

УСПЕХИ ХИМИИ

т. XXXVIII

1969 г.

Вып. 11

УДК 547.751:547.944/945

ХИМИЯ КОРРИНОВЫХ СИСТЕМ

Т. А. Мелентьева, Н. Д. Пекель и В. М. Березовский

В статье излагается современное состояние химии корриновых соединений. Рассматриваются основные методы синтеза корролов, металлических комплексов тетрадегидрокорринов и корринов. Обсуждаются механизмы циклизации тетрапиррольных систем при облучении или в присутствии солей металлов, приводящий либо к корролам, либо к комплексам тетрадегидрокорринов. Оцениваются границы применения методов синтеза коррина через иминозифиры и при восстановлении тетрадегидрокорринов. Излагаются результаты исследования стереонаправленного синтеза кобиевой кислоты. Рассматривается имеющийся в литературе материал по свойствам синтетических корриноидных систем. Обсуждаются свойства металлических комплексов, дейтерообмен, протонирование, алкилирование корролов и корринов, перегруппировки тетрадегидрокорринов. Большое внимание уделено спектральным характеристикам тетрапиррольных макроциклов, в частности их УФ, ИК и ПМР спектрам, которые широко используются для установления структуры корриновых систем.

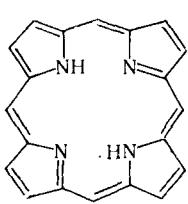
Библиография — 82 наименования.

ОГЛАВЛЕНИЕ

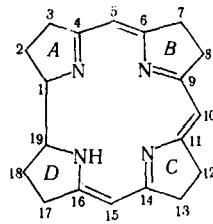
I. Введение	2016
II. Методы синтеза корриновых систем	2018
А. Синтез корролов и тетрадегидрокорринов	2018
Б. Синтез корринов	2026
III. Свойства корриновых систем	2038
А. Химические свойства	2038
Б. Спектральные свойства	2044

I. ВВЕДЕНИЕ

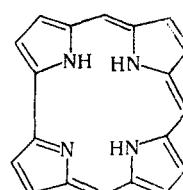
В настоящее время внимание химиков все больше привлекает изучение биологически активных веществ, играющих важную роль в жизнедеятельности организмов. К таким веществам относятся, в частности, макроциклические тетрапиррольные системы, которые встречаются в природе в виде двух типов. Первый тип — это порфирины (I), например гемин, лежащий в основе красящего вещества крови — гемоглобина и коферментов цитохрома, а также дигидропорфирины или хлорины, например красящее вещество листьев — хлорофилл. Второй тип — коррины (II) *, например кобаламины, представленные витамином B_{12} и его коэнзимом:



(I)



(II)

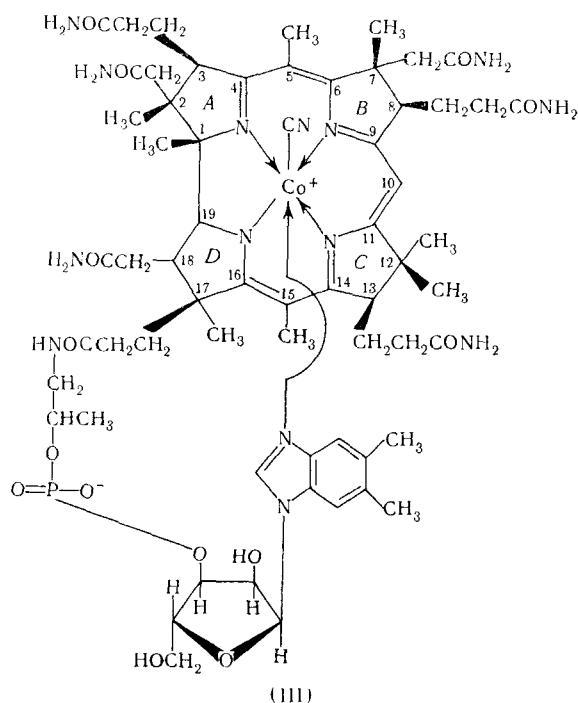


(IV)

* Название «коррин» носит макроцикл (II), лежащий в основе витамина B_{12} ; оно принято в 1957 г. на Первом международном симпозиуме по витамину B_{12} .

Оба типа включают важные природные соединения, которые характеризуются сходным несимметричным расположением β -заместителей в кольцах и существованием в виде металлических комплексов. Более близкая связь между этими двумя группами демонстрируется тем, что биогенетические пути их синтеза на ранней стадии включают пиррол порфобилиноген ²⁻⁴.

Витамин В₁₂ (цианкобаламин) (III) — противопернициозный витамин. В виде кофермента витамин В₁₂ катализирует ряд ферментативных реакций, в частности превращение глутамата в метиласпарагат ⁵, сукцинилкоэнзима А в метилмалонилкоэнзим А^{6,7}, 1,2-диолов в дезоксиальдегиды ⁸⁻¹¹, расщепление лизина на жирные кислоты и аммиак ¹². Метильный аналог кофермента витамина В₁₂ участвует в синтезе метионина ¹³, кобамидный кофермент является также кофактором при восстановлении рибонуклеозидов ¹⁴, при построении яичного белка ¹⁵.

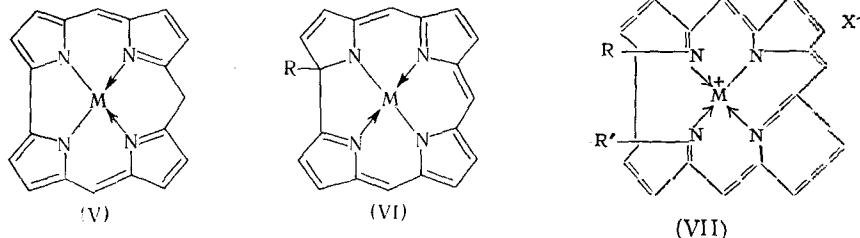


Химическое строение витамина В₁₂ было полностью выяснено в результате блестящего применения рентгеноструктурного анализа ¹⁶ и работ по химическому расщеплению ². Молекулу кобаламина можно подразделить на две части, известные как «планарная часть» и «нуклеотид»; последний лежит в плоскости, почти перпендикулярной к плоской первой части. В планарной части центральный атом кобальта соединен с четырьмя восстановленными пиррольными кольцами, образующими макроцикл. Три из четырех сочленений образованы мезоуглеродными атомами, в четвертом положении сочленение осуществляется прямой связью между двумя α -углеродными атомами гетероциклических колец. Макроцикл содержит 6 сопряженных двойных связей и 9 асимметрических атомов углерода.

Вопросам химии и биохимии витамина В₁₂ и его кофермента посвящено несколько обзоров ^{2, 17-20}.

В 1964 г. был синтезирован²¹ макроцикл (IV), отличающийся от коррина четырьмя добавочными двойными связями и представляющий собой 18π-электронную ароматическую систему. Этот макроцикл получил название «коррол»²². Он представляет самостоятельный интерес как новая ароматическая гетероциклическая система.

В настоящее время известно три типа новых макроциклов²³ с двумя непосредственно связанными пиррольными кольцами, содержащие десять двойных связей: корролы (IV) и их металлические комплексы (V), нейтральные Ni- и Co-комплексы 1-замещенных тетрадегидрокорринов (VI) и соли Ni- и Co-комплексов 1,19-дизамещенных тетрадегидрокорринов (VII). Последние два макроцикла не являются ароматическими системами, поэтому их называют тетрадегидрокорринами, а не замещенными корролами:



По своему строению тетрадегидрокоррины, так же как и корролы, имеют прямую α,α -углеродную связь между двумя пиррольными кольцами, но отличаются от корринов большей степенью ненасыщенности.

Возможно, что корролы и тетрадегидрокоррины являются промежуточными продуктами в процессе биосинтеза витамина B_{12} . При изучении биогенеза кобаламина^{3, 24} установлено, что предшественником коррина, как и порфиринов, является порфобилиноген. Имеется мнение^{20, 25–27}, что порфобилиноген конденсируется в линейную тетрапиррольную систему, а последняя циклизуется либо в порфирин, либо в коррин, возможно через коррол.

Полный химический синтез витамина B_{12} до настоящего времени не осуществлен. Наиболее трудной задачей представляется стереонаправленный синтез центральной гетероциклической части молекулы с необходимыми заместителями.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА КОРРИНОВЫХ СИСТЕМ

A. Синтез корролов и тетрадегидрокорринов

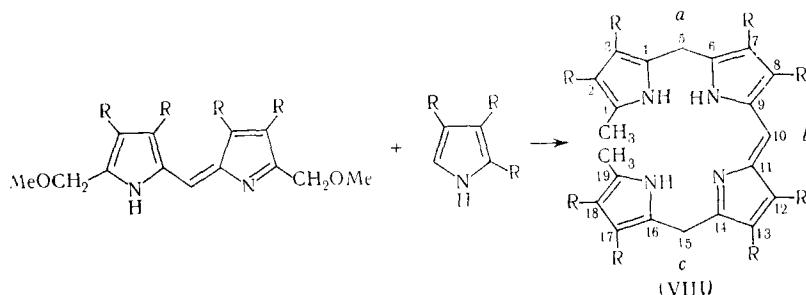
1. Синтез корролов фотоциклизацией

Методы синтеза корроловых и тетрадегидрокорриновых систем были разработаны Джонсоном с сотр. Синтез корролов осуществляется при фотоциклизации линейных тетрапиррольных систем, а именно дигидробромидов 1,19-дизоксибилиадиенов-*ac*^{28–31} и гидробромидов 1,19-дизоксибилиенов *b**^{28, 32}.

* Так как наиболее хорошо изученными тетрапиррольными системами являются желчные пигменты (билирубин), для наименования всех тетрапиррольных систем принята³³ номенклатура желчных пигментов. На отсутствие двух гидроксильных групп в положениях 1 и 19 указывает префикс «дезокси».

Разработаны специальные методы получения этих тетрапиррольных систем.

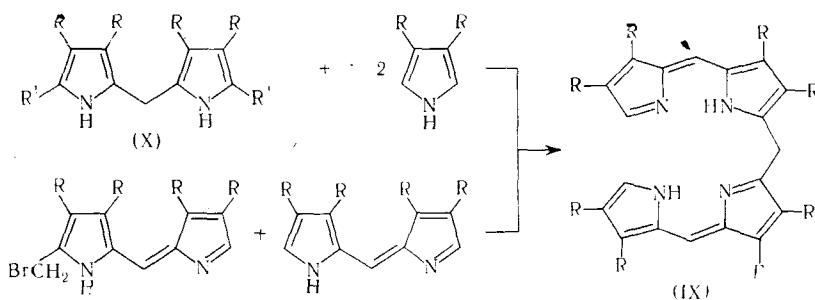
Билены-*b* (VIII) были синтезированы конденсацией^{28, 32} тетраалкил-5,5'-бис-метоксиметилдипиррометена с двумя эквивалентами 2,3,4-триалкилпиррола:



где R=H, CH₃, C₂H₅.

Для получения биладиенов-*ac* (IX) разработаны два метода.

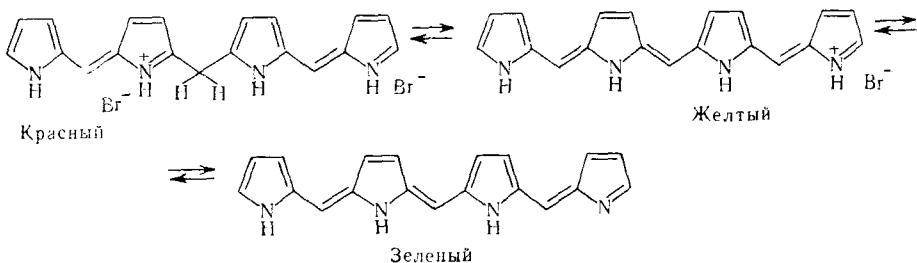
1. Конденсация²⁸ 5,5'-диформиддипиррилметана (X, R'=CHO) с двумя эквивалентами 3,4-диалкилпирролов, либо конденсация дипиррилметан-5,5'-дикарбоновых кислот (X, R'=COOH) с двумя эквивалентами 5-формил-или 5-ацетилпирролов.



2. Конденсация^{29–31} 5-бромметилдипиррилметена с дипиррилметеном, имеющим свободное *a*-положение в присутствии хлорида олова.

Впервые коррол³⁴ был получен при облучении вольфрамовой лампой суспензии биладиена-*ac* в кипящем метаноле в присутствии основания. При этом образуется раствор, цвет которого быстро переходит из желтого в зеленый, затем в красный; из последнего при охлаждении выпадают кристаллы коррола (IV)³⁵. Были выделены сравнительно устойчивые Ni- и Cu-комплексы коррола³⁵, которые могут быть получены при добавлении катионов металлов либо к растворам корролов, либо к суспензии 1,19-дизоксибилиадиенов-*ac* до облучения.

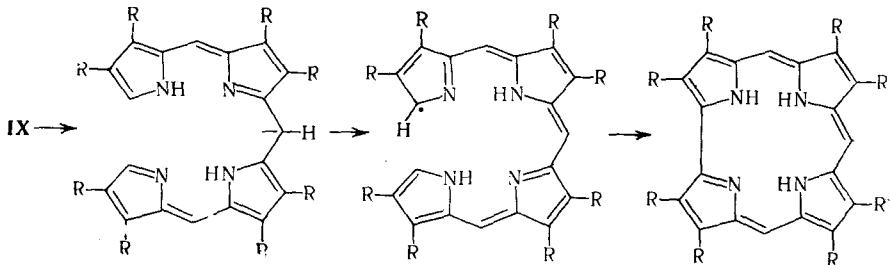
Точный механизм фотоциклизации биладиенов-*ac* в корролы еще не установлен^{36, 37}, но наиболее вероятно, что эта реакция протекает по свободно-радикальному механизму^{23, 37}. В циклизации определенным образом участвуют протоны в положении 10. Растворы дигидробромидов 1,19-дизоксибилиадиенов в бензоле имеют красный цвет, в спирте и диметилсульфоксиде — желтый, а при добавлении основания, например пиперидина, становятся зелеными. Изменение цвета вызвано отщеплением протона в положении 10 полярными растворителями и образованием моногидробромида 1,19-дизоксибилиатриена-*abc*, который при действии пиперидина превращается в свободное основание.



Фотоциклизация биладиенов-*ac* возможна только в присутствии основания, что указывает на первоначальное отщепление протона от центральной метиленовой группы в ходе фотоциклизации. Это предположение подтверждается тем, что 10,10-диметилбилидиены не циклизуются в коррол ³².

Кроме протонов при C_{10} , большое влияние на ход фотоциклизации оказывают заместители в положениях 1 и 19, а также наличие металла. В случае 1,19-диметилбидиенов получить коррол фотоциклизацией не удалось, в то время как циклизация 1,19-незамещенных биладиенов проходит легко. Это объясняется тем, что 1,19-метильные или карбэто-сильные группы создают стерические трудности для циклизации.

Предложенная схема образования коррола включает образование промежуточного радикала.



