

УДК 541.63

УСПЕХИ В ИССЛЕДОВАНИИ СТЕРЕОХИМИИ
ХИНОЛИЗИДИНОВ, ИНДОЛИЗИДИНОВ И ПИРРОЛИЗИДИНОВ

И. М. Скворцов

Рассмотрены результаты исследований по стереохимии хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов. Основное внимание уделено применению спектроскопических методов для определения конфигураций и преимущественных конформаций. Показаны возможности и ограничения различных физических и физико-химических методов при изучении стереохимии указанных 1-азабициклов.

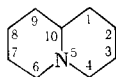
Библиография — 193 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

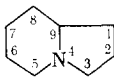
I. Введение	481
II. Конфигурационное отнесение оснований	482
III. Конформационный анализ оснований	498
IV. Конфигурации и конформации протонированных по азоту оснований и четвертичных солей	513

I. ВВЕДЕНИЕ

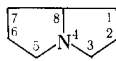
Хинолизидин (I), индолизидин (II) и пирролизидин (III) образуют основу многих растительных алкалоидов и синтетических лекарственных веществ. Поэтому вполне оправдан интерес к стереохимии соединений (I) — (III) и их производных, специфика которых обусловлена способностью бициклов к обратимым *цис-транс*-превращениям за счет инверсии пирамидального азота.



(I)



(II)



(III)

К настоящему моменту в стереохимическом отношении наиболее подробно изучены хинолизидины, по индолизидинам имеется сравнительно небольшое количество работ, а конформационное исследование соединений пирролизидинового ряда, по существу, только начинается. Строение хинолизидиновых, индолизидиновых и пирролизидиновых алкалоидов, за исключением отдельных интересных примеров, нами не рассматривается, так как начиная с 1971 г. ежегодно выпускаются соответствующие сборники¹⁻⁴. Стереохимии пирролизидинов посвящены обзоры⁵⁻⁸. В обзорах^{9, 10} по стереохимическому исследованию соединений с узловым атомом азота спектральными методами среди прочих гетероциклов рассматриваются хинолизидины^{9, 10}, индолизидины⁹ и очень кратко — пирролизидины⁹.

Анализ работы по стереохимии соединений групп (I) — (III) показывает, что спектроскопические методы определения пространственного строения использовались постоянно. Однако, несмотря на свое очевидное значение, они зачастую оставались в тени эффектных достижений

ИК- и ЯМР-спектроскопии и не получили обобщающего рассмотрения в обзорной литературе.

Многие сходные стереохимические проблемы в ряду хинолизидина, индолизидина и пирролизидина решались одними и теми же средствами, что обнаруживает их общий характер в данной серии соединений и делает целесообразным при обсуждении сгруппировать работы по методам, лежащим в основе решения тех или иных частных задач.

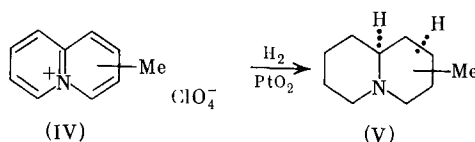
II. КОНФИГУРАЦИОННОЕ ОТНЕСЕНИЕ ОСНОВАНИЙ

Вопросы конфигурационного отнесения и определения преимущественных конформаций иногда тесно связаны и решаются одновременно. В связи с этим предложенная в настоящей работе систематизация материала порою носит условный характер. При описании конфигураций нами используется номенклатура, принятая в стереохимии 1-азабициклов⁹.

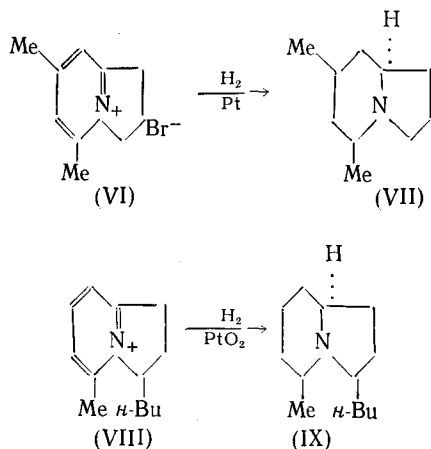
1. Использование закономерностей стереохимии каталитического гидрирования и зависимости физических свойств изомеров от их пространственного строения

Конфигурационное отнесение замещенных хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов, получаемых посредством каталитического гидрирования соответствующих хинолизинов, индолизинов и пирролизинов, основывалось на допущении преимущественного *цис*-присоединения водорода по аналогии с другими ароматическими системами¹¹.

Гидрирование перхлоратов 1, 2- и 4-метилдегидрохинолизида (IV)¹² или бромида 4-метилдегидрохинолизида¹³ на PtO₂ приводило к образованию изомеров, которым приписывалась *цис*-конфигурация (V):

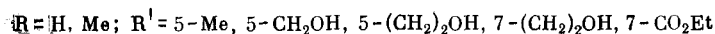
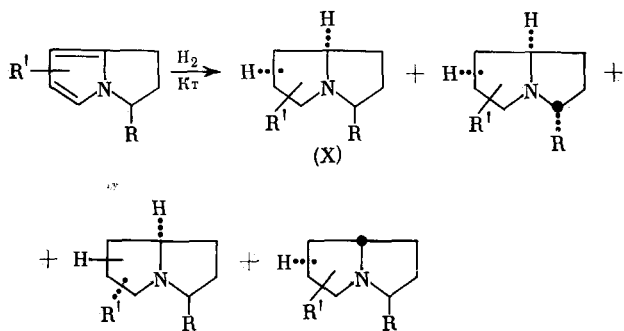


В индолизиновом ряду при гидрировании бромида (VI) в качестве единственного изомера выделен *цис*-5,9-Н-*цис*-7,9-Н-5,7-диметилиндолизидин (VII)¹⁴, а превращение соли (VIII) дает *цис*-3,9-Н-3-*н*-бутил-*цис*-5,9-Н-5-метилиндолизидин (IX)¹⁵:



Остальные три изомера последнего соединения получены из соответствующих пиридинового и пиррольного спиртов, причем ключевым процессом, определяющим конфигурацию, было каталитическое гидрирование этих спиртов, сопровождающееся *цис*-присоединением водорода¹⁵.

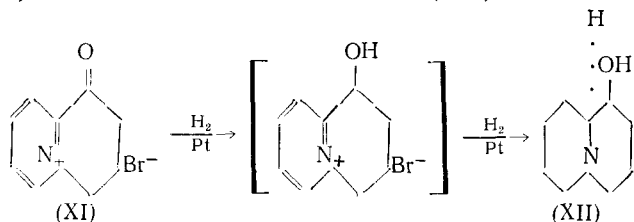
5-Метил-¹⁶, 3,5-диметил-¹⁷, 5-оксиметил-, 3-метил-5-оксиметил-^{18, 19} 5-(β -оксиэтил)-, 7-(β -оксиэтил)²⁰, 7-карбэтокси-1,2-дигидропирролизин²¹ и 7-карбэтокси-3Н-пирролизин²² в результате гидрирования дают смеси изомеров, в которых доминируют соединения (X)*, имеющие относительную *цис*-конфигурацию у атома углерода, несущего заместитель R'¹⁸:



Этим же закономерностям подчиняется гидрирование 1-карбметокси-7-оксо-6, 7-дигидро-5Н-пирролизина²³.

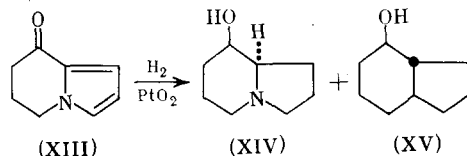
Формально сходными, но принципиально отличными от рассмотренных выше, являются примеры стереоселективного гидрирования ароматических систем с заместителями в «неароматической» половине бициклов. При этом также в качестве преимущественных образуются изомеры с *цис*-конфигурацией, однако избирательность процесса, очевидно, обеспечивается предпочтительностью адсорбции гидрируемого соединения со стерически более доступной стороны¹¹.

По данным Свэна²⁴, гидрирование соединения (XI) завершается образованием *цис*-1,10-Н-1-оксихинолизида (XII).



Сначала происходит превращение карбонильной группы в гидроксильную, затем гидрируется кольцо, причем водород к узловому С(10)-атому вступает со стороны, противоположной гидроксильной группе²⁴.

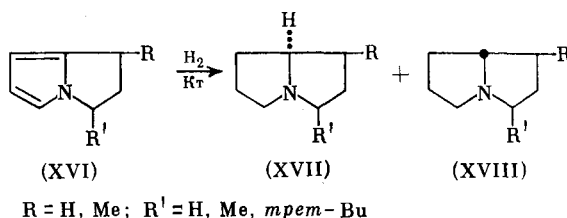
Присоединение водорода к пирролу [1,2-а]8-оксопиперидину (XIII) происходит менее избирательно, и наряду с основным продуктом — *цис*-изомером (XIV) (76%) образуется также *транс*-изомер (XV) (24%)²⁵:



* Здесь и далее символ Кт означает металлический катализатор.

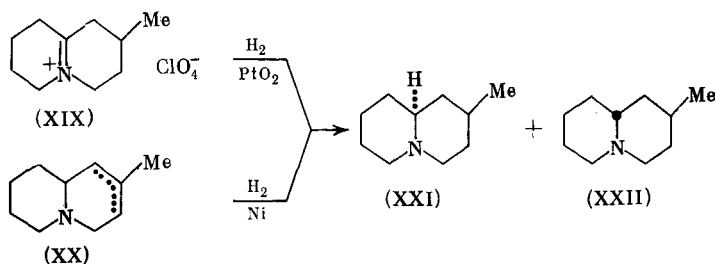
цис-Конфигурация у С (3) в гомологе индолизидина (IX) есть следствие стерического эффекта *трет*-бутильного радикала при гидрировании соединения (VIII)¹⁵.

Аналогичный стереохимический эффект наблюдается при гидрировании 1,2-дигидропирролизинов и пирролизинов. 1,2-Дигидропирролизины (XVI) с алкильными радикалами в первом или третьем положении превращаются в смеси изомеров (XVII) и (XVIII), среди которых количественно преобладают соединения с *цис*-конфигурацией при С(1) или С(3) (XVII)^{16, 26–28}:

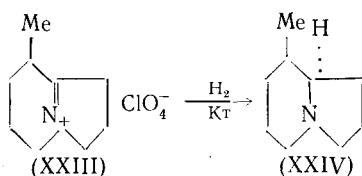


Гидрирование 1-метил-3Н-пирролизина на родии в мягких условиях дает *цис*-1,8-Н-1-метилпирролизидин (*d,l*-гелиотридан)²⁹. Стереохимия гидрирования 1,2-дигидропирролизинов с функциональными группами в «неароматической половине» бицикла^{23, 30, 31} также определяется кинетическим контролем, а не термодинамическим, как предполагалось в³². Реакция приводит к образованию термодинамически менее устойчивых изомеров с *цис*-конфигурацией замещенных атомов бицикла — стерический эффект заместителя оказывает решающее влияние на стереохимический результат гидрирования.

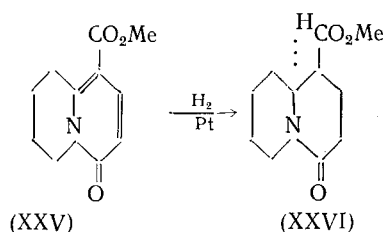
Предпочтительное *цис*-присоединение водорода при гидрировании соединений с кратными связями¹¹ и адсорбция субстрата на катализаторе со стерически наиболее доступной стороны принимались во внимание при конфигурационном отнесении хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов, полученных из соответствующих частично ненасыщенных производных. В результате каталитического присоединения водорода к соединениям (XIX) или (XX) получаются смеси эпимерных 2-метилхинолизидинов (XXI) и (XXII). Изомеру (XXI), образуемому в обоих случаях в преобладающих количествах, предположительно была приписана *цис*-конфигурация³³:



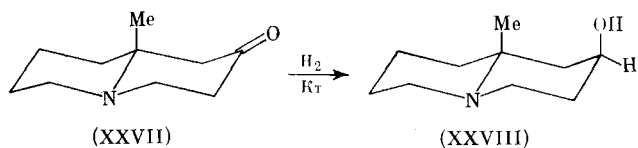
Более избирательно протекает гидрирование перхлората (XXIII) до *цис*-8,9-Н-8-метилиндолизидина (XXIV)³⁴:



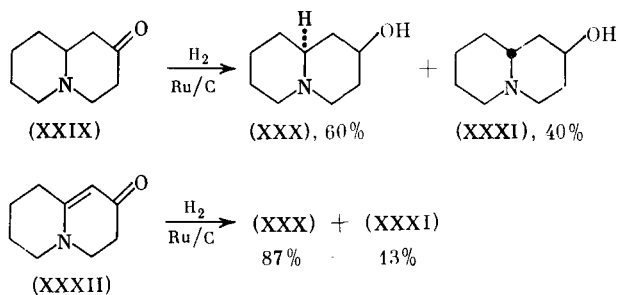
На платине происходит *цис*-присоединение водорода по связи С(1)—С(10) в соединении (XXV) и получается производное хинолизида (XXVI) с относительной *цис*-конфигурацией при С(1) ³⁵:



Показано, что 2-оксо-10-метилхинолизидин (XXVII) имеет *транс*-сочленение колец ³⁶. Поэтому каталитическое гидрирование карбонильной группы из-за стерических препятствий адсорбции, создаваемых метильной группой, приводит, как считают Больман с соавт. ³⁶, к соединению (XXVIII) с аксиальным гидроксилом:



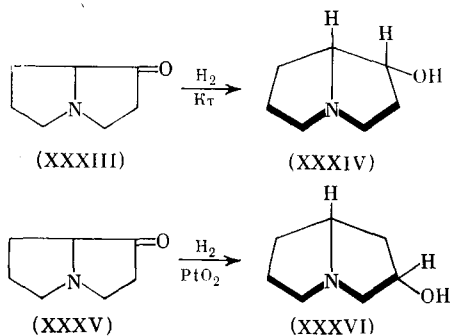
Авторы работ ^{37, 38} сделали заключение о конфигурациях эимерных 2-оксихинолизидинов путем сравнения соотношений изомеров, полученных при каталитическом гидрировании 2-оксихинолизида (XXIX) и Δ^{1,10}-2-оксихинолизида (XXXII) в одинаковых условиях:



Эпимеру, доля которого возрастает при переходе от (XXIX) к (XXXII), авторы приписывают *цис*-конфигурацию (XXX), полагая, что основная часть атомов водорода присоединяется к молекулам соединения (XXXII) с одной стороны в течение одного акта адсорбции.

В общем случае гидрирование 1-^{24, 37}, 2- и 3-оксохинолизидинов, а также $\Delta^{1,10}$ -2-оксохинолизида³⁷ в различных условиях не отличается высокой стереоселективностью и не может служить основой для конфигурационного отнесения образующихся 1-, 2- и 3-оксохинолизидинов.

Напротив, каталитическое присоединение водорода к карбонилсодержащим пирролизидинам (XXXIII) и (XXXV) характерно своей стереоспецифичностью и наряду с данными других методов может служить доводом в пользу изображенных ниже конфигураций аминокспиртов (XXXIV) и (XXXVI)³⁰:

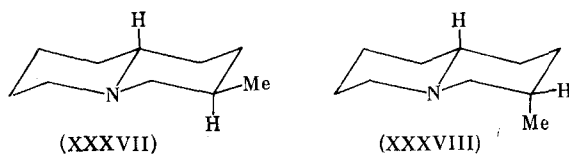


Различие поведения карбонильных производных хинолизида и пирролизида в процессе каталитического восстановления обусловлено, вероятно, геометрическими факторами.

Во многих других примерах дегидропирролизидины, содержащие кратную связь в цикле, независимо от ее положения каталитически присоединяют водород со стерически наименее затрудненной стороны молекулы, что приводит к *цис*-конфигурации вновь возникающего асимметрического центра по отношению к С(8)³⁹⁻⁴³. При решении вопросов конфигурационного отнесения изомеров более сложных систем — дезоксинуфаридина⁴⁴, пергидробензо [с] хинолизина⁴⁵, 9-азастероидных циклических систем⁴⁶ и 6-дизамещенных пергидробензо [с]хинолизинов⁴⁷, синтез которых включает стадию гидрирования, принималась во внимание концепция каталитического *цис*-присоединения водорода.

Таким образом, закономерности стереохимии каталитического гидрирования могут быть широко использованы при определении конфигураций изомеров. Осторожность в выводах необходимо проявлять прежде всего в тех случаях, когда гидрирование проводится в условиях, допускающих изомеризацию, что наблюдается при повышенных температурах и применении катализаторов, например Pd, способствующих процессу изомеризации.

