

УДК 547.944/945

СИНТЕЗ БИСБЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

О. Н. Толкачев, Е. П. Накова, Р. П. Евстигнеева

Обзор посвящен методам синтеза бисбензилизохинолиновых алкалоидов, а также 1-бензилизохинолиновых оснований, являющихся биогенетическими предшественниками бимолекулярных алкалоидов. Материал приведен в порядке биогенетического родства алкалоидов. Наряду с полным синтезом рассмотрен частичный и биомиметический синтез бисбензилизохинолиновых оснований.

Библиография — 153 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1617
II. Синтез коклаурина и его производных	1671
III. Синтез бисбензилизохинолиновых алкалоидов, содержащих одну дифенилэфирную связь	1619
IV. Синтез бисбензилизохинолиновых алкалоидов, содержащих два дифенилэфирных мостика	1625
V. Синтез бисбензилизохинолиновых алкалоидов, содержащих три дифенилэфирных связи	1643

I. ВВЕДЕНИЕ

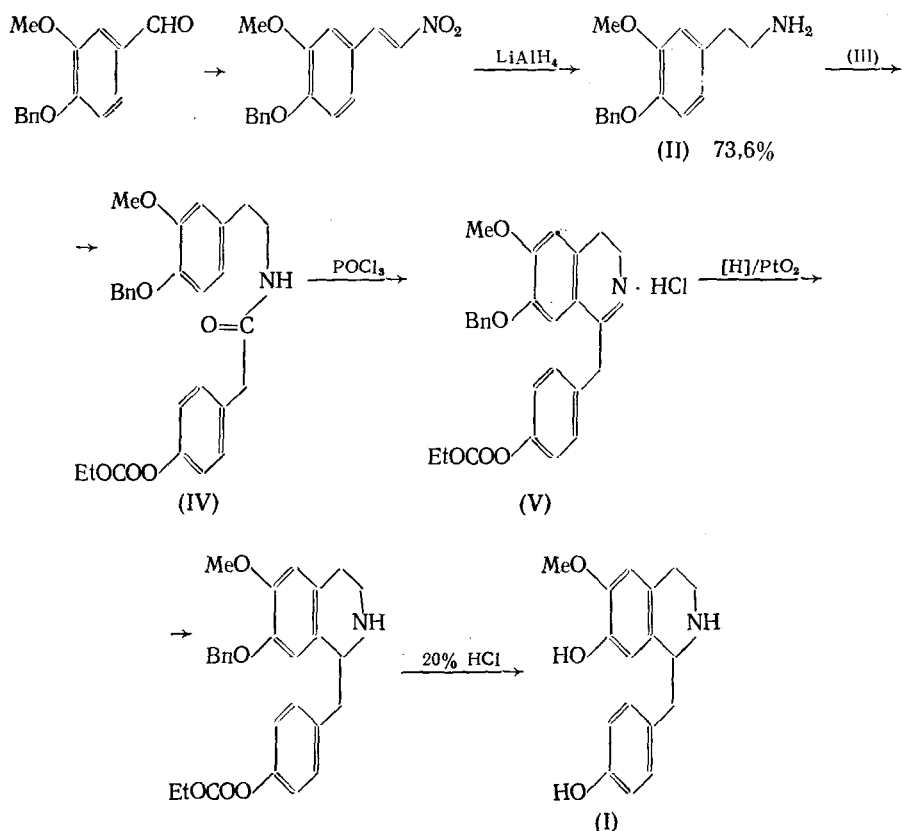
Бисбензилизохинолиновые алкалоиды образуют большую группу (свыше 150) природных оснований, в структуру которых входят два бензилизохинолиновых фрагмента, соединенных одним, двумя или тремя эфирными связями. Реже встречается дифенильная углерод-углеродная связь. Количество и положение эфирных связей используют для классификации этих алкалоидов¹. Эта классификация имеет большое значение и при выборе метода синтеза этого типа алкалоидов. Синтезу бисбензилизохинолиновых алкалоидов в последние годы уделяют большое внимание в связи с обнаружением разнообразной и высокой биологической активности: противотуберкулезной, противовоспалительной, противоопухолевой и др. (см. обзоры²⁻⁴).

II. СИНТЕЗ КОКЛАУРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Поскольку коклаурин (I) и его производные сопутствуют бисбензилизохинолиновым алкалоидам в растениях и являются их предшественниками, а также структурными фрагментами, их синтез является необходимым этапом при получении бимолекулярных алкалоидов. Предложенный первоначально метод синтеза коклаурина заключается в конденсации β -(3-метокси-4-бензилоксифенил)этиламина (II) с 4-карбэтоксифенилацетилхлоридом (III), циклизации полученного амида (IV) по Бишлеру — Напиральскому в дигидроизохинолиновое производное (V), восстановлении двойной связи над PtO_2 и удалении защитных группировок кислотным гидролизом⁵. В дальнейшем эта схема лишь немного подверглась модификации. Например, осуществлен синтез рацемического коклаурина через соответствующее дибензильное производное, в ко-

тором вместо свободного амина использовалось N-формилпроизводное (II) ⁶. Двойная связь дигидроизохинолинового производного в этом случае была восстановлена цинковой пылью в уксусной кислоте. Предложено также использовать гомованилиламин для конденсации с кислотным компонентом с последующей временной защитой фенольного гидроксильного в полученном амиде ацелированием ⁷. Это дает возможность сократить число стадий и увеличить общий выход коклаурина.

Аналогично синтезирован ряд производных коклаурина, являющихся полупродуктами в синтезе бисбензилизохинолиновых алкалоидов ⁸⁻¹⁰. Исходные амины получают восстановлением соответствующих нитростиролов алюмогидридом лития ^{5, 11} над Pd/C до оксима и затем над PtO₂ до амина ⁵ или над палладиевой чернью до гомованилиламина ¹². Предложено восстанавливать незамещенный или замещенный нитростирол амальгамированной цинковой пылью в кислой среде ^{13, 14}. Описано восстановление 3-метокси-4-бензилоксифенилацетонитрила алюмогидридом лития ¹⁵. Циклизацию в дигидроизохинолин осуществляют хлорокисью фосфора в различных растворителях, например в толуоле ⁵, хлороформе ^{6, 15}, хороший выход был достигнут при использовании ацетонитрила ¹⁶. В качестве конденсирующего агента применяют также пятихлористый



фосфор¹⁵ и другие соединения фосфора, такие как полифосфорная кислота, пятиокись фосфора^{17*}.

В синтезе *dl*-кокклаурина использована также конденсация 4-метилсульфонилокси- ω -диазокетона с β -(3-метокси-4-бензилоксифенил)-этиламином в соответствующий амид по Арндту — Айстерту¹⁸.

dl-N-Метилкокклаурин получен метилированием кокклаурина формальдегидом и муравьиной кислотой¹⁹, а также восстановлением уретанового производного дибензилкокклаурина алюмогидридом лития с последующим гидрогенолизом²⁰. Расщепление N-метилкокклаурина на оптические антиподы осуществлено с помощью *d*- и *l*-ди-*n*-толуилвинных кислот²¹. Аналогично расщеплены *dl*-армепавин и его производные²²⁻²³.

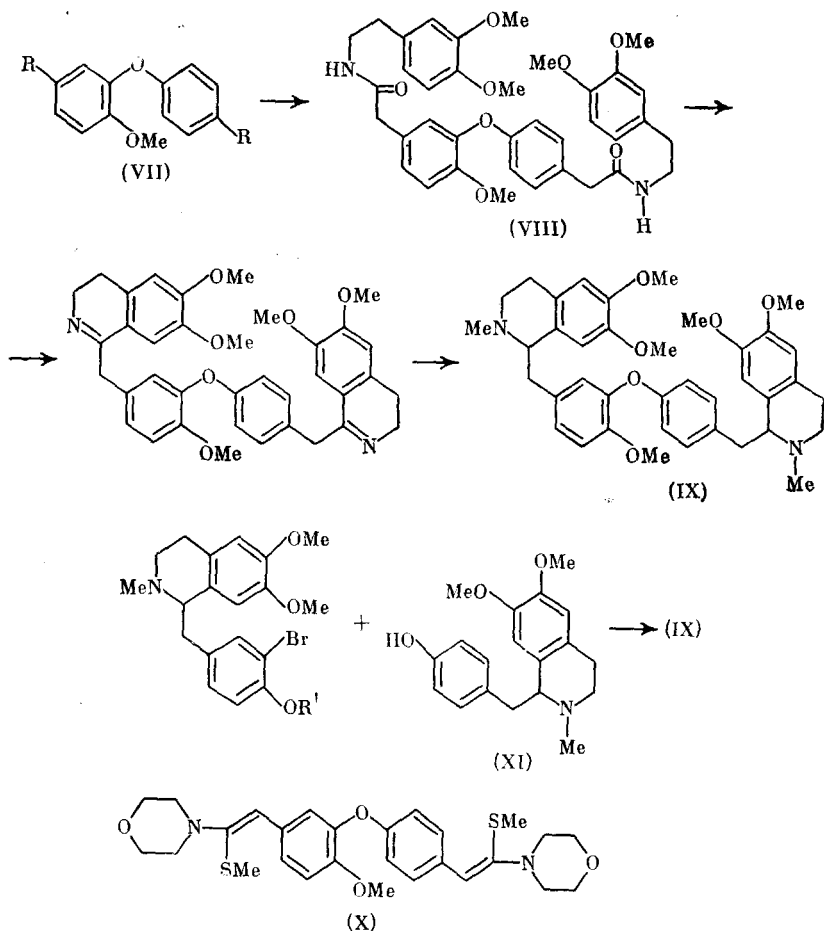
III. СИНТЕЗ БИСБЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОДНУ ДИФЕНИЛЭФИРНУЮ СВЯЗЬ

Простейшими представителями бисбензилизохинолиновых алкалоидов являются основания моноэфирного типа магнолин и даурицин, в связи с чем первые попытки синтеза бисбензилизохинолиновых алкалоидов были направлены именно в этом направлении. Существуют два принципиальных пути синтеза подобных алкалоидов: а) на основе исходных замещенных дифениловых эфиров путем присоединения соответствующих изохинолиновых фрагментов известными методами и б) путем связывания замещенных бензилизохинолиновых оснований эфирными мостиками.

Первая попытка синтеза бисбензилизохинолиновых алкалоидов относится к 1935 г.²⁴, когда была разработана схема получения О-метилдаурицина (IX) ** через промежуточный 2-метокси-5,4'-дикарбоксидифениловый эфир (VII), R=COOH, который был превращен в хлорангидрид, альдегид, азлактон и затем в *бис*-карбоксиметильное производное (VII), R=CH₂COOH. Изохинолиновые фрагменты получены циклизацией соответствующих *бис*-гомовератриламидов (VIII) по Бишлеру — Напиральскому с последующим превращением в N-метилтетрагидроизохинолиновое производное обычным методом. Однако в связи с получением целевого соединения в некристаллическом виде последнее было превращено в метиновое основание, идентичное соединению, полученному из природного алкалоида²⁴. Впоследствии эта схема была усовершенствована путем модификации способа получения исходной кислоты (VII), R=CH₂COOH, которая была синтезирована хлорметилированием 2-метоксидифенилового эфира с последующим замещением атома галогена на циангруппу и гидролизом последней²⁵, а также реакцией Вильгеродта — Киндлера соответствующего диацетильного производного и омылением образовавшегося *бис*-тиоморфолида²⁹. Промежуточный бисамид (VIII) получен также конденсацией гомовератриламина с *бис*-енаминотиозефиром структуры (X)³⁰.

* Здесь и далее приняты обозначения: Me=CH₃, Et=C₂H₅, Bn=C₆H₅CH₂.

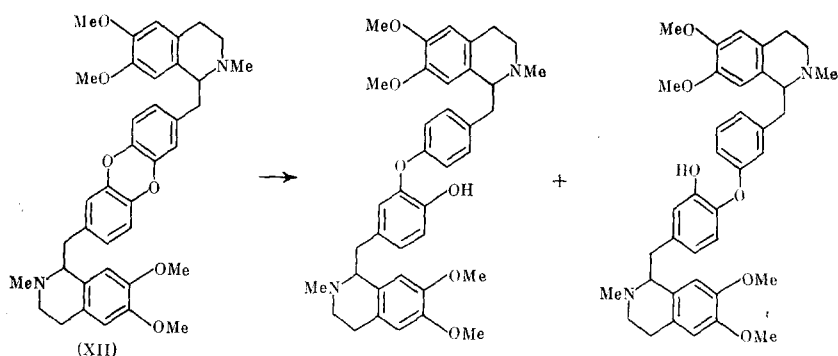
** О-Метилдаурицин первоначально был получен метилированием природного даурицина диазометаном. Впервые в растительных источниках (*Colubrina asiatica* и др.) он был обнаружен лишь в 1970 г.²⁵⁻²⁷.



На основе бензилзамещенной дикислоты по этой схеме была получена диастереомерная смесь даурицина³¹. Другая схема синтеза (\pm)-даурицина основана на реакции Арндта — Айстерта бис-дiazокетона с гомовератриламином³²⁻³³. Полученный таким образом даурицин представлял собой также диастереомерную рацемическую смесь.

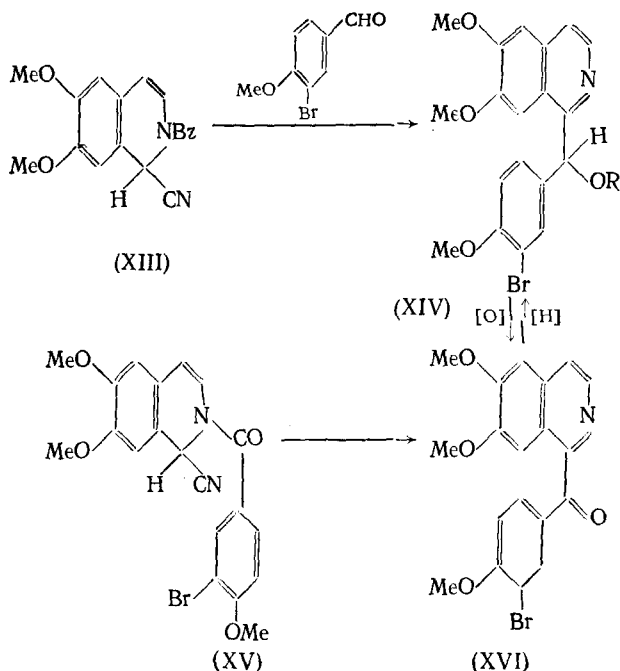
Используя соответствующие бензилзамещенные или карбэтоксипроизводные кислоты (VII), удалось осуществить синтез рацемического магнолина³⁴⁻³⁶. В связи с тем, что авторы встретились с трудностями при удалении бензильной группы, они отдали предпочтение карбэтоксильной группировке. Аналогично синтезирована диастереомерная смесь (\pm)-куспидалина³⁷⁻³⁸. По другому пути — конденсацией (—)-1-(3-бром-4-метоксibenзил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, полученного бромированием армепавина (XI), с (—)-армепавином синтезирован О-метилдаурицин с выходом 24%³⁹. Этим же методом синтезированы (\pm)-даурицин^{31, 40-41}, дауриолин⁴², магнолин⁴³, (\pm)-магнолин⁴⁴ и бербамунин⁴⁵.

