

УДК 547.74/75

УСПЕХИ ХИМИИ ПИРРОЛИЗИДИНА

А. М. Лихошерстов и Н. К. Кочетков

ОГЛАВЛЕНИЕ

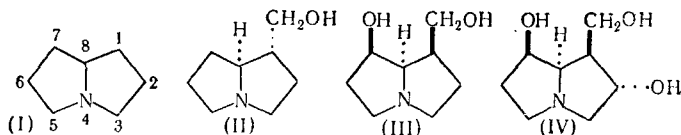
I. Введение	1550
II. Синтез пирролизидинов и их производных	1551
III. Стереохимия пирролизидиновых оснований	1564
IV. Превращения пирролизидинов и их производных	1571
V. Биогенез природных пирролизидинов	1578

I. ВВЕДЕНИЕ

Пирролизидин (I) и его производные стали объектами исследования сравнительно недавно. Интерес к этому классу соединений связан с установлением строения новой группы алкалоидов, выделенных из растений различных семейств (Compositae, Boraginaceae, Leguminosae и др.), в основе которых лежит эта бициклическая конденсированная система. Установление строения пирролизидиновых алкалоидов, изучение некоторых их превращений, а также первые попытки синтеза алкалоидов привели к накоплению значительного материала, касающегося химии пирролизидина и его производных. Хотя химии пирролизидиновых алкалоидов посвящено несколько хороших обзоров (см., напр., ¹⁻⁵), накопленные за последние годы данные позволяют заново оценить многие стороны вопроса.

В предыдущих обзорах внимание уделялось выделению и установлению строения пирролизидиновых алкалоидов. В настоящем обзоре будут наиболее детально рассмотрены синтезы и стереохимия производных пирролизидина.

Источником производных пирролизидина явились прежде всего вещества, получаемые при частичной деструкции пирролизидиновых алкалоидов, и лишь позднее стали доступны также и синтетические производные. Большинство пирролизидиновых алкалоидов являются сложными эфирами аминоспиртов пирролизидинового ряда и одноосновных или двухосновных оксикарбоновых кислот. Указанные пирролизидиновые спирты могут относиться к одноатомным, двухатомным, или трехатомным спиртам, примерами которых могут служить соответственно трахелантамидин (II), платинецин (III) и размаринецин (IV):



Все пирролизидиновые алкалоиды могут служить источником получения пирролизидиновых спиртов, которые освобождаются из них в обычных условиях гидролиза сложных эфиров и служат исходным материалом для получения других производных пирролизидина. Некоторые пирролизидиновые спирты, а также и другие производные, например 1-метилпирролизидин, встречаются в растениях как таковые и составляют особую группу так называемых «неэфирных» пирролизидиновых алкалоидов.

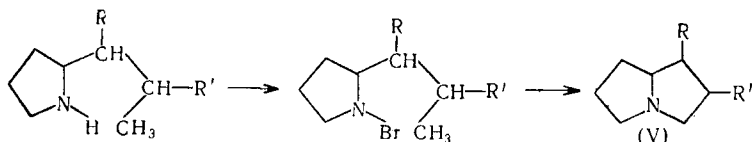
Литературный материал, послуживший основой этой статьи, охвачен до 1963 г., хотя включен и ряд более поздних публикаций.

II. СИНТЕЗ ПИРРОЛИЗИДИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

В настоящее время существуют несколько неравноценных по своему значению синтетических путей, ведущих к пирролизидиновой системе.

1. Циклизация алкилзамещенных N-галогенидов

Метод, которым впервые осуществлен синтез пирролизидиновой системы, предложен Меньшиковым и основывался на реакции Гофмана⁶. Метод сводится к циклизации 2-алкил-N-бромпирролидинов концентрированной серной кислотой:

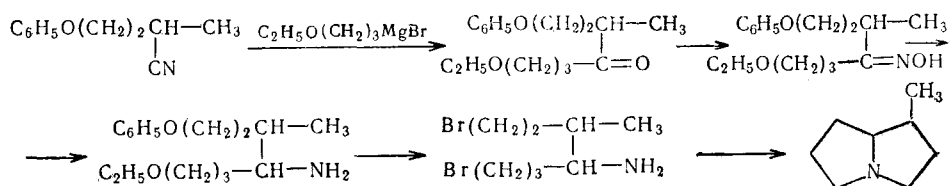


Этим путем получены 1-метилпирролизидин (V; $R = -CH_3$; $R' = H$)⁷, 2-метилпирролизидин (V; $R = H$; $R' = -CH_3$)⁸ и незамещенный пирролизидин (V; $R = R' = H$)⁹. Шмитц и Муравский^{10, 11} предложили фотохимический вариант аналогичной реакции, который оказался более эффективным и открывает новые возможности. При освещении сернокислотного раствора NN-дибром-4-аминогептана ультрафиолетовым светом получен пирролизидин с выходом 34%.

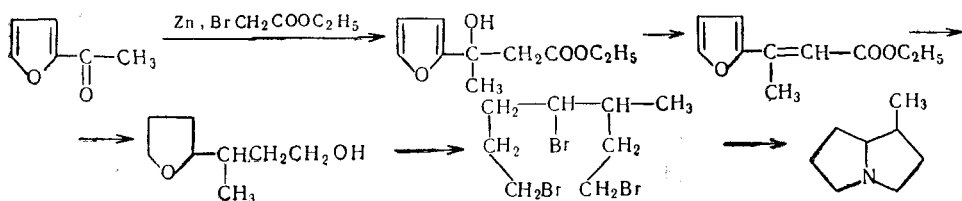
2. Замыкание пирролизидинового кольца циклизацией галогенидов, галогидзамещенных аминов и внутримолекулярной циклодегидратацией

Этот метод в последнее время нашел применение для синтеза некоторых производных пирролизидина с функциональными группами. Впервые метод использован¹² для синтеза самого пирролизидина. Из малонового эфира после двукратного алкилирования γ-этоксипропилбромидом получен этиловый эфир бис-этоксипропилмалоновой кислоты, который гидролизом и декарбоксилированием превращен в бис-этоксипропилуксусную кислоту. Из нее, с помощью реакции Курциуса, получен соответствующий амин, который через промежуточный 4-амино-1,7-дибромгептан под действием раствора щелочи циклизовался в пирролизидин.

Этот же способ использован для синтеза 1-метилпирролизидина¹³:

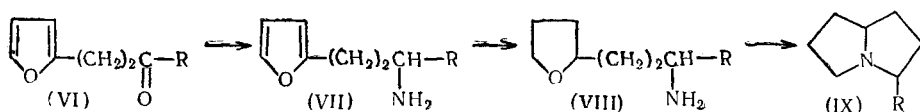


Для аналогичных синтезов используются также производные фурана (см. ^{14, 15}). Так выполнен синтез 1-метилпирролизидина ¹⁶:



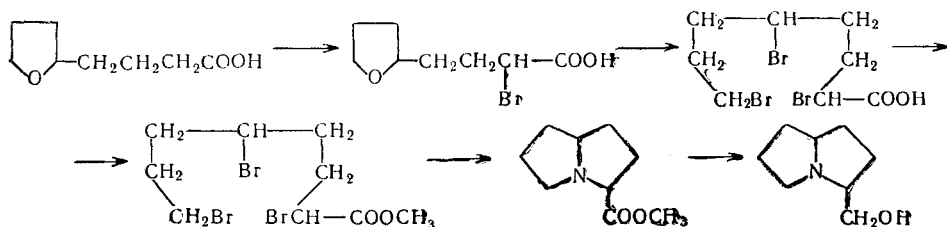
Аналогично из других производных фурана синтезированы 2-метилпирролизидин ¹⁷ и 3-метилпирролизидин ¹⁸.

Несколько иной путь синтеза производных пирролизидина из производных фурана, описанный Пономаревым с сотрудниками ^{19, 20}, состоит во внутримолекулярной дегидратации аминов тетрагидрофуранового ряда над окисью алюминия или над окисью алюминия, активированной окисью тория, при температуре 300°, и является частным случаем реакции, открытой Юрьевым. Приводим общую схему синтеза:



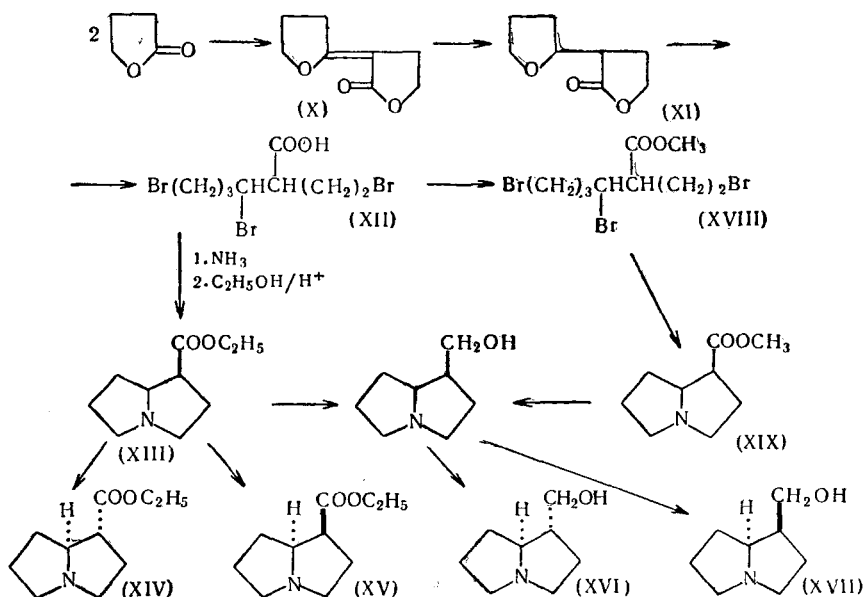
Гидрирование кетонов фуранового ряда (VI) при повышенной температуре над скелетным никелевым катализатором в спиртовом аммиаке дает соответствующие амины (VII), которые после ацетилирования и гидрирования в диоксане над скелетным никелем при 100 атм и 80—120° дают ацетильные производные тетрагидрофуриламинов, из которых получают амины (VIII). Последние при дегидратации над окисью алюминия дают производные пирролизидина (IX). Этим же методом получен 2,3-циклогексано-пирролизидин. Интересно, что замыкание бициклической системы можно проводить также при каталитической дегидратации 1-(α -фурил)-3-аминопропана ⁹. В этом случае сначала получают 1,2-дигидропирролизин, гидрирование которого над платиновым катализатором приводит к пирролизидину.

Внутримолекулярное алкилирование аминогруппы использовано и для синтеза пирролизидиновых оснований с функциональными заместителями, например замещенных в положении 3 пирролизидинов ²¹:



Несколько позже этот подход был использован при разработке нескольких вариантов синтеза стереоизомерных 1-оксиметилпирролизидинов — трахелантамидина и изоретронеканола, входящих в состав природных алкалоидов.

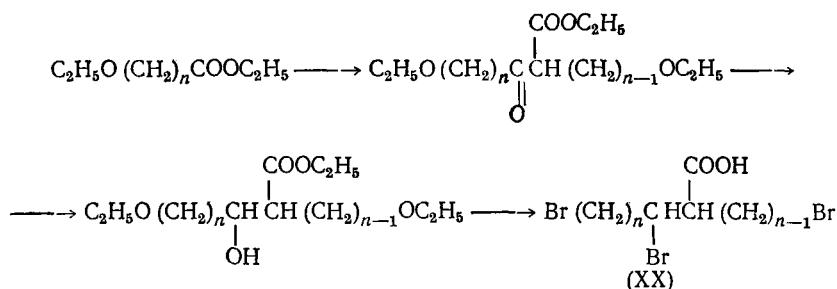
Удобен метод синтеза стереоизомерных 1-оксиметилпирролизидинов из γ -бутиролактона^{22, 23}:



3-(2-тетрагидрофурилиден)-бутиролактон (X), полученный конденсацией γ -бутиролактона в присутствии метилата натрия^{24, 25}, гидрируют над никелевым катализатором при 6 атм в дигидросоединение (XI), которое нагреванием с бромистоводородной кислотой превращают в трибромкислоту (XII). Трибромкислоту (XII) циклизуют метанольным аммиаком в пирролизидинкарбоновую-1 кислоту, выделяясь в виде эфира (XIII), являющегося смесью двух рацематов, из которой в виде пикратов могут быть выделены этиловые эфиры *d,l*-трахелантамидиновой (XIV) и *d,l*-изоретронеканоловой (XV) кислот. При восстановлении смеси (XIII) алюмогидридом лития получают 1-оксиметилпирролизидин, который также в виде пикратов может быть разделен на два рацемата — *d,l*-трахелантамидин (XVI) и *d,l*-изоретронеканол (XVII). Разделение смеси рацемических оснований можно проводить также хроматографически на окиси алюминия²⁶. Из рацемической смеси (XIII) способом, описанным ниже (см. стр. 1570), легко может быть получен только один рацемат (XIV) и, следовательно, *d,l*-трахелантамидин (XVI). Этот синтез стереоизомерных 1-оксиметилпирролизидинов является, очевидно, наиболее практичным.

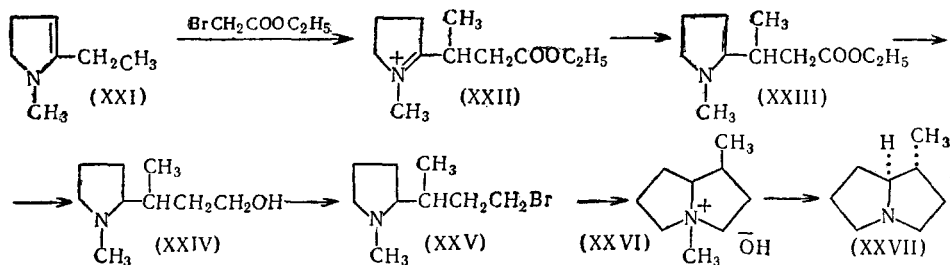
Другой вариант синтеза, когда циклизации подвергают метиловый эфир трибромкислоты (XVIII), осложняется рядом побочных процессов, и выход эфира (XIX) значительно снижается. В данном случае конечный продукт синтеза представляет собой в основном XVI; диастереомер-

ный XVII в чистом виде выделить трудно. Для синтеза исходных трибромкислот типа (XX) разработан общий метод, изображенный схемой^{23, 27}:



Полученные трибромкислоты (XX) могут быть использованы для синтеза производных хинолизида и других 1-азабицикло (*m, n, o*) алканов с функциональными заместителями.