В качестве исключений, по-видимому, следует рассматривать примеры, описанные в работе¹². Гидрирование перхлората 3-метилдегидрохинолизида отличается низкой стереоселективностью. Принимая для хинолизида и его метилзамещенных *транс*-сочлененную конформацию, авторы¹² на основании конформационного правила⁴⁸ приписали 3-метилхинолизиду с более низким показателем преломления структуру (XXXVII) (*транс*-конфигурация), а более напряженному и высокопреломляющему эпимеру — *цис*-конфигурацию (XXXVIII):



Конформационному правилу подчиняются остальные три пары эпимерных метилхинолизидинов ¹².

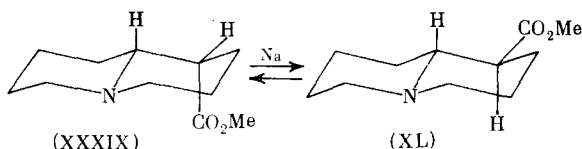
Среди эпимерных пар 3-оксихинолизидинов ³⁸, 1- ³⁰, 2- ³⁰, 8-оксииндолизидинов ²⁵ и 3-оксиметилпирролизидинов ¹⁹ более низкую температуру кипения имеют изомеры с внутримолекулярной водородной связью.

2. Термодинамические и кинетические методы

Априорная оценка относительной термодинамической стабильности изомеров замещенных хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов служила в ряде случаев отправным моментом при их конфигурационном отнесении. Если в реакции с термодинамическим контролем возможно образование обоих эпимеров, то изомер с меньшим запасом свободной энергии является в количественном отношении преобладающим.

Принимая для простых монозамещенных хинолизида *транс*-сочленение колец, можно прийти к выводу, аналогичному сделанному в ⁴⁹, что термодинамически предпочтительный изомер имеет экваториально расположенный заместитель. Очевидно, что для индолизидинов таким изомером будет изомер с экваториальным заместителем в шестичленном кольце или с псевдоэкваториальным положением заместителя в пятичленном цикле. В пирролизидиновом ряду среди эпимеров, различающихся положением заместителя при каком-либо атоме углерода, более термодинамически устойчивыми являются изомеры с *транс*-конфигурацией (см., например, ^{30, 39, 50}), как более благоприятные по несвязанным взаимодействиям. Данное правило справедливо, по-видимому, для всех монозамещенных пирролизидинов.

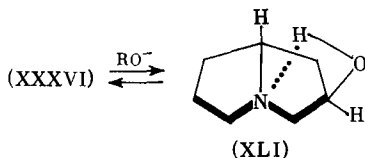
Описана эпимеризация 1-замещенных хинолизидинов — лупинина ^{49, 51–53} и метилового эфира лупининовой кислоты (XXXIX) ^{49, 54} — под действием натрия или метилата натрия. По данным ⁵⁴, равновесие наступает при достижении 15% *цис*-(XXXIX) и 85% *транс*-изомера (XL).



Другие примеры применения реакции изомеризации для конфигурационного отнесения хинолизидинов приводятся в работах ^{55–58}.

В пирролизидиновом ряду в большинстве известных случаев эпимеризация завершалась образованием практически одного соединения и, таким образом, с большой надежностью ему приписывалась *транс*-конфигурация. Исследована изомеризация замещенных пирролизидинов под действием кислот ⁵⁰, оснований ^{22, 30, 42, 59} и металлических катализаторов ^{17–20, 28}. Эпимеризация может происходить у первого ^{21, 30, 42, 50, 59}, третьего ^{18–20, 28}, третьего и пятого ^{18, 19} атомов углерода, имеющих различные заместители — алкильные ^{17, 28} и оксиалкильные ^{18–20} радикалы, гидроксильные ³⁰, карбоксильные ⁵⁰ и карбалкоксильные ^{22, 42, 59} группы.

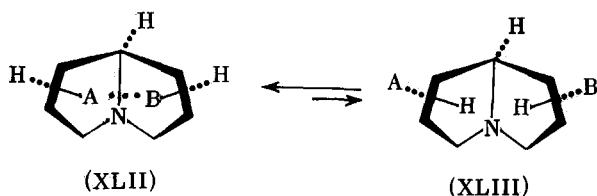
Не доведенная до конца эпимеризация соединения (XXXVI) привела к смеси эпимеров (XXXVI) и (XLI) с соотношением 2 : 3.



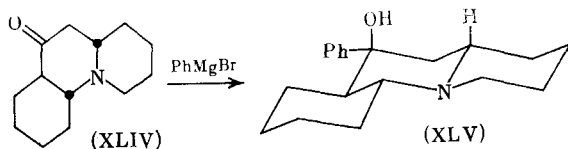
В этом частном случае термодинамическая предпочтительность изомера (XLI) создается не за счет различия в несвязанных взаимодействиях эпимеров (XXXVI) и (XLI), а обусловлена выделением энергии в результате образования внутримолекулярной водородной связи при переходе от (XXXVI) к (XLI) ³⁰.

Показано ⁵⁰, что при изомеризации оптически активных пирролизидинкарбоновых-1 кислот затрагивается только асимметрический центр у C(1), а рацемизация не происходит.

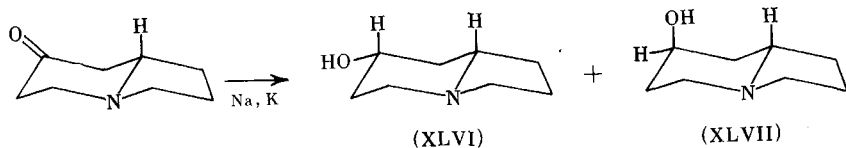
Описанный здесь метод распространяется на те пирролизидиновые системы, в которых различие свободных энергий эпимеров определяется главным образом различием в их несвязанных взаимодействиях. Можно предположить возможность существования ди- или полизамещенных пирролизидинов, в которых энергия притяжения заместителей, например А и В, в изомере (XLII) будет больше энергии их отталкивания. Тогда в условиях равновесия доминирующим будет изомер (XLII), а не (XLIII), как можно было бы ожидать на основе формальной аналогии с описанными в литературе данными.



При гидридном восстановлении 1- и 2-оксопинолизинов получают спирты с экваториальной гидроксильной группой (*транс*-сочленение колец) как термодинамически более устойчивые ^{24, 36}. Аналогично, единственному изомеру, образующемуся при реакции соединения (XLIV) с фенилмагниибромидом, приписывается конфигурация (XLV) с экваториальным расположением фенила ⁴⁷:



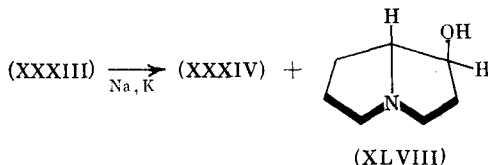
Конфигурации 7-оксииндолизинов (XLVI) и (XLVII) определены из результатов восстановления 7-оксииндолизида натрием или калием в спирте:



Большая термодинамическая устойчивость изомера (XLVI) обуславливает его количественное преобладание (96—98%) в смеси с (XLVII) ²⁵.

Аналогично 1-оксопирролизидин (XXXIII) при восстановлении натрием или калием превращается в смесь эпимеров (XXXIV) (10—20%) и (XLVIII) (80—90%) ³⁰. Однако в условиях восстановления соединения (XXXIII) боргидридом натрия в воде или алюмогидридом лития в

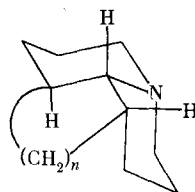
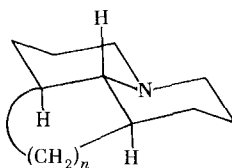
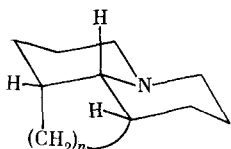
качестве основного получается изомер (XXXIV) (60%)³⁰:



Большая реакционная способность заместителя, занимающего экваториальное положение по сравнению с аксиальным в хинолизидиновом и индолизидиновом рядах или *экзо*-положение по сравнению с *эндо*-положением в пирролизидинах, может способствовать протеканию побочных превращений, изменяющих первоначальное соотношение изомеров. Соответствующие факты зарегистрированы для замещенных хинолизидинов⁶⁰.

В работах по установлению конфигураций обсуждаемых 1-азабициклов широкое распространение получили кинетические методы. Сложные эфиры — производные изомерных 2-оксихинолизидинов (XXX) и (XXXI) — обнаружили четкое различие в реакции гидролиза. Изомеры с экваториальной функциональной группой, стерически открытой, омыляются быстрее, чем изомеры с более экранированным аксиально ориентированным сложноэфирным фрагментом³⁶. При ацилировании изомерных 1-окси-3-оксоиндолизидинов бензоилхлоридом сложный эфир дает только один из них⁶¹. Такое различие реакционной способности объясняется тем, что в подвергшемся ацилированию изомере гидроксильная группа занимает более доступное экваториальное положение, а в неактивном — аксиальное⁶¹. Сравнение констант скоростей окислительного дегидрирования трех изомерных гексагидроюлолидинов позволило произвести конфигурационное отнесение изомеров⁶².

При решении стереохимических проблем оказалось результативным сопоставление констант скоростей реакций кватернизаций изомеров или качественное сравнение активности изомеров в этой реакции. С помощью данного метода проведено конфигурационное отнесение циклопента [*ij*] хинолизидинов (XLIX) — (LI)⁶³, из которых (XLIX) и (L) вели себя в реакции с иодистым метилом аналогично соединениям (LII) и (LIII). Конфигурации последних и (LIV) найдены иными методами⁶² и соответствуют данным по константам скоростей реакций с иодистым метилом⁶⁴.

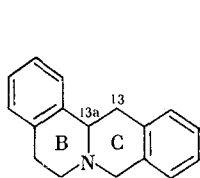


Молекулы изомера (LI) * хиральны; он был частично разделен на антиподы, и этот факт служит аргументом в пользу приведенной конфигурации⁶³.

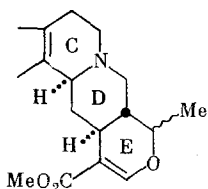
* Для простоты приведена формула только одного антипода.

Качественное сравнение скоростей реакций изомерных пергидробензо [с] хинолизинов с иодистым метилом привело к стереохимическим отнесениям, согласующимся с данными других методов ⁴⁵.

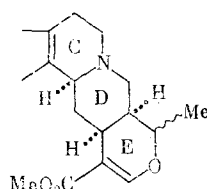
Скорость кватернизации замещенных в положении 13 тетрагидропротеберберинов — производных дибензохинолизида (LV) — зависит от характера сочленения колец В и С, который определяется конфигурацией при С(13) ⁶⁵.



(LV)



(LVI)



(LVII)

Информация о сочленении колец D и E в гетеройохимбиновых алкалоидах получена из кинетических измерений. Соединения типа (LVI) метилировались с более высокой скоростью, чем соединения типа (LVII). Первым приписана конфигурация с *транс*-сочленением колец D и E, при котором азот более доступен, чем в соединениях группы (LVII), имеющих *цис*-соединение циклов D и E ^{66, 67}. Аналогично йохимбин реагирует с иодистым метилом в 40 раз быстрее, чем α -йохимбин ⁶⁵.

Конфигурации 3,12b-диметил-9-метокси-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндола [2,3-а]хинолизинов ⁶⁸ и бифенильных алкалоидов с хинолизиновыми фрагментами — литрина, вертина ⁶⁹, верталина и декалина ⁷⁰ — определены при помощи данных по кинетике реакций этих оснований с иодистым метилом.

Различные критерии для определения стереохимии стероидных индолизинов рассмотрены в ⁷¹; авторы нашли, что кинетические данные по кватернизации изомерных соединений иодистым метилом представляют собой более надежную основу для стереохимических отнесений в рассматриваемой группе соединений, чем спектральные методы. Качественное наблюдение за ходом конкурентной кватернизации изомерных 3-замещенных пирролизинов, впервые предложенное для определения конфигураций эпимерных 3-метилпирролизинов ⁷², по-видимому, может рассматриваться как общий метод установления пространственного строения 3-замещенных пирролизинов. Он основан на том, что изомеры с *транс*-конфигурацией имеют более экранированную неподеленную электронную пару у азота и, следовательно, меньшую скорость реакции с алкилгалогенидами, чем изомеры с *цис*-конфигурацией. Для корректных выводов необходимо, чтобы в процессе реакции кватернизации произошло уменьшение содержания одного из эпимеров при его доли в смеси изомеров 50% или ниже. С помощью данного метода установлено пространственное строение изомерных 3,5-диметилпирролизинов ¹⁷, 3-оксиметил-^{18, 19} и 3-(β -оксиэтил)пирролизинов ²⁰.

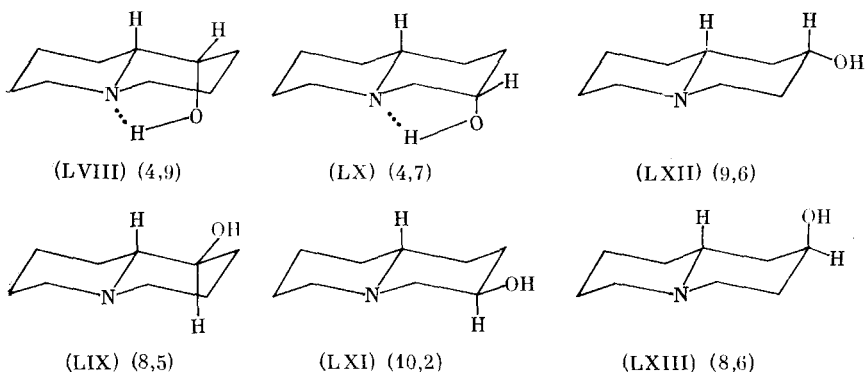
3. Хроматографические методы

Адсорбируемость многих соединений на окиси алюминия зависит, как показали Больман с сотр. ^{44, 73}, от степени экранирования неподеленной электронной пары азота. Поэтому сравнение величин R_f или порядка выхода изомеров из колонки ^{44, 45, 47, 62, 65, 73-75} и рассмотрение их моделей может явиться полезным вспомогательным методом для опре-

деления конфигурации. Такая же зависимость найдена для пергидробензо [с] хинолизидинов⁴⁵, эпитерных 6-метил-, 6-этилиндолизидин-2-онов⁷⁶, 3-метилпирролизидинов⁷² и ряда насыщенных и ненасыщенных пирролизидиновых спиртов⁷⁷.

Применение газожидкостной хроматографии оказалось особенно результативным в сериях хинолизидиновых, индолизидиновых и пирролизидиновых спиртов. Конфигурационные отнесения наиболее убедительны для изомеров, один из которых способен к образованию относительно прочной внутримолекулярной водородной связи, а другой в силу геометрических условий лишен этой возможности.

Эпитерные 1-(LVIII), (LIX) и 3-(LX), (LXI) оксихинолизидины в отличие от 2-оксихинолизидинов (LXII), (LXIII) имеют существенно различающиеся параметры удерживания* на полярной фазе карбовакс-20 М³⁸.

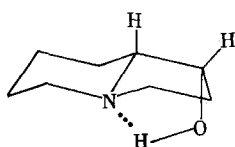


Очевидно, что меньшее время удерживания должны иметь эпитермы с более сильными внутримолекулярными водородными связями, по сравнению с эпитермами, имеющими слабые водородные связи или не образующими их вообще. Если на основе наблюдающегося в области 2800—2700 см^{-1} поглощения принять в качестве предпочтительной конформации рассматриваемых соединений *транс*-сочлененную форму, то тогда внутримолекулярную водородную связь могут образовывать только соединения (LVIII) и (LX). Из данных по удерживанию изомеров (LVIII)—(LXI) вытекает их конфигурационное отнесение, подтвержденное методом ИК-спектроскопии³⁸.

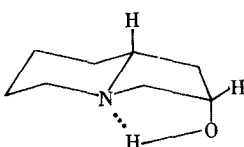
Четкое различие по времени удерживания наблюдалось для *цис*-3,10-Н-3-оксиметилхинолизида (LXIV) и *транс*-3,10-Н-3-оксиметилхинолизида (LXV)⁶⁰, а также для стереоизомерных пар 3-метил-3-оксиметилхинолизидинов⁷⁵. Конфигурационное отнесение эпитерных 3-(4-хлорбензил)хинолизидинов проведено по аналогии с (LXIV) и (LXV), однако факторы, определяющие удерживание изомеров, не обсуждаются⁶⁰.

Аналогично сравнение времен удерживания при ГЖХ 1- (XLVI), (LXVII), 2- (LXVIII), (LXIX)³⁰ и 8- (LXX), (LXXI) оксиндолизидинов²⁵ позволяет сделать выводы об их конфигурациях.

