

## НОВЕЙШИЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИИ СЕСКВИТЕРПЕНОВ

*М. Сухи, В. Героут и Ф. Шорж*

Всестороннее изучение живой материи является постоянным источником информации и имеет большое теоретическое и практическое значение. Само возникновение органической химии было обусловлено стремлением изучить продукты обмена веществ живых организмов. С тех пор изучение природных веществ постоянно является важной составляющей частью органической химии. Особенное значение в развитии нашей науки имело изучение веществ, содержащихся в растениях, которые представляют большую часть живой материи на земле (больше чем 99,9%). В результате обмена веществ в растениях возникают все типы соединений, образующих мир живых организмов; этот процесс является источником своеобразных групп органических веществ, к которым принадлежат прежде всего терпены, алкалоиды и глюкозиды. Глубокое изучение химического строения многочисленных, генетически взаимно связанных соединений этих групп было обусловлено их биологической активностью, а часто и практическим значением некоторых из них. Можно сказать, что их систематическое изучение способствовало возникновению лучших традиций в органической химии и ее теперешнему разнообразию.

Большое значение для формирования органической химии несомненно имело изучение терпенов и стероидов. С одной стороны, классическая ограниченность обеих групп выражена простым составом, ограниченным тремя основными элементами и отдельными закономерностями строения каждой группы; с другой стороны, большое структурное разнообразие и распространенность способствовали тому, что изучение терпенов и стероидов стало предметом глубокого интереса многих лабораторий мира. При изучении веществ обеих групп были найдены и проверены принципиальные пути структурного анализа органических соединений, в частности, деградация; одновременно это стимулировало развитие синтетических методов. Изучение терпенов и стероидов заложило основы стереохимии и явилось исходной точкой современной концепции пространственного строения органических веществ. Химия одновременно была обогащена очень ценными методами выделения чистых органических веществ из сложных смесей, их определения и идентификации при помощи физических констант или отношений между химической структурой и физическими, особенно спектральными, свойствами, без которых нельзя представить современную органическую химию.

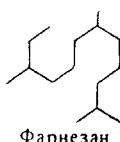
В нашей первой обзорной статье, опубликованной в этом журнале в 1953 г.<sup>1</sup>, мы сделали обзор работ, проведенных в Институте органической химии ЧСАН до 1952 г. В этой статье мы даем обзор некоторых последних результатов, полученных в институте органической химии и биохимии ЧСАН в Праге, особенно в области изучения ранее мало изученных терпеновых соединений группы сесквiterпенов.

Эти соединения, изучению которых было уделено большое внимание, очень разнообразны, что можно видеть на схеме 1, на которой изображены все определенные сейчас в этой группе углеродные скелеты. Формулы со звездочкой отвечают структурам, которые были открыты и неспоримо доказаны в течение последних 15 лет, остальные были изучены

Схема 1

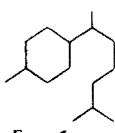
Обзор типов сесквитерпеновых углеводородов

## Нециклические

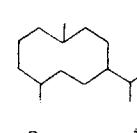


Фарнезан

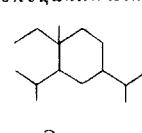
## Моноциклические



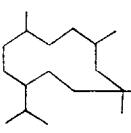
Бизаболан



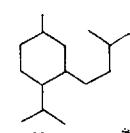
Гермакран \*



Элеман

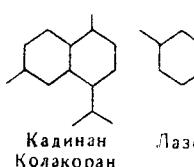
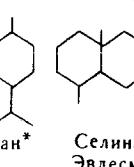


Гумулан

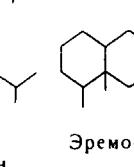
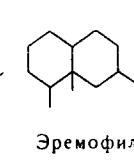


Калакан \*

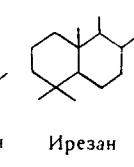
## Бициклические

Кадинан  
Колакоран

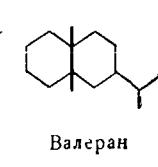
Лазеран \*

Селинан  
Эвдесман

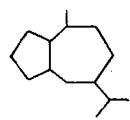
Эремофилен



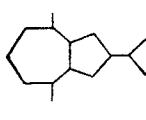
Ирезан



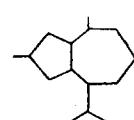
Валеран



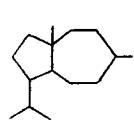
Гвайан



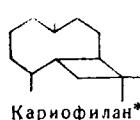
Ветиван



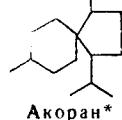
Циеран \*



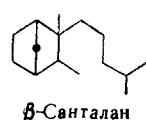
Дуакан \*



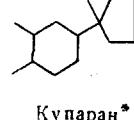
Карифилан \*



Акоран \*

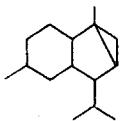


β-Санталан

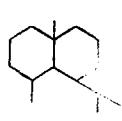


Купаран \*

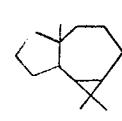
## Трициклические



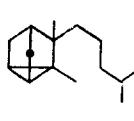
Копан



Маалинан \*



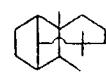
Аромадендрен \*



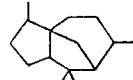
α-Санталан



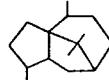
Туйопсан \*



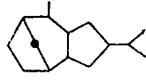
Лонгифолан \*



Цедран



Пачулан \*



Трициклический

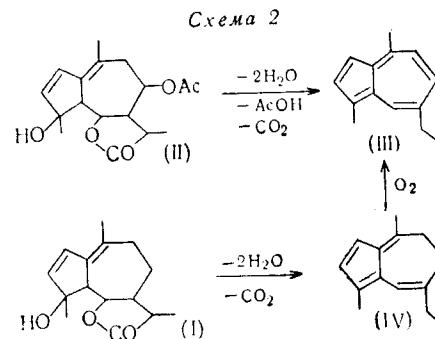
ранее. Названия структурных типов происходят от названий некоторых важных сесквитерпеновых углеводородов, содержащих соответствующий углеродный скелет.

Инфракрасные спектры сесквитерпенов и спектры их производных представлены в новом сборнике, который был недавно опубликован в издательстве Немецкой академии наук в Берлине<sup>2</sup>.

Природные вещества, относящиеся к производным сесквитерпенов с 5- и 7-членным бициклическим углеродным скелетом, которые в своей молекуле содержат  $\gamma$ -лактонную группу, заслуживают более подробного изучения. Большая группа этих веществ структурно связана с гвайаном, так как их основным скелетом является углеродный скелет гвайана, в

связи с чем мы называем их гвайанолидами. Они встречаются во многих растениях из семейства сложноцветных. Открытие этой группы веществ связано с изучением хамазуленогенных веществ, содержащихся в полыни и ромашке<sup>3, 4</sup>, и с изучением структуры хамазулена<sup>5, 6, 7</sup>. В 1951—1952 гг. была одновременно разрешена проблема структуры хамазулена и веществ, содержащихся в обоих растениях из семейства сложноцветных, которые образуют при перегонке с водяным паром хамазулен. Принимая во внимание, что в растительном экстракте отсутствует азулен, можно предположить, что он образуется только в результате превращений при дистилляции растительного материала с водяным паром. Поэтому мы уделяли внимание выделению этих новых веществ — предшественников хамазулена.