Даурицин вместе с его изомером, отличающимся положением эфирной связи, образуется при расщеплении дибензодиоксинового ядра соединения (XII) натрием в жидком аммиаке⁴⁶. Промежуточное соединение (XII) синтезировано из соответствующего диацетилдибензодиоксина через стадии получения бис-тиоморфолида, дикислоты, диамида, бис-дигидроизохинолинового производного и дивторичного основания.

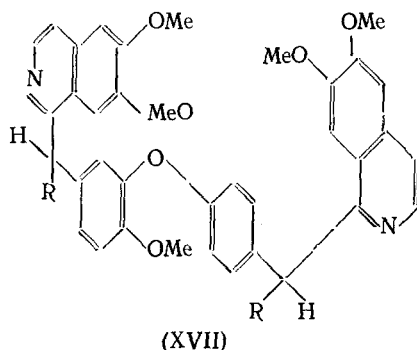


С небольшим выходом даурицин был получен также селективным деметилированием метоксигруппы в дифенилэфирной части молекулы О-метилдаурицина бромистым бутилмагнием ⁴⁷.

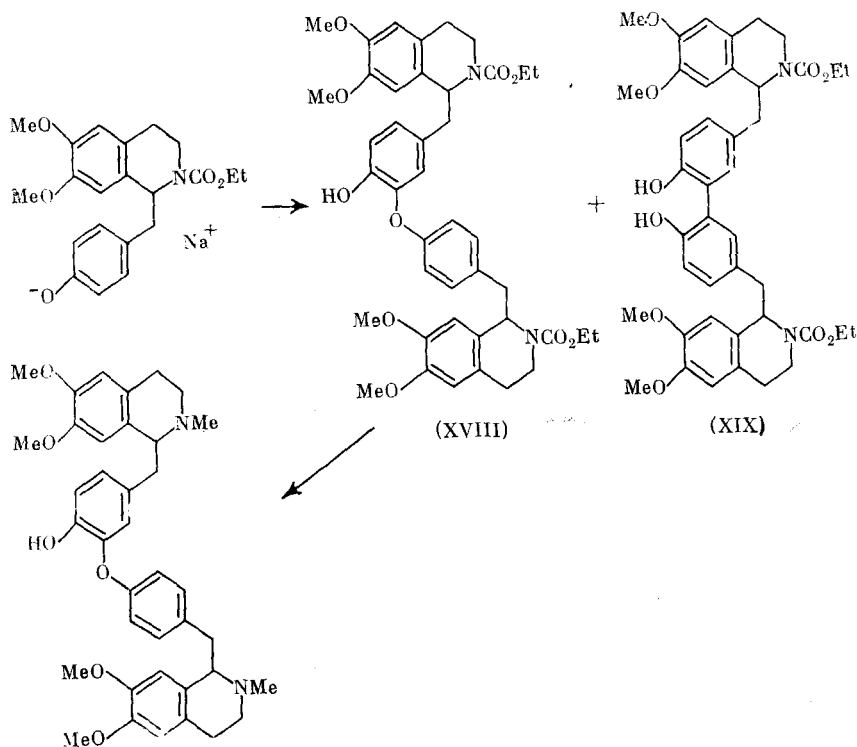
Опубликован оригинальный синтез О-метилдаурицина ^{48, 49}, который заключается в реакции 2-бензоил-6,7-диметокси-1,2-дигидроизохиноналдонитрила (соединения Рейсера) (XIII) с 3-бром-4-метоксибензальдегидом, гидролизе образовавшегося О-бензоильного производного (XIV), $R = \text{COC}_6\text{H}_5$, в карбинол (XIV), $R = \text{H}$ (выход 87%), восстановлении его цинковой пылью в бромистоводородной кислоте до 1-(3-бром-4-метоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина (выход 78%), иодметилат которого восстанавливают боргидридом натрия в 1-(3-бром-4-метоксибензил)-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин и затем конденсируют с *dl*-армепавином, как указано выше. В другом варианте этого синтеза N-(3-бром-4-метоксибензоил)-6,7-диметокси-1,2-дигидроизохиноналдонитрил (XV) превращают в 1-(3-бром-4-метоксибензоил)-6,7-диметоксиизохинолин (XVI) в присутствии гидрида натрия в диметилформамиде (выход 49%) и затем восстанавливают в карбинол боргидридом натрия.



Более короткий путь синтеза *dl*-О-метилдаурицина предусматривает конденсацию дифенилового эфира (VII), $R=CHO$, с соединением Рейсера в *бис*-изохинолиновое основание структуры (XVII), $R=OCOC_6H_5$ (выход 83%). Последнее после гидролиза водно-спиртовой щелочью в диол (XVII), $R=OH$, восстановления цинковой пылью в смеси бромистоводородной и уксусной кислот (выход 91%), получения иодметилата и повторного восстановления боргидридом натрия было превращено в О-метилдаурицин (выход 81%); общий выход на соединение Рейсера составляет 52%⁴⁸.

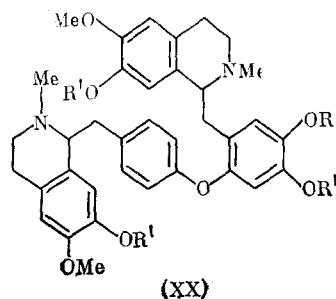


В другом варианте соединение Рейсера конденсируют с 2-метокси-5,4'-*бис*-хлорметилдифениловым эфиром (VII), $R=CH_2Cl$, и продукт реакции омыляют водно-спиртовой щелочью в *бис*-изохинолиновое производное (XVII), $R=H$, иодметилат которого аналогично восстанавливают в О-метилдаурицин⁵⁰.

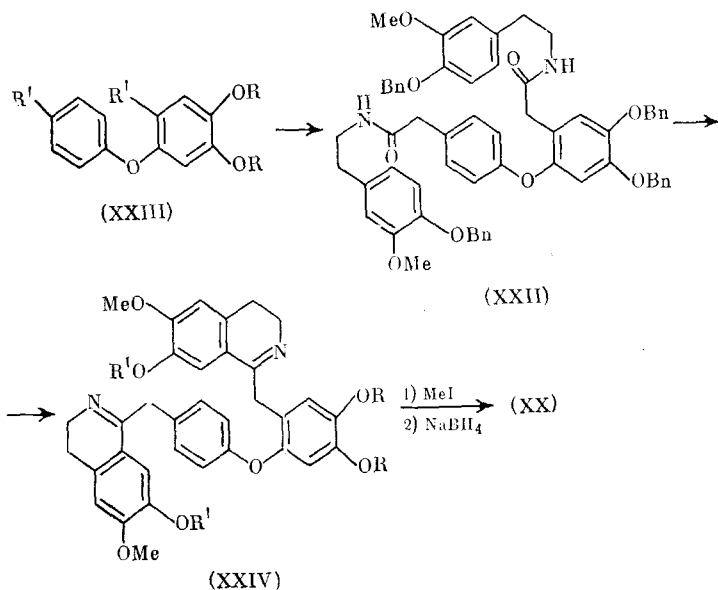


Представляет также теоретический интерес биомиметический синтез *dl*-даурицина электрохимическим окислением солей *N*-карбэтокси-*N*-норармепамина в соединение (XVIII) с последующим восстановлением карбэтоксигруппы в *N*-метильную. В качестве побочного продукта реакции был выделен димер строения (XIX) ⁵¹.

Близким к рассмотренным алкалоидам является алкалоид магноламин, отличающийся наличием дополнительной кислородной функции и местоположением дифенилэфирной связи. Для него первоначально была принята формула с четырьмя гидроксильными группами (XX), $R=R'=H$ ⁵²⁻⁵⁵. В настоящее время доказано наличие лишь трех гидроксильных групп в структуре магноламина (XX), $R=CH_3$, $R'=H$ ⁵⁶.



Конденсацией (—)-6'-бромлауданозина (XXI) с (—)-армепавином или с (+)-армепавином синтезированы соответственно антипод и диастереомер метилмагноламина; тем самым была подтверждена *S*, *S*-конфигурация природного алкалоида ^{57, 58}. Аналогично конденсацией соответствующих бензилированных компонентов ⁵⁹ синтезирована стереоизомерная смесь тетраоксипроизводного, отвечающего формуле, первоначально предложенной для магноламина. Следует отметить, что конден-



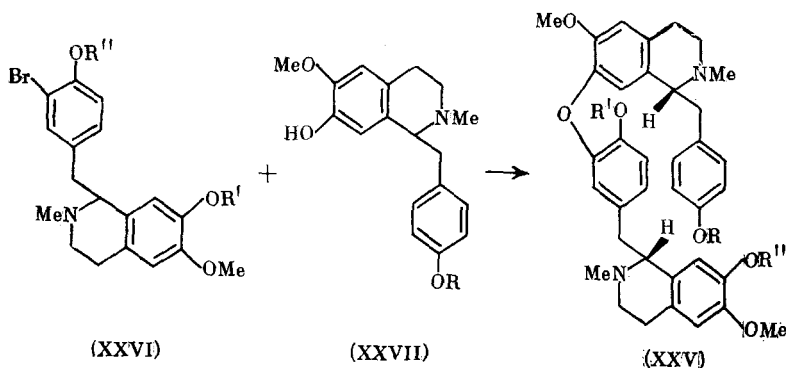
сация Ульмана в классическом варианте протекает с очень низким выходом ($\sim 2\%$). Применение пентафторфенилмеди вместо медного порошка и пиридина позволило повысить выход метилового эфира магноламина до 53%. Показано, что реакция в этом случае протекает через промежуточный фенолят меди⁶⁰.

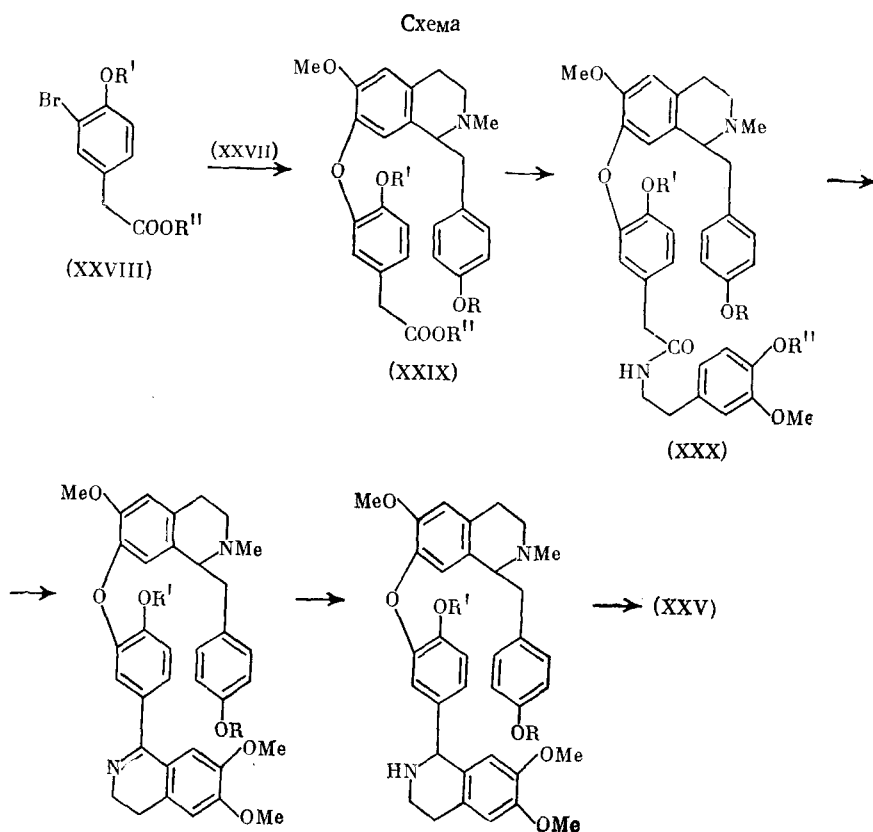
Полный синтез диастереомерной смеси «магноламина» (XX), $R=R'=\text{H}$ (О-деметилмагноламина) также осуществлен по пути (б), в которой бисамид (XXII) получен методом Арндта — Айстерта из β -(3-метокси-4-бензилоксифенил)этиламина и бис-диазокетона (XXIII), $R=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R'=\text{COCHN}_2$. Как и в других случаях, авторам не удалось разделить диастереомерную смесь^{61, 62}.

Тетрадегидропроизводное (XXIV), $R=\text{CH}_3$, $R'=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, синтезировано также методом, отличающимся получением промежуточного бисамида⁶³. Исходная дикарбоновая кислота (XXIII), $R=\text{CH}_3$, $R'=\text{CH}_2\text{COOH}$, в этой схеме была получена двумя путями: а) хлорметилированием 3,4-диметоксифенилового эфира с последующей заменой атомов хлора на циангруппу и омылением, и б) конденсацией двух замещенных эфиров фенилуксусных кислот по Ульману.