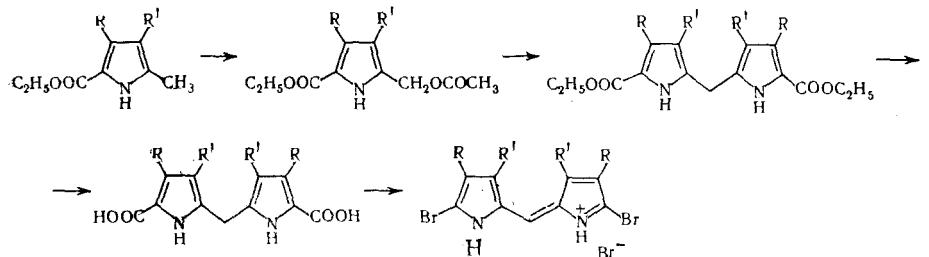
Было рассмотрено влияние различных свободно-радикальных инициаторов и одноэлектронных окисляющих агентов на ход циклизации 1,19-дизеокси-2,3,7,8,12,13,17,18-октаалкилбилиденов-*ac* в присутствии аммиака³⁷. При прибавлении феррицианида калия, хлорида железа, сульфата церия, перекиси водорода, перекиси бензоила и перекиси *трет*-бутила циклизация протекает легко, причем замена атмосферного кислорода на азот не оказывает влияния на скорость реакции и выход корролов; соответствующие корролы образуются с выходом 68—84 %.

2. Попытки синтеза коррола при введении извне мезоуглеродного атома и циклизация тетрапиррольных систем при введении гетероатомов

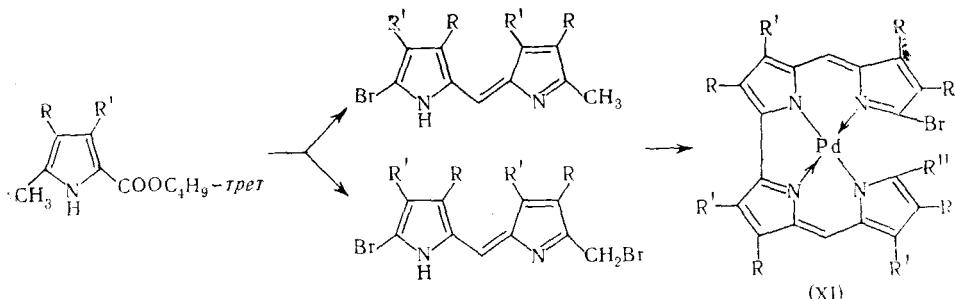
В качестве одного из возможных путей синтеза коррола изучена циклизация различных тетрапиррольных систем с введением извне мезоуглеродного атома 21, 32, 38.

Исходные дипиррилметены с симметричным расположением β -заместителей были синтезированы из замещенных 2-метил-5-карбетоксипирролов³⁹, которые при окислении тетраацетатом свинца переходят в 2-ацетоксиметилпирролы, а последние в кислой среде конденсируются в дипиррilmетаны. После гидролиза эфирных групп 5,5'-дикарбоновую

кислоту дипиррilmетана обрабатывают бромом в уксусной кислоте и получают гидробромид β -замещенного 5,5'-дибромдипиррilmетена⁴⁰.

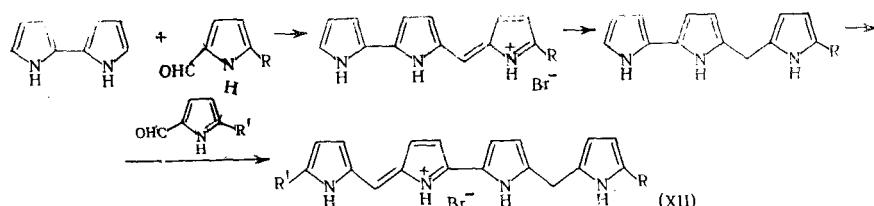


Дипиррilmетены с несимметричным расположением β -заместителей могут быть получены при действии брома на *трет.*-бутиловый эфир 5-метил-2-пирролкарбоновой кислоты⁴¹; при этом образуется смесь 5-метил-5'-бромдипиррilmетена и 5-бром-5'-бромметилдипиррilmетена. Конденсация этих дипиррilmетенов в присутствии палладия на карбонате стронция приводит к хелатному комплексу (XI, $R''=CH_3$), зацикллизовать который не удалось. При конденсации двух молей 5,5'-дибромдипиррilmетена в присутствии палладия на карбонате стронция или в присутствии солей меди и кобальта²² получены соответствующие металлические комплексы (XI, $R''=Br$), осуществить циклизацию которых при действии формальдегида в кислой среде также не удалось.



где $R=R'=H$; $R=R'=CH_3$; $R=CH_3$; $R'=Br$.

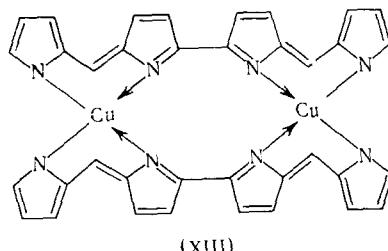
Для синтеза корролов были использованы³⁸ тетрапиррольные системы (XII), содержащие прямую α,α -углеродную связь между двумя пиррольными кольцами. Предложено два метода получения XII. При конденсации^{28, 42} 2,2'-бипирролов с 2-формилпирролом⁴³ присоединяется одна молекула формилпиррола, и образуется 5-(пиррол-2-ил)-дипиррilmетен; гидрирование последнего приводит к пирролиддипиррilmетану, который при реакции с 2-формилпирролом дает XII:



где $R=R'=H$; $R=R'=CH_3$; $R=CH_3$; $R'=Rf$.

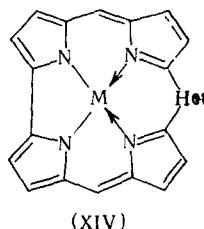
Второй метод синтеза XII заключается в конденсации³² 2-хлорметилпирролов с 5-(пиррол-2-ил)-дипиррilmетенами в присутствии хлорида

олова. При циклизации тетрапирольной системы (XII) в присутствии ацетатов меди³² или цинка⁴⁴ выделены соответствующие хелатные комплексы типа **XI** и медный комплекс (XIII).



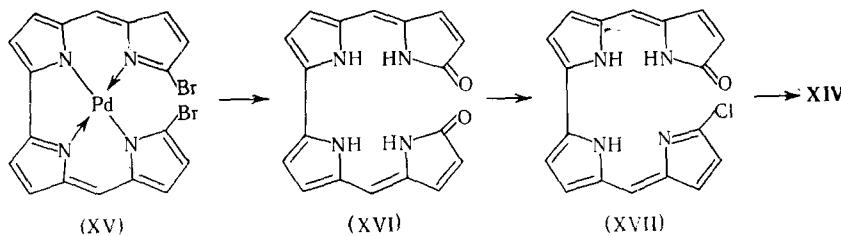
Однако если не удавалось ввести мезоуглеродный атом в тетрапиррольную систему и последнюю зацикллизовать в коррол, то оказалось возможным получить псевдокоррольную систему при введении гетероатома (O, N или S) извне.

Оксо-, имино-, метилимино- и тиоаналоги коррола (XIV) — планарные соединения; каждый из мостиковых атомов (Het.=O, N, S) содержит по меньшей мере одну свободную пару электронов, которые участвуют в общей сопряженной системе макроцикла:



При конденсации двух 5-бромдипиррilmетенов в присутствии палладия на карбонате стронция был получен тетрапиррольный палладиевый комплекс (XV)²², кипячение последнего в этаноле в присутствии соляной кислоты привело к циклическому продукту, которому первоначально²² была приписана структура оксипалладиевого комплекса коррола. Дальнейшие исследования^{45, 46} показали, что это соединение является производным циклического эфира (XIV) ($\text{Het}=\text{O}$), в котором на месте C_{10} -атома находится кислород. Были синтезированы Ni- и Cu-комpleksы этого эфира.

Механизм циклизации свободного тетрапиррольного дибромида в циклический эфир, по-видимому, следующий: в ходе кислого гидролиза дибромида образуются два продукта — дилактам (XVI) и монолактам (XVII); последний возникает в результате гидролиза одного атома брома и замены второго атома брома на хлор. Монолактам (XVII) при действии солей $(CH_3COO)_2Cu$, $NiCl_2$, $PdCl_2$ превращается в комплексы циклического эфира (XIV).



Возможно, вначале происходит изомеризация монолактама (XVII) в лактимную форму, которая и образует металлические комплексы.

Макроциклический эфир (XIV, Het.=O) может быть получен в свободном виде удалением меди при действии на медный комплекс концентрированной серной кислоты при 20°. При обработке медного комплекса горячей концентрированной соляной кислотой происходит раскрытие цикла с образованием монолактама (XVII). Никелевые и палладиевые комплексы при этих условиях не переходят в дилактам (XVI), т. е. раскрытие цикла облегчается предварительным удалением металла.

При обработке свободного циклического эфира металлическими солями образуются соответствующие металлические комплексы.

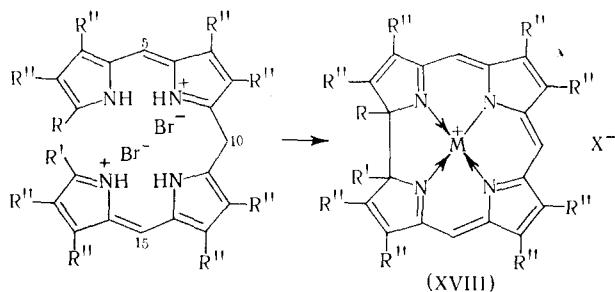
Попытка синтеза макроциклического эфира (XIV) из дибромида никелевого и кобальтового хелатных комплексов типа XV привела к образованию только дилактама (XVI).

Синтез имино- и тиопроизводных (XIV, Het.=NH, NCH₃, S) осуществлен при обработке палладиевого производного (XV) в пиридине аммиаком, метиламином или сульфидом натрия, соответственно. Циклические иминопроизводные получены как в форме палладиевых и медных комплексов, так и в виде свободного цикла.

3. Синтез металлических комплексов тетрадегидрокорринов

Так как в природных корриновых макроциклах имеется 1-метилангидруная группа, то большое внимание привлек синтез различных тетрадегидрокорринов с ангидруными заместителями.

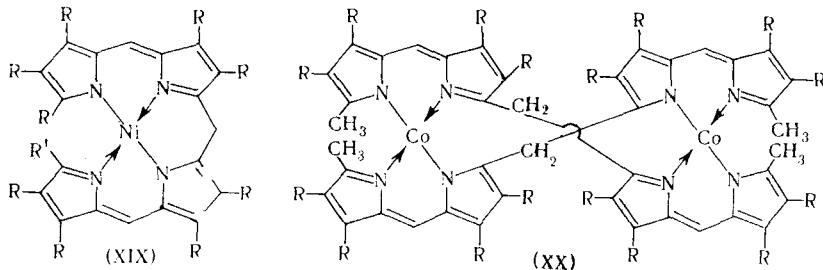
Аэрация⁴⁷ растворов дигидробромидов 1,19-диметил- или 1,19-ди-карбэтокси-1,19-дидезоксибилиадиенов-*ac* в присутствии оснований и ацетатов никеля или кобальта приводит к солям Ni- или Co-комплексов 1,19-замещенных тетрадегидрокорринов (XVIII, M=Ni; Co; R=R'=CH₃; COOC₂H₅)^{48, 49}.



Обработка метанольных растворов дигидробромидов 1,19-диметил-1,19-дидезоксибилиадиенов-*ac* или соответствующих биленов-*b* медными солями приводит к образованию порфирина, циклизация которого протекает с потерей одного углеродного атома³³.

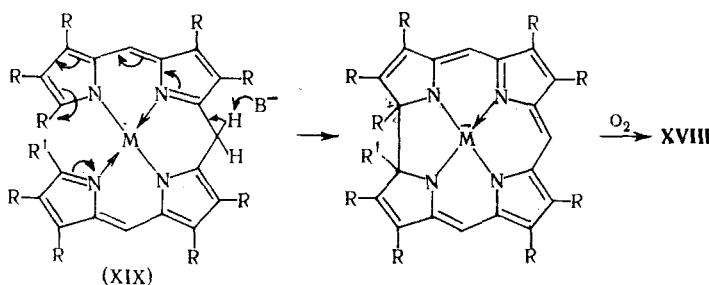
При нагревании метанольных растворов 1,19-диметил-1,19-дидезоксибилиадиенов-*ac* с ацетатами натрия и никеля вначале образуется хелатный никелевый комплекс биладиена (XIX), который при дальнейшей аэрации и обработке NO³⁻, Cl⁻ или ClO₄⁻ ионами циклизуется в комплекс 1,19-диметилтетрадегидрокоррина (XVIII). При реакции 1,19-диметил 1,19-дидезоксибилиадиенов-*ac* с ацетатом кобальта биладиеновый кобальтовый комплекс выделен не был; в этом случае наряду с кобальтовым комплексом 1,19-диметилтетрадегидрокоррина образуется соединение (XX), содержащее два тетраэдрических атома кобальта и два би-

ладиеновых лиганда⁴⁷. В условиях масс-спектрального анализа этот димер диссоциирует и циклизуется с отщеплением водорода, переходя в кобальтовый комплекс 1,19-диметилтетрадегидрокоррина. Циклизация 1,19-дизамещенных 1,19-дизодоксибилиадиенов может быть осуществлена лишь в присутствии металла.



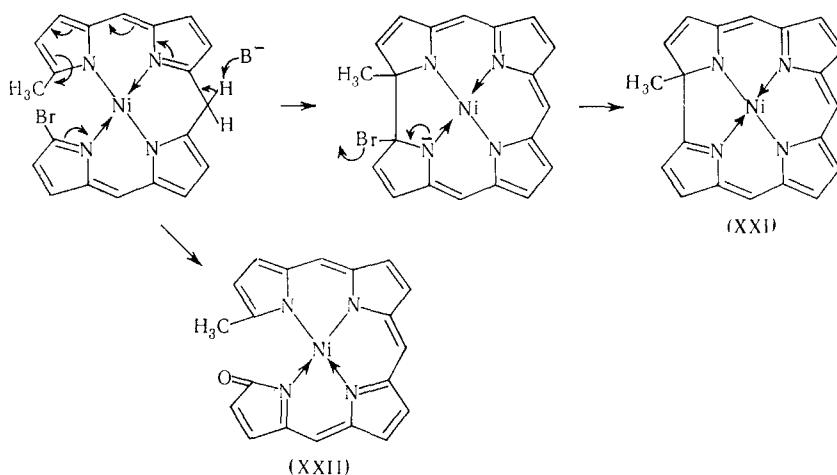
С целью более глубокого изучения циклизации биладиенов были синтезированы некоторые биладиены⁴⁷ с заместителями в положениях 5, 10 и 15. Оказалось, что циклизацию 10,10-диметилбилиадиенов невозможно осуществить ни при каких условиях. Продукты циклизации 5,10-диметилбилиадиенов не были идентифицированы. Циклизация 5,15-диметил- и 10-метилбилиадиенов привела к солям никелевых комплексов 5,15-диметил- и 10-метилтетрадегидрокорринов, причем циклизация 10-метилбилиадиенов протекает значительно медленнее циклизации билиадиенов со свободным 10-положением.

На основании этих наблюдений предложен следующий механизм^{36, 47} циклизации 1,19-дизамещенных 1,19-дизодоксибилиадиенов-*ac*. Вначале образуется металлический комплекс (XIX); металл оказывает координирующее влияние на положения 1 и 19, сближая их и тем самым облегчая протекание циклизации. В присутствии основания происходит отщепление протона от C₁₀ и образование аниона, который при окислении кислородом воздуха переходит в комплекс 1,19-дизамещенного тетрадегидрокоррина (XVIII).



Для синтеза тетрадегидрокорринов с 1-CH₃-ангидулярной группой была проведена циклизация дигидробромидов 1-метил-19-бром-1,19-дизодоксибилиадиенов-*ac*. При нагревании⁵⁰ метанольных растворов этих соединений с основаниями в присутствии ионов Ni, в отсутствие кислорода воздуха легко образуются Ni комплексы 1-метилтетрадегидрокоррина (XXI)⁵¹. Присутствие воздуха вызывает образование Ni-комплекса лактама (XXII); простое нагревание 1-метил-19-бром-1,19-дизодоксибилиадиенов приводит к порфиринам⁵¹.