Нашим первым результатом было выделение двух кристаллических оксилактонов из горькой полыни и ромашки аптечной. Мы определили химическое строение обоих веществ и назвали их артабзином (I)<sup>8</sup> (вещество из полыни) и матрицином (II)<sup>9</sup> (вещество из ромашки) (см. схему 2):

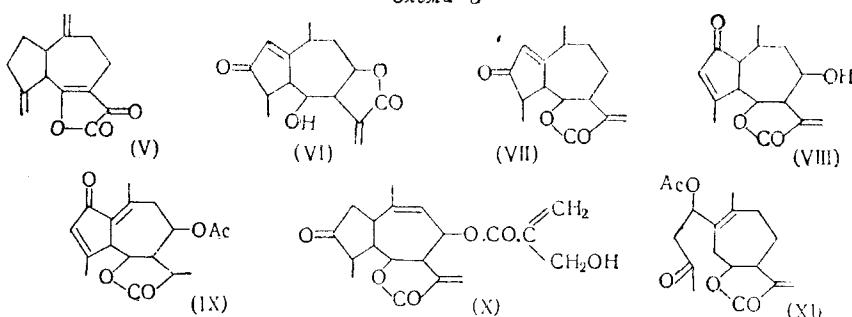


Эти соединения неустойчивы: при нагревании в слабо кислом растворе в результате дегидратации и декарбоксилирования они переходят в хамазулен (III). В случае артабзина сначала образуется неустойчивый оранжевый углеводород фульвенового типа. Это легко полимеризующееся вещество было нами уже раньше получено и идентифицировано в эфирном масле полыни. Тогда оно было названо хамазуленогеном (IV)<sup>10</sup>, было объяснено его строение и определено, что оно соответствует дигидрохамазулену. Это вещество превращается в хамазулен в результате окисления кислородом воздуха. Эти реакции артабзина, как и матрицина, который является ацетоксипроизводным артабзина, привели к правильной формуле хамазулена и одновременно помогли установить его особенный, для сесквитерпенового соединения необычный, состав  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$ . Полным синтезом хамазулена мы подтвердили его строение.

Обнаружение этого нового типа веществ в природе послужило толчком к дальнейшему изучению экстрактивных веществ из растений семейства сложноцветных. Этим была открыта дорога к установлению структуры ряда подобных соединений, некоторые из которых были уже давно известны, хотя строение их не было определено (схема 3).

Таким образом была установлена структура дегидрокостуслактона (V)<sup>11, 12</sup> из эфирного масла корней *Saussurea lappa*, геленалина (VI)<sup>13, 14</sup> из некоторых видов *Helenium* sp., амброзина (VII)<sup>15, 16</sup> из *Ambrosia maritima* — растения, произрастающего в дельте Нила, лактуцина (VIII)<sup>17, 18</sup> из *Cichorium intybus* и некоторых видов *Lactuca* sp., матрикарина (IX)<sup>19</sup> — лактона из *Matricaria chamomilla*, абсентина и анабсентина из полыни<sup>20, 21, 22</sup>, цинаропикрина (X)<sup>23, 24</sup> из *Cynara scolymus*.

Схема 3



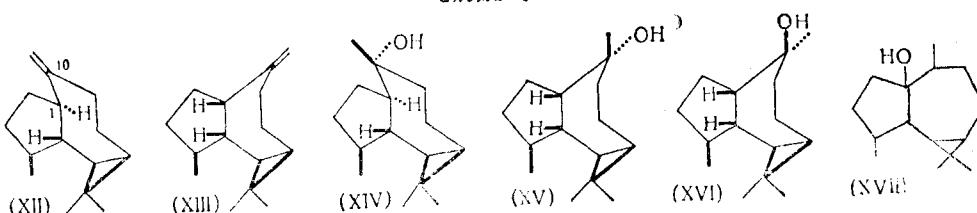
и Супага *cardunculus*, ксантинина (XI)<sup>25, 26</sup> из *Xanthium pensylvanicum*, глобицина из *Matricaria globifera*<sup>27</sup>.

Все эти вещества придают горький вкус растениям, в которых они содержатся. Недавно были определены структуры других гвайанолидов, например, арборесцина<sup>28</sup> из *Artemisia arborescens*, карпезиалактона<sup>29</sup> из *Carpesium abrotanoides*, изогеленалина<sup>30</sup>, тенулина и изотенулина<sup>31</sup> из различных видов *Helenium* sp., гейгерина<sup>32</sup> из южноафриканского растения *Geigeria aspera*.

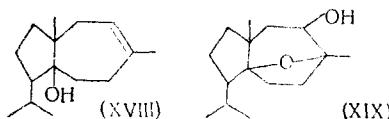
Мы приводим далеко не полный перечень этих веществ; постоянно появляются новые статьи о строении новых гвайанолидов. Количество изученных пока производных показывает, что речь идет о веществах, очень часто встречающихся в растениях семейства сложноцветных.

Другой интересной группой веществ с подобной структурой являются вещества аромадендронового типа, содержащие, в отличие от гвайанового типа, еще одно трехчленное углеродное кольцо. Мы обнаружили углеводород аллоаромадендрен, который является изомером уже известного аромадендрена. Оба углеводорода различаются конфигурацией у C1. Точную структуру аромадендрена, т. е. положение трехчленного кольца<sup>33</sup>, мы установили путем деградации. Для обоих углеводородов было определено пространственное строение, выраженное формулами для аромадендрена (XII) и для аллоаромадендрена (XIII)<sup>34</sup>. Ранее был известен глобулол (XIV), имеющий тот же скелет. Эта группа была распространена на следующие сесквитерпеновые спирты: ледол (XV), виридифлорол (XVI) и палустрол (XVII). Все эти сесквитерпеновые спирты в результате дегидратации и последующего гидроксилирования образуют тот же диол<sup>35, 36, 37</sup>, следовательно, они различаются только положением гидроксильной группы или пространственным строением. Однако различия между ними распространяются только на атомы углерода C1 и C10. Мы нашли, что ледолу соответствует пространственная формула (XV), виридифлоролу — (XVI) и глобулолу — (XIV). Палустрол был определен как изомер положения с гидроксильной группой при углероде C1, как видно из формулы (XVII) (схема 4). К тем же выводам при изучении строения аромадендрена, ледола, виридифлорола и глобулола пришел независимо от нас Бюхи с сотрудниками<sup>38</sup>.

Схема 4



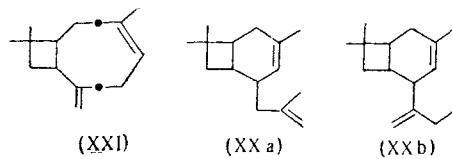
Азулановый скелет имеют также два сесквитерпеновых спирта — каротол (XVIII) и даукол (XIX), которые содержатся в моркови *Daucus carota* L. В отличие от других авторов, нами были предложены формулы (XVIII) и (XIX)<sup>39</sup>, выведенные на основании идентификации продуктов окисления. Они подтверждены работой Шулери и сотрудников<sup>40</sup>, которые обработали данные измерений ядерного магнитного резонанса. Дальнейшие интересные результаты мы получили при изучении группы веществ с углеродными кольцами средней величины. (Под понятием углеродного кольца средней величины мы подразумеваем восьми — одиннадцатичленные кольца).



В природных веществах были открыты соединения с 9-, 10- и 11-членными кольцами. Открытие этих соединений в растениях было до некоторой степени неожиданным, так как еще недавно существование больших колец в природе было неоспоримо доказано только в макроциклических ароматических кетонах, которые были к тому же продуктом обмена веществ животных. Трудности синтетического получения алициклических соединений с кольцами средней величины, которые были преодолены всего лишь несколько лет назад при помощи ацилоиновой конденсации, и некоторые теоретические соображения, касающиеся их конформации, подтверждали принятую точку зрения, что вещества этого типа являются творением рук человеческих и его ума.

Впервые существование алициклического кольца средней величины в природе мы доказали при изучении строения кариофиллена<sup>41</sup>. Изучению этого углеводорода было посвящено много работ; наиболее вероятными принято считать две альтернативные структурные формулы (XXa) и (XXb). Возможно, что объяснению структуры этого углеводорода была посвящена большая часть трудов в области сесквитерпеновых соединений вообще. Давно было известно, что кариофиллен (XXI) является бициклическим углеводородом, содержащим две двойные связи и характерное четырехчленное кольцо с двумя геминальными метильными группами. Сначала мы хотели узнать, какая из двух возможных формул<sup>42-45</sup>, предлагаемых тогда — XXa (Ружичка) и XXb (Трейбс), соответствует этому веществу (схема 5).

