

И. М. Скворцов

**цис-транс-КОНВЕРСИЯ БИЦИКЛА В ПИРРОЛИЗИДИНАХ:  
ВЛИЯНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫХ КОНФОРМАЦИЙ НА СВОЙСТВА  
ОСНОВАНИЙ И ТЕРМОДИНАМИКА КОНФОРМАЦИОННОГО  
ПРЕВРАЩЕНИЯ ПО ТИПУ СОЧЛЕНЕНИЯ КОЛЕЦ**

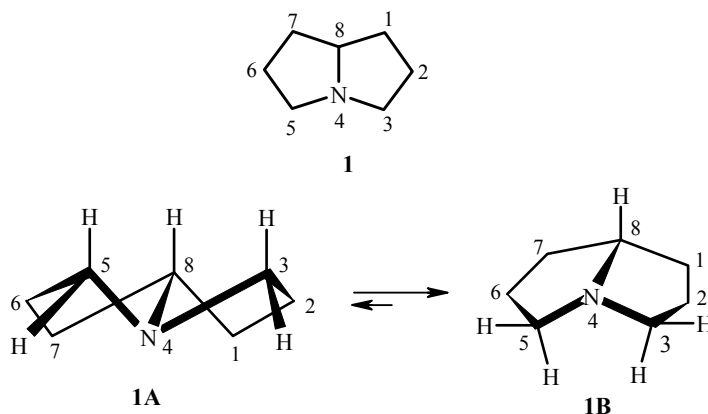
(ОБЗОР)

Рассмотрена проблема *цис-транс*-конверсии пирролизидинов и выявлено решающее влияние на их конформационное равновесие стерических факторов. Систематизированы и обсуждены работы по синтезу и изучению свойств стерически напряженных пирролизидинов. Показано, что такие соединения (преимущественно *транс*-сочлененные) имеют ряд особенностей в свойствах, резко отличающих их от ненапряженных пирролизидинов. Суммированы первые результаты изучения термодинамики *цис-транс*-конверсии пирролизидинового бицикла.

**Ключевые слова:** конформеры, пирролизидины, *транс*-сочлененные пирролизидины, *цис-транс*-конверсия, термодинамика.

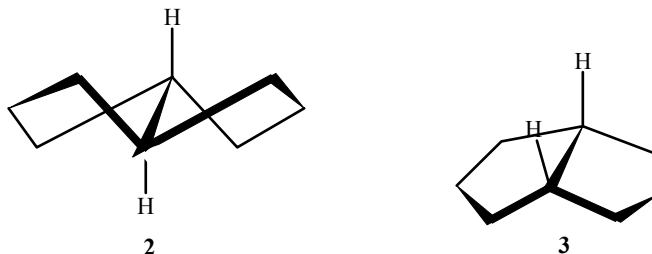
В конформационном анализе пирролизидинов приоритетной является проблема их гетерогенности, связанная с возможностью разного сочленения колец.

При обсуждении вероятных конформаций пирролизидина **1\*** – его *транс*- **1A** и *цис*-сочлененной **1B** форм, выбор был сделан в пользу второй, так как она, в отличие от конформации **1A**, свободна от сильных угловых напряжений [1].



\* Формулы конкретных соединений независимо от вида их изображения последовательно нумеровались. Здесь и далее буквенное обозначение **A** указывает на *транс*-сочлененную форму пирролизидина [2, 3] или его производного. Буква **B** обозначает все семейство *цис*-сочлененных конформаций таких соединений.

Представление о том, что в состоянии равновесия доминирующим является конформер **1В** получило серьезную поддержку при сопоставлении энтальпий образования углеводородных аналогов *транс*-(**2**) и *цис*-бицикло[3.3.0]октана (**3**), геометрически подобных конформерам **1А** и **1В**.

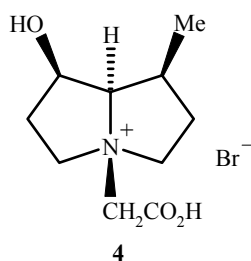


Разность энтальпий образования соединений **3** и **2** составляет для газовой и жидкой фаз  $-26.8$  и  $-27.2$  кДж·моль<sup>-1</sup>\* [4] соответственно.

В свете приведенных выше данных [4] принятое в работе [1] допущение о предпочтительности *цис*-сочлененной формы **В** для пирролизидина **1** представляется оправданным.

В дальнейшем концепция *цис*-сочленения колец, как в родоначальном основании **1**, так и в его многочисленных производных, получила всеобщее признание и использовалась во многих работах [5–9] и учебниках (см., например, [10]).

Впервые *транс*-сочлененная система двух насыщенных конденсированных пятичленных циклов с одним узловым (но четвертичным) атомом азота (закрепленная конфигурация) была реализована в соли **4** [11].



С позиций основополагающих принципов конформационного анализа [12, 13] легко видеть, что для производных пирролизидина в равновесии **А**  $\rightleftharpoons$  **В** доля *транс*-сочлененной формы **А** должна быть больше в случае соединений, у которых во всех *цис*-сочлененных конформациях **В** имеют место сильные несвязанные взаимодействия рядом с центром инверсии на атоме азота, то есть в положениях 3 и 5. В форме **А** эти взаимодействия

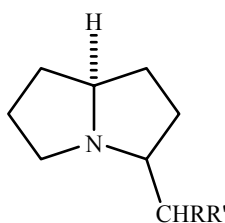
\* В цитированных источниках значения энтальпий и свободной энергии даны либо в кДж·моль<sup>-1</sup>, либо в ккал·моль<sup>-1</sup>. Всюду в обзоре для удобного сопоставления значения термодинамических параметров приводятся в кДж·моль<sup>-1</sup>.

ослабляются, но появляется сильное угловое напряжение. Таким образом, состояние конкретного конформационного равновесия определяется разностью энергий несвязанных взаимодействий в *цис*-сочлененных конформациях **B** и энергии углового напряжения в *транс*-сочлененной конформации **A** пирролизидинового каркаса.

В зависимости от силы несвязанных взаимодействий в *цис*-сочлененных формах **B** пирролизидины условно были подразделены на ненапряженные, слабо- и сильнонапряженные основания [14, 15]. Следует пояснить, что нами не рассматриваются соединения, напряженность которых порождается взаимодействием пространственно сближенных заместителей у атомов C<sub>(1)</sub> и C<sub>(7)</sub>.

Ненапряженными пирролизидинами являются, например, сам пирролизидин **1** и его гомологи, формы **B** которых свободны от существенных несвязанных взаимодействий. У таких соединений конформационное равновесие очень сильно сдвинуто в сторону указанных форм и экспериментально обнаружить весьма малые количества *транс*-сочлененной формы **A** довольно трудно.

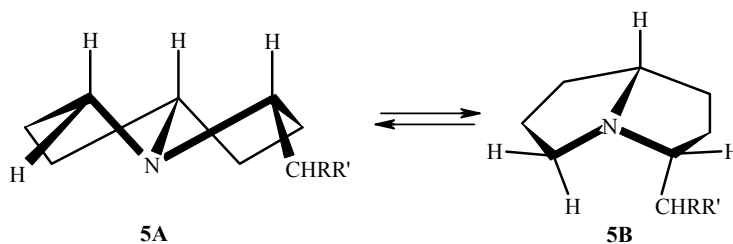
Слабонапряженными пирролизидинами считаются соединения типа **5**, имеющие вместо атома *транс*-Н-3 заместитель, связанный с бициклом первичным или вторичным атомом углерода.



**5**

R, R' = H, Alk, Ar, функционально замещенные Alk, Ar

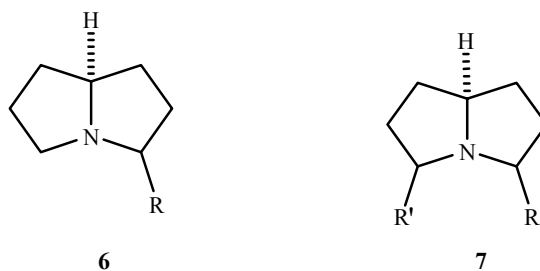
При этом в любой из *цис*-сочлененных конформаций **5B** имеются несвязанные взаимодействия, а *транс*-сочлененная форма **5A** имеет сильное угловое напряжение.