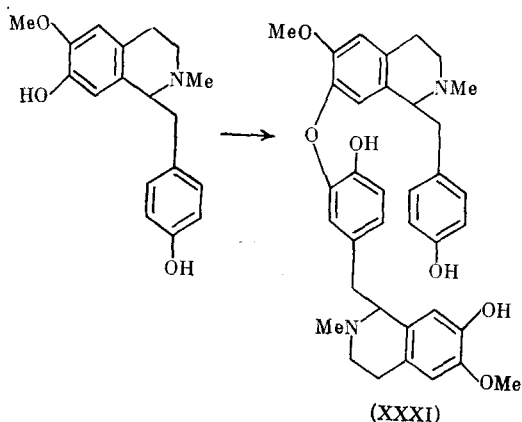
Другой тип моноэфирных оснований, в котором бензилизохинолиновые фрагменты связаны «голова к хвосту», образуют основания лиензинин (XXV), $R=R'=\text{H}$, $R''=\text{CH}_3$ и изолиензинин (XXV), $R'=R''=\text{H}$, $R=\text{CH}_3$.

Синтез лиензинина осуществлен конденсацией бромсодержащего бензилизохинолинового компонента (XXVI), $R'=\text{CH}_3$, $R''=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, с 4'-бензиловым или тозилловым эфиром N-метилкоклаурина (XXVII)^{64, 65}.





Осуществлена также окислительная ферментативная димеризация N-метилкоклаурина, в результате которой выделен 7''-O-деметиллензинин (XXXI) наряду с соответствующим тримером⁷¹.

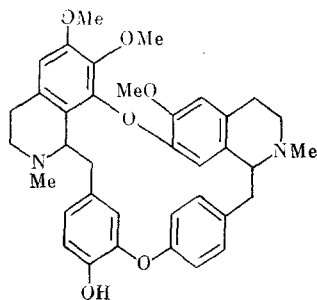


IV. СИНТЕЗ БИСБЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДВА ЭФИРНЫХ МОСТИКА

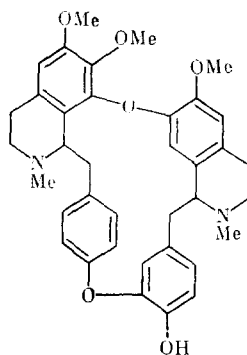
Эта группа алкалоидов, образующихся в растениях путем двойного ферментатического дегидрирования двух молекул коклаурина или его производных, может быть разбита на четыре типа соединений, в зависимости от месторасположения эфирных связей.

1. Оксиакантин-бербаминовый тип алкалоидов

К этой группе природных оснований относятся структурные изомеры бербамин (XXXII), (*R*, *S*), оксиакантин (XXXIII), (*S*, *R*) их стереоизомеры пикнамин (XXXII), (*R*, *R*) и репандин (XXXII), (*S*, *S*), а также их производные.



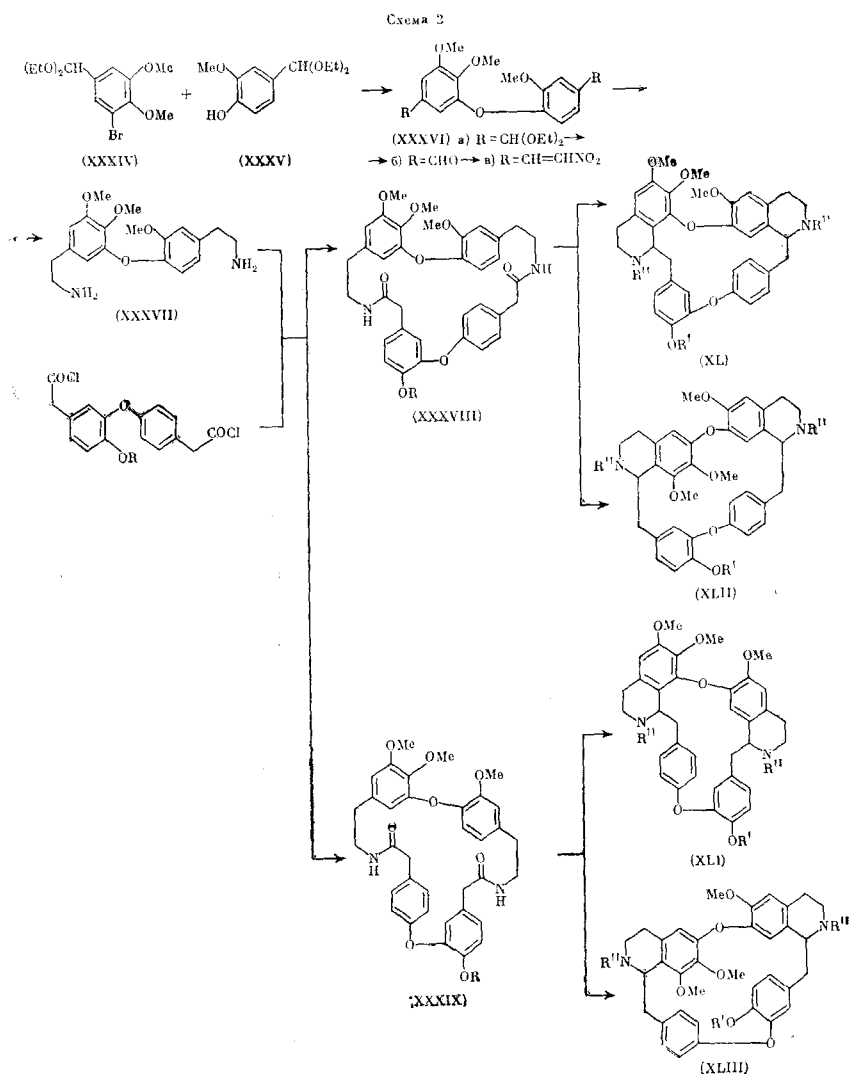
(XXXII)



(XXXIII)

Схема синтеза бербамина и оксиакантина заключается в конденсации ацеталей 5-бромвератрового альдегида (XXXIV) и ванилина (XXXV) в диацеталь дифенилового эфира (XXXVIa) (выход 53%), который кислотным гидролизом переводят в диальдегид (XXXVIб) и затем превращают в нитростирол (XXXVIв). Последний восстанавливают алюмогидридом лития в диамин (XXXVII). По реакции Шоттен — Баумана с дихлорангидридом 2-бензилокси-5,4'-бис-карбоксиметилдифенилового эфира образуется изомерная смесь амидов (XXXVIII) и (XXXIX), которую разделяют хроматографически и затем циклизуют по Бишлеру — Напиральскому. Каждый амид образует смесь изомерных дигидроизохинолиновых оснований, которую без разделения превращают в иодметилат, восстанавливают и затем дебензилируют. После кристаллизации конечных продуктов были выделены соединения (XL) — (XLIII), два из которых идентифицированы с бербамином и оксиакантином^{72, 73}.

По аналогичной схеме синтезированы нефенольные алкалоиды обаберин (О-метилоксиакантин) и тетрадрин⁷⁴. В этом случае бисамид (XXXVIII), $R = CH_3$, после циклизации в бис-дигидроизохинолиновые основания сначала восстанавливают в тетрагидроизохинолиновые производные, которые разделяют и затем метилируют. Одно из конечных соединений идентифицировано с О-метилоксиакантином. Исходя из другого бисамида (XXXIX), $R = CH_3$, получен тетрадрин (схема 2). В первых попытках синтеза этого алкалоида по аналогичной схеме не удалось выделить дигидроизохинолиновые производные⁷⁵⁻⁷⁸. Предложены также другие схемы, отличающиеся получением исходной дикислоты (например, перегруппировкой соответствующего ацетофенона по реакции Вильгеродта^{75, 79}). Непосредственная конденсация эфиров 4-оксифенилуксусной и 3-бром-4-метоксифенилуксусной кислот дает низкий выход ожидаемого дифенилового эфира. Метод получения кислотного компонента, предусматривающий удлинение цепи по Арндту — Айстерту, не имеет преимуществ перед первым методом⁸¹. Второй компонент для синтеза диамина (XXXVII) также получен несколькими методами, например, из соответствующей дикислоты, образующейся с небольшим выходом конденсацией замещенных ароматических эфиров по Ульману, вос-

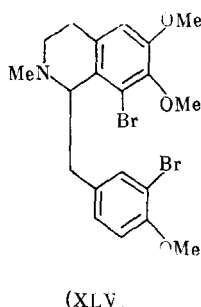
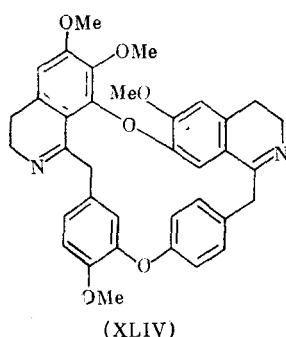


становлением сложноэфирных групп в оксиметильные, замещением гидроксильных на хлор и затем на циангруппу с последующим восстановлением алюмогидридом лития⁸⁰⁻⁸². С другой стороны, диальдегид (XXXVIb), полученный из соответствующего дихлорангидрида восстановлением по Розенмунду, далее через соответствующий нитростирол был превращен (как описано выше) в диамин (XXXVII)^{75, 81}. Описан синтез этого соединения из соответствующей бис-пропионовой кислоты через изопропилидентгидразид⁸³.

Выделенный из стефании японской алкалоид стебисимин⁸⁴, являющийся бис-дегидропроизводным (XLIV), был идентифицирован с промежуточным продуктом в синтезе обаберина^{85, 86}.

По другому пути тетрадрин был синтезирован конденсацией N-метилкоккаурина с его 3',8-дибром-О,О-диметилпроизводным (XLV)⁸⁷. Однако все синтезы этого типа представляют пока лишь теоретический интерес из-за очень низких выходов.

Первый полный синтез оптически активных алкалоидов тетрадрина, изотетрадрина и феантина осуществлен в 1968 г. из О-бензил-8-бром-



лауданина (XLVI), $R=H$ ^{88, 89}, который получили из 5-бромговератриламмина и О-бензилгомоизованилиновой кислоты классическими методами. Тетрагидроизохинолиновое производное было расщеплено на оптические антиподы с помощью *d*-винной кислоты, и затем после N-метилирования сконденсировано по Ульману с *N*-трет-бутоксикарбонил-3-метокси-4-оксифенилэтиламин (XLVII) в дифениловый эфир (XLVIII), $R=CH_2C_6H_5$ (выход 50%). После дебензилирования гидрогенолизом и конденсации с метиловым эфиром 4-бромфенилуксусной кислоты защитная группа в дифениловом эфире была удалена, и циклоамид (XLIX) выделен с выходом 54%. Путем циклизации в дигидроизохинолин (L), восстановления и N-метилирования получили смесь изотетрандрина и феантина (LI), которую разделили кристаллизацией пикратов. Аналогично синтезирован *dl*-тетрандрин, который ранее был расщеплен на антиподы⁹⁰, и О-метилталикберин (LII)⁹¹ (схема 3). Синтез тетрандрина, изотетрандрина и феантина по этой схеме запатентован японскими химиками⁹².

Первые попытки синтеза алкалоида цефарантина (LIII) двойной ульмановской конденсацией двух тетрагидроизохинолиновых фрагментов (LIV) и (XXVI), $R'=H$, $R''=CH_3$, были безуспешными из-за трудностей получения 8-бромпроизводного с метилendioксигруппой (LIV)⁹³. Попытка осуществить синтез цефарантина по описанной для тетрандрина схеме двойной амидной конденсации дикислоты и диамина (LV) привела к смеси циклобисамидов, один из которых, выделенный в индивидуаль-

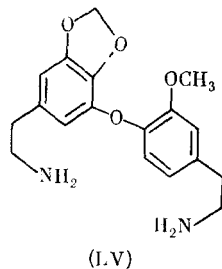
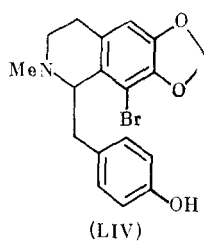
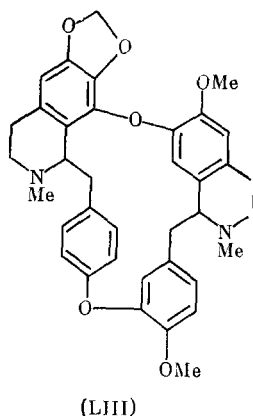
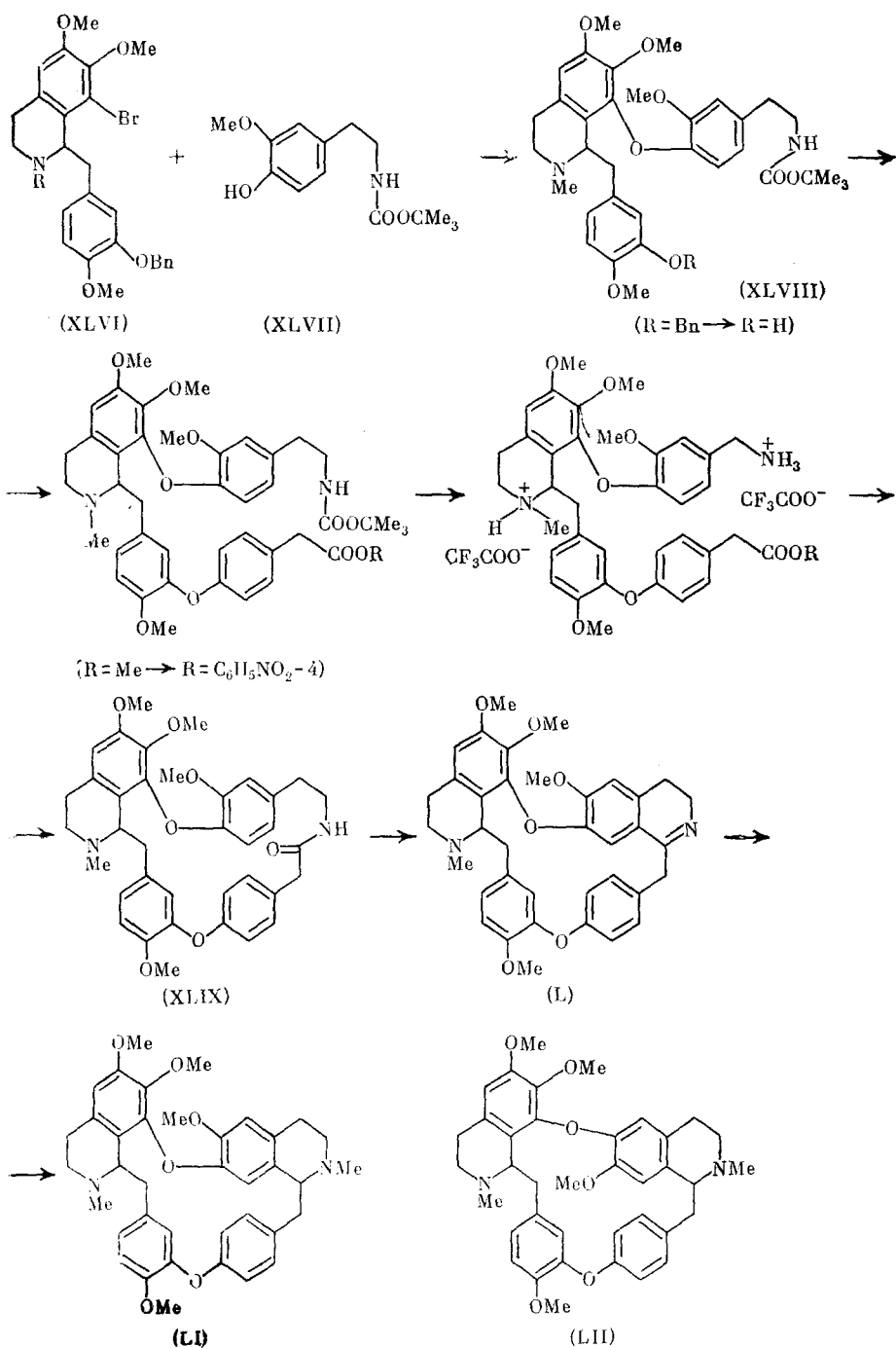


