

УДК 547.74/75

## УСПЕХИ ХИМИИ ПИРРОЛИЗИДИНА

А. М. Лихошерстов и Н. К. Кошетков

## ОГЛАВЛЕНИЕ

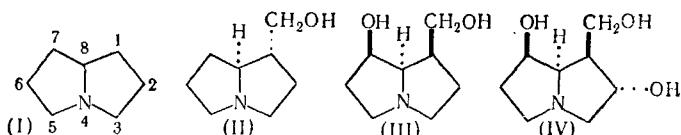
I. Введение . . . . .	1550
II. Синтез пирролизидинов и их производных . . . . .	1551
III. Стереохимия пирролизидиновых оснований . . . . .	1564
IV. Превращения пирролизидинов и их производных . . . . .	1571
V. Биогенез природных пирролизидинов . . . . .	1578

## 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., <sup>1-5</sup>), 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-метиленпирролизидин, встречаются в растениях как таковые и составляют особую группу так называемых «незифирных» пирролизидиновых алкалоидов.

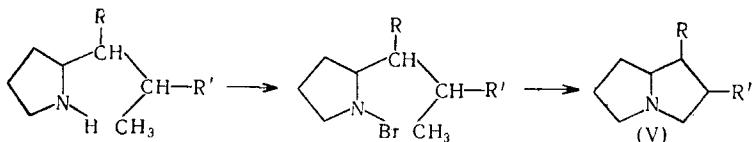
Литературный материал, послуживший основой этой статьи, охвачен до 1963 г., хотя включен и ряд более поздних публикаций.

## II. СИНТЕЗ ПИРРОЛИЗИДИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

В настоящее время существуют несколько неравнозначных 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 Гофмана<sup>6</sup>. Метод сводится к циклизации 2-алкил-N-бромпирролидинов концентрированной серной кислотой:

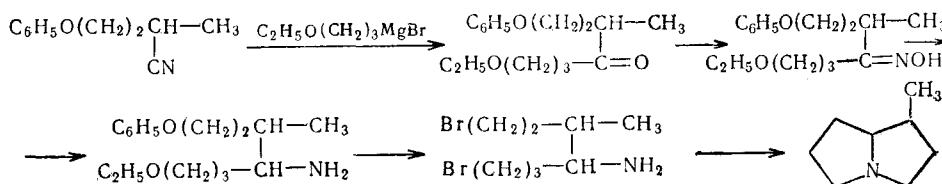


Этим путем получены 1-метилпирролизидин (V; R=—CH<sub>3</sub>; R'=H)<sup>7</sup>, 2-метилпирролизидин (V; R=H; R'=—CH<sub>3</sub>)<sup>8</sup> и незамещенный пирролизидин (V; R=R'=H)<sup>9</sup>. Шмитц и Муравский<sup>10, 11</sup> предложили фотохимический вариант аналогичной реакции, который оказался более эффективным и открывает новые возможности. При освещении сернокислотного раствора NN-дибром-4-аминогептана ультрафиолетовым светом получен пирролизидин с выходом 34%.

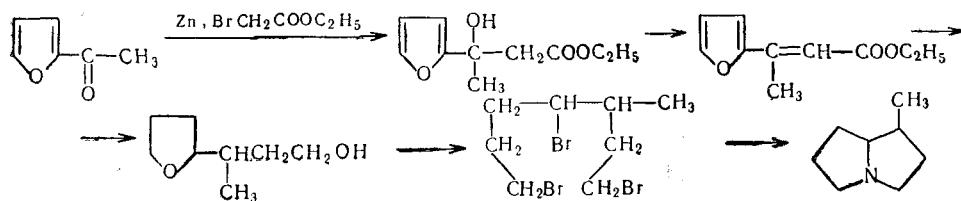
### 2. Замыкание пирролизидинового кольца циклизацией галогенидов, галоидзамещенных аминов и внутримолекулярной циклодегидратацией

Этот метод в последнее время нашел применение для синтеза некоторых производных пирролизидина с функциональными группами. Впервые метод использован<sup>12</sup> для синтеза самого пирролизидина. Из малонового эфира после двухкратного 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-дигромгептан под действием раствора щелочи циклизовался в пирролизидин.

Этот же способ использован для синтеза 1-метилпирролизидина<sup>13</sup>:

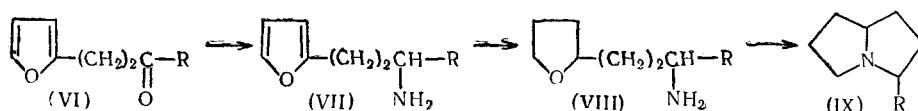


Для аналогичных синтезов используются также производные фурана (см.<sup>14, 15</sup>). Так выполнен синтез 1-метилпирролизидина<sup>16</sup>:



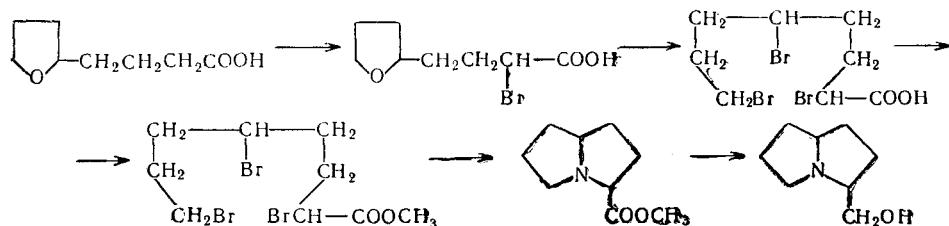
Аналогично из других производных фурана синтезированы 2-метилпирролизидин<sup>17</sup> и 3-метилпирролизидин<sup>18</sup>.

Несколько иной путь синтеза производных пирролизидина из производных фурана, описанный Пономаревым с сотрудниками<sup>19, 20</sup>, 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:



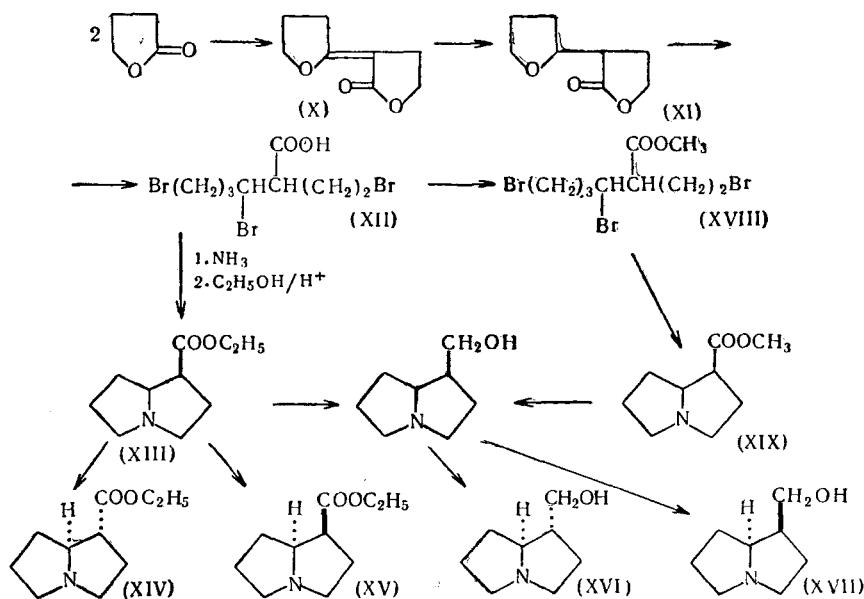
Гидрирование кетонов фуранового ряда (VI) при повышенной температуре над скелетным никелевым катализатором в спиртовом аммиаке дает соответствующие амины (VII), которые после ацетилирования и гидрирования в диоксане над скелетным никелем при 100 атм и 80—120° дают ацетильные производные тетрагидрофуриламинов, из которых получают амины (VIII). Последние при дегидратации над окисью алюминия дают производные пирролизидина (IX). Этим же методом получен 2,3-циклогексанопирролизидин. Интересно, что замыкание бициклической системы можно проводить также при каталитической дегидратации 1-( $\alpha$ -фурил)-3-аминопропана<sup>9</sup>. 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<sup>21</sup>:



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

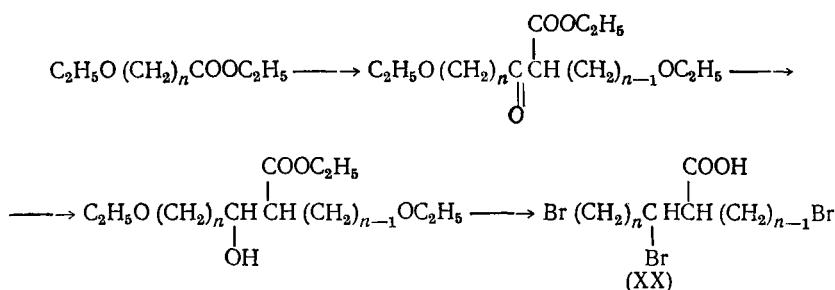
Удобен метод синтеза стереоизомерных 1-оксиметилпирролизидинов из  $\gamma$ -бутиrolактона<sup>22, 23</sup>:



3-(2-тетрагидрофурилиден)-бутиролактон (X), полученный конденсацией  $\gamma$ -бутиrolактона в присутствии метилата натрия<sup>24, 25</sup>, гидрируют над никелевым катализатором при 6 атм в дигидросоединение (XI), которое нагреванием с бромистоводородной кислотой превращают в трибромкислоту (XII). Трибромкислоту (XII) циклизуют метанольным амиаком 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 алюминия<sup>26</sup>. Из рацемической смеси (XIII) способом, описанным ниже (см. ср. 1570), легко может быть получен только один рацемат (XIV) и, следовательно, *d,l*-трахелантамидин (XVI). Этот синтез стереоизомерных 1-оксиметилпирролизидинов является, очевидно, наиболее практическим.

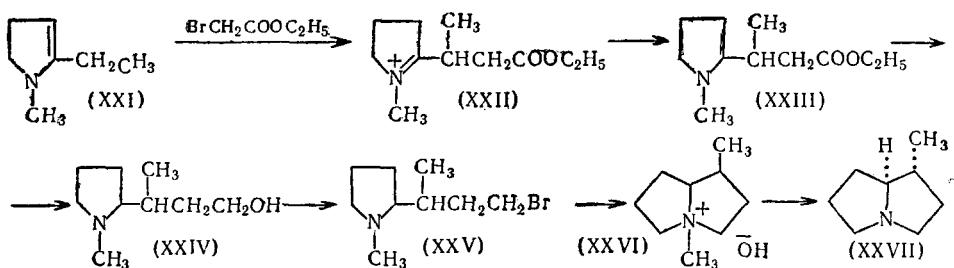
Другой вариант синтеза, когда циклизации подвергают метиловый эфир трибромкислоты (XVIII), осложняется рядом побочных процессов, и выход эфира (XIX) значительно снижается. В данном случае конечный продукт синтеза представляет собой в основном XVI; диастереомер-

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 хинолизидина и других 1-азабицикло (*m, n, o*) алканов с функциональными заместителями.

