

# У С П Е Х И Х И М И И

т. XXXVIII

1969 г.

Вып. 6

УДК 547.834.4

## ХИМИЯ ХИНУКЛИДИНА

*Л. Н. Яхонтов*

Обзор посвящен рассмотрению химических свойств и биологической активности производных 1-азабицикло-[2, 2, 2]-октана, широко известного под названием хинуклидина.

Подробно рассмотрены работы советской школы химиков, работающих в области хинуклидиновых производных, школы, созданной М. В. Рубцовым.

В обзоре впервые делается попытка рассмотреть в целом химию и биологическое действие производных хинуклидина с точки зрения особенностей построения хинуклидиновой молекулы. Значительное место в статье занимает описание путей синтеза разнообразных производных хинуклидина. При изложении этого материала отдельно рассмотрены методы построения бициклической хинуклидиновой системы и методы введения различных заместителей в уже готовое хинуклидиновое ядро. Такая система изложения позволила обобщить накопившийся к настоящему времени богатый фактический материал по синтезу производных хинуклидина и подчеркнуть особенности синтетических исследований в этом классе веществ.

Специальный раздел посвящен сравнительно новым реакциям расширения хинуклидинового цикла. Библиография — 227 наименований.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1038
II. О некоторых особенностях производных хинуклидина . . . . .	1040
III. Методы синтеза хинуклидина и его производных . . . . .	1043
1. Методы замыкания хинуклидинового ядра . . . . .	1043
2. Методы введения заместителей в хинуклидиновое ядро . . . . .	1051
3. Реакции, сопровождающиеся расширением хинуклидинового цикла . . . . .	1062
IV. Биологические свойства производных хинуклидина . . . . .	1063

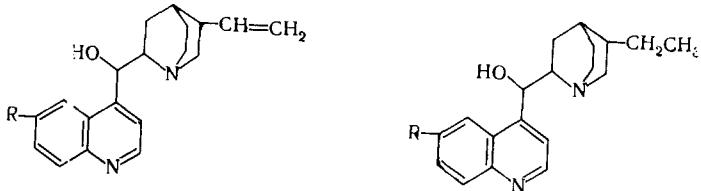
## I. ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклическая система хинуклидина (1-азабицикло-(2,2,2)-октана) является структурным фрагментом ряда природных физиологически активных веществ и синтетических лекарственных препаратов \*.

Среди природных алкалоидов, производных хинолина и индола, содержащих в своей молекуле хинуклидиновое ядро, следует отметить группы цинхонина — цинхонамина (алкалоиды коры хинного дерева)<sup>8-12</sup>, сарпагина — аймалина (алкалоиды раувольфии)<sup>8, 13, 14</sup> и макуцина (стрихниновые алкалоиды)<sup>15, 16</sup>.

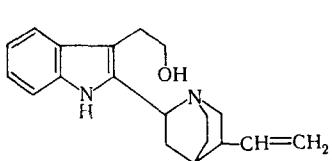
\* Ранее в литературе был опубликован ряд обзоров, более или менее полно отражающих развитие химии производных хинуклидина<sup>1-7</sup>.

## Алкалоиды группы цинхонина — цинхонамина

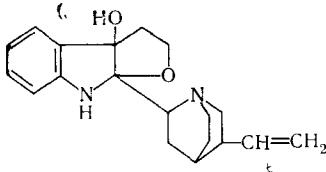


$R=H$	цинхонин
$R=OH$	цинхонидин
$R=OCH_3$	купреин
	хинин
	хинидин
	эпихинин
	эпихинидин

$R = H$	гидроцинхонин гидроцинхонидин
$R = OCH_3$	гидрохинидин гидрохинин

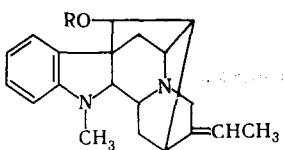


## ЦИНХОНАМИН

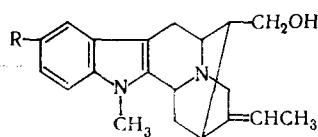


ХИНАМИН  
КОНХИНАМИН

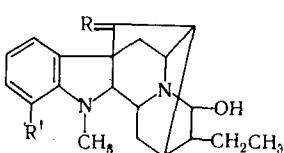
## Алкалоиды группы сарпагина, аймалина и макузина:



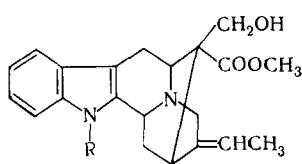
$R=H$  тетрафиллицин  
 $R=(CH_3O)_3C_6H_2CO$  раувомитин



$R=OH$  сарпагин  
 $R=OCH_3$  лохнерин



$R=OH + H, R'=H$	аймалин
$R=O, R'=H$	изоаймалин
$R=O, R'=OCH_3$	сандвициин
	аймалидин
	вомалидин



R=H макузин A  
R=CH<sub>3</sub> воахалотин

В связи с высокой химиотерапевтической активностью хинных алкалоидов, среди которых хинин занимает особо важное место как антималярийное средство, изучением методов синтеза хинина и его аналогов в течение длительного времени занимались исследователи многих стран. Способность природных хинукилидиновых соединений (хинидин, аймалин) понижать возбудимость сердечной мышцы, открытая сравнительно недавно высокая и разнообразная фармакологическая активность некоторых синтетических производных хинукилидина, возможность при-

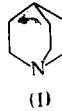
менения хинуклидиновых соединений в качестве катализаторов производства полимерных материалов<sup>17</sup> — все это вызвало дальнейший интерес к исследованиям в ряду хинуклидина.

Среди крупных достижений в изучении природных хинуклидиновых соединений следует отметить осуществленный в 1944 г. Будвардом и Дерингом<sup>18</sup> полный синтез хинина, а также проведенный в 1958 г. Чень Чан-баем, Евстигнеевой и Преображенским<sup>19</sup> синтез цинхонамина. Полный синтез рацемического гомомерохинена — полупродукта синтеза хинина — осуществил на основе трихлорколлидина Рубцов<sup>20</sup>.

Вопросам, связанным с химией природных хинуклидиновых соединений и, в частности, истории их открытия и практического применения, рассмотрению природных источников, методов анализа и выделения, установлению строения и превращениям этих соединений, а также вопросам их стереохимии посвящен ряд обзоров<sup>8-12, 21</sup>. Все это исключает необходимость излагать указанный материал и позволяет в настоящей статье сосредоточить внимание на общих химических особенностях производных хинуклидина, методах построения хинуклидинового ядра, путях введения заместителей в хинуклидиновую молекулу, а также биологических свойствах синтетических производных хинуклидина.

## II. О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНУКЛИДИНА

Хинуклидин (I) представляет собой насыщенную бициклическую систему с узловым атомом азота:



(I)

В отличие от алифатических *трет*-аминов и N-замещенных пиперидинов хинуклидин имеет жестко закрепленную структуру. Атомы, составляющие хинуклидиновое ядро, неспособны изменить свое относительное положение путем вращения вокруг осей связей, включенных в бициклическую систему, где каждый цикл имеет форму «банн». По сравнению с другими 1-азабициклоалканами хинуклидин характеризуется высокой симметрией и незначительной напряженностью циклической системы. Отличительной чертой хинуклидиновой молекулы является также практическое отсутствие экранирования находящейся в состоянии  $sp^3$ -гибридизации несвязанной пары электронов на азоте. Указанные особенности строения объясняют многие физические и химические свойства как самого хинуклидина, так и его различных производных. Так, например, хинуклидин является летучим кристаллическим веществом с высокой т. пл. (158°). Он легко возгоняется уже при стоянии на воздухе. Нарушение симметрии молекулы хинуклидина (переход к его конденсированным системам или введение алкильных заместителей) приводит к снижению температуры плавления<sup>22-26</sup>.

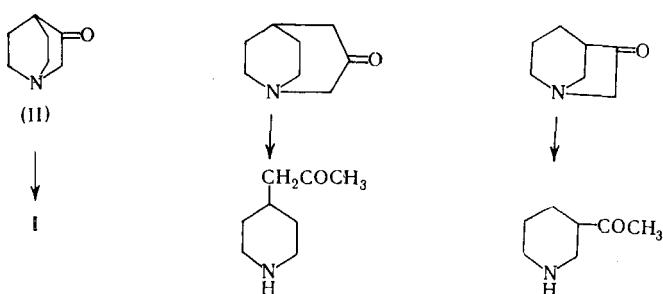
Интересные результаты были получены при сравнительном изучении ИК спектров хинуклидина и замещенных по азоту производных пиперидина и пiperазина<sup>27</sup>. Для моноциклических соединений в области 2700—2800  $\text{cm}^{-1}$  наблюдаются характерные полосы поглощения, вызванные взаимодействием свободной пары электронов азота с соседними аксиальными связями С—Н. Хинуклидин не поглощает в этой области, что, по-видимому, связано с отсутствием такого взаимодействия. Для хинуклидина отмечены характерные полосы поглощения при 2430, 2915 и 3405  $\text{cm}^{-1}$ <sup>28</sup>.

Основность хинуклидина, зависящая от плотности электронов у атома азота, достаточно высока и близка к основности низших жирных аминов и N-алкилпиперидинов. В конденсированных системах бенз- и дibenзхинуклидина основность понижена благодаря индуктивному влиянию фенильных групп<sup>26, 29</sup>. При сравнении  $pK_a$  бенз- и дibenзхинуклидинов с  $pK_a$  близких к ним по строению диэтиламина и дифениламина становится очевидным влияние жесткости структуры в производных хинуклидина (табл. 1)<sup>30</sup>.

Подобно другим алифатическим трет.-аминам, хинуклидин легко образует соли с минеральными и органическими кислотами, а также четвертичные производные с галоидными алкилами. Однако, как показали кинетические исследования<sup>32</sup>, скорость взаимодействия алкилиодидов с хинуклидином значительно больше, чем в аналогичных реакциях с жирными трет.-аминами. Хинуклидин реагирует, например, с иодистым метилом в 50 раз, а с иодистым изопропилом — в 700 раз быстрее, чем триэтиламин. Триметилборановый аддукт хинуклидина оказался более устойчивым, чем соответствующие аддукты триалкиламинового ряда. Приведенные результаты объясняются практическим отсутствием стерических затруднений у электронной пары азота бицикла.

С особенностями строения хинуклидиновой молекулы связана и его значительная химическая устойчивость. Хинуклидин не изменяется при нагревании с концентрированными минеральными кислотами и при окислении перманганатом калия<sup>22</sup>.

Леонард и сотр.<sup>33</sup> показали, что при восстановлении по Клеменсену хинуклидона-3 (II) хинуклидиновое ядро сохраняется, в то время как для других 1-азабициклических кетонов наблюдается разрыв циклов:



Хинуклидин не дегидрируется ацетатом ртути, по-видимому, потому, что реакция в этом случае должна протекать через соль  $\Delta^1$ -дегидрохинуклидия, а образование последней представляется невозможным на основании правила Бредта<sup>2, 34</sup>. Дегидрирование хинуклидина удается осуществить только в жестких условиях ( $300^\circ$ ) с помощью палладия на угле или селена<sup>35</sup>. При этом наблюдается разрыв связи C—N и образование 4-этилпиридина.

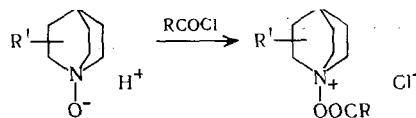
Пиролиз и гидрогенолиз четвертичных солей хинуклидина приводят с высокими выходами к образованию хинуклидина<sup>2, 36–38</sup>. Образование трет.-аминов, в данном случае за счет отщепления алифатических спир-

ТАБЛИЦА 1

Соединение	$pK_a$	Ссылки на литературу
Диметиламин	10,77	31
Диэтиламин	10,93	31
Триэтиламин	10,87	31
N-метилпиперидин	10,08	31
Хинуклидин	10,58	26
Бензхинуклидин	7,79	26
Дизтиламилин	6,56	31
Дibenзхинуклидин	4,46	26
Дифениламин	0,79	31

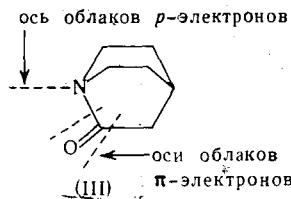
тов, является также основным процессом, сопровождающим гоффмановское расщепление четвертичных хинуклидиневых оснований<sup>39-41</sup>. Так, например, при расщеплении по Гоффману гидроокиси 1-метилхинуклидина наряду с продуктами раскрытия хинуклидинового цикла — 1-метил-4-винилпиперидином и 1-метил-4-(β-оксиэтил)-пиперидином — с выходом 35% был выделен незамещенный хинуклидин<sup>39</sup>. Все это служит дополнительным подтверждением термической и химической устойчивости хинуклидинового цикла.

N-Окиси производных хинуклидина способны образовывать О-ацилиевые соли, устойчивые к гидролизу в нейтральной и кислой среде. Их чувствительность к щелочам, напротив, так велика, что они титруются как двухосновные кислоты<sup>42</sup>:



где  $R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$ .

Интересные химические свойства были обнаружены у бициклических амидов типа хинуклидона-2 (III)<sup>43-46</sup>. Оси облаков свободных  $p$ -электронов азота в таких соединениях оказываются почти перпендикулярными осям  $\pi$ -электронных облаков карбонильной группы:

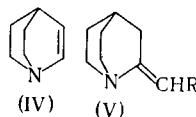


Это приводит к тому, что сопряжение типа  $\begin{array}{c} >N-C=O \\ | \end{array}$  характерное для

амидов, в хинуклидонах-2 невозможно. С этим связан ряд свойств хинуклидонах-2, приближающих их к аминокетонам. Азот хинуклидонах-2 легко протонируется (обычные амиды и лактамы протонируются по кислороду) и метилируется; хинуклидонах-2 обладают высокой основностью ( $pK_a$  5,33—5,6)<sup>44</sup> по сравнению с другими амидами ( $pK_a$  N-ацетилпиперидина, например, 0,4). В ИК спектрах этих веществ частота валентных колебаний связи  $C=O$  в среднем на  $80 \text{ см}^{-1}$  выше, чем в обычных лактамах, а интегральная интенсивность карбонильной полосы почти вдвое меньше. Максимумы поглощения хинуклидонах-2 в УФ спектрах занимают промежуточное положение между максимумами амидов и кетонов. Отсутствие амидной мезомерии у хинуклидонах-2 приводит к увеличению их реакционной способности, что проявляется в большой скорости гидролиза и алкоголиза их хлоргидратов. Кинетику указанных реакций можно определять полярографически, в то время как нормальные амиды и лактамы полярографически не восстанавливаются. Высокая реакционная способность группы  $C=O$  в хинуклидонах-2 отражается и на кислотности соседних групп  $\text{CH}_2$ , проявляющих склонность к дейтерообмену. И, наконец, группа  $C=O$  в хинуклидонах-2 приобретает способность к таким реакциям нуклеофильного замещения, которые характерны для кетонных карбонилов, как, например, образование оксимов с гидроксилами-ном<sup>43</sup>.