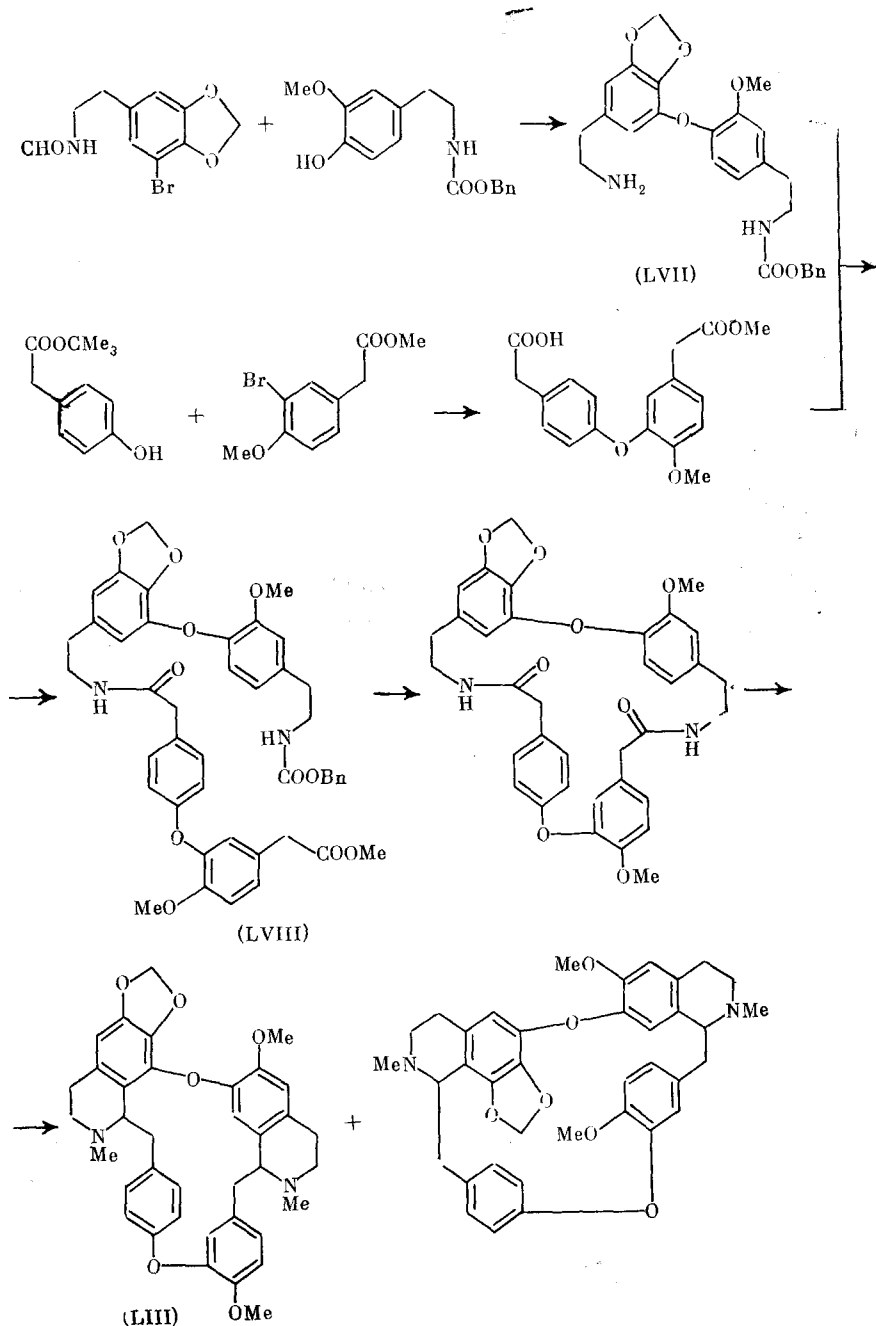
Схема 3



ном состоянии, не удалось зациклизовать в ожидаемый бис-дигидроизохинолин^{79, 80, 93-95}. Согласно спектральным данным, были выделены лишь продукты окисления и частичной циклизации бисамида⁹⁶.

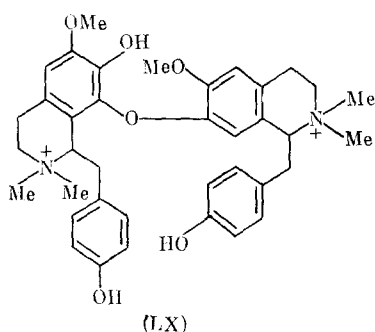
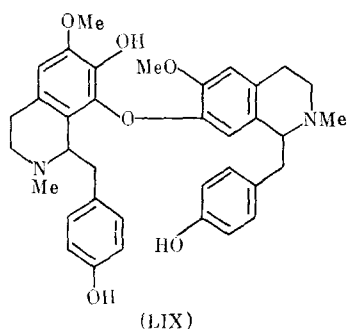
Первый успешный синтез цефарантина был осуществлен японскими авторами, которые применили метод последовательного образования амидных связей для получения промежуточного циклобисамида^{87, 98}. Для этого были синтезированы однозамещенные компоненты для конденсации: моноэфир (LVI) и монокарбензоксиямин (LVII), которые в присутствии циклогексилакарбодимида образуют сначала моноамид (LVIII). Вторую амидную связь удалось создать с помощью метода активированных эфиров. Этот многостадийный метод синтеза цефарантина

Схема 4



также запатентован японскими авторами⁹⁹. Как и в предыдущих синтезах, было отмечено, что реакция циклизации по Бишлеру — Напиральскому протекает с образованием двух изомерных дигидроизохинолиновых оснований, в результате чего кроме цефарантина (LIII) из продуктов реакции был выделен его изомер с 6—7 эфирной связью (схема 4). Удалением метиленовой группы с помощью смеси флороглюцин — серная кислота с последующим метилированием фенольного продукта цефарантин превращен в обаберин (О-метилоксиакантин)¹⁰⁰.

Попытка осуществить двойное окислительное сочетание N-метилкоклауриновых единиц в соединения ряда оксиакантина — тетрандрина не увенчалась успехом. При использовании в качестве окисляющего средства железосинеродистого калия или в результате энзиматического окисления в присутствии перекиси водорода производные коклаурина или их четвертичные аммониевые соли образуют лишь 8—7'-дегидропроизводные (LIX) — (LX), структура которых подтверждена синтезом^{101–105}.



2. Алкалоиды ряда изохондодендрина

К этому типу алкалоидов относят изохондодендрин, его метиловый эфир циклеанин, инсулярин и др. Для изохондодендрина (LXI), $R=H$, и циклеанина (LXI), $R=CH_3$, которые в отличие от алкалоидов ряда бербамина — оксиакантина имеют ось симметрии, установлена *R, R*-конфигурация. Хотя алкалоиды этого типа первыми привлекли внимание химиков, прогресс в этой области был достигнут лишь недавно. Синтез этих алкалоидов представлял определенные трудности, так как разработанные для предыдущего типа оснований методы оказались для них мало пригодными. Было сделано несколько неудачных попыток осуществить двойную ульмановскую конденсацию соединения (LXII) с целью получить макроциклическую систему, лежащую в основе изохондодендрина¹⁰⁶. Неудачной оказалась также попытка синтезировать 8-иод-N-метилкоклаурин (LXIII), промежуточное соединение в синтезе изохондодендрина¹⁰⁷.

Принципиальная схема синтеза алкалоидов ряда изохондодендрина предложена Преображенским с сотр.¹⁰⁸ и осуществлена на модельном соединении. Основной стадией синтеза является внутримолекулярная циклизация моноамида (LXIV) в макроциклический диамид (LXV), который подвергается циклизации и последующему восстановлению в (LXVI), $R=R=H$.

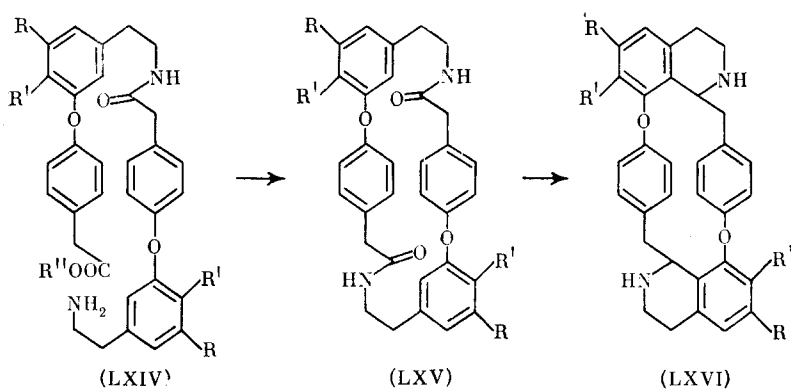
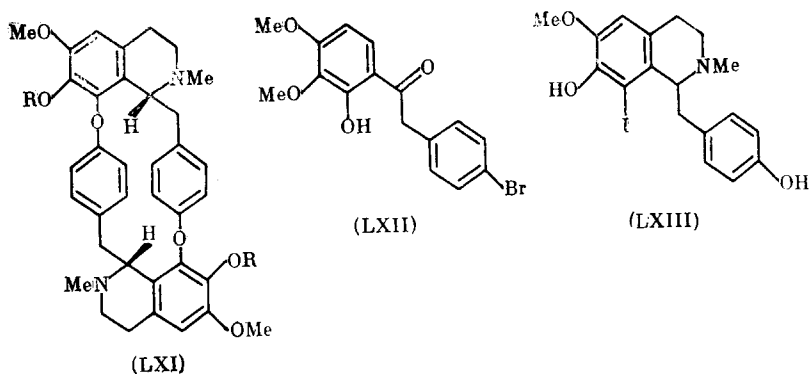
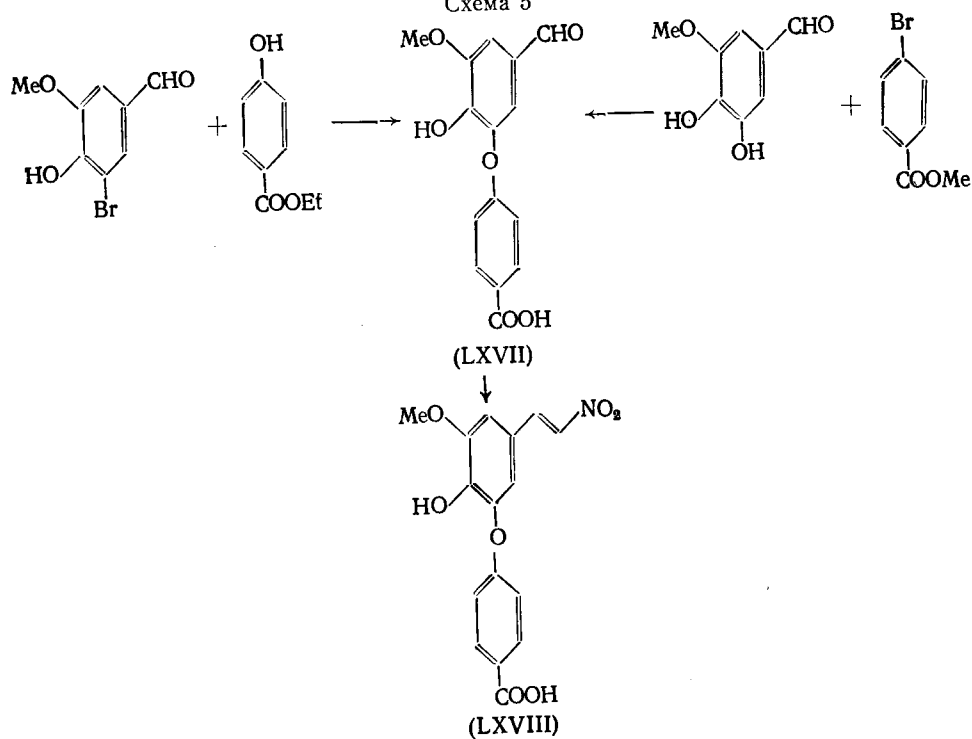


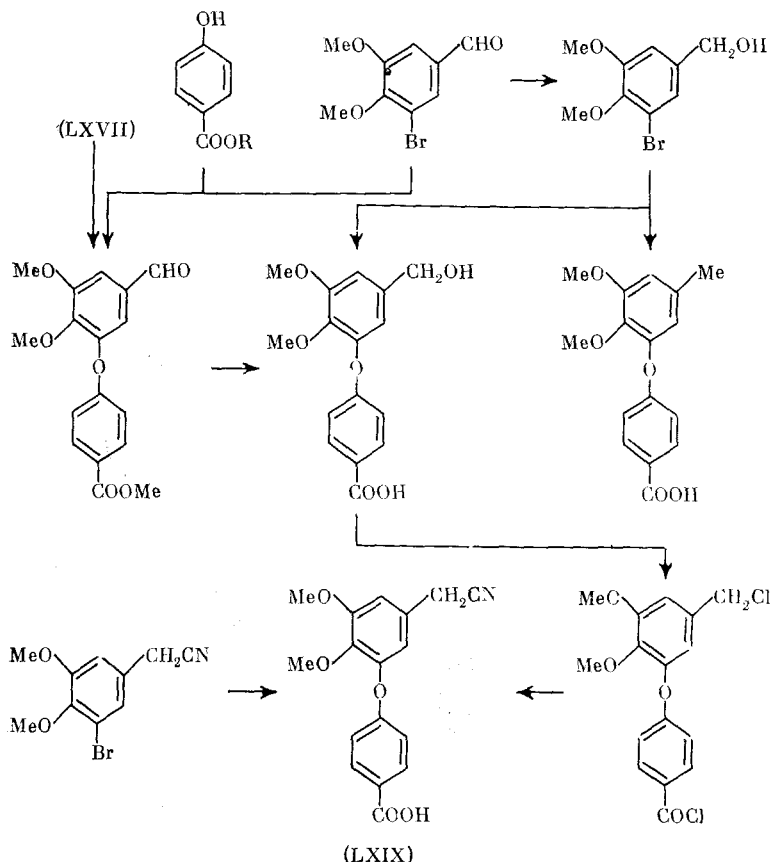
Схема 5



Синтез исходных дифениловых эфиров для осуществления этой схемы провели следующим образом: конденсацией 5-бромванилина с эфиром 4-оксibenзойной кислоты или 3-метилгаллового альдегида с эфиром 4-бромбензойной кислоты получили 2-окси-3-метокси-5-формил-4'-карбоксидифениловый эфир (LXVII), который действием нитрометана был превращен в соответствующий нитростирол (LXVIII)¹⁰⁹ (схема 5). С целью увеличения выхода соединений также применили метод активирования галогена введением в молекулу галогензамещенного компонента нитрогруппы с последующим ее удалением. Однако дополнительные операции по элиминированию нитрогруппы из нитрозамещенного дифенилового эфира почти сводят на нет преимущества этого метода¹⁰⁹. Нитровинильная группа может затем быть восстановлена в аминоэтильную над палладиевой чернью¹¹⁰.