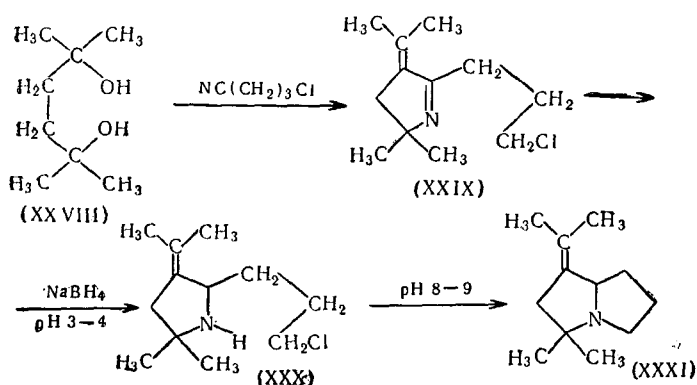
Интересный вариант этого метода использован для стереоспецифического синтеза *d, l*-псевдогелиотрида²⁸: конденсацией этилового эфира бромуксусной кислоты с 1-метил-2-этил-2,3-дегидропирролидином (XXI) получают четвертичную соль (XXII), которую без выделения восстанавливают муравьиной кислотой до 3-(2'-N-метилпирролидил)-масляной кислоты, выделяемой в виде этилового эфира (XXIII). Аминспирт (XXIV), получаемый при восстановлении (XXIII) алюмогидридом лития, превращают в соответствующее бромпроизводное (XXV) и переводят в четвертичное основание *d, l*-псевдогелиотрида. Пирролиз ацетата основания (XXVI) дает *d, l*-псевдогелиотридан (XXVII):



Попытка провести по этой же схеме асимметрический синтез псевдогелиотрида с применением (+)-борнеолового эфира бромуксусной кислоты оказалась безрезультатной.

Недавно описан²⁹ новый общий метод синтеза 1-азабицикло- (*m, n, o*) алканов, основанный на реакции двутретичного гликоля с ω -хлорнитрилами. Синтез протекает в три стадии: 1) конденсация 2,5-диметил-2,5-гександиола (XXVIII) с 4-хлорбутиронитрилом под действием серной кислоты с образованием производного 1-пирролина (XXIX); 2) восстановление XXIX боргидридом натрия в соответствующий пирролидин (XXX); 3) внутримолекулярная циклизация последнего под действием щелочи с образованием пирролизида (XXXI).

Этот трехстадийный синтез авторы проводят без выделения промежуточных продуктов:



Этим же путем из других двутретичных гликолей и ω -хлорнитрилов были получены другие 1-азабицикло- (*m*, *n*, *o*)-алканы.

3. Внутримолекулярное ацилирование аминокислот и их производных

Ряд синтезов производных пирролизидина основан на внутримолекулярной циклизации аминокислот: 3-(пирролидил-2)-пропионовой, 4-аминопимелиновой кислот, их гомологов и производных с образованием 3-оксо- или 3,5-диоксопирролизидинов; восстановление этих циклических амидов пирролизидинового ряда приводит к пирролизидинам.

Известно несколько вариантов синтеза самого пирролизидина этим путем, которые отличаются друг от друга получением исходных аминокислот. Так пирролизидин получен исходя из этилового эфира 3-оксо-3-(α -пирролил)-пропионовой кислоты³⁰, который каталитическим гидрированием был превращен в этиловый эфир 3-(α -пирролил)-пропионовой кислоты и затем при нагревании переведен в 3-оксопирролизидин. Электролитическое восстановление последнего давало пирролизидин.

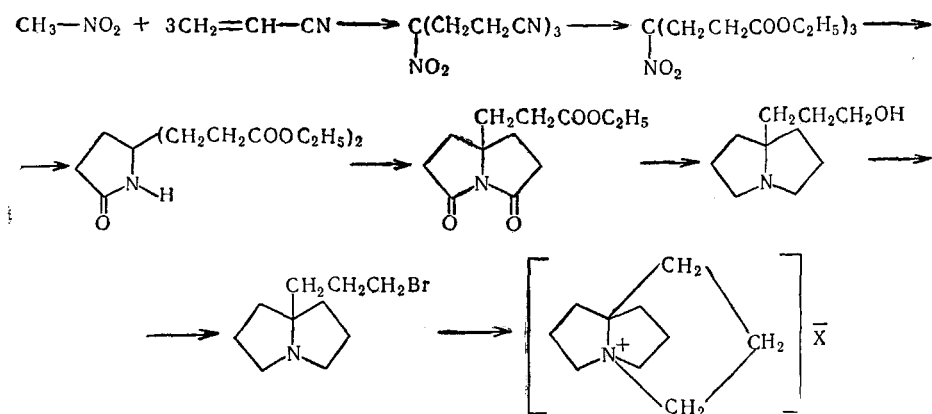
Описан другой синтез пирролизидина³¹. При гидрировании (1-бензилпирролил-2)-фумаровой кислоты над скелетным никелевым катализатором при 140 атм и 150° в метаноле одновременно проходило декарбоксилирование и с высоким выходом получен 3-оксопирролизидин, восстановленный алюмогидридом лития в пирролизидин.

Еще один синтез пирролизидина осуществлен^{32,33} из 3-(α -фурил)-акриловой кислоты, которая реакцией Марквальда превращается в γ -кетопимелиновую кислоту. Карбонильная группа последней может быть заменена на аминогруппу через оксим или по Лейкарту—Валлах, причем одновременно происходит циклизация в лактам, который при нагревании дает 3,5-диоксопирролизидин, восстанавливаемый в пирролизидин³⁴.

3,5-Диоксопирролизидин получен также Михелем и Альберсом³⁴ нагреванием моноклактама 4-аминопимелиновой кислоты с уксусным ангидридом (ср.³⁵⁻³⁷).

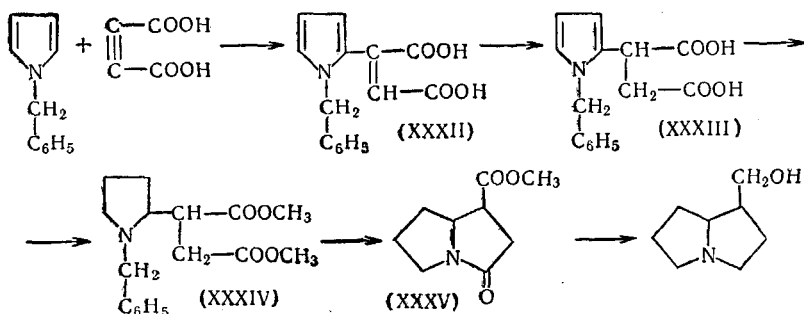
По аналогичной схеме Лукеш и Янда³⁸ получили 1-метилпирролизидин; интересно, что был получен исключительно *d,l*-псевдогелиотридан.

Шорм и Беранек³⁹ использовали внутримолекулярное ацилирование в ходе синтеза 1-азатрицикло-[3,3,3,0]-ундекана по схеме:



где X=OH, Br.

Внутримолекулярное ацилирование недавно было использовано для синтеза диастереомерных 1-оксиметилпирролизидинов³¹:



При конденсации 1-бензилпиррола с ацетилендикарбоновой кислотой⁴⁰ получена (1-бензилпирролил-2)-фумаровая кислота (XXXII). Гидрирование над Pd/C в (1-бензилпирролил-2)-янтарную кислоту (XXXIII). Гидрирование диметилового эфира (XXXIV) с применением того же катализатора в метанольной соляной кислоте приводило к 1-карбометокси-3-оксопирролизидину (XXXV). Восстановление последнего алюмогидридом лития давало смесь диастереомерных 1-оксиметилпирролизидинов, которая, по данным газовой хроматографии, содержала *d,l*-трахелантамидин и *d,l*-изоретронеканол в соотношении 9:1.

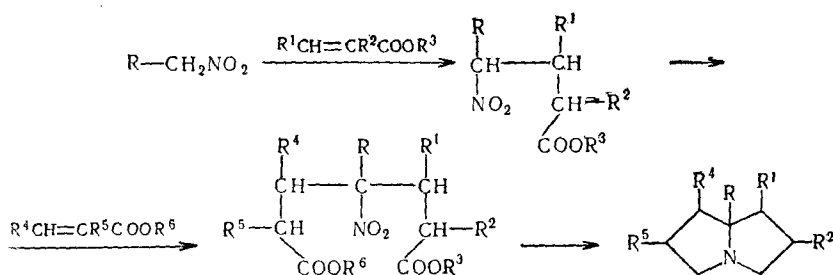
Преобладающий изомер, очищенный через пикрат, был расщеплен при помощи дибензоилвинной кислоты на оптические антиподы. Правовращающий антипод оказался идентичен алкалоиду лабурнину.

4. Восстановительная циклизация эфиров нитрозамещенных дикарбоновых кислот и родственных соединений

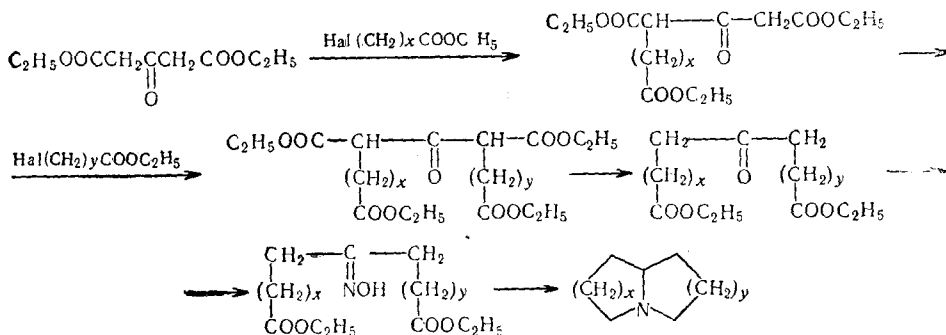
Этот удобный метод синтеза простейших алкилпирролизидинов^{35–37, 41–45} основан на гидрировании эфиров 4-нитропимелиновых кислот.

Исходные соединения готовят двуступенчатой конденсацией различных алифатических нитросоединений с эфирами α,β -непредельных кислот в присутствии основных катализаторов (различные амины, катализаторы типа тритона Б или катализатора Родионова). В зависимости от

активности двойной связи в непредельных эфирах и от условий реакции удается получить продукты присоединения одной или двух молекул непредельного эфира к одной молекуле нитросоединения. Продукты присоединения одной молекулы непредельного эфира можно конденсировать с другими α,β -непредельными эфирами, получая различные гомологи эфиров 4-нитропимелиновой кислоты. Последние подвергают гидрированию (250° , 300 атм) в присутствии меднохромового катализатора. Гидрирование можно проводить в две стадии: сначала восстанавливать нитрогруппу в присутствии платинового катализатора при комнатной температуре и небольшом давлении, а затем проводить восстановительную циклизацию. Комбинируя различные нитросоединения и эфиры α,β -непредельных кислот, удается получить различные алкилпирролизидины по следующей общей схеме:



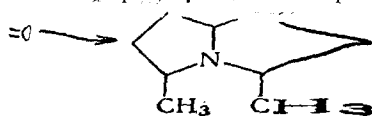
Другой интересный вариант ⁴⁶ метода восстановительной циклизации дает возможность получать помимо пирролизидинов и другие 1-азабициклоалканы (ср. ⁴⁷):



Для получения пирролизидина и различных 2-замещенных пирролизидинов удобно использовать как исходное вещество α -(диметиламино-метил)-пиррол, четвертичная соль которого легко алкилирует малоновый эфир и его производные ⁴⁸. Полученные продукты конденсации при восстановительной циклизации превращаются в пирролизидиновые основания. Попытки использовать этот метод для синтеза 2-фенилпирролизидина, а также 2-аминопирролизидина остались безрезультатными.

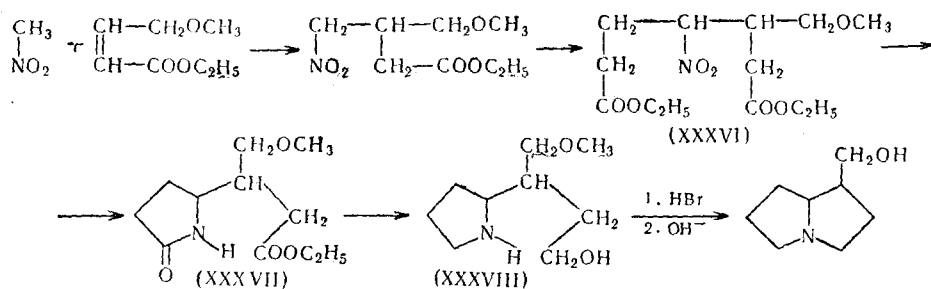
Как указывалось, метод восстановительной циклизации имеет наибольшее значение для получения простейших гомологов пирролизидина, однако он был использован и для синтеза 1-оксиметилпирролизидина ⁴⁹. Нитрометан при конденсации с этиловым эфиром γ -ацетоксикротоновой кислоты

кор-



ко следы 1-оксиметилпирролизидина в виде пикрата, так как в жестких условиях проходил гидрогенолиз оксигруппы, в результате чего она превращалась в метильную, а в менее жестких условиях, восстановительная циклизация проходила с незначительным выходом. Температура плавления пикрата 1-оксиметилпирролизидина соответствовала рацемическому трахелантамидину.

Разработан⁵⁰ более удобный метод синтеза 1-оксиметилпирролизидина по несколько иной схеме:



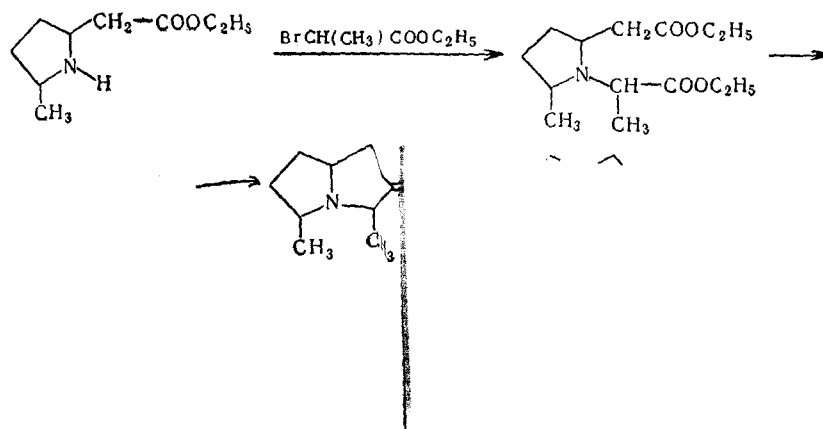
Двухступенчатой конденсацией по Михаэлю нитрометана с этиловым эфиром γ -метоксикротоновой кислоты и затем с этилакрилатом получен этиловый эфир β -метоксиметил- γ -нитропимелиновой кислоты (XXXVI), который при гидрировании над скелетным Ni катализатором давал 2-(2-карбэтокси-1-метоксиметилэтил)-пирролидон-5 (XXXVII), а при дальнейшем восстановлении алюмогидридом лития — 2-(3-окси-1-метоксиметилпропил)-пирролидин (XXXVIII). Обработкой XXXVIII бромистоводородной кислотой получен 2-(3-бром-1-оксиметилпропил)-пирролидин, который без выделения в чистом виде переводился в 1-оксиметилпирролизидин. Полученный аминспирт оказался смесью двух рацематов с преобладанием *d,l*-изоретронеканола.