Механизм образования 1-метилтетрадегидрокорринов можно представить следующей схемой:



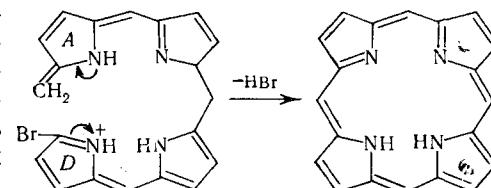
В отличие от циклизации, ведущей к комплексам 1,19-дизамещенных тетрадегидрокорринов, образование 1-метилтетрадегидрокорринов включает отщепление бромистого водорода, при этом отсутствует стадия окисления. Циклизация протекает очень быстро, и Ni-комплекс биладиена выделен не был. В противоположность щелочной циклизации 1-метил-19-бром-1,19-дидезоксибилидиенов, образование порфиринов^{30, 52} включает возникновение промежуточного соединения с енамиевой структурой кольца A, затем атаку енамина на α -углеродный атом кольца D.

Реакция циклизации дигидробромидов 1-метил-19-бром-1,19-дидезоксибилидиенов была распространена на 1-этил- и 1-изопропил- 1,19-дидезоксибилидиены, которые были превращены в Ni-комpleksы соответствующих 1-алкилтетрадегидрокорринов.

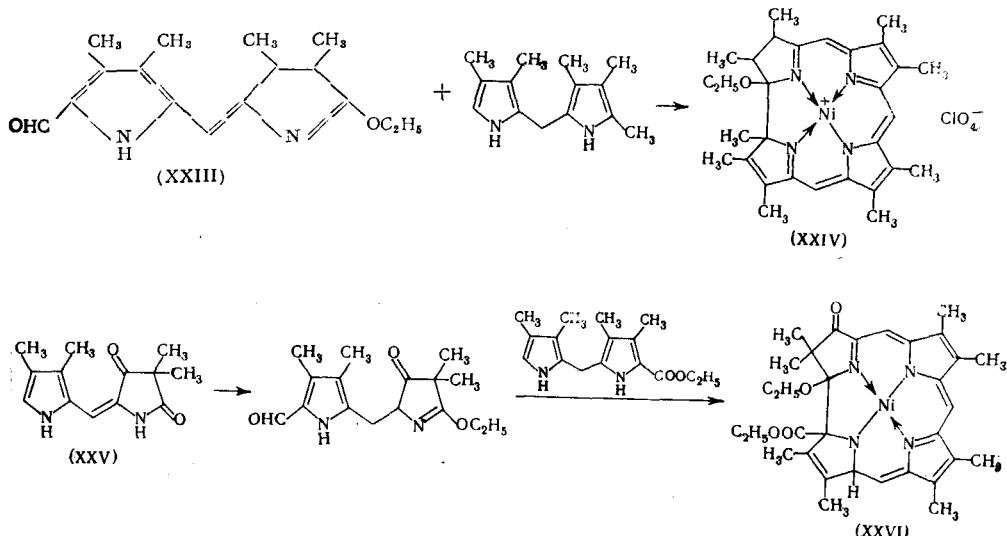
Были сделаны попытки активизировать реакцию циклизации 1-метил-19-бром-1,19-дидезоксибилидиенов, используя ацетат меди вместо ацетата никеля, однако единственным продуктом реакции явился медный комплекс порфирина. При циклизации 1-метил-19-бром-1,19-дидезоксибилидиенов в присутствии ацетата кобальта в различных растворителях были получены смеси продуктов. Эти результаты противоречат легкости, с которой были выделены Со-комплексы 1,19-дизамещенных тетрадегидрокорринов⁴⁷, и могут быть объяснены большой реакционной способностью Со-комплекса 1-метилтетрадегидрокоррина. Гидрирование²³ растворов, полученных после обработки 1-метил-19-бром-1,19-дидезоксибилидиенов ацетатом кобальта, над Ni-Ренея при 100° под давлением 100 atm приводит к Со-комплексу 1-метилкоррина.

Описана циклизация биладиенов⁵³, содержащих 19-алкокси-, а не 19-бромгруппу; однако использование таких соединений оказалось менее удобным. Циклизация дигидробромидов 1-метил-19-карбэтокси-1,19-дидезоксибилидиенов-*ac*⁴⁷ приводит к Ni-комплексам 1-метил-19-карбэтокситетрадегидрокорринов; эфирная группа может быть удалена гидролизом с последующим декарбоксилированием.

Модификацией биладиенового синтеза является циклизация некоторых восстановленных пиррольных производных⁵³. Конденсация имино-



эфира (XXIII), полученного при действии реагента Мейервейна^{54, 55} на соответствующий пирролидон, с 5-метилдипирролметаном приводит к линейному тетрапиррольному производному, которое без выделения циклизуют при аэрации в присутствии ацетата никеля, в комплекс (XXIV), содержащий девять двойных связей. При конденсации 3,3-диметилпирролида-2,4 с 2-формил-3,4-диметилпирролом образуется дипирролметен (XXV), который гидрируют, формилируют и переводят в иминоэфир. Конденсация последнего с 3,3',4,4'-тетраметил-5-карбэтоксидипирролметаном в присутствии ацетата никеля приводит к комплексу (XXVI), содержащему восемь двойных связей:



Б. Синтез корринов

Имеются три подхода к синтезу корринового цикла — центральной части витамина B₁₂. Джонсон²³, опираясь на биогенетическую схему образования коррина, использовал замыкание линейных тетрапиррольных систем с последующим восстановлением образующихся макроциклов — металлических комплексов тетрадегидрокорринов.

Эшемозер и сотр.⁵⁶ осуществили синтез коррина из соединений, имеющих ту же степень окисления, что и природные корриновые соединения, используя иминоэфиры в качестве электрофильных компонентов конденсации с образованием C—C-связей.

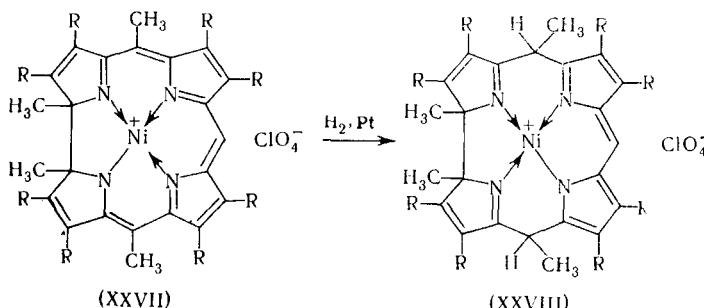
Оба эти метода не позволяют осуществить синтез коррина с определенным пространственным расположением β-заместителей, аналогичным их расположению в корриновом цикле витамина B₁₂, где имеется 9 асимметрических центров.

Вудвард⁵⁷ близок к осуществлению стереонаправленного синтеза корринового цикла.

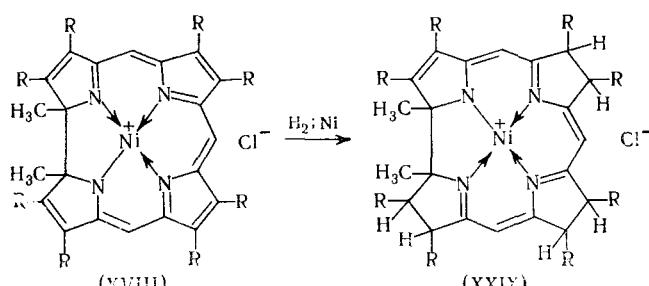
1. Синтез корринов,mono- и дидегидрокорринов восстановлением тетрадегидрокорринов

Одним из методов получения корринов является восстановление 1-метилтетрадегидрокорринов. В ходе изучения условий образования корринов был синтезирован ряд макроциклов, находящихся по степени окисления между корринами и тетрадегидрокорринами.

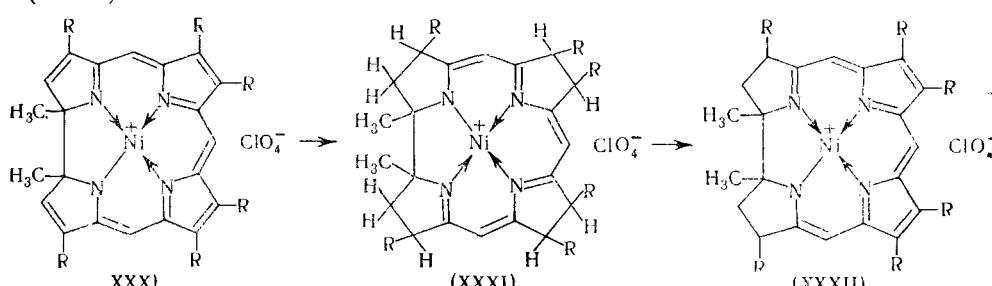
При гидрировании растворов коррола³⁵ в присутствии платины был выделен крайне неустойчивый неидентифицированный продукт, который быстро окислялся на воздухе, превращаясь в исходный коррол. При гидрировании Ni-комплекса 1,5,15,19-тетраметилтетрагидрокоррина (XXVII)⁴⁷ в присутствии платины происходит присоединение одного моля водорода и образуется аморфный, очень неустойчивый оранжевый перхлорат, УФ спектр которого напоминает спектр Ni-комплекса дипиррилметена; возможная структура продукта гидрирования — (XXVIII).



Восстановление солей никелевых и кобальтовых комплексов 1,19-диметилтетрагидрокорринов цинком в уксусной кислоте, боргидридом натрия в метаноле, а также гидрирование над платиной провести не удалось⁴⁷. Более удачным оказалось гидрирование хлорида и перхлората никелевого комплекса 1,19-диметилтетрагидрокоррина (XVIII) в присутствии Ni-Ренея при 100° и давлении 100 atm. В этих условиях образуется оранжево-желтая соль никелевого комплекса монодегидрокоррина (XXIX), содержащая 7 двойных связей. Она устойчива к окислению, не расщепляется при действии кислот и щелочей:

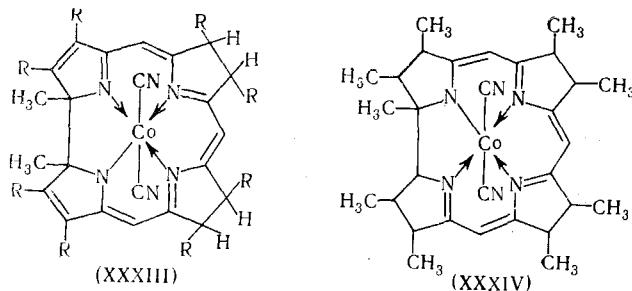


Во всех известных в настоящее время корринах⁵⁶ непосредственно связанные прирольные кольца не содержат β,β'-двойную связь. Так как β,β'-двойная связь кольца A в XXIX стерически защищена, изучено гидрирование перхлората никелевого комплекса 1,19-диметилтетрагидрокоррина (XXX) со свободными 2- и 18-положениями²³, в результате которого образуется соль никелевого комплекса 1,19-диметилкоррина (XXXI).



При нагревании **XXXI** со спиртовым едким кали на воздухе быстро образуется пурпурное вещество, УФ и видимый спектры которого аналогичны спектрам тетрадегидрокорринового комплекса, но с общим гипсохромным сдвигом; ПМР спектр соответствует 7,12-дидегидрокоррину (**XXXII**)⁵⁸. Аналогичное дегидрирование основаниями в присутствии кислорода было известно ранее⁵⁹.

Гидрирование перхлората кобальтового комплекса 1,19-диметилтетрадегидрокоррина (**XVIII**)⁴⁷ в присутствии Ni-Ренея при температуре 100° и давлении 100 атм приводит после обработки цианистым натрием к дидегидрокоррину (**XXXIII**), а гидрирование кобальтового комплекса 1-метилтетрадегидрокоррина типа **XXI**²³ в тех же условиях — к 1-метилкоррину (**XXXIV**), выделенному в виде цианида. Это аморфный продукт (по-видимому, смесь стереоизомеров), его видимый спектр совмещается со спектром дицианкобаламина, ПМР спектр указывает на наличие трех мезо-протонов и отсутствие олефиновых заместителей:



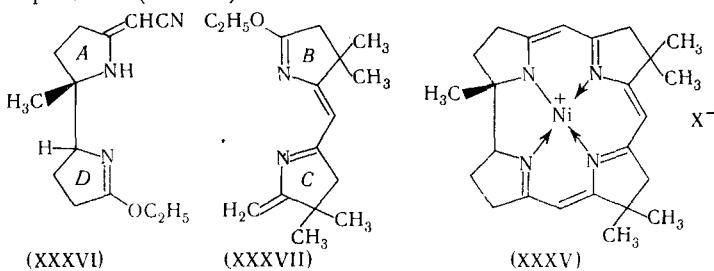
При частичном гидрировании замещенных корринов и тетрадегидрокорринов возникают асимметрические атомы углерода, при этом продуктами реакции являются смеси стереоизомеров. Таким образом, восстановление тетрадегидрокорринов не может служить методом синтеза корриновых систем, аналогичных природным корринам, и этим методом нельзя получить соединений с пространственно заданным расположением β-заместителей.

2. Синтез корринов через иминоэфиры

Впервые коррин, содержащий некоторые β-метильные заместители, был синтезирован Эшемозером с сотр. в 1964 г.⁵⁶. В этом синтезе были использованы иминоэфиры⁶⁰ в качестве электрофильных компонентов конденсации при создании азот-углеродной сопряженной цепи корринового хромофора^{61, 62}.

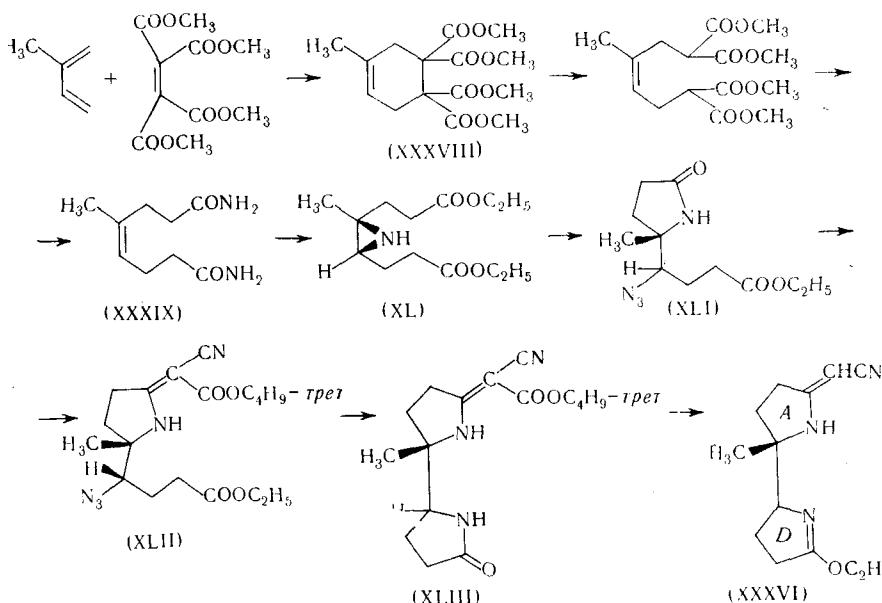
Осуществление этих реакций оказалось возможным благодаря применению реагента Меервейна — тетрафторбората триэтилоксияния⁵⁵.