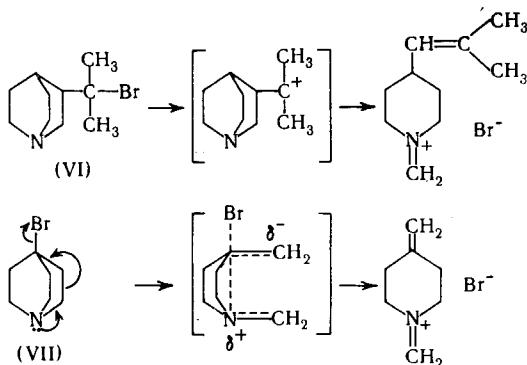
Некоторые химические особенности проявляются также у ненасыщен-

ных производных хинуклидина —  $\Delta^2$ -дегидрохинуклидина (IV)<sup>47, 48</sup>, его 2-замещенных<sup>49</sup> и у хинуклидинов с семициклической двойной связью в положении 2 (V)<sup>49</sup>. Эти соединения, как и следовало ожидать из структурных соображений, отличаются по свойствам от нормальных третичных  $\alpha$ -виниламинов. Так, например, дегидрохинуклидины не проявляют характерной для енаминов абсорбции при 230 мкм и не гидролизуются в мягких условиях разбавленными кислотами.



Фрагментация производных хинуклидина<sup>50–57</sup>, в отличие от аналогичных алифатических и не содержащих азот бициклических соединений, протекает однозначно.

2-(Хинуклидил-3')-2-бромпропан (VI) подвергается сольволизу по ступенчатому механизму<sup>50, 51</sup>, а 4-бромхинуклидин (VII) — по синхронному<sup>50, 53</sup>:



В связи с легкостью протонирования азота хинуклидинового ядра конкурентные реакции изомеризации карбониевого иона, а также процессы замещения и элиминирования в этих случаях не играют существенной роли.

### III. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ХИНУКЛИДИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

В результате многолетних исследований синтезировано большое число разнообразных производных хинуклидина. С целью систематизировать литературные данные по методам получения хинуклидина и его замещенных, в настоящем обзоре выделены методы синтеза, связанные с построением хинуклидинового цикла, и методы введения различных заместителей в уже готовое хинуклидиновое ядро. В специальном разделе собраны реакции, сопровождающиеся расширением хинуклидинового цикла с образованием производных других 1-азабициклоалканов.

#### 1. Методы замыкания хинуклидинового ядра

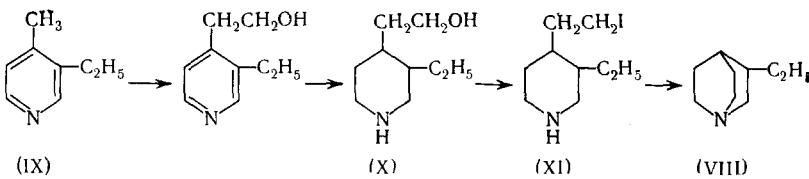
Исходными соединениями для построения хинуклидинового цикла могут служить как производные пиперидина, так и вещества алифатического ряда: тригалоидалканы и дигалоидалкиламины.

Соответствующие пиперидиновые производные получают преимущественно из пиридиновых оснований. Дигалоидалкиламины и тригалоид-

алканы готовят обычно из производных тетрагидропирана, диалкокси-замещенных малоновых эфиров или сложных эфиров алкантрикарбоновых кислот.

Замыкание хинуклидинового ядра на основе производных пиперидина осуществляют, как правило, по двум схемам: 1) путем внутримолекулярного алкилирования или ацилирования и 2) внутримолекулярной циклизацией по Дикману.

*Внутримолекулярное алкилирование* предложил в 1904 г. Кенигс<sup>58, 59</sup> для получения первого синтетического представителя ряда хинуклидина — 3-этилхинуклидина (VIII):

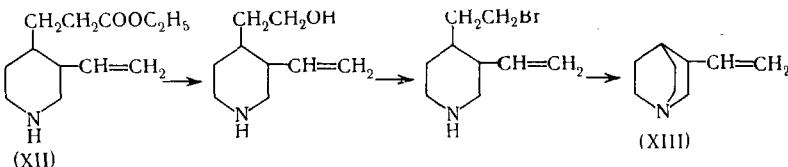


Исходным веществом в схеме Кенигса служил 3-этил-4-метилпиритидин (IX). Продукт конденсации IX с формальдегидом восстанавливается натрием в спирте. Оксигруппа в полученном пиперидиновом производном (X) замещалась на иод и 3-этил-4-(β-иодэтил)-пиперидин (XI) циклизовался под действием соды с образованием 3-этилхинуклидина (VIII).

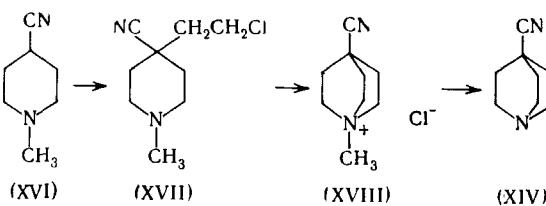
Аналогичную схему с использованием в качестве исходного соединения 4-метилпиритидина применили в 1909 г. Леффлер и Штитцель<sup>60</sup> для получения незамещенного хинуклидина. Однако чистый хинуклидин этим авторам выделить не удалось, и его получили только в 1920 г. Мейзенгеймер<sup>22</sup>. В работе<sup>22</sup> описано также превращение по методу Кенигса 4-метилхинолина в бензхинуклидин.

Позднее внутримолекулярное алкилирование 4-(β-галоидалкил)-пиперидинов в присутствии щелочных агентов (едкого натра, бикарбоната натрия, поташа, пиридина и др.) использовалось неоднократно для синтеза хинуклидина<sup>61</sup> и различных его производных. Этим методом были получены 2<sup>23, 62, 63</sup> и 4-метилхинуклидины<sup>25</sup>, дibenзхинуклидин<sup>26</sup>, 3-метил-3-оксиметилхинуклидин<sup>36, 37, 64</sup>, лактон 3-оксиметил-3-карбоксиметилхинуклидина<sup>65</sup> и др.

Аналогичным способом Лукеш и Галик<sup>66</sup> превратили этиловый эфир мерохинена (XII), выделенный из природного цинхонина, в оптически активный 3-винилхинуклидин (XIII):

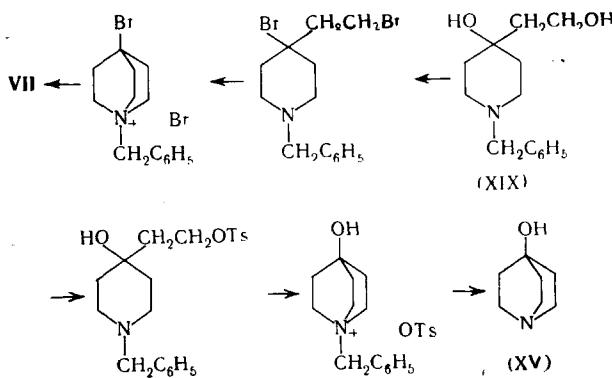


Гроб и сотр.<sup>67, 68</sup> применили схему Кенигса для получения 4-монозамещенных хинуклидинов, в том числе 4-циано- (XIV), 4-бромо- (VII) и 4-оксихинуклидинов (XV). При этом циклизация проводилась не на основе вторичных аминов пиперидинового ряда, а с использованием третичных N-замещенных (N-метил- и N-бензил) пиперидинов:

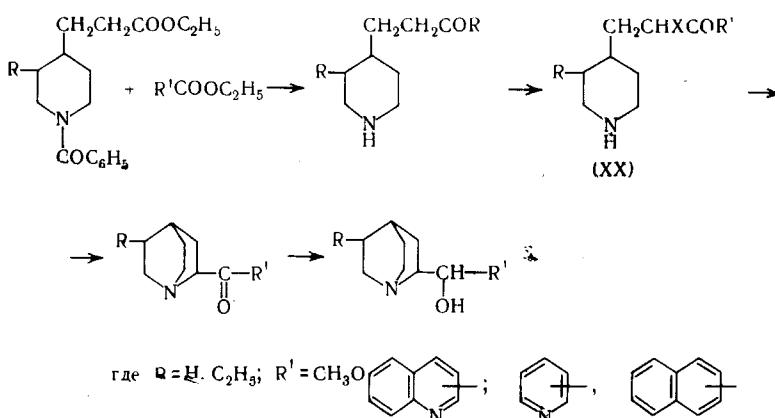


Так, например, 1-метил-4-циан-4-( $\beta$ -хлорэтил)-пиперидин (XVII), полученный конденсацией 1-метил-4-цианпиперидина (XVI) с дихлорэтаном, циклизовали в хлорметилат 4-цианхинуклидина (XVIII), который отщеплял хлористый метил при нагревании в вакууме до 260—270°<sup>67</sup>.

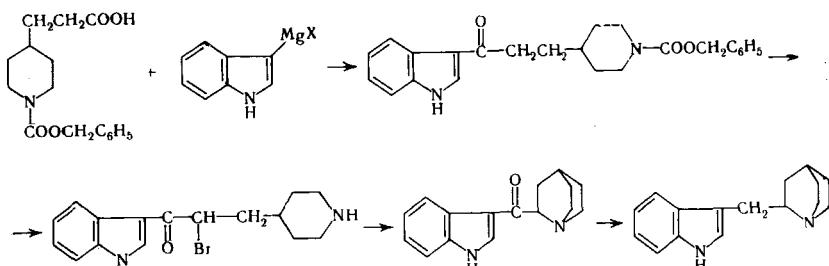
Аналогичные превращения 1-бензил-4-окси-4-( $\beta$ -оксиэтил)-пиперидина (XIX) в 4-бром-(VII) и 4-оксихинуклидины (XV)<sup>68</sup> представлены на схеме:



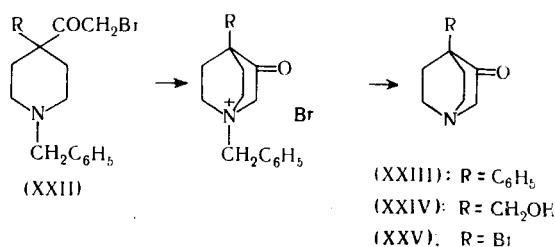
Рабе<sup>69, 70</sup>, а позднее и другие авторы<sup>71—75</sup>, осуществлявшие синтез аналогов и изомеров хинных алкалоидов, также использовали вышеописанный способ построения хинуклидинового ядра. В данном случае исходными веществами являлись не 4-галоидалкилпиперидины или аналогичные им тозиловые эфиры, а кетогалоидпроизводные пиперидинового ряда — 4-( $\gamma$ -кето- $\beta$ -галоидалкил)-пиперидины (XX), синтез и превращение которых представлены следующей схемой:



Аналогичная схема нашла применение и в синтезе 2-скатилхинуклидина (XXI)<sup>76</sup>:

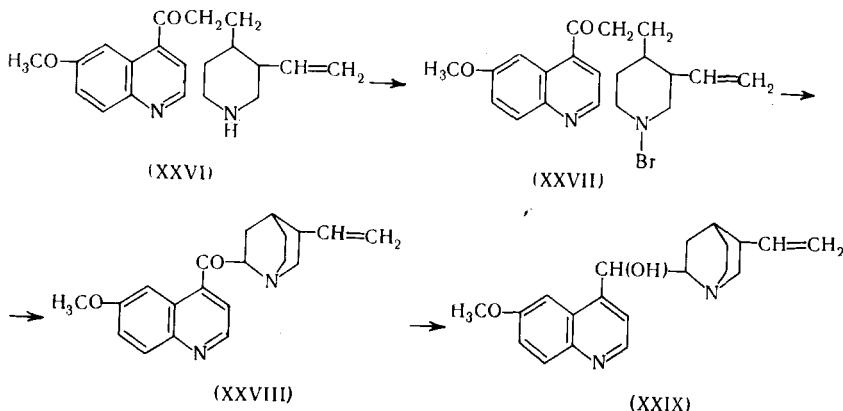


Исходя из кетогалоидпроизводных пиперидина другого типа — соединений ряда 4-( $\alpha$ -кето- $\beta$ -бромэтил)-пиперидинов (XXII) — были получены 3,4-дизамещенные хинуклидины: 3-кето-4-фенил- (XXIII)<sup>38</sup>, 3-кето-4-оксиметил- (XXIV)<sup>77</sup> и 3-кето-4-бром- (XXV)<sup>78</sup> хинуклидины:



При этом было показано<sup>78</sup>, что замыкание хинуклидинового цикла оказывается возможным лишь в случае аксиального положения как 4-бромацетильного остатка, так и электронной пары у азота. Образование указанной конформации в переходном состоянии облегчается введением объемистых заместителей в положения 1 и 4 пиперидинового ядра. Попытки циклизовать не содержащие такие заместители соединения (например, 4-бромацетилпиперидин) не дали положительных результатов<sup>78</sup>.

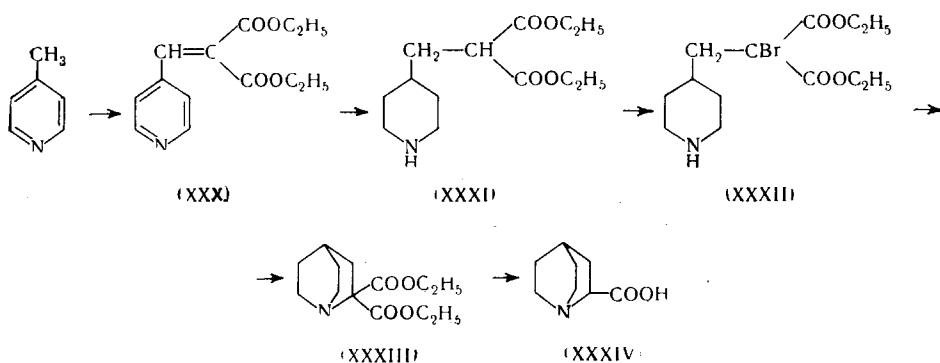
Несколько иной путь замыкания хинуклидинового цикла был разработан Рабе<sup>79, 80</sup> для синтеза хинных алкалоидов, содержащих в молекуле винильную группу. В этом случае введение галоида в кетоалкильный остаток 4-кетоалкил-3-винилпиперидинов (XXVI) без затрагивания двойной связи затруднительно. Поэтому для замыкания хинуклидинового ядра были применены не С-, а N-бромзамещенные пиперидина:



Хинотоксин (XXVI) при обработке гипобромитом натрия превращали в N-бромхинотоксин (XXVII), который с алкоголятами циклизовали в соответствующее производное хинуклидина — хининон (XXVIII). Разработанная Рабе схема была использована при полном синтезе хинина (XXIX)<sup>18</sup>, а также для получения ряда аналогов этого алкалоида<sup>81, 82</sup>.

