, Monatsh., **92**, 310 (1961).
14. S. Chiavarelli, G. Settimj, H. Magalhaes Alves, Gazz. chim. ital., **87**, 109 (1957).
15. S. Chiavarelli, G. Settimj, Il Farmaco Ed. scient., **16**, 313 (1961).
16. S. Chiavarelli, G. Settimj, F. M. Rabagliati Canessa, Gazz. chim. ital., **90**, 311 (1960).
17. V. G. Longo, B. Silvestrini, D. Bovet, Boll. Soc. it. Biol. Sper., **39**, 1866 (1958).
18. S. Chiavarelli, L. V. Fennoy, J. Org. Chem., **26**, 4895 (1961).
19. S. Chiavarelli, L. V. Fennoy, G. Settimj, L. De Baran, J. Med. Pharm. Chem., **5**, 1293 (1962).
20. F. Bohlman, N. Ottawa, R. Keller, Ann., **587**, 162 (1954).
21. F. Bohlman, N. Ottawa, Ber., **88**, 1828 (1955).
22. F. Galinovsky, H. Langer, Monatsh., **86**, 449 (1955).
23. H. Stetter, H. Hennig, Ber., **88**, 789 (1955).
24. H. Stetter, R. Merten, Ber., **90**, 868 (1957).
25. B. K. Blount, R. Robinson, J. Chem. Soc., **1932**, 2485.
26. W. Kermack, W. Perkin, R. Robinson, Там же, **1922**, 1872.
27. R. A. Barnes, H. M. Fales, J. Am. Chem. Soc., **75**, 975 (1953).
28. H. M. Fales, R. A. Barnes, Там же, **76**, 1947 (1954).
29. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 3306 (1960).
30. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, ЖОХ, **32**, 2886 (1962).
31. М. В. Рубцов, М. Д. Mashkovskiy, Е. С. Nikitskaya, V. A. Medvedev, V. S. Usovskaya, J. Med. Pharm. Chem., **3**, 441 (1961); М. Д. Mashkovskiy, Б. А. Медведев, Фармакология и токсикология, **33**, 493 (1960); Б. А. Медведев, Там же, **25**, 320 (1962).
32. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, ЖОХ, **31**, 3202 (1961).
33. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, ЖОХ, **32**, 3687 (1962).
34. R. Lukes, Y. Gorocholinskiy, Coll. Ces. Chem. Comm., **8**, 223 (1936).
35. J. V. Braun, W. Leistner, Ber., **59**, 2323 (1926).
36. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, ЖОХ, **29**, 124 (1959).
37. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 171 (1960).
38. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, В. С. Усовская, ЖОХ, **26**, 130 (1956).
39. D. Jerchel, H. Weidmann, Ann., **607**, 126 (1957).
40. C. L. Zirkle, F. R. Gerns, A. M. Pavloff, A. Burger, J. Org. Chem., **26**, 395 (1961).
41. R. Alder, H. A. Dörtmann, Ber., **86**, 1544 (1953).
42. G. Fodor, K. Nador, J. Chem. Soc., **1953**, 721.