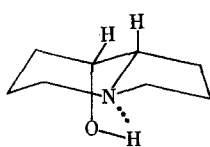
* Здесь и далее в данном разделе в скобках приведено время удерживания в минутах.



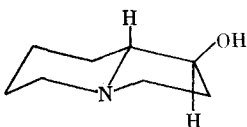
(LXVI) (3,7)



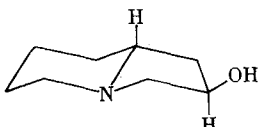
(LXVIII) (4,4)



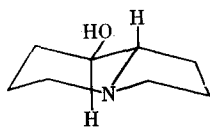
(LXX) (3,0)



(LXVII) (5,4)



(LXIX) (5,8)

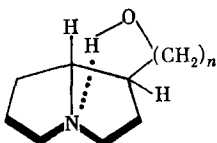


(LXXI) (5,7)

Эпимерные 7-оксииндолизидины (XLVI) и (XLVII) не образуют внутримолекулярных водородных связей, и их время удерживания (6,4 и 7,1 мин)²⁵ отличается в значительно меньшей степени, чем у предыдущих пар эпимеров.

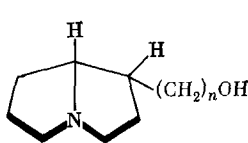
Авторы работы⁷⁷ исследовали поведение пирролизидиновых алкалоидов и некоторых насыщенных и ненасыщенных спиртов пирролизидинового ряда при газожидкостной, тонкослойной и бумажной хроматографии. Найдены эмпирические корреляции между временем удерживания на силиконовом полимере SE-30 и ориентацией гидроксильной группы в положении 7: за исключением ретронецина и гелиотридина, основания с 7-эндо-ОН-группой (7β-ОН) имеют меньшее время удерживания, чем изомеры с экзо-ориентированным гидроксилом в положении 7 (7α-ОН)⁷⁷. Крайне слабая внутримолекулярная водородная связь в изомерах с экзо-ориентированной группой 7-ОН, очевидно, не играет существенной роли в удерживании соединений на неподвижной фазе. Вероятно, большая стерическая доступность экзо-гидроксила обуславливает большую энергию взаимодействия с неподвижной фазой, чем в случае с группой 7-эндо-ОН. Этот же эффект наблюдается в эпимерах (XLVIII) и (XXXIV) с аналогичным различием в положениях гидроксила³⁰. В соединении (XLVIII)³⁰, если и образуется очень слабая внутримолекулярная водородная связь, то это оказывается малозначительным фактором в процессе взаимодействия сорбата и сорбента. Хотя и слабая, но явно существующая в аминоксирте (XLI) внутримолекулярная водородная связь, по-видимому, несколько ослабляет по сравнению с эпимером (XXXVI) взаимодействие с карбоваксом-20М, что способствует разделению изомеров (XXXVI) и (XLI) при ГЖХ³⁰.

При ГЖХ как на апиезоне L, так и на полярной неподвижной фазе реоплекс-400, (±)-трахелантамидин (LXXII), имеющий внутримолекулярную водородную связь, выходит из колонки раньше, чем его эпимер (±)-изоретронеканол (LXXIII)⁷⁸, в котором внутримолекулярная связь по стерическим причинам образоваться не может.



(LXXII), n = 1;

(LXXIV), n = 2(32)

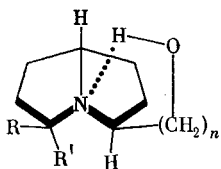
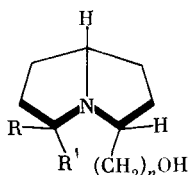
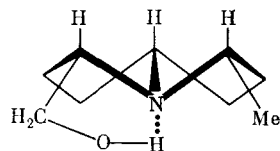


(LXXIII), n = 1;

(LXXV), n = 2(42)

Стереохимия диастереомерных 1-(β-оксиэтил)-(LXXIV), (LXXV)^{18, 20}, 3-оксиметил-(LXXVI, LXXVII)^{18, 19}, 3-(β-оксиэтил)-(LXXVIII)⁷.

(LXXIX)^{18, 20}, 2-метил-5-оксиметил-¹⁹ и 3-метил-5-оксиметилпирролизидинов (LXXX) — (LXXXIII) *^{18, 19} определяет их различную способность к образованию внутримолекулярных водородных связей и, следовательно, энергию взаимодействия с полярной неподвижной фазой.

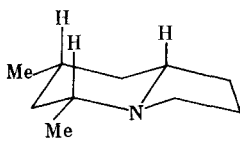
(LXXVI), $n=1$, $R=R'=H$ (14);(LXXVIII), $n=2$, $R=R'=H$ (16);(LXXX), $n=1$, $R=Me$, $R'=H$ (32);(LXXXII), $n=1$, $R=H$, $R'=Me$ (45)(LXXVII), $n=1$, $R=R'=H$ (22);(LXXIX), $n=2$, $R=R'=H$ (24);(LXXXI), $n=1$, $R=Me$, $R'=H$ (70)

(LXXXIII)

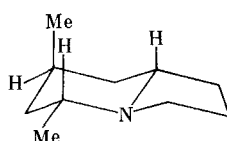
При конфигурационном отнесении соединений (LXXIV) — (LXXXIII) использованы анализ геометрии изомеров и данные по удерживанию на карбоваксе-20 М^{18, 20}.

Определение пространственного строения четырех изомерных 1,7-диметилхинолизидинов проведено⁴⁴ на основании хроматографических данных по времени удерживания хинолизида, 1-метил-, 3-метил- и 1,7-диметилхинолизидинов. Экранирование неподеленной электронной пары азота в изомерных пергидробензо [с] хинолизидах рассматривается как фактор, определяющий различие во временах их удерживания при ГЖХ⁴⁵. В четырех изомерных 1-окси-7-метилхинолизидах ориентация гидроксильной и метильной групп определена из данных по относительному удерживанию при проведении их над полярной неподвижной фазой⁸⁰, причем для установления положения метильных групп использовались результаты ГЖХ метилхинолизидинов⁸¹. Аналогичный метод применен в более сложном случае изомерных 1-окси-1-метил-7-метилхинолизидинов⁸².

Исходя из изложенного выше, данные по относительному времени удерживания циклопента[*ij*]хинолизидинов (XLIX) — (LI), приведенные в работе⁶³ без обсуждения, можно принять как независимое подтверждение их строения, установленного другими способами. Авторы работы¹⁴, приводя результаты ГЖХ 5,7-диметилиндолизидинов на неподвижной фазе SE-52, не связывают последовательность выхода изомеров (LXXXIV), (LXXXV), (LXXXVI), (LXXXVII) с их пространственным строением.

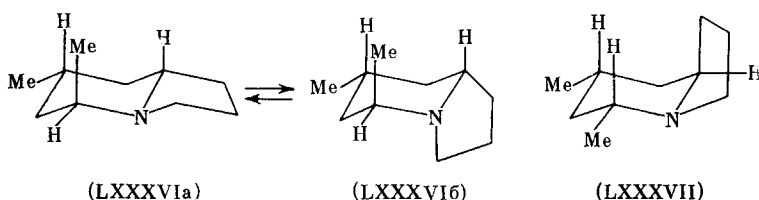


(LXXXIV)



(LXXXV)

* Изомер (LXXXIII) представлен на схеме в *транс*-сочлененной конформации, которая в соответствии с данными¹⁸ и по аналогии с *цис*-3,8-Н-*цис*-5,8-Н-3,5-диметилпирролизидином^{17, 19} может считаться преимущественной.



Однако если учесть совокупность рассмотренных данных о связи времени удерживания со структурой 1-азабициклов, то можно заметить, что взаимодействие с неподвижной фазой, как правило, тем сильнее, чем менее экранирована неподделенная электронная пара азота. Последовательность выхода из колонки изомеров (LXXXIV) — (LXXXVII), 6-метил- и 6-этил-2-оксоиндолизидинов (неподвижная фаза карбовакс-20 М⁷⁶ соответствует этой закономерности).

Несмотря на очевидную результативность конфигурационного отнесения на основе данных хроматографии, следует отметить, что в частных случаях при затруднениях в выборе предпочтительной конформации молекул сорбата в момент взаимодействия с сорбентом стереохимические отнесения становятся сомнительными. Общий недостаток хроматографических методов решения стереохимических вопросов заключается в необходимости одновременно иметь по крайней мере два изомера для сравнения их хроматографических свойств.

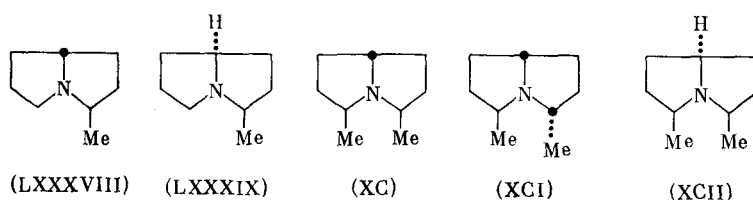
4. Величины основности

В ряде хинолизидиновых и индолизидиновых спиртов измерение величин pK_a эпимеров во многих случаях дает возможность делать выводы об их конфигурации. Четкие различия в величинах pK_a проявляются в эпимерных парах 1-(LVIII), (LIX) (ΔpK_a 1,47) и 3-оксихинолизидинов (LX), (LXI) (ΔpK_a 1,27)³⁸; 1-(LXVI), (LXVII) (ΔpK_a 1,11), 2-(LXVIII), (LXIX) (ΔpK_a 0,33)³⁰, 8-оксоиндолизидинов (LXX), (LXXI) (ΔpK_a 1,47)²⁵; 1-окси-1-метил (ΔpK_a 1,1) и 1-окси-1-фенилхинолизидинов (ΔpK_a 0,9)⁸³. Принимая *транс*-сочленение колец у приведенных выше соединений, легко видеть, что внутримолекулярную водородную связь могут образовывать изомеры с аксиальными или псевдоаксиальными гидроксильными группами и, следовательно, внутри каждой пары *цис*-конфигурацию имеет эпимер с большей величиной pK_a .

В среднем менее значительные различия в основности наблюдаются у изомерных 2-окси-(XXX), (XXXI) (ΔpK_a 0,33)³⁸, 2-окси-2-фенилхинолизидинов (ΔpK_a 0,20)⁸⁴, 7-окси-(XLVI), (XLVII) (ΔpK_a 0,57)²⁵ и 7-окси-7-фенилиндолизидинов (ΔpK_a 0,09)⁸⁴, для которых по стерическим причинам ни одно из соединений не образует внутримолекулярной водородной связи. В этом случае соединения с аксиальным гидроксильным группом являются более сильными основаниями, чем эпимеры с экваториальной гидроксильной группой. В серии гетеройохимбиновых алкалоидов величина pK_a отражает степень экранирования азота и определяется конфигурацией соединений^{66, 67}.

Эпимерные 1-оксипирролизидины (XXXIV) и (XLVIII) имеют близкие значения (pK_a соответственно 10,35 и 10,25)³⁰. Более отчетливое различие в основности наблюдается для 2-оксипирролизидинов (XXXVI) и (XLI) (pK_a 10,25 и 10,42). Слабая внутримолекулярная водородная связь в изомере (XLI)³⁰, вероятно, обуславливает его большую основность⁸⁵.

Пирролизидин (III) и его гомологи (LXXXVIII) — (XCII) имеют соответственно значения pK_a 11,68; 11,62; 11,94⁸⁶; 11,46; 11,74 и 10,28⁸⁷.



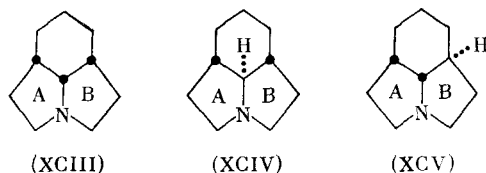
В соединении (LXXXVIII) неподеленная электронная пара азота более экранирована метильной группой, чем в его эпистере (LXXXIX), что создает стерические помехи для гидратации и объясняет более слабую основность первого соединения. Аналогичны причины различной основности эписмеров (XC) и (XCI). Относительно низкое значение pK_a их изомера (XCII) рассматривается как прямое следствие его преимущественно *транс*-сочлененного состояния⁸⁷.

5. ИК-спектроскопия

Результаты применения ИК-спектроскопии для конфигурационного отнесения многочисленных спиртов хинолизидинового и индолизидинового рядов, а также 1- и 2-оксипирролизидинов суммированы в обзоре⁹.

Конфигурация 2-оксихинолизидинов (XXX) и (XXXI), установленная Больманом³⁶, была подтверждена исследованием частот и форм полос поглощения в этих эписмерах³⁸. Разбавленные растворы платинесина и ретронесина⁸⁸ имеют полосы поглощения 3467 и 3515 $см^{-1}$, которые характерны для внутримолекулярных водородных связей, что подтверждает структуру этих аминоспиртов⁸⁸. Сильное поглощение гидроксильной группы, вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь, находится в согласии со структурой соединений (LXXVI) и (LXXX). В обоих энергия внутримолекулярной водородной связи примерно одинакова ($\Delta\nu_{OH}$ 177 и 178 $см^{-1}$)⁴⁹. Более прочная внутримолекулярная водородная связь ($\Delta\nu_{OH}$ 380 $см^{-1}$) вследствие более благоприятной геометрии водородного мостика образуется в пирролизидиновом спирте (LXXVIII)²⁰.

В работе⁸⁹ выделен один из трех возможных диастереомеров 1-азатрицикло[6,2,1,0^{4,11}]ундекана, который обладал поглощением в области 2800—2700 $см^{-1}$. При выборе из трех возможных конфигураций (XCIII) — (XCV) последняя была отвергнута, так как, по мнению авторов⁸⁹, больмановское поглощение может проявиться только для соединений с конфигурациями (XCIII) и (XCIV) (очевидно, при *транс*-сочленении колец А и В). Предположительно была принята структура (XCIII)⁸⁹.



Построение моделей изомеров (XCIII) и (XCV) показывает, что в обоих случаях *цис*-сочленение колец А и В свободно от напряжений и поэтому является предпочтительным по сравнению с *транс*-сочленением. Каркас трицикла (XCIV) сильно напряжен при обоих типах сочленения пятичленных колец. Мы полагаем, что более вероятной следует, по-види-

мому, считать структуру (XCIV), а не (XCIII), так как при преимущественном *цис*-сочленении колец А и В в (XCIII) больмановские полосы не должны иметь места. С другой стороны, для изомера (XCIV) можно ожидать существование в сравнимых количествах *цис*- и *транс*-сочлененных конформаций, из которых последняя должна быть активной в области 2800—2700 см^{-1} .

6. Спектроскопия ЯМР

Успешное применение спектроскопии ЯМР на ядрах протонов при решении стереохимических проблем в ряду производных хинолизидина и индолизидина хорошо отражено в обзоре⁹ и базируется на анализе величин химических сдвигов протонов циклов и метильных групп, а также значений констант спин-спинового взаимодействия и характера расщепления сигналов. В работах, не вошедших в обзор⁹, можно встретить новые примеры аналогичного использования данного метода для определения конфигураций соединений хинолизидинового^{75, 90–92}, индолизидинового^{76, 93} и пирролизидинового^{17, 28, 42, 59, 94–99} рядов.

Пространственная ориентация метильных групп в хинолизидиновых алкалоидах желтой лилии найдена с помощью индуцированного бензолом сдвига ЯМР-сигнала этих групп^{100, 101}. Недавно для девяти монометилхинолизидинов исследована¹⁰² зависимость величины индуцируемого ароматическим растворителем сдвига сигнала метильной группы от ее положения в бицикле. Выводы работ^{100, 101} согласуются с найденной эмпирической корреляцией¹⁰², и она, очевидно, может быть полезной при определении ориентации метильных или метиленовых групп в других производных хинолизидина.

Новые возможности в изучении стереохимии 1-азабициклов открывает спектроскопия ЯМР на ядрах ^{13}C . Определены величины химических сдвигов ^{13}C в хинолизидине (I)^{103–105}, индолизидине (II)¹⁰⁴ и пирролизидине (III)¹⁰⁶, что является необходимым отправным моментом при стереохимических исследованиях производных соединений (I) — (III) методом ЯМР ^{13}C .

Опираясь на данные по спектрам хинолизидина (I) и *транс*-сочлененных метилдекалинов, Ла Лонде с сотр. интерпретировали спектры ЯМР ^{13}C восьми монометилхинолизидинов¹⁰⁵ и изомерных 3-метил-3-метилтиометилхинолизидинов¹⁰⁷. Полученные результаты использовались при анализе спектров ЯМР ^{13}C девяти алкалоидов *Nufar*¹⁰⁷. Определение величин химических сдвигов в (I), эпимерных 1-оксиметилхинолизидинах и их бензоатах способствовало интерпретации спектров ЯМР ^{13}C и установлению пространственного строения 1,9-дизамещенных хинолизидинов⁹².