Схема 5

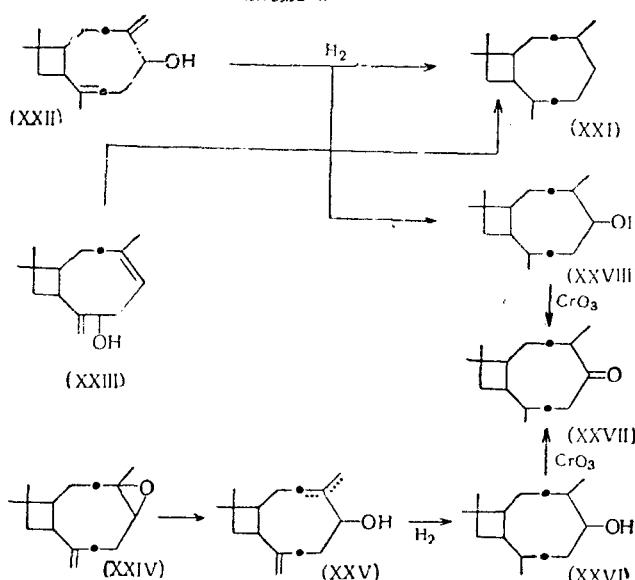


Проведенные нами реакции расщепления<sup>48</sup> позволили однако, приписать кариофиллену четыре новые формулы, согласно которым в молекуле содержится 9-членное углеродное кольцо. Две из них были потом исключены на основании определения строения гомокариофилленовой кислоты (одного из продуктов окисления кариофиллена), проведенного Даусоном и Рамэджем<sup>46</sup>. Одновременно Бартон с сотрудниками<sup>47</sup> доказали правильность одной из двух оставшихся формул и определили абсолютную конфигурацию кариофиллена. Строение основного скелета кариофиллена

(XXI) было нами позже подтверждено частичным синтезом тетрагидрокариофилленовой кислоты.

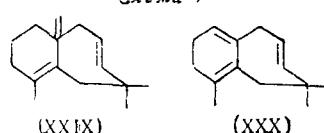
В последнее время наличие кариофилленового скелета было нами снова доказано в двух сесквитерпеновых спиртах — так называемых бетуленолах  $\alpha$  (XXII) и  $\beta$  (XXIII)<sup>49</sup>, содержащихся в эфирном масле березовых почек. Оба спирта являются вторичными. На схеме 6 изображена корреляция двух этих веществ с одним из производных кариофиллена — с кариофилленмонооксидом (XXIV).

Схема 6



Углеводород гумулен был следующим соединением, в котором удалось доказать присутствие кольца средней величины, в этом случае, 11-членного. Предполагается, что этот углеводород находится в тесной генетической связи с кариофилленом, свидетельством чему является его строение и тот факт, что он часто встречается в эфирных маслах, например, гвоздики и хмеля. Гумулен<sup>50, 51</sup> является моноциклическим соединением и содержит три двойные связи в молекуле. Мы предложили его структуру, а вскоре ее подтвердил Клемо<sup>52</sup> на основании того, что гумулен при окислительном расщеплении дает кроме  $\alpha$ ,  $\beta$ -диметилянтарной кислоты только формальдегид и уксусную кислоту: никаких монофункциональных высших продуктов расщепления не образуется. Только полный синтез гексагидрогоумулена (гумулана)<sup>53</sup> был окончательным подтверждением скелета гумулена. Полученный нами синтетический углеводород был идентичен с продуктом полного гидрирования природного гумулена (установлено на основании анализа инфракрасных спектров). Вопрос положения двойных связей был полностью решен только в последнее время, когда мы обнаружили, что в природе встречаются два гумулена  $\alpha$  XXIX и  $\beta$  XXX<sup>54</sup>. У первого из них одна двойная связь экзоциклическая — метиленовая, а у другого она находится в карбоциклическом кольце (схема 7).

Схема 7

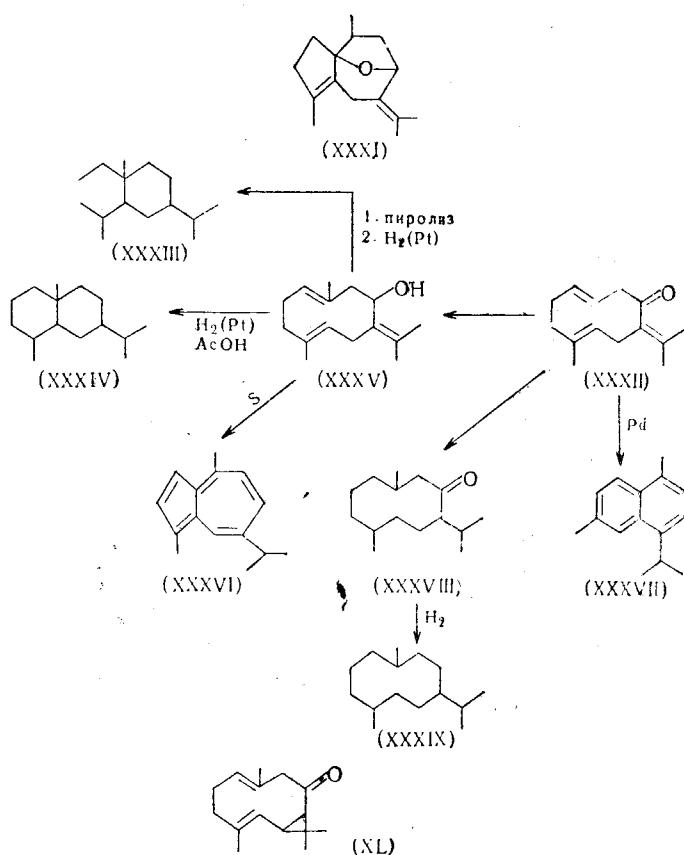


Недавно Дэв<sup>55</sup> при сравнении инфракрасного спектра насыщенного углеводорода, полученного из церумбона, и инфракрасного спектра гумулана, обнаружил, что и сесквитерпеновый кетон церумбон обладает гумулановым скелетом. Вероятно, что гумулен и карифиллен находятся во взаимной генетической связи в том смысле, что карифиллен является продуктом циклизации гумулена. Этую циклизацию, однако, пока не удалось провести химическим путем из-за относительной неустойчивости гумулена.

Следующей постоянно увеличивающейся группой сесквитерпеновых соединений являются вещества, содержащие 10-членное кольцо. По-видимому, эти соединения в форме своих кислородных производных являются частыми продуктами обмена веществ, особенно растений из семейства сложноцветных; они имеют большое значение при биогенезе некоторых других бициклических сесквитерпеновых соединений, как будет показано в дальнейшем.

Первым природным соединением, в котором было предположено присутствие 10-членного кольца, был лактон пиретрозин, изученный Бартоном<sup>56, 57</sup>; первым веществом, в котором наличие этого цикла было точно доказано, был кетон гермакрон<sup>58</sup> — основная часть «здравцового» масла. Интересно вспомнить историю исследования этого вещества, которое было уже раньше известно под названием гермакрол и подробнее исследовано Трейбсом, который для него предложил формулу (XXXI) (схема 8).