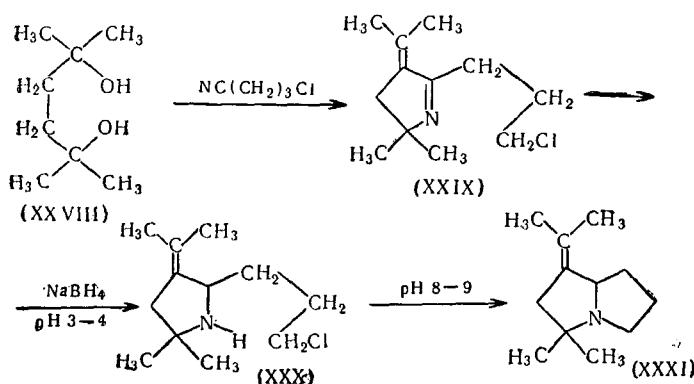
Интересный вариант этого метода использован для стереоспецифического синтеза *d,l*-псевдогелиотридана<sup>28</sup>: конденсацией этилового эфира бромуксусной кислоты с 1-метил-2-этил-2,3-дегидропирролидином (XXI) получают четвертичную соль (XXII), которую без выделения восстанавливают муравьиной кислотой до 3-(2'-N-метилпирролидил)-масляной кислоты, выделяемой в виде этилового эфира (XXIII). Аминоспирт (XXIV), получаемый при восстановлении (XXIII) алюмогидридом лития, превращают в соответствующее бромпроизводное (XXV) и переводят в четвертичное основание *d,l*-псевдогелиотридана. Пирролиз ацетата основания (XXVI) дает *d,l*-псевдогелиотридан (XXVII):



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

Недавно описан<sup>29</sup> новый общий метод синтеза 1-азабицикло-(*m, n, o*) алканов, основанный на реакции двутретичного гликоля с  $\omega$ -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 пирролизидина (XXXI).

Этот трехстадийный синтез авторы проводят без выделения промежуточных продуктов:



Этим же путем из других двутретичных гликолей и  $\omega$ -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 кислоты<sup>30</sup>, который каталитическим гидрированием был превращен в этиловый эфир 3-(*α*-пирролидил)-пропионовой кислоты и затем при нагревании переведен в 3-оксопирролизидин. Электролитическое восстановление последнего давало пирролизидин.

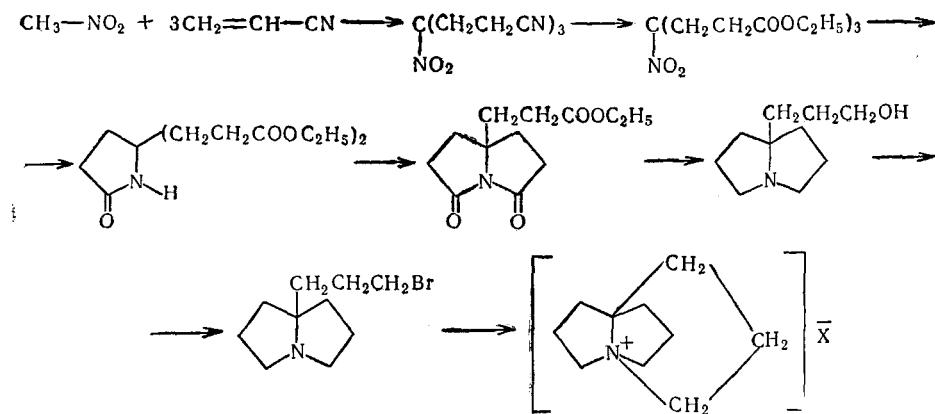
Описан другой синтез пирролизидина<sup>31</sup>. При гидрировании (1-бензилпирролил-2)-фумаровой кислоты над скелетным никелевым катализатором при 140  $\text{атм}$  и 150° в метаноле одновременно проходило декарбоксилирование и с высоким выходом получен 3-оксопирролизидин, восстановленный алюмогидридом лития в пирролизидин.

Еще один синтез пирролизидина осуществлен<sup>32,33</sup> из 3-(*α*-фурил)-акриловой кислоты, которая реакцией Марквальда превращается в  $\gamma$ -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 пирролизидин<sup>34</sup>.

3,5-Диоксопирролизидин получен также Михелем и Альберсом<sup>34</sup> нагреванием монолактама 4-аминопимелиновой кислоты с уксусным ангиридидом (ср. <sup>35-37</sup>).

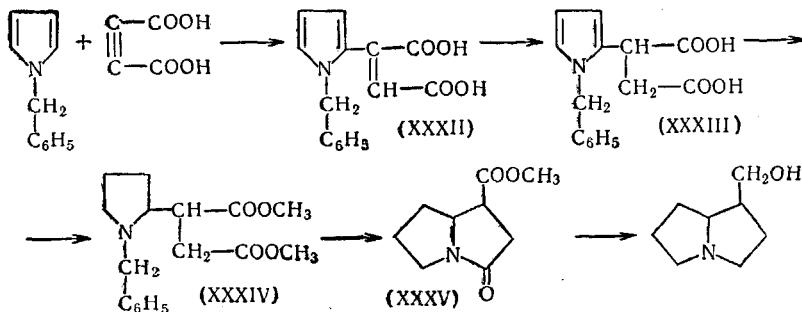
По аналогичной схеме Лукеш и Янда<sup>38</sup> получили 1-метилпирролизидин; интересно, что был получен исключительно *d,l*-псевдогелиотридан.

Шорм и Беранек<sup>39</sup> использовали внутримолекулярное ацилирование в ходе синтеза 1-азатрицикло-[3.3.3.0]-ундекана по схеме:



где  $X = \text{OH}, \text{Br}$ .

Внутримолекулярное ацилирование недавно было использовано для синтеза диастереомерных 1-оксиметилпирролизидинов<sup>31</sup>:



При конденсации 1-бензилпиррола с ацетилендикарбоновой кислотой<sup>40</sup> получена (1-бензилпирролил-2)-фумаровая кислота (XXXII), гидрированная 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*-тракхелантамидин и *d,l*-изоретронеканол в соотношении 9 : 1.

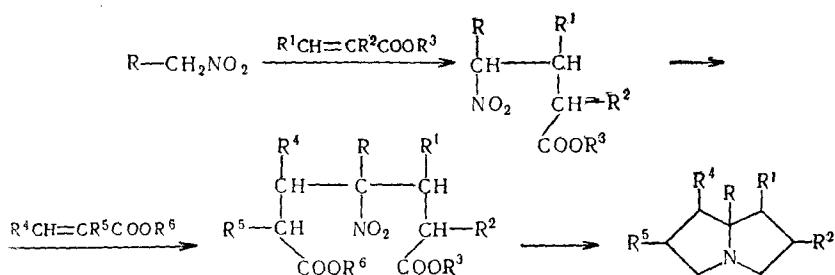
Преобладающий изомер, очищенный через пикрат, был расщеплен при помощи дibenзоилвинной кислоты на оптические антиподы. Право-вращающий антипод оказался идентичен алкалоиду лабурину.

#### 4. Восстановительная циклизация эфиров нитрозамещенных дикарбоновых кислот и родственных соединений

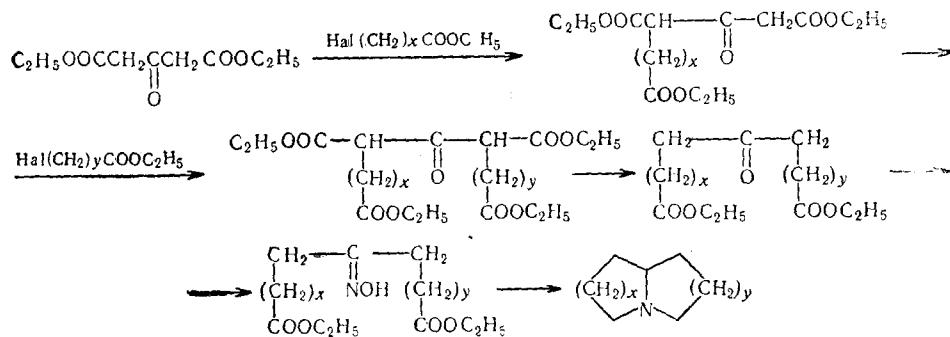
Этот удобный метод синтеза простейших алкилпирролизидинов<sup>35-37, 41-45</sup> основан на гидрировании эфиров 4-нитропимелиновых кислот.

Исходные соединения готовят двуступенчатой конденсацией различных алифатических нитросоединений с эфирами  $\alpha,\beta$ -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  $\alpha,\beta$ -непредельными эфирами, получая различные гомологи эфиров 4-нитропимелиновой кислоты. Последние подвергают гидрированию ( $250^\circ$ ,  $300$  atm) 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  $\alpha,\beta$ -непредельных кислот, удается получить различные алкилпирролизидины по следующей общей схеме:

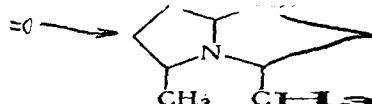


Другой интересный вариант<sup>46</sup> метода восстановительной циклизации дает возможность получать помимо пирролизидинов и другие 1-азабициклоалканы (ср.<sup>47</sup>):



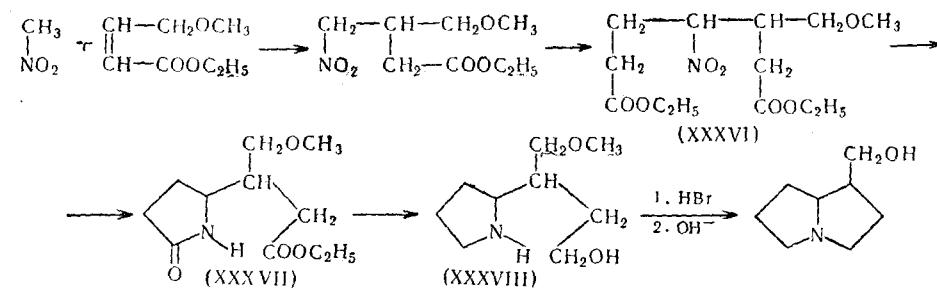
Для получения пирролизидина и различных 2-замещенных пирролизидинов удобно использовать как исходное вещество  $\alpha$ -(диметиламино-метил)-пиррол, четвертичная соль которого легко алкилирует малоновый эфир и его производные<sup>48</sup>. Полученные продукты конденсации при восстановительной циклизации 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<sup>49</sup>. Нитрометан при конденсации с эти- $\gamma$ -акетоксикротоновой кислотой



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.