Синтез корринового макроцикла (**XXXV**) состоит из трех основных этапов: получение системы колец *A*—*D* (**XXXVI**), получение системы колец *B*—*C* (**XXXVII**) и, наконец, конденсация обеих систем с замыканием в макроцикл (**XXXV**)⁶²:

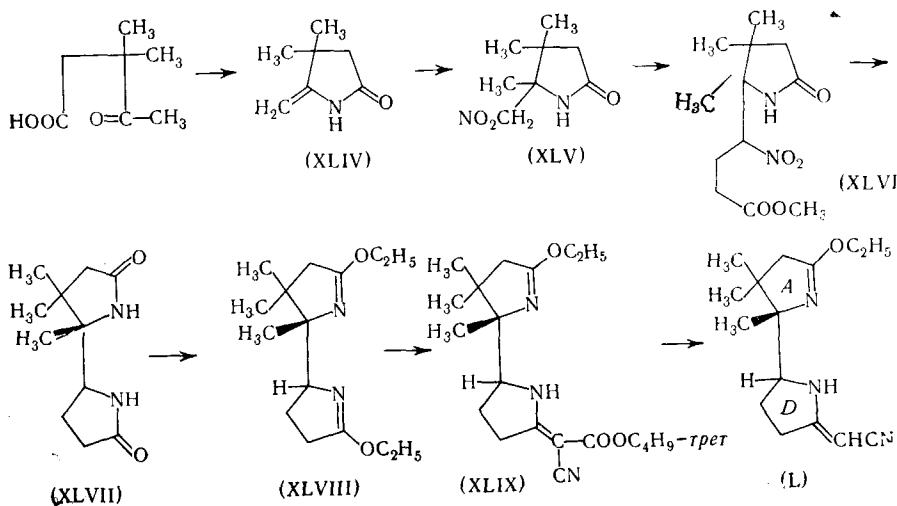


При синтезе системы колец *A—D* (XXXVI) исходным является тетраэфир (XXXVIII), который получают по реакции Дильса—Альдера (см. схему 1).

Схема 1

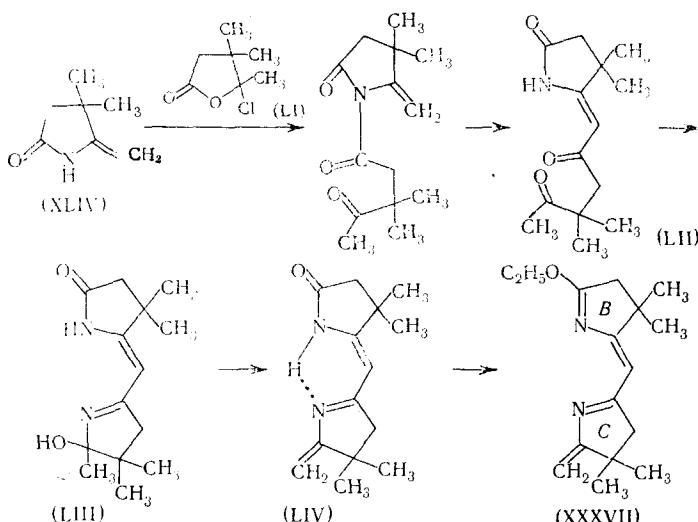


Раскрытие цикла (XXXVIII) приводит к алифатическому тетраэфиру, который при действии натрия в жидком аммиаке превращается в кристаллический диамид (XXXIX). Стереоспецифическое иминирование двойной связи XXXIX с последующим гидролизом приводит к производному азиридина *цис*-конфигурации (XL). При действии азид-иона в молекулу вводят второй атом азота. При этом происходит раскрытие азиридинового цикла и образование кольца бутиrolактама (XLI). Конденсация последнего с бутиловым эфиром циануксусной кислоты приводит к эфиру (XLII). При селективном каталитическом гидрировании азидогруппы XLII образуется бициклический монолактам (XLIII). Отщепление бутилэфирной группировки при действии безводной трифтормуксусной кислоты и алкилирование лактамной группы избытком тетрафторбората триэтилоксония приводит к системе колец *A—D* (XXXVI).

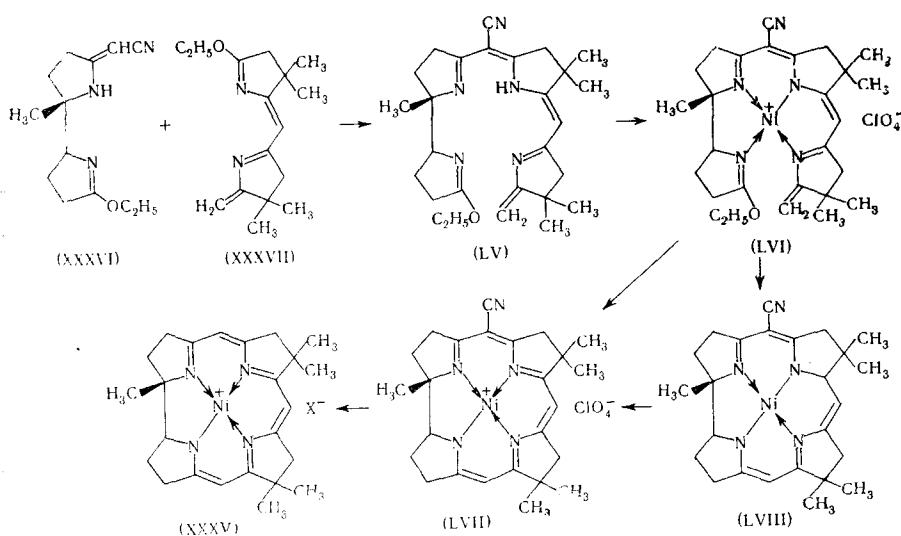


Как исходное вещество при синтезе системы колец *A—D* использован циклический енамид (**XLIV**). При нуклеофильном присоединении нитрометана в присутствии *трет.*-бутилата калия к **XLIV** образуется нитро-производное (**XLV**). Присоединение по Михаэлю к **XLV** метилакрилата приводит к смеси диастереоизомеров (**XLVI**), которая при восстановлении в присутствии Ni-Ренея превращается в смесь диастереоизомерных дилактамов (**XLVII**); последние легко разделяются вследствие их различной растворимости. Дилактам (**XLVII**) переводят^{54, 61} в димино-эфир (**XLVIII**), который при действии бутилового эфира цианускусной кислоты дает (**XLIX**); превращение лишь одной иминогруппы (**XLIX**) обусловлено стерическими причинами; **XLIX** переводят в **L**.

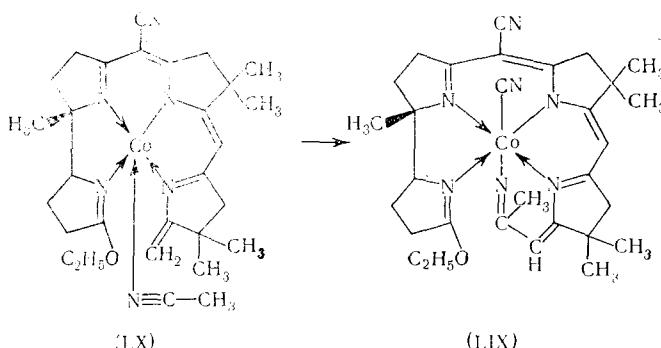
При синтезе системы колец *B—C* исходным веществом также является **XLIV**. N-Ацилирование калиевой соли этого енамида псевдохлорангидридом (**LI**) с последующей фотоиндуцируемой перегруппировкой приводит к **LII**. Замена карбонильного атома кислорода в **LII** на атом азота удается при действии аммиака в метаноле; при этом образуется **LIII**, третичная гидроксильная группа которого легко отщепляется с образованием **LIV**. Внутримолекулярная водородная связь в **LIV** способствует тому, что действие тетрафторбората триэтилоксания на него ведет единственно к O-алкилированию и образованию **XXXVII**.



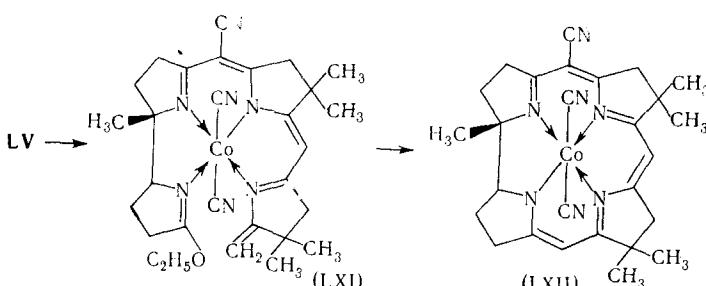
Главная проблема синтеза — соединение обеих корриновых половин: систем колец *A—D* (**XXXVI**) и *B—C* (**XXXVII**)⁵⁶. Для ее решения была осуществлена специфическая C→C-конденсация β-иминокротоно-нитрильной группировки (**XXXVI**) с иминоэфирной группой (**XXXVII**), приводящая к соединению (**LV**), выделенному в виде натриевой соли. При взаимодействии этой соли с перхлоратом никеля в ацетонитриле образуется планарный комплекс (**VI**), где пространственно фиксированы иминоэфир и экзоциклическая метиленовая группа, т. е. созданы геометрические предпосылки для замыкания макроцикла. При действии на **VI** *трет.*-бутилата калия и последующей обработке хлорной или соляной кислотой образуется **VII**. Если при циклизации избегать кислой среды, выделяется нейтральный депротонированный корриновый комплекс (**VIII**), который при протонировании кислотами переходит в **VII**. Гидролиз **VII** в кислой среде приводит к удалению нитрильной группы и образованию **XXXV**.



При синтезе Со-комплекса коррина в присутствии ацетонитрила было получено **LIX**, названное «псевдокоррин»⁶³. Вначале, по-видимому, образуется комплекс ацетонитрила с атомом кобальта (**LX**), при этом ацетонитрил становится активированным и выполняет роль иминоэфирной группы кольца *A*, атакуя экзоциклическую метиленовую группу.



В отсутствие ацетонитрила реакция натриевой соли (**LV**) с перхлоратом кобальта, после обработки циан-ионами и аэрации, приводит к нейтральному комплексу (**LXI**), который при действии *трет*-бутилата калия циклизуется в дицианид (**LXII**)⁶⁴.

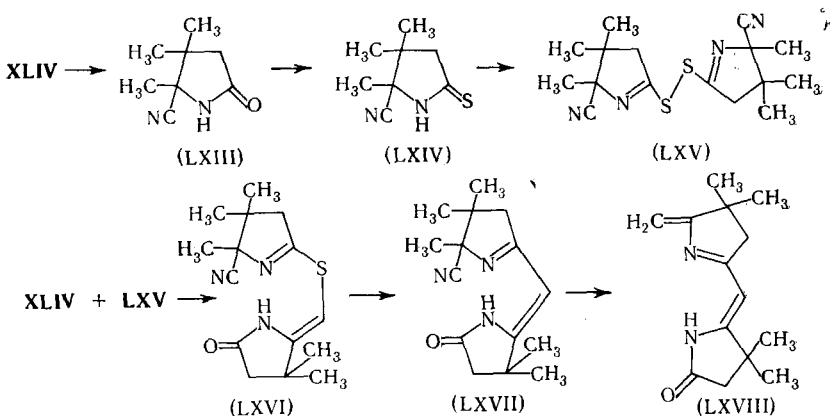


Аналогичная конденсация **L** с **XXXVII** приводит к дицианиду Со-комплекса 1,2,2,7,7,12,12-гептаметилкоррина⁶⁵.

3. Синтез корринов путем введения мостикового атома серы

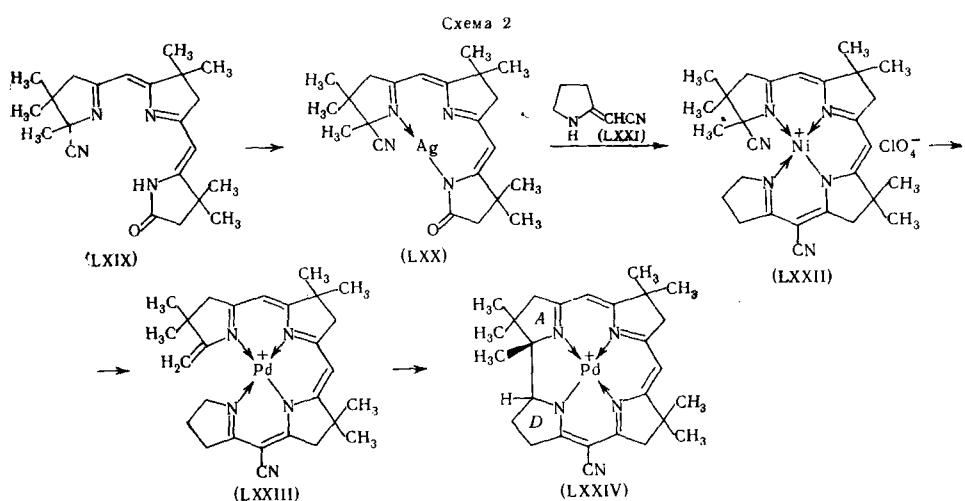
Эшемозер с сотр.⁶⁶ синтезировал коррин и другим путем, основанным на построении корринового цикла из моноциклических енаминов и енамидов при введении мостикового атома серы; при этом заключительной стадией является предложенная ранее Джонсоном³⁷ фотоиндуцированная циклоизомеризация металлических комплексов тетрациклической системы и образование связи между кольцами *A* и *D*.

Перед введением енамида (XLIV) в конденсацию защищают активную C=C-связь, переводя XLIV в цианлактам (LXIII), который при реакции с P₂S₅ превращается в тиолактам (LXIV). Окислительное образование сульфидного мостика между тиолактамом (LXIV) и енамидом (XLIV) происходит при действии перекиси бензоила; при этом промежуточно образуется димиодилдисульфид (LXV), который при кислом катализе вступает в реакцию электрофильного замещения с CH₂-группой енамида (XLIV) с образованием соединения (LXVI). Так как енамид (XLIV) инертен к перекиси бензоила, то получение соединения (LXVI) удается в одну стадию.



Нагревание LXVI с трифенилfosфином приводит к соединению (LXVII), которое после отщепления CN-группы превращается в бициклический лактам (LXVIII). Повторение процесса позволяет присоединить к лактаму (LXVIII) еще молекулу XLIV и получить трициклический лактам (LXIX). Для введения четвертого кольца получают серебряный комплекс (LXX), в котором два атома азота защищены связями с серебром. Реакция комплекса (LXX) с тетрафторборатом триэтилоксония и последующая конденсация с пирролидином (LXXI) приводят к тетрациклическому соединению, которое выделяют в виде перхлората никелевого комплекса (LXXII); последний при действии ацетата палладия в присутствии KCN превращают в палладиевый комплекс и после удаления защитной CN-группы получают LXXIII, который при облучении УФ или солнечным светом количественно циклизуется с образованием палладиевого комплекса 15-циан-1,2,2,7,7,12,12-гептаметилкоррина (LXXIV) (см. схему 2).