Схема 8

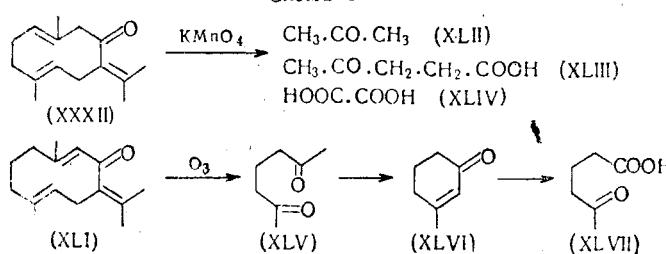


Согласно Трейбсу, гермакрол считался внутренним эфиром с гвай-ановым скелетом. В сотрудничестве с болгарскими коллегами мы начали работу по проверке структуры этого соединения и при помощи инфракрасного спектра гермакрола нашли, что это не эфир, а ненасыщенный кетон (полоса поглощения для карбонильной группы  $1675 \text{ см}^{-1}$ )<sup>58</sup>. Когда мы попытались получить продукты гидрирования и дегидрирования гермакрона (XXXII) (как мы переименовали вещество в соответствии с характером связи кислорода), то пришли к удивительным и противоречивым результатам. После гидрирования в уксусной кислоте в присутствии платинового катализатора, мы изолировали два чистых углеводорода. Один из них имел состав  $C_{15}H_{30}$  и, в соответствии с инфракрасным спектром, это был элеман (XXXIII). Другой, состава  $C_{15}H_{28}$ , был идентичен с селинаном (XXXIV). При восстановлении гермакрона изопропилатом алюминия мы получили спирт (XXXV), который можно было окислением снова перевести в кристаллический гермакрон. При его дегидратации была получена смесь углеводородов, дегидрирование которой привело к получению значительного количества гвайазулена (XXXVI). Было известно, что дегидрирование гермакрона в жестких условиях приводит к получению кадалена (XXXVII).

Таким образом, из гермакрона или его производных можно получить в мягких или жестких условиях производные четырех разных сесквитерпеновых типов, из которых только элемановый тип (XXXIII) отвечает предполагаемому моноциклическому характеру гермакрона. Так как было трудно предполагать образование других бициклических сесквитерпеновых соединений из соединений элеманового типа, мы пришли к заключению, что гермакрон не является производным существующих сесквитерпеновых типов. Это было доказано гидрированием, которое привело к образованию насыщенного кетона — гексагидрогермакрона  $C_{15}H_{28}O$  (XXXVIII) и углеводорода (XXXIX) состава  $C_{15}H_{30}$ . Инфракрасный спектр последнего показал, что это до сих пор неизвестный сесквитерпеновый тип, который мы назвали типом гермакрановым. Все до сих пор описанные реакции можно было объяснить, если предположить присутствие 10-членного кольца в гермакроне и в гермакране (XXXIX). Об этом свидетельствовали также физические свойства гексагидрогермакрона (XXXVIII), ИК-спектр которого показывал кетонный максимум, характерный для колец средней величины ( $1704\text{ см}^{-1}$ ). Окончательным доказательством этого был проведенный нами синтез одного из продуктов расщепления гермакрона<sup>59</sup> и прежде всего полный синтез гермакрана (XXXIX). Полученный синтетический углеводород<sup>60</sup> был совершенно идентичен с веществом, полученным из гермакрона. Доказательство местоположения двойных связей в гермакроне было весьма затруднительно, особенно, если принять во внимание аномальный характер инфракрасных и ультрафиолетовых спектров этого соединения<sup>61</sup>. Поэтому для гермакрона были предложены новые формулы, одной из которых была, например, формула Олоффа<sup>62</sup> типа маалиола (XL).

В последнее время<sup>63</sup> удалось доказать местоположение двойных связей в результате изучения продуктов щелочного окисления гермакрона

### Схема 9

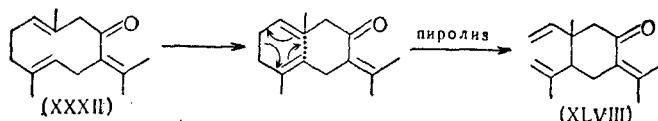


(XXXII) и его изомерного продукта, так называемого изогермакрона (XL1). При озонировании гермакрона или окислении марганцовокислым калием в щелочной среде кроме 1,5 молей ацетона, образуются левулиновая (XLIII) и щавелевая кислоты (схема 9).

При озонировании изогермакрона в подобных условиях образуется только 0,6 моля ацетона. При окислении в аналогичных условиях первоначально полученного 2,6-гептандиона (XLV) был выделен 3-метил $\Delta^2$ -циклогексенон (XLVI), который окисляется с образованием гомолевулиновой кислоты (XLVII). На основании этого мы предполагаем, что гермакрон имеет формулу (XXXII), а изогермакрон (XL1). Следовательно, XL1 возникает из гермакрона при перемещении одной двойной связи; в соответствии с этим меняется и характер его ультрафиолетового спектра.

В согласии с предложенными нами формулами для гермакрона находятся и реакции, которые ведут к другим сесквитерпеновым типам. Особенно интересен переход к группе элемана. Простым нагреванием гермакрона из него образуется  $\beta$ -элеменон (XLVIII), при этом возникает и разрушается одна двойная связь. Местоположение двойных связей в гермакроне способствует именно этой реакции (схема 10):

Схема 10



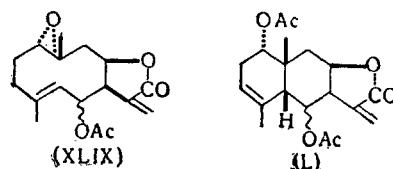
В результате изменения местоположения двойных связей, участвующих в реакции в подобных условиях, изогермакрон не переходит в  $\beta$ -элеменон.  $\beta$ -Элеменон, полученный из гермакрона, в отличие от природных элемановых производных, оптически неактивен. Если по приведенному механизму образуются природные элемановые производные, которые не обладают регулярным изопреновым строением, то следует предположить, что этот процесс происходит при участии специфических биокатализаторов.

Переходы гермакрона в другие сесквитерпеновые типы при гидрировании или дегидрировании, и прежде всего в соединения типа селинана (XXXIV), можно объяснить трансаннулярными реакциями циклизации, которые наблюдались и в иных случаях<sup>64, 65, 66</sup>.

Большое количество соединений с 10-членным кольцом было найдено при подробном изучении сесквитерпеновых лактонов из растений семейства сложноцветных. Исследование было проведено после открытия гвайанолидов, новой обширной группы сесквитерпеновых соединений с гвайановым скелетом, близкой группе сантонина.

В начале 1957 г. Бартон опубликовал первую работу о пиретрозине, сесквитерпеновом лактоне из *Chrysanthemum cinerariaefolium*<sup>58</sup> состава  $C_{17}H_{22}O_3$  (схема 11).

Схема 11

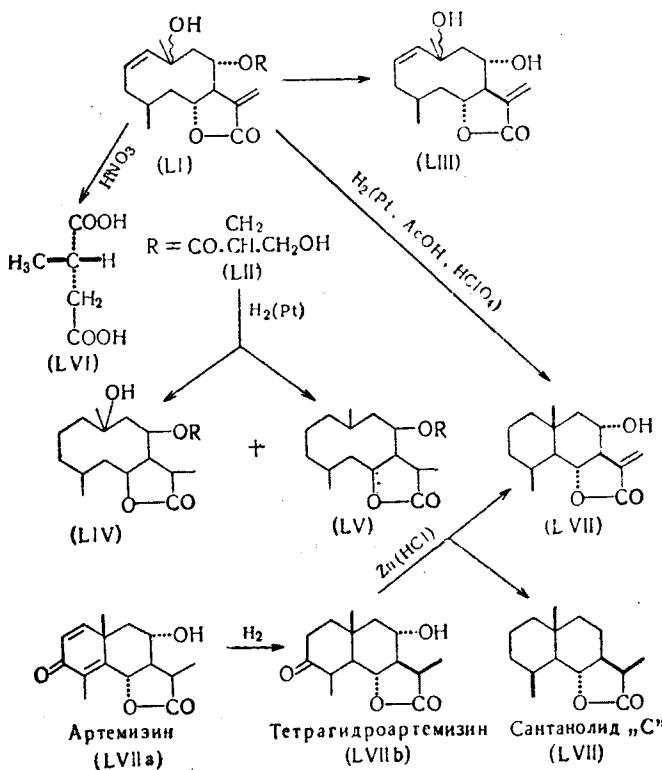


На основании подробного изучения реакций циклопиретрозина и физических свойств полученных производных, Бартон<sup>57</sup> недавно предложил

окончательное строение пиретрозина (XLIX) и продукта его циклизации (L) и одновременно установил почти полную его конфигурацию.