Исходя из 2-окси-3-метокси-5-формил-4'-карбоксидифенилового эфира (LXVII) путем метилирования фенольного гидроксила, восстановления альдегидной группы до оксиметильной, замены гидроксила на атом хлора и затем цианирования осуществлен синтез 2,3-диметокси-5-цианметил-4-карбоксидифенилового эфира (LXIX), идентичного продукту конденсации 3,4-диметокси-5-бромбензилцианида с эфиром 4-оксibenзойной кислоты. Другие полупродукты в этом синтезе также получены независимым путем, как это изображено на схеме 6¹¹¹:

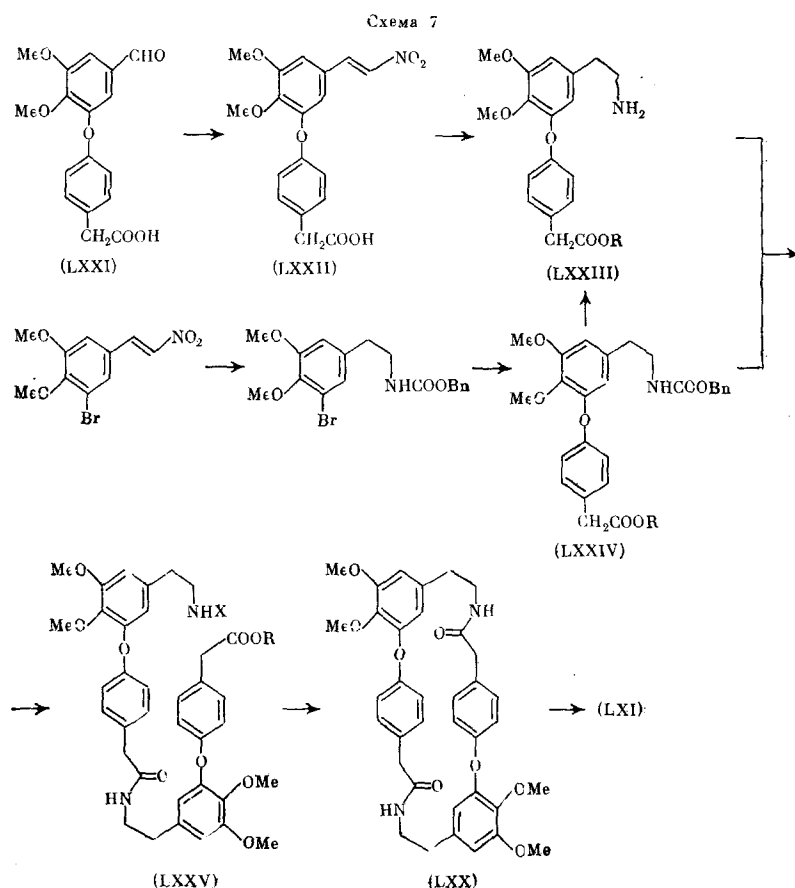
Схема 6



Методом удлинения цепи по Арндту — Айстерту оба дифениловых эфира могут быть соединены в циклодиамид (LXV), $R=R'=OCH_3$. Од-

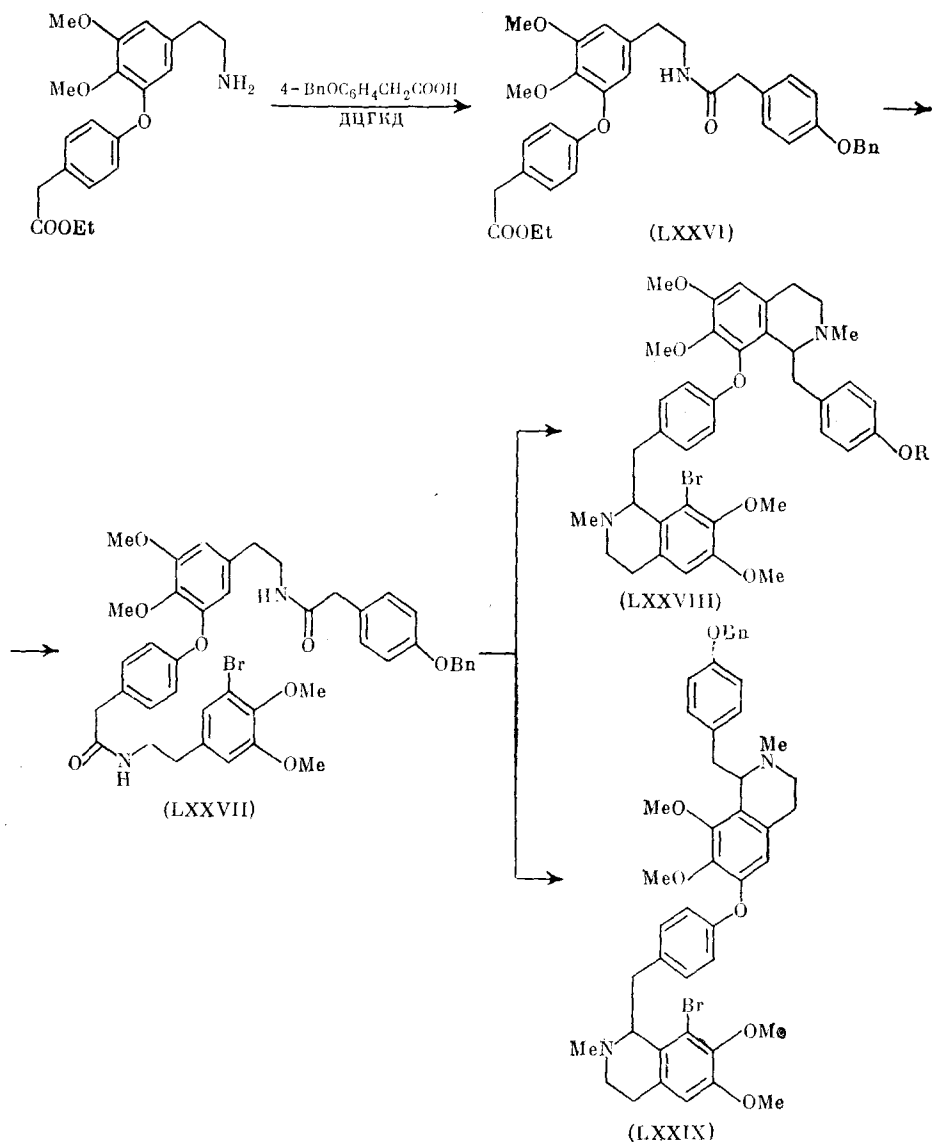
нако в связи с невысоким общим выходом были предприняты работы по поиску других более доступных методов синтеза. В частности, на основании разработанного способа восстановления бромзамещенных нитростиролов амальгамированным цинком получили β -(3-метокси-4-алкокси-5-бромфенил)этиламин¹³, которые применили для получения 1-(4'-оксибензил)-6-метокси-7-алкокси-8-бром-3,4-дигидроизохинолинов¹⁰, промежуточных продуктов в синтезе этих алкалоидов. Однако при осуществлении циклоконденсации *dl*-8-бромармепавина наблюдалось его дебромирование, и в результате выделен лишь *dl*-армепавин и *dl*-N,O,O-триметилкоклаурин^{112, 113}.

Синтез *dl*-циклеанина (LXI), $R=CH_3$, осуществлен двумя независимыми методами через циклобисамид (LXX), по первому пути ацеталь 5-бромвератрового альдегида конденсируют с эфиром 4-оксифенилуксусной кислоты: полученный 2,3-диметокси-5-формил-4'-карбоксиметилдифениловый эфир (LXXI) превращают в нитростирол (LXXII), который восстанавливают в аминокислоту (LXXIII). Эфир этой кислоты получен конденсацией N-карбобензокси-5-бромгомвератриламينا с эфиром 4-оксифенилуксусной кислоты с последующим гидрогенолизом N-карбобензоксипроизводного (LXXIV). Конденсация двух фрагментов (LXXIII) и (LXXIV) осуществлена с помощью дициклогексилкарбодиимид в хлористом метиле. Вторая амидная связь получена нагреванием *p*-нитрофенилового эфира (LXXV) в присутствии пиридина и триэтиламина¹¹⁴⁻¹¹⁵ (схема 7).



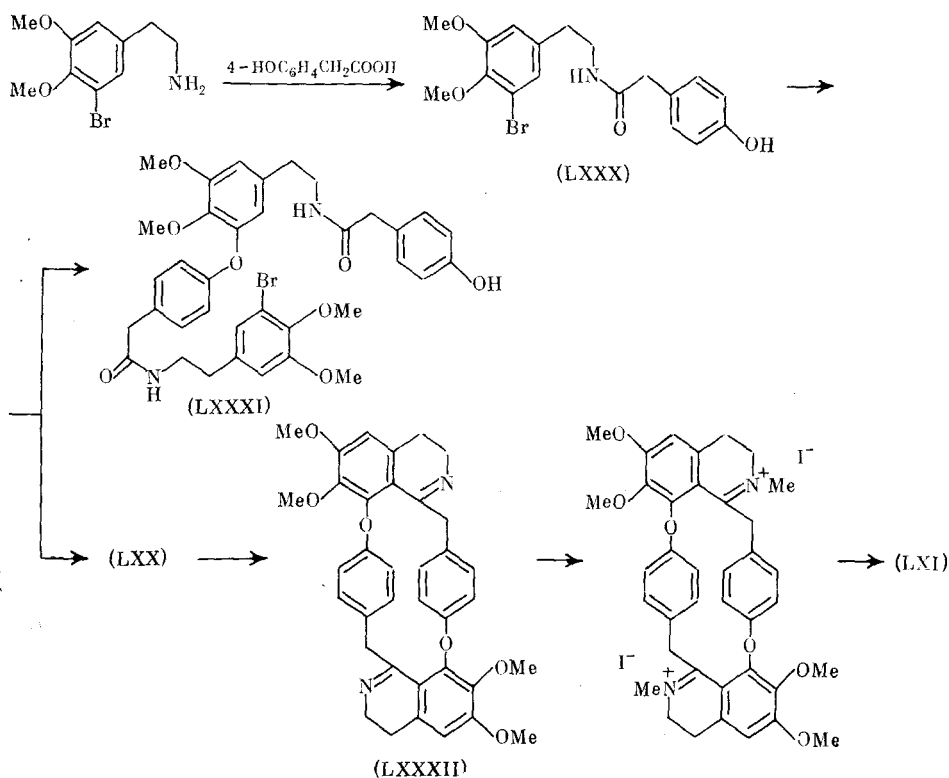
По другому варианту¹¹⁷ исходную аминокислоту конденсируют в виде эфира с 4-бензилоксифенилуксусной кислотой; полученный амид (LXXVI) реакцией с 5-бромгомвератриламином превращают в диамид (LXXVII), который циклизуют, восстанавливают и метилируют. В результате получают смесь изомерных тетрагидроизохинолиновых оснований (LXXVIII) и (LXXIX) (схема 8), одно из которых идентифицировано

Схема 8



с продуктом конденсации *dl*-8-бромармепамина с *dl*-8-бром-N,O,O-три-метилкокклаурином в присутствии окиси меди вместо металлической меди как катализатора. Однако циклоконденсацию соединения (LXXVIII), R=H, в циклеанин осуществить не удалось¹¹².

Схема 9



Применение двойной ульмановской циклоконденсации фенольного бромонида (LXXX) успешно реализовано в схеме 9, согласно которой 5-бромомовератриламид конденсируют с 4-оксибензилуксусной кислотой; полученный броманид (LXXX) в виде калиевой соли по реакции Ульмана превращают в смесь циклобисамида (LXX) и незамкнутого диамида (LXXXI), легко разделяющиеся путем превращения последнего в соль¹¹⁸. Далее циклический диамид циклизуют по Бишлеру — Напиральскому в бис-дигидроизохинолиновое производное (LXXXII), иодметилат которого восстанавливают в смесь тетрагидроизохинолиновых оснований, разделенных хроматографически. Одно из них показало одинаковую хроматографическую подвижность с природным циклеанином.

Фенольные алкалоиды изохондодендрин (LXI), $\text{R}=\text{H}$, и норциклеанин (7-О-деметилциклеанин) получены селективным деметилированием циклеанина бромистоводородной кислотой¹¹⁹.