В отличие от однозначно протекающего процесса циклизации N-галоид-4-кетоалкилпиперидинов, использование для замыкания хинуклидинового цикла N-галоид-4-алкилпиперидинов встретило значительные затруднения. Применение к N-хлор-4-алкилпиперидинам реакции Гофмана — Леффлера, как было установлено в результате работ Вавжонека, Лукеша, Ферлеса и сотр.<sup>83—88</sup>, приводит к образованию смеси продуктов, в которой производные хинуклидина присутствуют наряду с изомерными им алкил-1-азабицикло-[2, 2, 1]-гептанами. Обработка N-(β-хлор-этил)-пиперидина или его производных метанольным раствором едкого кали<sup>27, 89</sup> приводит к образованию продуктов расщепления по Гофману возникающего в ходе синтеза дихлорида 1,4-бис-пентаметиленпiperазиния. Основным продуктом является 1,2-бис-(N-пиперидино)-этан<sup>27</sup>.

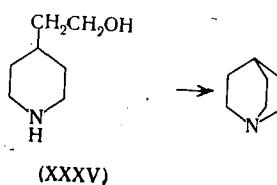
Принцип Кенигса нашел дальнейшее развитие в работах Рубцова, Дороховой и Михлиной<sup>90, 91</sup>, а также Гроба и сотр.<sup>92, 93</sup>, которые применили для внутримолекулярного алкилирования α-галоидкислоты пиперидинового ряда и их эфиры. Рубцов и Дорохова<sup>90</sup> в 1953 г. разработали простой метод синтеза хинуклидин-2-карбоновой кислоты в 5 стадий:



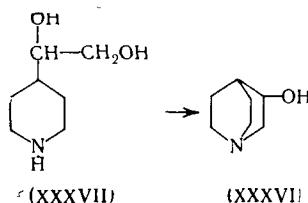
Конденсацией γ-пиколина с мезоксалевым эфиром был приготовлен 4-(β, β-дикарбетоксивинил)-пиридин (XXX). Непредельный эфир (XXX) гидрировали с платиной в соединение XXXI, которое затем обрабатывали бромом. Полученный 4-(β-β-дикарбетокси-β-бромэтил)-пиперидин (XXXII) циклизовали в присутствии пиридина в 2,2-дикарбетоксихинуклидин (XXXIII). Последний гидролизовали и частично декарбоксилировали с образованием хинуклидин-2-карбоновой кислоты (XXXIV).

Описанный выше принцип циклизации α-галоидэфиров пиперидинового ряда был широко использован в дальнейшем для синтеза различных 2,3- и 2,5-дизамещенных хинуклидинов: 3-карбоксиметихинуклидин-2-карбоновой кислоты<sup>94</sup>, 3-метилхинуклидин-2-карбоновой кислоты<sup>95</sup>, 5-(β-окси-(метокси)-этил)-хинуклидин-2-карбоновых кислот<sup>96, 97</sup>.

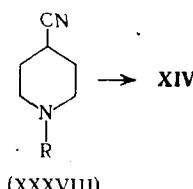
Вариантом метода внутримолекулярного алкилирования является и предложенная Леонардом с сотр.<sup>98</sup> циклодегидратация в газовой фазе 4-(β-оксиэтил)-пиперидина (XXXV):



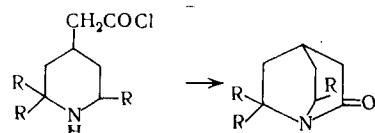
Этот же способ был применен для синтеза 3-оксихинуклидина (XXXVI) из пиперидил-4-этандиола-1,2 (XXXVII)<sup>99</sup>:



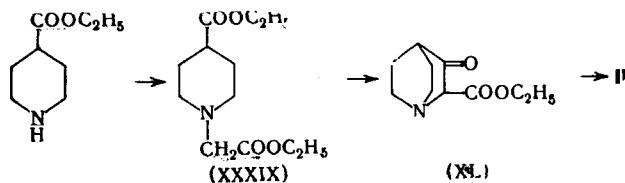
Другим вариантом внутримолекулярного алкилирования является синтез 4-цианхинуклидина (XIV) путем конденсации 1-алкил-4-цианперидинов (XXXVIII) со сложными эфирами этиленгликоля в присутствии щелочных металлов<sup>100</sup>:



Наряду с внутримолекулярным алкилированием для построения хинуклидинового ядра было использовано и внутримолекулярное ацилирование производных пиперидина. Таким путем Яхонтов и Рубцов, а затем Працеус и сотр. синтезировали из хлорангидридов соответствующих кислот под действием безводного поташа или *трет.*-аминов хинуклидон-2 (III)<sup>43</sup> и его 6,6-диметил-<sup>44</sup> и 6,6,7- trimetil-<sup>45,101</sup> производные:



Вторая схема замыкания хинуклидинового ядра основана на *внутримолекулярной циклизации* по Дикману. Впервые эту схему предложили Климо и Миткэлф для получения хинуклидона-3 (II)<sup>102</sup>:

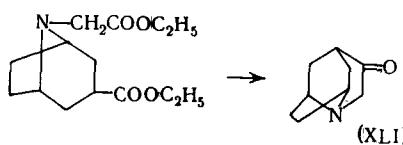


Этиловый эфир изонипекотиновой кислоты алкилированием хлоруксусным эфиrom превращали в этиловый эфир 1-карбэтоксиметилизонипекотиновой кислоты (XXXIX). Последний циклизовали с металличес-

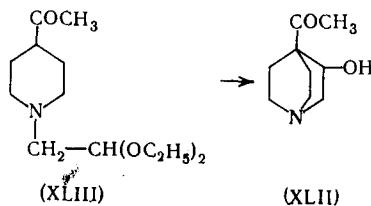
ским калием в толуоле, и образовавшийся  $\beta$ -кетоэфир (XL) без выделения подвергали омылению и декарбоксилированию.

Позднее указанная схема была усовершенствована и выход кетона (II) на стадии циклизации увеличен до 84 %.<sup>103-107</sup>

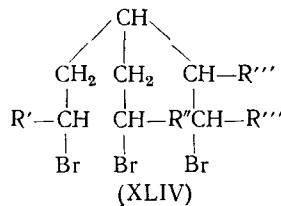
Выделение промежуточного продукта синтеза — этилового эфира 3-кетохинуклидин-2-карбоновой кислоты (XL)<sup>108</sup> — позволило разработать на его основе методы получения различных 2,3-дизамещенных хинуклидина<sup>49, 108, 109</sup>. В дальнейшем принцип Климо был использован для синтеза замещенных в ядре хинуклиданов: 5-кетохинуклидин-2-карбоновой кислоты<sup>110</sup>, 6-метил-<sup>111</sup> и 6,7-диметил хинуклиданов-3<sup>112</sup>, а также соединений ряда тропахинуклидина (XLII)<sup>113</sup>:



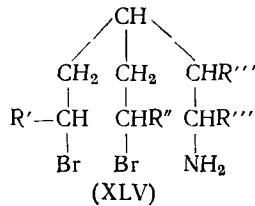
Особым случаем является описанное недавно замыкание хинуклидного ядра путем внутримолекулярной альдольной конденсации при синтезе 4-ацетилхинуклидинола-3 (XLII) из 4-ацетил-1-(2', 2'-диэтокси-этил)-пиперидина (XLIII)<sup>77</sup>:



Принципиально другой подход к синтезу хинуклидина и его производных разработали Прелог и сотр.<sup>114, 115</sup>. Предложенные ими методы основаны на действии аммиака под давлением при температуре 100—120° на трибромалканы (XLIV):

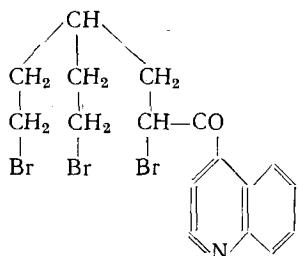


или на двукратном внутримолекулярном алкилировании, заключающемся в обработке щелочью дибромалкиламинов (XLV):



Указанным путем были получены хинуклидин<sup>39, 114-117</sup>, его 2-<sup>23, 24</sup>, 3-<sup>24</sup> и 4-<sup>25</sup> алкилзамещенные, а также хинуклидин-2-карбоновая кислота<sup>118</sup>.

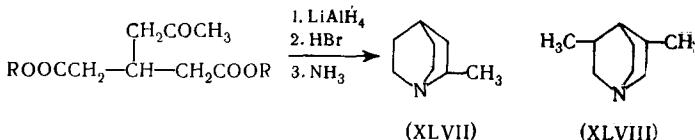
Попытка Прелога осуществить циклизацию трибромалкилпроизводного (XLVI):



(XLVI)

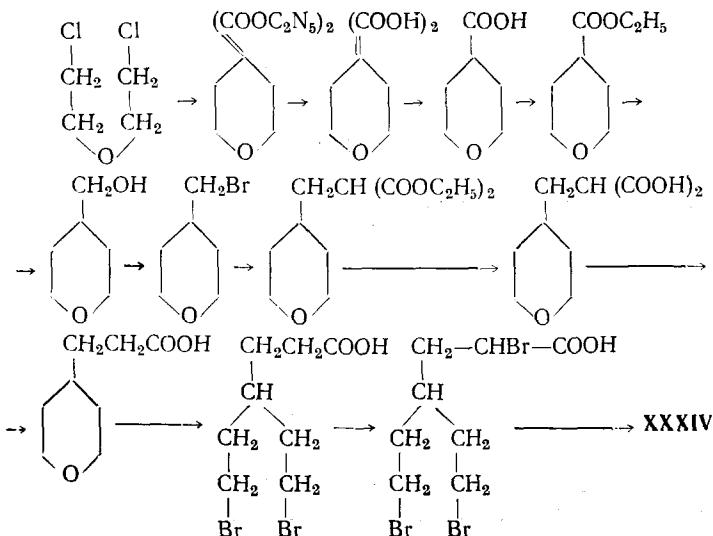
для получения аналога хинина окончилась неудачно<sup>119</sup>.

Сопоставление методов синтеза различных замещенных хинукилидинов на основе производных пиперидина и на основе трибромалканов и дигромалкиламинов показывает, что в некоторых случаях схема Прелога дает лучшие результаты. Так, например, Лукеш при синтезе 2-метилхинукилидина (XLVII) по этой схеме добился выхода 37%<sup>23</sup>:



По методу Прелога был синтезирован единственный описанный предстивитель 3,5-дизамещенных хинукилидина — 3,5-диметилхинукилидин (XLVIII)<sup>120</sup>.

Вместе с тем, получение производных хинукилидина на основе трибромалканов и дигромалкиламинов во многих случаях связано с трудной доступностью исходных соединений, которые образуются путем многостадийных синтезов с низкими выходами. Схема Прелога также менее пригодна для синтеза веществ хинукилидинового ряда, содержащих функциональные группы. В качестве примера можно привести метод получения хинукилидин-2-карбоновой кислоты (XXXIV)<sup>118</sup>.



В этом случае синтез **XXXIV** осуществляется по многостадийной схеме (12 стадий) и общий выход составляет  $\sim 4\%$ . В описанном выше пятистадийном синтезе **XXXIV**, исходя из  $\gamma$ -пиколина, выход хинуклидин-2-карбоновой кислоты составляет 30%<sup>90</sup>.

## 2. Методы введения заместителей в хинуклидиновое ядро

Молекула хинуклидина, как уже отмечалось выше, является насыщенной бициклической системой. Введение в эту молекулу функциональных групп методом прямого замещения представляет значительные трудности, и работы такого типа до настоящего времени никем не проводились. В связи с этим реакционные группы обычно вводятся в процессе замыкания хинуклидинового ядра, а затем на их основе осуществляется переход к различным классам производных хинуклидина. Наиболее доступными соединениями, содержащими такие функциональные группы, являются карбоксильные и карбонильные производные: хинуклидин-2-карбоновая кислота, хинуклидон-3 и другие. Почти все многообразие замещенных хинуклидина было получено из его карбоксильных и карбонильных производных с применением обычных методов органического синтеза.

### 1) Синтезы замещенных хинуклидинов на основе хинуклидинкарбоновых кислот

В настоящее время известны все три монокарбоновые кислоты хинуклидина: 2<sup>90, 118</sup>, 3<sup>121, 122</sup> и 4<sup>67, 100</sup>, а также хинуклидин-2-карбоновые кислоты с различными заместителями в положениях 3<sup>95, 108</sup> и 5<sup>96, 110</sup> и хинуклидин-3-карбоновые кислоты, имеющие заместители в положениях 2<sup>123</sup> и 6<sup>111</sup>. Описано только одно соединение, содержащее две карбоксильные группы в хинуклидиновом ядре — хинуклидин-2, 3-дикарбоновая кислота<sup>109</sup>. Получено большое число гомологов хинуклидинкарбоновых кислот, среди которых определенный интерес для дальнейших превращений представили хинуклидил-3-уксусная<sup>124–127</sup> и 3-карбоксиметилхинуклидин-2-карбоновая<sup>94</sup> кислоты.

Синтезы в ряду производных хинуклидина на основе хинуклидинкарбоновых кислот можно разделить на три большие группы: *a*. реакции, протекающие без изменения длины углеродной цепи; *b*. реакции, сопровождающиеся разрывом связи C—C и уменьшением длины углеродной цепи; *c*. процессы, связанные с наращиванием цепи углеродных атомов.

#### *a. Реакции, протекающие без изменения длины углеродной цепи*

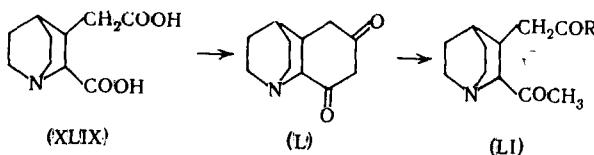
Хинуклидинкарбоновые кислоты легко образуют галоидангириды, которые без выделения могут быть превращены в соответствующие сложные эфиры<sup>67, 96, 125, 128–130</sup> или амиды<sup>125, 130, 131</sup>.

Следует отметить, что для приготовления сложных эфиров хинуклидинкарбоновых кислот успешно были применены и другие методы: этирификации в присутствии серной кислоты и хлористого водорода, а также переэтерификации с алкоголятами щелочных металлов<sup>96, 109, 110</sup>.

Амиды  $\Delta^2$ -дегидрохинуклидин-2- и 3-карбоновых кислот были получены из соответствующих эфиров при действии спиртового аммиака<sup>47, 49</sup>. Эфиры хинуклидинкарбоновых кислот были использованы также для синтеза ряда гидразидов и их гидразонов<sup>95, 132</sup>, а амиды — для синтеза нитрилов<sup>47, 49, 90</sup>.