5. Сложноэфирная конденсация производных пирролизидина

Этот метод синтеза производных пирролизидина состоит в замыкании второго кольца у 1,2-(бис-алкилкарбалкокси)-пирролизидина в результате реакции Дикмана. Он приобрел особое значение в последнее время и использован в нескольких полных синтезах природных пирролизидиновых оснований.

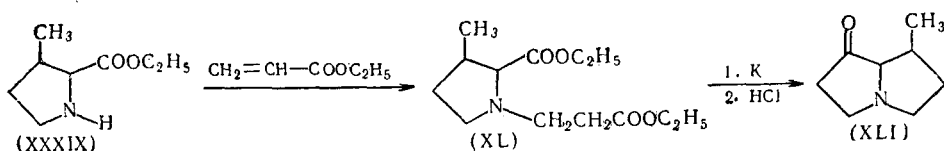
Исходными веществами для синтеза обычно служат эфиры α -пирролидинуксусной кислоты, пролина и их гомологи, которые тем или иным путем превращают в эфиры N-замещенных дикарбоновых кислот. Эфиры двухосновных кислот подвергают дикмановской циклизации с последующим кетонным расщеплением, и полученные кетоны используют для дальнейших превращений.

Впервые этот метод применен⁵¹ для синтеза 3,5-диметилпирролизидина:



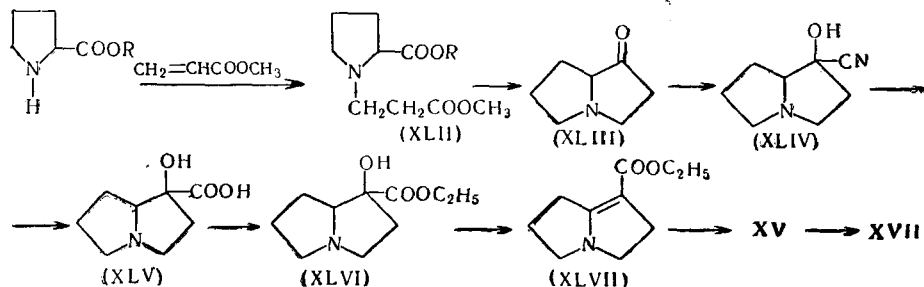
Аналогично осуществлен синтез пирролизидона-2, из которого после реакции с метилмагниййодидом, дегидратации полученного оксисоединения и гидрирования получили 2-метилпирролизидин⁵².

Очень важную роль в доказательстве строения природных пирролизидиновых оснований сыграл синтез 1-метилпирролизидона-7⁵³. Исходный этиловый эфир 3-метилпролина (XXXIX), полученный по аналогии с синтезом пролина⁵⁴, конденсировался с этилакрилатом, и продукт конденсации (XL) после циклизации и кетонного расщепления давал 1-метилпирролизидон-7 (XLI). Из оптически активного эфира 3-метилпролина получен 1-метилпирролизидон-7, идентичный *l*-ретронеканону, полученному при деструкции некоторых алкалоидов:



Аналогично синтезирован 3-метилпирролизидон-1 и из него 3-метилпирролизидин⁵⁵.

Наибольшее значение этот метод приобрел для получения природных пирролизидиновых оснований. Этим путем осуществлены синтезы 1-оксиметилпирролизидина, 1-оксиметил-7-оксипирролизидина и 1-оксиметил-7-окси-1,2-дегидропирролизидина (ретронецина). Этот метод лежит также в основе первого стереоспецифического синтеза *d,l*-изоретронеканола^{56, 57}:

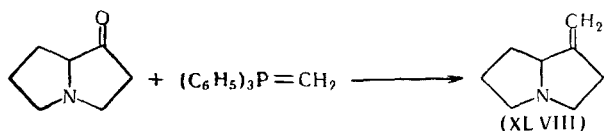


Конденсацией эфира пролина с метилакрилатом получен метиловый эфир β -(N-2-карбоэтоксипирролидил)-пропионовой кислоты (XLII), который после дикмановской циклизации и кетонного расщепления кетоэфиров превращен в пирролизидон-1 (XLIII). Взаимодействием пирролизидона-1 (XLIII) с ацетонциангидрином синтезирован 1-окси-1-цианпирролизидин (XLIV), гидролизом которого получена 1-оксипирролизидинкарбоновая-1 кислота (XLV), изолированная в виде хлоргидрата или в виде этилового эфира (XLVI). Дегидратация оксиефира (XLVI) могла привести к непредельному эфиру (XLVII) или его изомеру, имеющему двойную связь в положении 1,2, а также к смеси этих веществ.

Строение непредельного эфира доказано восстановлением алюмогидридом лития. Полученный непредельный спирт по своему поведению соответствовал енамину и резко отличался от природного аминокислота супинидина⁵⁸. Таким образом, продукт дегидратации, по крайней мере подавляющая его часть, имел строение (XLVII). Эфир (XLVII) гидри-

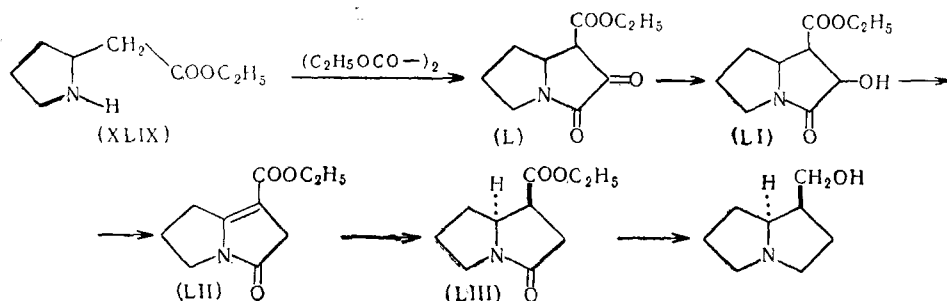
рованием над Pt катализатором (ср.⁵⁹) и последующим восстановлением полученного XV алюмогидридом лития, превращен в *d,l*-изоретронеканол (XVII).

Один из промежуточных продуктов этого синтеза, пирролизидон-1, применен для завершения полного синтеза одного из «неэфирных» пирролизидиновых алкалоидов^{60, 61} — недавно открытого 1-метиленипирролизидина⁶². Для этого пирролизидон-1 конденсирован с метилентрифенилфосфораном (ср.⁶³):



Рацемический метиленипирролизидин (XLVIII) при помощи *d*-винной кислоты был разделен на оптические антиподы, причем получено левовращающее основание, совпадающее по свойствам с 1-метиленипирролизидином⁶². Однако, как было показано позже⁶⁴, основание, описанное в работе⁶², является в действительности частично рацемизованной формой, из которой дополнительным расщеплением с применением 3-бромкамфарсульфокислоты-3 может быть получен оптически чистый 1-метиленипирролизидин (XLVIII).

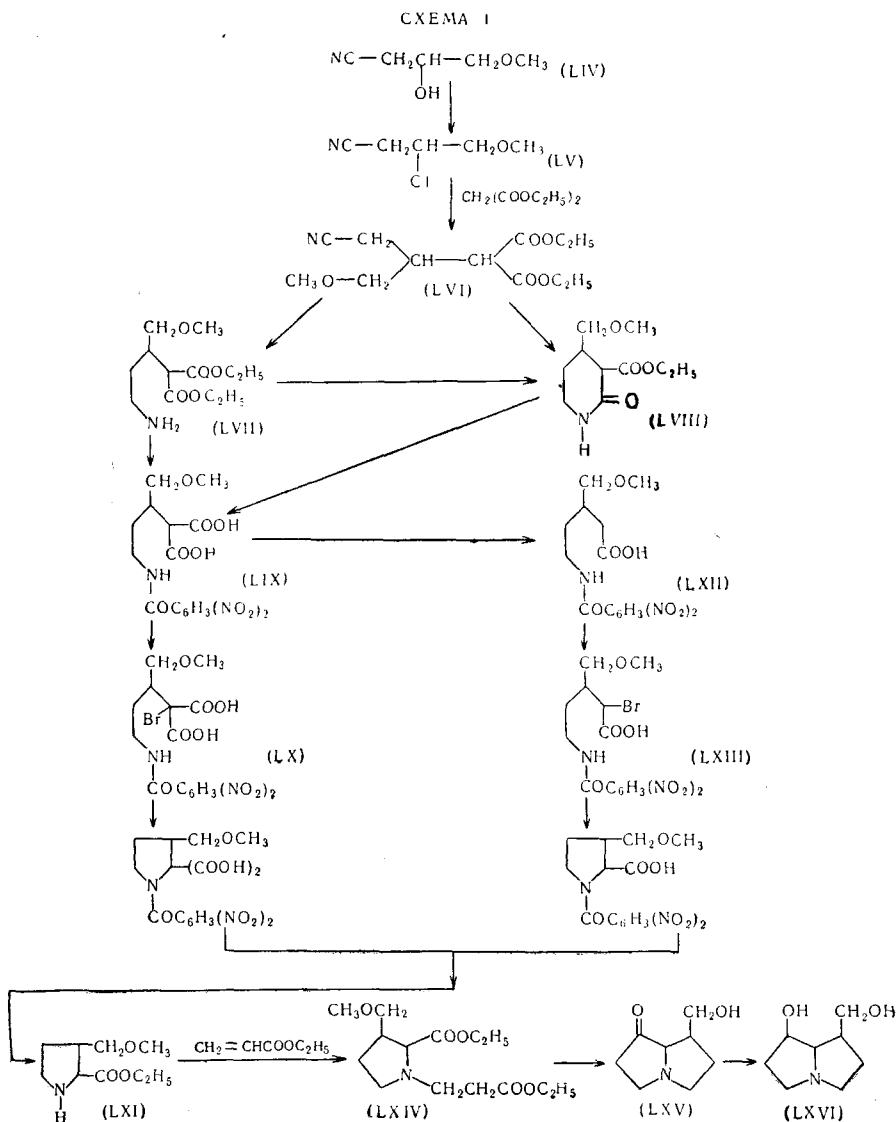
Интересный стереоспецифический синтез *d,l*-изоретронеканола описали Адамс и сотрудники^{65, 66}. В основе этого синтеза лежит сочетание сложноэфирной конденсации и N-ацилирования, которое происходит при конденсации этилового эфира 2-пирролидилуксусной кислоты (XLIX) с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты (ср.^{67, 68}) в присутствии этилата натрия и приводит с высоким выходом к 2,3-диоксо-1-карбэтоксипирролизидину (L):



последний при гидрировании над родием на окиси алюминия переведен в 1-карбэтокси-2-окси-3-оксопирролизидин (LI). Дегидратация LI толуолсульфохлоридом в пиридине приводила с высоким выходом к 1-карбэтокси-3-оксопирролизидину-1,8 (LII), гидрируемому над родием на окиси алюминия в 1-карбэтокси-3-оксопирролизидин (LIII); гидрирование также проходило стереоспецифично (ср., напр.,^{69, 70}) с образованием гелиотридановой системы. Восстановление LIII алюмогидридом лития в растворе тетрагидрофурана приводит к получению рацемического *d,l*-изоретронеканола. Следует отметить, что авторы^{65, 66} приписали непредельному эфиру, полученному в результате дегидратации LI, строение 1-карбэтокси-3-оксопирролизидена-1,2, однако позже было показано⁷¹, что непредельный эфир имеет строение (LII). Именно поэтому оказалась безрезультатной попытка получить при его восстановлении супинидин.

Для подтверждения строения некоторых природных аминоспиртов пирролизидинового ряда (хастанецин, турнефорцидин, макронезин) восстановлением **LI** алюмогидридом лития получен 1-оксиметил-2-оксипирролизидин, который не давал в обычных условиях циклического сульфита, что как будто свидетельствовало о *транс*-конфигурации у C_1 и C_2 . Непосредственное сопоставление полученного вещества с природным макронезином показало их различие, а является ли 1-оксиметил-2-оксипирролизидин рацемической формой хастанецина или турнефорцидина осталось неустановленным.