Обсуждению спектров ЯМР ^{13}C лактамов спартеинового ряда предшествовало рассмотрение спектров 3-оксо- и 1-метил-3-оксохинолизидинов¹⁰⁸. В этой же работе¹⁰⁸ отнесены сигналы ядер ^{13}C в 3-метил-9-оксиметил-, 1-метил-7-оксиметил-, *цис*-2,10-Н-2-оксихинолизидинах и эфирах 3-оксихинолизидинов с азобензолкарбоновой кислотой.

Полученные данные могут служить основой для изучения пространственного строения новых и более сложных соединений, в частности природного происхождения. Соответствующие примеры описаны в работах^{92, 107–109}.

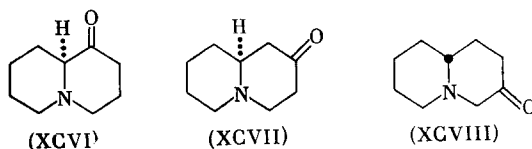
7. Рентгеноструктурный анализ

В связи с автоматизацией рентгеноструктурного анализа¹¹⁰, с одной стороны, и возможностью получать кристаллические соли хинолизиди-

новых, индолизидиновых и пирролизидиновых оснований — с другой, этот метод является одним из самых перспективных для установления пространственного строения и, в частности, абсолютной конфигурации производных обсуждаемых 1-азабициклов. Обзор работ по применению рентгеноструктурного анализа для определения конфигураций солеобразных хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов дается в главе IV.

8. Другие методы

Изучение кругового дихроизма оптически активных (—)-1-(XCVI), (+)-2-(XCVII) и (—)-3-(XCVIII) оксохинолизидинов дало возможность установить абсолютную конфигурацию этих аминокетонов ¹¹¹.



Идентичность конфигураций у атома С(4) в хинолизидиновых алкалоидах верталине и декалине следует из совпадения их кривых дисперсии оптического вращения и кругового дихроизма ⁷⁰. Данные по круговому дихроизму использованы при установлении структуры 6-окситиобинуфаридина, 6-окситионуфлатина ¹¹² и хинолизидиновых моногемаминей из *Nufar luteum* ¹¹³.

Калвенор с сотр. провели исследование кругового дихроизма ряда простых пирролизидиновых оснований и некоторых пирролизидиновых алкалоидов. Знак и величина эффекта Коттона как для простейших оснований, так и для сложноэфирных алкалоидов с открытой цепью зависит от конфигурации при С(8) и от положения заместителей, а также от степени насыщения бицикла ¹¹⁴. Насыщенные пирролизидины с одним заместителем в первом положении: гелиотридан, энантиомер изоретронеканола, 1β, 2β-эпокси-1α-оксиметил-8α-пирролизидин и 1α,2α-эпокси-1β-оксиметил-8α-пирролизидин — показывают отрицательный эффект Коттона. Ретронеканол, имеющий в отличие от предыдущих соединений 7β-оксигруппу, и ненасыщенные основания супинидин, дезоксиретронекин, ретронекин и гелиотридин показывают эффект Коттона с положительным знаком. Величина эффекта двух последних соединений, по-видимому, зависит от конфигурации при С(7) ¹¹⁴.

Применимость правила октантов при определении абсолютных конфигураций α-аминокетонов хинолизидинового, индолизидинового и пирролизидинового рядов рассмотрена в работе ¹¹⁵.

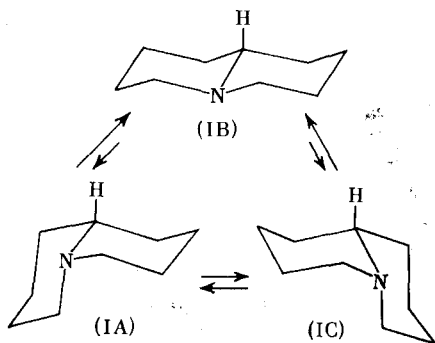
Незначительные различия наблюдаются в масс-спектрах лупинина и эпилупинина ¹¹⁶, а также четырех изомерных 4-фенилхинолизидинов-1 ¹¹⁷. Масс-спектрометрическое исследование 6-окситиобинуфаридина, 6-окситионуфлатина В и 6'-окситионуфлатина В способствовало установлению конфигурации при С(6) для этих соединений ¹¹². Масс-спектры изомерных 1-оксиметил-7-оксипирролизидинов (платинецина, диоксигелиотридана, хастанецина, турнефорцидина) сходны между собой, но отличаются от спектров 1-оксиметил-2-оксипирролизидинов ⁵⁹. С помощью масс-спектров трудно сделать вывод об ориентации оксиметильной группы в изомерных 1-оксиметилпирролизидинах (трахелантамидине и линделофидине) ¹¹⁸. Однако высказано соображение ¹¹⁸, что при масс-спектрометрическом исследовании пирролизидинов с объемными

заместителями будет возможно определить их пространственное положение.

Метод дипольных моментов пока не нашел широкого применения для установления конфигураций хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов. С помощью этого метода получены хорошие результаты при стереохимическом исследовании 1- и 3-оксиметилхинолизидинов^{60, 119}, а также 3-(4-хлорбензил) хинолизидинов⁶⁰. Отнесение изомеров было осуществлено путем качественного обсуждения векторной схемы для каждой пары эпимеров, которое дает возможность предсказать большее значение дипольных моментов для соединений с *цис*-конфигурациями. На основе величины дипольного момента 3,9-диметил-6-оксиэтилхинолизида оксиэтильной группе приписана экваториальная ориентация¹²⁰.

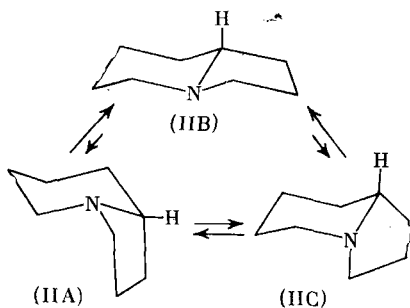
III. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ОСНОВАНИЙ

Центральная проблема конформационного анализа хинолизидинов — это соотношение между *цис*- и *транс*-сочлененными формами, которые благодаря инверсии атома азота могут переходить друг в друга. Для самого хинолизида эти отношения отражаются следующей схемой:



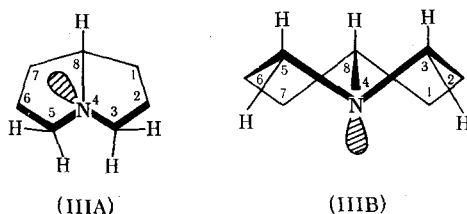
Гибкие *цис*-сочлененные формы (IA) и (IC) представляют собой взаимопревращающиеся энантиомеры и в дальнейшем будут рассматриваться как одна конформация (IA). Конформации с одним или двумя кольцами, находящимися в форме ванны, не обсуждаются, как заведомо неблагоприятные по несвязанным взаимодействиям. Однако среди некоторых производных хинолизида встречаются соединения, где ваннообразная конформация одного из циклов оказывается возможной.

Индолизидин (II) также имеет две *цис*-(IIA), (IIC) и *транс*-(IIB) сочлененные конформации.



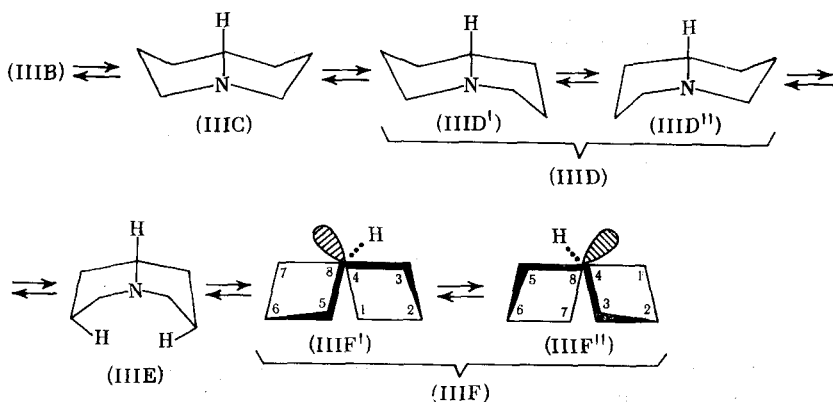
Легко видеть, что в отличие от хинолизидиновых (IA) и (IC), *цис*-конформеры (IIA) и (IIC) энергетически неравноценны.

Из двух форм пирролизидина (IIIA) и (IIIB) выбор был сделан в пользу *цис*-сочлененной (IIIA), так как она, в отличие от (IIIB), свободна от сильных напряжений¹²¹.



В дальнейшем концепция *цис*-сочленения колец в пирролизидинах принималась во многих работах^{30, 72, 122-124}. Однако было показано¹²⁵, что при некоторых внутримолекулярных реакциях кватернизации могут получаться четвертичные соли с закрепленным *транс*-сочлененным каркасом пирролизидинового остова.

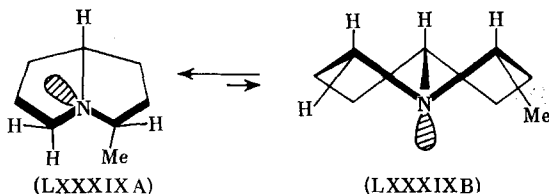
В работе¹²⁶ для пирролизидина (III) постулированы *транс*-сочлененная (IIIB), раскрытая (IIIC), полусложенная (IIID)* и сложенная (IIIE) конформации.



Конформация (IIIE) по неблагоприятным несвязанным взаимодействиям напоминает форму ванны циклогексана и по аналогии с циклогексаном и производными *цис*-бицикло[3,3,0]октана¹²⁷ можно принять, что (IIIE), «стремясь» ослабить несвязанные взаимодействия *транс*-2-Н...*транс*-6-Н, будет претерпевать скручивающую деформацию. В результате этого получают две энантиомерные скрученные конформации (IIIF') и (IIIF'') (пятичленные циклы находятся в форме полукресла), приобретающие некоторое угловое напряжение, что роднит их с твист-формой циклогексана. Конформации (IIIC) и (IIID) свободны от сильных несвязанных взаимодействий и угловых напряжений, и их энтальпии, по-видимому, близки, подобно тому, как незначительно различаются по энергии ($\Delta H \approx 0,1$ ккал/моль) конформации C_{2v} (раскрытая) и C_s (полусложенная) в случае *цис*-бицикло [3,3,0]октана¹²⁸.

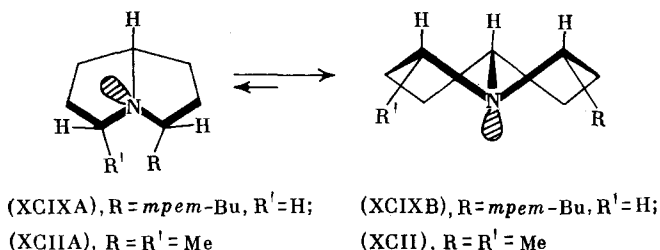
* Каждая пара энантиомерных конформаций (IIID'), (IIID'') и (IIIF'), (IIIF'') для простоты будут рассматриваться как формы (IIID) и (IIIF).

Впервые изменение конформационного равновесия между *цис*-* (LXXXIXA) и *транс*-сочлененной (LXXXIXB) формами свободного пирролизидинового основания под действием изменения температуры наблюдали¹²⁶ при помощи метода ЯМР на примере соединения (LXXXIX).



Аналогичные конформационные эффекты можно ожидать и в тех случаях, когда вместо метильной группы вводится оксиметильная^{18, 19} или β -оксиэтильная²⁰.

Очевидно, что долю *транс*-сочлененной формы можно существенно увеличить, если усилить несвязанные взаимодействия в *цис*-сочлененных конформациях пирролизидинов. Это было реализовано двумя путями — введением *трет*-бутильного радикала вместо атома водорода *транс*-3-Н и введением двух метильных групп вместо атомов водорода *транс*-3-Н и *транс*-5-Н в молекуле пирролизидина. Несвязанные взаимодействия в *цис*-сочлененных конформациях (XCIXA) и (XCIIA) пирролизидинов (XCIX)²⁸ и (XCII)¹⁷ столь велики, что соединения существуют в основном в *транс*-сочлененных формах (XCIXB) и (XCIIВ), несмотря на сильное угловое напряжение последних^{17, 28, 29}.



Представление о значительном вкладе *транс*-сочлененной формы в равновесную смесь конформаций соединения (XCV) подтверждается экспериментами по его окислительному дегидрированию ацетатом ртути¹²⁹.

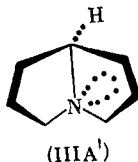
1. Определение предпочтительных конформаций.

Качественный подход

а) Колебательная спектроскопия.

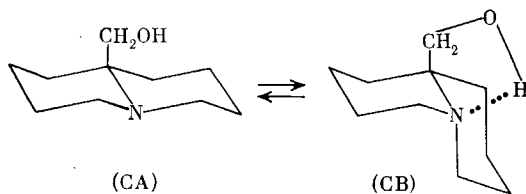
Применение ИК-спектроскопии в конформационном анализе хинолизинов и индолизинов подробно описано в обзоре⁹. Метод ИК-

* В тех случаях, когда *цис*-сочлененные конформации не различают, все их семейство условно обозначается схемами типа (IIIA) или (IIIA'):

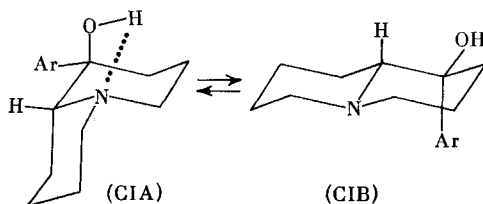


спектроскопии (в интервале $2800\text{--}2700\text{ см}^{-1}$) в области частот валентных колебаний гидроксильной группы) оказался особенно ценным при определении преимущественных конформаций в спиртах хинолизидинового ^{9, 58, 75, 84, 100, 117} и индолизидинового ^{9, 83, 84} рядов.

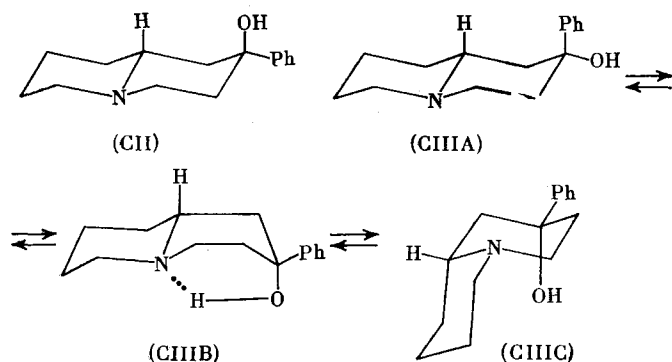
В отличие от других простейших хинолизидиновых спиртов ⁹, 10-оксиметилхинолизидин (С) в разбавленном растворе обнаруживает полосы поглощения как свободной, так и связанной гидроксильной групп, что указывает на равновесие между *транс*-(СА) и *цис*-(СВ) сочлененной конформациями ¹³⁰:



В спектре 1-окси-1-арилхинолизидинов (CI) значительное поглощение, типичное для внутримолекулярных водородных связей, было приписано *цис*-сочлененной конформации (CIA), находящейся в равновесии с *транс*-конформером (CIB) ⁵⁸.

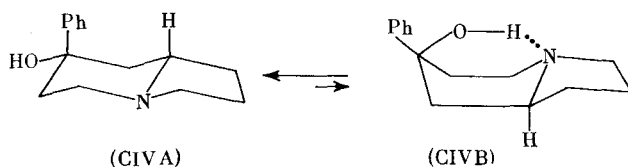


Почти одновременно и независимо были рассмотрены структуры 2-окси-2-фенилхинолизидинов (CII) и (CIII) ^{84, 131}:



Изомер (CII) в разбавленных растворах имеет только пик, соответствующий свободному гидроксиду, в то время как эпимер (CIII) обнаруживает слабую полосу поглощения, характерную для колебаний внутримолекулярной водородной связи. Это наблюдение позволило авторам ^{84, 131} сделать вывод о присутствии в равновесной смеси наряду с формой (CIIIa) конформации (CIIIb), в которой шестичленное кольцо с заместителями находится в форме ванны. Конформация (CIIIc) в работах ^{84, 131} не обсуждается, хотя она, по аналогии с (CIA), по-видимому, может иметь некоторый вес.