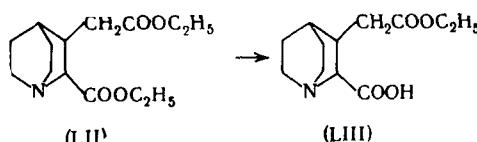
Попытка получить ангидрид из 3-карбоксиметилхинуклидин-2-карбоновой кислоты (**XLIX**) в присутствии уксусного ангидрида и ацетата

натрия неожиданно привела к трициклическому  $\beta$ -дикетону (L)<sup>133</sup>. Последний при взаимодействии с веществами, имеющими подвижный атом водорода (вода, спирты, амины), легко размыкался с образованием производных 2-ацетилхинукидил-3-уксусной кислоты (LI)<sup>133</sup>:

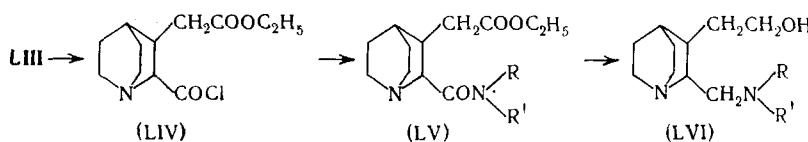


где  $R = OH, OC_2H_5, NR_2$ .

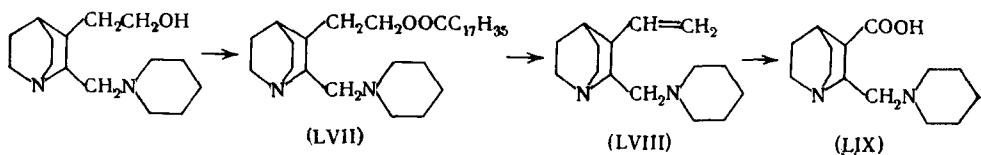
Сложные эфиры кислот хинуклидинового ряда легко омыляются, причем особенно легко этот процесс протекает для карбалкоксильных групп, находящихся в *α*-положении хинуклидинового ядра<sup>134</sup>. При длительном хранении водных растворов диэтилового эфира 3-карбоксиметилхинуклидин-2-карбоновой кислоты (LII) при комнатной температуре образуется кислый эфир (LIII)<sup>134</sup>, что было использовано для синтеза соединений, содержащих различные функциональные группы в положениях 2 и 3 хинуклидинового ядра.



Так, например, при взаимодействии **LIII** с тионилхлоридом легко образуется монохлорлангидрид (**LIV**), который с первичными и вторичными аминами превращается в амиды 3-карбетоксиметилхинуклидин-2-карбоновой кислоты (**LV**)<sup>130, 134</sup>. Восстановление этих амидоэфиров алюмогидридом лития приводит к 3-(β-оксиэтил)-2-алкил (диалкил) амино-метилхинуклидинам (**LVII**):



Стеарат 3- (β-оксиэтил)-2-N-пиперидинометилхинуклидина (LVII) был превращен по реакции Крафта в непредельное соединение (LVIII), из которого при окислении перманганатом калия получена 2-N-пиперидинометилхинуклидин-3-карбоновая кислота (LIX)<sup>123</sup>:

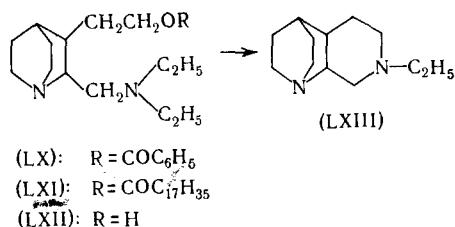


Образование в результате указанных превращений производного хинулидин-3-карбоновой кислоты (**LIX**) явилось убедительным доказательством того, что омылению в диэтиловом эфире **LII** подвергается в первую очередь карбетоксигруппа в положении 2.

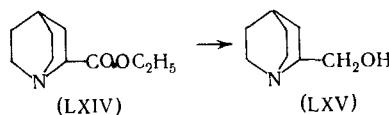
Подобное явление имеет место и в случае диэтилового эфира хинуклидин-2, 3-дикарбоновой кислоты<sup>109</sup>, что согласуется с известным поло-

жением о большей легкости омыления эфиров  $\alpha$ -аминокислот по сравнению с эфирами  $\beta$ -аминокислот.

Следует отметить необычное превращение некоторых сложных эфиров 3-( $\beta$ -оксиэтил)-2-диэтиламинометилхинуклидина<sup>123</sup>. Оказалось, что в результате перегонки при атмосферном давлении соединения **LX** и **LXI** циклизуются с отщеплением молекулы сложного эфира и образованием новой трициклической системы — 2,3-(3', 4'-N-этилпиперидино)-хинуклидина (**LXIII**). Аналогично ведет себя и соответствующий аминоспирт (**LXII**) при нагревании с фталевым ангидридом в присутствии бензолсульфокислоты<sup>123</sup>:

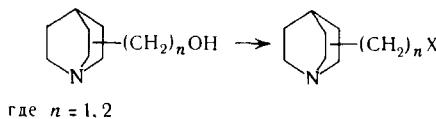


Восстановление этилового эфира хинуклидин-2-карбоновой кислоты (**LXIV**) по Буво или алюмогидридом лития приводит к хинуклидил-2-карбинолу (**LXV**)<sup>24</sup>:



Второй вариант является более удобным в обращении и дает лучшие выходы, поэтому в большинстве работ для получения различных спиртов<sup>67, 95, 121, 125, 134</sup> и гликолов<sup>94, 109</sup> хинуклидинового ряда использовалась в основном алюмогидрид лития.

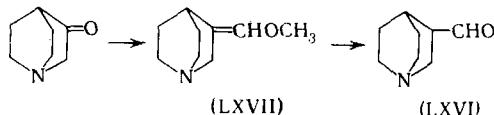
Галоидалкилхинуклидины были синтезированы взаимодействием соответствующих спиртов с тионилхлоридом или галоидводородными кислотами<sup>24, 49, 121, 135, 136</sup>:



Рассмотрение химических свойств галоидалкилзамещенных хинуклидина показывает, что атомы галоида в 2-галоидметильной группе мало подвижны: 2-хлорметилхинуклидин, например, не реагирует с аммиаком и аминами<sup>137</sup>, а соответствующие реакции 2-бромметилхинуклидина протекают с низкими выходами<sup>137</sup>.

Хотя атомы галоидов в 3-галоидалкилхинуклидинах более реакционноспособны, использование соединений этого типа в качестве исходных продуктов в различных синтезах затруднено легкостью превращения их в четвертичные производные полимерного характера<sup>136</sup>. Указанные особенности галоидпроизводных хинуклидина ограничивают их применение только теми случаями, когда в реакциях используются сильные нуклеофильные агенты. В этой связи для получения аминоалкилхинуклидинов основным методом является не взаимодействие галоидпроизводных хинуклидинов с аминами, а восстановление алюмогидридом лития соответствующих амидов хинуклидинкарбоновых кислот<sup>122, 139, 131, 138</sup>.

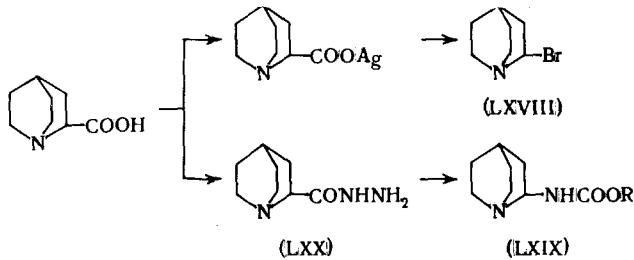
Большой интерес для синтеза различных производных хинуклидина представляют альдегиды хинуклидинового ряда. В настоящее время известны все три моноформилхинуклидина. 2- и 3-Формилхинуклидины<sup>139, 140</sup> были получены восстановлением N-метиланилидов соответствующих хинуклидинкарбоновых кислот рассчитанным количеством алюмогидрида лития или восстановлением этиловых эфиров тех же кислот алюмогидридом натрия; 4-формилхинуклидин<sup>67</sup> получен окислением хинуклидил-4-карбинола бихроматом калия. 3-Формилхинуклидин (LXVI) был синтезирован также из хинуклидона-3 при взаимодействии с метоксиметилентрифенилfosфораном с последующим омылением 3-метоксиметиленхинуклидина (LXVII) соляной кислотой<sup>141</sup>:



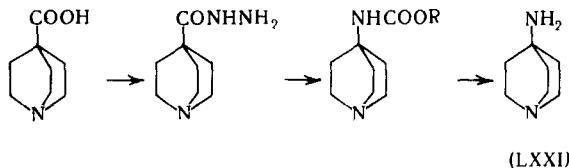
#### *б. Реакции, сопровождающиеся разрывом связи С—С и уменьшением длины углеродной цепи*

Исходя из хинукилидин-2-карбоновой кислоты, были синтезированы вещества с меньшим числом углеродных атомов: 2-бромхинукилидин (LXVIII)<sup>90</sup> и уретаны 2-аминохинукилидина (LXIX)<sup>142</sup>.

Эти соединения представляют значительный интерес, так как содержат у одного атома углерода бром и аминогруппу в 2-бромхинуклидина и два аминных остатка в производных 2-аминохинуклидина. Такое сочетание функциональных групп приводит к появлению в указанных соединениях новых химических свойств. Так, например, **LXVIII** не образует реагентов Гриньяра, а **LXIX** настолько неустойчив, что при омылении его уретанов в мягких условиях отщепляется аммиак и образуются полимеры дегидрохинуклидина. Синтез **LXVIII** был осуществлен с использованием реакции Бородина<sup>90</sup>, уретаны **LXIX** получены исходя из гидразида хинуклидин-2-карбоновой кислоты (**LXX**) по реакции Курциуса<sup>142</sup>:



Аналогичные превращения в ряду хинуклидин-4-карбоновой кислоты позволили получить 4-аминохинуклидин (LXXI) <sup>143</sup>:

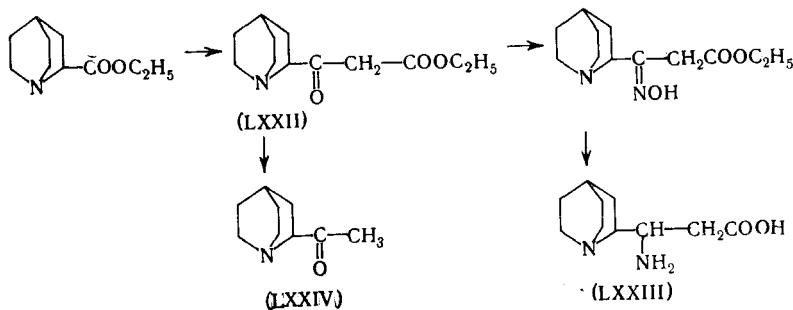


То же соединение было синтезировано непосредственно из хинуклидин-4-карбоновой кислоты по реакции Шмидта. Однако первый метод, несмотря на большее количество стадий, оказался более рациональным.

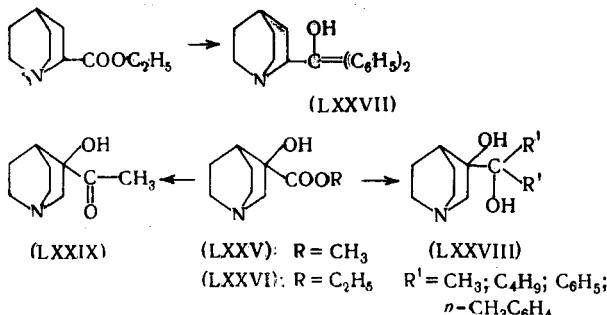
## *в. Процессы, связанные с наращиванием цепи углеродных атомов*

Для синтезов производных хинуклидина, связанных с увеличением углеродной цепи, использовались реакции Кляйзена, Гриньара и др.

Конденсация по Кляйзену этилового эфира хинуклидин-2-карбоновой кислоты с этилацетатом приводит к образованию этилового эфира  $\beta$ - (хинуклидил-2)- $\beta$ -кетопропионовой кислоты (LXXII), который далее превращали в  $\beta$ - (хинуклидил-2)- $\beta$ -аминопропионовую кислоту (LXXIII)<sup>108</sup> и в 2-ацетилхинуклидин (LXXIV)<sup>43</sup>:

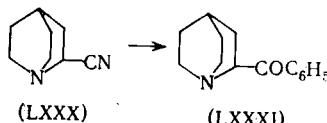


С помощью реакции Гриньара из эфиров хинуклидин-2-карбоновой кислоты и 3-оксихинуклидин-3-карбоновой кислоты (LXXV) и (LXXVI) были получены, соответственно, карбинолы (LXXVII)<sup>24</sup> и пинаконы (LXXVIII)<sup>144</sup>:

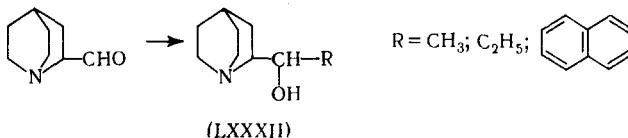


Следует отметить, что при взаимодействии оксиэфира (LXXV) с метилмагнийиодидом процесс обрывается на стадии образования кетона (LXXXI).

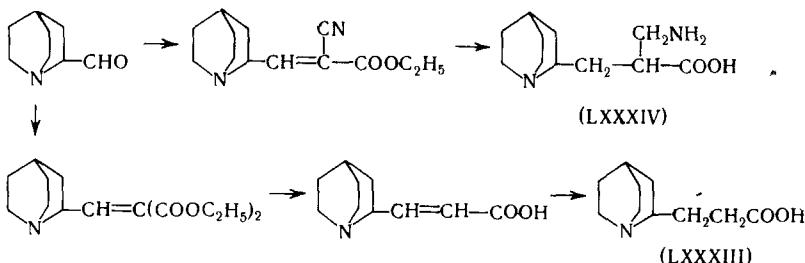
Реакция Гриньара описана также для 2-цианхинуклидина (LXXX), который был превращен в 2-бензоилхинуклидин (LXXXI)<sup>49</sup>:



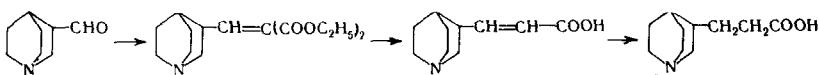
Введение в реакцию с магнийорганическими соединениями 2-формилхинуклидина позволило разработать новый метод синтеза хинуклидил-2-карбинолов (LXXXII), являющихся аналогами хинных алкалоидов<sup>145</sup>.



Конденсация 2-формилхинуклидина по Кновенагелю с циануксусным<sup>108</sup> и малоновым<sup>129</sup> эфирами была использована для синтеза  $\beta$ -(хинуклидил-2)-пропионовой кислоты (LXXXIII) и ее  $\alpha$ -аминометилпроизводного (LXXXIV):



Аналогично из 3-формилхинуклидина были синтезированы  $\beta$ -(хинуклидил-3)-акриловая и  $\beta$ -(хинуклидил-3)-пропионовая кислоты<sup>140</sup>:



Малоновый синтез был использован для получения  $\beta$ -(хинуклидил-2)-пропионовой кислоты из 2-бромметилхинуклидина<sup>128</sup> и  $\gamma$ -(хинуклидил-3)-масляной кислоты из 3-( $\beta$ -хлорэтил)-хинуклидина<sup>125</sup>.

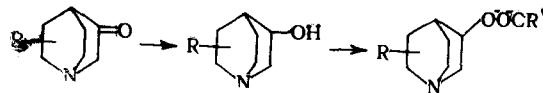
## 2) Синтезы замещенных хинуклидинов на основе хинуклидона-3

Среди кетопроизводных хинуклидина наиболее доступным соединением является хинуклидон-3. Производные хинуклидона-2 изучены мало и в настоящее время в качестве исходных веществ для синтетических исследований практически не используются.