Разработан<sup>50</sup> более удобный метод синтеза 1-оксиметилпирролизидина по несколько иной схеме:



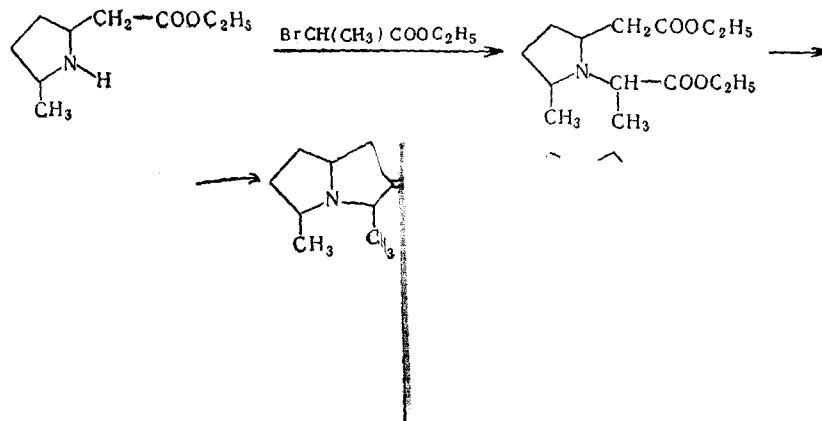
Двухступенчатой конденсацией по Михаэлю нитрометана с этиловым эфиром  $\gamma$ -метоксикротоновой кислоты и затем с этилакрилатом получен этиловый эфир  $\beta$ -метоксиметил- $\gamma$ -нитропимелиновой кислоты (XXXVI), который при гидрировании над скелетным Ni катализатором давал 2-(2-карбетокси-1-метоксиметилэтил)-пирролидон-5 (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 аминоспирт оказался смесью двух рацематов с преобладанием *d,l*-изоретронеканола.

##### 5. Сложноэфирная конденсация производных пирролидина

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

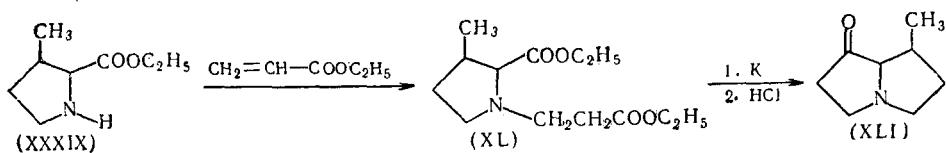
Исходными веществами для синтеза обычно служат эфиры  $\alpha$ -пирролидинуксусной кислоты, пролина и их гомологи, которые тем или иным путем превращают в эфиры N-замещенных дикарбоновых кислот. Эфиры двухосновных кислот подвергают дикмановской циклизации с последующим кетонным расщеплением, и полученные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

Впервые этот метод применен<sup>51</sup> для синтеза 3,5-диметилпирролизидина:



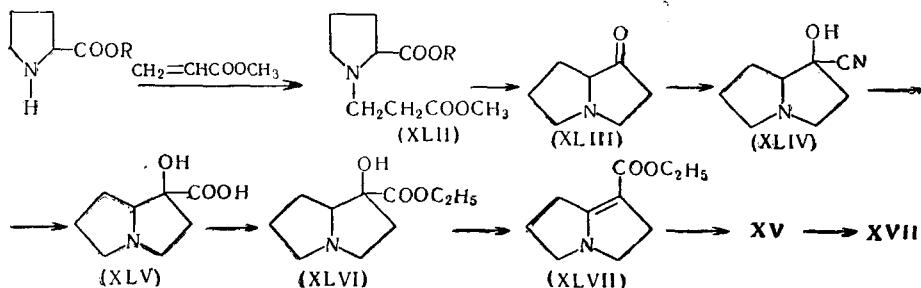
Аналогично осуществлен синтез пирролизидона-2, из которого после реакции с метилмагнийиодидом, дегидратации полученного оксисоединения и гидрирования получили 2-метилпирролизидин<sup>52</sup>.

Очень важную роль в доказательстве строения природных пирролизидиновых оснований сыграл синтез 1-метилпирролизидона-7<sup>53</sup>. Исходный этиловый эфир 3-метилпролина (XXXIX), полученный по аналогии с синтезом пролина<sup>54</sup>, 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-метилпирролизидин<sup>55</sup>.

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<sup>56, 57</sup>:

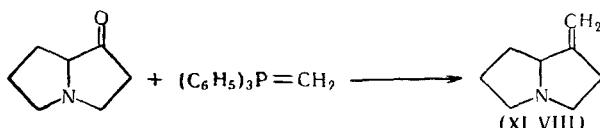


Конденсацией эфира пролина с метилакрилатом получен метиловый эфир  $\beta$ -(N-2-карбоэтоксипирролидил)-пропионовой кислоты (XLII), который после дикмановской циклизации и кетонного расщепления кетоэфиров превращен в пирролизидон-1 (XLIII). Взаимодействием пирролизидона-1 (XLIII) с ацетонциангидрином 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 аминоспирта супинидина<sup>58</sup>. Таким образом, продукт дегидратации, по крайней мере подавляющая его часть, имел строение (XLVII). Эфир (XLVII) гидри-

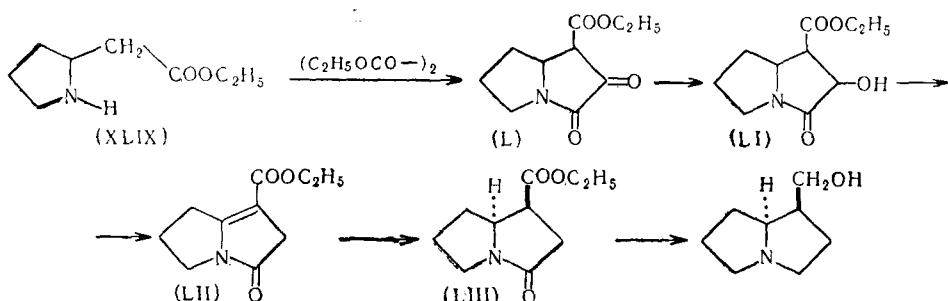
рованием над Pt катализатором (ср.<sup>59</sup>) и последующим восстановлением полученного **XV** алюмогидридом лития, превращен в *d,l*-изоретронеканол (**XVII**).

Один из промежуточных продуктов этого синтеза, пирролизидон-1, применен для завершения полного синтеза одного из «неэфирных» пирролизидиновых алкалоидов<sup>60, 61</sup> — недавно открытого 1-метиленпирролизидина<sup>62</sup>. Для этого пирролизидон-1 конденсирован с метилентрифенилfosфораном (ср.<sup>63</sup>):



Рацемический метиленпирролизидин (XLVIII) при помощи *d*-винной кислоты был разделен на оптические антиподы, причем получено левовращающее основание, совпадающее по свойствам с 1-метиленпирролизидином<sup>62</sup>. Однако, как было показано позже<sup>64</sup>, основание, описанное в работе<sup>62</sup>, является в действительности частично рацемизованной формой, из которой дополнительным расщеплением с применением 3-бромкамфарсульфокислоты-3 может быть получен оптически чистый 1-метиленпирролизидин (XLVIII).

Интересный стереоспецифический синтез *d,l*-изоретронеканола описали Адамс и сотрудники<sup>65, 66</sup>. 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.<sup>67, 68</sup>) в присутствии этилата натрия и приводит с высоким выходом к 2,3-диоксо-1-карбэтоксипирролизидину (**L**):