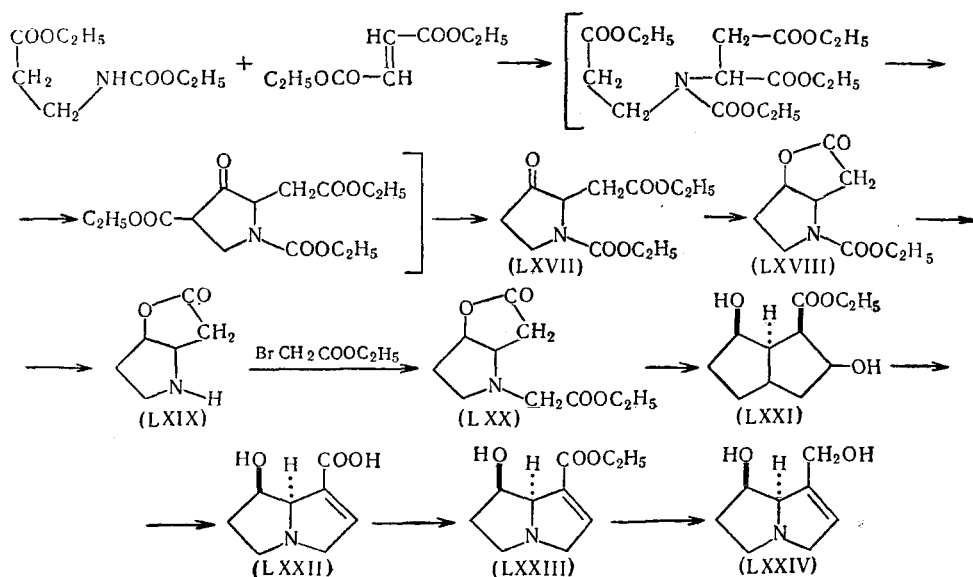
Значительно более сложен синтез двухатомных природных пирролизидиновых спиртов, которые получены только в самое последнее время. Впервые 1-оксиметил-7-оксипирролизидин, который по своему химическому строению идентичен с платинезином, синтезирован⁷² по схеме 1:



2-Хлор-3-метоксибутиронитрил (LV), полученный из 2-окси-3-метоксibuтиронитрила (LIV) действием хлористого тионила, конденсировался с натрмалоновым эфиром в 1-метокси-3-цианизопропилмалоновый эфир (LVI), который, в зависимости от условий гидрирования, может быть превращен в этиловый эфир 4-амино-2-метоксиметил-1-карбэтоксивалериановой кислоты (LVII) (гидрирование при 120 атм, комнатной температуре, над Pt катализатором) или непосредственно в 4-метоксиметил-3-карбэтокси-2-пиперидон (LVIII) (гидрирование при 120—130° и 80 атм над скелетным никелем). Соединения LVII и LVIII щелочным гидролизом и последующим ацилированием 3,5-динитробензоилхлоридом превращаются в 4-(3',5'-динитробензоил)-амино-2-метоксиметил-1-карбэтоксивалериановую кислоту (LIX), из которой этиловый эфир 3-метоксиметилпирролидинкарбоновой-2 кислоты может быть получен одним из двух способов: бромированием в ледяной уксусной кислоте, циклизацией бромкислоты (LX) в соответствующую пирролидинкарбоновую кислоту с последующим гидролизом водной соляной кислотой и декарбоксилированием в пирролидинкарбоновую кислоту, выделяемую в виде этилового эфира (LXI), или термическим декарбоксилированием LIX в 4-(3',5'-динитробензоил)-амино-2-метоксиметилвалериановую кислоту (LXII), которую бромруют в 4-(3',5'-динитробензоил)-амино-2-метоксиметил-1-бромвалериановую кислоту (LXIII) и затем циклизуют действием щелочи в N-(3',5'-динитробензоил)-3-метоксиметилпирролидинкарбоновую-2 кислоту. Последнюю гидролизуют и этерифицируют в этиловый эфир 3-метоксиметилпирролидинкарбоновой-2 кислоты (LXI). Это ключевое промежуточное соединение (LXI) при кипячении с этиловым эфиром акриловой кислоты давало продукт присоединения (LXIV), из которого в результате дикмановской циклизации и последующего кислотного гидролиза кетозэфира получен 1-оксиметил-7-оксипирролизидин (LXV). Из LXV при гидрировании над платиновым катализатором получен конечный продукт синтеза — 1-оксиметил-7-оксипирролизидин (LXVI), стереохимия которого остается невыясненной.

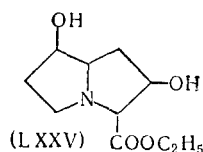
Наибольшим достижением синтетической химии пирролизидинов является полный стереоспецифический синтез (+)-ретронецина, входящего в состав многих алкалоидов⁷³. Синтез может быть представлен схемой 2:

СХЕМА 2

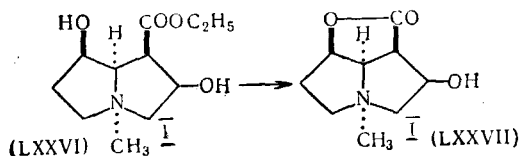


Исходный этиловый эфир (1-карбэтокси-3-оксопирролидил-2) уксусной кислоты (LXVII) получен по описанному ранее методу⁷⁴ конденсацией эфира N-карбэтокси-β-аминопропионовой кислоты с эфиром фумаровой кислоты под действием металлического натрия, с последующим омылением, декарбоксилированием и повторной этерификацией промежуточного кетоэфира. Каталитическое восстановление LXVII над платиной давало оксипирролидин, превращаемый без выделения в лактон (LXVIII). Восстановление LXVII боргидридом натрия приводило к смеси лактона (LXVIII) и соответствующего оксиэфира (вероятно, получался оксиэфир с *транс*-расположением карбэтоксильной и гидроксильной групп).

Лактон (LXIX), полученный гидролизом и последующей лактонизацией LXVIII, алкилировался этиловым эфиром бромуксусной кислоты, и N-карбэтоксиметиллактон (LXX) циклизовался под действием этилата калия в бензоле, полученный продукт гидрировался над платиновым катализатором под небольшим давлением в оксиэфир (LXXI). Если бы замыкание кольца по Дикману проходило в другом направлении, то наряду со строением (LXXI) для оксиэфира можно было ожидать строение (LXXV):



Для доказательства строения LXXI получен его иодметилат (LXXVI), который легко образовывал лактон (LXXVII).

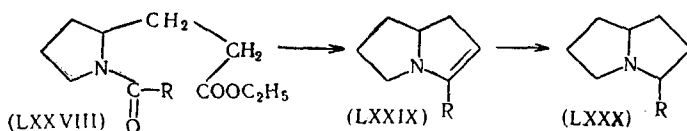


Легкость образования лактона (LXXVII), а также его ИК спектр, указывающий на наличие γ-лактонного кольца, подтверждают для оксиэфира строение LXXI. Кроме того, легкость образования лактона (LXXVII) указывает на *цис*-расположение карбэтоксильной и гидроксильной групп у C₁ и C₇. Из этого следует, что в оксиэфире (LXXI) гидроксильная группа у C₇ и атом водорода у C₈ расположены в *транс*-положении, что соответствует конфигурации ретронецина. При обработке LXXI гидроокисью бария наряду с гидролизом сложнэфирной группировки легко протекала дегидратация и получалась непредельная аминокислота (LXXII), этиловый эфир которой при восстановлении алюмогидридом лития давал конечный продукт синтеза — *d,l*-ретронецин (LXXIV).

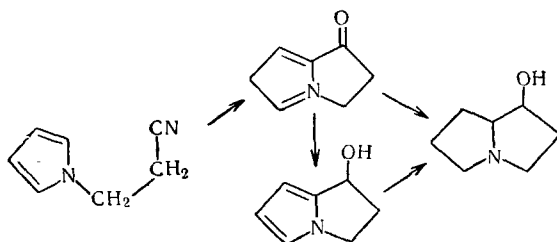
Рацемический ретронецин с помощью *d*-камфарной кислоты разделен на оптические антиподы. Выделенное основание (+)-ретронецина полностью соответствовало природному веществу.

6. Прочие реакции

Интересный метод синтеза 3-замещенных пирролизидинов описал Муракоши⁷⁵. N-Ацильные производные этилового эфира β -(α' -пирролидин)-пропионовой кислоты (LXXVIII) при перегонке с натронной известью превращаются в 3-замещенные-2,3-дегидропирролизидины (LXXIX), которые при каталитическом гидрировании дают 3-замещенные пирролизидины (LXXX):



Описан метод получения 1-оксипирролизидина и родственных соединений⁷⁶ по схеме (ср.^{52, 77}):



Этот путь представляет интерес и для синтеза фенильных замещенных пирролизидина^{78, 79}.

В заключение следует упомянуть о синтезе 1-карбэтокси-2,3-диоксопирролизидина (ср.^{65, 66}) из Δ' -пирролина и этилового эфира оксоантарной кислоты⁷¹.

Синтез производных пирролизидина конденсацией имино- γ,γ -димасляного альдегида будет освещен при рассмотрении биогенеза природных пирролизидинов.

III. СТЕРЕОХИМИЯ ПИРРОЛИЗИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Производные пирролизидина, содержащие хотя бы один заместитель, в том числе и компоненты пирролизидиновых алкалоидов, имеют один или несколько ассиметрических атомов углерода. При обсуждении стереохимии пирролизидиновых оснований, которая выяснилась при изучении природных пирролизидиновых спиртов, необходимо остановиться на вопросах относительной, абсолютной конфигурации и на возможностях их превращений.

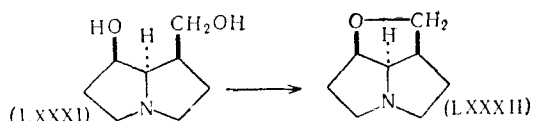
1. Относительная конфигурация пирролизидиновых оснований

Для алициклической системы пенталана *транс*-изомер является напряженной и жесткой системой, в то время как *цис*-изомер почти не имеет напряжения. При переходе от пенталана к пирролизидину место одного из углеродных атомов занимает атом трехвалентного азота, который вряд ли способен фиксировать жесткую систему *транс*-пирролизидина. По этой причине для молекулы пирролизидина следует прини-

мать энергетически более выгодную *цис*-структуру⁸⁰. Таким образом, если в пирролизидиновых основаниях связь C_8-N находится в плоскости чертежа, то кольца имеют наклон друг к другу по оси углерод — азот и находятся либо над, либо под плоскостью чертежа.

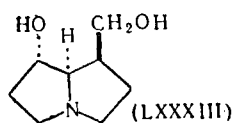
Относительная конфигурация в природных пирролизидиновых основаниях была выяснена при установлении конфигурации платинецина и его диастереомера диоксигелиотридана.

Еще Орехов и Коновалова^{81, 82} отметили легкую дегидратацию платинецина (LXXXI) под действием треххлористого фосфора, пятихлористого фосфора, хлорокиси фосфора, хлористого тионила серной кислоты с образованием ангидроплатинецина (LXXXII). Авторы считали это следствием близкого расположения гидроксильных групп, допускающих образование пяти- или шестичленного кольца:



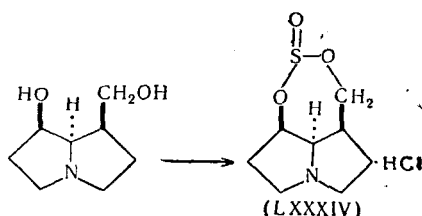
При рассмотрении молекулярных моделей ангидроплатинецина, Леонард и Фелли⁴⁹ пришли к выводу, что это соединение может иметь конфигурацию (LXXXII) или его зеркальное отображение, т. е. эфирная связь должна находиться в *транс*-положении по отношению к водородному атому у C_8 . Эти данные не говорят ничего определенного о конфигурации гидроксила у C_7 , первоначально содержащегося в платинецине, так как было неизвестно, происходит ли при образовании эфира (LXXXII) под влиянием указанных реагентов обращение конфигурации у C_7 или же стереохимия у этого углеродного атома сохраняется. Вместе с тем не подлежит сомнению, что конфигурация у C_1 не меняется и, следовательно, в платинецине группа CH_2OH находится в *транс*-положении по отношению к атому водорода у C_8 .

При каталитическом гидрировании гелиотридина⁸³ получен диастереомер платинецина, названный диоксигелиотриданом (LXXXIII), который, как оказалось, не дает ангидропроизводного:

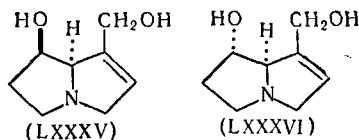


Если считать, что процесс ангидридации идет без обращения у C_7 , то образование ангидропроизводного из платинецина и невозможность получения аналогичного соединения из диоксигелиотридана показывает, что гидроксильная группа в положении C_7 находится в платинецине и в диоксигелиотридане соответственно в *цис*- и в *транс*-положении к CH_2OH группе^{1, 84}. Естественно, что при обращении у C_7 соотношение как раз обратное.

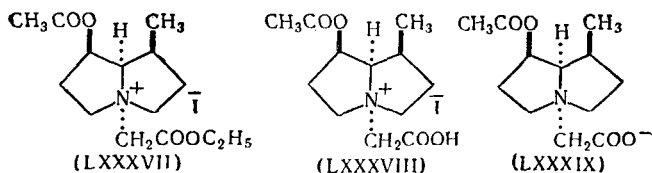
Выбор между этими двумя возможностями был сделан Адамсом и Ван Дюреном⁸⁵. При взаимодействии платинецина с хлористым тионилем в мягких условиях образуется хлоргидрат циклического сульфита (LXXXIV), в то время как подобное соединение не удастся получить из диоксигелиотридана:



Хлоргидрат сульфита (LXXXIV) гидролизуется при комнатной температуре разбавленным водным раствором едкого натра в платинецин. Рассмотрение молекулярных моделей сульфита платинецина свидетельствует о том, что для моделей с небольшим напряжением может существовать только та структура, в которой группировка сульфитного эфира находится в *транс*-положении по отношению к этому водороду у C₈. Гидролиз сульфитного эфира разбавленной щелочью до исходного платинецина исключает возможность инверсии конфигурации во время обработки хлористым тионилем и, следовательно, свидетельствует о том, что в платинецине группы CH₂OH и OH находятся в *цис*-положении друг относительно друга и в *транс*- по отношению к атому водорода у C₈, в то время как в диоксигелиотридане в *транс*-положении друг к другу. Таким образом, платинецин является 1-эндо-оксиметил-7-эндо-оксипирролизидином, а диоксигелиотридан, 1-эндо-оксиметил-7-экзо-оксипирролизидином. Так как платинецин и диоксигелиотридан получают путем каталитического восстановления ретронецина и гелиотридина, то этим определяется конфигурация оснований у C₇ и C₈, которым соответствуют структуры (LXXXV) и (LXXXVI):



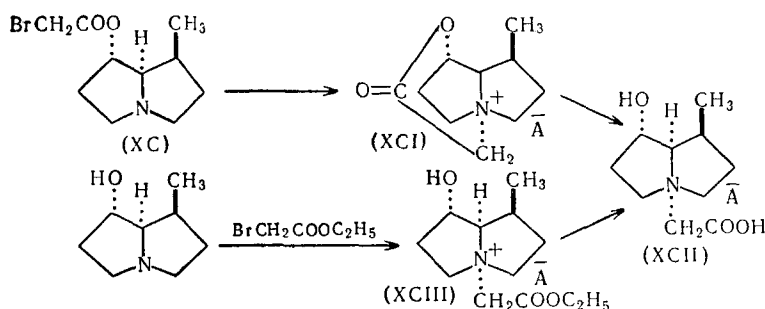
Иной подход к доказательству конфигурации у C₇ пирролизидинового цикла продемонстрировал Фодор с сотрудниками^{86, 87}. Этот подход основан на возможности или невозможности лактонизации солей с сохранением пространственного строения молекулы. Ретронеканол, полученный из природных пирролизидиновых алкалоидов, был превращен в иодистый N-карбэтоксиметил-O-ацетилретронеканол (LXXXVII), соответствующую N-уксусную кислоту (LXXXVIII) и бетаин (LXXXIX):



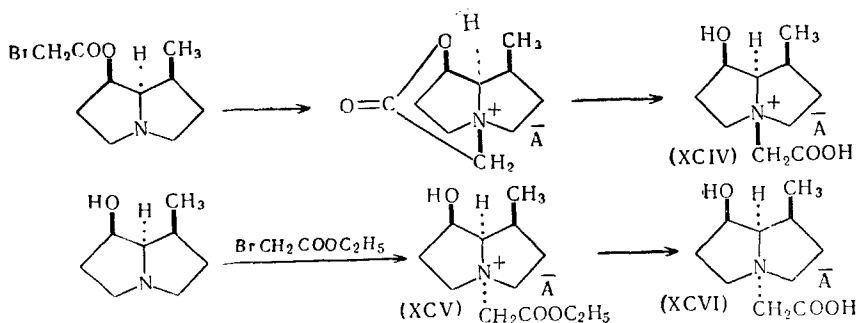
Ни одно из этих соединений не было способно к внутримолекулярной лактонизации посредством переэтерификации ацетоксильной группы у C₇. Это указывает на *эндо*-положение ацетилированной гидроксильной группы в ретронеканоле, а следовательно, и генетически связанных с ним ретронецине и платинецине. Аналогичные соединения, полученные из

эпимера ретронеканола — 7-оксигелиотрида — давали циклический продукт, хотя лактонизация не проходила гладко.