3. Алкалоиды группы курина — тубокурарина

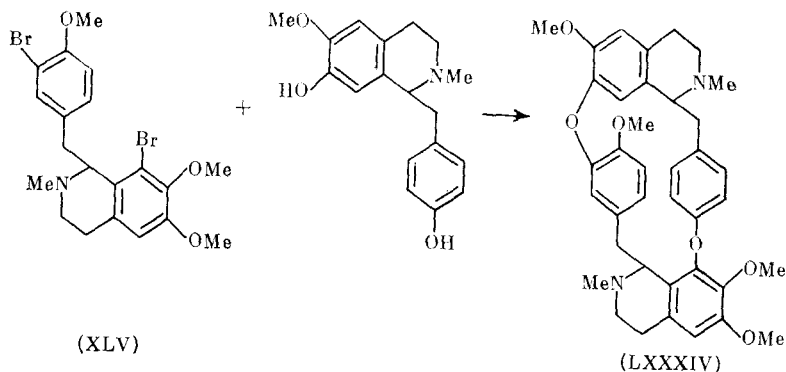
В отличие от алкалоидов предыдущей группы в основе диэфирных алкалоидов этой группы лежит несимметричный скелет хондодендрина (LXXXIII). К ним относятся алкалоиды курин и четвертичные основания тубокурарин, хондокурарин и др. Тубокураринхлорид, действующее начало трубчатого кураре, нашел применение в хирургической практике¹²⁰. Однако малая доступность этого алкалоида и большой спрос стимулировали работы по синтезу курарезаменителей, четвертичных бисаммониевых солей, которых получено несколько тысяч, причем большин-

ство из них слабее тубокурарина либо не имеют перед ним преимуществ¹²⁴.

Синтетическое получение этой группы алкалоидов имеет также два принципиально различающихся подхода.

а) Синтез на основе бензилизохинолиновых фрагментов.

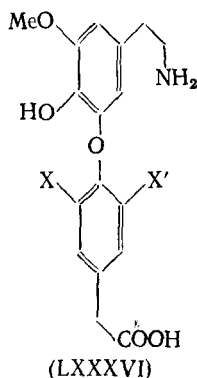
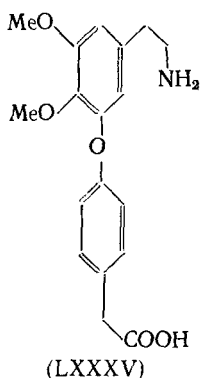
N-Метилкоклаурин (XI), (R=H), полученный расщеплением изотетрандрина натрием в жидком аммиаке, путем бромирования в положения 3' и 8 с последующим диазометанированием превращают в 3',8-дибром-O,O,N-триметилкоклаурин (XLV), который затем конденсируют с калиевой солью N-метилкоклаурина. В продуктах реакции обнаружены O,O,N-триметилкоклаурин, изотетрандрин и диметилкурин (LXXXIV). При использовании левовращающих компонентов получен (—, —)-O,O-диметилкурин^{122–124}. Для конденсации были применены также фенольные компоненты. Однако выход макроцикла в этом случае очень низок. После метилирования продуктов реакции диазометаном и хроматографирования выделены диастереомерные рацематы O,O-диметилкурина и нециклического основания; последнее после дебромирования идентифицировано с рацемическим O,O-диметиллиензинином



б) Синтез на основе дифениловых эфиров

Альтернативный синтез бисбензилизохинолиновых алкалоидов на основе замещенных дифениловых эфиров недавно применили для получения алкалоидов ряда оксиакантина — бербамина. Однако синтез аминокислотных дифениловых эфиров, структурных единиц хондодендрина и изохондодендрина труден из-за неудобства их получения по реакции Ульмана. Причина — в присутствии в этих алкалоидах гидроксильной группы рядом с дифенилэфирной связью. Эксперименты показали, что непосредственное получение даже простейших соединений такого типа по реакции Ульмана не имеет препаративного значения из-за очень низких выходов¹²⁵.

При сравнении структурных формул изохондодендрина с курином можно видеть, что один дифенилэфирный фрагмент у них общий, поэтому синтез этой части молекулы может быть осуществлен по общему плану для обоих алкалоидов. С использованием метода активирования галогена в ароматическом ядре с помощью активирующих группировок, например нитрогруппы, синтезированы 2,3-диметокси-5-(β-аминоэтил)-4'-карбоксиметилдифениловый эфир (LXXXV)¹²⁶ и ряд его фенольных аналогов (LXXXVI)^{127, 128}, а также гомологичных кислот (см. выше^{109–111}).



Другой компонент — 2,2'-диметокси-4-(β-аминоэтил)-5'-карбоксиметилдифениловый эфир (LXXXVII) также синтезирован методом активированных эфиров из 4-хлор-3-метокси-5-нитробензальдегида и изогомованилиновой кислоты^{129, 130}. Во всех случаях активирующая группа удалялась восстановлением до аминогруппы, диазотированием и последующей обработкой гипофосфорной кислотой. Аминокислоту (LXXXVII) получили с общим выходом 12%. Дальнейшей конденсацией соответствующего эфира с фталимидным производным синтезирован амид (LXXXVIII), который после циклизации, восстановления и N-метиляции превращен в незамкнутый эфир (LXXXIX) с небольшим выходом¹³⁰ (схема 10).

Предложен также метод получения дифениловых эфиров, производных фталимидоаминокислот — через диарилиодониевые соли. Однако в этом случае выход модельного соединения достигает 6%¹³¹.

Полный синтез рацемического курина (*dl*-хондодендрина) (XC), R = R' = H, его эфиров и четвертичных солей (XCI), R = R' = H, CH₃, осуществлен методом последовательного наращивания цепи с последующей циклизацией диамида (XCII), R = R' = CH₃, OCOCH₃, в бисдигидроизохинолиновое основание (XCIII), R = R' = CH₃, OCOCH₃, удалением защитных группировок и образованием второго дифенилэфирного мостика^{132–137} (схема 11). Следует отметить, что применение амидов для ульмановской конденсации позволило получить целевые дифениловые эфиры с хорошим выходом даже при наличии свободных фенольных гидроксильных групп в соединениях¹³⁸. Применение амидной защиты аминогрупп в реакции Ульмана позволило впоследствии японским авторам осуществить полный синтез алкалоидов группы оксиакантина, тетрандрина (см. выше). Данная схема проста в осуществлении, насчитывает сравнительно небольшое число стадий и дает хорошие выходы на всех стадиях. Диастереомерные соединения могут быть достаточно легко разделены на последних стадиях синтеза кристаллизацией солей. В синтезе фенольных алкалоидов *dl*-хондодендрина и его динодметилата свободные гидроксильные группы необходимо защитить ацелированием перед циклизацией по Бишлеру — Напиральскому.

Амидсодержащий дифениловый эфир (XCIV) выделен в двух формах, дающих при циклизации различные дигидроизохинолиновые производные (XCV) и (XCVI). Продукты циклизации идентифицированы встречным синтезом соединения (XCVII), а также продуктов окисления¹³⁹ (схема 12).