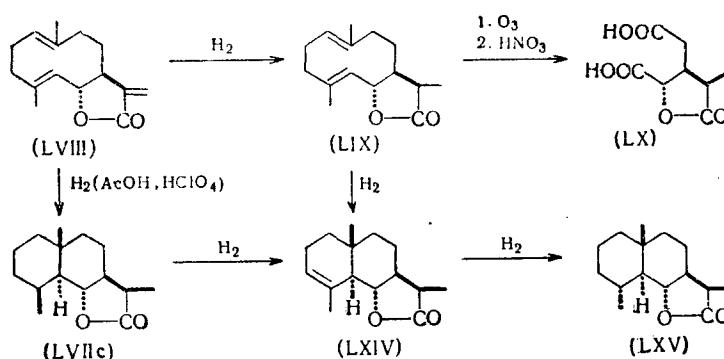
В то же время при изучении аркциопикрина (LI)<sup>67, 68</sup>, горького лактонового начала растения *Arctium minus*, мы обнаружили, что ему была до сих пор приписана неправильная формула, и что в действительности он является эфиром  $\beta$ -оксиизомасляной кислоты (LII) и сесквитерпенового лактона, который мы назвали аркциолидом (LIII). Так как состав LIII был  $C_{15}H_{22}O_4$  и в нем содержатся две двойные связи, было ясно, что его основной углеродный скелет моноциклический. При дальнейшем изучении аркциолида при гидрировании аркциопикрина было получено доказательство того, что его этерифицированная гидроксильная группа является вторичной. При восстановлении произошло также гидрирование третичного гидроксила, и, таким образом, кроме гидроксиэфиролактона (LIV) был изолирован еще и эфиролактон (LV). Положение двойной связи в кольце было потом подтверждено окислением аркциопикрина азотной кислотой. При этом выделение L(—) метилянтарной кислоты указывает на абсолютную конфигурацию третичной метильной группы. Главным доказательством строения аркциопикрина была прямая корреляция соединений группы сантонина<sup>64</sup>, при которой был также впервые обнаружен стереоспецифический переход из группы гермакрона в группу селинана посредством трансаннулярной циклизации. Гидрированием аркциопикрина в ледяной уксусной кислоте в присутствии небольшого количества хлорной кислоты был получен бициклический продукт, который после гидролиза оказался идентичным с тетрагидродезоксиартемизином (LVII); LVII был одновременно приготовлен синтетическим путем — восстановлением по Клемменсену из артемизина (LVIIa). В качестве побочных продуктов были получены сантанолид «С» (LVIIc) и тетрагидроартемизин (LVIIb) (схема 12).

Схема 12



В последнее время индийские авторы Сомасекар Рао, Келькар и Бхаттачария<sup>69</sup> занимались моноциклическим сесквитерпеновым лактоном из гималайского растения *Saussurea lappa*, который назвали костунолидом (LVIII) и доказали, что он содержит тоже циклодекановый гермакрановый скелет. Одновременно мы изучали вещества, содержащиеся в азиатском виде полыни *Artemisia balchanorum*, и как главную составляющую этого растения мы изолировали лактон, который был идентичен с костунолидом. Нам удалось<sup>70</sup> доказать, что ему соответствует формула (LVIII), предложенная индийскими авторами (схема 13).

Схема 13

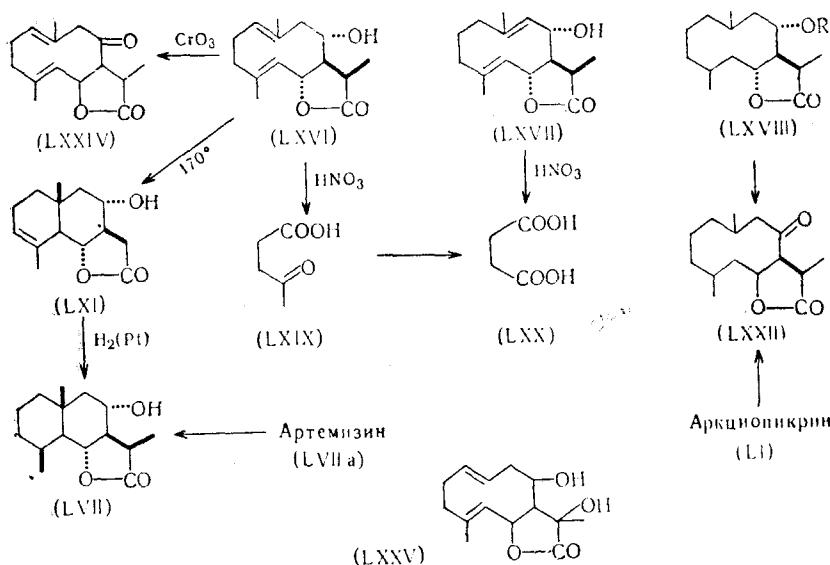


В этом нам помогло также то, что в продуктах озонирования и дальнейшего окисления дигидрокостунолида (LIX) присутствует лактондикарбоновая кислота  $C_8H_{10}O_6$  (LX), которую мы уже раньше изолировали и идентифицировали как продукт окисления сантонина, артабзина и абсинтина<sup>20, 21, 22</sup>. Нам удалось также совершенно точно доказать абсолютную конфигурацию костунолида. В этом нам опять помогли транс-аннулярные реакции циклизации, которые удалось теперь провести в нескольких вариантах. Так, продукт гидрирования костунолида в кислой среде оказался идентичным с сантанолидом «C» (LVIIc), одним из продуктов восстановления сантонина (LXII). Дигидрокостунолид (LIX) можно было перевести кипячением со смесью уксусной кислоты и уксусного ангидрида в ненасыщенный бициклический лактон, который был идентифицирован как 3-сантенолид (LXIV), описанный Коккером и Мак Мурри<sup>71</sup>. Дальнейшим гидрированием этого первоначального продукта циклизации была получена смесь сантанолида «A» (LXV) и сантанолида «C» (LVIIc), ранее уже описанная<sup>72</sup>. В соответствии с известной конфигурацией сантонина (LXII), все эти реакции показывают, что костунолиду принадлежит конфигурация, указанная на схеме 13. Предложенная нами конфигурация костунолида (LVIII) была позже подтверждена и школой Бхаттачария<sup>73</sup>.