Другой путь образования лактоносолей, в котором конечной стадией является образование четвертичной соли, оказался более удобным. О-Бром-ацетил-7-оксигелиотридан (XC) был переведен в лактоно соль (XCI), выделенную в виде тетрафенилбората, из которой после гидролиза получили тетрафенилборат N-карбоксиметил-7-оксигелиотридания (XCII). Соль (XCII) оказалась идентичной с тетрафенилборатом N-карбоксиметил-7-оксигелиотридания, полученным гидролизом четвертичной соли 7-оксигелиотрида с этиловым эфиром бромуксусной кислоты (XCIII):



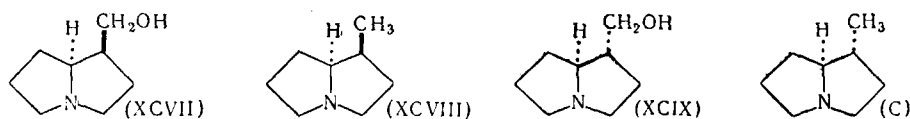
Аналогичными превращениями ретронеканола показано, что бромид (XCIV) отличается от бромида N-карбоксиметилретронеканоля (XCVI), полученного гидролизом четвертичной соли ретронеканола и этилового эфира бромуксусной кислоты (XCV):



Фодор и сотрудники⁸⁷ считают, что различие солей (XCIV) и (XCVI) связано с инверсией пирролизидинового кольца на атоме азота. И, следовательно, пирролизидиновая система в виде четвертичной соли может иметь *транс*-сочленение колец.

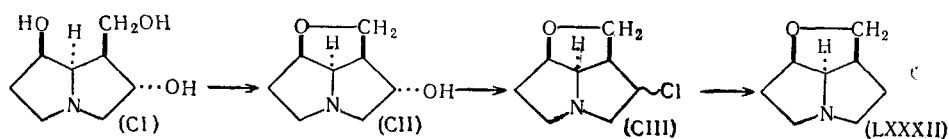
Стереохимия других пирролизидиновых спиртов и продуктов их превращений установлена сопоставлением с конфигурацией приведенных выше соединений^{2, 49, 88}. Так, например, в условиях, не затрагивающих конфигурацию у C_1 , платинецин превращается в *l*-изоретронеканол (XCVII), который в свою очередь можно перевести в *l*-гелиотридан (XCVIII). На основании описанных превращений эти соединения должны быть названы соответственно 1-эндо-оксисетилпирролизидином и

1-эндо-метилпирролизидином, а их диастереомеры — *l*-трахелантамин (XCIX) и *l*-псевдогелиотридан (C) — 1-экзо-оксиметилпирролизидином и 1-экзо-метилпирролизидином:

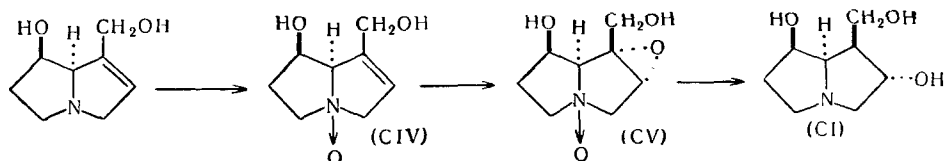


Стереохимия розмаринецина, имеющего дополнительный асимметрический центр у C₂, определена сравнением с ретронецином и платинецином⁸⁹.

Розмаринецин (CI) при действии концентрированной серной кислоты легко дает ангидророзмаринецин (CII), из которого через промежуточный хлорангидроплатинецин (CIII) можно перейти к ангидроплатинецину (LXXXII), что доказывает конфигурацию у C₁ и C₇:



Заключение о конфигурации у C₂ сделано из следующего частичного синтеза розмаринецина (CI):



Авторы исходят при этом из того, что окисление двойной связи в N-окиси ретронецина (CIV) происходит стереоспецифично, т. е. эпокись может образоваться только в экзо-положении, как изображено на схеме (CV) и, следовательно, гидроксильная группа у C₂ находится в *цис*-положении по отношению к атому водорода у C₈. Ориентация гидроксильной группы у C₂ подтверждается также невозможностью непосредственной дегидратации розмаринина с получением сенеционина⁹⁰. Таким образом, розмаринецин следует считать 1-эндо-оксиметил-2-экзо-окси-7-эндо-оксипирролизидином.

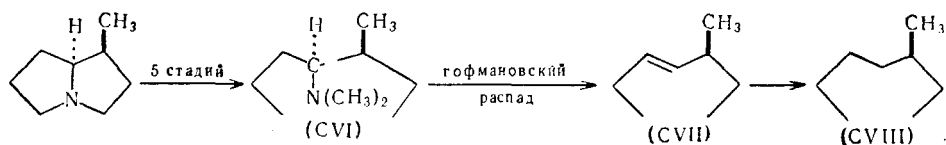
2. Абсолютная конфигурация пирролизидиновых оснований

Абсолютная конфигурация пирролизидиновых оснований установлена в последнее время. Основываясь на соотношениях между сдвигами в молекулярном вращении производных изоретронеканола и аналогичных производных лупинина, Леонард⁹¹ пытался установить абсолютную конфигурацию пирролизидиновых оснований. Однако экспериментальные данные показали, что выводы Леонарда неверны.

Абсолютная конфигурация гелиотридана и связанных с ним нецинов установлена Уорреном и Клемпером⁹².

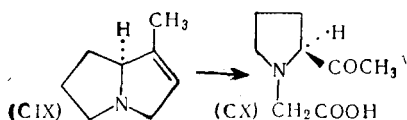
l-Гелиотридан, в условиях описанных Меньшиковым^{7, 93}, был превращен в 4-диметиламино-3-метилгептан (CVI), который в результате

гофмановского расщепления дал 3-метилгептен-4 (CVII). Каталитическое гидрирование CVII привело к частично рацемизованному (+)-3-метилгептану (CVIII), которому приписана S-конфигурация. Откуда следует, что и гелиотридан имеет у C₁ S-конфигурацию.

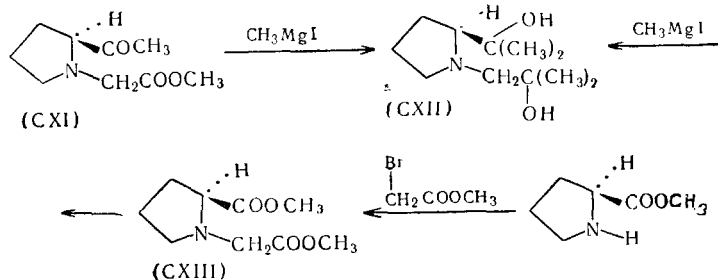


Другой подход к определению абсолютной конфигурации у C₁ продемонстрирован в работе Адамса и Флеша⁹⁴, где показано, что (—)-3-метил-5-аминовалериановая кислота, ранее применявшаяся для синтеза (—)-ретронеканола⁵³, имеет S-конфигурацию, откуда следует абсолютная конфигурация у C₁ в ретронеканоле и связанных с ним основаниях.

Строго доказана также абсолютная конфигурация у C₈ в природных пирролизидиновых основаниях⁹⁵. При изучении строения изогелиотридена (CIX), полученного деградацией алкалоида монокроталина, показано, что при озонировании CIX образуется 2-ацетил-1-пирролидинуксусная кислота (CX):



Левовращающий метиловый эфир этой кислоты (CXI) конденсацией с магнийиодметилом был превращен в (—)-1-(2-окси-2-метилпропил)-2-(1-окси-1-метилэтил)-пирролидин (CXII):



Этот же гликоль (CXII) получен реакцией метилового эфира L-(—)-пролина, с метиловым эфиром бромуксусной кислоты с последующей конденсацией образующегося (—)-метилового эфира (2-карбометоксипирролидил) уксусной кислоты (CXIII) с избытком магнийиодметила, чем устанавливается абсолютная конфигурация у C₈ в изогелиотридене.

Новое доказательство абсолютной конфигурации алкалоида 1-метиленипирролизидина и связанных с ним других природных пирролизидиновых соединений⁹⁶, основано на стереоспецифическом синтезе 1-метиленипирролизидина. Пирролизидон-1, полученный из этилового эфира L-пролина по схеме, приведенной для получения рацемического соединения (см. стр. 1559), конденсацией с метилентрифенилфосфораном превращен в 1-метиленипирролизидин, имеющий (α)_D²⁸—33° (с 1,02, эта-

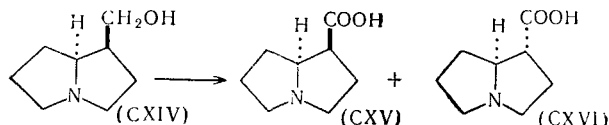
нол) и полностью идентичный по ИК спектру с природным алкалоидом.

Несмотря на то, что полученное основание частично рацемизовалось в ходе синтеза, оно имело знак вращения, соответствующий знаку вращения природного алкалоида; таким образом, 1-метиленипирролизидин имеет абсолютную конфигурацию, соответствующую природному *L*-пролину, и систематически должен быть назван (8*S*)-1-метиленипирролизидином, что полностью соответствует данным⁶².

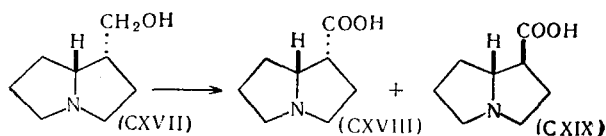
Из сопоставления⁸⁷ значений оптического вращения лактоносоли (XCI) с солями (XCII) и (XCIII), на основании лактонного правила Хедсона⁹⁷, установлена абсолютная конфигурация атома C₇ в 7-оксигелиотридане и тем самым еще раз подтверждена абсолютная конфигурация природных пирролизидиновых оснований.

3. Стереизомерные превращения производных пирролизидина

Конформационный анализ производных гелиотридана и псевдогелиотридана показывает, что производные псевдогелиотридана должны обладать большей устойчивостью. Это положение подтверждается преимущественным их образованием при замыкании пирролизидинового цикла. Другим примером, подтверждающим это положение, является сильная эпимеризация, которая наблюдалась^{84, 98} при окислении спиртов гелиотриданового ряда (ср.^{88, 99}) хромовой кислотой. При окислении *l*-изоретронеканола (CXIV) получают приблизительно равные количества двух левых диастереомерных форм пирролизидинкарбоновых-1 кислот: *l*-изоретронеканоловая (CXV) и *l*-трахелантамидиновая (CXVI):



а при окислении *d*-линделофидина (CXVII) образуются также приблизительно равные количества двух правых диастереомерных форм: *d*-изоретронеканоловая (CXVIII) и *d*-трахелантамидиновая (CXIX):



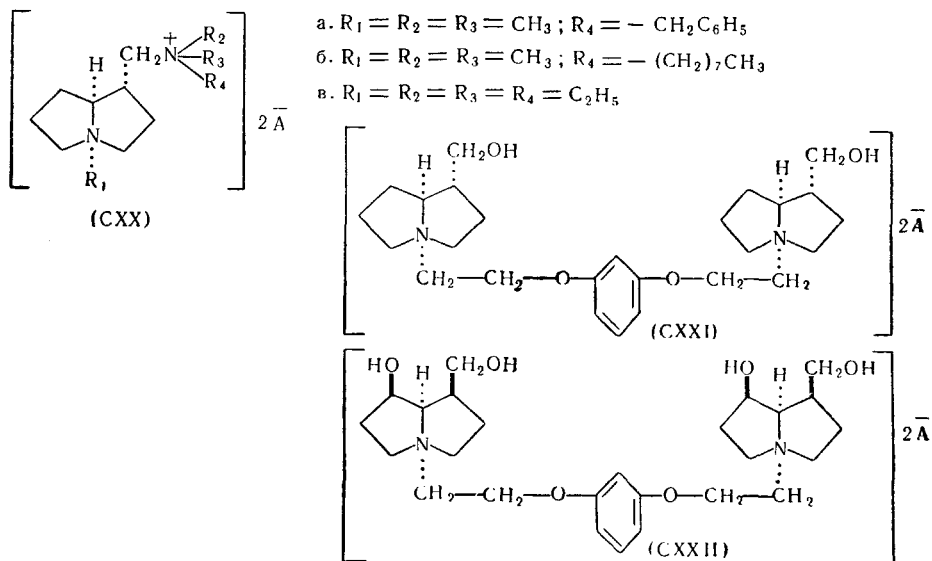
В то же время при окислении аминокспиртов, относящихся к псевдогелиотридановому ряду, подобные превращения не наблюдаются. Ни аминокспирты, ни образующиеся из них аминокислоты не изомеризуются^{84, 98} при нагревании в более концентрированных растворах серной кислоты и при более высокой температуре, чем это наблюдается при окислении CXIV и CXVII. Однако недавно показано¹⁰⁰, что сами пирролизидинкарбоновые-1 кислоты группы гелиотридана нагреванием с концентрированной соляной кислотой при 180—200° подвергаются изомеризации. Причем стереоизомерным превращениям могут быть подвергнуты наряду с *d,l*-изоретронеканоловой кислотой, также и оптически активные кислоты. В последнем случае в процессе реакции происходит только эпимеризация у углеродного атома C₁ без затрагивания асимметрического атома C₈ и, следовательно, без рацемизации.