Очевидно, что в связи с наличием в положении 3 соединения **5** более объемного заместителя (по сравнению с основанием **1**) увеличиваются несвязанные взаимодействия в его *цис*-сочлененных формах **B**, что повышает их напряженность и снижает абсолютное значение разности

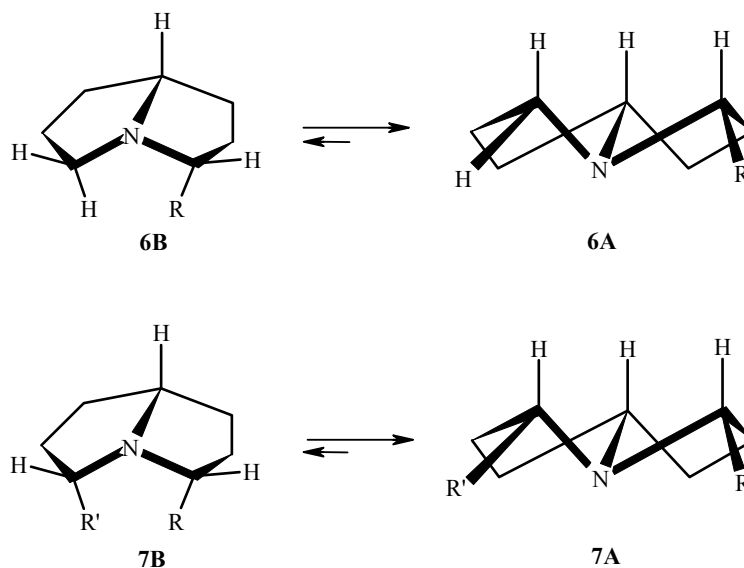
свободных энергий между формами **5B** и **5A**. Опыт показывает, что даже в случае минимального по объему заместителя Me становятся возможными наблюдения изменения конформационного равновесия  $5A \rightleftharpoons 5B$  при варьировании температуры [16] и определение содержания отдельных конформеров [17, 18].

К сильно напряженным пирролизидинам относятся 3-замещенные и 3,5-дизамещенные основания типа **6** и **7** соответственно.



**6** R = *t*-Alk; **7** R, R' = Alk, Ar, алкенил, функционально замещенные Alk, Ar

У таких соединений во всех *цис*-сочлененных конформациях **6B** или **7B** имеются весьма существенные стерические взаимодействия, значительно повышающие уровень их свободной энергии. Эти несвязанные взаимодействия снимаются при переходе молекул в *транс*-сочлененную форму **6A** или **7A**.



Однако, в формах **A** имеют место сильные угловые напряжения [2, 14, 15, 17]. Несмотря на это многие производные пирролизидина типа **6** и **7** находятся преимущественно в *транс*-сочлененных конформациях **A** [14, 17–23], что указывает на существенное превосходство по напряженности *цис*-сочлененных форм **B**, определяющее предпочтительность форм **A**.

В каждом конкретном случае на положение конформационного равновесия, очевидно, могут влиять также внутримолекулярные взаимодействия (например, водородные связи) и природа среды, в которой находится основание.

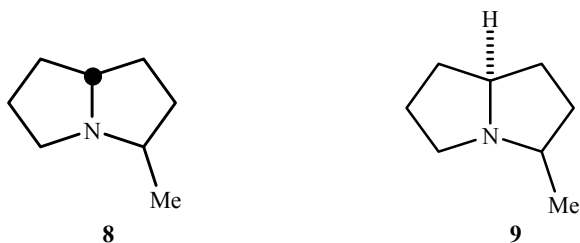
Число описанных случаев сильно напряженных пирролизидинов пока невелико. Эти соединения можно считать уникальными, поскольку, имея  $sp^3$ -гибридизованный атом азота и находясь преимущественно в *транс*-сочлененной форме **A**, они не переходят в обычную для большинства известных пирролизидинов *цис*-сочлененную форму **B** (она для них термодинамически еще более невыгодна из-за очень неблагоприятных несвязанных взаимодействий).

Особенность геометрии и напряженность *транс*-сочлененного каркаса из двух пятичленных колец с узловым атомом азота пирролизидинов обуславливают ряд необычных физических, физико-химических и химических свойств этих соединений по сравнению с их *цис*-сочлененными аналогами, что представляет общий теоретический интерес. Полученная сравнительно низкая по абсолютному значению  $\Delta H$  для *транс*-*цис*-конверсии форм **1A** и **1B** [24] по сравнению с разностью теплот образования их карбоциклических аналогов **2** и **3** ставит вопрос о природе стабилизации *транс*-сочлененной конформации пирролизидинов.

В связи со сказанным представляют интерес обобщение и систематизация совокупности данных по исследованию конформационной гетерогенности пирролизидинов, а также по синтезу и свойствам сильно напряженных преимущественно *транс*-сочлененных форм этих соединений.

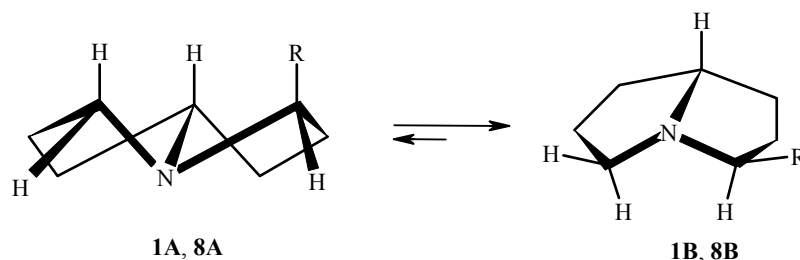
#### 1. ОБНАРУЖЕНИЕ КОНФОРМАЦИОННОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПИРРОЛИЗИДИНОВ ПО ТИПУ СОЧЛЕНЕНИЯ КОЛЕЦ

Первая попытка экспериментально обнаружить конформационную гетерогенность пирролизидинов заключалась в наблюдении температурной зависимости спектров ЯМР  $^1\text{H}$  незамещенного пирролизидина **1**, а также изомерных 3-метилпирролизидинов **8** и **9** [16]. Спектры соединения **1** и *транс*-3,8-Н-3-метилпирролизидина **8** при варьировании температуры в пределах от  $-70$  до  $+190$  и от  $-80$  до  $+100$  °С, соответственно, практически не изменялись.



Полученные результаты, согласно приведенным в работе [25] сообра-

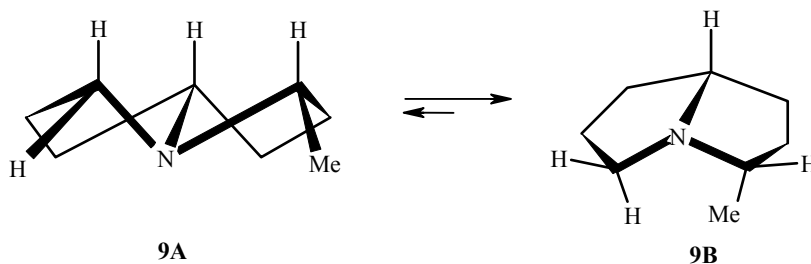
жениям, свидетельствуют об изначально сильном смещении равновесий  $1A \rightleftharpoons 1B$  и  $8A \rightleftharpoons 8B$  в сторону форм  $1B$  и  $8B$  соответственно.



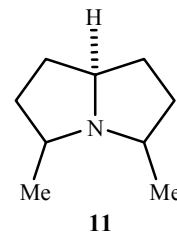
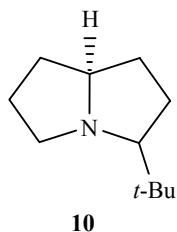
$1A, B R = H; 8A, B R = Me$

Напротив, в близком температурном диапазоне (от  $-85$  до  $+171$  °C) наблюдалась четкая температурная зависимость спектра ЯМР  $^1H$  *цис*-3,8-Н-3-метилпирролизидина **9** [16].

На основании анализа температурных изменений химического сдвига протона Н-8 изомера **9** (смещение сигнала этого протона в сторону сильного поля при повышении температуры) и эффектов его экранирования в конформациях **9A** и **9B** было сделано заключение о смещении конформационного равновесия в сторону формы **9B** и об увеличении доли конформера **9A** в процессе перехода от низких температур к более высоким [16].



Впоследствии справедливость такого представления была подтверждена данными спектров ЯМР  $^1H$  сильно напряженных преимущественно *транс*-сочлененных *цис*-3,8-Н-3-*трет*-бутилпирролизидина **10** и *цис*-3,8-Н-*цис*-5,8-Н-3,5-диметилпирролизидина **11** [17].

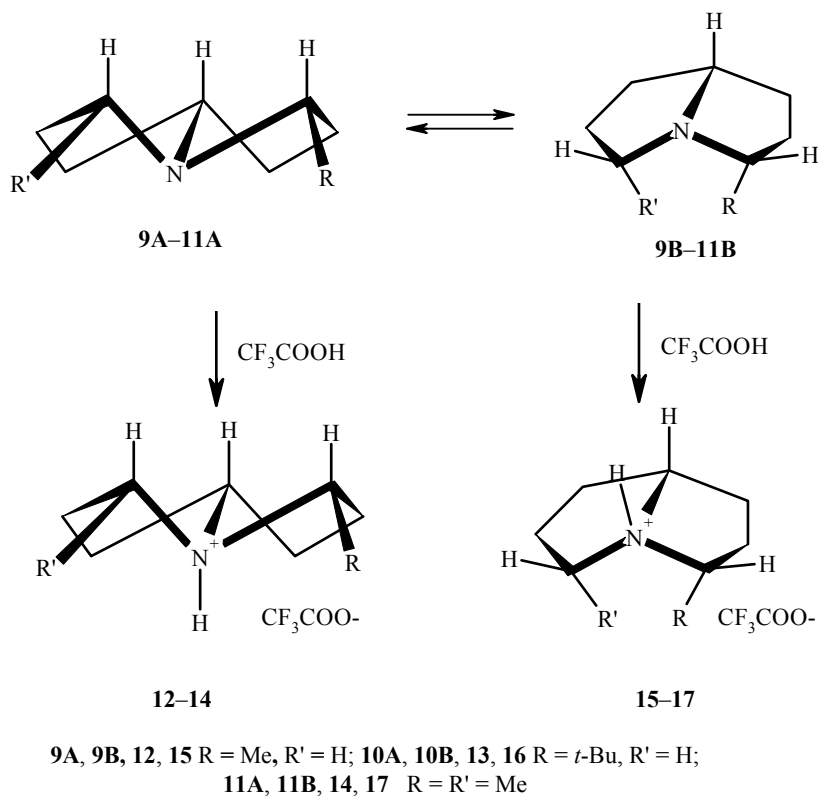


Сигнал протона Н-8 этих оснований в спектрах находится при 2.51 и 2.43 м. д., соответственно, и сдвинут примерно на 0.9 – 1.1 м. д. в сторону

сильного поля по сравнению с положением аналогичного сигнала ненатяженных пирролизинов **1** и **8** [17].