Костунолид не является единственным лактоном из *Artemisia balchanorum*. Хроматография на бумаге экстрактов растения показала присутствие по крайней мере четырех лактонов, три из них нам удалось выделить в кристаллической форме. Все они содержат циклодекановое кольцо в молекуле<sup>66</sup>. Два лактона имеют состав  $C_{15}H_{22}O_3$  и оба содержат кроме двух двойных связей одну гидроксильную группу. Мы их назвали бальханолид (LXVI) и изобальханолид (LXVII). Оба вещества отличаются только местоположением двойных связей, так как в результате гидрирования и ацетилирования получается тетрагидроацетиллактон (LXVIII) (схема 14). Местоположение двойных связей у двух лактонов было выяснено

нено путем окислительного расщепления, приведшего в случае бальханолида (LVI) к левулиновой (LXIX) и янтарной (LXX) кислотам. После циклизации бальханолида (LXVI) обычным способом в кислой среде или нагреванием при 170° и гидрированием продукта циклизации (LXI) был получен дезокситетрагидроартемизин (LVII), который мы уже получили при работе с аркциопикрином (LI). Так было определено строение и абсолютная конфигурация обоих лактонов, которая была потом подтверждена корреляцией с производными, приготовленными из аркциопикрина (LI). После окисления гидроксильной группы в тетрагидроизобальханолиде (LXVIII) ( $R=H$ ) был изолирован кетолактон (LXXII), идентичный с известным соединением, полученным из аркциопикрина (LI) и кницина (LXXIII). Предложенная структура (LXVI) подтверждается также тем, что в результате окисления получается ненасыщенный кетолактон (LXXIV) с несопряженной кетонной группой (схема 14).

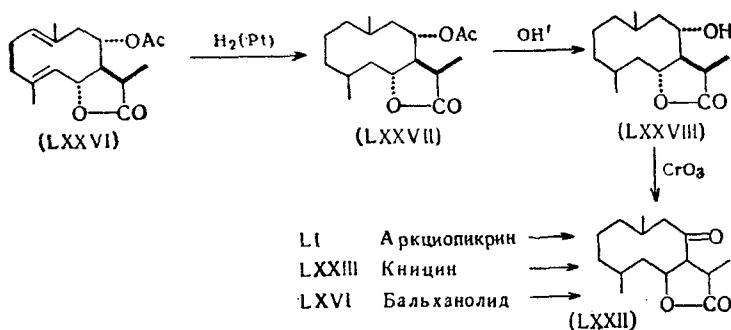
Схема 14



Третье из изолированных нами веществ *A. balchanogum* имело состав  $C_{15}H_{22}O_4$  (LXXV). Рядом последовательных реакций удалось доказать, что положение двойных связей в этом соединении такое же, как в бальханолиде, и определить положение третичной гидроксильной группы.

Недавно мы обнаружили<sup>74</sup>, что один из лактонов, выделенных из тысячелистника *Achillea millefolium*, очень близок бальханолиду (LXVI). Из этого растения, как и из ромашки, при перегонке с водяным паром выделяется хамазулен. Это значит, что *Achillea millefolium* содержит его лактонные предшественники группы гвайанолидов. Первоначальный лактон в чистом виде пока изолировать не удалось из-за его неустойчивости. Из самого тысячелистника мы, однако, выделили три других кристаллических лактона. Один из них с элементарным составом  $C_{17}H_{24}O_4$  (LXXVI) при гидролизе дал уксусную кислоту. Лактон содержал две двойные связи в молекуле, гидрированием можно было из него получить тетрагидропроизводное (LXXVII), которое в результате омыления дает оксилактон (LXXVIII) (схема 15).

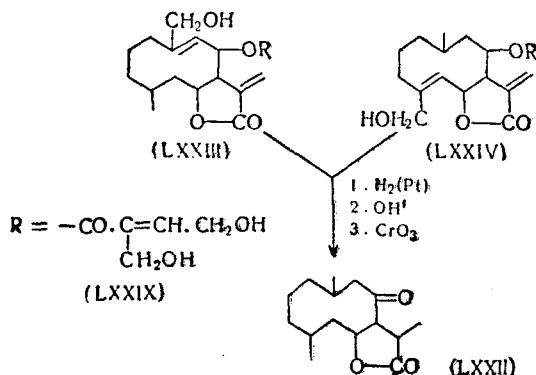
Схема 15



Окисляя его хромовым ангидридом, мы получили кетолактон (LXXII), который был идентичен с известным кетолактоном, приготовленным из аркциопикрина (LI) и кницина (LXXIII). Эти факты дали повод считать, что новый лактон из тысячелистника мог быть ацетилбалханолидом (LXXVI), что и было подтверждено отсутствием депрессии температуры плавления пробы смешения и сравнением ИК-спектров этого лактона с ацетилированным бальханолидом.

К группе гермакрана принадлежит уже известное сто лет горькое начало из *Spicis benedictus*. Этому соединению была приписана неверная формула<sup>75</sup>, и только недавно<sup>76, 77</sup> было доказано, что кницин (LXXIII) является моноциклическим ненасыщенным сесквитерпеновым лактоном, этирифицированным необычной  $\alpha, \beta$ -диоксиметилакриловой кислотой (LXXIX). Свободный лактон имеет состав C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> и содержит кроме двух гидроксильных групп две двойные связи (схема 16). Одна из них находится в сопряжении с карбонильной группой лактона. Свой-

Схема 16

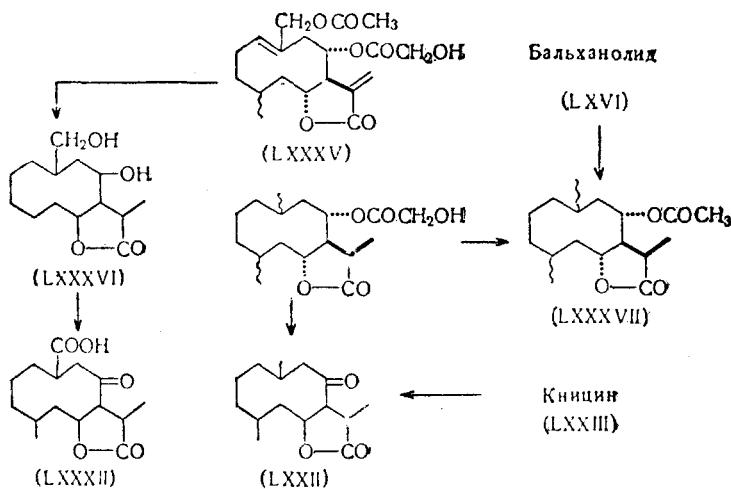


ства продуктов гидрирования кницина указывают на то, что этирифицированная гидроксильная группа является вторичной, в то время как вторая OH-группа — первичной, так как в результате окисления диокси-соединения (LXXXI), полученного из полностью гидрированного кницина омылением, образовалась кетолактонкарбоновая кислота (LXXXII). Положение гидроксильной группы кницина, которая участвует в образовании сложного эфира, было определено на основании того, что продукт гидрогенолиза и омыления кницина дал после окисления хромовым ангидридом кетолактон (LXXII), идентичный с известным соединением, полученным из аркциопикрина (LI). Это указывает на то, что двойная связь должна быть расположена рядом с первичной гидроксильной группой (легко проходящий гидрогенолиз). Гидрирование кницина приводит

к частичному отщеплению метилэтилуксусной кислоты, то есть к дальнейшему гидрогенолизу, что свидетельствует о том, что кицину, вероятно, принадлежит структура (LXXIII). Менее правдоподобна, но, однако, не исключена, структура (LXXIV). В пользу предложенных формул говорят и продукты окисления гидрированного кицина, из которых были изолированы кислоты: янтарная, метилянтарная,  $\alpha$ -метилглутаровая и  $\alpha$ -метиладипиновая. Конфигурация лактонной группировки вытекает из корреляции с скабиолидом (LXXXV), причем конфигурация гидроксильной группы, участвующей в образовании сложного эфира, вероятно, аналогична конфигурации такой же OH-группы в скабиолиде.