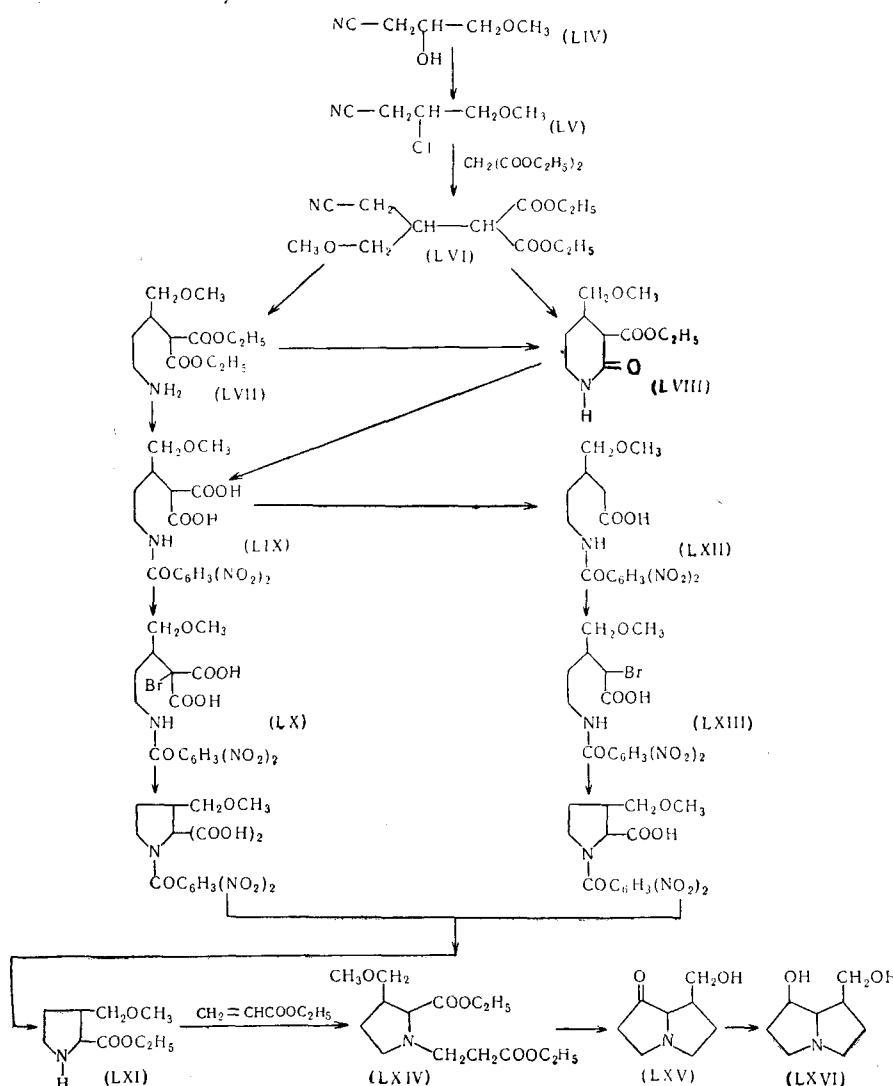


последний при гидрировании над родием на окси алюминия переведен в 1-карбэтокси-2-окси-3-оксопирролизидин (**L1**). Дегидратация **L1** толуолсульфохлоридом в пиридине приводила с высоким выходом к 1-карбэтокси-3-оксопирролизидену-1,8 (**LII**), гидрируемому над родием на окси алюминия в 1-карбэтокси-3-оксопирролизидин (**LIII**); гидрирование также проходило стереоспецифично (ср., напр.,<sup>69, 70</sup>) с образованием гелиотридановой системы. Восстановление **LIII** алюмогидридом лития в растворе тетрагидрофурана приводит к получению рацемического *d,l*-изоретронеканола. Следует отметить, что авторы<sup>65, 66</sup> приписали непредельному эфиру, полученному в результате дегидратации **L1**, строение 1-карбэтокси-3-оксопирролизидена-1,2, однако позже было показано<sup>71</sup>, 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, макронецин) 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<sub>1</sub> и C<sub>2</sub>. Непосредственное сопоставление полученного вещества с природным макронецином показало их различие, а является ли 1-оксиметил-2-окси-пирролизидин 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 платинецином, синтезирован<sup>72</sup> по схеме 1:

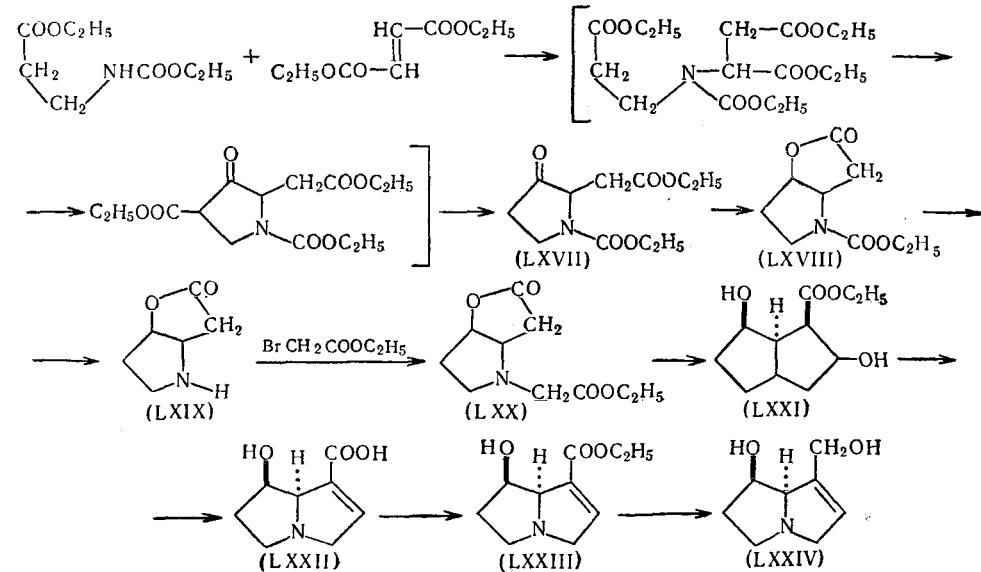
### SCHEM A



2-Хлор-3-метоксибутиронитрил (LV), полученный из 2-окси-3-метоксибутиронитрила (LIV) действием хлористого тионила, конденсировался с натрималоновым 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-карбоксивалериановой кислоты (LVII) (гидрирование при 120 *атм*, комнатной температуре, над Pt катализатором) или непосредственно в 4-метоксиметил-3-карбетокси-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-карбоксивалериановую 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 бромируют в 4-(3',5'-динитробензоил)-амино-2-метоксиметил-1-бромвалериановую кислоту (LXIII) и затем циклизируют 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 дикманновской циклизации и последующего кислотного гидролиза кетоэфира получен 1-оксиметил-7-оксопирролизидин (LXV). Из LXV при гидрировании над платиновым катализатором получают конечный продукт синтеза — 1-оксиметил-7-оксипирролизидин (LXVI), стереохимия которого остается невыясненной.

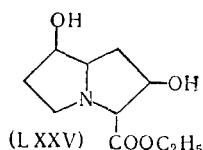
Наибольшим достижением синтетической химии пирролизидинов является полный стереоспецифический синтез (+)-ретронецина, входящего в состав многих алкалоидов<sup>73</sup>. Синтез может быть представлен схемой 2:

СХЕМА 2

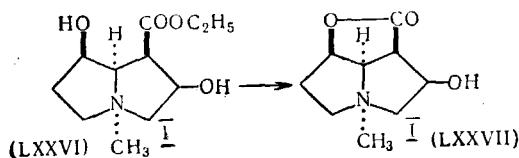


Исходный этиловый эфир (1-карбэтокси-3-оксопирролидил-2) уксусной кислоты (LXVII) получен по описанному ранее методу<sup>74</sup> конденсацией эфира N-карбэтокси-β-аминопропионовой кислоты с эфиром фумаровой кислоты под действием металлического натрия, с последующим омылением, декарбоксированием и повторной 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).

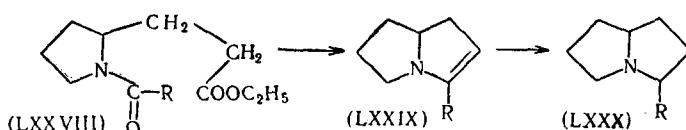


Легкость образования лактона (LXXVII), а также его ИК спектр, указывающий на наличие  $\gamma$ -лактонного кольца, подтверждают для оксиэфира строение LXXI. Кроме того, легкость образования лактона (LXXVII) указывает на *цис*-расположение карбэтоксильной и гидроксильной групп у  $C_1$  и  $C_7$ . Из этого следует, что в оксиэфире (LXXI) гидроксильная группа у  $C_7$  и атом водорода у  $C_8$  расположены в *транс*-положении, что соответствует конфигурации ретронецина. При обработке LXXI гидроокисью бария наряду с гидролизом сложноэфирной группы легко протекала дегидратация и получалась непредельная аминокислота (LXXII), этиловый эфир которой при восстановлении алюмогидридом лития давал конечный продукт синтеза — *d,l*-ретронецин (LXXIV).

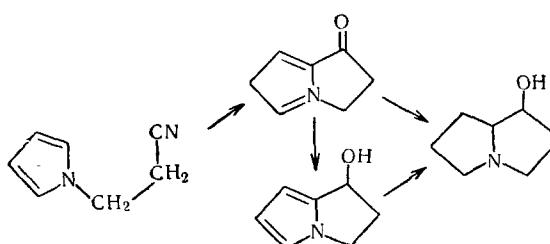
Рацемический ретронецин с помощью *d*-камфарной кислоты разделен на оптические антиподы. Выделенное основание (+)-ретронецина полностью соответствовало природному веществу.

## 6. Прочие реакции

Интересный метод синтеза 3-замещенных пирролизидинов описал Муракоши<sup>75</sup>. N-Ацильные производные этилового эфира  $\beta$ -( $\alpha'$ -пирролидин)-пропионовой кислоты (LXXVIII) при перегонке с натронной известью превращаются в 3-замещенные-2,3-дегидропирролизидины (LXXIX), которые при катализитическом гидрировании дают 3-замещенные пирролизидины (LXXX):



Описан метод получения 1-оксипирролизидина и родственных соединений<sup>76</sup> по схеме (ср. <sup>52, 77</sup>):



Этот путь представляет интерес и для синтеза фенильных замещенных пирролизидина<sup>78, 79</sup>.

В заключение следует упомянуть о синтезе 1-карбэтокси-2,3-диоксопирролизидина (ср. <sup>65, 66</sup>) из  $\Delta'$ -пирролина и этилового эфира оксоянтарной кислоты<sup>71</sup>.

Синтез производных пирролизидина конденсацией имино- $\gamma,\gamma$ -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.

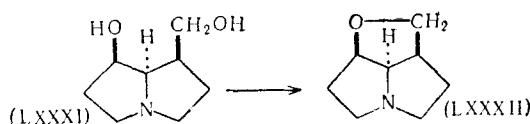
### 1. Относительная конфигурация пирролизидиновых оснований

Для алициклической системы пенталана *транс*-изомер является напряженной и жесткой системой, в то время как *цикло*-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*-структуру<sup>80</sup>. Таким образом, если в пирролизидиновых основаниях связь C<sub>8</sub>—N находится в плоскости чертежа, то кольца имеют наклон друг к другу по оси углерод — азот и находятся либо над, либо под плоскостью чертежа.

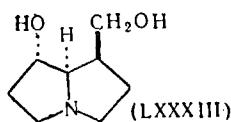
Относительная конфигурация в природных пирролизидиновых основаниях была выяснена при установлении конфигурации платинецина и его диастереомера диоксигелиотридана.

Еще Орехов и Коновалова<sup>81, 82</sup> 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:



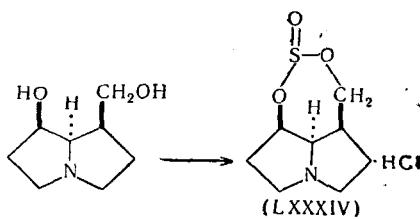
При рассмотрении молекулярных моделей ангидроплатинецина, Леонард и Фелли<sup>49</sup> пришли к выводу, что это соединение может иметь конфигурацию (LXXXII) или его зеркальное отображение, т. е. эфирная связь должна находиться в *транс*-положении по отношению к водородному атому у C<sub>8</sub>. Эти данные не говорят ничего определенного о конфигурации гидроксила у C<sub>7</sub>, первоначально содержащегося в платинецине, так как было неизвестно, происходит ли при образовании эфира (LXXXII) под влиянием указанных реагентов обращение конфигурации у C<sub>7</sub> или же стереохимия у этого углеродного атома сохраняется. Вместе с тем не подлежит сомнению, что конфигурация у C<sub>1</sub> не меняется и, следовательно, в платинецине группа CH<sub>2</sub>OH находится в *транс*-положении по отношению к атому водорода у C<sub>8</sub>.