Аналогично 7-окси-7-фенилиндוליцидин (CIV) в разбавленных растворах имеет полосы поглощения свободного (конформация (CIVA)) и связанного гидроксидов (конформация (CIVB) с формой ванны шести-членного кольца) ⁸⁴.



Колебательная спектроскопия по существу только начинает применяться для изучения конформации пирролизидинов. Сопоставление ИК- и КР-спектров пирролизидина и *цис*-бицикло[3,3,0]октана, а также результатов расчета частот и форм нормальных колебаний этих соединений показывает, что пирролизидин при обычных условиях представляет собой смесь главным образом двух конформаций — раскрытой (IIIС) и полусложенной (IIID) ^{132, 133}.

Напряженные пирролизидины (XCII) и (XCIX) в области скелетно-деформационных колебаний спектра КР имеют меньшее количество частот, чем соответствующие изомеры с *цис*-сочленением колец, и этот факт расценивается как следствие преимущественного *транс*-сочлененного состояния (XCIIВ) и (XCIXВ) ^{28, 133, 134}. С точки зрения изучения области применимости корреляции Больмана, обсужденной в ⁹, представляет интерес обнаружение характерного поглощения в области 2800—2700 см^{-1} для напряженных преимущественно *транс*-сочлененных пирролизидинов (XCII) и (XCIX) ^{79, 134}. Вклад связи C(8)—H в эффект был доказан введением дейтерия вместо водорода в положение 8 ⁷⁹.

б) Спектроскопия ЯМР.

В качестве критериев для определения предпочтительного типа сочленения колец хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов используются величины химических сдвигов протонов у α -атомов углерода и констант геминального (α -метиленовые группы) и вицинального спин-спинового взаимодействия протонов.

транс-Сочлененные 1-азабициклы имеют сигнал ангулярного протона в более сильном поле, чем соответствующие *цис*-сочлененные основания ^{9, 126, 135}. Измерение величин химических сдвигов сигналов протонов при узловых атомах углерода служит достаточно общим приемом исследования конформаций 1-азабициклов ^{57, 136, 138}. При этом, как правило, требуется сравнение значений химических сдвигов полученных для исследуемого основания и для его изомера или другого соединения, взятого в качестве эталона (с определенным видом сочленения колец). В некоторых случаях ^{17, 28, 92, 139} встречаются трудности, связанные с локализацией мультиплета ангулярного протона в спектрах ПМР.

Практическая инвариантность спектра пирролизидина в интервале температур от -70 до $+190^\circ$ приводит к выводу, что соединение в основном, если не нацело, находится в *цис*-сочлененной конформации (IIIA) ¹²⁶. Для спектра ПМР соединения (LXXXIX), в отличие от спектров его эпимера (LXXXVIII) и пирролизидина (III), наблюдается отчетливая температурная зависимость химических сдвигов ряда сигналов, что отражает изменение равновесия между *цис*-(LXXXIXA) и *транс*-(LXXXIXB) сочлененной формами. Критерием увеличения содержания *транс*-сочлененной конформации (LXXXIXB) служит смещение сигнала протона 8-H в сторону сильного поля при повышении температуры ¹²⁶.

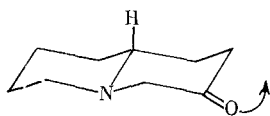
Близость величин химических сдвигов протонов 8-Н в пирролизидине (3,33 м. д.) и в эписомах (LXXXVIII) (3,45 м. д.) и (LXXXIX) (3,31 м. д.), а также данные температурных измерений указывают на доминирование *цис*-сочлененных конформаций соединения (LXXXIX) ¹²⁶.

При замене метильной группы в (LXXXIX) на *трет*-бутильную (XCIX) наблюдается существенный диамагнитный сдвиг сигнала протона 8-Н ($\delta \leq 2,95$ м. д.) ²⁸. В сильном поле резонирует протон 8-Н ($\delta < 3$ м. д.) и в соединении (XCII) ¹⁷. Этим гомологам пирролизидина приписаны преимущественные *транс*-сочлененные конформации (XCIXB) и (XCIIВ) ^{17, 28}.

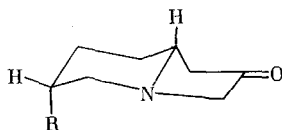
Для 4-арилзамещенных хинолизидинов положение сигнала протона 4-Н служит диагностическим признаком *цис*- или *транс*-сочлененной конформации — у первой сигнал находится в более слабом поле, чем у второй ^{58, 69, 70, 135, 140, 141}. Сравнение интервалов значений химических сдвигов для *цис*- и *транс*-сочлененных 4-арилхинолизидинов ⁶⁹ показывает, что они для разных групп соединений могут перекрываться, однако в случае эписомов, как следует из литературных данных, определение преимущественной конформации достаточно надежно.

Преимущественное *транс*-сочленение колец в лупинине видно из данных по величинам химических сдвигов аксиальных и экваториальных протонов при С(4) и С(6) ¹⁴².

В ряду хинолизидина, индолизидина и пирролизидина объем информации по геминальным константам спин-спинового взаимодействия пока относительно ограничен ^{143, 144}, а влияние различного характера сочленения колец на величину $J_{\text{гем}}$, по-видимому, невелико ¹⁴⁵ до тех пор, пока группа CH_2 не окажется между азотом и другим гетероатомом ⁹ или карбонильной группой ⁷⁶. Сопоставлением геминальных констант группы 4- CH_2 в 3-оксохинолизидине и 3 d_2 -хинолизидине определен вклад от π -электронов ($\Delta J = -3,2$ гц) в величину $^2J_{4-\text{CH}_2}$, откуда найдено, что кольцо с карбонильной группой деформировано; карбонильная группа несколько повернута в сторону атома 10-Н вследствие дипольного взаимодействия отталкивания между нею и атомом азота (CV) ⁷⁶.

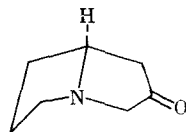


(CV)



(CVI), R = Me;

(CVII), R = Et



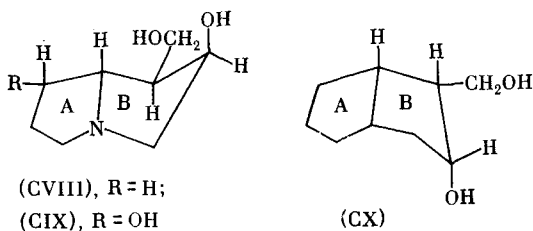
(XXXVA)

Авторы работы ⁷⁶, исследовав величины геминальных констант групп 3- CH_2 и, в некоторых случаях, 5- CH_2 для 3-, 5-, 6-, 7- и 8-алкил-2-оксоиндолизидинов, пришли к выводу, что все они находятся в *транс*-сочлененных конформациях ⁷⁶. Вопрос о вкладе *цис*-сочлененных форм специально изучался на примере соединений (CVI) и (CVII). Основой для суждения о конформационной гомогенности соединений (CVI) и (CVII) служит величина $^2J_{3-\text{CH}_2} = -11,0$ гц. Произведено разделение вкладов от неподеленной электронной пары атома азота и от π -электронов карбонильной группы в величину константы $^2J_{3-\text{CH}_2}$ для 3-, 5-, 6-, 7- и 8-алкил-2-оксоиндолизидинов. Согласно значению последнего вклада ($-6,7$ гц), атомы С(1), С(2), С(3) и N лежат в одной плоскости ⁷⁶.

Очень низкое значение геминальной константы $J_{3-\text{CH}_2} = -18,5$ гц в соединении (XXXV) отнесено за счет биссектрисного положения карбонила по отношению к группе 3- CH_2 и конформации с *эндо*-отгибом цикла N C(5), C(6), C(7), C(8) (XXXVA) ⁷⁶.

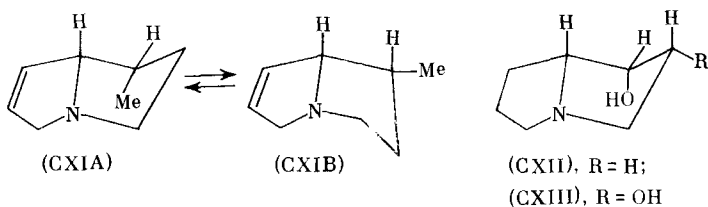
Расщепление сигнала ангулярного протона в бензо[а]-, индоло[а]хинолидине¹³⁷ дибензо[а, g]хинолидинах^{136, 138} было использовано для выбора одной из двух возможных конформаций с *цис*-сочленением колец.

При изучении *цис*-сочлененных конформаций пирролизидинов значительный прогресс был достигнут в результате исследования замещенных и частично ненасыщенных оснований, из спектров ПМР которых определяли значения констант спин-спинового взаимодействия вицинальных протонов и использовали их зависимость от геометрии. Так, по величинам $J_{H,H}$ в циклах В соединений (CVIII) — (CX) найдено, что первые два соединения^{59, 98} имеют конформацию с *экзо*-, а последнее⁵⁹ — с *эндо*-отгибом кольца В.



Во всех трех случаях конформация цикла В, по-видимому, диктуется предпочтительностью псевдоэкваториальной ориентации оксиметильной группы в положении 1; конформация цикла А в работах не обсуждается.

Детальный анализ спектра ПМР гелиотридена (CXI) показал, что свободное основание в растворе $CDCl_3$ представляет собой равновесную смесь двух конформаций (CXIA) и (CXIB) в соотношении $\sim 1:1$ ⁹⁷:



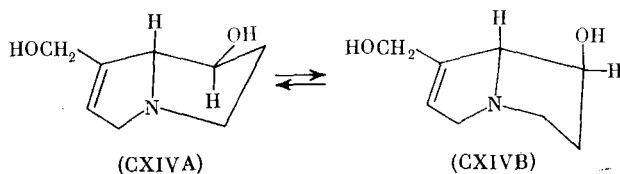
Угол отгиба * насыщенного кольца в конформациях (CXIA) и (CXIB) составляет 45° .

Молекулы ретронецина имеют конформацию (CXII) с *экзо*-отгибом насыщенного кольца (угол отгиба 40°), с псевдоаксиальным гидроксильным 7-OH и, кроме того, они испытывают дополнительное скручивание бицикла вокруг оси, проходящей через атомы C(2) и C(6) в таком направлении, при котором 3β -H-атом стремится к псевдоэкваториальному положению, а насыщенный цикл приближается к форме полукресла⁹⁶. Подобную же форму (CXIII) имеет в водном растворе кротанецин⁹⁹.

Соответствие экспериментальных и рассчитанных значений вицинальных констант спин-спинового взаимодействия в гелиотридине (CXIV) достигается при допущении, что соединение представляет собой равновесную смесь конформаций (CXIVA) и (CXIVB) с углами отгиба насы-

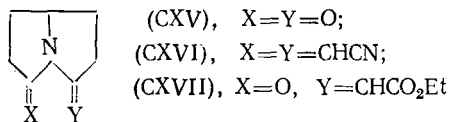
* Угол между плоскостями, проходящими через атомы C(1), C(3), N, C(8) и через C(1), C(2), C(3)⁹⁷.

щенного цикла, равными 40° ⁹⁶.



Применение модифицированных уравнений Карплуса, учитывающих влияние атомов азота и кислорода в (CXIV), позволило получить очень хорошее согласие между рассчитанными и экспериментальными значениями $^3J_{\text{H,H}}$ для смеси (CXIVA) : (CXIVB) = 35 : 65 ⁹⁷.

Исходя из результатов расчета геометрии молекул с помощью механической модели и анализа величин констант геминального, вицинального и аллильного спин-спинового взаимодействия, Ван Бинст с сотр. ¹⁴⁶ пришли к выводу, что геометрия бицикла у соединений (CXV) — (CXVII) практически одна и та же — азот находится в состоянии sp^2 -гибридизации, и бицикл имеет жесткий сильно напряженный (17,2 ккал/моль) остов.

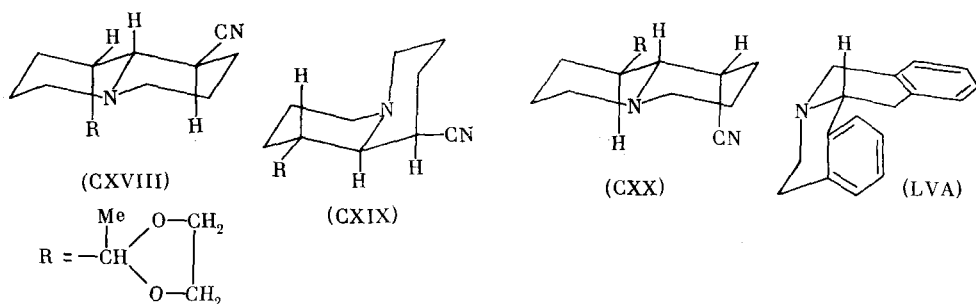


В то время как идентификация сигналов в спектрах ПМР, которые невозможно интерпретировать по первому порядку, иногда представляет очень сложную задачу ^{92, 139}, спектры ЯМР на ядрах ^{13}C часто бывают достаточно просты. При определении типа сочленения колец в хинолизидине, лупинине, эпилупинине, их эфирах с бензойной кислотой и изомерных соединениях (CXVIII) — (CXX) показательным является положение сигналов от C(4), C(6) и C(10). Сдвиг сигналов ядер C(4) и C(6) в *транс*-сочлененных изомерах (CXVIII) и (CXX) примерно постоянен (57 м. д.). Напротив, в *цис*-сочлененном соединении (CXIX) сигналы ядер C(4) и C(6) существенно сдвинуты в сторону сильного поля. По мнению Венкерта с сотр. ⁹², расположение сигнала C(4) этого изомера в аномально высоком поле (47,1 м. д.) является следствием двух γ -эффектов, создаваемых углеродными атомами соседнего цикла, т. е. обусловлено 1,3-диаксильными несвязанными взаимодействиями одного из атомов 4-Н с атомами водорода соседнего кольца.

Химический сдвиг ядра C(10) в соединении (CXIX) расположен примерно на 6 м. д. выше, чем в *транс*-сочлененных основаниях (CXVIII) и (CXX) ^{92, 104}. Этому факту может быть дано объяснение, аналогичное приведенному выше для ядер C(4) и C(6).

Стереохимия тетрагидропротобербербинов, производных дибензо[а, g]хинолизида (LV), легко определяется по величинам химических сдвигов ядер C(6): соединения с *цис*-сочленением колец В и С имеют химические сдвиги 48,3 м. д. или ниже, а *транс*-сочлененные соединения дают сигналы, расположенные в более слабом поле ($51,4 \pm 0,1$ м. д.). Столь же отчетливо зависит от характера сочленения колец и положение сигнала узлового ядра C(13a) ^{136, 147}. Тетрагидропротобербербины с метоксильной группой при C(1) принимают преимущественную *цис*-сочлененную конформацию типа (LVA), в которой снимаются несвязанные взаимодействия между метоксильной группой и 13-Н,

имеющие место в *транс*-сочлененной и второй *цис*-сочлененной конформациях^{136, 147}.



В капауримине химический сдвиг атома С(6) составляет 49,3 м. д., и соединение представляет собой смесь *цис*- и *транс*-сочлененной конформаций¹³⁶.

Симметрия и стереохимия изомерных пергидропиридо[2,1,6-де]хинолизидинов определена по количеству сигналов в их спектрах ЯМР ¹³С¹⁰⁹.

Сходство конформаций напряженных пирролизидинов (XCII) и (XCIX) хорошо видно по их спектрам ЯМР ¹³С. Сигналы ядер С(8) для них находятся в пределах 70,1—72,7 м. д., в то время как другие ненапряженные *цис*-сочлененные пирролизидины характеризуются величинами химических сдвигов сигналов С(8) в области 64—66,6 м. д.¹⁰⁶.

в) Другие методы.

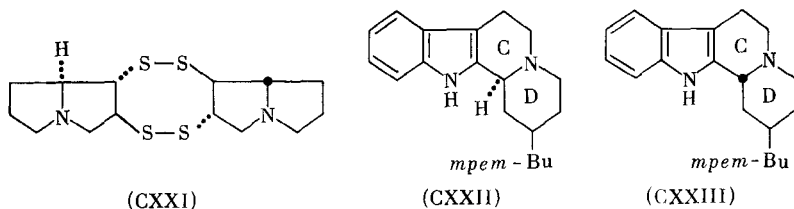
Скорость метилирования алкалоидов йохимбинового и гетеройохимбинового рядов хорошо коррелирует с их стереохимией^{66, 67}. Йохимбин реагирует с иодистым метилом примерно на два порядка медленнее, чем псевдойохимбин, который в отличие от первого имеет *цис*-сочлененный хинолизидиновый фрагмент и стерически более доступный атом азота⁶⁵.