Синтезы на основе хинуклидона-3 чрезвычайно разнообразны и их можно разделить на две группы: а. реакции, протекающие с сохранением длины углеродной цепи, и б. реакции, связанные с удлинением цепи углеродных атомов.

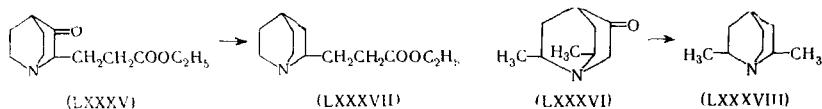
### а. Реакции, протекающие с сохранением длины углеродной цепи

Гидрирование хинуклидона-3 или его замещенных до соответствующих спиртов с последующей этерификацией позволило синтезировать большое число различных эфиров и уретанов хинуклидинола-3, представляющих значительный интерес с точки зрения изучения их биологической активности<sup>53, 102, 103, 111, 112, 146–151</sup>.

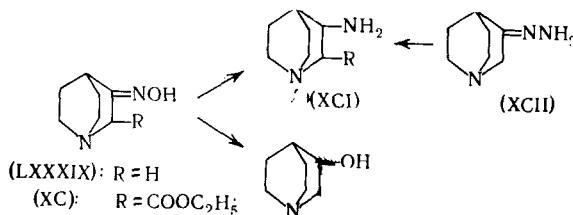


При восстановлении хинуклидона-3 по Клеменсену<sup>33</sup> и Кижнеру<sup>152</sup> образуется хинуклидин. Использование реакции Кижнера для 2-замещенных хинуклидона-3 дало возможность перейти к 2-замещенным хинуклидина. Так, этим путем из соответствующих 3-кетопроизводных (LXXXV) и (LXXXVI) были получены этиловый эфир  $\beta$ -(хинуклидил-2)-пропионовой кислоты (LXXXVII)<sup>104</sup> и 2,6-диметилхинуклидин

(LXXXVIII) 112:

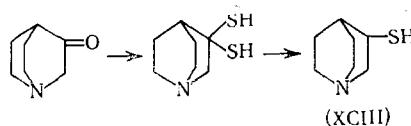


Оксимы хинуклидона-3 (LXXXIX)<sup>103, 122</sup> и этилового эфира 3-кетохину-  
клидин-2-карбоновой кислоты (ХС)<sup>108</sup> были восстановлены до ами-  
нов (ХСI):



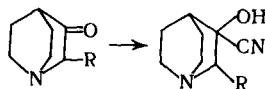
Оказалось, что восстановление оксима хинуклидона-3 (LXXXIX) в кислой и нейтральной среде сопровождается гидрогенолизом и в результате реакции наряду с 3-аминохинуклидином ( $\text{XCI}, \text{R}=\text{H}$ ) образуется хинуклидинол-3. Более однозначно протекает восстановление до 3-аминохинуклидина гидразона хинуклидона-3 ( $\text{XCII}$ )<sup>122</sup>.

Обработка хинуклидона-3 сероводородом с последующим восстановлением боргидридом натрия привела к серусодержащему соединению — 3-меркаптохинуклидину (ХСIII)<sup>153</sup>:



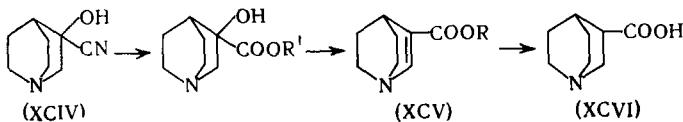
#### б. Реакции, связанные с удлинением цепи углеродных атомов

Взаимодействие 3-кетопроизводных хинуклидина с цианистым калием<sup>109, 121, 154</sup> или ацетонциангидрином<sup>122</sup> было использовано для получения циангидринов ряда хинуклидина:



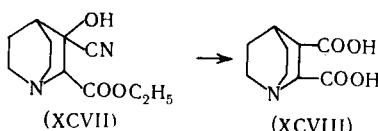
где  $R = H, COOC_2H_5$ .

В результате гидролиза циангидрина хинуклидона-3 (ХСIV) и последующей дегидратации были синтезированы 3-карбалкокси-Л<sup>2</sup>-дегидрохинуклидины (ХСV), которые далее восстанавливались и омылялись в хинуклидин-3-карбоновую кислоту (ХСVI).<sup>121, 122</sup>

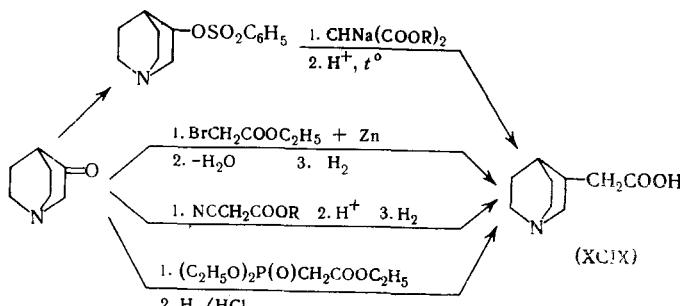


Аналогичным образом, исходя из циангидрина 2-карбэтоксихинукилодона-3 (ХCVII) была получена хинуклидин-2,3-дикарбоновая кислота

(XCVIII) 109:

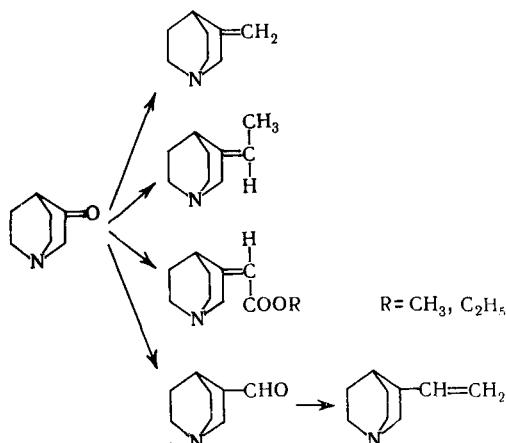


Для синтеза хинуклидил-3-уксусной кислоты (ХСIX) были применены различные методы наращивания углеродной цепи:



Сравнение различных способов синтеза показывает, что наименьший выход кислоты (ХCIX) наблюдается в случае натрмалонового синтеза (13,4%)<sup>125</sup>, значительно лучшие результаты дают реакция Реформатского (40%)<sup>125</sup> и конденсация по Кновенагелю (65—70%)<sup>126</sup>; близкий к количественному выходу удается достигнуть с использованием реакции Виттига — Хорнера<sup>155</sup>.

Приложение реакций Виттига — Хорнера к хинуклидону-3 и другим  $\beta$ -кетопроизводным хинуклидина<sup>127, 140, 155–157</sup> открыло широкие синтетические возможности для получения различных 3-замещенных хинуклидинов<sup>128, 140, 157</sup>.

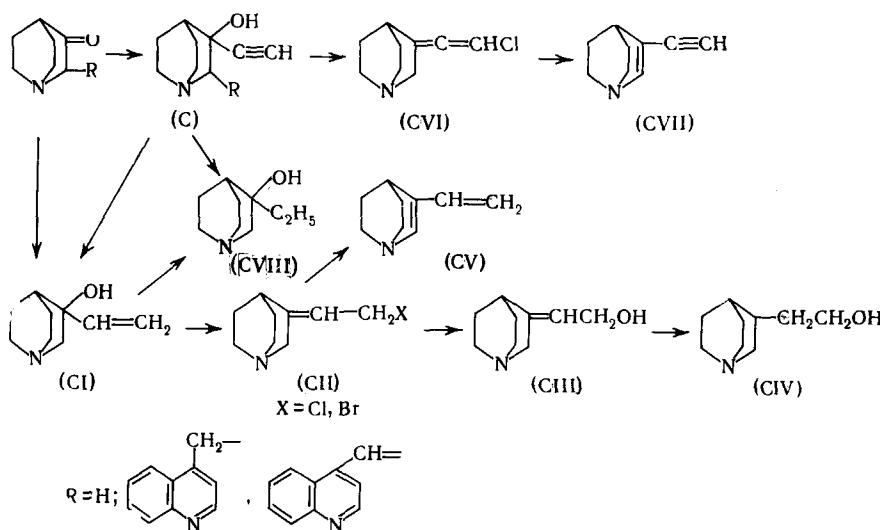


Так, например, с помощью указанных реакций были синтезированы 3-метилен, 3-этилен<sup>157</sup>, 3-карбалкоксиметилен<sup>128</sup> и 3-формилхинукилидыны<sup>140</sup>. При этом была отмечена стереоспецифичность указанных реакций<sup>157</sup>. В случае синтеза 3-этиленхинукилидина наблюдалась преимущественная атака илида по стерически более выгодному направлению, когда в образующемся переходном комплексе метильная группа наиболее удалена от двух  $\alpha$ -протонов хинукилидинового ядра. В синтезе 3-карбалкоксиметиленхинукилидинов стереохимия процесса определялась вза-

имодействием азота хинуклидинового ядра с карбалкоксигруппами, что приводило к образованию только того геометрического изомера, где указанные группировки сближены.

В результате двухкратного повторения реакции Виттига сначала с метоксиметилентрифенилfosфораном, а затем с метилентрифенилfosфораном было осуществлено превращение хинуклидона-3 в 3-винилхинуклидин в две стадии с общим выходом 50%<sup>156</sup>. Указанный метод введения винильной группы в  $\beta$ -положение хинуклидинового ядра представляет большой интерес, так как различные другие пути синтеза<sup>36, 37, 158, 159</sup> либо не приводили к образованию непредельных хинуклидиновых соединений, либо сопровождались перемещением двойной связи в семициклическое положение.

Этинирование хинуклидона-3<sup>136, 150</sup> и его 2-замещенных приводит к 3-окси-3-этинилхинуклидинам, которые легко гидрируются до 3-этил-3-оксихинуклидинов:



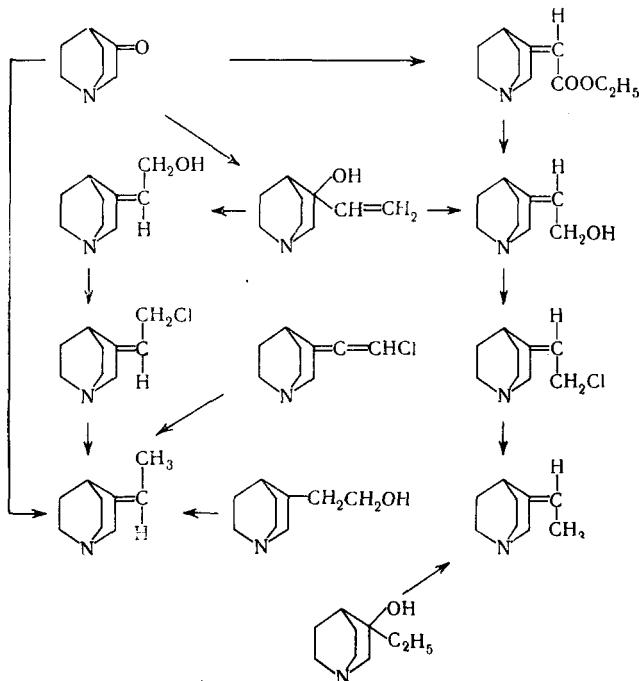
Избирательное восстановление 3-окси-3-этинилхинуклидина (C, R=H) позволило получить 3-окси-3-ванилхинуклидин (CI)<sup>136</sup>. Последний был синтезирован также непосредственно из хинуклидона-3 и винилмагнийбромида<sup>161</sup>.

Замещение в CI оксигруппы на галоид тионилхлоридом или бромистоводородной кислотой сопровождается аллильной перегруппировкой с образованием 3-( $\beta$ -галоидэтилиден)-хинуклидинов (CII). 3-( $\beta$ -Бромэтапиден)-хинуклидин был превращен через 3-( $\beta$ -оксиэтилиден)-производное (CIII) в 3-( $\beta$ -оксиэтил)-хинуклидин (CIV)<sup>136</sup>, а путем дегидрогалоидирования 3-( $\beta$ -хлорэтапиден)-хинуклидина был получен 3-винил- $\Delta^2$ -дегидрохинуклидин (CV)<sup>161</sup>.

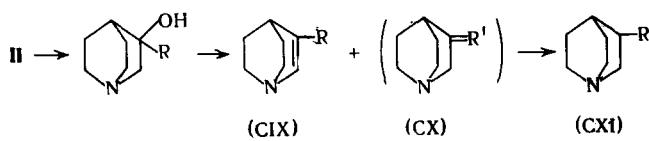
Аналогичные процессы, связанные на этот раз с ацетилен-алленовой перегруппировкой, наблюдались и при замене на галоид оксигруппы в 3-окси-3-этинилхинуклидине (C, R=H). Продуктом реакции в этом случае явился 3-( $\beta$ -хлораллен)-хинуклидин (CVI)<sup>157</sup>, легко отщепляющий галоидводород с образованием 3-этинил- $\Delta^2$ -дегидрохинуклидина (CVII). Изучение аллильной и ацетилен-алленовой перегруппировок в ряду 3-замещенных хинуклидина<sup>161</sup> позволило определить влияние этих процессов на положение кратных связей в непредельных хинуклидиновых соединениях. В ходе этих исследований было показано, что при окисле-

нии и озонолизе веществ, содержащих в аллильном положении к двойной связи функциональные группы, имеет место разрыв не только кратных, но и соседних с ними ординарных C—C-связей. Так, например, при окислении перманганатом калия в мягких условиях, а также при озонолизе 3-окси-3-винилхинуклидина (CI) наблюдается образование хинуклидона-3<sup>161</sup>. В связи с этим положение кратных связей в подобных аллильных системах может быть однозначно установлено не с помощью окислительных методов, а на основании анализа ЯМР спектров<sup>161</sup>.

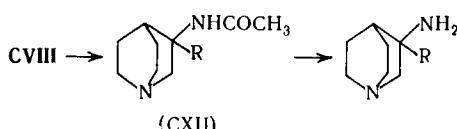
Путем различных превращений хинуклидона-3 были синтезированы два ряда геометрических изомеров 3-замещенных хинуклидина с семициклической двойной связью: 3-этилен<sup>136, 157, 162</sup>, 3-(β-оксиэтилен)<sup>136, 157</sup> и 3-(β-хлорэтилен)-хинуклидины<sup>157</sup>, осуществлены взаимные превращения внутри каждого ряда<sup>157</sup>, и с помощью спектров ЯМР установлено пространственное строение соединений<sup>16, 157, 163</sup>:



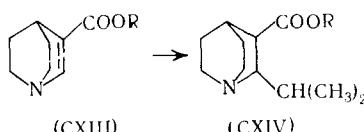
Взаимодействие хинуклидона-3 с литий- или магнийорганическими соединениями явилось общим методом синтеза большого числа третичных спиртов (CVIII)<sup>47, 162, 164–168</sup>. При последующей дегидратации их наряду с производными Δ<sup>2</sup>-дегидрохинуклидина (CIX) образовывались и вещества с семициклической двойной связью (CX)<sup>165–168</sup>. Восстановление непредельных продуктов позволило перейти к разнообразным 3-замещенным хинуклидина (CXI):



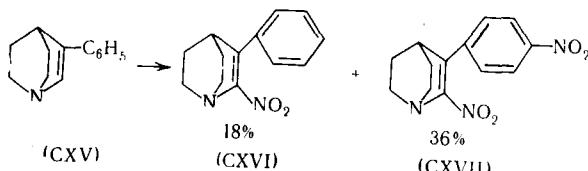
При взаимодействии 3-алкил(арил)-3-оксихинуклидинов (CVIII) с ацетонитрилом в условиях реакции Риттера были получены ацетилированные 3-алкил(арил)-3-аминохинуклидины (CXII).