IV. ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИРРОЛИЗИДИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Свойства и превращения пирролизидиновых соединений изучались преимущественно в процессе установления строения алкалоидов этой группы, а также при синтезе их фрагментов. Имеются несколько работ, посвященных специально этому вопросу. Производные пирролизидина являются третичными аминами и все их химическое поведение определяется сочетанием свойств третичного амина со свойствами соответствующих функциональных группировок. Некоторое своеобразие в свойствах этих соединений определяется конфигурацией бициклической системы. 3- и 5-Оксопроизводные пирролизидины, как типичные циклические моно- или диамины, естественно отличаются от обычных пирролизидиновых соединений.

1. Реакции, связанные с атомом азота пирролизидинового цикла

Пирролизидин и его производные — сильные основания. Они легко дают соли с различными неорганическими или органическими кислотами. С галогидными алкилами они образуют четвертичные аммониевые соли. Способность к образованию таких солей использовалась как для целей идентификации, так и в синтетических целях, в особенности для получения физиологически активных соединений. Особый пример получения четвертичной соли приводится в работе³⁹ (см. стр. 1556). С целью получения лекарственных препаратов были синтезированы четвертичные аммониевые производные¹⁰¹:



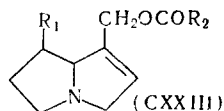
Соединения типа (CXX) обладают высокой ганглиоблокирующей активностью. Четвертичные аммониевые производные типа (CXXI) и (CXXII) в виде углекислых или хлористых солей обладают высокой курареподобной активностью. Одно из них (CXXII) в форме хлористой соли¹⁰² под названием «диплацин» широко используется в медицине как заменитель хлорида *d*-тубокурарина. Значительным курареподобным действием обладает также диодметилат алкалоида тезина^{103, 104}. Он послужил моделью для синтеза производных α -труксильевой кислоты, обладающих высокой курареподобной активностью (см. напр. ^{105–108}). Спо-

способность к образованию четвертичных солей использовалась также при синтезе некоторых производных пирролизидина (см. стр. 1554)²⁸ и при доказательстве конфигурации у C₇ в ретронеканоле (см. стр. 1566)⁸⁶ и 7-оксигелиотридане⁸⁷.

Пирролизидиновые основания легко дают N-окиси. Многие пирролизидиновые алкалоиды найдены в растениях одновременно в виде оснований и N-окисей, причем превращение аминофункции в аминоксидную тесно связано с жизненным циклом растения¹⁰⁹⁻¹¹¹. Взаимное превращение этих двух форм легко осуществить и в лабораторных условиях. Так, например, алкалоид трахелантамин окисляется перекисью водорода в алкалоид трахелантин (N-окись трахелантамина); при восстановлении последнего сернистым ангидридом снова получается трахелантамин¹¹².

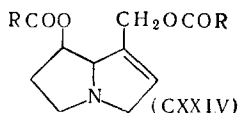
2. Реакции пирролизидиновых соединений, содержащих гидроксильные, карбонильные, карбоксильные группы и их производных

Ряд пирролизидиновых алкалоидов типа (CXXIII), например гелиотридин, лазиокарпин, сенецифиллин, монокроталин и другие, обладают сильным гепатотоксическим действием:



где R₁ = H или OH или O = ацил; R₂ = алкил.

С целью изучения причин этого действия наряду с алкалоидами были изучены некоторые их основные и кислые компоненты, а также полусинтетические аналоги, которые представляют собой диэфиры ретронецина с *n*-масляной, *n*-валериановой, изовалериановой, тиглиновой и сенецевой кислотами общей формулы (CXXIV) (см. напр.¹¹³⁻¹¹⁵):

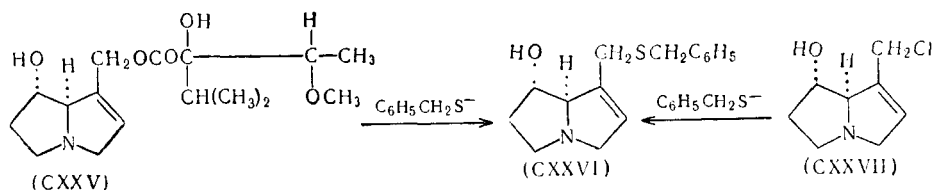


Последние были получены из ретронецина и хлорангидридов соответствующих кислот¹¹⁵.

Кислые и основные компоненты пирролизидиновых алкалоидов, а также алкалоиды, не имеющие двойной связи в 1,2-положении, не обладают гепатотоксическим действием. Диэфиры (CXXIV) с неразветвленными углеродными цепочками в кислотной части в отличие от диэфиров (CXXIV) с разветвленными цепочками также не обладают гепатотоксической активностью. Эти данные дают возможность предположить, что условием проявления гепатотоксического действия является наличие эфира аллилового аминспирта пирролизидинового ряда и алифатической кислоты, имеющей разветвленную углеродную цепочку.

Калвенор, Денн и Дик¹¹³ высказали гипотезу, что механизм гепатотоксического действия пирролизидиновых алкалоидов на клеточное ядро может быть связан с процессом алкилирования некоторых нуклеофильных центров, входящих в биологически важные составные части клетки. Химическим подтверждением этой гипотезы является реакция алкалоида гелиотрина (CXXV) с бензилмеркаптановым анионом, приводящая с высоким выходом к сульфиду (CXXVI). Этот же сульфид (CXXVI) был по-

лучен при взаимодействии аниона бензилмеркаптана с 1-хлор-7 α -окси-1,2-дегидро-8 α -пирролизидином (СХХVII):

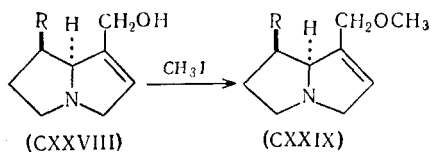


Свойства и превращения аминоспиртов, которые получались главным образом путем гидролиза природных алкалоидов, изучались с целью установления их строения и синтеза на их основе физиологически активных соединений. Многократно описана реакция ацилирования пирролизидиновых спиртов хлористым бензоилом или уксусным ангидридом (см., напр.,^{90, 116}). Для изучения физиологической активности получены эфиры трахелантамидина с бензойной и *p*-аминобензойной кислотами. Последний эфир получался ацилированием трахелантамидина *p*-нитробензоил-хлоридом с последующим восстановлением нитрогруппы железом и уксусной кислотой и оказался сильным анестетиком не уступающим кокаину.

Первичная спиртовая группа в платинине ацилируется легче вторичной¹¹⁸, поэтому удается получать монобензоилплатинин, в то время как в более жестких условиях образуется дибензоилплатинин.

Пирролизидиновые спирты дают эфиры и с неорганическими кислотами; так, при взаимодействии хлористого тионила с платинином в мягких условиях был получен хлоргидрат циклического сульфита (см. стр. 1566)⁸⁵.

Простые эфиры пирролизидиновых спиртов получают алкилированием. Эта реакция¹¹⁹ использована для частичного синтеза недавно открытых алкалоидов 1-метоксиметил-1,2-дегидро-8 α -пирролизидина (СХХIXа) и 7 β -окси-1-метоксиметил-1,2-дегидро-8 α -пирролизидина (СХХIXб), которые получены алкилированием супинидина (СХХVIIа) или ретронецина (СХХVIIIб) иодистым метилом в присутствии третичного бутилата калия (а. R=H; б. R=OH).



В этой же работе описано внутримолекулярное алкилирование 7 β -окси-1-хлорметил-1,2-дегидро-8 α пирролизидина с образованием ангидроретронецина.

Гидроксильные группы аминоспиртов пирролизидинового ряда при действии хлористого тионила легко заменяются на атом хлора (см., напр.,¹¹⁶⁻¹¹⁸), при этом аллильный гидроксил, например в ретронецине, обладает большей активностью и может заменяться на хлор избирательно⁸⁵. В отдельных случаях на галоид могут быть заменены и метоксильные группы, так например, 1 β -метоксиметил-8 α -пирролизидин при обработке бромистоводородной кислотой дает соответствующее бромпроизводное¹¹⁹.

Пирролизидиновые спирты могут быть окислены. При окислении стереоизомерных 1-оксиметилпирролизидинов хромовой кислотой получены стереоизомеры пирролизидинкарбоновой-1 кислоты (см. стр. 1570) (см., напр.,^{88, 98}). Вторичные спирты при окислении по Опенауэру или хромовой кислотой дают аминокетоны (см., напр.,^{76, 83, 88}).

Аминоспирты пирролизидинового ряда при действии водоотнимающих агентов дегидратируются. Так, оксигелиотридан, ретронеканол дегидратируются серной кислотой в гелиотриден (см., напр.,¹²⁰⁻¹²²). Более сложным примером дегидратации является переход от тозилата розмаринина к алкалоиду сенеционину⁹⁰. Дегидратация 1-окси-1-карбэтокси-пирролизидина⁵⁷ при помощи хлорокиси фосфора в пиридине в основном направляется в сторону образования непредельного эфира с 1,8-положением двойной связи. Как показано при изучении УФ, ИК и ЯМР спектров продукта дегидратации 1-карбэтокси-2-окси-3-оксопирролизидина⁷¹, реакция сопровождается мигрированием двойной связи с образованием 1-карбэтокси-3-оксопирролизидина-1,8 (ср.^{65, 66}).

Другой тип дегидратации ведет к образованию ангидропроизводных. Так, платинецин (см., напр.,^{81, 82}) и розмаринецин⁸⁹ легко дегидратируются с образованием внутренних эфиров, названных ангидроплатинецином (см. стр. 1565) и ангидророзмаринецином (см. стр. 1568).

Известно лишь небольшое число пирролизидинов, содержащих карбонильные или карбоксильные группы, которые получались либо в ходе доказательств строения пирролизидиновых оснований (см., напр.,^{53, 83, 88, 123}), либо как промежуточные продукты при синтезе тех или иных пирролизидинов (см., напр.,^{57, 65, 73}).

Восстановление карбонильных соединений пирролизидинового ряда приводит к спиртам или алкильным соединениям. Так, при гидрировании над платиновым катализатором 1-формилпирролизидина¹²⁴ или 1-оксиметил-7-оксопирролизидина⁷² получены соответственно 1-оксиметилпирролизидин и 1-оксиметил-7-оксипирролизидин; при гидрировании 2,3-диоксо-1-карбэтоксипирролизидина над родием на окиси алюминия получен 1-карбэтокси-2-окси-3-оксопирролизидин^{65, 66}, а при восстановлении по Кижнеру — Вольфу 3-метилпирролизидона-1⁵⁵ и 3,4-диметилпирролизидона-2⁵¹ были получены соответствующие алкильные производные. Пирролизидон-2 использован в реакции с метилмагниййодидом⁵², пирролизидон-1 в циангидриновом синтезе^{56, 57}, а также для получения 1-метилентирролизидина по реакции Виттига^{60, 61}.

Известно несколько представителей пирролизидиновых кислот, содержащих карбоксильную группировку в положениях 1 и 3. Получены эфиры этих кислот (см., напр.,^{21, 25, 57}), иодметилаты (см., напр.,⁷³), хорошо известно декарбоксилирование кислот¹²³ и восстановление эфиров кислот до соответствующих спиртов при действии алюмогидрида лития (см., напр.,^{21, 22, 31, 57, 65}).

3. Реакции галоидопроизводных пирролизидинового ряда

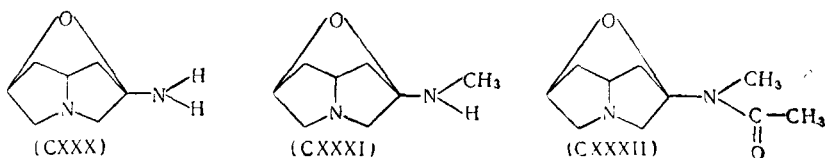
Наиболее общий метод получения галоидопроизводных пирролизидинового ряда состоит в замещении гидроксильных групп пирролизидиновых спиртов на галоид (см., напр.,^{116, 118}). Аллильный атом хлора в ди-хлорпроизводном, полученном из гелиотридина и в других аналогичных случаях легко заменяется на водород при каталитическом гидрировании над хлористой платиной с образованием 7-хлоргелиотридана¹¹⁶. Хлор у первичного* или вторичного атома углерода в насыщенных производ-

* Галиновский и сотрудники¹²⁵ показали, что тозилат 1-оксиметилпирролизидина (лабурнина) можно восстановить алюмогидридом лития до *d*-псевдогелиотридана.

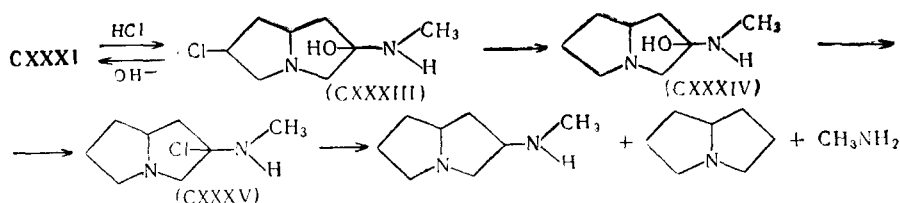
ных пирролизидина может быть восстановлен натрием в спирте (см., напр.,^{112, 118}).

Восстановление соединений с атомом хлора при вторичном и атомом брома при первичном атоме углерода можно проводить путем гидрирования над скелетным никелевым катализатором (см., напр.,^{88, 119}) или с помощью хлористого хрома (см., напр.,^{70, 83}); в последнем случае двойная связь не затрагивается. Очень интересное восстановление с одновременной аллильной перегруппировкой описано Калвенором и Смитом¹²⁶. При действии цинка в серной кислоте на хлор- или дихлорпроизводные, полученные из супинидина, гелиотридина и ретронецина получаются 1,2-дегидро-1-метилпирролизидин и 1-метилпирролизидин в соотношениях 1 : 3, 1 : 4, 1 : 4 соответственно. Причем аллильная перегруппировка происходит не в момент замены гидроксильных групп на хлор, а в процессе восстановления.