В дибензохинолизидине (LV) атомы 1-Н и 13-Н, находящиеся в *цис*-положении к 13а-Н, сближены. Введение вместо одного из них более объемистого заместителя порождает сильные несвязанные взаимодействия, что вынуждает молекулу принять конформацию с *цис*-сочленением колец В и С. Изучение кинетики реакции кватернизации производных дибензохинолизидина (тетрагидропротоберберинов) служило инструментом для определения конформаций этих соединений в растворе. Таким способом было доказано, что капаурин и капауримин находятся в растворе в конформациях с *цис*-сочленением колец В и С⁶⁵. Вертин и верталиин, имеющие *цис*-сочлененный хинолизидиновый фрагмент, реагируют с иодистым метилом значительно быстрее, чем их эпимеры литрин и декалин, в которых хинолизидиновые кольца находятся в *транс*-сочленении^{69, 70}. Относительная инертность соединения (XCII) по сравнению с изомерами (XC) и (XCI) в реакции с иодистым *n*-пропилом объясняется значительным вкладом *транс*-сочлененной формы (XCIIВ) (см. стр. 500) в равновесную смесь его конформаций¹⁷.

По данным рентгеноструктурного анализа, свободное основание *n*-бромбензоата капауримина в кристаллическом состоянии имеет *цис*-сочленение колец В и С¹⁴⁸. В кристаллическом кассипурине (СХХI) пирролизидиновые ядра имеют полусложенную конформацию типа (IIIД), причем угол между плоскостями, проходящими через атомы С(1), С(3)NC(8) и С(5), С(7), С(8)N, равен 123°¹⁴⁹.

Найдено различие в масс-спектрах соединений (СХХII) и (СХХIII). Эпимер (СХХII) при электронном ударе с большей легкостью теряет

водород при С(12), чем эписмер (СХХIII), так как только в первом кольце С и D находятся в *транс*-сочленении и наблюдается *транс*-диаксиальное расположение 12-Н и неподеленной электронной пары атома азота¹⁵⁰.



Показана зависимость масс-спектров стереоизомерных алкалоидов матрина, алломатрина, изософоридина и софоридина от их пространственного строения и дан обзор работ по масс-спектрометрии этих и других хинолизидиновых алкалоидов¹⁵¹.

Авторы работы¹¹¹ посредством исследования УФ-спектров соединений (XCVI)—(XCVIII) нашли, что в (XCVI) и (XCVIII) по сравнению с (XCVII) и другими карбоциклическими кетонами имеет место повышенная интенсивность поглощения карбонильной группы, обязанный взаимодействию карбонильных π -орбиталей и неподеленной электронной пары азота. Такое взаимодействие может реализовываться только в *транс*-сочлененных формах соединений (XCVI) и (XCVIII), откуда делается вывод о преимущественности этой конформации¹¹¹.

Тип сочленения колец в пирролизидинах достаточно резко сказывается на их основности. В то время, как *цис*-сочлененные соединения (I), (LXXXVIII), (LXXXIX), гелиотридан (pK_a 11,48)¹⁵² (XC), (XCI) являются одними из сильнейших насыщенных оснований с третичным атомом азота (величины pK_a см. на стр. 494), преимущественно *транс*-сочлененный (XCII), наоборот, имеет относительно низкое значение pK_a (10,28)⁸⁷, близкое к значениям pK_a таких родственных типично *транс*-сочлененных 1-азабициклов, как хинолизидин (10,19)⁶⁴ и индолизидин (10,15)⁸⁶.

Сравнительно высокая основность *цис*-сочлененных пирролизидинов^{86, 123, 152, 153} объясняется их стереохимической особенностью, заключающейся в пространственной доступности азота^{123, 153}, и геометрией, неблагоприятной для делокализации неподеленной электронной пары азота⁸⁶. Это свойство пирролизидиновой *цис*-сочлененной бициклической системы легко выявляется при сопоставлении основности хинолизидиновых, индолизидиновых и пирролизидиновых спиртов с гидроксидом в положении 2 от азота, не образующих внутримолекулярных водородных связей (табл. 1). Таким путем можно сделать вывод о последовательности возрастания основности незамещенных бициклов. Хинолизидин и индолизидин, как основания, почти равноценны, в то время как

ТАБЛИЦА 1
Основность некоторых хинолизидиновых, индолизидиновых и пирролизидиновых спиртов

Соединение	pK_a	Ссылки	Соединение	pK_a	Ссылки
(LIX)	8,73	38	(LXXI)	8,33	25
(LXI)	8,60	38	(XXXIV)	10,35	30
(LXVII)	8,59	30	(XLVIII)	10,25	30
(LXIX)	8,82	30	(XXXVI)	10,25	30

ТАБЛИЦА 2

Количественные данные по конформационным равновесиям хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов

Равновесные конформации ^а (содержание в % при 20—33°)	Метод ^н	$-\Delta H^\circ$, ккал/моль	$-\Delta G_{20-33^\circ}^\circ$, ккал/моль	Ссылки
1	2	3	4	5
	A	1,9	—	154
	A	—	4,6	155
	—	2,6	—	156
	Б	—	4,4	64
	Б	—	2,6	157
	Б	>3,4	—	158
	A, B	—	2,0 ± 0,356	117
	A	3,3 ^в	—	
		3,7; 4,3 ^г	—	159
	Б	—	—	64
	Б	—	—	64

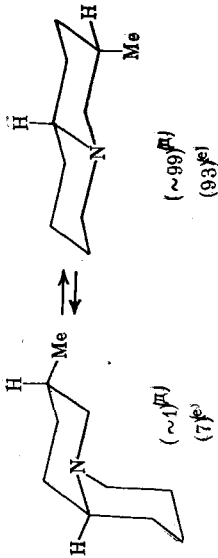
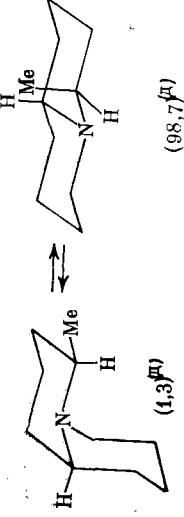
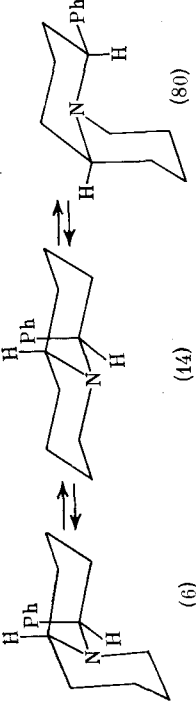
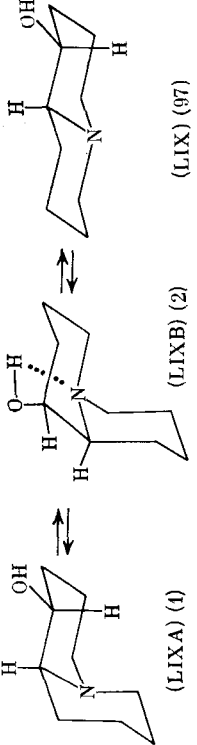
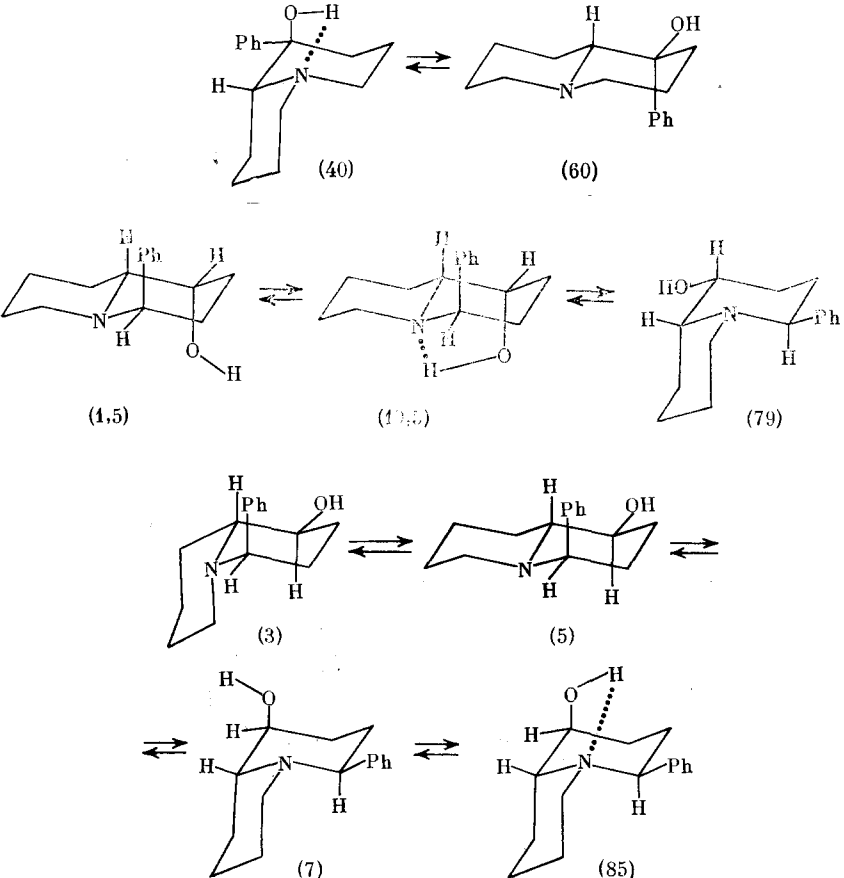
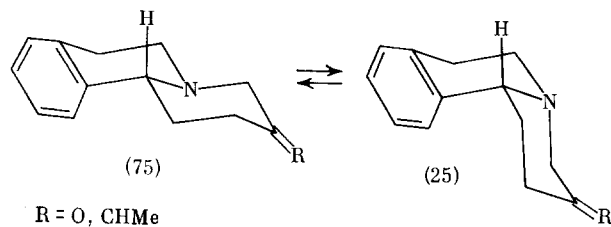
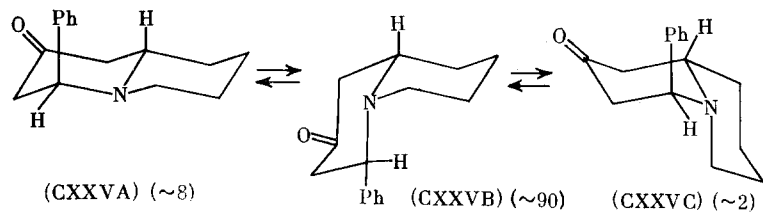
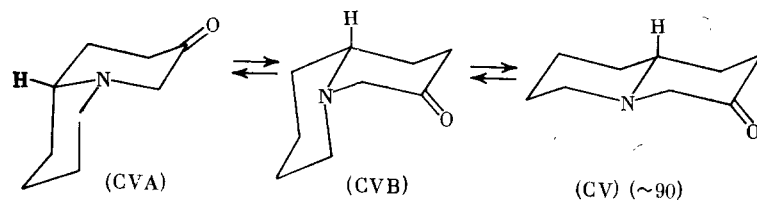
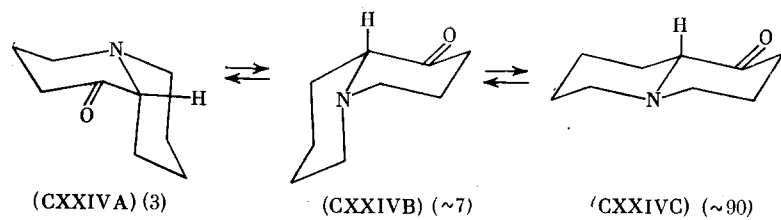
 <p>(~1^{III}) (7^{II})</p> <p>(~99^{III}) (93^{II})</p>	—	—	B	64
 <p>(4,3^{III})</p> <p>(98,7^{III})</p>	—	—	B	64
 <p>(6)</p> <p>(14)</p> <p>(80)</p>	—	—	A, B	117
 <p>(LIXA) (1)</p> <p>(LIXB) (2)</p> <p>(LIX) (97)</p>	—	2,4 ^{III}	B	157

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

Равновесные конформации ^a (содержание в % при 20—33°)	Метод ^h	$-\Delta H^\circ$, ккал/моль	$-\Delta G_{20-33^\circ}^\circ$, ккал/моль	Ссылки
1	2	3	4	5
 <p>(40) (60)</p> <p>(4,5) (79)</p> <p>(3) (5)</p> <p>(7) (85)</p>	<p>B</p> <p>B</p> <p>B</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>157</p> <p>117</p> <p>117</p>



Γ

1,95³

—

111

Γ

2^H

—

111

A

—

1,5^K
2,3^N

140

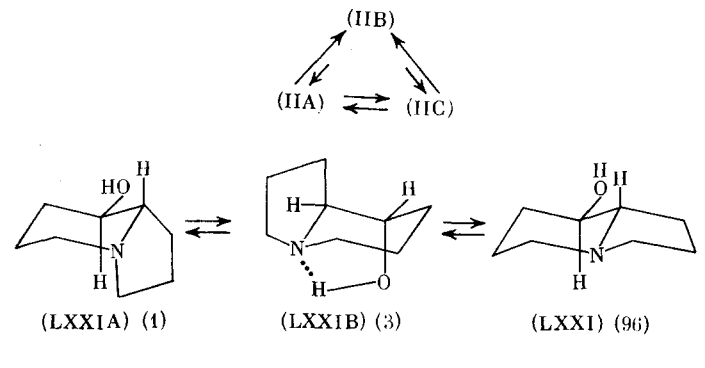
D

—

—

160

ТАБЛИЦА 2 (окончание)

Равновесные конформации ^а (содержание в % при 20—33°)	Метод ^н	$-\Delta H^\circ$, ккал/моль	$-\Delta G_{20-33}^\circ$, ккал/моль	Ссылки
1	2	3	4	5
 <p>(LXXIA) (1) (LXXIB) (3) (LXXI) (96)</p> <p>(IIA) \rightleftharpoons (IIB) \rightleftharpoons (IIC)</p> <p>(III B) \rightleftharpoons (III A)</p>	A	0,3	—	154
	B	0,9	—	161
		—	2,4	157
	B	—	1,9 ^м	157
	B	$\geq 3,4$	—	158
	A	< 6	—	126

^а В рассмотрение не принимаются конформации, содержание которых близко к нулю.

^б Значение приложимо только для расчетов в серии производных *транс*-4,10-Н-4-фенилхинолизида¹¹⁷.

^в Для жидкой фазы.

^г Для газовой фазы.

^д В растворе MeCN.

^е В растворе MeOH.

^ж Для равновесия (LIXA) + (LIXB) \rightleftharpoons (LIX).

^з Для равновесия (CXXIV A) + (CXXIV B) \rightleftharpoons (CXXIV C).

^и Для равновесия (CV A) + (CV B) \rightleftharpoons (CV).

^к Для равновесия (CXXV A) \rightleftharpoons (CXXV B).

^л Для равновесия (CXXV C) \rightleftharpoons (CXXV B).

^м Для равновесия (LXXI A) + (LXXI B) \rightleftharpoons (LXXI).

^н А — Конформационный анализ, Б — кинетический, В — ИК-спектроскопия, Г — хироптический, Д — ЯМР-спектроскопия.

пирролизидин существенно превосходит их по силе. Такой вывод подтверждается недавними прямыми наблюдениями для свободных оснований (I) — (III)⁸⁶, имеющих величины pK_a соответственно 10,19⁶⁴, 10,15 и 11,68⁸⁶. В водном растворе основание (III) отличается по силе от соединений (I) и (II) более, чем на порядок.

2. Количественные результаты

Некоторые итоги количественного изучения *цис-транс*-конверсии хинолизидина и индолизидина приведены в работе⁹. Нами систематизированы и представлены в табл. 2 данные по изучению конформационных равновесий как самих оснований (I) — (III), так и их производных.

Противоречивость результатов определения термодинамических параметров *цис-транс*-конверсии хинолизидина побудила нас провести расчет энтальпии этого процесса двумя независимыми путями¹⁵⁹. За основу была взята величина энтальпии *цис-транс*-изомеризации декалинов. В итоге сделанного обсуждения¹⁵⁹ значение энергии дополнительной стабилизации *транс*-сочлененной формы хинолизидина по сравнению с *транс*-декалином взято из данных по пиперидину и вычислено из результатов определения энергии водородных связей в системах хинолизидин — фенол и хинуклидин — фенол¹⁵⁹. Было показано^{158, 162}, что, по крайней мере, для газовой фазы значения ΔG_{25}° конверсии хинолизидина и индолизидина различаются более существенно, чем считается в работах^{157, 163}.