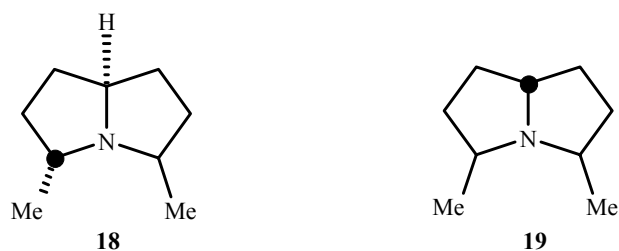
Сказанное выше о конформационном состоянии основания **9** было подтверждено наблюдением температурной зависимости его спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Сигнал узлового атома  $\text{C}_{(8)}$  с ростом температуры смещается в сторону слабого поля, где расположены сигналы атомов  $\text{C}_{(8)}$  сильно напряженных преимущественно *транс*-сочлененных соединений **10** (70.1 или 71.0 м. д.) и **11** (72.7 м. д.) [14, 19].

Другое подтверждение конформационной гетерогенности (по типу сочленения колец) соединений **9–11** было получено при сравнении спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  их протонированных форм **12–14** и **15–17**, образующихся в результате взаимодействия оснований **9–11** с трифторуксусной кислотой [18].

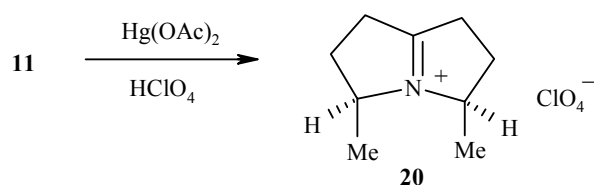


В отличие от пирролизина **1** [9], *цис*-3,8-Н-*транс*-5,8-Н- **18** и *транс*-3,8-Н-*транс*-5,8-Н-3,5-диметилпирролизинов **19** их изомер **11** легко

вступает в реакцию окислительного дегидрирования ацетатом ртути с образованием перхлората *цис*-3,5-диметил- $\Delta^{4(8)}$ -дегидропирролизидина **20** [26].



В указанной работе данный факт расценивается как доказательство относительно высокого содержания формы **11А** в равновесной смеси конформаций **11А** и **11В**.

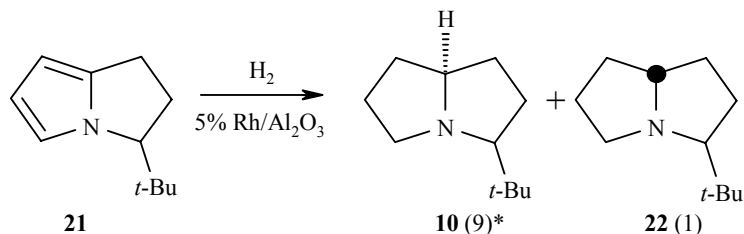


Приведенный вывод следует из того, что в подобное превращение, как было ранее установлено, легко вступают насыщенные бициклические основания с узловым атомом азота при условии антикопланарного расположения неподеленной электронной пары атома азота и связи С–Н у узлового атома углерода, общего двум циклам [27], то есть при *транс*-сочленении колец.

## 2. ПОЛУЧЕНИЕ СИЛЬНОНАПРЯЖЕННЫХ ПИРРОЛИЗИДИНОВ

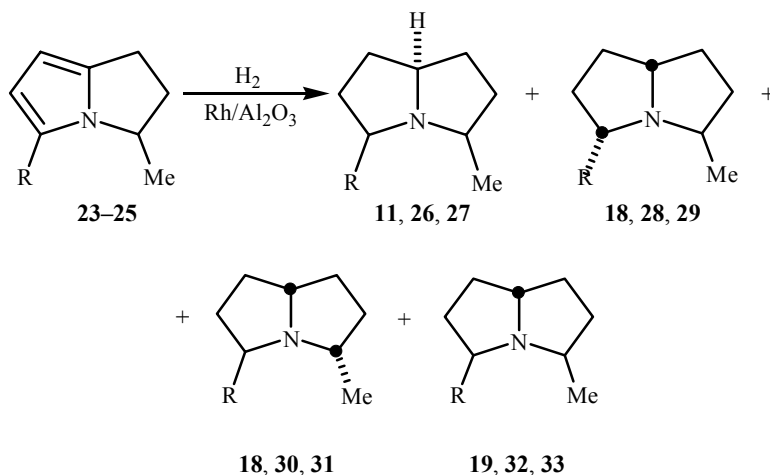
К настоящему времени описано сравнительно немного случаев получения пирролизидиновых оснований с преимущественным *транс*-сочленением колец. Среди примененных методов синтеза нет стереоспецифичных. Обычно образуются смеси изомеров, из которых один является сильнонапряженным. Этот изомер выделяется из смеси за счет использования отличия его физических или химических свойств от свойств других изомеров. Так, при каталитическом гидрировании 3-*трет*-бутил-1,2-дигидропирролизина **21** получается смесь *цис*-3,8-Н-3-*трет*-бутилпирролизидина (**10**) и его изомера **22** [28].





Применение в качестве катализатора  $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$  обеспечивает сравнительно высокую стереоселективность процесса.

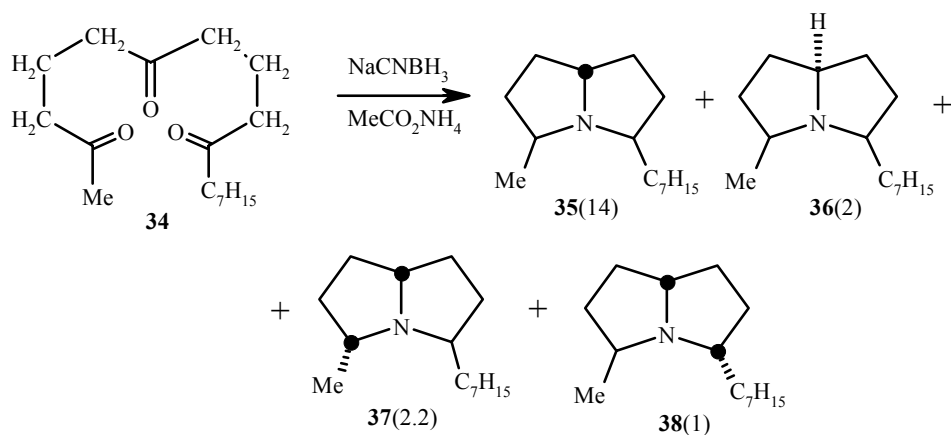
При гидрировании различных 3,5-дизамещенных 1,2-дигидропирролизинов **23–25** образуются сильно напряженные пирролизины **11**, *цис*-3,8-Н-3-метил-*цис*-5,8-Н-5-гидроксиметилпирролизидин **26** и *цис*-3,8-Н-3-метил-*цис*-5,8-Н-5-(3'-гидроксипропил)пирролизидин **27**, каждый в смеси со своими изомерами: **18** и **19**; **28**, **30** и **32**; **29**, **31** и **33** соответственно [29–32].



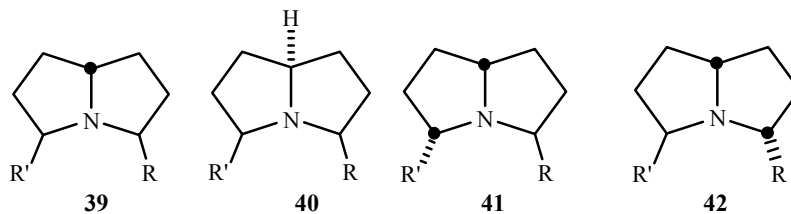
**11**, **18**, **19**, **23** R = Me; **24**, **26**, **28**, **30**, **32** R =  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; **25**, **27**, **29**, **31**, **33** R =  $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

Восстановительное аминирование гептадека-2,6,10-триона **34** смесью цианоборгидрида натрия и ацетата аммония было применено для синтеза феромона **35** муравьев вида *Solenopsis sp.* При этом образовывались все четыре возможные изомера 3-гептил-5-метилпирролизида **35–38**, среди которых по соображениям, изложенным выше, к сильно напряженным следует отнести основание **36**. Его доля в смеси была сравнительно невелика [20].