43. A. Nickon, L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5566 (1952).
 44. E. Hardegger, H. Ott, Helv. chim. acta, **36**, 1186 (1953).
 45. C. L. Zirkle, Англ. пат. 894423 (18.IV.1962); РЖХим., **1963**, 8H187.
 46. G. Cignarella, G. Nathansohn, J. Org. Chem., **26**, 1500 (1961).
 47. G. Cignarella, G. Nathansohn, E. Occelli, Там же, **26**, 2747 (1961).
 48. G. Cignarella, G. Nathansohn, Gazz. chim. ital., **90**, 1495 (1960).
 49. G. Cignarella, E. Testa, Там же, **92**, 1093 (1962).
 50. G. Cignarella, E. Occelli, G. Maffii, E. Testa, J. of Med. chem., **6**, 29 (1963).
 51. G. Cignarella, E. Occelli, G. Maffii, E. Testa, Там же, **6**, 385 (1963).
 52. G. Cignarella, E. Testa, C. K. Pasqualucci, Tetrahedron, **19**, 143 (1963).
 53. S. W. Blackman, R. Baltzly, J. Org. Chem., **26**, 2750 (1961).
 54. C. K. Ingold, J. Chem. Soc., **1921**, 967.
 55. R. Willstätter, R. Lessing, Ber., **35**, 2066 (1902).
 56. Le Sueur, J. Chem. Soc., **95**, 275 (1909).
 57. E. Schipper, W. R. Boehme, J. Org. Chem., **26**, 3599 (1961).
 58. R. J. Michaels, H. E. Zaugg, Там же, **25**, 637 (1960).
 59. G. Kompe, Ber., **65**, 792 (1932).
 60. S. Rossi, C. Valvo, Il Farmaco Ed. Scient., **12**, 1008 (1957).
 61. S. Rossi, C. Valvo, W. Butta, Gazz. chim. ital., **89**, 1164 (1959).
 62. W. Schneider, H. Götz, Naturwiss., **47**, 61 (1960).
 63. N. J. Leonard, K. Conrow, R. R. Sauers, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5185 (1958).
 64. S. Rossi, C. Valvo, Chim. et ind., **42**, 637 (1960).
 65. L. M. Rice, C. H. Grogan, J. Org. Chem., **23**, 844 (1958).
 66. H. Najer, R. Giudicelli, J. Sette, Bull. soc. chem. France, **1962**, 1593.
 67. H. Krieger, Suomen kem., **35**, B185 (1962).
 68. H. Krieger, Там же, **35**, B218 (1962).
 69. C. Blanton, W. L. Nobles, J. pharm. sci., **51**, 878 (1962).
 70. C. Blanton, W. L. Nobles, Там же, **52**, 47 (1963).
 71. S. Rossi, W. Butta, Ann. chemica, **52**, 381 (1962).
 72. W. Schneider, H. Götz, Naturwiss., **47**, 397 (1960).
 73. W. Schneider, H. Götz, Arch. d. Pharm., **296**, 506 (1961).
 74. F. F. Blicke, F. J. McCarty, J. Org. Chem., **24**, 1379 (1959).
 75. H. O. House, P. P. Wickham, H. C. Müller, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3139 (1962).
 76. S. Rossi, W. Butta, C. Valvo, Il Farmaco Ed. Sci., **14**, 666 (1959).
 77. W. Schneider, H. Götz, Ann., **653**, 85 (1962).
 78. E. Anet, G. K. Hughes, D. Marmion, E. Ritchie, Austral. J. Sci. Research, **A3**, 330 (1950).
 79. S. F. Birch, W. J. Oldham, E. A. Johnson, J. Chem. Soc., **1947**, 818.
 80. L. M. Rice, C. H. Grogan, J. Org. Chem., **22**, 185 (1957).
 81. C. H. Grogan, L. M. Rice, Там же, **22**, 1223 (1957).
 82. R. Griot, Helv. chim. acta, **42**, 67 (1959).
 83. G. Schmidt, пат. ФРГ 1086703 (2.II.1961 г.); РЖХим., **1963**, 11H174.
 84. W. E. O'Malley, G. W. Haemmerli, L. M. Rice, C. F. Geschickter, J. Am. pharm. Accoc., **47**, 263 (1958).
 85. M. Tiffeneau, K. Fuhrer, Bull. soc. chim. France, [4], **15**, 162 (1914).
 86. J. v. Braun, A. Nelken, Ber., **55**, 2059 (1922).
 87. J. v. Braun, F. Zöbel, Ann., **445**, 247 (1925).
 88. Bulei Sukurai, Bull. Chem. Soc. Japan, **7**, 155 (1932).
 89. E. Hope, F. Lauskshear, Proc. Chem. Soc., **29**, 224 (1913).
 90. E. W. Cook, W. G. France, J. Phys. Chem., **36**, 2383 (1932).
 91. A. Uffer, E. S. Schlitter, Helv. chim. acta, **31**, 1397 (1948).
 92. L. M. Rice, C. H. Grogan, E. E. Reid, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4911 (1953).
 93. L. M. Rice, C. H. Grogan, E. E. Reid, Там же, **77**, 616 (1955).
 94. W. E. O'Malley, G. Winkler, L. M. Rice, C. F. Geschickter, J. Am. pharm. Accoc., **46**, 346 (1957).
 95. C. H. Grogan, L. M. Rice, Am. пат. 2784199 (5.III.1957); C. A., **51**, 14822f.
 96. L. M. Rice, C. H. Grogan, J. Org. Chem., **25**, 393 (1960).
 97. K. Alder, K. H. Backendorf, Ann., **535**, 101 (1938).
 98. R. B. Woodward, H. Baer, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1161 (1948).
 99. K. Alder, H. F. Rickert, Ber., **70**, 1354 (1937).
 100. O. Diels, S. Olsen, Ann., **490**, 243 (1931).
 101. G. I. Poos, M. M. Lehman, E. B. Landis, J. D. Rosenau, J. Med. Pharm. Chem., **5**, 883 (1962).
 102. K. Alder, F. W. Chambers, W. Trimborn, Ann., **566**, 27 (1950).
 103. G. I. Poos, J. D. Rosenau, J. Org. Chem., **28**, 665 (1963).
 104. K. Takeda с сотр., Ann. Rept. Shionogi Research Lab., **10**, 1 (1960).

105. T. Minesta и др., Там же, **10**, 15 (1960).
106. Monabu Fujimoto, Keiko Okabe, Chem. a. Pharmac. Bull., **10**, 714 (1962).
107. L. M. Rice, C. H. Grogan, J. Org. Chem., **22**, 1100 (1957).
108. L. M. Rice, C. H. Grogan, Там же, **24**, 7 (1959).
109. R. C. Fuson, W. Cole, J. Am. Chem. Soc., **60**, 1237 (1938).
110. E. R. Buchman, A. O. Reims, T. Skei, M. J. Schlatter, Там же, **64**, 2696 (1942).
111. L. M. Rice, J. Org. Chem., **24**, 1520 (1959).
112. C. A. Kett, J. Am. Chem. Soc., **51**, 614 (1929).
113. M. Conrad, M. Guthzeit, Ber., **17**, 1185 (1884).
114. W. H. Perkin, J. F. Thorpe, J. Chem. Soc., **75**, 48 (1899).
115. T. Izzo, J. Org. Chem., **28**, 1713 (1963).
116. R. Kuhn, H. Trischmann, Ann., **611**, 117 (1958).
117. R. Baltzly, N. B. Mehta, P. B. Russell, R. E. Brooks, E. M. Grivsky, A. M. Steinberg, J. Org. Chem., **27**, 213 (1962).

Всесоюзный н.-и. химико-фармацевтический ин-т