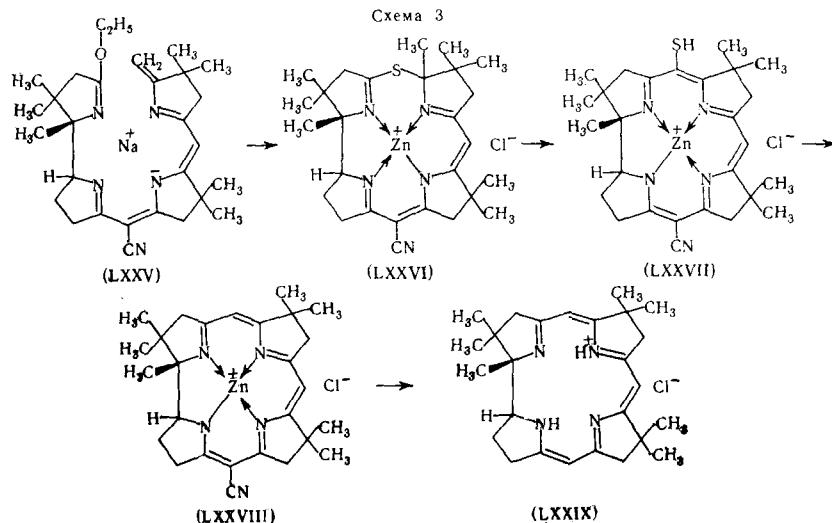
Строение LXXIV установлено на основании ИК, УФ, ЯМР и масс-спектров, а также встречным синтезом из L (система колец A—D) и LXVIII (система колец B—C). Фотоциклизацию никелевого комплекса (LXXII) осуществить не удалось, вероятно, Pd^{II}-ион имеет большую тенденцию к планарной координации.



Из фотосинтезирующих бактерий *Chromatium strain D.* выделена корриновая система, не содержащая кобальта⁶⁷; это дало толчок к синтезу подобных соединений. В основу синтеза положен принцип построения аминогидрокорриновой системы с промежуточным введением мостикового атома серы⁶⁸.

В отличие от иминоэфирного метода построения корриновой системы, при наличии мостикового атома серы не требуется фиксирования системы лигандов в жесткий металлический комплекс; оказывается возможным использовать лабильный цинковый комплекс, из которого ион цинка может быть легко удален в кислой среде.

Тетрациклическое соединение (LXXV)⁶⁵ при действии сероводорода в кислой среде превращается в производное тиолактама, которое выделяют в виде цинкового комплекса (LXXVI); последний без выделения промежуточных продуктов переводят в комплекс (LXXVII) при помощи следующих реакций: а) окисление перекисью бензоила в присутствии трифтормукусной кислоты, б) нагревание с трифтормукусной кислотой в присутствии этилендиаминотетрауксусной кислоты, в) обработка



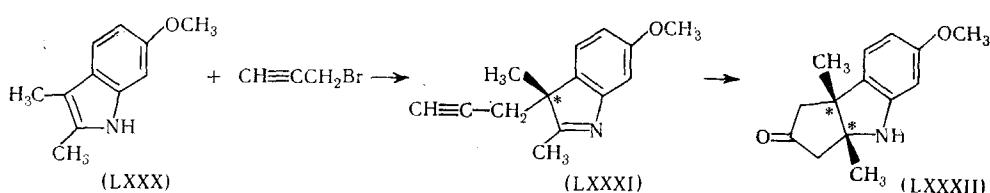
перхлоратом цинка. По-видимому, трифтторуксусная кислота превращает **LXXVI** в открытый тиолактам, который окисляется перекисью бензоила, при этом атом серы переходит к метиленовой группе кольца *B*; нагревание в присутствии этилендиаминотетрауксусной кислоты вызывает образование корринового хромофора, причем вначале, вероятно, происходит промежуточное декомплексообразование системы лигандов (схема 3).

Комплекс (**LXXVII**) при действии трифенилfosфина гладко превращается в **LXXVIII**, который при обработке трифтторуксусной кислотой переходит в хлоридрат корринового основания (**LXXIX**)⁶⁸.

4. Исследования по стереонаправленному синтезу корринового цикла кобиевой кислоты

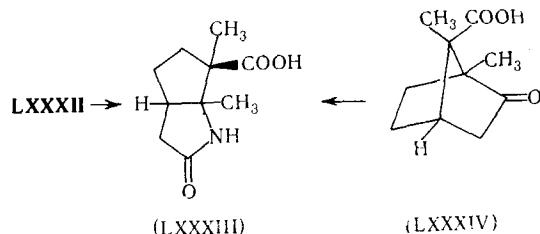
Корриновый цикл витамина B_{12} содержит девять асимметрических центров, шесть из которых находятся в системе колец *A*—*D*. Для осуществления синтеза корринового цикла витамина B_{12} со всеми заместителями в правильной абсолютной ориентации Вудвардом и Эшемзером с сотр. были получены соединения, представляющие собой кольца *B*, *C* и систему колец *A*—*D* в оптически активной форме и соответствующей специфической абсолютной конфигурации⁵⁷.

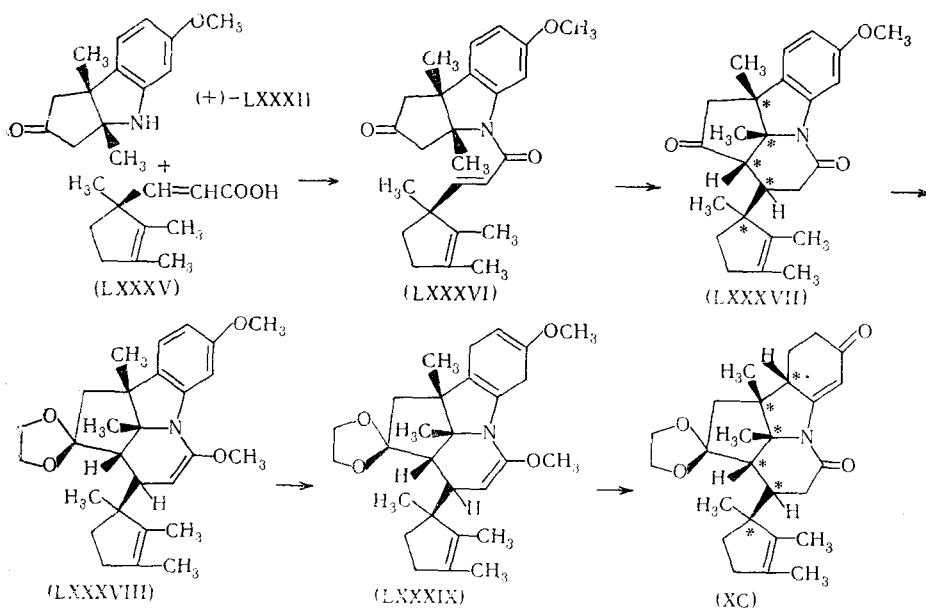
Кольца *A*—*D* получают исходя из метоксидиметилиндола (**LXXX**)⁶⁹. Первый асимметрический центр создается при реакции магниевого производного индола (**LXXX**) с пропаргилбромидом. Пропаргилиндоленин (**LXXXI**) при действии фтористого бора и окси ртути в метаноле циклизуется стереоспецифическим образом, давая трициклический кетон (**LXXXII**); при этом создается второй асимметрический центр.



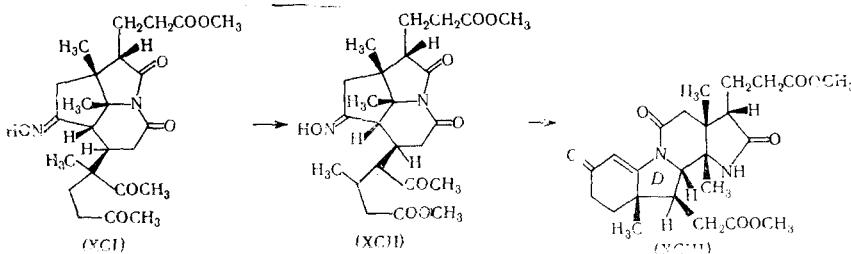
Трициклический кетон (**LXXXII**) был разделен на оптические изомеры при кристаллизации диастереоизомерных мочевин, образующихся при реакции рацемического **LXXXII** с оптически активным α -фенилэтилизоцианатом.

Абсолютные конфигурации⁵⁷ трициклических кетонов (**LXXXII**) были установлены при превращении левовращающего **LXXXII** в кислоту бициклического лактама (**LXXXIII**), которая была получена из кето-кислоты (**LXXXIV**), абсолютная конфигурация которой известна.

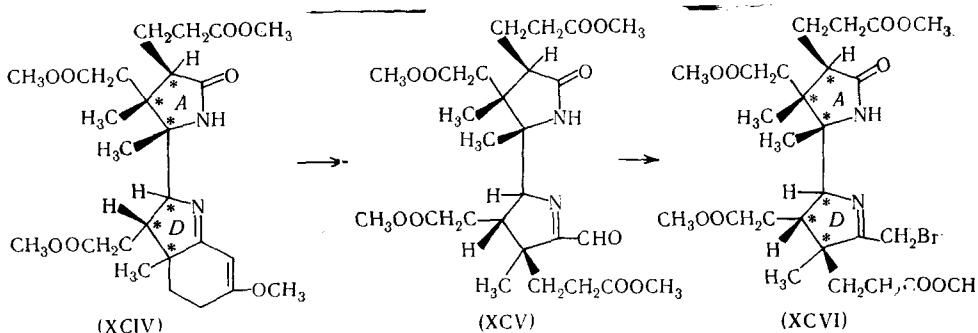




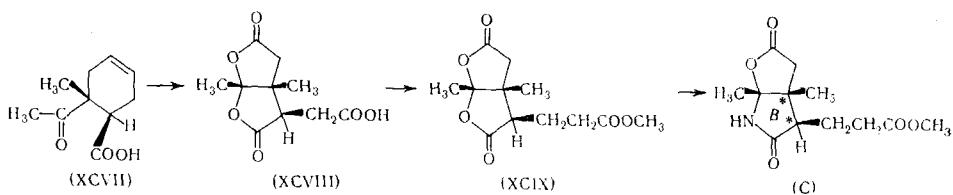
При конденсации правовращающего трициклического кетона (LXXXII) с левовращающей кислотой (LXXXV) образуется амид (LXXXVI), который при обработке *трет.*-бутилатом калия дает пентациклический лактам (LXXXVII), содержащий два новых асимметрических центра. Для защиты активных кетонной и амидной групп LXXXVII переводят в кеталь метоксиенамина (LXXXVIII), который при действии лития в жидком аммиаке превращается в дигидропроизводное (LXXXIX). Кислая обработка LXXXIX приводит к пентацикленону (XC), при этом образуется шестой, последний асимметрический центр, необходимый для построения колец *A* — *D*. Для введения в молекулу пентацикленона (XC) второго атома азота снимают кетальную защиту и получают оксим, который при обработке озоном, а затем HIO_3 и диазометаном превращают в соединение (XCI). Это вещество переводят в кетоэфир (XCII). Бекмановская перегруппировка последнего приводит к соединению (XCIII), которое содержит два пятичлененных азотистых цикла, представляющих кольца *A* и *D*.



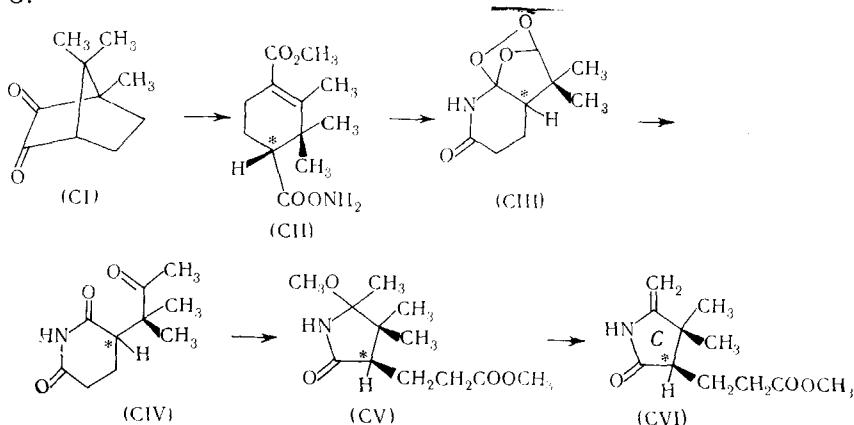
После нагревания XCIII с избытком основания, подкисления и обработки диазометаном получают изомер, отличающийся от XCIII ориентацией пропионовой цепи. Обработка этого изомера метанольным раствором хлористого водорода приводит к соединению (XCIV), которое при озонировании, последующем подкислении и обработке диметилсульфидом дает альдегид (XCV). Последний превращают в бромид (XCVI), который является левой половиной молекулы витамина B_{12} .



Синтез кольца *B* начинают конденсацией β -метил- β -ацетилакриловой кислоты с бутадиеном, приводящей к циклогексенкарбоновой кислоте (ХCVII), которая была разделена на оптические изомеры кристаллизацией ее солей с оптически активным α -фенилэтиламином. При окислении правовращающей кислоты (ХCVII) была получена дилактоновая кислота. (ХCVIII). Удлинение ацетатной цепи приводит к кислоте (ХCIX), которая после обработки аммиаком превращается в лактам (С), т. е. в кольцо *B*. Абсолютная конфигурация С установлена превращением его в сукцинимид, продукт озонирования гептаметилкобираната.

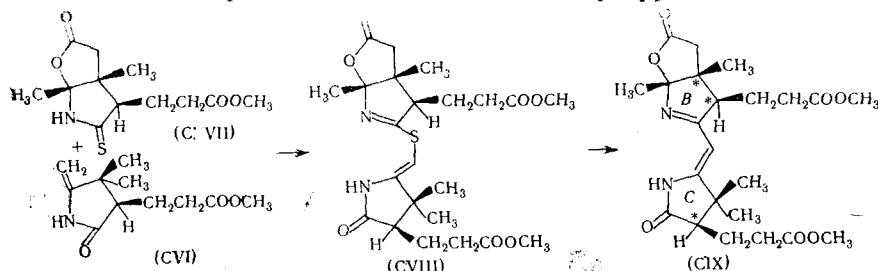


Синтез кольца С осуществлен исходя из правовращающего камфер-хинона (CI), который рядом реакций превращают в амид (CII), при этом образуется асимметрический центр требуемой абсолютной конфигурации. Обработка этого амида озоном приводит после ряда превращений к озониду (CIII), который при восстановлении переходит в соединение (CIV), а последнее в кислой среде дает CV. Наконец, пиролиз CV приводит к лактаму (CVI), который представляет собой кольцо С.

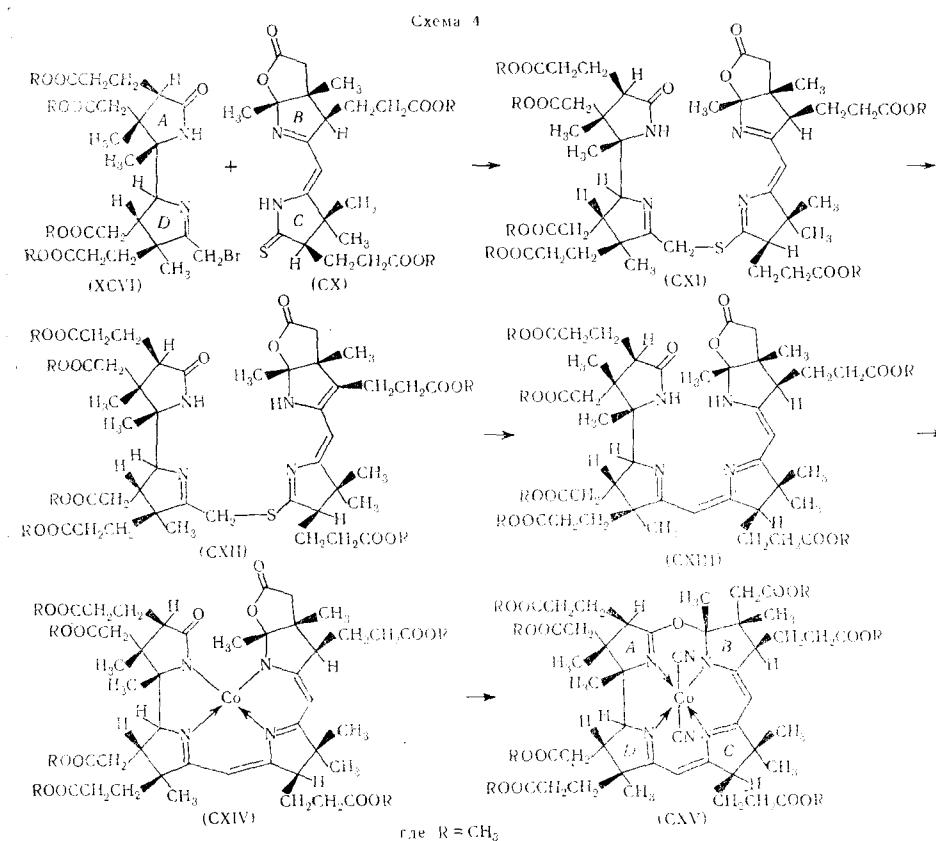


Соединение колец B и C осуществляют путем введения мостикового атома серы 66 (см. стр. 2032). Предварительно лактам (C) (кольцо B)

превращают в тиолактам (CVII). Обработка **CVI** и енамида (CVI, кольцо *C*) перекисью бензоила приводит к образованию *S*-мостикового производного (CVIII), которое при нагревании с $(C_2H_5O)_3P$ превращается в соединение (CIX), являющееся системой колец *B* — *C* со всеми заместителями в правильной абсолютной конфигурации.