\* Здесь и далее после номера соединения в скобках приводятся относительные весовые доли образующихся изомеров. В ряде случаев они рассчитаны нами, исходя из процентного содержания изомеров в их смеси и данных по выходам изомеров.



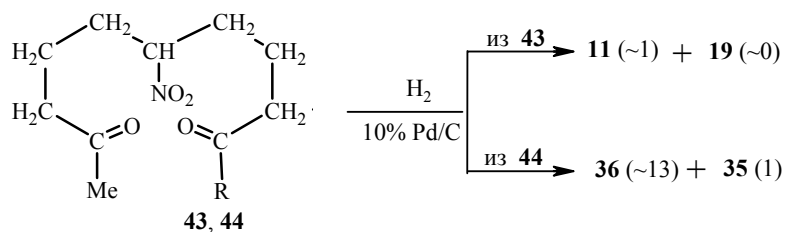
Рядом превращений, незначительно отличающихся от описанных в работе [20], получена смесь изомерных оснований **39–42** [21].



**39–42**  $\text{R} = (\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}' = \text{CH}=\text{CH}-\text{Me}$

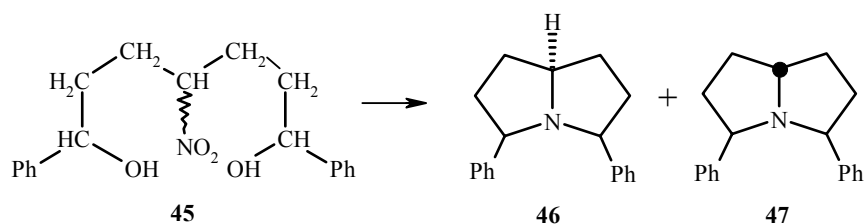
По приведенной во введении классификации степени напряженности пирролизидинов в зависимости от структуры соединения **40** в указанном ряду относится к сильнонапряженным.

Посредством каталитического гидрирования 6-нитроундека-2,10-диона **43** и 6-нитрогептадека-2,10-диона **44** на катализаторе 10% Pd/C образуются соответствующие изомерные 3,5-диметилпирролизидины **11** и **19** (следы), а также *цис*-3,8-Н-3-гептил-*цис*-5,8-Н-5-метилпирролизидин **36** с относительно небольшим количеством его изомера **35** [22].



**43**  $\text{R} = \text{Me}$ ; **44**  $\text{R} = \text{C}_7\text{H}_{15}$

В результате восстановительной циклизации 4-нитро-1,7-дифенилгептан-1,7-диола **45** с выходом 18% образуется смесь изомерных 3,5-дифенилпирролизидинов **46** и **47** (1 : 1) [23].



Указанная смесь не подвергалась разделению, а стереохимические отнесения были сделаны на основании данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , свидетельствующих о том, что изомер **46** имеет *транс*-сочленение колец [23] и поэтому его следует отнести к группе сильно напряженных пирролизидинов.

### 3. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИЛЬНОНАПРЯЖЕННЫХ ПИРРОЛИЗИДИНОВ ПО СРАВНЕНИЮ С АНАЛОГИЧНЫМИ СВОЙСТВАМИ НЕНАПРЯЖЕННЫХ И СЛАБОНАПРЯЖЕННЫХ ПИРРОЛИЗИДИНОВ

Разностороннее изучение пирролизидиновых оснований выявило весьма заметные отличия многих свойств сильнонапряженных пирролизидинов от соответствующих свойств их ненапряженных и слабонапряженных изомеров.

Попарное сопоставление основных физических свойств изомеров **11** и **18**, **11** и **19**, **10** и **22**, **26** и **32**, **27** и **33**, **36** и **35**, **46** и **47**, из которых первый в каждой паре является сильнонапряженным пирролизидином, обнаруживает примечательные закономерности, рассматриваемые ниже.

#### 3.1. Физические константы и газо-жидкостная хроматография

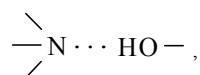
Сравнение физических свойств эпимеров **11** и **18** [33] выявляет их несоответствие конформационному правилу по всем основным физическим характеристикам: первый имеет более низкие значения температуры кипения, плотности и показателя преломления, чем второй. Подобные свойства основания **11** согласуются с представлением о преимущественном для него *транс*-сочленении колец в жидкой фазе. Его молекула в конформации **A** занимает больший объем и имеет меньший дипольный момент [33], чем в *цис*-сочлененной форме **B**. В геометрическом отношении рассматриваемая пара изомеров по форме бицикла аналогична паре их карбоциклических аналогов **2** и **3**, для которой конформационное правило не выполняется [13].

3-*трет*-Бутилпирролизидины **10** и **22** выделяются среди пар изомерных им 3-алкилзамещенных наименьшим различием большинства физических констант. В частности, разность их температур кипения на порядок ниже, чем у других пар изомеров [17, 33].

Сопоставление физических свойств в парах изомеров **11** и **19**, **26** и **32**, **27** и **33** показывает, что, как и в рассмотренных выше случаях, преимущественно *транс*-сочлененные основания имеют также более низкие температуры кипения, плотность и показатели преломления, чем их изомеры с преимущественным *цис*-сочленением колец [30, 32, 33].

С отмеченными различиями основных физических свойств в определенной степени связаны особенности хроматографического поведения изомерных ненапряженных и слабонапряженных пирролизидинов, с одной стороны, и сильнонапряженных, с другой. В работе [33] разделение таких оснований изучалось на неподвижных жидких фазах различной природы: сквалане, полиэтиленгликоле и триэтаноламине. При ГЖХ анализе групп изомерных оснований, таких как 3,5-диметилпирролизидины **11**, **18**, **19** [33] и их 3-гептил-5-метилзамещенные гомологи **35–38** [20], пирролизидины с ненасыщенными заместителями **39–42** [21], а также 3-метил-5-гидроксиметилзамещенные **26**, **28**, **30**, **32** [30, 31] и 3-метил-5-(3'-гидроксипропил)замещенные пирролизидины **27**, **29**, **31**, **33** [32], на полярных неподвижных жидких фазах (полиэтиленгликоле, триэтаноламине и SP-1000) во всех случаях сильнонапряженные основания **11**, **36**, **40**, **26** и **27** элюировались с колонки раньше, чем их ненапряженные или слабонапряженные изомеры. В работах [17, 33] отмечено, что *транс*-сочлененные пирролизидины имеют больший молекулярный объем и меньшее значение дипольного момента по сравнению с другими указанными выше изомерами. При взаимодействии первых со скваланом имеют место более слабые дисперсионные взаимодействия и поэтому они элюируются легче изомерных им оснований. На полярных фазах значительную роль играют ориентационные силы, вследствие чего сильнонапряженные пирролизидины взаимодействуют с ними слабее и имеют меньшее время удерживания, чем изомерные им ненапряженные и слабонапряженные основания. Кроме того, в сильнонапряженных спиртах **26** и **27** с преимущественным *транс*-сочленением колец имеются благоприятные стерические условия для образования сильной внутримолекулярной водородной связи, что ослабляет взаимодействие гидроксильной группы с полярной неподвижной жидкой фазой и также способствует уменьшению времени удерживания по сравнению с другими изомерами [15, 31].

Было показано, что при ГЖХ изомерных 3,5-диметилпирролизидинов **11**, **18** и **19** с использованием в качестве жидкой неподвижной фазы триэтанолamina, способного образовывать водородные связи между молекулами сорбата и сорбента типа



наименьшее время удерживания наблюдается у сильнонапряженного изомера **11** [33]. Как известно [34], последний имеет самую низкую основность и, следовательно, энергия взаимодействия его молекул с неподвижной фазой будет меньше, чем в случае изомеров **18** и **19**. По

данным работ [17, 33], различия в дисперсионных и ориентационных взаимодействиях, а также в энергии образования водородной связи между молекулами сорбата и сорбента действуют в одном направлении при хроматографировании рассматриваемых соединений **11**, **18** и **19** на триэтаноламине, приводя к более быстрому прохождению через колонку сильно напряженного пирролизидина **11**.

Изомерные 3-*трет*-бутилпирролизидины **10** и **22**, из которых первый относится к сильнонапряженным основаниям, по своим свойствам хуже укладываются в рамки отмеченных закономерностей, вероятно, в связи с наличием объемного заместителя у  $\alpha$ -атома углерода рядом с центром инверсии на атоме азота.

### 3.2. Инфракрасные спектры, спектры ЯМР $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$

Согласно эмпирической корреляции Больмана для *транс*-сочлененных конформаций 1-азабициклов характерно поглощение в области 2700–2800  $\text{см}^{-1}$ \*, которое не наблюдается у соединений с преимущественным *цис*-сочленением колец [35]. Однако не было известно, приложима ли данная корреляция к напряженной системе *транс*-сочлененных пятичленных циклов с узловым атомом азота, т. е. к рассматриваемым в настоящем обзоре пирролизидинам.