К кицину, который мы недавно нашли также в растении *Centaurea gheneapa*, очень близок другой гермакранолид — скабиолид (LXXXV), главная составная часть василька вида *Centaurea scabiosa*<sup>78</sup>. Это кристаллическое вещество является диэфиром сесквитерпенового лактона, этирифицированного, с одной стороны, уксусной кислотой, с другой, — гликолевой кислотой. Чистый лактон имеет две двойные связи, причем одна из них как обычно сопряжена с лактонным карбонилом. Одна из гидроксильных групп скабиолида, как и в кицине, первичная, другая — вторичная. Удалось также выяснить соотношения между скабиолидом (LXXXV) и кицином (LXXIII). Для этого продукты полного гидрирования скабиолида и кицина были омылены и полученное тетрагидроизоцисное производное свободного диоксигермакранолида (LXXXVI) окислено хромовым ангидридом. Таким образом мы получили одну и ту же кетолактонкарбоновую кислоту (LXXXII). При гидрировании скабиолида был получен моноэфир гликолевой кислоты (по карбоксильной группе) с дезокситетрагидролактоном (LXXXVII), который после омыления и окисления привел к известному уже кетогермакранолиду (LXXII). Таким образом, опять был подтвержден гермакрановый скелет скабиолида и доказано строение его лактонного кольца (схема 17).

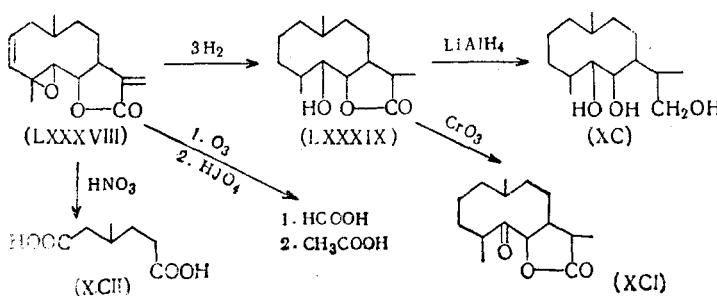
Схема 17



Пространственное строение большинства асимметрических центров в молекуле скабиолида, подобно большинству остальных гермакранолидов, было доказано<sup>79</sup> получением тетрагидроацетилбальханолида (LXXXVII) из дезокситетрагидролактона после избирательного омыления и ацетилирования уксусным ангидридом.

Партенолид<sup>80</sup>, выделенный нами из растения *Chrysanthemum parthenium*, тоже является моноциклическим лактоном гермакранового типа состава  $C_{15}H_{20}O_3$  (схема 18). Партенолид содержит две двойные связи в молекуле, одна из которых находится в сопряжении с лактонным карбонилом. Третий кислородный атом находится в эфирной группе, что явствует из химических реакций и физических констант партенолида. Положение одной двойной связи было определено при помощи озонирования; было доказано образование муравьиной кислоты, в то время как из летучих остатков после окисления йодной кислотой была получена уксусная кислота. Реакции окисления проходят, как показано на схеме 18.

Схема 18

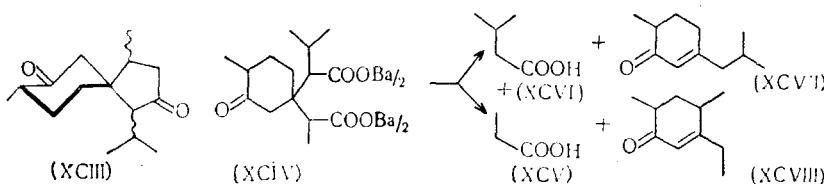


Партенолид (LXXXVIII) при каталитическом гидрировании превратился в оксилактон (LXXXIX), а при дальнейшем восстановлении алюмогидридом лития был получен триол (ХС), у которого две вторичные гидроксильные группы находятся у соседних атомов углерода. После окисления оксилактона (LXXXIX) хромовым ангидридом был изолирован кетолактон (ХСI). Определению положения циклической двойной связи помогло выделение  $\beta$ -метиладипиновой кислоты (ХСII), образующейся при окислении партенолида азотной кислотой.

Легкость протекания трансаннулярных реакций циклизации сесквитерпеновых соединений гермакранового типа, и прежде всего ведущих к соединениям селинанового типа, т. е. к лактонам из группы сантонина, указывает на возможность большого значения этих реакций для биогенеза. Можно предполагать, что первоначально в природе возникают лактонные соединения с циклодекановым кольцом, а из них только при вторичных превращениях, аналогичных описанным стереоспецифическим трансаннулярным реакциям, образуются вещества группы сантонина или гвайанолидов. Об этой возможности свидетельствует не только гладкость трансаннулярных превращений, но и очень большая распространенность лактонов типа гермакрана в растениях семейства сложноцветных, в которых содержатся и вещества из группы сантонина. За короткий срок было уже изолировано 11 химически очень родственных лактонов типа гермакрана, строение которых было полностью доказано. Прямого доказательства подобных реакций циклизации в природе, однако, пока нет.

В природе встречаются и многие другие интересные сесквитерпеновые производные. Необычной структурой, которая была теоретически предсказана Ружичкой<sup>81</sup> в его статье о биосинтезе терпенов, обладает дикетон акорон (ХСIII). Это кристаллическое вещество, полученное из *Acorus calamus*, было при дальнейшем изучении идентифицировано<sup>82, 83, 84</sup> как дикетон спирановой структуры с одним 6-членным и другим 5-членным кольцами (схема 19).

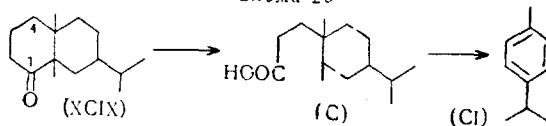
Схема 19



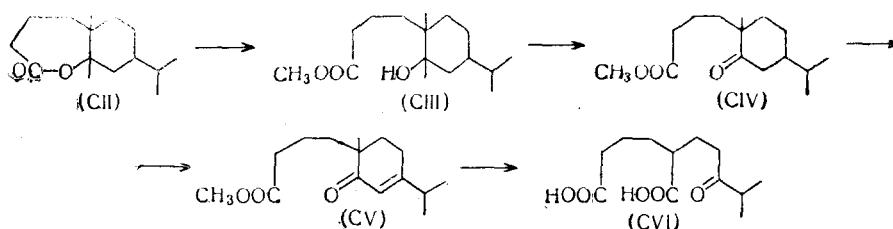
Основным доказательством структуры акорона был пиролиз соли бария из дикарбоновой кислоты (XCI')<sup>82</sup>. Таким образом были получены пропионовая (XCV) и изовалериановая (XCVI) кислоты вместе с двумя ненасыщенными кетонами: метилизопропил- (XCVII) и метилэтилциклогексаноном (XCVIII). На основе разницы оптического вращения и кривых вращательной дисперсии было установлено соотношение между отдельными дикетонами и опубликованы выводы об их относительных конфигурациях<sup>85</sup>.

Насыщенный бициклический сесквитерпеновый кетон валеранон (XCIX), который был найден в валериане лекарственной<sup>86</sup>, причинил большие затруднения при определении его структуры. Его строение было доказано следующим рядом последовательных превращений<sup>87</sup>. Валеранон в результате фотолитического расщепления дает моноциклическую кислоту (C), которая трехкратной деградацией по Барбье — Виланду с последующим дегидрированием образует 1,2-диметил-4-изопропилбензол (CI) (схема 20).