К настоящему моменту нет строгих определений термодинамических параметров *цис-транс*-конверсии пирролизидинов. Предполагается¹²⁶, что *цис*- и *транс*-сочлененный пирролизидин имеют различие по теплосодержанию, близкое к описанному (6,0 ккал/моль)¹⁶⁴ для изомерных *цис*- и *транс*-бицикло [3, 3, 0] октанов.

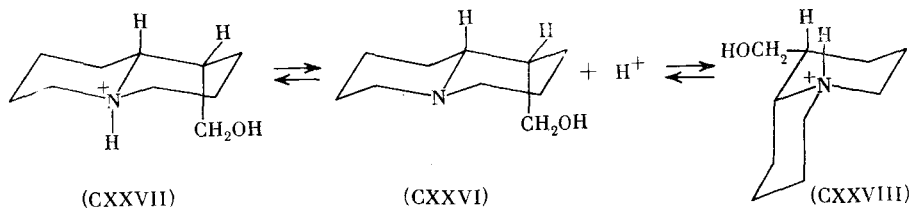
Авторы работы¹⁵⁸, допуская, что увеличение содержания *транс*-сочлененной формы пирролизидина до 5% при нагревании его паров от 20 до 300°С обнаруживалось бы по появлению больмановских полос в области 2800—2700 см^{-1} и не наблюдая этого эффекта с ростом температуры, вычислили, что для *транс-цис*-конверсии пирролизидина $\Delta H < -3,4$ (ккал/моль)¹⁵⁸.

IV. КОНФИГУРАЦИИ И КОНФОРМАЦИИ ПРОТОНИРОВАННЫХ ПО АЗОТУ ОСНОВАНИЙ И ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ

Катион хинолизидиния в среде трифторуксусной кислоты имеет *транс*-сочленение колец; описаны его спектры ЯМР¹H¹⁶⁵ и ¹³C¹⁰³. Протонированным хинолизидину, *транс*-1,10-Н-1-метил-, 2,3- и *цис*-4,10-Н-4-метилхинолизидинам в водном растворе авторы работы¹² приписывают *транс*-сочленение колец, т. е. катионы имеют конфигурацию, повторяющую конформацию соответствующих свободных оснований. В случае *цис*-1,10-Н-1-метилхинолизидина наблюдалось два дублета от метильной группы. Это было объяснено таутомерным равновесием примерно равных количеств *транс*- и *цис*-сочлененных форм катиона¹². *Транс*-4,10-Н-4-Метилхинолизидиниевый катион, по предположению авторов¹², имеет *цис*-сочленение колец.

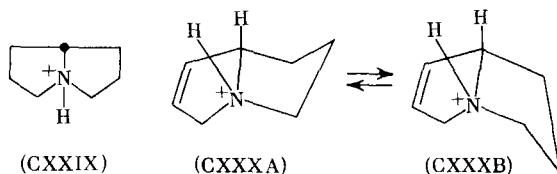
В то время как протонированный эпилупинин, по данным спектров ЯМР, находится в *транс*-сочлененной форме¹⁶⁶, при протонировании лупинина (СХХVI) возникают катионы с *цис*-(СХХVII) и *транс*-(СХХVIII) сочленением колец, которые могут взаимопревращаться в растворе; положение равновесия зависит от концентрации, величины рН

и температуры ¹⁶⁶.



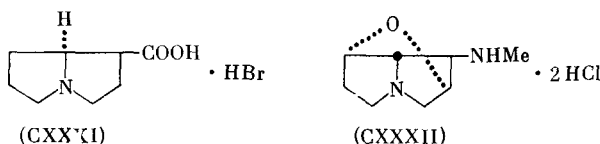
Протонированные 1-окси-7-метил- и 1-окси-1,7-диметилхинолизидины в трифторуксусной кислоте, по данным спектров ПМР, сохраняют *транс*-сочлененную форму свободных оснований ¹⁶⁷. Протонирование 5,7-диметилиндолизидинов (LXXXIV) — (LXXXVII) приводит к солям, конфигурации которых, как указывается в работе ¹⁴, представляют собой закрепленные преимущественные конформации оснований, причем (LXXXVI) дает смесь *цис*- и *транс*-сочлененных форм ¹⁴.

Спектр ПМР протонированного пирролизидина согласуется с представлением о *цис*-сочленении колец в катионе (CXXIX) ¹²⁶. Протонирование атома азота гелиотридена приводит к увеличению по сравнению со свободным основанием доли конформации с *эндо*-отгибом насыщенного кольца; (CXXXA):(CXXXB) = 1:3 ⁹⁷.



С помощью рентгеноструктурного анализа были расшифрованы структуры хинолизидиновых алкалоидов неотиобинуфаридина ^{168, 169}, тиобинуфаридина ¹⁷⁰ (гидраты дигидробромидов), порантерисина ¹⁷¹, порантерина ¹⁷² и вертолина ¹⁷³ (гидробромиды). Для гидробромидов кап-урина ¹³⁸ и моногидрата гидробромидов изокапауримина ¹⁷⁴ показано, что хинолизидиновые кольца имеют *цис*-соединение ^{138, 174}.

Аналогичные исследования проведены среди соединений пирролизидинового ряда. Найдена абсолютная конфигурация и определены длины всех связей и величины валентных углов в гидробромиде *цис*-1,8-Н-1-карбоксипирролизидина (CXXXI) ¹⁷⁵. Применение метода аномальной дисперсии дало возможность установить абсолютную конфигурацию дигидрохлорида (CXXXII) ¹⁷⁶.



Расшифрована структура нитрополизомина, взятого в виде его перхлората. Пирролизидиновые кольца в этом соединении имеют форму конверта (*C_s*) ¹⁷⁷. По данным работы ¹⁷⁸, 1,2-дегидропирролизидиновый скелет в гидробромиде яcobина имеет *экзо*-отгиб насыщенного кольца с одновременным скручиванием этого же цикла.

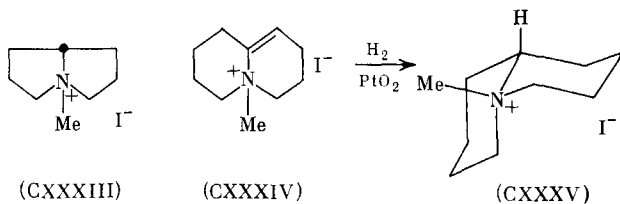
Превращение третичного азота хинолизидинов, индолизидинов и пирролизидинов в четвертичный приводит к закреплению *цис*- или *транс*-сочленения колец⁹. Удобным критерием для определения конфигурации N-метилхинолизидиниевых и N-метилиндолизидиниевых ионов является величина химического сдвига протонов Me-группы при азоте^{9, 12, 179}. Надежность критерия продемонстрирована согласованностью данных ЯМР и рентгеноструктурного анализа^{180–182}. Однако данный метод применим только к иодметилатам, лишенным заместителя в ангулярном положении. Если в хинолизидиниевых солях в положении 10 расположены различные заместители (за исключением CN), то сигнал группы $\text{>N}^+\text{—Me}$ для *цис*-сочлененных солей, наоборот, находится в более сильном поле, чем у *транс*-сочлененных соединений¹⁸³. Наряду с этим конфигурационное отнесение четвертичных хинолизидиниевых солей может быть сделано на основе измерений полуширин сигналов группы $\text{>N}^+\text{—Me}$. Так, *транс*-сочлененный N-метилхинолизидиний имеет полуширину метильного синглета 1,53 *гц*, а *цис*-сочлененная соль — 0,96 *гц*¹⁸⁴. Высказывается предположение о применимости данного критерия к другим N-метилованным гетероциклам подобного типа¹⁸⁴.

Стереохимия иодометилатов хинолизидинов с единственным заместителем в положении 10 легко определяется по количеству сигналов в их спектрах ЯМР ¹³C — *транс*-сочлененные соли, имеющие плоскость симметрии, дают четыре сигнала от циклических ядер¹⁸³.

Необходимо отметить, что тип сочленения колец в четвертичной соли и в свободном основании может совпадать^{69, 70}, но в общем случае это не обязательно¹⁷⁹. Известны примеры, когда основание имеет преимущественно *транс*-сочлененную конформацию, но дает либо *цис*-сочлененную соль^{186, 185, 186}, либо смесь эпимеров^{12, 64, 186}.

За исключением случая внутримолекулярной квантернизации, возможной только при *транс*-сочленении колец¹²⁵, считается, что обычно пирролизидины образуют ненапряженные *цис*-сочлененные соли⁷. Пирролизидин при реакции с иодистым метилом дает единственную *цис*-сочлененную четвертичную соль (CXXXIII), что подтверждается ее спектром ПМР¹²⁶.

цис-Сочленение колец в четвертичной соли (CXXXV) рассматривается как следствие каталитического гидрирования ненасыщенного соединения (CXXXIV) со стерически наименее затрудненной стороны молекулы^{81, 187}.



Сопоставлением величин оптического вращения (+)-эпилупинина и (—)-лупинина и иодометилатов, полученных из оснований, показано, что четвертичные соли имеют соответственно *транс*- и *цис*-сочленение колец. Аналогичным методом доказаны конфигурации (*цис*- и *транс*-) у иодометилатов, приготовленных из оптически активных 1-метилхинолизидинов⁸¹.

Кристаллические четвертичные соли исследованы методом рентгеноструктурного анализа. В хинолизидиновом ряду примером подобного

исследования может служить определение характера сочленения колец в α - и β -подметилатах хантербурина^{180, 181}. При изучении пространственного строения подметилатов алкалоидов с индолизидиновым фрагментом — копсанона¹⁸⁹ и тилофоринидина¹⁹⁰ — получены данные об абсолютной конфигурации этих алкалоидов. В пирролизидиновом подметилате телепогина наблюдается экзо-отогнутая форма насыщенного пятичленного цикла (угол отгиба 55°)¹⁹¹, а в катионе дизфира 8-оксиметилретронецина насыщенное кольцо имеет эндо-отгиб и несколько скручено¹⁹².

Арсенал современных физических и физико-химических методов позволяет определять конфигурации и преимущественные конформации, как простейших оснований, так и сложных природных соединений хинолизидинового, индолизидинового и пирролизидинового рядов. Во многих из цитированных работ в ходе стереохимического исследования осуществлялось комплексное применение различных методов, что дает наиболее надежные результаты.

Количественное описание конформационных равновесий 1-азабициклов в жидкой и газообразной фазах оставалось до последнего времени трудной задачей. В ближайшем будущем положение должно скорее всего измениться в связи с появлением детально исследованного интересного метода кинетически контролируемого протонирования аминов¹⁹³, позволяющего зафиксировать инвертомеры в виде соответствующих катионов. Соотношение последних определяется методом ЯМР¹⁹³.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. E. Saxton, in *The Alkaloids*, ed. J. E. Saxton, London, 1971, v. 1, p. 59, 76, 86.
2. J. E. Saxton, Там же, v. 2, 1972, p. 59, 69, 79.
3. J. E. Saxton, Там же, v. 3, 1973, p. 76, 91, 95.
4. J. E. Saxton, Там же, v. 4, 1974, p. 84, 100, 104.
5. Г. П. Меньшиков, *Успехи химии*, 22, 1138 (1953).
6. N. J. Leonard, in *The Alkaloids*, v. 6, ed. R. H. F. Manske, Acad. Press. N. Y.—London, 1960, p. 35.
7. А. М. Лихошерстов, Н. К. Кочетков, *Успехи химии*, 34, 1550 (1965).
8. L. B. Bull, C. C. J. Culvenor, A. T. Dick, *The Pyrrolizidine Alkaloids*, North—Holland Publ., Amsterdam, 1968.
9. T. A. Crabb, R. F. Newton, D. Jackson, *Chem. Rev.*, 71, 109 (1971).
10. T. A. Crabb, in *Heterocyclic Compounds*, ed. K. Schofield, (MTP Int. Rev. Sci. Org. Chem., Ser. 1, v. 4), Butterworth, London, Univ. Park Press, Baltimore, 1973, p. 291.
11. С. Зигель, в кн. *Катализ. Стереохимия и механизмы органических реакций*. «Мир», М., 1968, стр. 127.
12. Т. М. Moynahan, K. Schofield, R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, 1962, 2637.
13. V. Boekelheide, J. M. Ross, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5691 (1955).
14. B. Luning, C. Lundin, *Acta Chem. Scand.*, 21, 2136 (1967).
15. J. E. Oliver, P. E. Sonnet, *J. Org. Chem.*, 39, 2662 (1974).
16. А. А. Пономарев, В. Н. Дюкарева, И. М. Скворцов, *ДАН СССР*, 178, 893 (1968).
17. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, Г. П. Мальченко, К. С. Овчинский, в сб. *Вопросы стереохимии*, вып. 4, «Вища школа», Киев, 1974, стр. 41.
18. И. М. Скворцов, В. М. Левин, С. А. Колесников, И. В. Антипова, Там же, вып. 3, Изд. Киевского ун-та, 1973, стр. 27.
19. И. М. Скворцов, С. А. Колесников, *Химия гетероцикл. соед.*, 1976, 484.
20. И. М. Скворцов, В. М. Левин, Там же, 1973, 947.
21. M. T. Pizzorno, S. M. Albonico, *J. Org. Chem.*, 39, 731 (1974).
22. S. Brandänge, C. Lundin, *Acta Chem. Scand.*, 25, 2447 (1971).
23. M. Viscontini, H. Buzek, *Helv. Chim. Acta*, 55, 670 (1972).
24. G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, 1958, 2051.
25. C. P. Rader, R. L. Young, H. S. Aaron, *J. Org. Chem.*, 30, 1536 (1965).
26. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, в сб. *Труды молодых ученых*, т. 2, выпуск химический, Изд. Саратовского ун-та, 1971, стр. 158.
27. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, в сб. *Гетерогенный катализ в реакциях получения и превращения гетероциклических соединений*, «Зинатне», Рига, 1971, стр. 123.
28. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, Ю. А. Пентин, Тран Суан Хоань, С. В. Васильковский, *Химия гетероцикл. соед.*, 1975, 1087.