При катализическом гидрировании гелиотридина<sup>83</sup> получен диастереомер платинецина, названный диоксигелиотриданом (LXXXIII), который, как оказалось, не дает ангидропроизводного:

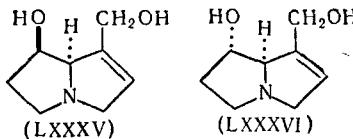


Если считать, что процесс ангидридилизации идет без обращения у C<sub>7</sub>, то образование ангидропроизводного из платинецина и невозможность получения аналогичного соединения из диоксигелиотридана показывает, что гидроксильная группа в положении C<sub>7</sub> находится в платинецине и в диоксигелиотридане соответственно в *цис*- и в *транс*-положении к CH<sub>2</sub>OH группе<sup>1, 84</sup>. Естественно, что при обращении у C<sub>7</sub> соотношение как раз обратное.

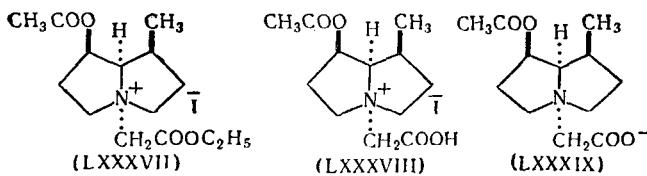
Выбор между этими двумя возможностями был сделан Адамсом и Ван Дюреном<sup>85</sup>. При взаимодействии платинецина с хлористым тионилом в мягких условиях образуется хлоргидрат циклического сульфита (LXXXIV), в то время как подобное соединение не удается получить из диоксигелиотридана:



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  $C_8$ . Гидролиз сульфитного эфира разбавленной щелочью до исходного платинецина исключает возможность инверсии конфигурации во время обработки хлористым тионилом и, следовательно, свидетельствует о том, что в платинецине группы  $\text{CH}_2\text{OH}$  и  $\text{OH}$  находятся в *цис*-положении друг относительно друга и в *транс*- по отношению к атому водорода у  $C_8$ , в то время как в диоксигелиотридане в *транс*-положении друг к другу. Таким образом, платинецин является 1-эндо-оксиметил-7-эндо-окси-пирролизидином, а диоксигелиотридан, 1-эндо-оксиметил-7-экзо-окси-пирролизидином. Так как платинецин и диоксигелиотридан получаются путем каталитического восстановления ретронецина и гелиотридина, то этим определяется конфигурация оснований у  $C_7$  и  $C_8$ , которым соответствуют структуры (LXXXV) и (LXXXVI):



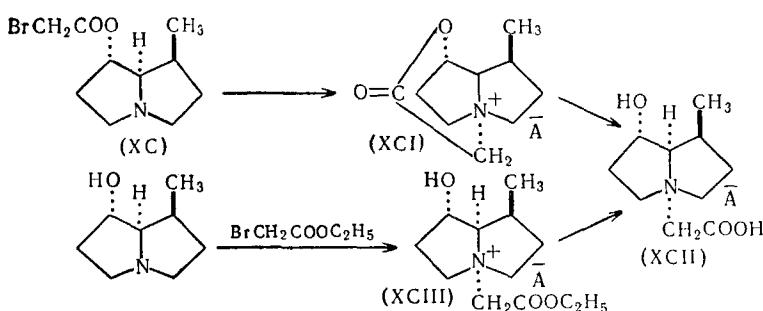
Иной подход к доказательству конфигурации у C<sub>7</sub> пирролизидинового цикла продемонстрировал Фодор с сотрудниками<sup>86, 87</sup>. Этот подход основан на возможности или невозможности лактонизации солей с сохранением пространственного строения молекулы. Петронеканол, полученный из природных пирролизидиновых алкалоидов, был превращен в иодистый N-карбэтоксиметил-O-ацетилтретронеканолий (LXXXVII), соответствующую N-уксусную кислоту (LXXXVIII) и бетаин (LXXXIX):



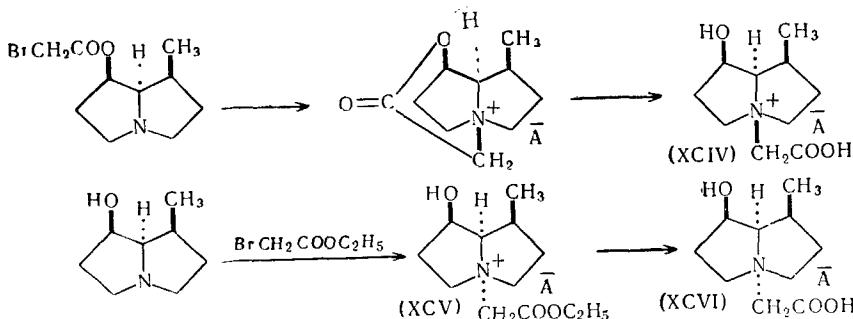
Ни одно из этих соединений не было способно к внутримолекулярной лактонизации посредством переэтерификации ацетоксильной группы у C<sub>7</sub>. Это указывает на эндо-положение ацетилированной гидроксильной группы в ретронеканоле, а следовательно, и генетически связанных с ним ретронецине и платинецине. Аналогичные соединения, полученные из

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

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



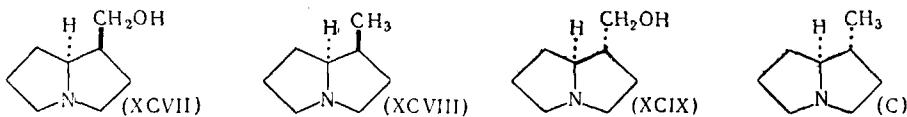
Аналогичными превращениями ретронеканола показано, что бромид (XCIV) отличается от бромида N-карбоксиметилретронеканоля (XCVI), полученного гидролизом четвертичной соли ретронеканола и этилового эфира бромуксусной кислоты (XCV):



Фодор и сотрудники<sup>87</sup> 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.

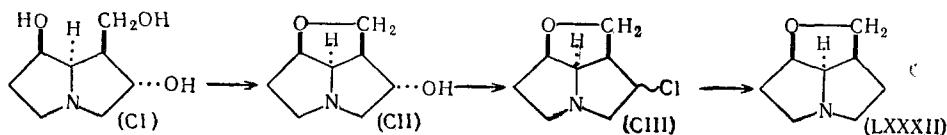
Стереохимия других пирролизидиновых спиртов и продуктов их превращений установлена сопоставлением с конфигурацией приведенных выше соединений<sup>2, 49, 88</sup>. Так, например, в условиях, не затрагивающих конфигурацию у C<sub>1</sub>, платинецин превращается в *l*-изоретронеканол (XCVII), который в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

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

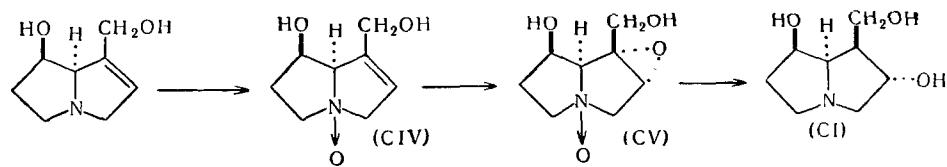


Стереохимия розмаринецина, имеющего дополнительный асимметрический центр у  $C_2$ , определена сравнением с ретронецином и платинецином<sup>89</sup>.

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  $C_1$  и  $C_7$ :



Заключение о конфигурации у  $C_2$  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  $C_2$  находится в цис-положении по отношению к атому водорода у  $C_8$ . Ориентация гидроксильной группы у  $C_2$  подтверждается также невозможностью непосредственной дегидратации розмаринина с получением сенеконина<sup>90</sup>. Таким образом, розмаринецин следует считать *l*-эндо-оксиметил-2-экзо-окси-7-эндо-оксипирролизидином.

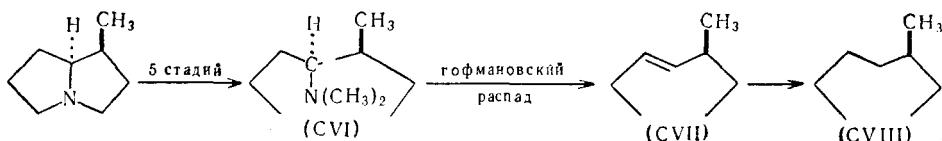
## 2. Абсолютная конфигурация пирролизидиновых оснований

Абсолютная конфигурация пирролизидиновых оснований установлена в последнее время. Основываясь на соотношениях между сдвигами в молекулярном вращении производных изоретронеканола и аналогичных производных лупинина, Леонард<sup>91</sup> 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 Клемпером<sup>92</sup>.

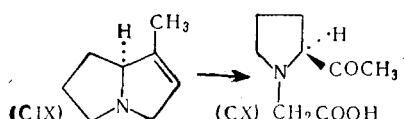
*l*-Гелиотридан, в условиях описанных Меньшиковым<sup>7, 93</sup>, был превращен в 4-диметиламино-3-метилгептан (CVI), который в результате

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 C<sub>1</sub> S-конфигурацию.

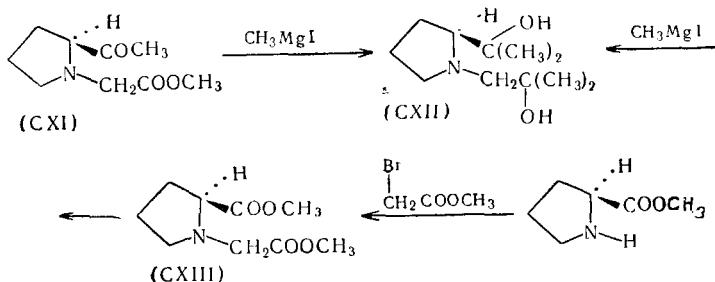


Другой подход к определению абсолютной конфигурации у C<sub>1</sub> продемонстрирован в работе Адамса и Флеша <sup>94</sup>, где показано, что (—)-3-метил-5-аминовалериановая кислота, ранее применявшаяся для синтеза (—)-ретронеканола <sup>53</sup>, имеет S-конфигурацию, откуда следует абсолютная конфигурация у C<sub>1</sub> в ретронеканоле и связанных с ним основаниях.