Для осуществления конденсации в коррин соединение (CIX) превращают в тиолактам (CX), который в присутствии *трет*.-бутилата калия соединяется с бромидом (XCVI), при этом образуется очень лабильный тиоэфир (CXI). При действии окиси алюминия CXI превращается в изомер (CXII), который при обработке трифенилфосфином десульфируется, давая CXIII. Реакция CXIII с перхлоратом кобальта в ацетонитриле в присутствии дизопропилэтиламина приводит к кобальтовому производному (CXIV). Однако при обработке CXIV тетрафторборатом триэтилоксония вместо ожидаемого коррина был получен циклический эфир (CXV) (см. схему 4).



Не возникает сомнений, что в ближайшее время кобировая кислота будет синтезирована.

III. СВОЙСТВА ҚОРРИНОВЫХ СИСТЕМ

Химические и физические свойства синтетических корринов, тетрагидрокорринов и корролов мало изучены *. Корриновые соединения, как основания, так и металлические комплексы, представляют собой кристаллические, интенсивно окрашенные высокоплавкие вещества. Они плохо растворимы в воде и органических растворителях, хорошо растворимы в хлороформе.

Корриновый цикл, не содержащий металла, является основанием умеренной силы⁶⁸: $pK 8,6$ (диметилцеллозольв — вода, 4:1).

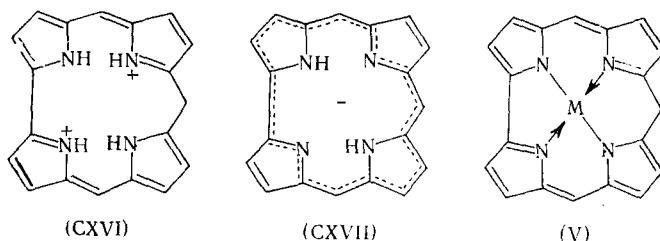
A. Химические свойства

1. Образование и свойства металлических комплексов

Свободные корриновые системы — корролы и коррины — легко образуют металлические комплексы. Коррол (IV)³⁵ при действии концентрированной серной или трифтормукусной кислоты переходит в неароматический дикатион (C XVI), который при подщелачивании снова дает исходный коррол.

Добавление разбавленной щелочи к растворам корроля приводит к образованию устойчивого ароматического аниона (C_{VII}).

При обработке коррола растворами солей никеля или кобальта в присутствии аммиака образуются соответствующие металлические комплексы (V), в основе которых лежит неароматическое основание, соответствующее дикатиону (XVI).



Гидрохлорид коррина (LXXIX) при взаимодействии с избытком $\text{Co}[(\text{CH}_3)_2 \text{NCHO}]_6 [\text{ClO}_4]_2$ в ацетонитриле после окисления воздухом и обработки циан-ионами переходит в дицианид кобальтового комплекса 1,2,2,7,7,12,12-гептаметил-15-цианкоррина⁶⁸.

Кобальтовые и никелевые комплексы корринов и 1,19-диметилтетрадегидрокоррины очень устойчивы; атом металла невозможно удалить при обработке сильными кислотами и щелочами^{21, 47, 56}. В этом отношении указанные комплексы похожи на природный цианкобаламин².

Корриновые системы — прочные образования. Известны лишь два случая разрыва тетрациклического макроцикла: превращение 1,19-диалкилтетрагидрокорринов при нагревании в орто-дихлорбензole в порфирины^{23, 51} и окисление никелевого комплекса 1-метилтетрагидрокоррина при хроматографировании на окиси алюминия в лактам (XXII)⁵¹.

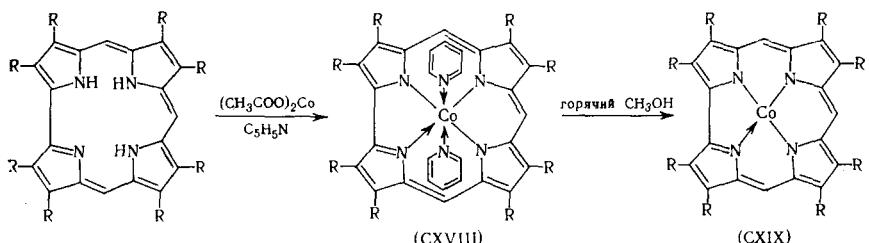
* В настоящем обзоре рассматриваются лишь свойства синтетических корриновых систем. Химическим и физическим свойствам кобаламинов посвящены другие обзоры^{2, 17}.

Механизм окисления не установлен, возможно, вначале образуется 1-метил-19-оксипроизводное, которое затем переходит в лактам.

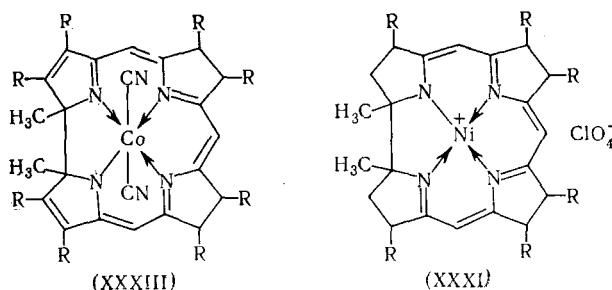
В отличие от кобальтовых и никелевых комплексов, цинковый комплекс коррина⁶⁸ очень лабилен и выделяет металл в кислой среде при комнатной температуре, давая хлоргидрат свободного основания.

Никелевые, кобальтовые и медные комплексы корролов относительно устойчивы³⁵. Их растворы имеют зеленую окраску, при прибавлении щелочи цвет становится красным, а в УФ спектрах появляется полоса Соре, что указывает на образование ароматической системы.

Способность атома кобальта образовывать октаэдрические комплексы обуславливает высокую реакционную способность кобальтовых комплексов корриновых систем. Обработка коррола ацетатом кобальта в пиридине³⁶ приводит к образованию дипиридинового комплекса (CXVIII), который при действии горячего метанола переходит в комплекс (CXIX).



Обработка кобальтовых комплексов корринов⁶⁴ и 1,19-диметилтетрадегидрокорринов⁴⁷ циан-ионами приводит к соответствующим дицианидам. Восстановление дицианида (XXXII) боргидридом натрия с последующей обработкой иодистым метилом вызывает спектральные изменения, соответствующие образованию производного, содержащего связь кобальт-метил. Это соединение легко подвергается фотолизу и после обработки цианистым натрием превращается в исходный комплекс (XXXII):



В отношении никелевого комплекса (XXXI) известна реакция его с иодистым метилом в щелочной среде⁶³, однако строение образующегося продукта установлено не было.

2. Дейтерообмен

Изучено дейтерирование всех видов корриноидных систем — коррола³⁵, никелевого комплекса 1-метилтетрадегидрокоррина⁵¹, а также никелевого и кобальтового комплексов корринов⁷⁰.

Корролы в трифтормдейтероуксусной кислоте быстро обменивают все три мезо-протона на дейтерий³⁵, в противоположность порфиринам⁷¹, у

которых в аналогичных условиях не происходит обмен в мезо-положениях.

У никелевого комплекса 1-метилтетрадегидрокоррина в кислой среде также происходит обмен всех мезо-протонов. Найдено, что в $0,25\text{ M}$ растворе комплекса в трифтордайтероуксусной кислоте при 35° период полуобмена протона в положении 10 равен 15 мин., а в положениях 5 и 15—11 мин.⁵¹.

При дейтерировании дицианида кобальтового комплекса коррина⁷⁰ в кислой среде ($\text{pD } 2$; 5 дней) также происходит обмен всех трех винильных мезо-протонов, при этом аллильные протоны не обмениваются. Сокращение времени дейтерирования до 24 часов ведет к частичному дейтерообмену, преимущественно в положение 15.

Катализируемое основаниями дейтерирование кобальтового и никелевого комплексов корринов⁷⁰ протекает селективно в положении 8, т. е. имеет место обмен лишь в аллильной метиленовой группе кольца *B*. Дейтерирование дицианида кобальтового комплекса коррина при действии *трет.*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OD}$ — D_2O (1 : 1)— NaOD — KCN (концентрация комплекса $0,071$ моль/л, $\text{pD } 12$, 7 час, 31°) является реакцией первого порядка относительно коррина, время полуобмена 99 ± 5 мин. Обмен протонов в положении 8 никелевого комплекса коррина происходит даже в присутствии слабого основания (пиридин— D_2O , 1:1, 15 час.)

3. Некоторые реакции корриновых циклов

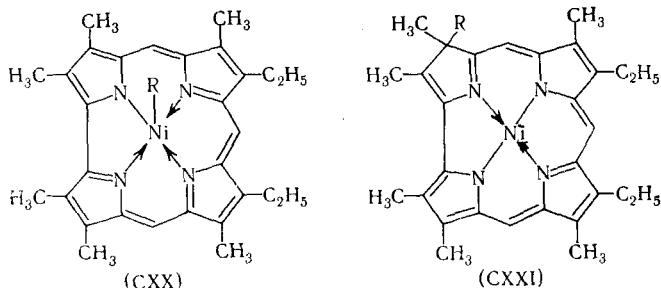
Электрофильное замещение в ряду корриновых систем изучено лишь на примере цианирования никелевых и кобальтовых комплексов корринов⁷⁰ и алкилирования никелевых комплексов корролов⁷² и 1-метилтетрадегидрокорринов⁷³.

Реакция дицианида кобальтового комплекса коррина с тремя эквивалентами хлорсульфонилизоцианата с последующей обработкой диметилформамидом приводит к 15-цианпроизводному. Цианирование никелевых комплексов коррина и 8,8-дийтерокоррина⁷⁰ также протекает в положение 15.

Алкилирование никелевых и кобальтовых комплексов 1-метилтетрадегидрокорринов⁷³ галоидными алкилами протекает в положение 19, в результате чего образуются соли комплексов 1,19-диалкилтетрадегидрокорринов^{23, 51, 73}. Таким путем были введены в положение 19 метильный, этильный, *n*-пропильный, аллильный и бензильный радикалы.

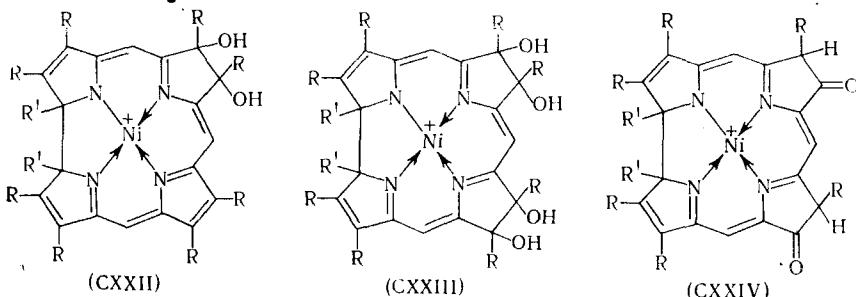
Метилирование коррола³⁵ при действии иодистого метила приводит к образованию смеси двух N-метилпроизводных.

Алкилирование никелевых комплексов коррола⁷² протекает по атому никеля с образованием $\text{Ni}-\text{C}$ -связи, в результате чего получаются Ni -алкилпроизводные (CXX). Нагревание CXX в хлорбензоле в атмосфере азота приводит к образованию смеси продуктов, содержащей никелевый комплекс 3,3-диалкилкоррола (CXXI):

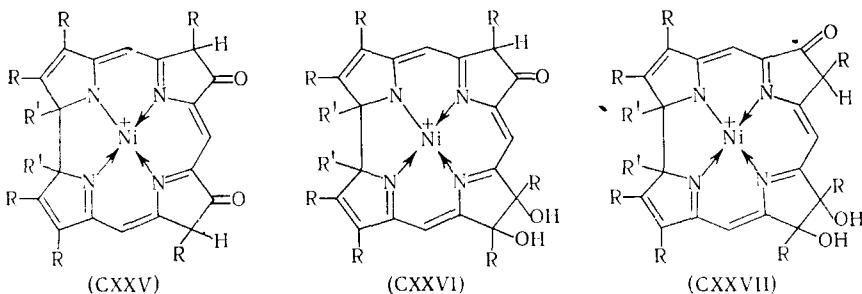


При использовании в качестве алкилирующего агента бромистого аллила⁷² сразу выделяют никелевый комплекс гем-аллилметилкорола (**CXXI**, R=CH₂CH=CH₂), который, возможно, является продуктом перегруппировки Ni-аллилпроизводного.

Изучено окисление никелевых комплексов тетрадегидрокорринов тетраокисью осмия^{74, 75}, приводящее к смеси 7,8-диокситридегидрокорринов (**CXXII**) и 7,8,12,13-тетраоксидегидрокорринов (**CXXIII**):



В случае тетрадегидрокоррина со свободными положениями 2 и 18 образуются кроме **CXXII** и **CXXIII**, 2,3,7,8,12,13-гексаоксидегидрокоррин и 2,3,7,8,12,13,17,18-октаоксикоррин. Пинаколиновая перегруппировка **CXXIII** приводит к смеси дикетонов (**CXXIV**) и (**CXXV**):

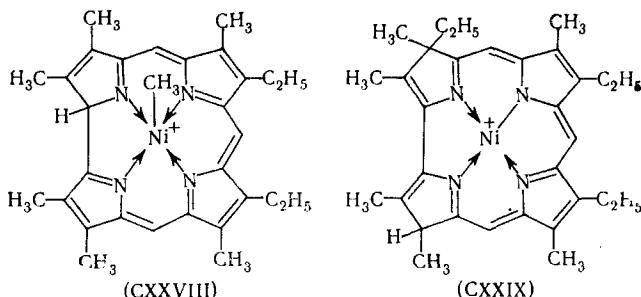


В случае **CXXII** при пинаколиновой перегруппировке образуется смесь монокетонов, которые после обработки OsO₄ превращаются в диоксикетоны (**CXXVI**) и (**CXXVII**), причем **CXXVI** образуется в большем количестве. Структуры (**CXXVI**) и (**CXXVII**) подтверждены результатами их пинаколиновой перегруппировки: **CXXVI** дает смесь **CXXIV** и **CXXV**, а в случае **CXXVII** был выделен лишь **CXXIV**.