29. E. E. Schweizer, K. K. Light, J. Org. Chem., 31, 870 (1966).
30. H. S. Aaron, C. P. Rader, G. E. Wicks, Там же, 31, 3502 (1966).
31. J. Meinwald, H. C. J. Ottenheym, Tetrahedron, 27, 3307 (1971).
32. R. Adams, S. Miyano, D. Fleš, J. Am. Chem. Soc., 82, 1466 (1960).
33. N. J. Leonard, R. W. Fulmer, A. S. Hay, Там же, 78, 3457 (1956).
34. M. G. Reinecke, L. R. Kray, J. Org. Chem., 29, 1736 (1964).
35. V. Boekelheide, J. P. Lodge, J. Am. Chem. Soc., 73, 3681 (1951).
36. F. Bohlmann, E. Winterfeldt, O. Schmidt, W. Reusche, Chem. Ber., 94, 1767 (1961).
37. C. P. Rader, G. E. Wicks, R. L. Young, H. S. Aaron, J. Org. Chem., 29, 2252 (1964).
38. H. S. Aaron, G. E. Wicks, C. P. Rader, Там же, 29, 2248 (1964).
39. M. D. Nair, R. Adams, Там же, 26, 3059 (1961).
40. R. Adams, J. E. Mahan, J. Am. Chem. Soc., 65, 2009 (1943).
41. Н. К. Кочетков, А. М. Лухошерстов, А. С. Лебедева, Ж. общ. химии, 31, 3461 (1961).
42. A. J. Aasen, C. C. J. Culvenor, J. Org. Chem., 34, 4143 (1969).
43. A. J. Aasen, C. C. J. Culvenor, Austral. J. Chem., 22, 2657 (1969).
44. F. Bohlmann, E. Winterfeldt, P. Stütt, H. Laurent, G. Boroschewski, K. Kleine, Chem. Ber., 94, 3151 (1961).
45. S. Ohki, M. Akiba, H. Shimada, K. Kunihiro, Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 16, 1889 (1968).
46. S. Ohki, M. Akiba, Там же, 17, 2484 (1969).
47. M. E. Rogers, J. Sam, J. Med. Chem., 17, 657 (1974).
48. N. L. Allinger, J. Org. Chem., 21, 915 (1956).
49. N. J. Leonard, B. L. Ryder, Там же, 18, 598 (1953).
50. А. М. Лухошерстов, В. Н. Кулаков, Н. К. Кочетков, Ж. общ. химии, 34, 2798 (1964).
51. K. Winterfeldt, F. W. Holschneider, Ber., 64, 137 (1931).
52. J. F. Couch, J. Am. Chem. Soc., 56, 2434 (1934).
53. В. А. Мнацаканян, Л. С. Арутюнян, Р. А. Алексян, Э. С. Марашян, Арм. хим. ж., 25, 66 (1972).
54. R. C. Cookson, Chem. Ind., 1953, 337.
55. S. Ohki, Y. Noike, Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 7, 708 (1959).
56. D. L. Temple, J. Sam, J. Heterocycl. Chem., 7, 847 (1970).
57. J. C. Sircar, A. I. Meyers, J. Org. Chem., 32, 1248 (1967).
58. M. Hanaoka, N. Ogawa, Y. Arata, Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 22, 973 (1974).
59. A. J. Aasen, C. C. J. Culvenor, L. W. Smith, J. Org. Chem., 34, 4137 (1969).
60. I. Matsuo, K. Sugimoto, S. Ohki, Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 16, 1680 (1968).
61. V. Carelli, F. Liberatore, F. Morlacchi, Ann. Chim. (Rome), 51, 467 (1961); C. A., 56, 7274 (1962).
62. F. Bohlmann, C. Arndt, Chem. Ber., 91, 2167 (1958).
63. K. Schofield, R. J. Wells, J. Chem. Soc., C, 1967, 621.
64. C. D. Johnson, R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, C. R. Palmer, K. Schofield, R. J. Wells, Там же, 1965, 6797.
65. M. Shamma, C. D. Jones, J. A. Weiss, Tetrahedron, 25, 4347 (1969).
66. M. Shamma, J. B. Moss, J. Am. Chem. Soc., 83, 5038 (1961).
67. M. Shamma, J. M. Richey, Там же, 85, 2507 (1963).
68. Ф. Р. Широаян, В. Т. Аветян, Л. В. Хажакян, Арм. хим. ж., 27, 61 (1974).
69. J. P. Ferris, C. B. Boyce, R. C. Briner, J. Am. Chem. Soc., 93, 2942 (1971).
70. J. P. Ferris, R. C. Briner, C. B. Boyce, Там же, 93, 2953 (1971).
71. V. M. Kolb, M. Stefanovič, Tetrahedron, 30, 2233 (1974).
72. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, А. А. Пономарев, ДАН СССР, 178, 1106 (1968).
73. F. Bohlmann, E. Winterfeldt, H. Laurent, W. Ude, Tetrahedron, 19, 195 (1963).
74. A. F. Thomas, H. J. Vipond, L. Marion, Canad. J. Chem., 33, 1290 (1955).
75. R. T. LaLonde, C. F. Wong, H. G. Howell, J. Org. Chem., 36, 3703 (1971).
76. R. Cahill, T. A. Crabb, Org. Magn. Res., 4, 259 (1972).
77. A. H. Chalmers, C. C. J. Culvenor, L. W. Smith, J. Chromatogr., 20, 270 (1965).
78. O. Cervinka, K. Pelz, J. Jirkovsky, Coll. Czech. Chem. Commun., 26, 3116 (1961).
79. И. М. Скворцов, Ю. А. Пентин, Тран Суан Хоань, И. В. Антипова, Б. И. Древо, Химия гетероцикл. соед., 1976, 1001.
80. H. Möhrle, C. Karl, Arch. Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges., 301, 530 (1968).
81. K. Schofield, R. J. Wells, Austral. J. Chem., 18, 1423 (1965).
82. H. Möhrle, C. Karl, Arch. Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges., 301, 728 (1968).
83. E. P. Hibbett, J. Sam, J. Heterocycl. Chem., 7, 857 (1970).
84. R. G. Lingard, A. H. Beckett, A. E. Theobald, J. Med. Chem., 12, 569 (1969).
85. Дж. Р. Кинг, в кн. Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами, кн. 1, «Химия», М., 1967, стр. 367.
86. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, Химия гетероцикл. соед., 1976, 1060.
87. И. В. Антипова, И. М. Скворцов, в сб. Исследования в области синтеза и катализа органических соединений, Изд. Саратовского ун-та, Саратов, 1975, стр. 31.

88. E. C. Leisegang, B. O. G. Schüler, J. S. African Chem. Inst., 10, 1 (1957).
89. L. Mandell, J. U. Piper, K. P. Singh, J. Org. Chem., 28, 3440 (1963).
90. J. T. Wrobel, A. Iwanow, C. Braekman-Danheux, T. I. Martin, D. B. Mac Lean, Canad. J. Chem., 50, 1831 (1972).
91. J. T. Wrobel, M. Gielzynska, A. Iwanow, W. Starzec, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 21, 543 (1973).
92. E. Wenkert, B. Chauncy, K. G. Dave, A. R. Jeffcoat, F. M. Schell, H. P. Schenk, J. Am. Chem. Soc., 95, 8427 (1973).
93. Y. Ban, M. Akagi, T. Oishi, Tetrahedron Letters, 1969, 2057.
94. C. C. J. Culvenor, G. M. O'Donovan, R. S. Sawhney, L. W. Smith, Austral. J. Chem., 23, 347 (1970).
95. A. J. Aasen, C. C. J. Culvenor, R. I. Willing, Там же, 24, 2575 (1971).
96. C. C. J. Culvenor, M. L. Heffernan, W. G. Woods, Там же, 18, 1605 (1965).
97. K. G. R. Pachler, J. P. Tollenare, P. L. Wessels, Tetrahedron, 25, 5255 (1969).
98. R. S. Sawhney, C. K. Atal, C. C. J. Culvenor, L. W. Smith, Austral. J. Chem., 27, 1805 (1974).
99. C. K. Atal, K. K. Kapur, C. C. J. Culvenor, L. W. Smith, Tetrahedron Letters, 1966, 537.
100. R. T. LaLonde, C. F. Wong, K. C. Das, J. Am. Chem. Soc., 94, 8522 (1972).
101. R. T. LaLonde, C. F. Wong, K. C. Das, Там же, 95, 6342 (1973).
102. R. T. LaLonde, T. N. Donvito, A. I.-M. Tsai, C. Wong, Org. Magn. Res., 7, 191 (1975).
103. I. Morishima, K. Yoshikawa, K. Okada, T. Yonezawa, K. Goto, J. Am. Chem. Soc., 95, 165 (1973).
104. E. Wenkert, J. S. Bindra, C.-J. Chang, D. W. Cochran, F. M. Schell, Accounts Chem. Res., 7, N 2, 46 (1974).
105. R. T. LaLonde, T. N. Donvito, Canad. J. Chem., 52, 3778 (1974).
106. И. М. Скворцов, О. А. Субботин, Ж. орг. химии, 13, 466 (1977).
107. R. T. LaLonde, T. N. Donvito, A. I.-M. Tsai, Canad. J. Chem., 53, 1714 (1975).
108. F. Bohlmann, R. Zeisberg, Chem. Ber., 108, 1043 (1975).
109. R. H. Mueller, R. M. Di Pardo, Chem. Commun., 1975, 565.
110. У. К. Гамильтон, Успехи химии, 41, 566 (1972).
111. S. F. Mason, K. Schofield, R. J. Wells, J. Chem. Soc., 1967, 626.
112. R. T. LaLonde, C. F. Wong, K. C. Das, J. Org. Chem., 39, 2892 (1974).
113. C. F. Wong, R. T. LaLonde, Experientia, 31, 15 (1975).
114. C. C. J. Culvenor, D. H. G. Crout, W. Klyne, W. P. Mose, J. D. Renwick, P. M. Scoopes, J. Chem. Soc., C, 1971, 3653.
115. Y. Shunichi, K. Takehisa, Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 15, 490 (1967).
116. N. Neuner-Jehle, H. Nesvadba, G. Spittler, Monatsh., 95, 687 (1964).
117. H. S. Aaron, C. P. Ferguson, J. Org. Chem., 40, 3214 (1975).
118. У. А. Абдуллаев, Я. В. Рашкес, Х. Шахидиятов, С. Ю. Юнусов, Химия природн. соед., 1972, 634.
119. J. Ratuský, A. Reiser, F. Šorm, Chem. Listy, 48, 1794 (1954).
120. M. Kotake, I. Kawasaki, T. Okamoto, S. Matsutani, S. Kusumoto, T. Kaneko, Bull. Chem. Soc. Tokyo, 35, 1335 (1962).
121. G. Fodor, Chem. Ind., 1954, 1424.
122. J.-M. Surzur, L. Stella, Tetrahedron Letters, 1974, 2191.
123. C. C. J. Culvenor, R. E. Willette, Austral. J. Chem., 19, 885 (1966).
124. N. J. Leonard, D. L. Felley, J. Am. Chem. Soc., 72, 2537 (1950).
125. G. Fodor, F. Uresch, F. Duřka, T. Szell, Coll. Czech. Chem. Commun., 29, 274 (1964).
126. I. M. Skvortsov, J. A. Elvidge, J. Chem. Soc., B, 1968, 1589.
127. K. Fujita, K. Hata, R. Oda, I. Tabushi, J. Org. Chem., 38, 2640 (1973).
128. N. L. Allinger, M. T. Tribble, M. A. Miller, D. H. Wertz, J. Am. Chem. Soc., 93, 1637 (1971).
129. И. М. Скворцов, А. М. Плотников, Химия гетероцикл. соед., 1975, 1003.
130. Y. Arata, T. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 20, 325 (1972).
131. J. Sam, J. D. England, D. Temple, J. Med. Chem., 12, 144 (1969).
132. Ю. А. Пентин, И. М. Скворцов, Тран Суан Хоань, И. В. Антипова, Межмолекулярное взаимодействие и конформации молекул, Тезисы докл. III Всесоюз. симп., Пушино, 1976, стр. 48.
133. Тран Суан Хоань, Канд. дис., МГУ, 1973.
134. Ю. А. Пентин, И. М. Скворцов, И. В. Антипова, ДАН СССР, 230, 617 (1976).
135. F. Bohlmann, D. Schumann, C. Arndt, Tetrahedron Letters, 1965, 2705.
136. T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, A. Ujije, H. Koizumi, J. Org. Chem., 40, 3280 (1975).
137. M. Uskokovic, H. Bruderer, C. Planta, T. Williams, A. Brossi, J. Am. Chem. Soc., 86, 3364 (1964).
138. H. Shimanouchi, Y. Sasada, M. Ihara, T. Kametani, Acta Cryst., B25, 1310 (1969).
139. F. Bohlmann, D. Schumann, H. Schulz, Tetrahedron Letters, 1965, 173.

140. J. T. Wrobel, W. M. Golebiewski, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **23**, 593 (1975).
141. M. Hanaoka, N. Ogawa, Y. Arata, *Tetrahedron Letters*, 1973, 2355.
142. А. А. Абдувахобов, К. Торемурастов, Х. А. Асламов, В. Б. Леонтьев, С. И. Мухамедханова, А. С. Садыков, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1973, 219.
143. R. Cahill, R. C. Cookson, T. A. Crabb, *Tetrahedron*, **25**, 4681 (1969).
144. R. Cahill, T. A. Crabb, *Org. Magn. Res.*, **4**, 283 (1972).
145. R. Cahill, T. A. Crabb, R. F. Newton, *Там же*, **3**, 263 (1971).
146. G. Van Binst, Y. Steger, W. Flitsch, *Z. Naturforsch.*, **B30**, 591 (1975).
147. T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara, K. Fukumoto, *Heterocycles*, **3**, 371 (1975).
148. T. Kametani, M. Ihara, T. Honda, H. Shimanouchi, *J. Chem. Soc., C*, 1971, 2541.
149. G. Gafner, L. J. Admiraal, *Acta Cryst.*, **B25**, 2114 (1969).
150. G. W. Gribble, R. B. Nelson, *J. Org. Chem.*, **38**, 2831 (1973).
151. Н. С. Вульфсон, В. Г. Заикин, *Успехи химии*, **45**, 1870 (1976).
152. R. Adams, M. Carmack, J. E. Mahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2593 (1942).
153. N. J. Leonard, K. M. Beck, *Там же*, **70**, 2504 (1948).
154. S. V. Kessar, *Experientia*, **18**, 56 (1962).
155. H. S. Aaron, *Chem. Ind.*, 1965, 1338.
156. Э. Илиэл, Н. Аллинджер, С. Энжиал, Г. Моррисон, *Конформационный анализ*, «Мир», М., 1969, стр. 302.
157. H. S. Aaron, C. P. Ferguson, *Tetrahedron Letters*, 1968, 6191.
158. И. М. Скворцов, В. В. Тарасов, И. В. Антипова, В. М. Левин, С. А. Колесников, И. Я. Евтушенко, в сб. *Материалы I Всесоюз. конф. по динамической стереохимии и конформационному анализу*, Одесса, 1970, стр. 94.
159. И. М. Скворцов, *Химия гетероцикл. соед.*, 1976, 1098.
160. G. Van Binst, J. C. Noulis, *J. Chem. Soc., C*, 1970, 150.
161. A. E. Theobald, R. G. Lingard, *Spectrochim. Acta*, **A**, **24**, 1245 (1968).
162. В. В. Тарасов, И. М. Скворцов, *см.*¹⁸, стр. 103.
163. T. A. Crabb, R. F. Newton, *Tetrahedron Letters*, 1970, 1551.
164. J. W. Barrett, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, 1936, 611.
165. H. P. Hamlow, S. Okuda, N. Nakagawa, *Tetrahedron Letters*, 1964, 2553.
166. Т. К. Юнусов, Т. К. Касымов, Ф. Г. Камаев, В. Б. Леонтьев, К. Иноятова, А. И. Ишбаев, А. С. Садыков, *Химия природн. соед.*, 1971, 448.
167. H. Mörlle, C. Karl, U. Scheidegger, *Tetrahedron*, **24**, 6813 (1968).
168. G. I. Birnbaum, *Tetrahedron Letters*, 1965, 4149.
169. G. I. Birnbaum, *Acta Cryst.*, **23**, 526 (1967).
170. J. T. Wrobel, B. Bobescko, T. I. Martin, D. B. McLean, N. Krishnamachari, C. Calvo, *Canad. J. Chem.*, **51**, 2810 (1973).
171. W. A. Denne, A. Mc L. Mathieson, *J. Cryst. Mol. Struct.*, **3**, 139 (1973).
172. W. A. Denne, A. Mc L. Mathieson, *Там же*, **3**, 79 (1973).
173. J. A. Hamilton, L. K. Steinrauf, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2939 (1971).
174. H. Shimanouchi, Y. Sasada, K. Wakisaka, T. Kametani, M. Ihara, *Acta Cryst.*, **B26**, 607 (1970).
175. E. Söderberg, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 615 (1971).
176. R. B. Bates, S. R. Morehead, *Tetrahedron Letters*, 1972, 1629.
177. J. Meinwald, J. Smolanoff, A. T. McPhail, R. W. Miller, T. Eisner, K. Hicks, *Там же*, 1975, 2367.
178. J. Fridrichsons, A. McL. Mathieson, D. L. Sutor, *Acta Cryst.*, **16**, 1075 (1963).
179. W. L. Meyer, N. Sapianchiay, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3343 (1964).
180. J. D. M. Asher, J. M. Robertson, G. A. Sim, M. F. Bartlett, R. Sklar, W. I. Taylor, *Proc. Chem. Soc.*, 1962, 72.
181. C. C. Scott, G. A. Sim, J. M. Robertson, *Там же*, 1962, 355.
182. M. F. Bartlett, B. Korzun, R. Sklar, A. F. Smith, W. I. Taylor, *J. Org. Chem.*, **28**, 1445 (1963).
183. Y. Arata, T. Aoki, M. Hanaoka, M. Kamei, *Chem. Pharm. Bull., Tokyo*, **23**, 333 (1975).
184. K. L. Williamson, T. Howell, T. A. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 325 (1966).
185. Л. С. Арутюнян, К. С. Лусарарян, В. А. Мнацаканян, *Арм. хим. ж.*, **26**, 868 (1973).
186. J. D. England, D. Temple, J. Sam, *J. Med. Chem.*, **11**, 353 (1968).
187. K. Schofield, R. J. Wells, *Chem. Ind.*, 1963, 572.
188. W. D. Crow, *Austral. J. Chem.*, **11**, 366 (1958).
189. B. M. Craven, B. Gilbert, L. A. P. Leme, *Chem. Commun.*, 1968, 955.
190. V. K. Wadhawan, S. K. Sikka, N. B. Mulchandani, *Govt. India Atom. Energy Commis.*, 1974, N 764, 6—8; *РЖХим.*, 1975, 10Е57.
191. J. Fridrichsons, A. Mc L. Mathieson, *Acta Cryst.*, **16**, 206 (1963).
192. J. A. Wunderlich, *Chem., Ind.*, 1962, 2089.
193. P. J. Crowley, M. J. T. Robinson, M. G. Ward, *Tetrahedron*, **33**, 915 (1977).