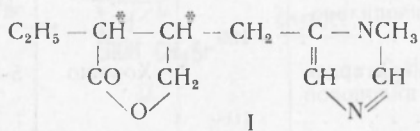


С. И. ЗАВЬЯЛОВ

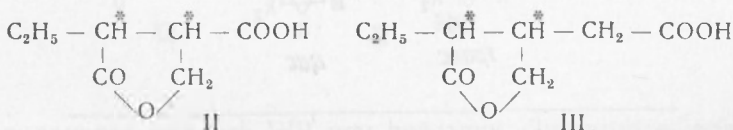
О КОНФИГУРАЦИИ ПИЛОКАРПИНА

(Представлено академиком В. М. Родионовым 16 XI 1951)

Алкалоид пилокарпин, выделенный из южноамериканского растения *Pilocarpus Jaborandi*, является мощным парасимпатомиметическим средством и успешно применяется при лечении глазного заболевания — глаукомы. Полный синтез алкалоида был осуществлен еще в 1936 г. Н. А. Преображенским и сотрудниками (1-4). Эти работы окончательно подтвердили структурную формулу пилокарпина I как соединения, содержащего лактонное и имидазольное кольца, связанные метиленовым мостиком:



Но до настоящего времени вопрос о стереохимической конфигурации этого природного вещества оставался открытым. На основании недавних исследований (5, 6) в области параконовых кислот II, III нам удалось восполнить этот пробел:



Известно (1-4, 7), что пилокарпин и промежуточные продукты его синтеза пилоповая II и гомопилоповая III кислоты обладают одинаковой пространственной структурой. Следовательно, для определения конфигурации сложно построенного алкалоида достаточно установить конфигурацию более простых соединений — параконовых кислот.

Действием бромистого водорода пилоповая кислота и ее стереоизомер изопилоповая кислота были нами (6) превращены в соответствующие $\alpha\beta$ -дизамещенные янтарные кислоты IV, V.

Некоторые физико-химические свойства последних приведены в табл. 1.

Сравнивая свойства α -этил- β -(бромметил)-янтарных кислот со свойствами известных $\alpha\beta$ -дизамещенных янтарных кислот (табл. 2), приходим к выводу, что бромкислота V, полученная из пилоповой кислоты VII, принадлежит к цис-ряду, а бромкислота IV, полученная из изопилоповой кислоты VI, — к транс-ряду.

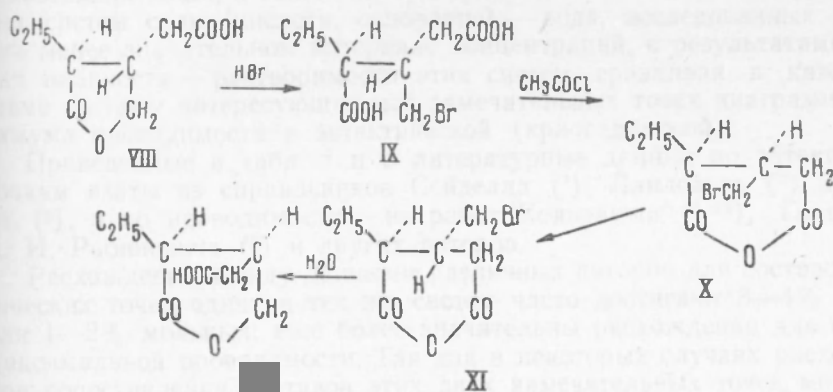
Поскольку бромкислоты V, IV при кипячении с водой с хорошим выходом превращаются в исходные лактоны VI, VII, что указывает на

Соединение	Т. кип. в°	n_D^{20}	d_4^{20}
Этиловый эфир пилоповой кислоты	149—152/9 мм	Кристаллич. вещество	Кристаллич. вещество
Этиловый эфир изопилоповой кислоты	142—145/9 мм	—	—
Этиловый эфир гомопилоповой кислоты	124/0,5 мм	1,4568	1,1089
Этиловый эфир гомоизопилоповой кислоты	114/0,5 мм	1,4548	1,1018

ления и удельного веса пилопового и гомопилопового эфиров говорят о наличии у них *цис*-конфигурации (правило Ауверса — Скита).

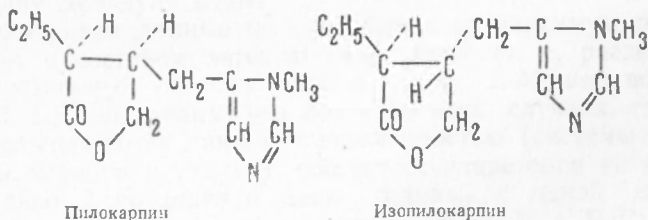
Лабильность пилокарпина, т. е. способность этого соединения под влиянием различных воздействий (щелочь, алкоголь) переходить в диастереоизомерный алкалоид изопилокарпин (7), свидетельствует также о его *цис*-структуре.

Окончательное подтверждение правильности вышеприведенных рассуждений мы получили, осуществив переход от гомоизопилоповой кислоты к гомопилоповой по следующей схеме (6):



Гомоизопилоповая кислота VIII при действии бромистого водорода дала *транс*- α -этил- β -(бромметил)-глутаровую кислоту IX, которая при кипячении с хлористым ацетилом образовала *цис*-ангидрид X. Последний, как менее устойчивое соединение, при нагревании перешел в *транс*-изомер XI. Гидролиз его привел к гомопилоповой кислоте XII.

Таким образом, можно считать доказанным, что пилокарпин обладает *цис*-конфигурацией, а его диастереоизомер — *транс*-конфигурацией.



Пилокарпин

Изопилокарпин

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. А. Преображенский, А. Ф. Вомпе, В. А. Преображенский и М. Н. Щукина, Вег., **69**, 1835 (1936). ² Н. А. Преображенский, А. М. Полякова и В. А. Преображенский, Вег., **69**, 1314 (1936). ³ Н. А. Преображенский, А. Ф. Вомпе и В. А. Преображенский, Вег., **66**, 1187 (1933). ⁴ Н. А. Преображенский, В. А. Преображенский и А. М. Полякова, Вег., **68**, 850 (1935). ⁵ С. И. Завьялов, Диссертация, МИТХТ им Ломоносова, М., 1950. ⁶ Н. А. Преображенский и С. И. Завьялов, Авт. свид. 72543, 1948. ⁷ А. Е. Чичибабин и Н. А. Преображенский, Вег., **63**, 460 (1930).