Строго доказана также абсолютная конфигурация у C<sub>8</sub> в природных пирролизидиновых основаниях <sup>95</sup>. При изучении строения изогелиотридена (**CIX**), полученного деградацией алкалоида монокроталина, показано, что при озонировании **CIX** образуется 2-ацетил-1-пирролидинуксусная кислота (**CX**) <sup>70</sup>:



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 C<sub>8</sub> в изогелиотридене.

Новое доказательство абсолютной конфигурации алкалоида 1-метилленпирролизидина и связанных с ним других природных пирролизидиновых соединений <sup>96</sup>, основано на стереоспецифическом синтезе 1-метилленпирролизидина. Пирролизидон-1, полученный из этилового эфира L-пролина по схеме, приведенной для получения рацемического соединения (см. стр. 1559), конденсацией с метилентрифенилфосфораном превращен в 1-метилленпирролизидин, имеющий (*a*)<sub>D</sub><sup>28</sup>—33° (с 1,02, эта-

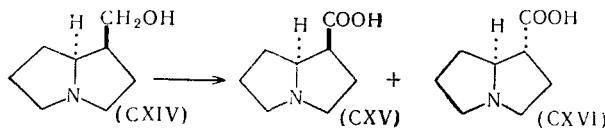
нол) и полностью идентичный по ИК спектру с природным алкалоидом.

Несмотря на то, что полученное основание частично рацемизовалось в ходе синтеза, оно имело знак вращения, соответствующий знаку вращения природного алкалоида; таким образом, 1-метиленпирролизидин имеет абсолютную конфигурацию, соответствующую природному *L*-пролину, и систематически должен быть назван (8*S*)-1-метиленпирролизидином, что полностью соответствует данным<sup>62</sup>.

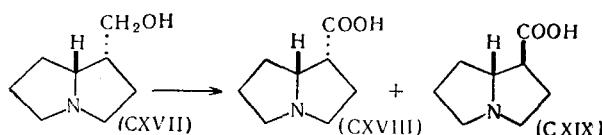
Из сопоставления<sup>87</sup> значений оптического вращения лактоносоли (ХСI) с солями (ХСII) и (ХСIII), на основании лактонного правила Хедсона<sup>97</sup>, установлена абсолютная конфигурация атома С<sub>7</sub> в 7-оксигелиотридане и тем самым еще раз подтверждена абсолютная конфигурация природных пирролизидиновых оснований.

### 3. Стереоизомерные 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<sup>84, 98</sup> при окислении спиртов гелиотриданового ряда (ср. <sup>88, 99</sup>) хромовой кислотой. При окислении *l*-изоретронеканола (ХСIV) получаются приблизительно равные количества двух левых диастереомерных форм пирролизидинкарбоновых-1 кислот: *l*-изоретронеканоловая (ХСV) и *l*-тракхелантамидиновая (ХСVI):



а при окислении *d*-линделофидина (ХСVII) образуются также приблизительно равные количества двух правых диастереомерных форм: *d*-изоретронеканоловая (ХСVIII) и *d*-тракхелантамидиновая (ХСIX):



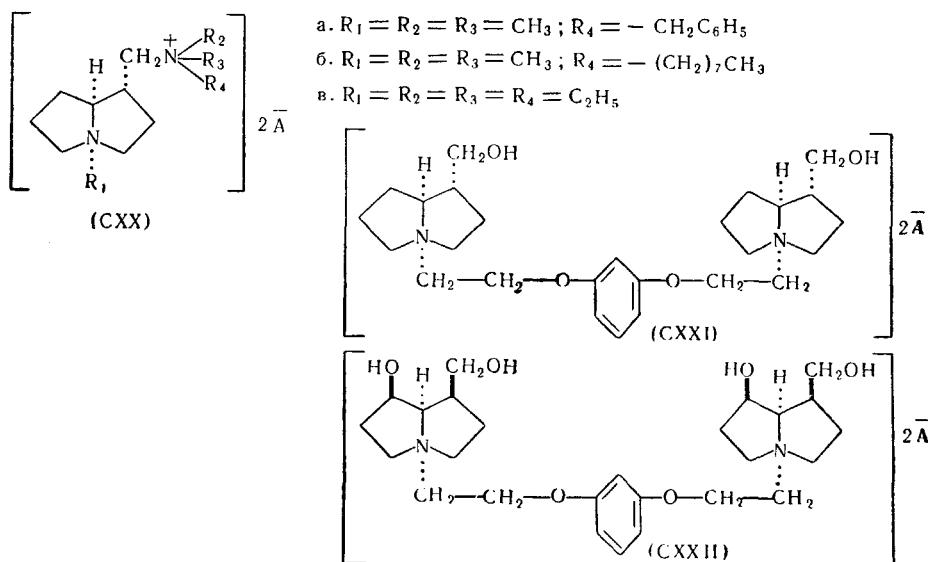
В то же время при окислении аминоспиртов, относящихся к псевдогелиотридановому ряду, подобные превращения не наблюдаются. Ни аминоспирты, ни образующиеся из них аминокислоты не изомеризуются<sup>84, 98</sup> при нагревании в более концентрированных растворах серной кислоты и при более высокой температуре, чем это наблюдается при окислении ХСIV и ХСVII. Однако недавно показано<sup>100</sup>, 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 С<sub>1</sub> без затрагивания асимметрического атома С<sub>8</sub> 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 циклическиеmono- или диамиды, 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 галоидными 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 работе<sup>39</sup> (см. стр. 1556). С целью получения лекарственных препаратов были синтезированы четвертичные аммониевые производные<sup>101</sup>:



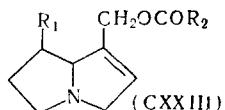
Соединения типа (CXX) обладают высокой ганглиоблокирующей активностью. Четвертичные аммониевые производные типа (CXXI) и (CXXII) в виде углекислых или хлористых солей обладают высокой куареподобной активностью. Одно из них (CXXII) в форме хлористой соли<sup>102</sup> под названием «диплацин» широко используется в медицине как заменитель хлорида *d*-тубокуарина. Значительным куареподобным действием обладает также дииодметилат алкалоида тезина<sup>103, 104</sup>. Он послужил моделью для синтеза производных  $\alpha$ -труксиловой кислоты, обладающих высокой куареподобной активностью (см. напр. 105–108). Спо-

собность к образованию четвертичных солей использовалась также при синтезе некоторых производных пирролизидина (см. стр. 1554)<sup>28</sup> и при доказательстве конфигурации у C<sub>7</sub> в ретронеканоле (см. стр. 1566)<sup>86</sup> и 7-оксигелиотридане<sup>87</sup>.

Пирролизидиновые основания легко дают N-окиси. Многие пирролизидиновые алкалоиды найдены в растениях одновременно в виде оснований и N-окисей, причем превращение аминофункции в аминооксидную тесно связано с жизненным циклом растения<sup>109–111</sup>. 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 трахелантамин<sup>112</sup>.

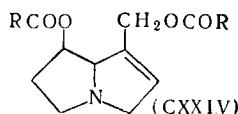
## 2. Реакции пирролизидиновых соединений, содержащих гидроксильные, карбонильные, карбоксильные группы и их производных

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



где R<sub>1</sub>=H или OH или O=ацил; R<sub>2</sub>=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 сенециновой кислотами общей формулы (CXXIV) (см. напр.<sup>113–115</sup>):

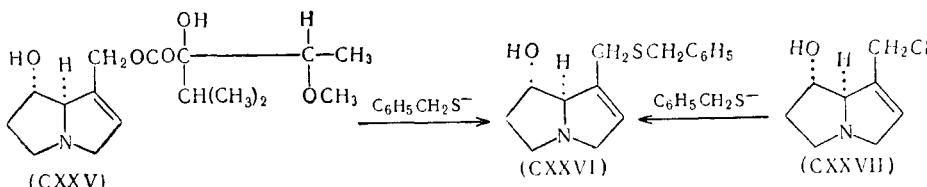


Последние были получены из ретронецина и хлорангидридов соответствующих кислот<sup>115</sup>.

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 аминоспирта пирролизидинового ряда и алифатической кислоты, имеющей разветвленную углеродную цепочку.

Калвенор, Денн и Дик<sup>113</sup> 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 $\alpha$ -окси-1,2-дегидро-8 $\alpha$ -пирролизидином (CXXVII):

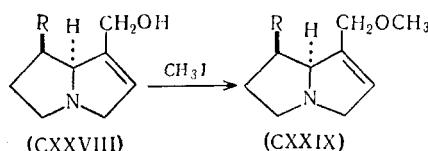


Свойства и превращения аминоспиртов, которые получались главным образом путем гидролиза природных алкалоидов, изучались с целью установления их строения и синтеза на их основе физиологически активных соединений. Многократно описана реакция ацилирования пирролизидиновых спиртов хлористым бензоилом или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

Первичная спиртовая группа в платинецине ацилируется легче вторичной<sup>118</sup>, поэтому удается получать монобензоилплатинецин, в то время как в более жестких условиях образуется дibenzoилплатинецин.

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

Простые эфиры пирролизидиновых спиртов получаются алкилированием. Эта реакция<sup>119</sup> использована для частичного синтеза недавно открытых алкалоидов 1-метоксиметил-1,2-дегидро-8 $\alpha$ -пирролизидина (CXXIX $a$ ) и 7 $\beta$ -окси-1-метоксиметил-1,2-дегидро-8 $\alpha$ -пирролизидина (CXXIX $b$ ), которые получены алкилированием супинидина (CXXVIII $a$ ) или ретронецина (CXXVIII $b$ ) иодистым метилом в присутствии третичного бутилата калия (а. R=H; б. R=OH).



В этой же работе описано внутримолекулярное алкилирование 7 $\beta$ -окси-1-хлорметил-1,2-дегидро-8 $\alpha$  пирролизидина с образованием ангидроретронецина.

Гидроксильные группы аминоспиртов пирролизидонового ряда при действии хлористого тионила легко заменяются на атом хлора (см., напр.,<sup>116-118</sup>), при этом аллильный гидроксил, например в ретронецине, обладает большей активностью и может заменяться на хлор избирательно<sup>85</sup>. В отдельных случаях на галоид могут быть заменены и метоксильные группы, так например, 1 $\beta$ -метоксиметил-8 $\alpha$ -пирролизидин при обработке бромистоводородной кислотой дает соответствующее бромпроизводное<sup>119</sup>.