Схема 10

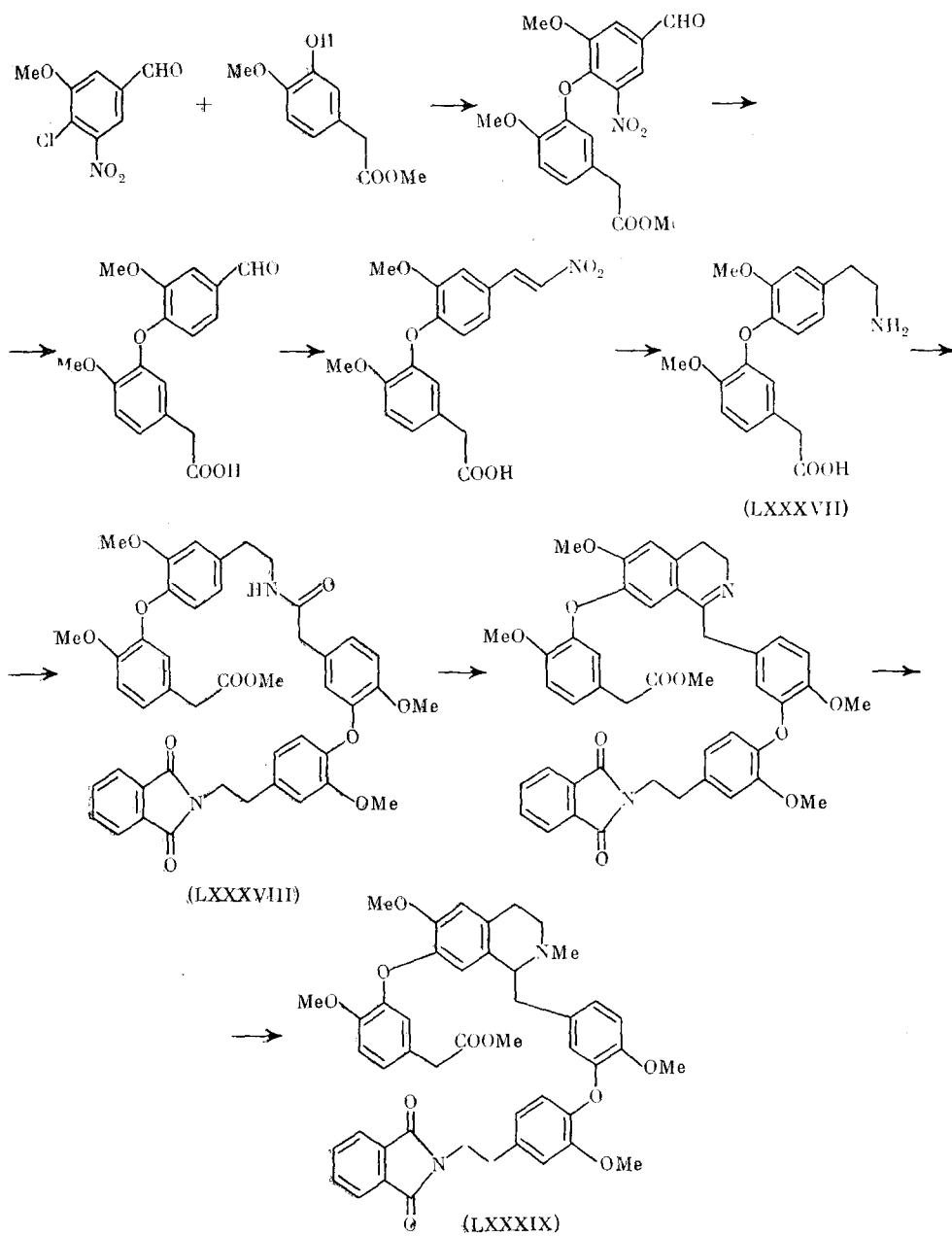


Схема 11

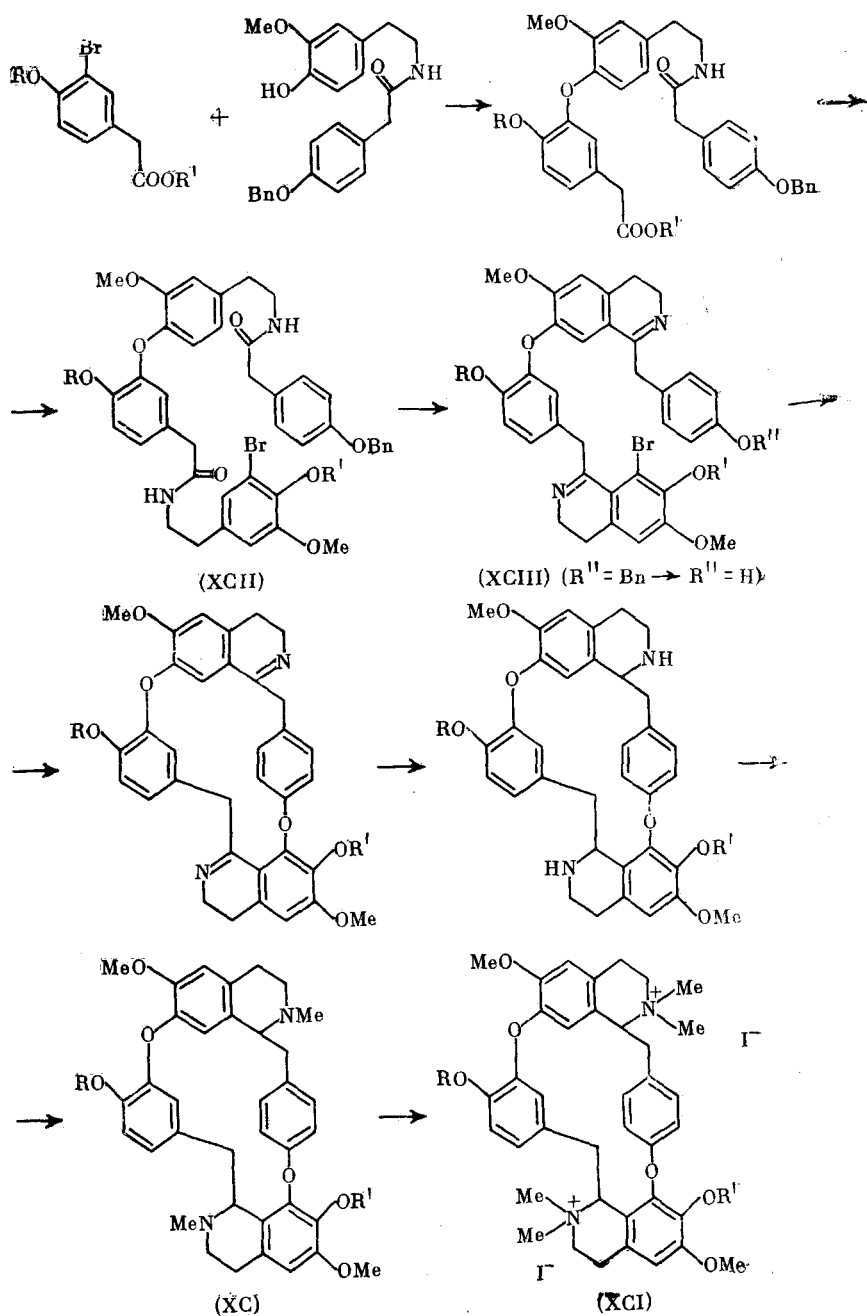
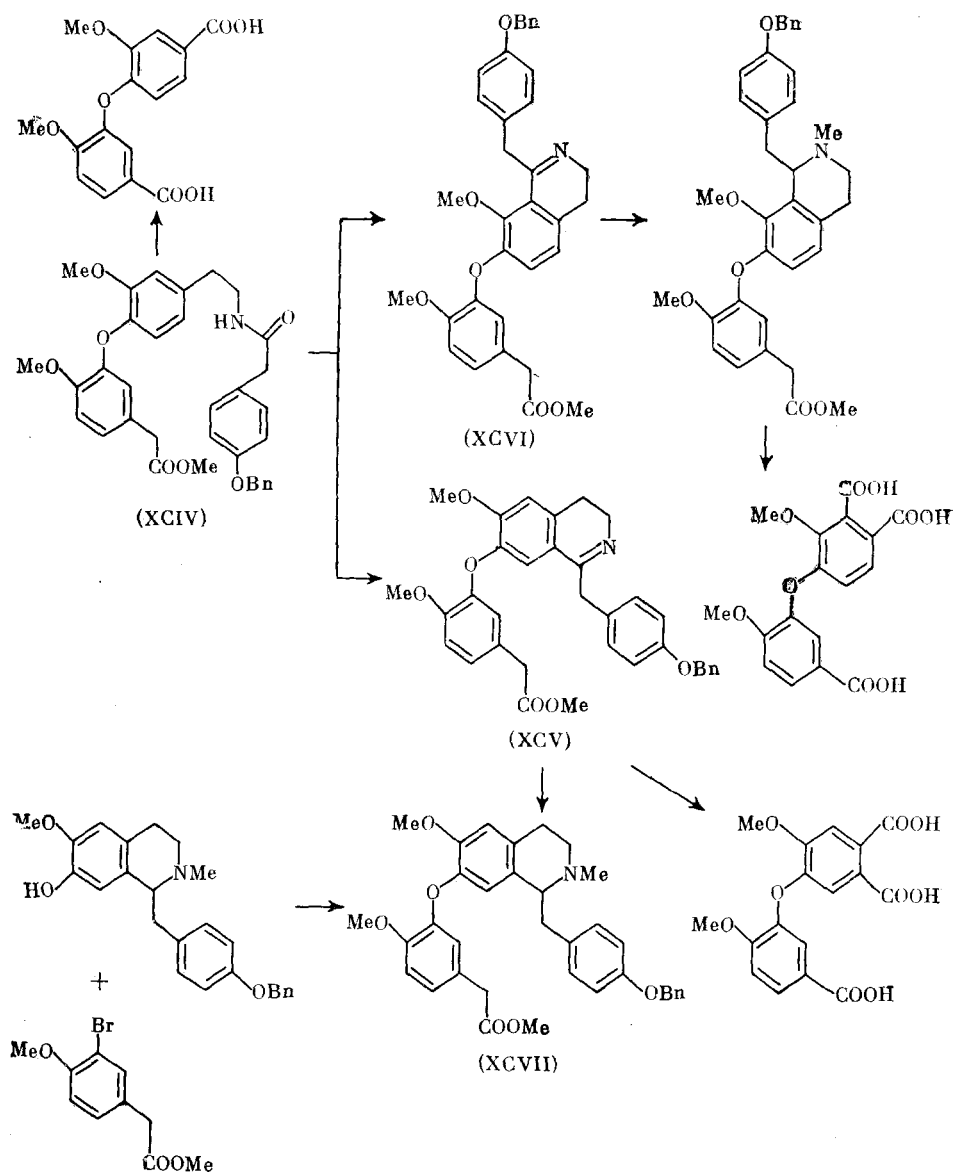


Схема 12



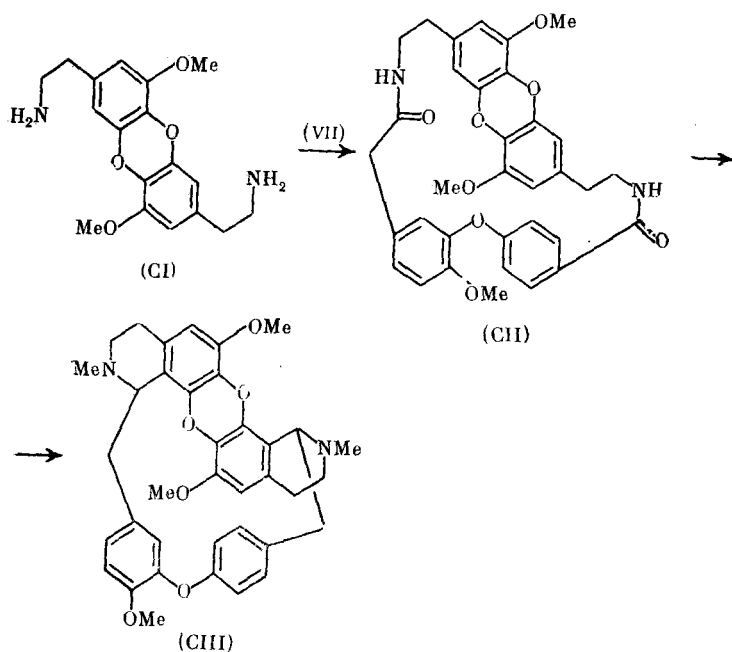
Этим же методом синтезирован 4''-О-метил-N,N'-деметилхондодендрин (N,N'-деметилгайтинин) ¹⁴⁰ (XCVIII).

Промежуточный 1-(4'-бензилоксибензил)-6-метокси-7-(2''-метокси-5''-карбометоксиметилфенокси)-N-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (XCVII) использован и в другом варианте синтеза О,О-диметилхондодендрина (XC), R=R'=CH₃ ¹⁴¹ (схема 13). По этому пути синтезированы также О,О-диметиллиензинин (см. ⁷⁰) и разомкнутый аналог О,О-диметилтубокуринниодида ¹¹⁰.

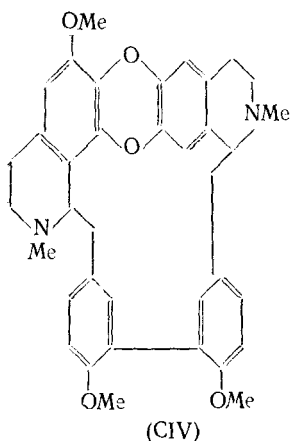
V. СИНТЕЗ БИСБЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТРИ ДИФЕНИЛЭФИРНЫХ СВЯЗИ

К этой группе алкалоидов принадлежат микрантин, менизарин и норменизарин, а также трилобин и изотрилобин.

Структура менизарина подтверждена синтезом его производного¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. При конденсации 2,7-бис(2-аминоэтил)-4,9-диметоксидibenzo-*p*-диоксина (CI) с 2-метокси-5,4'-дикарбоксиметилдифениловым эфиром по методу сильного разбавления получен макроциклический бис-амид структуры (CII). Последний путем циклизации, восстановления и N-метилирования превращен в бис-третичное основание, идентифицированное с N-метилдигидроменизарином (CIII), полученным из природного менизарина.

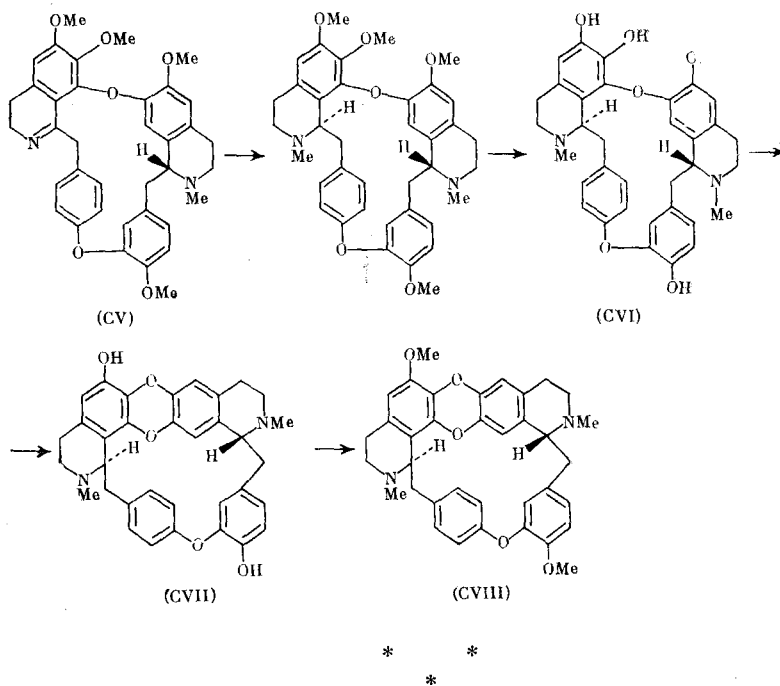


По аналогичной схеме синтезирован *dl*-O-метилтилякорин (CIV)¹⁴⁸.



Интересен переход от алкалоидов группы оксиакантина к алкалоидам группы трилобина, содержащих три дифенилэфирных связи. Например, алкалоид *d*-эпистефанин (CV) после восстановления дигидроизохинолинового ядра и N-метилирования был деметилирован бромистоводородной кислотой при 100° в тетраоксипроизводное (CVI); последнее при нагревании с бромистоводородной кислотой при 150° подвергается дегидратации в прототрилобиновое производное (CVII), образующее при диазометанировании *l*-изотрилобин (CVIII), антипод природного *d*-изотрилобина^{149, 150}. Аналогично репандин превращен в изотрилобин^{151, 152}, а дигидроэпистефанин в N-этиловый аналог антипода трилобина¹⁵³ (схема 14)

Схема 14



В последние годы разработаны принципиальные пути синтеза основных представителей бисбензилизохинолиновых алкалоидов с одной, двумя и тремя дифенилэфирными связями. Биогенетическая классификация является основным критерием при выборе метода синтеза соединений этого типа. Большинство рассмотренных схем представляет в настоящее время лишь теоретический интерес. Однако наличие высокой биологической активности у бисбензилизохинолиновых алкалоидов, например противоопухолевой и противотуберкулезной у тетрандрина и др., а также их малая доступность для практического использования делает целесообразным дальнейшие поиски доступных методов их синтетического получения.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Shamma, J. L. Moniot, *Heterocycles*, 4, 1817 (1976).
2. M. Shamma, in *The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*, Acad. N. Y.—London, 1972, p. 115.
3. N. M. Mollov, H. B. Dutschewska, V. St. Georgiev, in *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds*, v. 4, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1971, p. 195.

4. O. N. Tolkachev, J. Sci. Ind. Res., 26, № 5, 209 (1967).
5. J. Finkelstein, J. Am. Chem. Soc., 73, 550 (1951).
6. M. Tomita, K. Nakaguchi, S. Takagi, Yakugaku Zasshi, 71, 1046 (1951).
7. О. Н. Толкачев, Л. В. Волкова, Г. С. Васильев, А. Б. Прохоров, Н. С. Кулачкина, Н. А. Преображенский, Химия гетероцикл. соед., 1969, 831.
8. О. Н. Толкачев, В. П. Чернова, Бао-Фан-линь, Э. В. Кузнецова, Н. А. Преображенский, Ж. общ. химии, 36, 1767 (1966).
9. О. Н. Толкачев, Н. С. Бутусова, Н. А. Преображенский, Химия гетероцикл. соед., 1967, 310.
10. О. Н. Толкачев, Э. Б. Ягубский, Л. Т. Дорофеева, Н. А. Преображенский, Ж. общ. химии, 34, 548 (1964).
11. О. Н. Толкачев, В. Г. Воронин, Н. А. Преображенский, Там же, 28, 3320 (1958).
12. K. Kratzl, C. Billek, Monatsh. Chem., 83, 1045 (1952).
13. О. Н. Толкачев, В. П. Чернова, Э. В. Кузнецова, Бао-Фан-линь, Н. А. Преображенский, Ж. общ. химии, 34, 545 (1964).
14. J. P. Sheth, O. N. Tolkachev, Ind. J. Appl. Chem., 31, № 3—4, 137 (1968).
15. I. Baxter, L. T. Allan, G. A. Swan, J. Chem. Soc., 1965, 3645.
16. S. Teitel, A. Brossi, J. Heterocycl. Chem., 5, 825 (1968).
17. H. Hellmann, W. Elser, Lieb. Ann., 639, 77 (1961).
18. T. Kametani, S. Takano, K. Masuko, S. Kuribara, Yakugaku Zasshi, 85, 166 (1965).
19. T. Kametani, H. Yagi, S. Kaneda, Chem. Pharm. Bull., 14, 974 (1966).
20. M. P. Cava, K. T. Buck, Tetrahedron, 25, 2795 (1969).
21. T. Kametani, H. Yagi, Chem. Pharm. Bull., 15, 1283 (1967).
22. D. G. Farber, A. Giacomazi, Chem. Ind., 1968, № 2, 57.
23. J. Knabe, P. Horn, Arch. Pharm., 300, 547 (1967).
24. H. Kondo, Z. Narita, S. Uyeo, Ber., 68, 519 (1935).
25. R. Tschesche, R. Geipel, H.-W. Fehlhaber, Phytochem., 9, 1683 (1970).
26. M. Tomita, Y. Okamoto, Y. Nagai, K. Kitayama, H. Yanasawa, Yakugaku Zasshi, 90, 1178 (1970).
27. S. R. Johns, J. A. Lambertson, C. S. Li, A. A. Sioumis, Austral. J. Chem., 23, 363 (1970).
28. Н. Н. Горбачева, Г. В. Бушбек, Л. П. Варнакова, Л. М. Шулов, Н. А. Преображенский, Ж. общ. химии, 27, 2297 (1957).
29. S. M. Kirchan, H. W. Alland, J. Medic. Chem., 16, 913 (1973).
30. О. Н. Толкачев, Е. П. Накова, А. И. Вуколова, Г. И. Аранович, Р. П. Евстигнеева, Ж. общ. химии, 44, 410 (1974).
31. T. Kametani, S. Takano, R. Yanase, C. Kibayashi, H. Iida, S. Kano, K. Sakurai, Chem. Pharm. Bull., 14, 73 (1966).
32. T. Kametani, K. Fukumoto, Tetrahedron Letters, 1964, 2771.
33. T. Kametani, K. Fukumoto, J. Chem. Soc., Suppl. II, 1964, 6141.
34. T. Kametani, R. Yanase, S. Kano, K. Sakurai, Chem. Pharm. Bull., 15, 56 (1967).
35. T. Kametani, R. Yanase, S. Kano, K. Sakurai, J. Heterocycl. Chem., 3, 239 (1966).
36. T. Kametani, K. Fukumoto, Tetrahedron Letters, 1964, 2771.
37. M. Tomita, K. Fujitani, Y. Masaki, Y. Okamoto, Chem. Pharm. Bull., 16, 70 (1968).
38. T. Kametani, F. Satoh, Там же, 16, 773 (1968).
39. M. Tomita, K. Ito, H. Yamaguchi, Там же, 3, 449 (1955).
40. K. Fujitani, Y. Aoyagi, Y. Masaki, Yakugaku Zasshi, 84, 1234 (1964).
41. K. Fujitani, Y. Aoyagi, Y. Masaki, Там же, 86, 654 (1966).
42. T. Kametani, S. Takano, T. Kobari, H. Iida, M. Shinbo, Chem. Pharm. Bull., 16, 1625 (1968).
43. T. Kametani, H. Iida, K. Sakurai, J. Chem. Soc., C, 1969, 500.
44. T. Kametani, H. Iida, K. Sakurai, Chem. Pharm. Bull., 16, 1623 (1968).
45. T. Kametani, K. Sakurai, H. Iida, Yakugaku Zasshi, 88, 1163 (1968).
46. K. Fujitani, Y. Masaki, Там же, 86, 660 (1966).
47. M. Tomita, Y. Watanabe, Там же, 74, 1363 (1954).
48. F. D. Popp, H. W. Gibson, A. C. Noble, J. Org. Chem., 31, 2296 (1966).
49. H. W. Gibson, F. D. Popp, A. C. Noble, J. Heterocycl. Chem., 3, 99 (1966).
50. D. C. Smith, F. D. Popp, Там же, 13, 573 (1976).
51. J. M. Bobbitt, R. C. Hallcher, J. Chem. Soc., D, 1971, 543.
52. Н. Ф. Проскурнина, А. П. Орехов, Ж. общ. химии, 9, 127 (1939).
53. Н. Ф. Проскурнина, Там же, 16, 129 (1946).
54. К. Ито, Фармация, 21, № 5, 70 (1972).
55. K. Ito, T. Aoki, Yakugaku Zasshi, 79, 325 (1959).
56. Л. Д. Яхонтова, О. Н. Толкачев, Д. А. Фесенко, М. Е. Перельсон, Н. Ф. Проскурнина, Химия природн. соед., 1977, 234, № 2.
57. M. Tomita, K. Ito, Yakugaku Zasshi, 78, 103 (1958).
58. M. Tomita, K. Ito, Там же, 78, 605 (1958).
59. T. Kametani, H. Yagi, S. Kaneda, Chem. Pharm. Bull., 14, 974 (1966).
60. M. P. Cava, A. Afzali, J. Org. Chem., 40, 1553 (1975).