Анализируя возможность применения критерия Больмана в ряду преимущественно *транс*-сочлененных пирролизидинов, автор работы [17] исходил из приводимых ниже соображений. Индолизидин **48**, как известно, имеет характерное поглощение в области 2700–2800  $\text{см}^{-1}$  [36].



В его *транс*-сочлененной конформации **48A** имеются отклонения от геометрических требований антипараллельности оси неподеленной электронной пары атома азота как аксиальных, так и псевдоаксиальных связей C–H у  $\alpha$ -атомов  $\text{C}_{(5)}$ ,  $\text{C}_{(9)}$  и  $\text{C}_{(3)}$ . Измерения на молекулярных моделях позволили приблизительно оценить степень этих отклонений, не приводящих

\* Некоторые авторы считают низкочастотным пределом 2650 [23] или даже 2640  $\text{см}^{-1}$  [20].

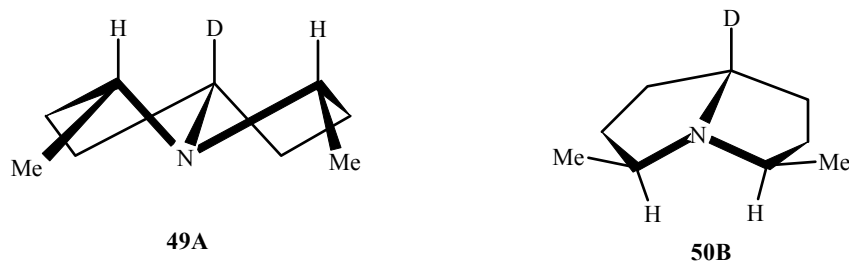
к потере эффекта. Так, в *транс*-сочлененной конформации **48A** двугранные углы во фрагментах  $\text{H}-\text{C}_{(3)}-\text{N}$ ,  $\text{H}-\text{C}_{(5)}-\text{N}$  и  $\text{H}-\text{C}_{(9)}-\text{N}$

равны 156, 178 и 170° [17] соответственно. Следовательно, одновременное отклонение даже двух связей С–Н от постулированного значения 180° [35] на ~10–20° не препятствует сохранению эффекта [17].

В связи с этим было высказано предположение, что преимущественно *транс*-сочлененные пирролизидины будут поглощать в больмановской области ИК спектра, так как отклонения, определенные на модели *транс*-сочлененного пирролизидина **1A**, для связей C<sub>(3)</sub>–Н и C<sub>(5)</sub>–Н составляют ~10°, а связь C<sub>(8)</sub>–Н строго антипараллельна оси неподеленной электронной пары атома азота [17].

Это предположение подтвердилось на опыте. Так, в ИК спектрах сильнонапряженных пирролизидинов **10**, **11** [37–39], **26** [17], **27** [32], **36** [20, 22] и **46** [23] в области 2650–2800 см<sup>-1</sup> наблюдается от 3 до 5, так называемых, больмановских полос слабой и средней интенсивности, типичных для *транс*-сочлененных азабициклов с узловым атомом азота [35].

Роль атома Н-8 в появлении больмановского поглощения была доказана на примере соединения **11** (существующего, как было сказано выше, преимущественно в форме **A**) методом изотопного замещения посредством введения дейтериевой метки в положение 8 и исследования ИК спектра 8-дейтеропроизводного **49**, для которого *транс*-сочлененная форма **49A** является преобладающей [37–39]. Для выявления эффекта *транс*-сочленения колец на колебания ν<sub>C–D</sub> было получено *цис*-сочлененное соединение **50B** с дейтериевой меткой также в положении 8 [37, 38].



Наиболее интенсивные полосы ν<sub>C–D</sub> конформеров **49A** и **50B**, 1992 и 2125 см<sup>-1</sup>, соответственно, различаются по частоте на 133 см<sup>-1</sup>. Сдвиг ν<sub>C–D</sub> в сторону высоких частот при переходе от формы **49A** к семейству *цис*-сочлененных конформаций, обозначаемых как **50B**, обусловлен заменой трансoidalного фрагмента (неподеленная электронная пара атома азота – связь С–D) на аналогичный цисoidalный [40]. Приведенная зависимость ν<sub>C–D</sub> от преимущественных конформаций изомерных соединений представляет исключительно наглядный пример.

Поглощение в области 2700–2800 см<sup>-1</sup>, характерное для 1-азабициклов с *транс*-сочленением колец, наблюдалось для большого числа соединений [35], у которых по крайней мере один цикл является шестичленным.

В работах [17, 20, 22, 23, 32, 37–39] было показано, что больмановское поглощение реализуется также и в случае напряженного *транс*-сочленения двух насыщенных пятичленных циклов с узловым атомом азота. Таким образом, была расширена область применения рассматриваемой корреляции.

Наиболее просто и отчетливо различие между ненапряженными и

слабонапряженными пирролизидинами, с одной стороны, и сильнонапряженными, с другой, обнаруживается при сопоставлении значений химических сдвигов сигналов протонов Н-8 при узловом атоме углерода в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и сигналов узловых атомов  $\text{C}_{(8)}$  в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сильнонапряженных пирролизидинов **10** и **11**, полученные на приборах с рабочей частотой 60 и 90 МГц, по виду резко отличаются от спектров соответствующих ненапряженных изомеров **22** и **19**, снятых в аналогичных условиях на тех же приборах [28, 29, 34]. Идентификация сигналов протонов при  $\alpha$ -атомах С в таких спектрах, затруднительна, однако ясно, что их нижняя граница, где обычно располагается сигнал протона Н-8 *цис*-сочлененных пирролизидинов, сдвигается в направлении сильного поля [34]. Данный факт был расценен как отражение смещения конформационного равновесия в сторону *транс*-сочлененных форм **10А** и **11А** [34]. Спектры, снятые на приборах с рабочей частотой 250 МГц и выше, позволяют произвести их более полную интерпретацию и определить положение сигнала протона Н-8. Во всех известных случаях он находится в интервале 2.43–2.72 м. д. [17, 20–23], в то время как в спектрах ненапряженных и слабонапряженных пирролизидинов этот сигнал смещен в область 3.30–3.69 м. д. [17, 20, 22].

Аналогичное существенное различие наблюдается для положения резонансного сигнала атома  $\text{C}_{(8)}$  в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сильнонапряженных и ненапряженных или слабонапряженных пирролизидинов: в спектрах первых этот сигнал находится в значительно более низком поле (70.1–72.7 м. д.), чем в спектрах остальных оснований [17, 19, 20, 22, 23, 32]. Отметим, что, как правило, указанное положение является необычно низким по сравнению с положением сигналов узловых атомов углерода в спектрах хинолизидина и индолизидина (62.9–64.1 м. д.), также имеющих *транс*-сочленение колец [41–43]. Было высказано соображение, что аномально низкое положение сигнала атома  $\text{C}_{(8)}$  в спектрах преимущественно *транс*-сочлененных пирролизидинов связано с действием электронных эффектов, вызванных сильным угловым напряжением, а также с факторами экранирования, обусловленными геометрией молекул [19].

### 3.3. Основность

Ненапряженные и слабонапряженные пирролизидины **1**, **8**, **9**, **18**, **19** и **22** обладают в водном растворе сравнительно высокой основностью ( $\text{pK}_a$  10.88–11.94) [32, 34, 44–46] и, по-видимому, являются сильнейшими основаниями среди насыщенных аминов с третичными атомами азота [17, 46]. Эта особенность обусловлена геометрией *цис*-сочлененных пирролизидинов, имеющих стерически доступную для гидратации неподделенную электронную пару атома азота [7, 17, 45, 46]. Что касается основности

сильно напряженных пирролизидинов с преимущественным *транс*-сочленением колец, то она измерена только для соединений **10** и **11** (для первого в водном ацетонитриле, для второго – в воде и водном ацетонитриле) [34]. Последнее в обоих растворителях почти на полтора

порядка слабее как основание, чем его изомер **18** [34]. Основание **11** в конформации **11A** уже не обладает, как ненапряженные *цис*-сочлененные пирролизидины, столь доступной неподеленной электронной парой атома азота, которая к тому же может испытывать частичную делокализацию по известному механизму [47–50]. Все вместе взятое делает понятным близкие значения основности в водных растворах соединения **11** ( $pK_a$   $10.28 \pm 0.10$ ), индолизидина ( $pK_a$   $10.15 \pm 0.05$ ) [46] и хинолизидина ( $pK_a$   $10.19 \pm 0.07$ ) [51].

В работе [34] рассчитано значение  $pK_a$  для *транс*-сочлененной конформации **A** пирролизидина **1**. При этом авторы исходили из аддитивности вклада заместителей в величину основности аминов [52]. С учетом того, что соединение **11** находится практически нацело в *транс*-сочлененной форме **A** [17, 18, 24], для конформации **1A** получено  $pK_a \leq 9$ .

По спектроскопическим данным, рассмотренным выше, основание **10** является преимущественно *транс*-сочлененным. Однако, сопоставление значений  $pK_a$  изомеров **10** и **22** в водном ацетонитриле обнаруживает их неожиданно малое различие ( $\Delta pK_a = -0.30$ ), примерно такое же, как и в случае пар изомерных слабонапряженных и ненапряженных пирролизидинов. Удовлетворительного объяснения данному факту в работе [34] не дано.