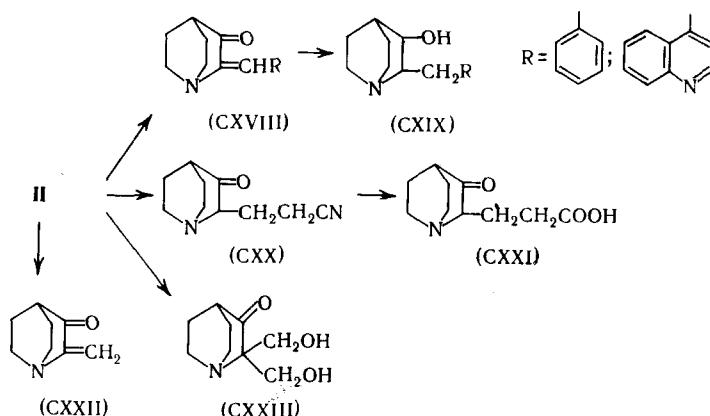
Интересный метод введения заместителей в положение 2-хинукидинонового ядра был описан исходя из 3-замещенных  $\Delta^2$ -дегидрохинукидинов (CIX)<sup>47</sup>. При взаимодействии метилового эфира  $\Delta^2$ -дегидрохинукидин-3-карбоновой кислоты (CXIII) с изопропилмагнийбромидом протекает 1,4-присоединение и образование в ходе дальнейшей обработки 2-изопропил-3-карбметоксихинукидина (CXIV):



Своеобразные 2-замещенные хинуклидина были получены также при нитровании 3-фенил- $\Delta^2$ -дегидрохинуклидина (CXV). Продуктами реакции в этом случае оказались 2-нитро-3-фенил- (CXVI) и 2-нитро-3-(*p*-нитрофенил) (CXVII) производные  $\Delta^2$ -дегидрохинуклидина<sup>47</sup>:



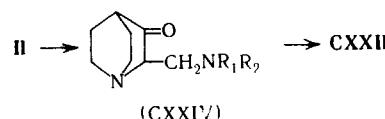
Ряд 2-замещенных хинуклидина был получен конденсацией хинуклидона-3 с альдегидами<sup>77, 103, 109</sup> и акрилонитрилом<sup>104</sup>:



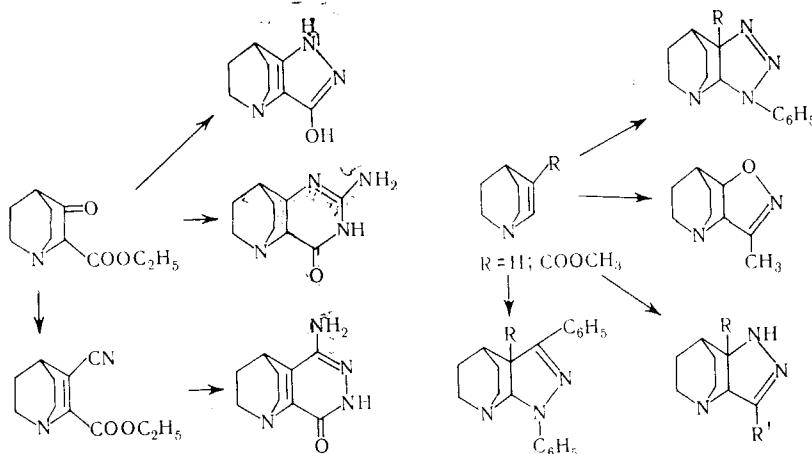
Эти реакции дали возможность перейти от 3-замещенных хинуклидина к 2,3-дизамещенным. Так, например, хинуклидон-3 был превращен через 2-(фенил(хинолил-4')-метилен)-хинуклидон-3 (CXVIII) в 2-(фенил(хинолил-4')-метил)-хинуклидинол-3 (CXIX), а также в 2-( $\beta$ -цианэтил)-3-кетохинуклидин (CXX) и далее — в  $\beta$ -(3-кетохинуклидил-2)-пропионовую кислоту (CXXI). Формилирование хинуклидона-3 приводит к 2-метиленхинуклидону-3 (CXXII), а при использовании большого избытка

формалина образуется  $\beta$ -кетол — 2,2-бис-(оксиметил)-хинуклидон-3 (CXXIII)<sup>77</sup>.

2-Метиленхинуклидон-3 (CXXII) был получен также по реакции Манниха<sup>170</sup>. Образующиеся в этом случае в качестве промежуточных продуктов 2-диалкиламинометилхинуклидоны-3 (CXXIV) при перегонке превращаются в CXXII:

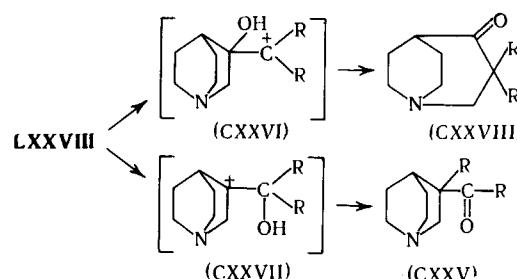


Из этилового эфира 3-кетохинуклидин-2-карбоновой кислоты (XXXV), а также полученных из хинуклидона-3  $\Delta^2$ -дегидрохинуклида и метилового эфира  $\Delta^2$ -дегидрохинуклидин-3-карбоновой кислоты были синтезированы конденсированные гетероциклические системы, содержащие хинуклидиновое ядро: пиразоло-, оксазоло-, триазоло-, пиримидо- и пиридазинохинуклидины<sup>171</sup>.



### 3. Реакции, сопровождающиеся расширением хинуклидинового цикла

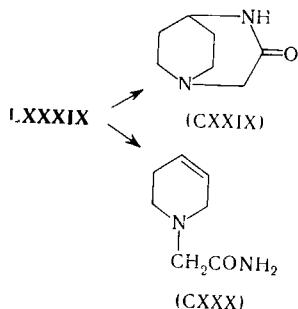
Изучение пинаколиновой перегруппировки двутретичных хинуклидиновых спиртов типа (LXXVIII)<sup>144, 172</sup> показало, что в зависимости от характера заместителей R и типа используемых реагентов процесс протекает либо с расширением цикла, либо с образованием кетонов хинуклидинового ряда (CXXV):



где R = CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Это связано с возможным течением реакции через два типа карбониевых ионов (CXXVI) и (CXXVII) с электрофильными центрами соответственно у C<sub>3</sub> хинуклидинового цикла или у углерода боковой цепи. Последующая миграция арильной или алкильной группы приводит в первом случае к кетонам хинуклидинового ряда (CXXV), а миграция метиленовой группы цикла во втором случае — к 4-кетопроизводным 1-азабицикло-[3,2,2]-нонана (CXXVIII). Для арильных заместителей обеспечиваются условия стабилизации за счет сопряжения карбониевых ионов типа (CXXVI). Поэтому 3-окси-3-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -диарил- $\alpha$ -оксиметил) хинуклидины (LXXVIII, R=Ar) при обработке серной кислотой легче превращаются в CXXVIII, чем аналогичные 3-окси-3-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -диалкил- $\alpha$ -оксиметил)-хинуклидины (LXXIII, R=Alk). Использование аprotонного реагента — хлористого цинка в уксусном ангиидриде — приводит к карбониевым ионам (CXXVII) за счет элиминирования ацетат-иона у первоначально образующихсяmonoацетильных производных гликолов (LXXVIII). Поэтому в аprotонных средах расширение хинуклидинового цикла не имеет места, и в результате реакций образуются кетоны ряда хинуклидина (CXXV) или продукты дегидратации и ацилирования исходных гликолов.

Бекмановская перегруппировка оксима хинуклидона-3 (LXXXIX) в присутствии полифосфорной кислоты или олеума протекает с расширением хинуклидинового цикла и образованием 3-оксо-1,4-диазабицикло-[3,3,2]-нонана (CXXIX) <sup>173, 174</sup>.



При этом в реакции с полифосфорной кислотой стабилизация промежуточно образующегося катиона после разрыва связи C<sub>3</sub>—C<sub>4</sub> происходит не только путем завязывания новой связи C—N, но и за счет отрыва протона у C<sub>5</sub>. В последнем случае образуется продукт размыкания хинуклидинового ядра — амид  $\Delta^3$ -дегидропиперидин-N-уксусной кислоты (CXXX).

Те же продукты расширения или размыкания хинуклидинового ядра возникают и при обработке хинуклидона-3 азотистоводородной кислотой в условиях реакции Шмидта <sup>175</sup>. Однако в последнем случае процесс в основном сдвигается в сторону моноциклического амида (CXXX).

При взаимодействии оксима хинуклидона-3 с арилсульфохлоридами в щелочной среде образуются N-замещенные 4-цианпиперидина <sup>176, 177</sup>.

#### IV. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХИНУКЛИДИНА

Исследование биологических свойств производных хинуклидина протекало в основном в двух направлениях: с одной стороны, изучались природные алкалоиды, их синтетические аналоги и продукты превращений, с другой — выяснялись особенности фармакологического действия соединений, связанные с наличием в них хинуклидинового ядра.

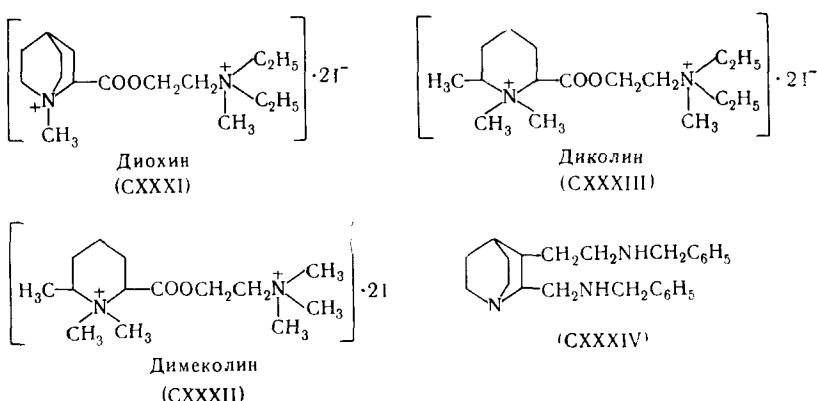
В настоящей статье целесообразно, по-видимому, остановиться только на исследованиях второго типа, поскольку, как это отмечалось выше, по биологическому действию хинуклидиновых алкалоидов в литературе уже имеется ряд обзоров.

Первое исследование фармакологического действия незамещенного хинуклидина провел Штерн в 1941<sup>178</sup>. При этом в опытах на животных было установлено, что хлоргидрат незамещенного хинуклидина проявляет заметную гипотензивную активность и расслабляет гладкую мускулатуру, соответствующие четвертичные аммониевые соли оказывают куареподобное действие.

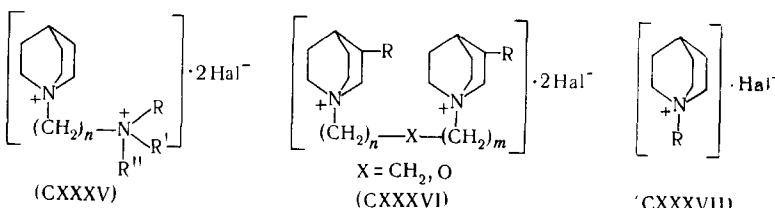
В ходе дальнейших систематических исследований производных хинуклидина и других 1-азабициклоалканов, проведенных в СССР под руководством М. В. Рубцова, были разработаны методы синтеза и получено большое число соединений этого ряда, которые были подвергнуты биологическому изучению. Исследование фармакологических свойств производных хинуклидина и других 1-азабициклоалканов, проведенное под руководством М. Д. Машковского, выявило высокую активность соединений этого ряда и позволило найти эффективные лекарственные препараты, вошедшие в медицинскую практику<sup>130, 179-182</sup>.

Экспериментальное изучение алкалиновых эфиров хинуклидинкарбоновых кислот, их галоидалкилатов, а также третичных аминов ряда 2-, 3-моно- и 2, 3-дизамещенных хинуклидина позволило выявить препараты, нарушающие передачу нервного возбуждения в ганглиях<sup>130, 183</sup>. Так, этиловый эфир хинуклидин-2-карбоновой кислоты оказывает никотиноподобное действие, а 2-диэтиламиноэтиламиноэтилхинуклидин и другие близкие к нему третичные амины угнетают проведение возбуждения в ганглиях. Наиболее активными ганглиоблокаторами оказались четвертичные производные диалкиламиноэтиловых эфиров хинуклидин-2- и хинуклидин-3-карбоновых кислот. Диодметилат диэтиламиноэтилового эфира хинуклидин-2-карбоновой кислоты (СХХІ), получивший название диохин, является одним из наиболее сильных современных ганглиоблокаторов<sup>184-188</sup>. Близок к нему по действию диодметилат диметиламиноэтилового эфира хинуклидин-3-карбоновой кислоты, а диодметилат диметиламиноэтилового эфира хинуклидин-2-карбоновой кислоты, т. е. диметильный аналог диохина, в 3 раза активнее диохина. При дальнейшем изучении связи химического строения и биологического действия было установлено, что ганглиоблокирующая активность сохраняется при переходе от бициклической системы хинуклидина к моноциклической — пиперидина: диодметилаты диметил- (СХХІІ) и диэтил- (СХХІІІ) аминоэтиловых эфиров 1,6-диметилпиперидиновой кислоты под названием димеколин и диколин<sup>189-196</sup> вошли в СССР в медицинскую практику в качестве активных ганглиоблокирующих средств для лечения гипертонической болезни, язвы желудка, бронхиальной астмы и ряда других заболеваний. Вместе с тем введение в молекулу активного соединения вместо диалкиламиноэтильных разветвленных диалкиламиноалкильных цепочек снижает ганглиоблокирующее действие веществ<sup>197</sup>.

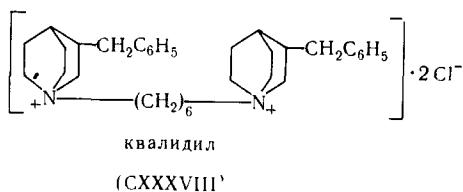
Интересно отметить, что ганглиоблокирующая активность вторично-третичных аминов типа 2-бензиламиноэтил-3-(β-бензиламиноэтил)-хинуклидина (СХХІV), в отличие от аналогичного действия четвертичных солей алкалиновых эфиров хинуклидинкарбоновых кислот, тесно связана с наличием в молекуле бициклической системы хинуклидина. В этом случае переход к соединениям, не содержащим хинуклидиновое ядро, приводит к исчезновению влияния на ганглии вегетативной нервной системы.