Из семян плевела (*Lolium supeatum*) выделены три близких по строению алкалоида: норлолин (CXXX), лолин (CXXXI) и лолинин (CXXXII)^{127, 128}, которые легко могут быть переведены друг в друга:



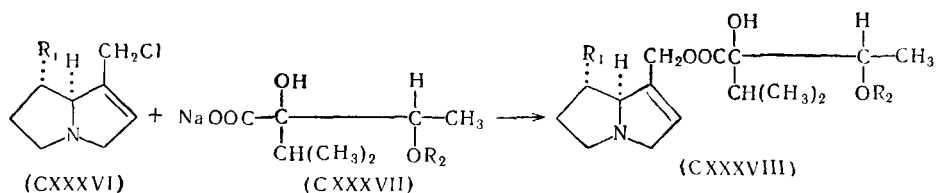
В ходе доказательства строения лолина^{129, 136} получены и описаны своеобразные галоидопроизводные:



Алкалоид лолин (CXXXI) при нагревании с соляной кислотой дает 2-окси-6-хлор-2-метиламинопирролизидин (CXXXIII), который при действии едких щелочей снова превращается в лолин (CXXXI). 2-Окси-2-метиламинопирролизидин (CXXXIV), полученный гидрированием CXXXIII над никелевым катализатором, при действии хлористого тионила превращается в хлорсоединение (CXXXV), которое при гидрировании над скелетным никелевым катализатором приводит к 2-метиламинопирролизидину, пирролизидину и метиламину.

Галоидные производные пирролизидина использовались при поисках физиологически активных соединений. С этой целью получен 6-метокси-8(псевдогелиотридил)-аминохинолин¹¹⁷ и различные вторичные и третичные амины псевдогелиотриданового ряда¹³¹.

Галоидопроизводные¹³² использованы как исходные вещества при частичном синтезе гелиотрина и супинина из соответствующих природных аминокислот и нециновых кислот. Первичная гидроксильная группа действием хлористого тионила заменялась на атом хлора, и полученные хлорпроизводные (CXXXVI) конденсировались затем с натриевой солью гелиотриновой (CXXXVIIa) или трахелантиновой кислот (CXXXVIIb) (а. $\text{R}_1 = \text{OH}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$; б. $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$):

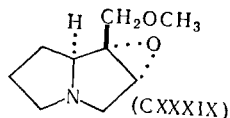


В результате с небольшим выходом были получены гелиотрин (CXXXVIIa) и супинин (CXXXVIIb). Основной побочной реакцией в этом синтезе является полимеризация хлорпроизводных (CXXXVI).

4. Реакции ненасыщенных соединений пирролизидинового ряда

В этом разделе рассматриваются реакции соединений пирролизидина, содержащих одну двойную связь, поскольку соединения с двумя двойными связями в одном кольце относятся к другому классу гетероциклов. Известны пирролизидины, содержащие двойную связь в 1,2; 2,3; 1,8 и семициклическом положениях, из которых в природных соединениях обнаружены только два последних типа. Непредельные соединения легко гидрируются над различными катализаторами (см., напр., ^{52, 62, 120}). Вместе с тем в ряде случаев восстановление двойной связи сопровождается гидрогенолизом аллильного гидроксила или аналогичных групп. Так, при гидрировании ретронещина ⁶⁹ или гелиотридина ⁸³ над скелетным никелем восстанавливается только двойная связь, в то время как при гидрировании этих оснований или их сложных эфиров, в том числе алкалоидов, над платиновым катализатором в первую очередь происходит гидрогенолиз первичной гидроксильной группы, после чего восстанавливается двойная связь (см., напр., ^{70, 120, 133}). Гидрирование соединений с метоксиметильной группой в первом положении ¹¹⁹ над Pt катализатором происходит без элиминирования метоксильной группы. Во всех случаях гидрирование происходит стереохимически направленно и образуются соединения с *цис*-расположением атомов водорода при C₁ и C₈. Также гидрируются над платиновым катализатором 1-карбэтоксид-1,8-дегидропирролизидин ⁵⁷ и над родием на окиси алюминия 1-карбэтоксид-3-оксо-1,8-дегидропирролизидин ^{65, 71}.

Из других реакций описано получение из ретронещина N-оксид эпоксида (см. стр. 1568) ⁸⁹, который при каталитическом восстановлении над скелетным никелем дает розмарицин. Эпоксидная группировка обнаружена и в природных пирролизидиновых алкалоидах; недавно был выделен алкалоид, имеющий строение (CXXXIX) ¹³⁴;



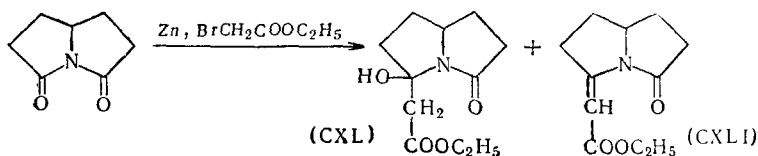
Попытка его синтеза окислением 1-метоксиметил-1,2-дегидропирролизидина не привела к успеху. Описано также озонирование изогелиотридина (см. стр. 1569) ⁷⁰ и 1-метилепирролизидина ⁶² с образованием пирролизидинового производного и пирролизидона-1. Двойная связь в 2,3-положении как производное енамина способна присоединять синильную кислоту ⁷⁵.

5. Реакции пирролизидинов, имеющих амидные группировки

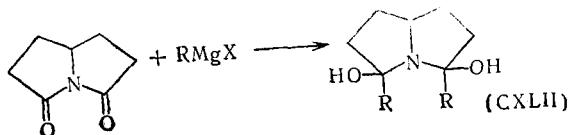
3-Оксо- и 3,5-диокспирролизидины и их производные по существу являются моно- или дилактами и поэтому проявляют характерные амидные свойства. Так, они легко восстанавливаются до аминов электрохимически (см., напр.,^{30, 32}) или алюмогидридом лития (см., напр.,^{31, 34}).

3,5-Диоксипирролизидин широко использован^{34, 135} для синтеза различных производных пирролизидина

3,5-Диоксопирролизидин действием пентасернистого фосфора превращен в 3,5-дитиапирролизидин. В условиях реакции Реформатского из 3,5-диоксопирролизидина получены этиловый эфир 3-оксо-5-оксипирролизидин-5-уксусной кислоты (CXL) и этиловый эфир 3-оксопирролизидин-5-уксусной кислоты (CXLI):



Конденсация 3,5-диоксипирролизидина с магниорганическими соединениями приводит к производным 3,5-диоксипирролизидина (CXLII). (а. R = —C₆H₅; б. R = —C≡C—C₆H₅; в. R = —CH₂CH₂CH=CH₂; г. R = —CH₃; д. R = —C₂H₅):



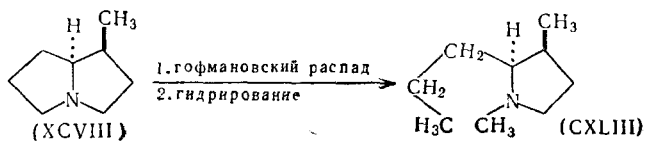
При реакции 3,5-диоксипирролизидин с магнийбромаллилом получен бромид N-аллил-3,5-диаллилиденпирролизидина, а при действии магнийбромбензилом — 3-оксо-5-окси-5-бензилпирролизидин.

При озонировании 3,5-диокси-3,5-ди-(*n*-бутен-3-ил)-пирролизидина получен монолактон пирролизидин-3,5-ди-3-пропионовой кислоты, а при озонировании 3,5-диокси-3,5-ди-(фенилэтинил)-пирролизидина — стереоизомерные 3,5-диоксипирролизидин-3,5-дикарбоновой кислоты.

Описаны также некоторые превращения этилового эфира 3-оксипирролизидинен-5-уксусной кислоты в различные замещенные пирролизидины.

6. Реакции с расщеплением пирролизидинового кольца

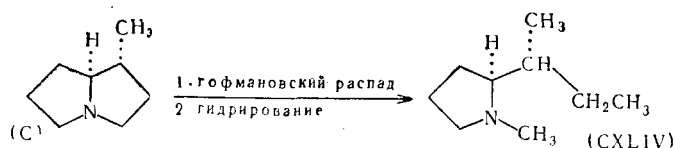
Описано расщепление пирролизидинового кольца по Гофману, озонлиз изогелиотридена (см. стр. 1569), а также расщепление 3,5-диоксипирролизидина под действием нуклеофильных реагентов. 1-Метилпирролизидин^{93, 112}, в зависимости от конфигурации, расщепляется по Гофману в двух направлениях. Так, при расщеплении *l*-гелиотридена (XCVIII) и последующем гидрировании образовавшегося непредельного соединения получается 1,3-диметил-2-пропилпирролидин (CXLIII), что было окон-



(XCVIII)

(CXLIII)

чательно подтверждено его синтезом¹³⁶, в то время как аналогичные превращения *l*-псевдогелиотрида (С) приводят к 1-метил-2-вторично-бутилпирролидину (CXLIV):

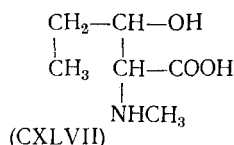


Своеобразная структура алкалоида лолинина (см. стр. 1575) (см., напр.,¹³⁰) приводит к тому, что его гофмановский распад также протекает только в одном направлении.

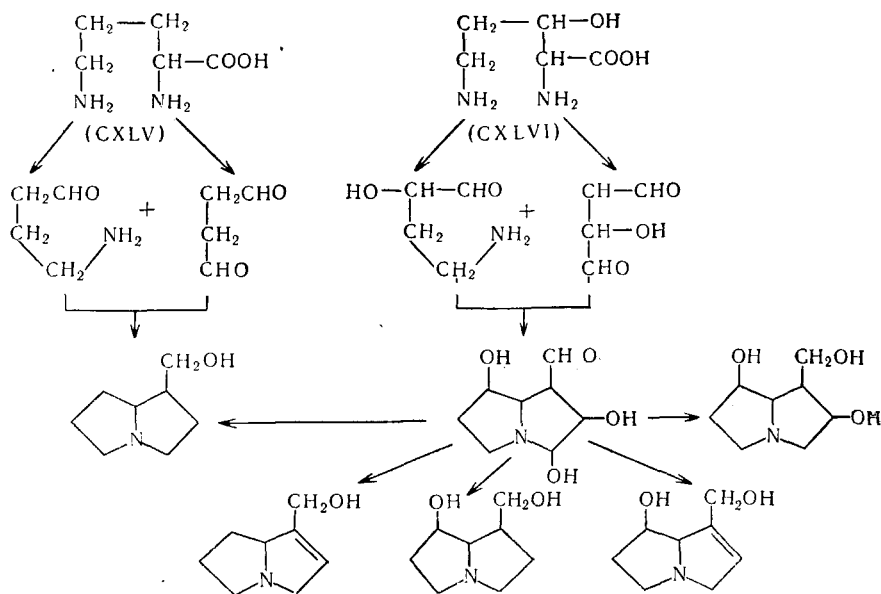
3,5-Диоксопирролизидин и этиловый эфир 3-оксопирролизидинен-5-уксусной кислоты использованы для получения различных производных пирролидина^{135, 137}.

V. БИОГЕНЕЗ ПРИРОДНЫХ ПИРРОЛИЗИДИНОВ

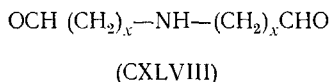
Биогенетические пути возникновения природных пирролизидиновых оснований были рассмотрены в ходе обсуждения биогенеза алкалоидов Робинсоном, Шопфом и Лукешем (см., напр.,¹³⁸⁻¹⁴⁰). Наиболее вероятным предшественником пирролизидиновой системы считаются орнитин (CXLV), оксиорнитин (CXLVI) или их биологические эквиваленты. Это предположение согласуется с тем, что структурно близкая орниту аминокислота *d*, *l*-β-окси-N-метилнорвалин (CXLVII) была обнаружена как спутник пирролизидиновых алкалоидов в *Crotalaria juncea*¹⁴¹:



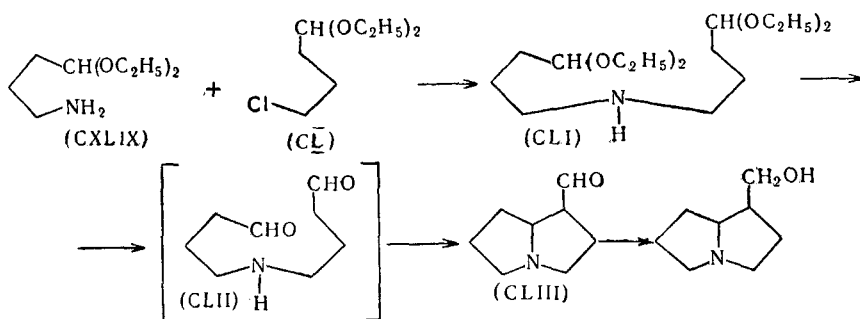
Биогенетические схемы, предложенные упомянутыми авторами для возникновения пирролизидиновых оснований, могут быть представлены следующим образом:



Основываясь на этих гипотезах можно предполагать, что промежуточными продуктами в биосинтезе 1-оксиметилпирролизидинов и других подобных гетероциклических систем являются иминодиальдегиды (CXLVIII):



В настоящее время эта точка зрения нашла подтверждение в результате синтеза 1-оксиметилпирролизидина из производных имино-γ,γ-димасляного альдегида в физиологических условиях^{124, 142}. Этот синтез представлен на следующей схеме (ср.^{143, 144}):



Бис-диэтилацеталь имино-γ,γ-димасляного альдегида (CLI), полученный из диэтилацеталей γ-аминомасляного альдегида (CXLIX) и диэтилацеталей γ-хлормасляного альдегида (CL), после удаления ацетальной защиты был превращен в соответствующий аминодиальдегид (CLII), который без изолирования конденсировался в 1-формилпирролизидин (CLIII). Бабор, Ежо с сотрудниками¹²⁴ проводили реакцию при pH 4—4,5 и выделили в чистом виде 1-формилпирролизидин (CLIII) с выходом ~10—15%. При гидрировании последнего над платиной получен 1-оксиметилпирролизидин, который, по их данным, оказался *d, l*-изоретронеканолом. Леонард и Блум¹⁴² проводили реакцию при pH 7. Образующийся альдегид без выделения восстановлен боргидридом натрия в 1-оксиметилпирролизидин, который выделен в виде хлоргидрата 1-бензоилокси-метилпирролизидина с выходом ~50%. Образующийся аминоспирт является в основном *d, l*-трахелантамином. Этот синтез превосходно иллюстрирует вероятную биогенетическую роль имино-γ,γ-димасляного альдегида, хотя стереохимическая сторона этой реакции нуждается в уточнении, что весьма существенно для установления механизма этой конденсации.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. L. Warren, Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, **12**, 198 (1955).
2. R. Adams, M. Gianturco, Angew. Chem., **69**, 5 (1957).
3. C. C. J. Culvenor, Current Trends in Heterocyclic Chemistry, London, 1958, 103.
4. N. J. Leonard, in «The Alkaloids» (R. H. F. Manske, ed.), vol. 6, Chap. 3, Academic Press, New-York, London, 1960.
5. H. J. Boit, Ergebnisse der Alkaloid — Chemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin, 1961.
6. A. W. Hofmann, Ber., **18**, 109 (1885).
7. Г. П. Меньшиков, Изв. АН СССР, ОХН, **1937**, 1035.
8. Г. П. Меньшиков, Ber., **69**, 1802 (1936).