Кислоты оказывают различное действие на свободные основания корролов и корринов и их металлические комплексы. Обработка коррола разбавленным раствором бромистого водорода в ацетоне приводит к образованию моногидробромида^{34, 35}, в противоположность порфирина, которые в сходных условиях дают дигидробромиды. Аналогично, свободный коррин выделяют в виде его монохлоргидрата⁶⁸.

Что касается металлических комплексов, то при обработке Ni-комплекса 1-метилтетрадегидрокоррина сильными кислотами, например хлорной, происходит присоединение протона в положение 19 и образование соли никелевого комплекса тетрадегидрокоррина^{23, 51}. Депротонированный комплекс коррина (**LVIII**) при действии соляной или хлорной кислот переходит в обычный корриновый комплекс⁶⁵. Протонирование Ni-метилпроизводного коррола (**CXX**) трифторуксусной кислотой протекает в положение 19 с образованием комплекса (**CXXVIII**), который при дей-

ствии основания переходит в исходный комплекс (CXX). При обработке никелевого комплекса гем-диалкилкоррола (CXXI) трифторуксусной кислотой происходит присоединение протона в положение 17 и образование комплекса (CXXIX)⁷²:

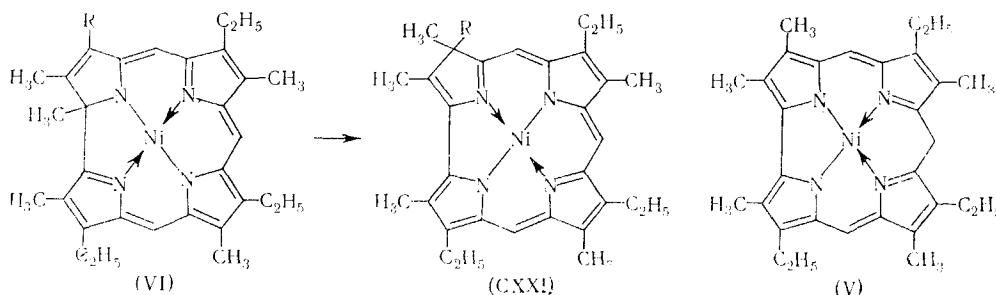


В то время как алкилирование 1-метилтетрадегидрокорринов приводит к 1,19-диалкилпроизводным, имеются реакции, превращающие 1,19-дизамещенные тетрадегидрокоррины в корролы и 1-метилтетрадегидрокоррины. При обработке перхлората кобальтового комплекса 1,19-диэтоксикарбонилтетрадегидрокоррина метанольным раствором едкого натра при 20° происходит омыление и декарбоксилирование обеих карбетоксильных групп с образованием кобальтового комплекса коррола. Аналогично, нитрат никлевого комплекса 1-метил-19-карбетокситетрадегидрокоррина легко превращается в никелевый комплекс 1-метилтетрадегидрокоррина⁵¹.

В отличие от легкости омыления и декарбоксилирования 1- и 19-карбетоксигрупп тетрадегидрокорринов, гидролиз 5-циангруппы комплексов корринов^{56, 64} с последующим декарбоксилированием образующейся карбоновой кислоты осуществляется лишь при многочасовом нагревании в кислой среде.

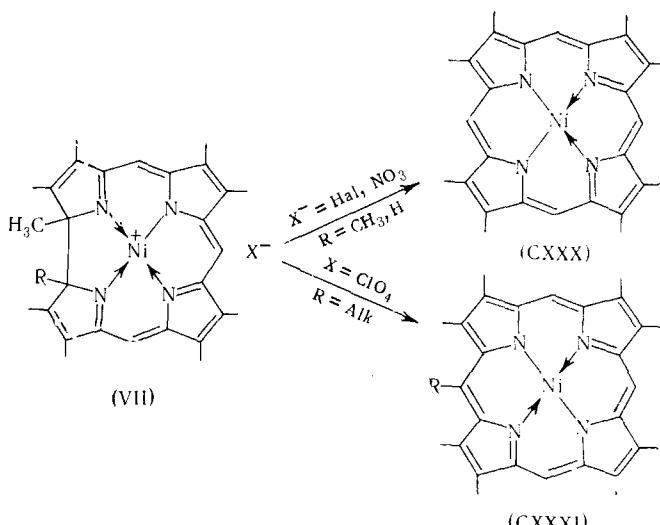
4. Перегруппировки металлических комплексов тетрадегидрокорринов

Интересной реакцией никелевых комплексов тетрадегидрокорринов является их термическая перегруппировка без расширения макроцикла. Никелевые комплексы 1-метилтетрадегидрокорринов (VI), имеющие со-пряженную систему двойных связей, блокированную в положении 1 метильной ангуллярной группой, при кипячении в *o*-дихлорбензole переходят в никелевые комплексы 3,3-диалкилкоррола (CXXI)^{73, 76}. Миграцию ангуллярной метильной группы из положения 1 в 3 можно рассматривать как сигматропный сдвиг⁷⁷:



Термическая перегруппировка VI при $R=H$ приводит к Ni-комплексу коррола типа V, при этом в качестве побочного продукта образуется ациклический лактам (XXII). Другим примером подобной перегруппировки является образование (CXXI, $R=CO_2C_2H_5$)⁷⁶ при нагревании хлорида Ni-комплекса 1,19-дикарбэтоокситетрадегидрокоррина в хлорбензоле, при этом происходит отщепление одной карбэтосильной группы.

Соли никелевых комплексов 1-метил-19-алкилтетрадегидрокорринов типа VII претерпевают термическую коррин-порфиновую перегруппировку⁷⁸ с расширением макроцикла, приводящую к образованию никелевых комплексов незамещенных (CXXX) или мезо-замещенных порфиринов (CXXXI):

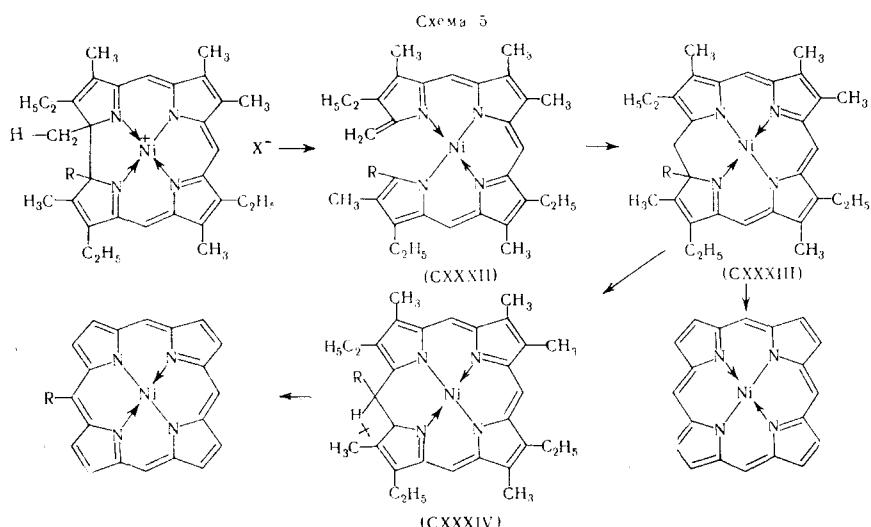


Образование никелевых комплексов незамещенных порфиринов происходит с отщеплением алкильной группы при перегруппировке галогенидов или нитратов никелевых комплексов 1-метил-19-алкилтетрадегидрокорринов. В случае солей никелевых комплексов 1,19-диметил- и 1-метилтетрадегидрокорринов при любом анионе происходит образование никелевых комплексов незамещенных порфиринов, в то время как нейтральный никелевый комплекс 1-метилтетрадегидрокоррина перегруппировывается в 3,3-диалкилкоррол. Это различие в характере термической перегруппировки вызвано наличием положительного заряда в макроцикле солей (VII).

В случае перхлоратов образуются главным образом мезо-алкилпорфирины при миграции алкильной группы без изомеризации ее углеродного скелета; исключением является 19-аллилпроизводное, которое превращается в мезо-пропенилпорфирин⁷⁸.

Первой стадией коррин-порфиновой перегруппировки является образование промежуточного комплекса билатриена (CXXXII) при отщеплении протона от метильной ангуллярной группы, причем анион действует как основание. Комплекс (CXXXII), содержащий вместо метиленовой бензилиденовую группу, был выделен при перегруппировке бромида никелевого комплекса 1-метил-19-бензилтетрадегидрокоррина (см. схему 5).

Циклизация CXXXII⁷⁸ приводит к комплексу (CXXXIII), который после миграции или отщепления алкильной группы переходит в замещенный или незамещенный порфирин. Тип образующегося порфирина зависит от аниона. Перхлорат-ион, в присутствии которого образуются мезо-



замещенные порфирины, характеризуется окислительными свойствами, и коррин-порфиновая перегруппировка перхлоратов протекает через катион (CXXXIV).

При изучении перегруппировки перхлоратов никелевых комплексов 1,19-дialкилтетрадегидрокорринов, имеющих незамещенные положения 2 и 18 было показано, что в этом случае образуются только мезо-алкил-порфирины, т. е. миграция алкильной группы в соседнее свободное β -положение не происходит.

Аномально протекает термическая коррин-порфиновая перегруппировка хлорида Ni-комплекса декаметилтетрадегидрокоррина, продуктом которой являются незамещенный порфирин и окись порфирина.

Б. Спектральные свойства

Одной из важнейших характеристик тетрапиррольных макроциклических систем является их поглощение в видимой и УФ областях.

Электронные абсорбционные спектры растворов всех корролов в хлороформе имеют интенсивную полосу поглощения при $\sim 400 \text{ нм}$ ^{30, 34, 35} (полоса Соре), которая указывает на ароматичность коррольного цикла. В концентрированной серной кислоте полоса Соре исчезает, т. е. коррол переходит в неароматический дикатион (CXVI) (стр. 2038). Добавление к растворам коррола разбавленной щелочи ведет к изменению спектра, но полоса Соре сохраняется, что свидетельствует об ароматичности аниона (CXVII)^{35, 36} (стр. 2038).

У всех корролов имеется поглощение при 396—399 нм (Соре), 536—545, 550—553 и 592—594 нм. В спектре гидробромида коррола³⁵ сохраняется полоса Соре и появляется поглощение при 577 нм.

У нейтральных комплексов корролов (V) стр. (2038) полоса Соре исчезает³⁵; для никелевых комплексов характерно поглощение при 360 и 659 нм, для кобальтовых — 389, 499 и 528 нм и, наконец, для медных — 397 и 548 нм. Соли никелевых и кобальтовых комплексов 1,19-дизамещенных тетрадегидрокорринов (VII) (стр. 2018) имеют три характерные области поглощения⁴⁷: 273—278, 352—360 и 557—572 нм. Замена ангулярных метильных групп на карбэтоксильные не вызывает изменения спектра, при этом полоса при 557 нм претерпевает борохромный сдвиг лишь на 15 нм, что, вероятно, вызвано стерическими причинами.

Наличие мезо-метильных групп⁴⁷ оказывает значительное влияние на поглощение тетрадегидрокорринов; при введении мезо-метильной группы происходит батохромный сдвиг полосы при 557 нм. Спектральные смещения, вызванные метильной группой в положении 10, эквивалентны общему влиянию метильных групп в положениях 5 и 15; в обоих случаях полоса при 557 нм претерпевает сдвиг на 45 нм и оказывается при 600 нм.

При протонировании никелевого комплекса 1-метилтетрадегидрокорринов (XXI) (стр. 2025) сильными кислотами^{23, 47} образуются соли, видимый спектр которых сходен со спектром солей никелевых комплексов 1,19-диметилтетрадегидрокорринов (XVIII) (стр. 2023). Спектры никелевого и кобальтового комплексов синтетического коррина^{56, 64} типичны для витамина В₁₂. Видимый спектр дицианида кобальтового комплекса 1-метилкоррина, полученного при восстановлении соответствующего тетрадегидрокоррина²⁸, полностью совмещается со спектром цианкобаламина².

ИК спектроскопия не столь широко используется для характеристики корриновых систем.

В спектрах никелевого⁵⁶, кобальтового⁶⁴ и цинкового комплексов коррина, а также в спектре хлоргидрата коррина⁶⁸ в области поглощения C=C- и C=N-групп имеются две интенсивные полосы при 1592 и 1508 см⁻¹, которые характерны для корринового хромофора и находятся в той же области в спектре кобириновой кислоты⁷⁹.

Сняты ИК спектры нитратов и перхлоратов никелевых и кобальтовых комплексов 1,19-дизамещенных тетрадегидрокорринов, а также дицианида кобальтового комплекса 1,19-диметилтетрадегидрокоррина⁴⁷; в спектрах солей имеется поглощение, характерное для нитрат- и перхлорат-ионов. У соединений с ангулярными карбетоксильными группами появляются полосы при 1730—1740 см⁻¹, относящиеся к эфирной карбонильной группе, что согласуется с наличием в тетрадегидрокорринах карбетоксильной группы, находящейся у алифатического углеродного атома, в то время как эфирные карбонильные группы биладиенов, связанные с ненасыщенными углеродными атомами, поглощают при 1695—1710 см⁻¹.

Наиболее широко при установлении структуры тетрапиррольных макроциклов применяются спектры протонного магнитного резонанса.

Спектр ПМР 2,3,8,12,17,18-гексаэтил-7,13-диметилкоррола³⁵, снятый в дейтерохлороформе с тетраметилсиланом в качестве стандарта, содержит синглет 0,88 τ (5- и 15-мезо-протоны), синглет 1,18 τ (10-мезо-протон), широкий синглет 13,48 τ (3 протона NH-групп), три частично перекрывающихся квартета с центром 6,18 τ (12 протонов метиленовых групп этильных радикалов), синглет 6,72 τ (6 протонов метильных групп) и три частично перекрывающихся триплета с центром 8,30 τ (18 протонов метильных групп этильных радикалов).

В ПМР спектрах хлорида³⁶ и нитрата⁴⁷ никелевого комплекса 1,19-диметилтетрадегидрокоррина обнаружены следующие сигналы: синглет 9,34 τ (две ангулярные метильные группы), синглет 2,41 τ (три мезо-протона), синглет 7,30 τ (6 метильных групп), триплет 8,54 τ (две метильные группы этильных радикалов), квартет 6,83 τ (две метиленовые группы этильных радикалов).

Ненормально высокое значение сигнала ангулярных метильных групп (9,34 τ) вызвано близостью этих групп к β,β-двойным связям соседних A и D колец, но, возможно, это результат возрастания стягивания циклической системы вследствие sp³-гибридизации обоих 1-и 19-углеродных атомов. Положительный заряд металла у солей 1,19-диметилтетрадегид-

рокорринов может привести к дезэкранированию протонов 1- и 19-метильных групп, однако этот эффект должен быть незначительным. В поддержку этой гипотезы следует отметить, что ни витамин B_{12}^{80} , ни синтетический коррин⁵⁶, которые не содержат β,β -двойной связи в кольцах *A* и *D*, не имеют сигналов выше 9 τ.

По стерическим соображениям 1- и 19-заместители должны находиться на противоположных сторонах макроцикла.

Плоские соли кобальтовых комплексов 1,19-диметилтетрадегидрокорринов парамагнитны, но дициановый октаэдрический комплекс⁴⁷ имеет спектр, где ангулярные метильные группы дают сигнал 9,26 τ.

При введении 10-мезо-метильной группы появляется синглет 6,83 τ, характеризующий эту группу, уменьшается интенсивность синглета 2,55 τ (два мезо-протона), остальные сигналы остаются без изменения. В спектре никелевого комплекса 1,5,15,19-тетраметилтетрадегидрокоррина обнаруживается только один мезо-протон (синглет 2,50 τ), 5- и 15-метильные группы проявляются в виде синглета 6,82 τ, две метильные ангулярные группы — в виде синглета 9,42 τ⁴⁷.