Пирролизидиновые спирты могут быть окислены. При окислении стереоизомерных 1-оксиметилпирролизидинов хромовой кислотой получены стереоизомеры пирролизидинкарбоновой-1 кислоты (см. стр. 1570) (см., напр.,<sup>88, 98</sup>). Вторичные спирты при окислении по Оппенауэрту или хромовой кислотой дают аминокетоны (см., напр.,<sup>76, 83, 88</sup>).

Аминоспирты пирролизидинового ряда при действии водоотнимающих агентов дегидратируются. Так, оксигелиотридан, ретронеканол дегидратируются серной кислотой в гелиотриден (см., напр.,<sup>120-122</sup>). Более сложным примером дегидратации является переход от тозилата розмаринина к алкалоиду сенеционину<sup>90</sup>. Дегидратация 1-окси-1-карбэтокси-пирролизидина<sup>57</sup> 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-оксопирролизидина<sup>71</sup>, реакция сопровождается миграцией двойной связи с образованием 1-карбэтокси-3-оксопирролизидена-1,8 (ср.<sup>65, 66</sup>).

Другой тип дегидратации ведет к образованию ангидропроизводных. Так, платинецин (см., напр.,<sup>81, 82</sup>) и розмаринецин<sup>89</sup> 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 доказательства строения пирролизидиновых оснований (см., напр.,<sup>53, 83, 88, 123</sup>), либо как промежуточные продукты при синтезе тех или иных пирролизидинов (см., напр.,<sup>57, 65, 73</sup>).

Восстановление карбонильных соединений пирролизидинового ряда приводит к спиртам или алкильным соединениям. Так, при гидрировании над платиновым катализатором 1-формилпирролизидина<sup>124</sup> или 1-оксиметил-7-оксопирролизидина<sup>72</sup> получены соответственно 1-оксиметилпирролизидин и 1-оксиметил-7-оксипирролизидин; при гидрировании 2,3-диоксо-1-карбэтокси-пирролизидина над родием на окси алюминия получен 1-карбэтокси-2-окси-3-оксопирролизидин<sup>65, 66</sup>, а при восстановлении по Кижнеру — Вольфу 3-метилпирролизидона-1<sup>55</sup> и 3,4-диметилпирролизидона-2<sup>51</sup> были получены соответствующие алкильные производные. Пирролизидон-2 использован в реакции с метилмагнийиодидом<sup>52</sup>, пирролизидон-1 в циангидриновом синтезе<sup>56, 57</sup>, а также для получения 1-метилентипирролизидина по реакции Виттига<sup>60, 61</sup>.

Известно несколько представителей пирролизидиновых кислот, содержащих карбоксильную группировку в положениях 1 и 3. Получены эфиры этих кислот (см., напр.,<sup>21, 25, 57</sup>), иодметилаты (см., напр.,<sup>73</sup>), хорошо известно декарбоксилирование кислот<sup>123</sup> и восстановление эфиров кислот до соответствующих спиртов при действии алюмогидрида лития (см., напр.,<sup>21, 22, 31, 57, 65</sup>).

### 3. Реакции галоидопроизводных пирролизидинового ряда

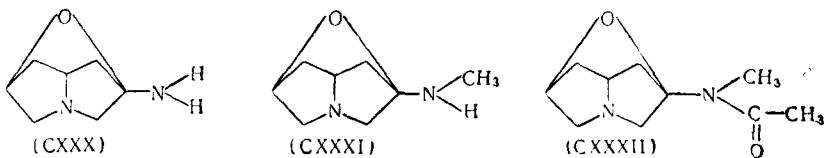
Наиболее общий метод получения галоидопроизводных пирролизидинового ряда состоит в замещении гидроксильных групп пирролизидиновых спиртов на галоид (см., напр.,<sup>116, 118</sup>). Аллильный атом хлора в ди-хлорпроизводном, полученном из гелиотридина и в других аналогичных случаях легко заменяется на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

\* Галиновский и сотрудники<sup>125</sup> показали, что тозилат 1-оксиметилпирролизидина (лабурнина) можно восстановить алюмогидридом лития до *d*-псевдогелиотридана.

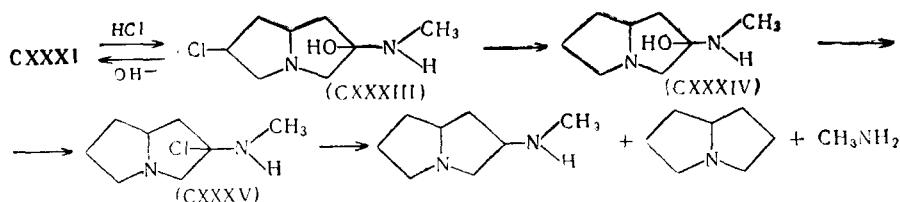
ных пирролизидина может быть восстановлен натрием в спирте (см., напр.,<sup>112, 118</sup>).

Восстановление соединений с атомом хлора при вторичном и атомом брома при первичном атоме углерода можно проводить путем гидрирования над скелетным никелевым катализатором (см., напр.,<sup>88, 119</sup>) или с помощью хлористого хрома (см., напр.,<sup>70, 83</sup>); в последнем случае двойная связь не затрагивается. Очень интересное восстановление с одновременной аллильной перегруппировкой описано Калвенором и Смитом<sup>126</sup>. При действии цинка в серной кислоте на хлор- или дихлорпроизводные, полученные из супинидина, гелиотридина и ретронецина получаются 1,2-дегидро-1-метилпирролизидин и 1-метиленпирролизидин 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 пlewела (*Lolium cuneatum*) выделены три близких по строению алкалоида: норлолин (CXXX), лолин (CXXXI) и лолинин (CXXXII)<sup>127, 128</sup>, которые легко могут быть переведены друг в друга:



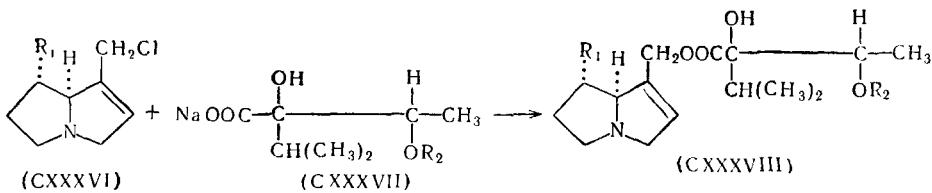
В ходе доказательства строения лолина<sup>129, 136</sup> получены и описаны своеобразные галоидопроизводные:



Алкалоид лолин (СXXXI) при нагревании с соляной кислотой дает 2-окси-6-хлор-2-метиламинопирролизидин (СXXXIII), который при действии едких щелочей снова превращается в лолин (СXXXI). 2-Окси-2-метиламинопирролизидин (СXXXIV), полученный гидрированием СXXXIII над никелевым катализатором, при действии хлористого тионила превращается в хлорсоединение (СXXXV), 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(псевдогелиотрийдил)-аминохинолин<sup>117</sup> и различные вторичные и третичные амины псевдогелиотриданового ряда<sup>131</sup>.

Галоидопроизводные <sup>132</sup> использованы как исходные вещества при частичном синтезе гелиотрина и супинина из соответствующих природных аминоспиртов 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.  $R_1=OH$ ;  $R_2=CH_3$ ; б.  $R_1=R_2=H$ ):

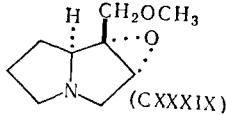


В результате с небольшим выходом были получены гелиотрин (CXXXVIIIа) и супинин (CXXXVIIIб). Основной побочной реакцией в этом синтезе является полимеризация хлорпроизводных (CXXXVI).

#### 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 положении, из которых в природных соединениях обнаружены только два последних типа. Непредельные соединения легко гидрируются над различными катализаторами (см., напр., <sup>52, 62, 120</sup>). Вместе с тем в ряде случаев восстановление двойной связи сопровождается гидрогенолизом аллильного гидроксила или аналогичных групп. Так, при гидрировании ретронецина <sup>69</sup> или гелиотридина <sup>83</sup> 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., <sup>70, 120, 133</sup>). Гидрирование соединений с метоксиметильной группой в первом положении <sup>119</sup> над Pt катализатором происходит без элиминирования метоксильной группы. Во всех случаях гидрирование происходит стереохимически направленно и образуются соединения с *cis*-расположением атомов водорода при C<sub>1</sub> и C<sub>8</sub>. Также гидрируются над платиновым катализатором 1-карбэтокси-1,8-дегидропирролизидин <sup>57</sup> и над родием на окиси алюминия 1-карбэтокси-3-оксо-1,8-дегидропирролизидин <sup>65, 71</sup>.

Из других реакций описано получение из ретронецина N-окиси эпоксида (см. стр. 1568) <sup>89</sup>, который при катализитическом восстановлении над скелетным никелем дает розмаринецин. Эпоксидная группировка обнаружена и в природных пирролизидиновых алкалоидах; недавно был выделен алкалоид, имеющий строение (CXXXIX) <sup>134</sup>,



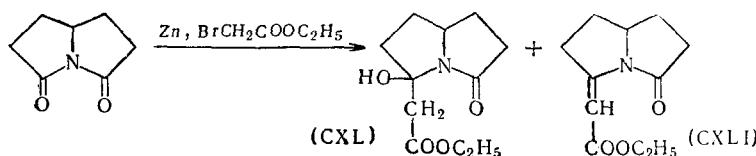
Попытка его синтеза окислением 1-метоксиметил-1,2-дегидропирролизидина не привела к успеху. Описано также озонирование изогелиотридена (см. стр. 1569) <sup>70</sup> и 1-метиленпирролизидина <sup>62</sup> с образованием пирролидинового производного и пирролизидона-1. Двойная связь в 2,3-положении как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

## 5. Реакции пирролизидинов, имеющих амидные группировки

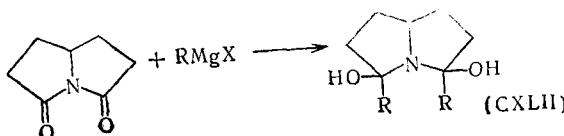
3-Оксо- и 3,5-диоксопирролизидины и их производные по существу являются моно- или дилактамами и поэтому проявляют характерные амидные свойства. Так, они легко восстанавливаются до аминов электрохимически (см., напр.,<sup>30, 32</sup>) или алюмогидридом лития (см., напр.,<sup>31, 34</sup>).

3,5-Диоксопирролизидин широко использован<sup>34, 135</sup> для синтеза различных производных пирролизидина.