9. F. Šorm, J. Brandejs, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **12**, 444 (1947); C. A., **55**, 2988^d (1949).
10. E. Schmitz, D. Murawski, Ber., **93**, 754 (1960).
11. E. Schmitz, Angew. Chem., **73**, 23 (1961).
12. V. Prelog, S. Heimbach, Ber., **72**, 1101 (1939).
13. V. Prelog, E. Zalan, Helv. Chem. Acta, **27**, 531 (1944).
14. F. Šorm, Z. Arnold, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **12**, 467 (1947); C. A., **55**, 214^b (1949).
15. R. Seiwerth, Archiv. Kem., **23**, 77 (1951).
16. R. Seiwerth, B. Orescanin-Majhofer, Там же, **24**, 53 (1952).
17. B. Orescanin-Majhofer, R. Seiwerth, Там же, **25**, 131 (1953).
18. B. Orescanin-Majhofer, R. Seiwerth, Monatsh., **83**, 1298 (1952).
19. А. А. Пономарев, Н. П. Масленникова, Н. В. Алакина, А. П. Кривенко, ДАН, **131**, 1355 (1960).
20. А. А. Пономарев, И. М. Скворцов, ЖОХ, **32**, 97 (1962).
21. R. Seiwerth, S. Djokic, Croat. Chem. Acta, **29**, 403 (1957).
22. Н. К. Кочетков, А. М. Лихошерстов, Э. И. Будовский, Хим. наука и пром., **4**, 678 (1959); ЖОХ, **30**, 2077 (1960).
23. А. М. Лихошерстов, Л. М. Лихошерстов, Н. К. Кочетков, ЖОХ, **33**, 1801 (1963).
24. Fittig, Strom, Lieb. Ann., **267**, 192 (1892).
25. E. Spencer, L. Wright, J. Am. Chem. Soc., **63**, 1281 (1941).
26. K. Babor, J. Ježo, V. Kalač, M. Karvaš, K. Tihlárek, Chem. Zvesti, **15**, 721 (1961).
27. Н. К. Кочетков, А. М. Лихошерстов, Л. М. Лихошерстов, Ж. ВХО им. Д. И. Менделеева, **5**, 109 (1960).
28. O. Cervinka, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **24**, 1880 (1959).
29. A. J. Meyers, W. J. Libano, J. Org. Chem., **26**, 4399 (1961).
30. F. Galinovsky, A. Reichard, Ber., **77**, 138 (1944).
31. O. Cervinka, K. Pelz, J. Jirkowský, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **26**, 3116 (1961).
32. R. Lukeš, F. Šorm, Там же, **12**, 278 (1947); C. A., **54**, 557^e (1948).
33. F. Micheel, W. Flitsch, Ber., **88**, 509 (1955).
34. F. Micheel, H. Albers, Lieb. Ann., **581**, 225 (1953).
35. N. Leonard, L. Hrudá, F. Long, J. Am. Chem. Soc., **69**, 690 (1947).
36. J. M. Pouchol, Chim. mod., **7**, № 51, 311 (1962).
37. J. Colonge, J. M. Pouchol, Bull. Soc. Chim., France, **1962**, 589.
38. R. Lukeš, M. Janda, Chem. Listy, **52**, 450 (1958); Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **24**, 599 (1959).
39. F. Šorm, J. Beránek, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **19**, 298 (1954).
40. L. Mandell, W. A. Blanchard, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2343, 6198 (1957).
41. N. Leonard, K. Beck, Там же, **70**, 2504 (1948).
42. N. Leonard, D. Felley, Там же, **71**, 1758 (1949).
43. N. Leonard, G. Shoemaker, Там же, **71**, 1760 (1949).
44. N. Leonard, G. Shoemaker, Там же, **71**, 1762 (1949).
45. N. Leonard, D. Felley, E. Nicolaides, Там же, **74**, 1700 (1952).
46. N. Leonard, W. E. Goode, Там же, **72**, 5404 (1950).
47. K. Tsuda, S. Saeki, J. Org. Chem., **23**, 91 (1958).
48. N. Leonard, E. H. Burk, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2543 (1950).
49. N. Leonard, D. Felley, Там же, **72**, 2537 (1950).
50. J. Ježo, V. Kalač, Chem. Zvesti, **11**, 696 (1957).
51. J. R. Clemo, T. P. Metcali, J. Chem. Soc., **1936**, 606.
52. J. R. Clemo, T. Melrose, Там же, **1942**, 424.
53. R. Adams, N. J. Leonard, J. Am. Chem. Soc., **66**, 257 (1944).
54. E. Fischer, G. Zemplén, Ber., **42**, 2989 (1909).
55. N. Leonard, F. Fischer, E. Barthel, J. Figueras, W. Wildman, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2371 (1951).
56. Н. К. Кочетков, А. М. Лихошерстов, Ж. ВХО им. Д. И. Менделеева, **5**, 477 (1960).
57. Н. К. Кочетков, А. М. Лихошерстов, А. С. Лебедева, ЖОХ, **31**, 3461 (1961).
58. Г. П. Меньшиков, Е. П. Гуревич, ЖОХ, **19**, 1382 (1949).
59. S. Hunig, H. Kahane, Ber., **86**, 518 (1953).
60. Н. К. Кочетков, А. М. Лихошерстов, А. М. Крицын, Tetrahedron Letters, **1961**, N 3, 92.
61. А. М. Лихошерстов, А. М. Крицын, Н. К. Кочетков, ЖОХ, **32**, 2377 (1962).
62. C. C. J. Culvenor, L. W. Smith, Austr. J. Chem., **12**, 255 (1959).
63. G. Wittig, H. Eggers, P. Duffner, Lieb. Ann., **619**, 10 (1958).

64. C. C. J. Culvenor, L. W. Smith, *Austral. J. Chem.*, **15**, 328 (1962).
65. M. D. Nair, R. Adams, *J. Org. Chem.*, **26**, 3059 (1961).
66. R. Adams, S. Miyano, M. D. Nair, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3323 (1961).
67. P. L. Southwick, L. L. Seivard, Там же, **71**, 2532 (1949).
68. P. L. Southwick, R. T. Crouch, Там же, **75**, 3414 (1953).
69. R. Adams, E. Rogers, Там же, **63**, 537 (1941).
70. R. Adams, J. E. Mahan, Там же, **65**, 2009 (1943).
71. B. M. Goldschmidt, *J. Org. Chem.*, **27**, 4057 (1962).
72. K. Babor, J. Ježo, V. Kalač, M. Karvaš, K. Thilárik, *Chem. Zvesti*, **14**, 679 (1960).
73. T. A. Geissman, A. Waiss, *J. Org. Chem.*, **27**, 139 (1962).
74. J. W. Clark-Lewis, P. J. Mortimer, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 189.
75. J. Murakoshi, *Yakugaku Zasshi*, **78**, 598 (1958); *C. A.*, **52**, 18409^f (1958).
76. R. Adams, S. Mijano, D. Fles, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1466 (1960).
77. G. R. Clemo, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, **1931**, 49.
78. V. Carelli, M. Cardellini, F. Morlacchi, *Ann. Chim. (Rome)*, **51**, 595 (1961); *C. A.*, **56**, 5911ⁱ (1962).
79. V. Carelli, M. Cardellini, F. Morlacchi, *Ann. Chim. (Rome)*, **51**, 604 (1961); *C. A.*, **56**, 5912 (1962).
80. G. Fodor, *Chem. and Ind.*, **1954**, 1424.
81. А. Орехов, Р. Коновалова, *Ber.*, **68**, 1886 (1935).
82. Р. Коновалова, А. Орехов, *Ber.*, **69**, 1908 (1936).
83. Г. П. Меньшиков, А. Д. Кузовков, *ЖОХ*, **19**, 1702 (1949).
84. Г. П. Меньшиков, *Усп. химии*, **22**, 1138 (1953).
85. R. Adams, B. L. Van Duuren, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6379 (1954).
86. G. Fodor, J. Sallay, F. Dutka, *Acta phys. et Chem. Szegad*, **2**, 80, (1956); *C. A.*, **51**, 16498^f (1957).
87. G. Fodor, F. Uresch, F. Dutka, T. Szell, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, **29**, 274 (1964).
88. R. Adams, K. Hamlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2597 (1942).
89. L. J. Dry, M. J. Koekemoer, F. L. Warren, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 59.
90. M. J. Koekemoer, F. L. Warren, Там же, **1955**, 63.
91. N. Leonard, *Chem. and Ind.*, **1957**, 1455.
92. F. L. Warren, M. E. Klemperer, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 4574.
93. Г. П. Меньшиков, *Ber.*, **68**, 1555 (1935).
94. R. Adams, D. Fleš, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4946 (1959).
95. R. Adams, D. Fleš, Там же, **81**, 5803 (1959).
96. А. М. Лихошерстов, А. М. Крицын, Н. К. Кочетков, *ДАН*, **141**, 361 (1961).
97. C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **32**, 338 (1910).
98. А. С. Лабенский, Н. А. Серова, Г. П. Меньшиков, *ДАН*, **88**, 467 (1953).
99. R. Willstätter, E. Fourneau, *Ber.*, **35**, 1917 (1902).
100. А. М. Лихошерстов, В. Н. Кулаков, Н. К. Кочетков, *ЖОХ*, **34**, 2798 (1964).
101. А. Д. Кузовков, М. Д. Машковский, А. В. Данилова, Г. П. Меньшиков, *ДАН*, **103**, 251 (1955).
102. М. Д. Машковский, А. И. Брискин, *Клинич. медицина*, **1952**, № 10, 74.
103. М. Д. Машковский, *Фармакол. и токсикол.*, **1943**, № 4, 25.
104. М. Д. Машковский, Там же, **1955**, № 6, 3.
105. А. П. Арендарук, А. П. Сколдинов, *ЖОХ*, **30**, 489 (1960).
106. А. П. Арендарук, А. П. Сколдинов, *ЖОХ*, **30**, 2743 (1960).
107. Л. А. Кравчук, *Фармакол. и токсикол.*, **1960**, № 1, 46.
108. Д. А. Харкевич, Л. А. Кравчук, Там же, **1961**, № 3, 318.
109. Л. Я. Арешкина, *ДАН*, **61**, 483 (1948).
110. Л. Я. Арешкина, *ДАН*, **65**, 711 (1949).
111. Л. Я. Арешкина, *Биохимия*, **22**, 527 (1957).
112. Г. П. Меньшиков, Г. М. Бородин, *ЖОХ*, **15**, 225 (1945).
113. C. C. J. Culvenor, A. T. Dann, A. T. Dick, *Nature*, **195**, 570 (1962).
114. R. Schoental, Там же, **179**, 361 (1957).
115. R. Schoental, A. R. Mattocks, Там же, **185**, 842 (1960).
116. Г. П. Меньшиков, *Ber.*, **66**, 875 (1933).
117. Е. Л. Гуревич, Г. П. Меньшиков, *ЖОХ*, **17**, 1714 (1947).
118. Р. А. Коновалова, А. П. Орехов, *ЖОХ*, **8**, 273 (1938).
119. C. C. J. Culvenor, L. W. Smith, *Austr. J. Chem.*, **15**, 121 (1962).
120. Г. П. Меньшиков, *Ber.*, **68**, 1051 (1935).
121. Г. П. Меньшиков, В. Рубинштейн, *Ber.*, **68**, 2039 (1935).
122. Р. Коновалова, А. Орехов, *ЖОХ*, **8**, 391 (1938).
123. Г. П. Меньшиков, *ЖОХ*, **16**, 1311 (1946).
124. K. Babor, J. Ježo, V. Kalač, M. Karvaš, *Chem. Zvesti*, **13**, 163 (1959).

125. F. Galinovsky, O. Vogl, H. Nesvadba, *Monatsh.*, **85**, 913 (1954).
126. C. C. J. Culvenor, L. W. Smith, *Austr. J. Chem.*, **14**, 284 (1961).
127. С. Ю. Юнусов, С. Т. Акрамов, *ЖОХ*, **25**, 1813 (1955).
128. С. Ю. Юнусов, С. Т. Акрамов, *ЖОХ*, **30**, 677 (1960).
129. С. Ю. Юнусов, С. Т. Акрамов, *ЖОХ*, **30**, 683 (1960).
130. С. Ю. Юнусов, С. Т. Акрамов, *ЖОХ*, **30**, 3132 (1960).
131. А. Д. Кузовков, Г. П. Меньшиков, *ЖОХ*, **21**, 2245 (1951).
132. C. C. Culvenor, A. T. Dann, L. W. Smith, *Chem. and Ind.*, **1959**, № 1, 20.
133. G. Barger, T. R. Seshadri, H. E. Watt, T. Jabuta, *J. Chem. Soc.*, **1935**, 11.
134. C. C. J. Culvenor, J. D. Morrison, A. J. C. Nicholson, L. W. Smith, *Austr. J. Chem.*, **16**, 131 (1963).
135. F. Micheel, W. Flitsch, *Ber.*, **94**, 1749 (1961).
136. R. Adams, E. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 228 (1941).
137. F. Micheel, W. Flitsch, *Ber.*, **89**, 129 (1956).
138. R. Robinson, *The Structural Relations of Natural Products*, Oxford University Press, London, 1955, 72.
139. C. Schopf, *Angew. Chem.*, **61**, 32 (1949).
140. R. Lukeš, *Chem. Zvesti*, **5**, 41, 51 (1951).
141. R. Adams, M. Gianturco, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1919 (1956).
142. N. Leonard, S. Blum, Там же, **82**, 503 (1960).
143. E. E. Van Farnelen, R. L. Foltz, Там же, **82**, 502 (1960).
144. K. Winterfeld, R. Knieps, *Arch. Pharm.* **293/65**, 325 (1960).

Институт фармакологии и химиотерапии
АМН СССР