В спектрах всех нейтральных никелевых комплексов 1-метилтетрадегидрокоррина^{23, 50, 51} имеется синглет 8,5 τ, относящийся к трем протонам метильной ангулярной группы. Ангулярные группы никелевых комплексов 1-этил- и 1-изопропилтетрадегидрокорринов⁵¹ характеризуются синглетами 9,59 τ (этил) и 9,58 τ и 9,55 τ (изопропил). Экранирование ангулярных алкильных групп объясняется их близостью к π-электронной системе кольца *A*, а степень экранирования сильно зависит от размера ангулярных групп.

При протонировании никелевых комплексов 1-метилтетрадегидрокорринов сильными кислотами образуются соли, ангулярные метильные группы которых характеризуются синглетом 9,38 τ⁵⁰, а протон в положении 19 синглетом 6,73 τ⁵¹; высокое значение сигнала ангулярной метильной группы, как и в случае металлических комплексов 1,19-диметилтетрадегидрокорринов, вызвано взаимодействием этой группы с β,β -двойной связью соседнего кольца.

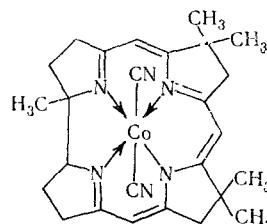
В спектрах никелевых комплексов 1-метилтетрадегидрокорринов⁵¹, имеющих несколько β -метильных заместителей, сигнал одного из этих заместителей находится при 8 τ, в то время как сигналы остальных метильных групп находятся при 7,6—7,8 τ. В результате изучения ПМР спектров ряда металлических комплексов 1-метилтетрадегидрокорринов, имеющих β -метильные заместители в различных положениях, сделан вывод, что сдвиг сигнала до 8 τ вызывает метильная группа в положении 3. Молекулярные модели показывают, что имеет место скученность вокруг положений 1, 2, 18 и 19, т. е. защищенность прямой связи между кольцами *A* и *D*.

Сигналы мезо-протонов нейтральных никелевых комплексов 1-метилтетрадегидрокорринов⁵¹ находятся при 2,8, 3,0 и 4,0 τ, а аналогичные сигналы солей при 2,4—2,5 τ (C_{10}), 2,65—2,8 τ (C_5 и C_{15}). Понижение значения сигналов мезо-протонов указывает на то, что дезэкранирующий эффект Ni-катиона направлен на мезо-положения. Например, три мезо-протона солей никелевых комплексов 1,19-диметилтетрадегидрокорринов проявляются как один или два синглета при 2,5 τ⁴⁷, в отличие от порфириновых солей⁸¹.

В случае никелевого комплекса 1-изопропилтетрадегидрокоррина сигнал мезо-протона при 2,88 τ имеет вид острого синглета, в то время как два другие мезо-протона проявляются при 3,3 и 4,13 τ в виде очень широких сигналов; мезо-протоны никелевого комплекса 1-метилтетрадегидрокоррина характеризуются тремя острыми синглетами. Возможно, что в 1-изопропилтетрадегидрокоррине имеет место медленное конфор-

мационное равновесие по оси, проходящей через C_{10} и связь C_1-C_{19} , подобно аналогичному эффекту в аннуленах⁸².

В ПМР спектрах никелевых и кобальтовых комплексов корринов^{56, 64} все сигналы по положению, структуре и интенсивности соответствуют предполагаемому строению:



В ПМР спектре дицианида кобальтового комплекса коррина⁷⁰ в $CDCl_3$ имеются сигналы пяти метильных групп, двух неаллильных метиленовых групп, четырех аллильных метиленовых групп и трех винильных мезо-протонов, которые характеризуются синглетами 4,60; 4,56 и 4,44 τ; последний относится к протону в положении 15, он очень широк вследствие спин-спинового взаимодействия с протонами аллильной группы кольца C , сигнал которых тоже является расширенным синглетом 7,16 τ. Метиленовую группу в положении 8 характеризует синглет 7,09—7,07 τ, а метиленовые группы в положениях 3 и 17 — мультиплет 6,9 τ.

В ПМР спектре никелевого комплекса коррина мезо-протон в положении 15 проявляется в виде слабого триплета; методом двойного резонанса установлено, что появление триплета вызвано спин-спиновым взаимодействием мезо-протона с метиленовой группой кольца C .

ПМР спектры корринов (XXXI) и (XXXIV)²³ (стр. 2027—2028), полученных при гидрировании тетрадегидрокорринов, указывают, что ни одна β-метильная группа не является олефиновым заместителем; три мезо-протона коррина (XXXI) проявляются в виде синглетов 3,93 и 4,04 τ, а мезо-протоны (XXXIV) характеризуются широким синглетом 4,5 τ.

Как уже было отмечено, ПМР спектроскопия является основным методом установления структуры тетрапиррольных макроциклов. Особенно это справедливо в отношении установления строения продуктов восстановления тетрадегидрокорринов.

В ходе работ по синтезу коррина был выделен ряд тетрапиррольных макроциклов с различной степенью ненасыщенности.

Металлический комплекс (XXIV)⁵³ (стр. 2026), имеющий девять двойных связей, характеризуется тремя синглетами между 7,45 и 7,69 τ (ароматические метильные группы), двумя дублетами при 8,38 и 8,62 τ (алифатические метильные группы) и синглетом 8,8 τ (ангуллярная метильная группа).

Хелатные комплексы (XXVI)⁵³, (XXXII)⁶³ и (XXXIII)⁴⁷ (стр. 2026, 2027 и 2028) содержат по восемь двойных связей. В ПМР спектрах этих соединений имеются сигналы трех мезо-протонов (синглеты 2,41—3,13 τ) (причем в случае XXVI один мезо-протон характеризуется дублетом) и сигналы метильных групп, находящихся у ненасыщенных атомов углерода (синглеты 7,55—7,75 τ). В спектре XXVI имеются синглеты 8,31 τ и 8,43 τ, являющиеся сигналами гем-метильных групп.

Семь двойных связей содержит XXIX⁴⁷ (стр. 2027). Спектр этого соединения довольно сложный, но некоторые отнесения были сделаны: мезо-протоны характеризуются тремя синглетами около 4,4 τ, которые совпадают с сигналами синтетического никелевого комплекса коррина⁵⁶, отношение интенсивностей не составляет 1:1:1, что, вероятно, вызвано при-

существием нескольких стереоизомеров. Синглет $7,97 \tau$ относится к шести протонам двух олеиновых метильных групп, что указывает на сохранение в кольце A или D β,β -двойной связи. Синглет $9,22 \tau$, соответствующий трем протонам, предполагает экранирование одной ангулярной метильной группы β,β -двойной связью соседнего кольца. Наконец, сложный ряд пиков при $8,6—9,1 \tau$ характеризует β -метильные группы, находящиеся у алифатических атомов углерода, а сигналы при $6,7—7,4 \tau$ — β -протоны восстановленных колец.

В заключение следует отметить, что развитие химии корриновых систем находится в первоначальной стадии развития. Последующие исследования, несомненно, внесут в эту область много интересных и важных фактов, а также теоретических обобщений, которые приведут к возможности создания природных биокатализитических систем и близких к ним биологически активных структур.

ЛИТЕРАТУРА

- D. C. Hodgkin, Proc. Roy. Soc., **A**, **288**, 294 (1965).
- R. Bonneit, Chem. Rev., **63**, 573 (1963).
- K. Bergnauer, O. Müller, F. Wagner, Angew. Chem. Intern. Ed., **3**, 200 (1964).
- F. Wagner, Ann. Rev. Biochem., **35**, 405 (1966).
- H. A. Barker, H. Weissbach, I. J. Toohey, Proc. nat. Acad. Sci., **45**, 521 (1959).
- P. Overath, E. R. Stadtman, G. M. Kellerman, F. Lupon, Biochem. Ztschr., **336**, 77 (1962).
- W. A. Ayers, Arch. Biochem. Biophys., **96**, 210 (1962).
- R. H. Abeles, H. A. Lee, J. Biol. Chem., **236**, 2347 (1961).
- H. A. Lee, R. H. Abeles, Там же, **238**, 2367 (1963).
- A. M. Brownstein, R. H. Abeles, Там же, **236**, 1199 (1961).
- B. Zagalak, J. Pawelkiewich, Life Sci., **8**, 395 (1962).
- S. Gurnani, S. P. Mistey, B. C. Johnson, Biochim. biophys. acta, **38**, 187 (1960).
- I. R. Guest, D. D. Woods, Vitamin B_{12} und Intrinsic Factor, Hamburg, 1961, стр. 686.
- W. S. Beck, M. Levin, Biochim. biophys. acta, **55**, 245 (1962).
- R. Metha, S. R. Wagle, B. C. Johnson, Там же, **35**, 286 (1959).
- D. C. Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. Mackay, J. Pickworth, J. R. Robertson, C. B. Shoemaker, J. G. White, R. J. Prosen, K. N. Trublood, Proc. Roy. Soc., **A**, **242**, 228 (1957).
- B. M. Березовский, Т. В. Еременко, Хим. фарм. ж., **1967**, № 7, 8.
- Б. М. Березовский, Усп. химии, **25**, 1057 (1956).
- H. P. Hogenkamp, Fed. Proc., **25**, 1623 (1966).
- R. Reichard, J. Biochem., **3**, 259 (1968).
- D. Dolphin, R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, Proc. Chem. Soc., **1964**, 359.
- A. W. Johnson, R. Price, J. Chem. Soc., **1960**, 1649.
- A. W. Johnson, Chem. in Brit., **3**, 253 (1967).
- D. Schemein, R. C. Bray, Ann. New York. Acad. Sci., **112**, 615 (1964).
- J. H. Mathewson, A. H. Cowdin, J. Am. Chem. Soc., **83**, 155 (1961).
- E. Bullock, A. W. Johnson, E. Markham, K. B. Shaw, J. Chem. Soc., **1958**, 1430.
- I. D. Dicker, D. Dolphin, R. Grigg, A. W. Johnson, Chem. Comm., **1967**, 560.
- E. Bullock, R. Grigg, A. W. Johnson, J. W. Wasley, J. Chem. Soc., **1963**, 2326.
- R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, Chem. Comm., **1965**, 232.
- R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, J. Chem. Soc., C., **1966**, 22.
- R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, Quart. Rev., **20**, 211 (1966).
- D. Dolphin, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz, A. W. Johnson, I. T. Kay, J. Leng, J. Chem. Soc., C., **1966**, 98.
- A. W. Johnson, I. T. Kay, Там же, **1961**, 2418.
- A. W. Johnson, I. T. Kay, Proc. Chem. Soc., **1964**, 89.
- A. W. Johnson, I. T. Kay, J. Chem. Soc., **1965**, 1620.
- A. W. Johnson, I. T. Kay, Proc. Roy. Soc., **A**, **288**, 334 (1965).

37. D. Dolphin, A. W. Johnson, J. Leng, P. Van den Broek, *J. Chem. Soc.*, C, 1966, 880.
 38. D. Dolphin, R. Grigg, A. W. Johnson, J. Leng, Там же, 1965, 1460.
 39. A. W. Johnson, E. Markham, R. Price, K. B. Shaw, Там же, 1958, 4254.
 40. A. W. Johnson, I. T. Kay, E. Markham, R. Price, K. B. Shaw, Там же, 1959, 3416.
 41. H. Fischer, A. Baumberg, *Ann.*, 468, 58 (1929).
 42. R. Grigg, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.*, 1964, 3315.
 43. R. Grigg, A. W. Johnson, J. W. F. Wasley, Там же, 1963, 359.
 44. J. H. Atkinson, A. W. Johnson, Там же, 1965, 2614.
 45. A. W. Johnson, I. T. Kay, *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 168.
 46. A. W. Johnson, I. T. Kay, R. Rodrigo, *J. Chem. Soc.*, 1963, 2336.
 47. D. Dolphin, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz, A. W. Johnson, I. T. Kay, *J. Chem. Soc.*, C, 1966, 30.
 48. Т. А. Мелентьева, Н. Д. Пекель, В. М. Березовский, *ЖОХ*, 40, № 1 (1970).
 49. R. Grigg, A. W. Johnson, R. Kenyon, V. B. Math, K. Richardson, *J. Chem. Soc.*, C, 1969, 176.
 50. R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, *Chem. Comm.*, 1965, 355.
 51. D. A. Clarke, R. Grigg, R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, K. W. Shelton, *J. Chem. Soc.*, C, 1967, 1648.
 52. P. Bamfield, R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, K. W. Shelton, Там же, 1966, 1436.
 53. J. H. Atkinson, A. W. Johnson, W. Randenbusch, Там же, 1966, 1156.
 54. H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofman, E. Kroning, E. Pfeil, *J. prakt. Chem.*, 147, 257 (1937).
 55. H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil, G. Willfang, Там же, 154, 83 (1939).
 56. E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Schwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheeffold, *Angew. Chem.*, 76, 393 (1964).
 57. R. B. Woodward, *Pure and Appl. Chem.*, 17, 519 (1968).
 58. R. Grigg, A. W. Johnson, P. Van den Broek, *Chem. Comm.*, 1967, 502.
 59. D. H. R. Barton, D. W. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1965, 3563.
 60. S. Peterson, *Angew. Chem.*, 64, 602 (1952).
 61. A. Eschenmoser, *Pure and appl. Chem.*, 7, 297 (1963).
 62. M. Pesaro, I. Felner-Caboga, A. Eschenmoser, *Chimia*, 19, 566 (1965).
 63. B. Kamenar, B. F. Hoskins, C. K. Prout, *Proc. Roy. Soc. A*, 288, 331 (1965).
 64. A. Eschenmoser, R. Scheeffold, E. Bertele, M. Pesaro, H. Schwend, Там же, A, 288, 306 (1965).
 65. I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.*, 79, 863 (1967).
 66. J. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Lohiger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser, Там же, 81, 301 (1969).
 67. J. I. Toohey, *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 54, 934 (1965).
 68. A. Fischli, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.*, 79, 865 (1967).
 69. R. B. Woodward, Там же, 75, 871 (1963).
 70. D. Bormann, A. Fischli, R. Keese, A. Eschenmoser, Там же, 79, 867 (1967).
 71. R. B. Woodward, V. Skaric, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4676 (1961).
 72. R. Grigg, A. W. Johnson, G. Shelton, *Chem. Comm.*, 1968, 1151.
 73. R. Grigg, A. W. Johnson, K. W. Shelton, *J. Chem. Soc.*, C, 1968, 1291.
 74. H. H. Inhoffen, *Pure and Appl. Chem.*, 17, 443 (1968).
 75. H. H. Inhoffen, J. Ullrich, H. A. Hoffman, G. Klinzmann, *Tetrahedron Letters*, 1969, 613.
 76. R. Grigg, A. W. Johnson, K. Richardson, K. W. Shelton, *Chem. Comm.*, 1967, 1193.
 77. R. B. Woodward, R. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2511 (1965).
 78. R. Grigg, A. W. Johnson, K. Richardson, K. W. Shelton, *J. chem. Soc.*, C, 1969, 655.
 79. U. W. Arndt, D. C. Phillips, *Acta crystallogr.*, 14, 807 (1961).
 80. H. A. O. Hill, J. M. Pratt, R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc.*, 1965, 2859.
 81. A. Kowalsky, M. Cohn, *Ann. Rev. Biochem.*, 33, 481 (1964).
 82. I. Gaoni, A. Melera, F. Sondeheimer, R. Wolovsky, *Proc. Chem. Soc.*, 1964, 397.