### 3.4. Протонирование пирролизидинов

Пониженная основность сильнонапряженных пирролизидинов **11**, **26** и **27** была использована для препаративного выделения этих оснований из смесей с другими изомерами. Так, постепенная нейтрализация кислотой указанных далее в скобках смесей изомерных соединений (**11**, **18**, **19**), (**26**, **28**, **30**, **32**) и (**27**, **29**, **31**, **33**) при постоянном хроматографическом контроле их состава в каждом случае приводила к образованию в первую очередь, солей ненапряженных и слабонапряженных пирролизидинов. При неполной нейтрализации основания **11**, **26** и **27** оставались в растворе и экстрагировались не смешивающимися с водой растворителями, например эфиром [17, 24, 32].

### 3.5. Окисление пирролизидинов ацетатом ртути

Пирролизидин, как известно [9, 53], не подвергается окислительному дегидрированию ацетатом ртути – реакции, в которую легко вступают 1-азабициклы с *транс*-сочленением колец [27, 54, 55]. Неактивными в указанном превращении были также изомерные 3-метилпирролизидины **8** и **9** [17, 26].

Было показано, что при конкурентном окислительном дегидрировании смеси изомеров **11**, **18** и **19** легко дегидрируется только сильнонапряженный преимущественно *транс*-сочлененный изомер **11**. С индивидуальным образцом последнего реакция протекает гладко и при этом образуется перхлорат **20** [26] (см. также раздел 1).



Полученные результаты были объяснены тем, что основание **11** реагирует в своей преимущественно *транс*-сочлененной форме **11A** [17, 26], имеющей три антикопланарных фрагмента:  $\geq\text{C}-\text{N}$  и неподеленная электронная пара атома азота.

В работе [22] описан процесс поэтапной изомеризации напряженного диалкилпирролизидина **36** в соединение **35**. Начальная стадия превращения заключается в окислении первого ацетатом ртути. Полученный промежуточный продукт (вероятно, аналог соединения **20**) без выделения восстанавливают до изомера **35**.

#### 4. ТЕРМОДИНАМИКА *цис-транс*-КОНВЕРСИИ ПИРРОЛИЗИДИНА И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ О КОНФОРМАЦИОННЫХ РАВНОВЕСИЯХ ЕГО ГОМОЛОГОВ

Важнейшими термодинамическими параметрами в конформационном анализе пирролизидинов являются энтальпия ( $\Delta H_i^0$ ) и свободная энергия ( $\Delta G_i^0$ ) *транс-цис*-конверсии **1A**  $\rightleftharpoons$  **1B** родоначального основания.

Впервые определение  $\Delta H_i^0$  было осуществлено посредством исследования температурной зависимости ИК спектра паров пирролизидина **1**. Принималось, что это соединение при комнатной температуре находится практически нацело в форме **B** и увеличение содержания *транс*-сочлененной формы **A** до 5% при нагревании его паров от 20 до 300 °С обнаружилось бы по появлению характерных полос поглощения в области 2700–2800  $\text{cm}^{-1}$ . В эксперименте эффект увеличения поглощения в приведенном интервале частот не наблюдался. Пренебрегая изменением энтропии и допуская, что даже при 300 °С содержание конформации **1A** менее 5%, нашли первый предел  $\Delta H_i^0$  [17, 56]. Второй предел значения  $\Delta H_i^0$  принят исходя из формального геометрического сходства *транс*-(**A**) и *цис*-форм (**B**) основания **1** с карбоциклическими аналогами **2** и **3**. Разность энтальпий для двух последних изомеров определена в работе [4].

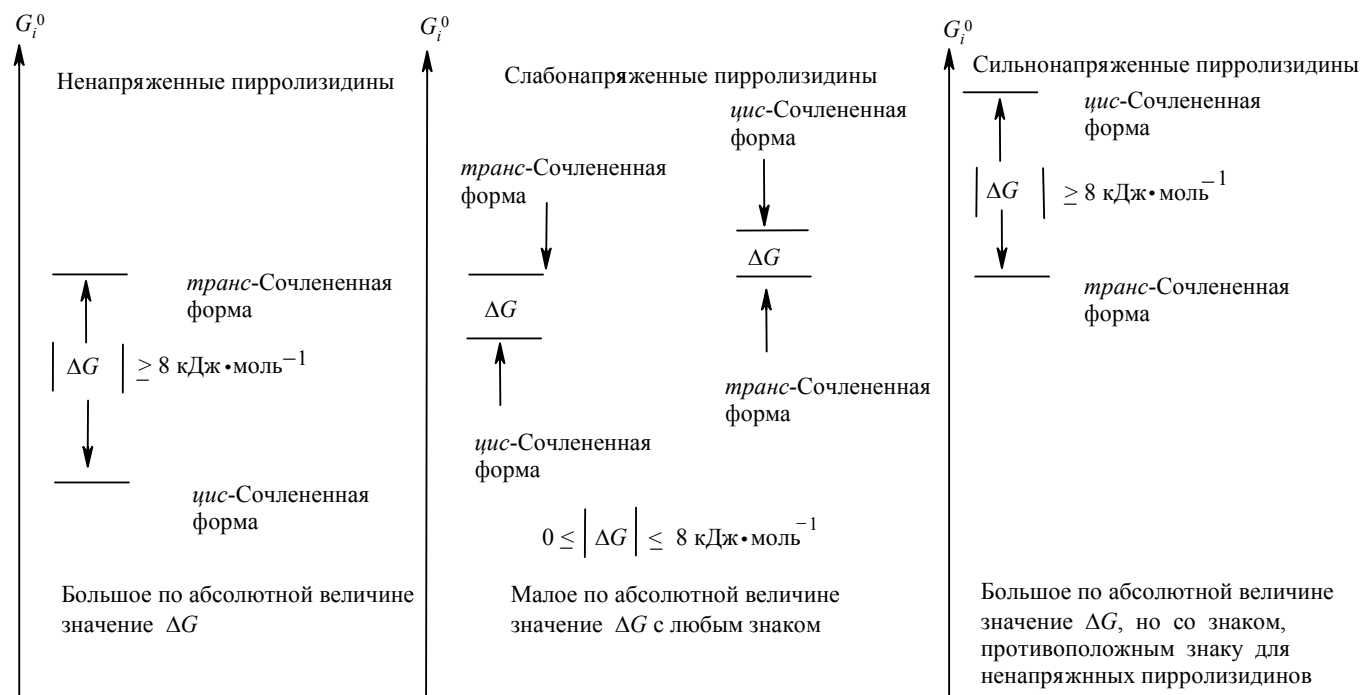
По сравнению с соединением **3** основание **1** в конформации **B** дестабилизировано вследствие более сильных несвязанных взаимодействий *эндо*-ориентированных атомов водорода при  $\text{C}_{(3)}$  и  $\text{C}_{(5)}$  [16, 17], так как связи  $\text{C}-\text{N}$  короче, чем связи  $\text{C}-\text{C}$ . С другой стороны, в *транс*-сочлененной конформации **A** оно испытывает по сравнению с соединением **2** дополнительную стабилизацию в связи с делокализацией неподеленной электронной пары атома азота по упомянутому выше механизму [47–50]. Отсюда следовало ожидать, что  $\Delta H_i^0$  *транс-цис*-конверсии пирролизидина **1** по абсолютному значению меньше разности энтальпий соединений **3** и **2** [4]. Исходя из приведенных соображений, были найдены диапазон значений  $\Delta H_i^0$  для равновесия **1A**  $\rightleftharpoons$  **1B** в газовой фазе, константа равновесия  $K$  и выраженная в процентах доля каждого инвертомера [17, 56] (см. таблицу).

Значения  $\Delta H_i^0$ ,  $\Delta G_i^0$  (25 °C), констант конформационного равновесия ( $K$ ) и процентное содержание инвертомеров в состоянии равновесия для пирролизидинов 1, 9 и 11 в газовой (г) и жидкой (ж) фазах

Конформационное равновесие	Метод определения параметров конформационного равновесия	Фаза	$-\Delta H_i^0$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$-\Delta G_i^0$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$K$	Содержание инвертомеров в смеси, %		Литература
						цис-	транс-	
<b>1A</b> $\rightleftharpoons$ <b>1B</b>	ИК спектроскопия	г	>14.2		>19*	>95	<5	[17, 56]
			<26.8		<275*	<99.6	>0.4	
	Термохимический	г	8.4	11.1	88	98.9	1.1	[17, 24]
			11.9	14.6	363	99.7	0.3	
			ж	7.5±3.8	10.2	61	98.4	
ж	10.9±3.8	13.6	242	99.6	0.4			
Расчет по методу молекулярной механики			10.9		81*	98.8	1.2	[3]
			11.3		96*	99.0	1.0	[57]
<b>9A</b> $\rightleftharpoons$ <b>9B</b>	Кинетически контролируемое протонирование и спектроскопия ЯМР <sup>13</sup> C	г		4.6	6.4	86.5±2.4	13.5±2.4	[17, 18], настоящая работа
		ж		6.4	13.3	93.0	7	
<b>11B</b> $\rightleftharpoons$ <b>11A</b>	Кинетически контролируемое протонирование и спектроскопия ЯМР <sup>13</sup> C	г		>7.66	34.0±14.4	<4.2	>95.8	[17, 18]

\* Рассчитано на основе данных по  $\Delta H_i^0$  при допущении, что  $\Delta S = 0$ .