61. T. Kametani, H. Yagi, *Tetrahedron Letters*, 1965, 953.
62. T. Kametani, H. Yagi, *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 78 (1966).
63. И. Н. Горбачева, М. И. Лернер, Г. Г. Запесочная, Л. П. Варнакова, Н. А. Преображенский, *Ж. общ. химии*, 27, 3353, 1957.
64. Y. Y. Hsien, P. C. Pan, W. C. Chen, Y. S. Kao, *Sci. Sinica (Peking)*, 13, 2020 (1964); *C. A.*, 62, 9183 (1965).
65. T. Kametani, S. Takano, K. Masuko, F. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 67 (1966).
66. M. Tomita, H. Furukawa, T. H. Yang, T. J. Lin, *Там же*, 13, 39 (1965).
67. M. Tomita, H. Furukawa, T. H. Yang, T. J. Lin, *Tetrahedron Letters*, 1964, 2637.
68. T. Kametani, S. Takano, K. Satoh, *J. Heterocycl. Chem.*, 3, 546 (1966).
69. T. Kametani, S. Takano, H. Iida, M. Shinbo, *J. Chem. Soc., C*, 1969, 298.
70. Л. В. Волкова, В. Е. Космачева, В. Г. Воронин, О. Н. Толкачев, Н. А. Преображенский, *Химия гетероцикл. соед.*, 1967, 522.
71. T. Kametani, H. Nemoto, T. Kobari, S. Takano, *J. Heterocycl. Chem.*, 7, 181 (1970).
72. T. Kametani, H. Iida, S. Kano, S. Takano, K. Fukumoto, S. Shibuya, H. Yagi, *Там же*, 4, 85 (1967).
73. T. Kametani, S. Takano, R. Yanase, C. Kibayashi, H. Iida, S. Kano, K. Sakurai, *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 73 (1966).
74. T. Kametani, K. Wakisaka, K. Kigasawa, *J. Heterocycl. Chem.*, 7, 509 (1970).
75. H. Kondo, H. Kataoka, K. Kigasawa, *Annual Report of ITSUU Lab.*, 6, 13 (1955).
76. H. Kondo, H. Kataoka, K. Kigasawa, *Там же*, 6, 46 (1955).
77. H. Kataoka, *Там же*, 8, 1 (1957).
78. H. Kondo, Y. Hayashi, T. Uchibori, *Там же*, 9, 1 (1958).
79. W. M. Whaley, W. L. Dean, L. N. Starker, *J. Org. Chem.*, 19, 1020 (1954).
80. W. M. Whaley, L. N. Starker, M. Meadow, *Там же*, 18, 83 (1953).
81. H. Kondo, H. Kataoka, Y. Baba, *Annual Report of ITSUU Lab.*, 5, 59 (1954).
82. W. M. Whaley, L. N. Starker, W. L. Dean, *J. Org. Chem.*, 19, 1018 (1954).
83. H. Kataoka, *Annual Report of ITSUU Lab.*, 8, 35 (1957).
84. D. H. R. Barton, G. W. Kirby, A. Wiechers, *J. Chem. Soc., C*, 1966, 2313.
85. T. Kametani, O. Kusama, K. Fukumoto, *Там же*, C, 1968, 1798.
86. T. Kametani, O. Kusama, K. Fukumoto, *Chem. Commun.*, 1967, 1212.
87. M. Tomita, K. Fujitani, T. Kishimoto, *Yakugaku Zasshi*, 82, 1148 (1962).
88. Y. Inubushi, Y. Masaki, S. Matsumoto, F. Takami, *Tetrahedron Letters*, 1968, 3399.
89. Y. Inubushi, Y. Masaki, S. Matsumoto, F. Takami, *J. Chem. Soc., C*, 1969, 1547.
90. S. M. Kupchan, N. Yokoyama, B. S. Thyagarajan, *J. Pharm. Sci.*, 50, 164 (1961).
91. E. Fujita, A. Sumi, Y. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 368 (1972).
92. M. Tomita, Y. Inubushi, Y. Masaki, *Японск. пат.* 71, 21396 (1971); *РЖХим.*, 1972, 6Н378.
93. W. M. Whaley, C. N. Robinson, *J. Org. Chem.*, 19, 1029 (1954).
94. H. Kondo, H. Kataoka, Y. Baba, *Annual Report of ITSUU Lab.*, 4, 20 (1953); *C. A.*, 50, 11982 (1956).
95. H. Kondo, H. Kataoka, Y. Baba, *Там же*, 5, 55 (1954); *C. A.*, 49, 14784 (1955).
96. H. Kondo, H. Kataoka, Y. Baba, *Там же*, 6, 41 (1955); *C. A.*, 50, 10113 (1956).
97. M. Tomita, K. Fujitani, Y. Aoyagi, *Tetrahedron Letters*, 1967, 1201.
98. M. Tomita, K. Fujitani, Y. Aoyagi, K. Kajita, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 217 (1968).
99. M. Tomita, K. Fujitani, Y. Aoyagi, *Японск. пат.*, 70, 26280 (1970); *C. A.*, 74, 3761 (1971).
100. M. Tomita, Y. Aoyagi, *Yakugaku Zasshi*, 87, 1425 (1967).
101. M. Tomita, Y. Masaki, K. Fujitani, Y. Sakatani, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 688 (1968).
102. Y. Inubushi, Y. Aoyagi, M. Matsuo, *Tetrahedron Letters*, 1969, 2363.
103. B. Franck, G. Blaschke, G. Schlingloff, *Angew. Chem.*, 74, 497 (1962).
104. Пат. ФРГ, 1203784 (1966); *РЖХим.*, 1967, 20Н270.
105. Пат. ФРГ, 1207932 (1966); *РЖХим.*, 1968, 6Н486.
106. S. Kimoto, S. Honjo, *Yakugaku Zasshi*, 64, 258 (1944); *C. A.*, 45, 5137 (1951).
107. X. A. Dominguez, B. Gomez, E. Homberg, J. Slim, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1288 (1955).
108. Е. Н. Цветков, И. Н. Горбачева, Н. А. Преображенский, *Ж. общ. химии*, 27, 3370 (1957).
109. Ю. С. Цизин, О. Н. Толкачев, Л. В. Волкова, Н. А. Преображенский, *Там же*, 29, 1631 (1959).
110. Л. В. Волкова, О. Н. Толкачев, Н. А. Преображенский, *ДАН СССР*, 102, 521 (1955).
111. О. Н. Толкачев, А. А. Черкасова, Н. А. Преображенский, *Ж. общ. химии*, 29, 1627 (1959).
112. K. Fujitani, T. Kishimoto, S. Niimura, *Yakugaku Zasshi*, 83, 412 (1963).
113. K. Fujitani, T. Kishimoto, S. Niimura, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1996 (1967).
114. M. Tomita, K. Fujitani, Y. Aoyagi, *Tetrahedron Letters*, 1966, 4243.
115. M. Tomita, K. Fujitani, Y. Aoyagi, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 62 (1968).
116. M. Tomita, K. Fujitani, Y. Aoyagi, *Японск. пат.* 31667 (1967).

117. M. Tomita, Y. Aoyagi, Y. Sakatani, K. Fujitani, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 56 (1968).
118. J. P. Sheth, O. N. Tolkachev, *Tetrahedron Letters*, 1967, 1161.
119. О. П. Беличенко, О. Н. Толкачев, *Химия природн. соед.*, 1976, 125.
120. М. Д. Машковский, *Природа*, 1953, № 10, 104.
121. Д. А. Харкевич, *Фармакология курареподобных средств*, «Медицина», М., 1969.
122. T. Kametani, H. Iida, K. Sakurai, *J. Chem. Soc., C*, 1971, 1024.
123. H. Kondo, H. Kataoka, K. Kigasawa, *Annual Report of ITSUU Lab.*, **7**, 37 (1956).
124. H. Kataoka, Там же, **8**, 39 (1957).
125. R. Pummerer, D. Melamed, H. Puttfarcken, *Ber.*, **55**, 3116 (1922).
126. M. F. Grundon, H. J. H. Perry, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3531.
127. Ю. С. Цизин, Канд. диссерт. МИТХТ, М., 1961.
128. Ю. С. Цизин, Н. А. Преображенский, *Ж. общ. химии*, **20**, 47 (1960).
129. J. R. Growder, M. F. Grundon, J. R. Lewis, *J. Chem. Soc.*, 1958, 2142.
130. J. R. Growder, E. E. Glover, M. F. Grundon, H. X. Kaempfen, Там же, 1963, 4578.
131. M. F. Grundon, Там же, 1959, 3010.
132. В. Г. Воронин, О. Н. Толкачев, Н. А. Преображенский, *ДАН СССР*, **121**, 455 (1958).
133. В. Г. Воронин, О. Н. Толкачев, Н. А. Преображенский, Там же, **122**, 77 (1958).
134. О. Н. Толкачев, В. Г. Воронин, Н. А. Преображенский, *Ж. общ. химии*, **29**, 1192 (1959).
135. В. Г. Воронин, О. Н. Толкачев, А. Б. Прохоров, В. П. Чернова, Н. А. Преображенский, *Химия гетероцикл. соед.*, 1969, 606.
136. О. Н. Толкачев, Тезисы докл. Советско-индийского симпозиума по химии природных соединений, Ташкент, 1968, стр. 68.
137. В. Г. Воронин, О. Н. Толкачев, Н. А. Преображенский, *Изв. ВУЗов, химия и хим. технол.*, 1962, 451.
138. О. Н. Толкачев, А. Б. Прохоров, В. Г. Воронин, Л. Н. Кривко, А. И. Лютик, Н. А. Преображенский, *Ж. общ. химии*, **31**, 1540 (1961).
139. О. Н. Толкачев, Л. В. Волкова, Г. С. Васильев, А. Б. Прохоров, Н. С. Кулачкина, Н. А. Преображенский, *Химия гетероцикл. соед.*, 1969, 831.
140. О. Н. Толкачев, Л. П. Квашина, Н. А. Преображенский, *Ж. общ. химии*, **36**, 1764 (1966).
141. Л. В. Волкова, В. Е. Космачева, В. Г. Воронин, О. Н. Толкачев, Н. А. Преображенский, *Химия гетероцикл. соед.*, 1967, 522.
142. E. Hultin, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 753 (1963).
143. E. Hultin, Там же, **16**, 559 (1962).
144. M. Tomita, S. Ueda, A. Teraoka, *Tetrahedron Letters*, 1962, 535.
145. S. Ueda, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 714 (1962).
146. H. Kondo, S. Uyeo, Там же, **53**, 557 (1933).
147. M. Tomita, S. Ueda, A. Teraoka, Там же, **83**, 87 (1963).
148. B. Anjaneyulu, T. R. Govindachari, N. Viswanathan, *Tetrahedron*, **27**, 439 (1971).
149. M. Tomita, H. Furukawa, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 676 (1963).
150. J. Inubushi, M. Kozuba, *Chem. Pharm. Bul.*, **2**, 215 (1954).
151. M. Tomita, H. Furukawa, *Yakugaku Zasshi*, **84**, 1027 (1964).
152. J. Inubushi, *Chem. Pharm. Bull.*, **2**, 1 (1954).
153. M. Tomita, H. Furukawa, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 760 (1963).

Московский Ордена Трудового
Красного Знамени институт
тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова
ВНИИ Лекарственных растений