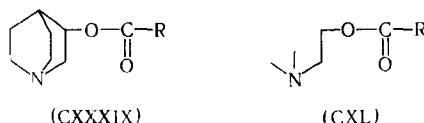
В поисках ганглиоблокирующих и куареподобных препаратов были синтезированы и испытаны дичетвертичные соли, в которых один (как в CXXXV)<sup>198, 199</sup> или оба (как в CXXXVI)<sup>200–202</sup> четвертичных азота, связанных алкилиденовой цепочкой, являются составной частью хинуклидинового ядра, а также 1-алкилхинуклидиний галогениды<sup>203</sup> (CXXXVII, R=Alk) и N-аминохинуклидиневые соли (CXXXVII, R=NH<sub>2</sub>)<sup>204</sup>:



Наиболее выраженные куареподобные свойства обнаружены у дихлорида 1,6-ди-(3', 3'-бензилхинуклидил-1', 1')-гексана (CXXXVIII), который вошел в СССР в медицинскую практику под названием квалидил<sup>200, 202</sup> в качестве куареподобного препарата конкурентного действия:

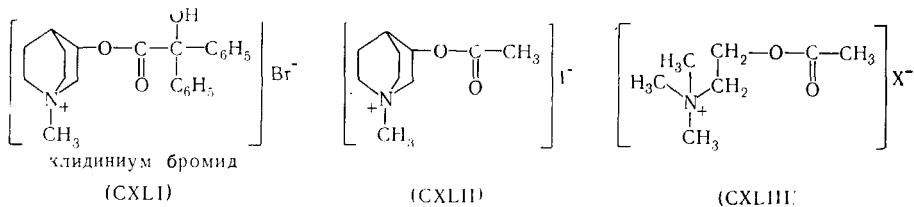


Интересные фармакологические свойства были обнаружены у эфиров 3-оксихинуклидина (CXXXIX), которые являются бициклическими аналогами сложных эфиров 2-диалкиламиноэтанола (CXL):

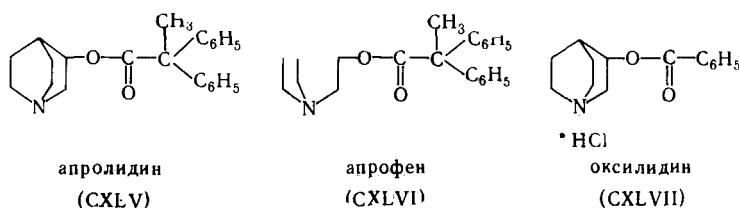


Как известно, ряд сложных эфиров, образуемых 2-диалкиламиноэтанолами и различными карбоновыми кислотами, обладает нейротропными свойствами. Уже первые исследования, проведенные Стернбахом, Кайзером и сотр.<sup>103, 146–148, 164</sup>, показали, что эфиры 3-оксихинуклидина и

ароматических кислот (бензиловой, троповой и др.) вызывают расслабление гладкой мускулатуры. Почти одновременно Душинский<sup>149</sup> показал, что также действуют и карбаминовые эфиры 3-оксихинуклидина. Бромметилат бензилового эфира 3-оксихинуклидина (CXL) под названием клидиниумбромид (кварцанбромид или марплан) нашел применение в практической медицине США и ряда других стран в качестве холинолитического средства<sup>205–211</sup>:

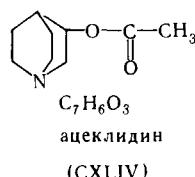


Систематическое изучение фармакологических свойств эфиров 3-оксихинулидина и родственных соединений провели Машковский и сотр.<sup>179, 180</sup>. Прежде всего был изучен иодметилат 3-ацетоксихинулидина (CXLII), являющийся бициклическим аналогом ацетилхолина (CXLIII). Исследованное соединение показало холиномиметическую активность, однако по силе действия уступало ацетилхолину. Активным холиномиметиком оказался соответствующий третичный амин — 3-ацетоксихинулидин, который, в отличие от ацетилхолина, оказывает более избирательное влияние на мускариновые рецепторы и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Салицилат 3-ацетоксихинулидина (CXLIV) под названием ацеклидин<sup>181, 212, 213</sup> применяется в СССР и ряде других стран в офтальмологии при лечении глаукомы, а также в хирургической и акушерско-гинекологической практике как средство борьбы с послеоперационной атонией органов брюшной полости, в том числе при послеродовой атонии матки. Дальнейшие исследования показали, что холиномиметическая активность ацеклидина в значительной степени связана с наличием в молекуле хинулидинового ядра<sup>151, 214, 215</sup> и замена 3-оксихинулидина другими близкими бициклическими или моноциклическими аминоспиртами приводит к уменьшению или полной потере активности.



Снижается холиномиметическая активность и при введении алкильных групп в положения 6 и 8 хинуклидинового ядра. Замена ацетильной группы в ацеклидине на остатки гомологичных жирных кислот приводит сначала к уменьшению холиномиметической активности (пропионовый эфир), а затем к появлению холинолитических свойств (эфиры масляной и изовалериановой кислот). Весьма сильными холинолитиками являются и эфиры 3-оксихинуклидина с жирноароматическими кислотами. Так, например, дифенилпропионат 3-оксихинуклидина (CXLV) (апролидин)<sup>216-218</sup> по влиянию на центральные и пери-

ферические холинореактивные системы значительно превосходит<sup>219</sup> аналогичный эфир 2-диэтиламиноэтанола (CXLVI) (известный в СССР под названием апрофен):



Эфиры 3-оксихинуклидина с ароматическими кислотами оказывают успокаивающее влияние на центральную нервную систему. Так, например, хлоргидрат 3-бензоилоксихинуклидина (CXLVII), применяемый в СССР под названием оксилидин<sup>182, 220–226</sup>, обладает четко выраженным седативным действием. Особенно эффективен оксилидин при психических расстройствах, связанных с нарушением мозгового кровообращения. Наряду с этим оксилидин оказывает также гипотензивное действие и нашел применение в терапии гипертонической болезни. Следует отметить, что, как и в случае ацеклидина, высокая биологическая активность других эфиров 3-оксихинуклидина также связана с наличием в их молекуле азабициклической системы хинуклидина. Это подтверждается ослаблением фармакологической эффективности у соответствующих эфиров 3-оксипериодинов и у эфиров полностью разомкнутой 3-оксихинуклидиновой системы — N-алкил-N-циклоалкиламиноэтанолов, а также снижением фармакологической активности при переходе к аналогичным эфирам других 1-азабициклоалканолов. Возможно, что более высокая активность производных 3-оксихинуклидина, по сравнению с активностью аналогичных производных другихmono- и бициклических аминоспиртов, связана с отмеченными выше особенностями хинуклидиновой молекулы, в которой отсутствует экранирование несвязанной пары электронов на азоте.

Более легкое взаимодействие свободной пары электронов на азоте хинуклидинового ядра с электрофильными центрами соответствующих рецепторов организма, по мнению некоторых авторов<sup>227</sup>, обусловливает и более высокую психотропную активность бензиловых эфиров 3-оксихинуклидина по сравнению с эфирами других N-замещенных аминоспиртов. При этом отмечают также малую вероятность внутримолекулярных связей и взаимодействий в эфирах 3-оксихинуклидина, где ацильная часть молекулы и свободная пара электронов у азота направлены в разные стороны. По-видимому, дальнейшие исследования позволяют более полно выявить влияние особенностей химического псевдения хинуклидиновой молекулы, ее конформации, характера свободной электронной пары у азота и т. д. на физиологическое действие различных производных хинуклидина и обнаружить новые активные соединения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, Л. Н. Яхонтов, Усп. химии, **29**, 74 (1960).
2. W. L. Mosby, Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms., в серии The chemistry of Heterocyclic compounds (A. Weissberger), **15**, 1331, Interscience publ. N. Y.-London, 1961.
3. C. Ing. Polycyclic systems with one nitrogen common to both rings, в серии Heterocyclic compounds (R. C. Elderfield), N. Y.-London, 1952.
4. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Основные направления работ ВНИХФИ, М., 1959, стр. 281—300. С. А., **55**, 25978 (1961).
5. Z. N. Jachontow, Acta polon. pharm., 1958, № 1, 1.
6. M. V. Rubcov, L. N. Jachontov, Českoslov. farmacia, **7**, 520 (1958).

7. G. R. Clemo, J. Chem. Soc., **1955**, 2057.
8. H. G. Boit, *Ergebniss der Alkaloidchemie bis 1960*, Berlin, 1961, стр. 563, 572.
9. R. Manske, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y., 1953.
10. Т. А. Генри, *Химия растительных алкалоидов*, Госхимиздат, М., 1956.
11. А. П. Орехов, *Химия алкалоидов*, Изд. АН СССР, М., 1955.
12. Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин, *Химия органических лекарственных веществ*, Госхимиздат, М., 1953.
13. Л. Н. Яхонтов, Усп. химии, **26**, 239 (1957).
14. R. E. Woodson, H. W. Youngken, E. Schlittler, J. A. Schneider, *Rauwolfia*, Little, Brown and Co, Boston, Toronto, 1957.
15. A. R. Battersby, D. A. Jeowell, J. Chem. Soc., **1964**, 4419.
16. G. V. Binst, J. C. Nouls, J. Stokol, C. Danheux, R. H. Martin, Bull. Soc. Chim. belg., **74**, 506 (1965).
17. Англ. пат. 889048 (1962); C. A., **57**, 2422 (1962).
18. R. B. Woodward, W. E. Doering, J. Am. Chem. Soc., **67**, 860 (1945).
19. Чень Чан-бай, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, ДАН, **123**, 707 (1958).
20. М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 1498 (1960).
21. M. Luckner, *Die Pharmazie*, **18**, 93 (1963).
22. J. Meisenheimer, Lieb. Ann., **420**, 190 (1920).
23. R. Lukeš, I. Paleček, Coll., **29**, 1582 (1964).
24. V. Prelog, Lieb. Ann., **545**, 229 (1940).
25. R. Lukeš, M. Ferles, Chem. listy, **47**, 689 (1953).
26. S. Krog, B. Wepster, Rec. trav. Chim., **74**, 161 (1955).
27. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Е. Е. Михлина, ЖОХ, **35**, 621 (1965).
28. L. G. Johnson, J. Chem. Phys., **33**, 949 (1960).
29. B. M. Wepster, Rec. trav. Chim., **71**, 1159 (1952).
30. E. M. Aggett, C. J. Wu, Chem. Ind., **1959**, 1488.
31. Альберт, Е. Сережент, Константы ионизации кислот и оснований, «Химия», М.-Л., 1964.
32. H. Brown, S. Sujishi, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2878 (1948).
33. N. J. Leonard, I. W. Curry, I. I. Sagura, Там же, **75**, 6249 (1953).
34. J. Bredt, Lieb. Ann., **437**, 1 (1924).
35. V. Prelog, K. Balenovic, Ber., **74**, 1508 (1941).
36. R. Lukeš, Coll., **14**, 655 (1949).
37. R. Lukeš, I. Ernest, Coll., **14**, 665 (1949).
38. T. Perrine, J. Org. Chem., **22**, 1484 (1957).
39. R. Lukeš, O. Strouf, M. Ferles, Coll., **22**, 1173 (1957).
40. J. Paleček, Coll., **31**, 1340 (1966).
41. J. Paleček, Z. Polivka, Coll., **32**, 3909 (1967).
42. R. Huisgen, W. Kolbeck, Tetrahedron Letters, **1965**, 783.
43. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **27**, 72 (1957).
44. H. Precejus, Ber., **92**, 988 (1959).
45. H. Precejus, M. Kehlen, H. Kehlen, H. Matschiner, Tetrahedron, **21**, 2257 (1965).
46. О. А. Реутов, Теоретические основы органической химии, Изд. МГУ, М., 1964, стр. 85.
47. C. A. Grob, A. Kaiser, E. Renk, Helv. Chim. Acta, **40**, 2170 (1957).
48. C. A. Grob, A. Kaiser, E. Renk, Chem. Ind., **1957**, 598.
49. V. Braschler, C. A. Grob, A. Kaiser, Helv. Chim. Acta, **46**, 2646 (1963).
50. C. A. Grob, Angew. Chem., **69**, 680 (1957).
51. C. A. Grob, F. Ostermayer, Helv. Chim. Acta, **45**, 1119 (1962).
52. C. A. Grob, R. M. Holgerle, M. Ohta, Там же, **45**, 1823 (1962).
53. P. Brenneisen, C. A. Grob, R. A. Jackson, M. Ohta, Там же, **48**, 146 (1965).
54. C. A. Grob, Angew. Chem., **77**, 459 (1965).
55. C. A. Grob, Bull. Soc. Chim. France, **1960**, 1360.
56. C. A. Grob, Angew. Chem., **73**, 758 (1961).
57. C. A. Grob, Gazz. Chim. Ital., **92**, 902 (1962).
58. W. Koenigs, Ber., **37**, 3244 (1904).
59. W. Koenigs, K. Bernhart, Ber., **38**, 3049 (1905).
60. K. Löffler, F. Stitzel, Ber., **42**, 124 (1909).
61. М. В. Рубцов, В. А. Волкова, ЖОХ, **19**, 1378 (1949).
62. K. Winterfeld, Arch. Pharm., **268**, 308 (1930).
63. J. Paleček, Z. Polivka, Coll., **31**, 4592 (1966).
64. R. Lukeš, V. Galik, Coll., **21**, 620 (1956).
65. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **27**, 691 (1957).
66. R. Lukeš, V. Galik, Chem. listy, **47**, 858 (1953).
67. C. Grob, E. Renk, Helv. Chim. Acta, **37**, 1672, 1681 (1954).