Уровни свободной энергии *цис*- и *транс*-сочлененных форм ненапряженных, слабо- и сильнонапряженных пирролизидинов



Более точное значение  $\Delta H_i^0$  было получено термодинамическим методом с использованием найденных экспериментально значений теплот сгорания и образования для жидкого (ж) и газообразного (г) состояний основания **1** [24]. При этом в качестве моделей с *цис*- и *транс*-сочленением колец выбраны пирролизидин **1** и его гомолог **11**. Незначительным вкладом конформаций с противоположным типом сочленения колец в каждом случае пренебрегали [24]. При расчете  $\Delta H_i^0$  пирролизидина **1** по аддитивной схеме использовались известные данные по теплотам образования метиленовой группы у атомов углерода, соседних с атомом азота пиперидина [58, 59]. Изменение энтропии при переходе от **1A** к **1B** принято равным приблизительно  $R \ln 3$ , то есть  $9.1 \text{ Дж} \cdot \text{град}^{-1}$  [17, 24]. Такое допущение сделано на основе учета числа *цис*-сочлененных конформаций с близкими значениями энтальпии [2, 3].

Расчет по методу молекулярной механики [57] позволил оценить разность энергий *транс*-(**A**) и *цис*-сочлененной (**B**) форм пирролизидина **1**. В работе [3] его конформационная динамика была исследована также методом молекулярной механики (вариант методологии, основанный на силовом поле ММ3). Результаты определений были проконтролированы квантово-механическими расчетами *ab initio*. По отношению к одной из ряда *цис*-сочлененных конформаций – *син-анти-бис-твист*\* определена энергия *транс*-сочлененной конформации **A** (*транс-син-бис-твист* по терминологии авторов статьи [3]). В цитированных выше работах [3, 57] получены достаточно близкие результаты.

Как видно из таблицы, расчетные данные по разности энтальпий конформаций **A** и **B** соединения **1**, приведенные в работах [3, 57], хорошо согласуются с экспериментально найденным значением  $\Delta H_i^0$  (г) его *транс-цис*-конверсии в газовой фазе [24].

Совокупность литературных данных [17, 18] позволила оценить параметры конформационного равновесия  $9A \rightleftharpoons 9B$ , рассчитанные двумя различными путями. В первом исходили из данных по интегральным интенсивностям сигналов атомов  $C_{(3)}$ ,  $C_{(5)}$ ,  $C_{(6)}$ ,  $C_{(8)}$  и  $C_{(Me)}$  в спектрах ЯМР  $^{13}C$  солей **12** и **15**, полученных при кинетически контролируемом протонировании [60] основания **9** путем поглощения его паров конц.  $H_2SO_4$  при  $25 \text{ }^\circ C$  [18]. По соотношениям интенсивностей сигналов указанных выше атомов в соединениях **12** и **15** определяли содержание соответствующих конформаций **9A** и **9B**, а затем обычным образом – константу конформационного равновесия  $K$  и значение свободной энергии  $\Delta G_i^0$ .

Расчет по второму способу производился по уравнению

$$\delta_H = N_{цис} \cdot \delta_{цис} + N_{транс} \cdot \delta_{транс}$$

\* Три стабильных *цис*-конформера – *син-анти-бис-твист*, *цис-син-3,7-двойной конверт* и скошенный *син-анти-3,7-двойной конверт* [3], очевидно, соответствуют скрученной, раскрытой и полусложенной конформациям [2]. Их энергии различаются в пределах  $1.7 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ .

(аналогичному широко применявшемуся в конформационном анализе

производных циклогексана [61]), где  $\delta_{\text{H}}$  – химический сдвиг протона Н-8 в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  исследуемого пирролизидинового основания,  $\delta_{\text{цис}}$  – химический сдвиг протона Н-8 в пирролизидине **1**, взятом в качестве модельного соединения с *цис*-сочленением колец,  $\delta_{\text{транс}}$  – химический сдвиг протона Н-8 в основании **11**, выбранном в качестве эталона пирролизидинового основания с *транс*-сочленением колец,  $N_{\text{цис}}$  и  $N_{\text{транс}}$  – молярные доли конформаций **1A** и **1B**. На базе данных работы [17] принималось, что наличие метильных групп в положениях 3 и 5 существенно не влияет на химический сдвиг протона Н-8. На этом основании значение химического сдвига протона Н-8 в спектре каждого из эталонных соединений **1** и **11** приписывалось протону Н-8 соединения **9** в конформациях **B** и **A** соответственно. Аналогичные допущения делались и по спектрам ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Рассмотренные выше два способа расчета параметров конформационного равновесия **9A**  $\rightleftharpoons$  **9B**, как видно из таблицы, приводят к удовлетворительно согласующимся результатам.

Количественно равновесие **11B**  $\rightleftharpoons$  **11A** было исследовано посредством кинетически контролируемого протонирования [60] основания **11** и последующего определения соотношения образовавшихся солей **14** и **17** методом спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  [17, 18]. Данным способом был найден один из пределов для параметров, характеризующих конформационное равновесие **11B**  $\rightleftharpoons$  **11A**.

Соединение **11** может рассматриваться в первом приближении как эталон *транс*-сочлененного пирролизидинового основания, так как оно находится не менее, чем на 95.8% в конформации **A** [17, 18]. В связи с этим интересно отметить, что его напряженность ( $E_{\text{H}}$ ), определенная как разность экспериментально найденного значения энтальпии образования и вычисленного по аддитивной схеме, составляет  $63.7 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$  [62]. Для ненапряженного пирролизидина **1** в той же работе приведено значение  $E_{\text{H}} = 53.8 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ .

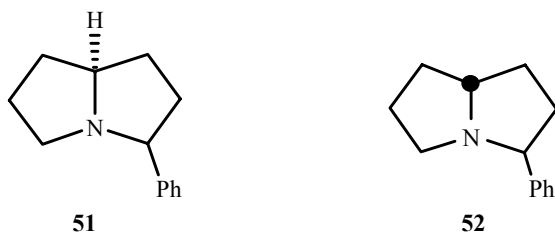
Опираясь на данные  $\Delta H_i^0$ ,  $\Delta G_i^0$ , констант коформационного равновесия пирролизидиновых оснований и содержание инвертомеров в равновесной смеси, суммированные в таблице, и возвращаясь к приведенной во введении классификации пирролизидинов по степени напряженности бицикла, можно в качественной форме иллюстрировать соотношение напряженности оснований трех типов схемой, помещенной после таблицы.

Надо отметить, что уровни свободной энергии *цис*- и *транс*-сочлененной форм у каждого типа оснований не следует принимать как строго фиксированные: их значения даны ориентировочно. При этом преследовалась цель показать лишь сходство значений свободной энергии *транс*-сочлененных форм. Высокая энергия последних обусловлена во всех случаях сильным угловым напряжением *транс*-сочлененной бициклической системы, которое у всех соединений примерно одно и то же. Напротив, значительно различаются значения свободной энергии *цис*-сочлененных форм. Для пирролизидина **1** и его гомологов они зависят от несвязанных взаимодействий в *цис*-сочлененных конформациях.

Отдельных комментариев заслуживает стереохимия 3-фенилпирролизидина, полученного гидрированием 3-фенил- $\Delta^2$ -дегидропирролизидина

(катализатор – Pd/C) при атмосферном давлении [63].

В указанной работе не рассматривается вопрос стереоселективности процесса присоединения водорода. Как известно, при каталитическом гидрировании дегидропирролизидинов, по крайней мере в мягких условиях, происходит преимущественное *цис*-присоединение [64]. Принимая во внимание сказанное, можно было ожидать получения в приведенной выше реакции смеси изомеров – *цис*-3,8-Н-3-фенилпирролизидина **51** и *транс*-3,8-Н-3-фенилпирролизидина **52** – с количественным преобладанием первого.



Позже [65] была описана попытка выяснить стереохимию 3-фенилзамещенного основания, полученного в работе [63]. Однако, решить данный вопрос с помощью метода ЯМР не удалось, и авторы работы [65], вопреки известным и упомянутым выше закономерностям стереохимии каталитического гидрирования, не приводя конкретных экспериментальных данных, посчитали, что рассматриваемое соединение вероятно имеет *транс*-конфигурацию **52**. В итоге изомерный состав 3-фенилпирролизидина (вероятно смеси оснований **51** и **52**) и установление их структуры остались открытыми.