3,5-Диоксопирролизидин действием пятисернистого 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-диоксопирролизидина с магнийорганическими соединениями приводит к производным 3,5-диоксипирролизидина (CXLII). (а. R=—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; б. R=—C≡C—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; в. R=—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; г. R=—CH<sub>3</sub>; д. R=—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>):



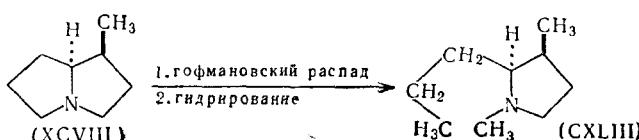
При реакции 3,5-диоксопирролизидин с магнийбромаллилом получен бромид N-аллил-3,5-диаллиденипирролизидина, а при действии магнийбромбензилом — 3-оксо-5-окси-5-бензилпирролизидин.

При озонировании 3,5-диокси-3,5-ди-(*n*-бутил-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.

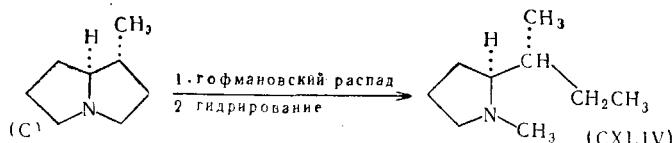
Описаны также некоторые превращения этилового эфира 3-оксопирролизидинен-5-уксусной кислоты в различные замещенные пирролизидины.

## 6. Реакции с расщеплением пирролизидинового кольца

Описано расщепление пирролизидинового кольца по Гофману, озонолиз изогелиотридена (см. стр. 1569), а также расщепление 3,5-диоксопирролизидина под действием нуклеофильных реагентов. 1-Метилпирролизидин<sup>93, 112</sup>, в зависимости от конфигурации, расщепляется по Гофману в двух направлениях. Так, при расщеплении *l*-гелиотридана (ХCVIII) и последующем гидрировании образовавшегося непредельного соединения получается 1,3-диметил-2-пропилпирролидин (CXLIII), что было окон-



чательно подтверждено его синтезом<sup>136</sup>, в то время как аналогичные превращения *l*-псевдогелиотридана (С) приводят к 1-метил-2-вторично-бутилпирролидину (CXLIV):

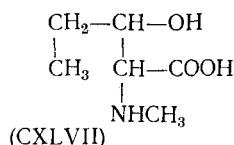


Своеборзная структура алкалоида лолинина (см. стр. 1575) (см., напр.,<sup>130</sup>) приводит к тому, что его гофмановский распад также протекает только в одном направлении.

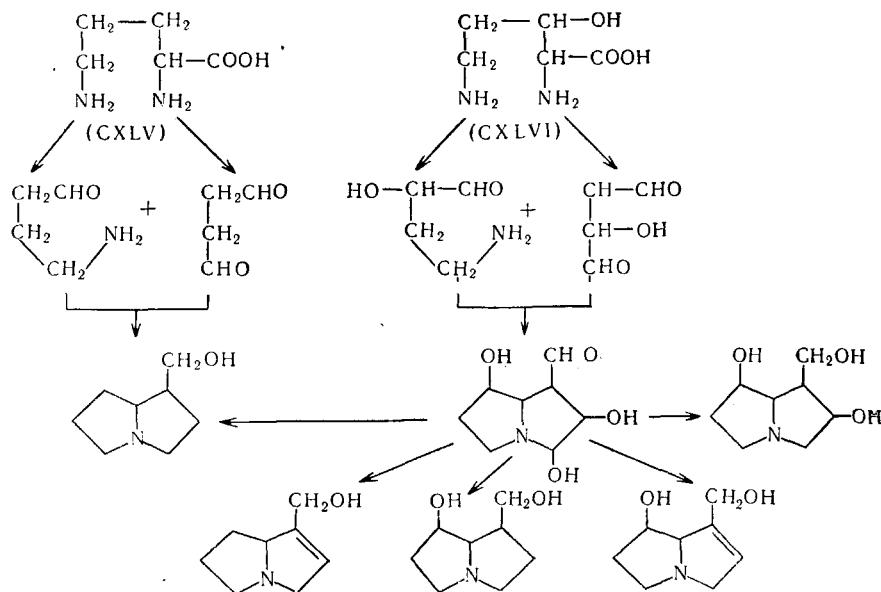
3,5-Диоксопирролизидин и этиловый эфир 3-оксопирролизидинен-5-уксусной кислоты использованы для получения различных производных пирролидина<sup>135, 137</sup>.

#### V. БИОГЕНЕЗ ПРИРОДНЫХ ПИРРОЛИЗИДИНОВ

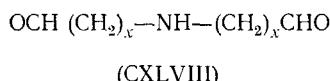
Биогенетические пути возникновения природных пирролизидиновых оснований были рассмотрены в ходе обсуждения биогенеза алкалоидов Робинсоном, Шопфом и Лукешем (см., напр.,<sup>138-140</sup>). Наиболее вероятным предшественником пирролизидиновой системы считаются орнитин (CXLV), оксиорнитин (CXLVI) или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



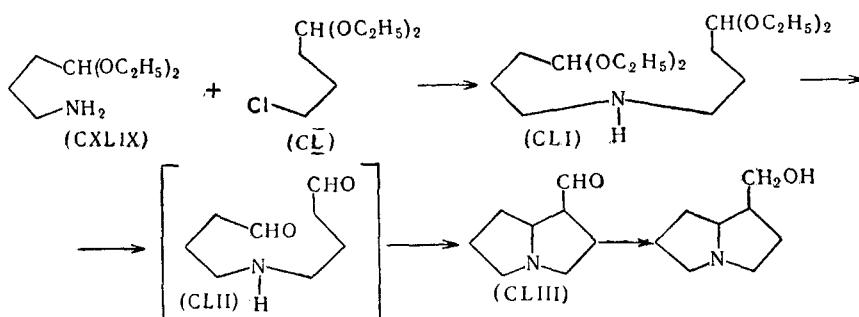
Биогенетические схемы, предложенные упомянутыми авторами для возникновения пирролизидиновых оснований, могут быть представлены следующим образом:



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- $\gamma,\gamma$ -димасляного альдегида в физиологических условиях<sup>124, 142</sup>. Этот синтез представлен на следующей схеме (ср.<sup>143, 144</sup>):



*Bis*-диэтилацеталь имино- $\gamma,\gamma$ -димасляного альдегида (CLI), полученный из диэтилацетала  $\gamma$ -аминомасляного альдегида (CXLI) и диэтилацетала  $\gamma$ -хлормасляного альдегида (CL), после удаления ацетальной защиты был превращен в соответствующий аминодиальдегид (CLII), который без изолирования конденсировался в 1-формилпирролизидин (CLIII). Бабор, Ежо с сотрудниками<sup>124</sup> 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 Блюм<sup>142</sup> проводили реакцию при pH 7. Образующийся альдегид без выделения восстановлен боргидридом натрия в 1-оксиметилпирролизидин, который выделен в виде хлоргидрата 1-бензоилоксиметилпирролизидина с выходом ~50%. Образующийся аминоспирт является в основном *d, l*-тракхелантамидином. Этот синтез превосходно иллюстрирует вероятную биогенетическую роль имино- $\gamma,\gamma$ -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<sup>d</sup> (1949).
10. E. Schmitz, D. Murański, 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<sup>b</sup> (1949).
15. R. Seiwert, Archiv. Kém., **23**, 77 (1951).
16. R. Seiwert, B. Orescanin-Majhofer, Там же, **24**, 53 (1952).
17. B. Orescanin-Majhofer, R. Seiwert, Там же, **25**, 131 (1953).
18. B. Orescanin-Majhofer, R. Seiwert, Monatsh., **83**, 1298 (1952).
19. А. А. Пономарев, Н. П. Масленникова, Н. В. Алакина, А. П. Криченко, ДАН, **131**, 1355 (1960).
20. А. А. Пономарев, И. М. Скворцов, ЖОХ, **32**, 97 (1962).
21. R. Seiwert, 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. Baboř, J. Ježo, V. Kaláč, 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. Červinka, 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. Červinka, K. Pelz, J. Jirkovský, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **26**, 3116 (1961).
32. R. Lukeš, F. Šorm, Там же, **12**, 278 (1947); C. A., **54**, 557<sup>e</sup> (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. Bezanek, 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. Kaláč, Chem. Zvesti, **11**, 696 (1957).
51. J. R. Clemo, T. P. Metcalf, 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. Hupig, H. Cahapék, 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. С. С. 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. Gough, 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. Kaláč, 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<sup>f</sup> (1958).  
 76. R. Adams, S. Miyano, 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. Morgacchi, Ann. Chim. (Rome), **51**, 595 (1961); C. A., **56**, 5911<sup>i</sup> (1962).  
 79. V. Carelli, M. Cardellini, F. Morgacchi, Ann. Chim. (Rome), **51**, 604 (1961); C. A., **56**, 5912 (1962).  
 80. G. Fodor, Chem. and Ind., **1954**, 1424.  
 81. А. Орехов, Р. Коновалова, Вег., **68**, 1886 (1935).  
 82. Р. Коновалова, А. Орехов, Вег., **69**, 1908 (1936).  
 83. Г. П. Меньшиков, А. Д. Кузовков, ЖОХ, **19**, 1702 (1949).  
 84. Г. П. Меньшиков, Усп. хими, **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<sup>f</sup> (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. Druy, 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. Klempereger, J. Chem. Soc., **1958**, 4574.  
 93. Г. П. Меньшиков, Вег., **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. Willstatter, E. Fourneau, Вег., **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. Арещкина, ДАН, **61**, 483 (1948).  
 110. Л. Я. Арещкина, ДАН, **63**, 711 (1949).  
 111. Л. Я. Арещкина, Биохимия, **22**, 527 (1957).  
 112. Г. П. Меньшиков, Г. М. Бородина, ЖОХ, **15**, 225 (1945).  
 113. С. С. 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, Вег., **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. С. С. Culvenor, L. W. Smith, Austr. J. Chem., **15**, 121 (1962).  
 120. Г. П. Меньшиков, Вег., **68**, 1051 (1935).  
 121. Г. П. Меньшиков, В. Рубинштейн, Вег., **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. Kaláč, 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**, № 4, 20.  
 133. G. Barger, T. R. Seshadri, H. E. Watt, T. J.abuta, 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 Faeelen, R. L. Folitz, Там же, **82**, 502 (1960).  
 144. K. Winterfeld, R. Knieps, Arch. Pharm. **293/65**, 325 (1960).

Институт фармакологии и химиотерапии  
АМН СССР