68. C. Grob, P. Breppneisen, Там же, **41**, 1184 (1958).
69. P. Rabe, G. Hagen, Ber., **74**, 636 (1941).
70. P. Rabe, W. Schuler, Ber., **76**, 318 (1943).
71. V. Prelog, R. Seiwert, S. Heimbach-Juhasz, P. Stern, Ber., **74**, 647 (1941).
72. М. В. Рубцов, ЖОХ, **9**, 1493 (1939).
73. М. В. Рубцов, ЖОХ, **13**, 593, 702 (1943).
74. М. В. Рубцов, ЖОХ, **26**, 461 (1946).
75. М. В. Рубцов, В. А. Волкова, ЖОХ, **23**, 1685, 1688, 1893 (1953).
76. I. J. De Grow, I. G. Kennedy, J. Heter. Chem., **3**, 90 (1966).
77. A. T. Nielsen, J. Org. Chem., **31**, 1053 (1966).
78. F. J. Carroll, A. M. Ferguson, J. B. Lewis, Там же, **31**, 2957 (1966).
79. P. Rabe, Ber., **44**, 2088 (1911).
80. P. Rabe, K. Kindler, Ber., **51**, 446 (1918).
81. P. Rabe, W. Huntenburg, A. Schultze, G. Volger, Ber., **64**, 2487 (1931).
82. G. Clemo, S. Popli, J. Chem. Soc., **1951**, 1406.
83. S. Wawzonek, M. F. Nelson, J. Thelan, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2806 (1951).
84. S. Wawzonek, M. F. Nelson, P. J. Thelan, Там же, **74**, 2894 (1952).
85. R. Lukeš, M. Ferles, Coll., **20**, 1227 (1955).
86. R. Lukeš, M. Ferles, Coll., **16**, 416 (1951).
87. S. Wawzonek, T. C. Wilkinson, J. Am. Chem. Soc., **88**, 1732 (1966).
88. R. Lukeš, J. Paleček, Coll., **29**, 1582 (1964).
89. А. С. Садыков, М. Каримов, Х. А. Асланов, ЖОХ, **33**, 3414 (1963); **33**, 3417 (1963); **34**, 4104 (1964).
90. М. В. Рубцов, М. И. Дорохова, ЖОХ, **23**, 706 (1953).
91. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, ЖОХ, **25**, 2303 (1955).
92. E. Renk, C. Grob, Helv. Chim. Acta, **37**, 2119 (1954).
93. Англ. пат. 771435 (1957); С. А. **51**, 13941в (1957).
94. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, ЖОХ, **23**, 823 (1953).
95. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **27**, 77 (1957).
96. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, ЖОХ, **25**, 1183 (1955).
97. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, ЖОХ, **25**, 1743 (1955).
98. S. Leonard, S. Elkin, J. Org. Chem., **27**, 4635 (1962).
99. H. S. Aagop, O. O. Owens, P. D. Rosenstock, S. Leonard, S. Elkin, J. Miller, J. Org. Chem., **30**, 1331 (1965).
100. Англ. пат. 816504 (1955); J. Appl. Chem., **10**, № 9, II—288 (1960).
101. Н. Presejus, Ber., **98**, 2897 (1965).
102. G. Clemo, T. Metcalfe, J. Chem. Soc., **1937**, 1989.
103. L. Stegpbach, S. Kaiser, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2215 (1952).
104. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **29**, 118 (1959).
105. В. Я. Воробьева, Л. Ш. Городецкий, В. И. Зейфман, З. М. Климанова, Ю. Г. Зелинский, Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, Авт. свид. СССР 15882 (1963); С. А. **60**, 11993д (1964).
106. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, Авт. свид. СССР 134265 (1960); С. А. **55**, 14486в (1961).
107. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, Д. И. Лобанов, Н. А. Комарова, Авт. свид. СССР 149106 (1962); Бюлл. изобр., **1962**, № 15, 18.
108. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **29**, 2343 (1959).
109. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, В. Я. Воробьева, ЖОХ, **31**, 3251 (1961).
110. Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафanova, М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 519 (1960).
111. Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, М. В. Рубцов, ЖОХ, **33**, 3852 (1963).
112. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, Н. А. Комарова, ЖОХ, **34**, 2218 (1964).
113. W. Schneider, F. Schumann, Tetrahedron Letters, **1966**, 1583.
114. V. Prelog, Ам. пат. 2192840, С. А. **34**, 4396 (1940).
115. Англ. пат. 517830 (1940); С. А. **35**, 6984 (1941).
116. V. Prelog, A. Kohlbach, E. Cerkovníkov, A. Režek, M. Piantaniela, Lieb. Ann., **532**, 69 (1937).
117. V. Prelog, E. Cerkovníkov, G. Ustricev, Там же, **535**, 37 (1938).
118. V. Prelog, E. Cerkovníkov, Там же, **532**, 83 (1937).
119. V. Prelog, R. Seiwert, V. Hahn, E. Cerkovníkov, Ber., **72**, 1325 (1939).
120. J. Paleček, H. Šipalova, Coll., **30**, 547 (1965).
121. C. A. Grob, E. Renk, Helv. Chim. Acta, **37**, 1689 (1954).
122. Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, М. В. Рубцов, Химия гетероциклических соединений, **1966**, 243.
123. В. Я. Фурштатова, Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **29**, 477 (1959).
124. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **28**, 103 (1958).

125. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 2970 (1960).
126. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **32**, 2935 (1962).
127. Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова, М. В. Рубцов, ЖОХ, **33**, 3211 (1963).
128. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Е. С. Никитская, ЖОХ, **25**, 2311 (1965).
129. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, В. С. Усовская, ЖОХ, **26**, 130 (1956).
130. M. V. Rubcov, I. M. Šagarov, M. D. Maškovskij, E. E. Michlina, E. S. Nikitskaja, V. Ja. Vogovjeva, V. S. Usovskaja, Ceskoslov. farm., **13**, 299 (1964).
131. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, Е. Е. Михлина, А. Д. Янина, В. Я. Фурштатова, ЖОХ, **23**, 1555 (1953).
132. Е. С. Никитская, Е. Е. Михлина, Л. Н. Яхонтов, В. Я. Фурштатова, ЖОХ, **28**, 2786 (1958).
133. Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, М. В. Рубцов, Г. Г. Дворянцева, ЖОХ, **35**, 110 (1965).
134. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, В. Я. Фурштатова, ЖОХ, **24**, 2217 (1954).
135. E. Rajnег, E. Серковников, R. Stegn, Arch. Pharm., **281**, 78 (1943).
136. I. Egner, Coll., **15**, 322 (1950).
137. V. Prelog, E. Rajnег, R. Stegn, Helv. Chim. Acta, **26**, 1172 (1943).
138. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, ЖОХ, **24**, 1659 (1954).
139. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, ЖОХ, **25**, 2143 (1955).
140. Л. И. Мастафанова, Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, Химия гетероциклических соед., **1965**, 858.
141. Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова, М. В. Рубцов, Авт. свид. СССР 175946 (1964); С. А., **64**, 14174f (1966).
142. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, ЖОХ, **26**, 1135 (1956).
143. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, Авт. свид. СССР 189861 (1965); Бюлл. изобр., **1967**, № 1, 21.
144. Е. Е. Михлина, А. Д. Янина, В. И. Шейченко, Ю. Н. Шейнкер, М. В. Рубцов, ЖОРХ, **2**, 179 (1966).
145. Л. Н. Яхонтов, С. В. Яценко, М. В. Рубцов, ЖОХ, **28**, 1177 (1958).
146. L. Sternbach, S. Kaisig, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2219 (1952).
147. L. Randall, R. Stefko, W. Benson, J. Pharm. exp. ther., **104**, 284 (1952).
148. L. Sternbach, Англ. пат. 694067, С. А., **48**, 11498 (1954).
149. R. Duschinsky, Ам. пат. 2658067, С. А., **49**, 1823 (1955).
150. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 163 (1960).
151. М. В. Рубцов, М. Д. Машковский, Е. Е. Михлина, К. А. Зайцева, В. Я. Воробьева, Ж. мед. пром., **1962**, № 10, 14.
152. J. C. Kellett, Ch. W. Hite, Pharm. J., **54**, 883 (1965).
153. K. Shaw, Canad. J. Chem., **43**, 3112 (1965).
154. Швейц. пат. 328904 (1958); С. А., **23**, 7205c (1959).
155. Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова, М. В. Рубцов, Авт. свид. СССР 164286 (1962); Бюлл. изобр., **1964**, № 15, 17.
156. Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова, С. Л. Портнова, М. В. Рубцов, ДАН, **162**, 1075 (1965).
157. Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова, К. Ф. Турчин, Ю. Н. Шейнкер, М. В. Рубцов, ДАН, **168**, 1085 (1966).
158. I. Egner, Coll., **15**, 486 (1950).
159. R. Lukeš, I. Egner, Coll., **15**, 150 (1950).
160. G. Cleto, E. Hoggarth, J. Chem. Soc., **1941**, 476.
161. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова, ЖОХ, **33**, 1180 (1963).
162. C. A. Grob, J. Zergenyi, Helv. Chim. Acta, **46**, 2658 (1963).
163. J. C. Nouls, G. van Binst, R. H. Martin, Tetrahedron Letters, **1967**, 4065.
164. L. Sternbach, S. Kaisig, J. Am. Chem. Soc., **75**, 6068 (1953).
165. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **29**, 2337 (1959).
166. G. van Binst, J. C. Nouls, R. H. Martin, Bull. Soc. chim. Belges, **73**, 226 (1964).
167. Пат. ФРГ 1105421 (1961); С. А., **53**, 20098b (1959).
168. Пат. ФРГ 1105422 (1961); С. А., **54**, 8862d (1960).
169. G. Cleto, E. Hoggarth, J. Chem. Soc., **1939**, 1241.
170. A. R. Hasen, H. Bader, J. Heter. Chem., **3**, 109 (1966).
171. W. A. Remers, G. J. Gibbs, M. J. Weiss, Там же, **4**, 344 (1967).
172. А. Д. Янина, Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОРХ, **2**, 1707 (1966).
173. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, А. Д. Янина, ЖОХ, **34**, 2222 (1964).
174. Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, В. И. Шейченко, М. В. Рубцов, ЖОРХ, **1**, 1336 (1965).
175. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **33**, 2167 (1963).
176. H. P. Fischer, C. A. Grob, E. Renk, Helv. Chim. Acta, **42**, 872 (1959).

177. С. А. Гров, Н. Р. Фишер, Н. Линк, Е. Ренк, Там же, **46**, 1190 (1963).
178. Р. Стегн, Arch. exp. Path. Pharm., **197**, 377 (1941).
179. М. Д. Машковский, М. В. Рубцов, Сб. Фармакология сердечно-сосудистых веществ, «Здоровье», Киев, 1965, стр. 403.
180. М. Д. Машковский, Хим.-фарм. ж. **1967**, № 3, 3.
181. М. Д. Машковский, М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, К. А. Зайцева, Н. А. Комарова, Авт. свид. СССР 140166 (1960); Бюлл. изобр., **1961**, № 15, 34.
182. М. Д. Машковский, М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, К. А. Зайцева, Авт. свид. СССР 167880 (1963); Бюлл. изобр., **1965**, № 3, 26.
183. И. М. Шарапов, Фармакология и токсикология, **1962**, № 6, 691.
184. И. М. Шарапов, М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, М. Д. Машковский, А. Д. Янина, Авт. свид. СССР 118775 (1958); Бюлл. изобр., **1959**, № 6, 61.
185. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, Ф. Я. Лейбельман, Сб. Материалы по обмену передовым опытом и научными достижениями в химико-фармацевтической промышленности, вып. I, стр. 46, 1959.
186. И. М. Шарапов, Мед. пром., **1958**, № 6, 41.
187. И. М. Шарапов, Фармакология и токсикология, **1957**, № 6, 9.
188. И. М. Шарапов, Там же, **1959**, № 6, 512.
189. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, А. Д. Янина, В. С. Усовская, Химия и медицина, **15**, 16 (1960). С. А., **58**, 4507в (1963).
190. И. М. Шарапов, М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, М. Д. Машковский, В. С. Усовская, Авт. свид. СССР 128808 (1960); Бюлл. изобр., **1960**, № 10, 80.
191. И. М. Шарапов, Е. С. Никитская, М. В. Рубцов, В. С. Усовская, Авт. свид. СССР NB53 (1963); Бюлл. изобр., **1968**, № 10, 81.
192. И. М. Шарапов, Фармакология и токсикология, **1958**, № 2, 18.
193. И. М. Шарапов, Там же, **1958**, № 1, 19.
194. И. М. Шарапов, Там же, **1962**, № 5, 533.
195. И. М. Шарапов, Мед. пром., **1960**, № 7, 55.
196. И. М. Шарапов, Фармакология и токсикология, **1961**, № 6, 700.
197. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, В. С. Усовская, Е. Н. Левкоева, Хим. фарм. ж. **1967**, № 3, 48.
198. D. W. Coates, J. R. Vickley, W. J. Kannard, J. pharm. Sci., **52**, 71 (1963).
199. J. H. Biel, A. E. Drucker, Пат. США 2834779 (1958); С. А., **53**, 3251с (1959).
200. Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, М. В. Рубцов, ЖОХ, **31**, 2609 (1961).
201. Ф. Садритдинов, Фармакология и токсикология, **1962**, № 3, 327, 428.
202. М. Д. Машковский, Ф. Садритдинов, Там же, **1962**, № 6, 685.
203. J. C. Kellett, Ch. W. Hite, J. pharm. Sci., **54**, 883 (1965).
204. Ам. пат. 2892832 (1959), С. А., **54**, 1561и (1960).
205. R. R. Heffner, New York State, J. Med., **57**, 13, 2214 (1957).
206. H. William, J. labor. clin. medicine, **48**, 4, 603 (1956).
207. L. O. Randell, N. M. Benson, P. L. Stefko, J. pharm. Exper. Therap., **104**, 284 (1952).
208. C. Bell, S. Gershon, Med. Exptl. **10** (1), 15 (1964).
209. Ам. пат. 3122474 (1961); С. А., **60**, 11858f (1964).
210. Ам. пат. 3118896 (1964); С. А., **60**, 9254g (1964).
211. Бельг. пат. 623704 (1963); С. А., **60**, 10484 (1964).
212. М. Д. Машковский, К. А. Зайцева, Фармакология и токсикология, **1960**, № 5, 398.
213. К. А. Зайцева, М. Д. Машковский, Мед. пром. СССР, **1961**, № 5, 42.
214. К. А. Зайцева, М. Д. Машковский, А. Ф. Рошина, Фармакология и токсикология, **1964**, № 6, 686.
215. B. Hansen, A. Flormark, Acta chem. Scand., **17**, 1481 (1963).
216. М. Д. Машковский, К. А. Зайцева, Фармакология и токсикология, **1962**, № 6, 679.
217. М. Д. Машковский, К. А. Зайцева, Бюлл. экспер. биологии, **1967**, № 8, 54.
218. К. А. Зайцев, Фармакология и токсикология, **1967**, № 5, 597.
219. М. Д. Машковский, К. А. Зайцева, Там же, **1967**, № 1, 36.
220. М. Д. Машковский, Советская медицина, **6**, 88 (1965).
221. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, Н. А. Комарова, В. Я. Воробьева, Л. Ш. Городецкий, Авт. свид. СССР 176898 (1964); Бюлл. изобр., **1965**, № 24, 21.
222. К. А. Зайцева, Мед. пром. СССР, **1966**, № 2, 58.
223. М. Д. Машковский, К. А. Зайцева, Фармакология и токсикология, **1962**, № 1, 32.
224. М. Д. Машковский, Л. Р. Рошина, Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, **63**, 1532 (1963).
225. Л. Ф. Рошина, Фармакология и токсикология, **1964**, № 6, 659.
226. А. Захди, Там же, **1964**, № 1, 17.
227. N. W. Gabel, L. G. Abbott, J. med. Chem., **8**, 616 (1965).
- Всесоюзный н.-и. химико-фармацевтический  
ин-т им. С. Орджоникидзе, Москва