В свете вопросов, обсуждаемых в настоящем обзоре, соединение **51** весьма интересно. Сравнение значений конформационных энергий ( $-\Delta G^0$ ) фенил- и *трет*-бутилзамещенных циклогексанов (составляющих 12.6 и  $>15.1$  кДж·моль<sup>-1</sup> соответственно [66]) показывает, что в первом имеют место значительные, хотя и более слабые, чем во втором, несвязанные взаимодействия. Переноса несколько произвольно эти различия на пирролизидины, можно предполагать, что основание **51** по своим свойствам будет приближаться к сильно напряженным соединениям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе систематизированы пока еще немногочисленные данные по синтезу слабо- и сильнонапряженных пирролизидинов. Указанные основания представляют собой как бы два полюса всего множества пирролизидиновых систем, которые кардинально различаются преимущественным типом сочленения колец и рядом свойств. Они в то же время являют собой примеры сильного смещения в одну из сторон конформационного равновесия, которому поэтому порой затруднительно дать количественную оценку. С другой стороны, слабо напряженные пирролизидины ввиду небольших по абсолютному значению  $\Delta G_i^0$  представляют собой удобный объект для количественного конформационного

анализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Fodor, *Chem. Ind.*, 1424 (1954).
2. И. М. Скворцов, *Успехи химии*, **48**, 481 (1979).
3. А. М. Belostotskii, E. Markevich, *J. Org. Chem.*, **68**, 3055 (2003).
4. Sho-ju Chang, D. McNally, S. Shary-Tehrany, M. J. Hickey, R. H. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3109 (1970).
5. N. J. Leonard, D. L. Felley, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2537 (1950).
6. H. S. Aaron, C. P. Rader, G. E. Wicks, *J. Org. Chem.*, **31**, 3502 (1966).
7. C. C. J. Culvenor, R. E. Willette, *Austral. J. Chem.*, **19**, 885 (1966).
8. J.-M. Surzur, L. Stella, *Tetrahedron Lett.*, 2191 (1974).
9. F. Bohlmann, C. Arndt, *Chem. Ber.*, **91**, 2167 (1958).
10. П. Каррер, *Курс органической химии*, ГНТИХЛ, Ленинград, 1960, 1061 с.
11. G. Fodor, F. Uresch, F. Dutka, T. Szell, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **29**, 274 (1964).
12. N. S. Zefirov, *Tetrahedron*, **33**, 3193 (1977).
13. Э. Илиел, Н. Аллинжер, С. Энжиал, Г. Моррисон, *Конформационный анализ*, Мир, Москва, 1969, 592 с.
14. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, *ЖОрХ*, **15**, 868 (1979).
15. И. М. Скворцов, *ХГС*, 574 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 493 (2003)].
16. I. M. Skvortsov, J. A. Elvidge, *J. Chem. Soc.*, **B**, 1589 (1968).
17. И. М. Скворцов, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1989.
18. О. А. Субботин, И. М. Скворцов, *ХГС*, 1638 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 1347 (1985)].
19. И. М. Скворцов, О. А. Субботин, *ЖОрХ*, **13**, 466 (1977).
20. T. H. Jones, M. S. Blum, H. M. Fales, C. R. Thompson, *J. Org. Chem.*, **45**, 4778 (1980).
21. T. H. Jones, R. J. Highet, A. W. Don, M. S. Blum, *J. Org. Chem.*, **51**, 2712 (1986).
22. A. Janowitz, M. Vavrecka, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1352 (1991).
23. D. Scarpì, E. G. Occhiato, A. Guarna, *J. Org. Chem.*, **64**, 1727 (1999).
24. М. П. Козина, Л. П. Тимофеева, Г. Л. Гальченко, И. М. Скворцов, И. В. Антипова, *ЖОХ*, **51**, 451 (1981).
25. H. Booth, *Kem. Kemi*, **7**, 5 (1980).
26. И. М. Скворцов, А. М. Плотников, *ХГС*, 1003 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 879 (1975)].
27. N. J. Leonard, D. F. Morrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 371 (1958).
28. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, Ю. А. Пентин, Тран Суан Хоань, С. В. Васильковский, *ХГС*, 1087 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 949 (1975)].
29. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, Г. П. Мальченко, К. С. Овчинский, в кн. *Вопросы стереохимии*, вып. 4, Вища школа, Киев, 1974, с. 41.
30. И. М. Скворцов, С. А. Колесников, *ХГС*, 484 (1976). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **12**, 406 (1976)].
31. И. М. Скворцов, В. М. Левин, С. А. Колесников, И. В. Антипова, в кн. *Вопросы стереохимии*, вып. 3, Изд-во Киев. ун-та, Киев, 1973, с.27.
32. И. М. Скворцов, Л. Н. Астахова, И. Я. Евтушенко, Е. В. Чеславская, С. Н. Кузьмин, С. П. Воронин, *ХГС*, 63 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 52 (1980)].
33. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, *ХГС*, 58 (1979). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **15**, 50 (1979)].
34. И. В. Антипова, В. В. Негребцкий, И. М. Скворцов, *ХГС*, 39 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 32 (1982)].
35. T. A. Crabb, R. F. Newton, D. Jackson, *Chem. Rev.*, **71**, 109 (1971).
36. A. E. Theobald, R. G. Lingard, *Spectrochim. Acta*, **24A**, 1245 (1968).
37. Ю. А. Пентин, И. М. Скворцов, И. В. Антипова, *ДАН*, **230**, 617 (1976).
38. И. М. Скворцов, Ю. А. Пентин, Тран Суан Хоань, И. В. Антипова, Б. И. Древко, *ХГС*, 1001 (1976). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **12**, 832 (1976)].
39. Ю. А. Пентин, И. М. Скворцов, Тран Суан Хоань, И. В. Антипова, в кн. *Спектры и*

- строение молекул, под ред. Я. И. Герасимова и П. А. Акишина, Изд-во МГУ, 1980, с. 108.
40. P. J. Krueger, J. Jan, *Can. J. Chem.*, **48**, 3229 (1970).
  41. E. Wenkert, B. Chauncy, K. G. Dave, A. R. Jeffcoat, F. M. Schell, H. P. Schenk, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8427(1973).
  42. R. T. LaLonde, T. N. Donvito, *Can. J. Chem.*, **52**, 3778 (1974).
  43. E. Wenkert, J. S. Bindra, C.-J. Chang, D. W. Cochran, F. M. Schell, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 46 (1974).
  44. R. Adams, M. Carmack, J. E. Mahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2593 (1942).
  45. N. J. Leonard, K. M. Beck, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2504 (1948).
  46. И. М. Скворцов, И. В. Антипова, *ХТС*, 1060 (1976). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **12**, 879 (1976)].
  47. H. P. Hamlow, S. Okuda, N. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.*, 2553 (1964).
  48. И. М. Скворцов, *ХТС*, 1098 (1976). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **12**, 906 (1976)].
  49. H. D. Thomas, K. Chen, N. L. Alliger, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5887 (1994).
  50. C. L. Perrin, B. K. Ohta, J. Kuperman, J. Liberman, M. Erdelyi, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9641 (2005).
  51. C. D. Johnson, R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, C. R. Palmer, K. Schofield, R. J. Wells, *J. Chem. Soc.*, 6797 (1965).
  52. J. Clark, D. D. Perrin, *Quart. Rev.*, **18**, 295 (1964).
  53. L. R. Kray, M. G. Reinecke, *J. Org. Chem.*, **32**, 225 (1967).
  54. N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer, V. W. Gash, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 439 (1955).
  55. N. J. Leonard, W. J. Middleton, P. D. Thomas, D. Choudhury, *J. Org. Chem.*, **21**, 344 (1956).
  56. И. М. Скворцов, В. В. Тарасов, И. В. Антипова, В. М. Левин, С. А. Колесников, И. Я. Евтушенко, в кн. *Материалы I Всесоюзной конференции по динамической стереохимии и конформационному анализу*, под ред. А. В. Богатского, Одесса, 1970, с. 94.
  57. У. Буркерт, Н. Эллинджер, *Молекулярная механика*, Мир, Москва, 1986, с. 263.
  58. J. D. Cox, G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*, Acad. Press, N. Y., 1970, p. 283.
  59. W. D. Good, *J. Chem. Eng. Data*, **17**, 28 (1972).
  60. P. J. Crowley, M. J. T. Robinson, M. G. Ward, *Tetrahedron*, **33**, 915 (1977).
  61. E. L. Eliel, *Chem. Ind.*, 568 (1959).
  62. В. П. Колесов, М. П. Козина, *Успехи химии*, **55**, 1603 (1986).
  63. I. Murakoshi, *Yakugaku Zasshi*, **78**, 598 (1958); *Chem. Abstr.*, **52**, 18409 (1958).
  64. M. D. Nair, R. Adams, *J. Org. Chem.*, **26**, 3059 (1961).
  65. J. R. Carson, R. J. Carmosin, J. L. Vaught, J. F. Gardocki, M. J. Costanzo, R. B. Raffa, H. R. Almond, *J. Med. Chem.*, **35**, 2855 (1992).
  66. Дж. Хирш, в кн. *Избранные проблемы стереохимии*, Мир, Москва, 1970, с. 199.

Государственный научно-исследовательский  
институт промышленной экологии,  
Саратов 410002, Россия  
e-mail: biblio@sar-ecoinst.org

Поступило 18.03.2005  
После доработки 12.05.2006