Схема 20

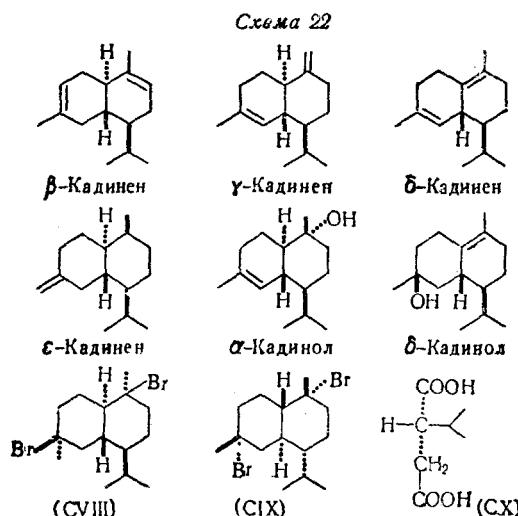


Таким образом было доказано, что валеранону соответствует углеродный скелет 9,10-диметил-7-изопропилдекалина, в котором карбонильная группа находится в положении 1 или 4. Следующий ряд последовательных реакций позволили нам выбрать<sup>88</sup> из двух альтернативных формул 9,10-диметил-7-изопропилдекалон-1. Валеранон (XCIX) был окислен надбензойной кислотой, в результате чего образовался лактон (CII). Полученный из него после омыления метиловый эфир (CIII) был затем дегидратирован и озонирован. Кетоэфир (CIV) в результате последовательного бромирования и дегидробромирования дал  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетоэфир (CV), в результате окислительного расщепления которого образовалась кетодикарбоновая кислота (CVI). Из этого можно сделать заключение, что карбонильная группа валеранона находится в положении 1, так как если бы эта карбонильная группа была в положении 4, то в результате тех же реакций должна была бы образоваться трикарбоновая кислота. Этой работой были исправлены ошибочные выводы индийских авторов<sup>89, 90</sup>, которые это вещество называют жатамансон.

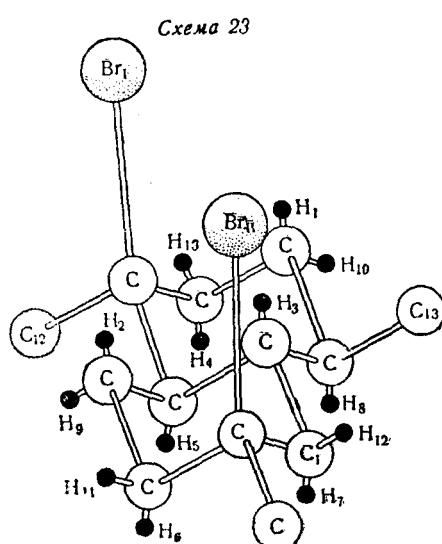


В заключение необходимо упомянуть о решении одной сложной проблемы — определении абсолютной конфигурации соединений типа кадинана. При решении строения природных веществ особое значение имели физические методы.

Производные кадинана мы изучали раньше<sup>91, 92, 93</sup> по мере того, как открывали их присутствие в природном материале. Предложенные нами и другими исследователями структуры указаны на схеме 22. Общим



производным всех этих соединений является кадинендигидрохлорид (CVII) или же кадинендигидробромид (CVIII). Оба производные содержат в молекуле относительно тяжелый атом галогена и потому особенно легко подвергаются рентгенографическому дифракционному анализу. Из измерений рентгенограммы и вычислений, проведенных Ф. Ганином<sup>94</sup>, было ясно, что кадинендигидробромиду (CVIII) соответствует конфигурация, схематически изображенная на схеме 23, что отвечает



формуле (CVIII) или ее зеркальному изображению (CIX). Конфигурация центров 1, 6, 7, которые не претерпевают изменений при получении талогенопроизводных, должна быть у всех этих веществ одинакова. Для определения абсолютной конфигурации молекулы было достаточно определить абсолютную конфигурацию хотя бы одного из этих центров. В результате окислительной деградации  $\beta$ -кадинена мы получили  $D(+)$ -изопропилянтарную кислоту (CX) — соединение с давно известной абсолютной конфигурацией. Значит, формула (CVIII) отвечает абсолютной конфигурации кадинендиgidробромида, а следовательно и другим производным кадинена.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ф. Шорм, В. Героут, И. Плива, Усп. химии, **22**, 564 (1953).
2. J. Pliva, M. Horák, V. Herout, F. Šorm, Terpene spektren Akademie Verlag, Berlin, 1960.
3. V. Herout, F. Šorm, Chem. listy, **48**, 706 (1954); Collection, **19**, 792 (1954).
4. Z. Čekan, V. Herout, F. Šorm, Chem. & Ind., **1954**, 604; Chem. listy, **48**, 1071 (1954); Collection, **19**, 798 (1954).
5. F. Šorm, V. Herout, K. Takeda, Chem. listy, **48**, 281 (1954); Collection, **19**, 186 (1954).
6. K. Takeda, F. Šorm, V. Herout, J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 700 (1954).
7. J. Novák, F. Šorm, J. Sicher, Chem. listy, **48**, 1648 (1954); Collection, **19**, 1264 (1954).
8. V. Herout, L. Dolejš, F. Šorm, Chem. listy, **51**, 572 (1957); Collection, **22**, 1914 (1957); Chem. & Ind., **1956**, 1236.
9. Z. Čekan, V. Herout, F. Šorm, Chem. & Ind., **1956**, 1234; Chem. listy, **51**, 756 (1957).
10. F. Šorm, F. Vonášek, V. Herout, Collection, **14**, 91 (1949); Chimija, **1**, 256 (1951).
11. M. Romaňuk, V. Herout, F. Šorm, Chem. listy, **49**, 1879 (1955); Collection, **21**, 894 (1956).
12. Y. R. Naves, Helv. chim. Acta, **31**, 1172 (1948).
13. V. Herout, M. Romaňuk, F. Šorm, Chem. listy, **50**, 985 (1956); Collection, **21**, 1359 (1956).
14. G. Büchi, D. Rosenthal, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3860 (1956).
15. F. Šorm, M. Suchý, V. Herout, Chem. listy, **52**, 2343 (1958).
16. L. Bernardi, G. Büchi, Experimenta, **18**, 466 (1957).
17. L. Dolejš, M. Souček, M. Horák, V. Herout, F. Šorm, Chem. listy, **52**, 2094 (1958); Collection, **23**, 2195 (1958); Chem. & Ind., **1958**, 530.
18. D. H. R. Barton, C. R. Narayanan, J. Chem. Soc., **1958**, 963.
19. Z. Čekan, V. Procházka, V. Herout, F. Šorm, Chem. listy, **52**, 2343 (1958); Collection, **24**, 1548 (1959).
20. F. Šorm, L. Novotný, V. Herout, Chem. & Ind., **1956**, 1231.
21. V. Herout, L. Novotný, F. Šorm, Chem. listy, **50**, 59 (1956); Collection, **21**, 1485 (1956).
22. L. Novotný, V. Herout, F. Šorm, Chem. & Ind., **1958**, 465.
23. M. Suchý, V. Herout, F. Šorm, Collection, **25**, 507 (1960).
24. M. Suchý, V. Herout, F. Šorm, Collection (в печати).
25. L. Dolejš, V. Herout, F. Šorm, Chem. listy, **51**, 1521 (1957); Collection, **23**, 504 (1958).
26. T. A. Geissmann, P. G. Denel, Chem. & Ind., **1957**, 328.
27. Z. Čekan, V. Procházka, V. Herout, F. Šorm, Collection, **25**, 2553 (1960).
28. J. Mazur, A. Meisels, Chem. & Ind., **1956**, 492.
29. T. Kariyone, S. Naito, J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 325 (1955).
30. G. Büchi, D. Rosenthal, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3860 (1956).
31. D. H. R. Barton, P. de Mayo, J. Chem. Soc., **1956**, 142.
32. D. H. R. Barton, J. E. D. Levisalles, J. Chem. Soc., **1958**, 4518.
33. L. Dolejš, F. Šorm, Tetrahedron Letters, **10**, 1 (1959).
34. Dolejš, F. Šorm, Там же, **17**, 1 (1959); Collection **25**, 1837 (1960).
35. L. Dolejš, F. Šorm, Collection, **25**, 1483 (1960).
36. L. Dolejš, V. Herout, F. Šorm, Chem. & Ind., **1960**, 267; Collection, **26**, 811 (1961).
37. L. Dolejš, O. Motl, M. Souček, V. Herout, F. Šorm, Collection, **25**, 483 (1960); Chem. & Ind., **1959**, 566.

38. G. Büchi, S. W. Chow, T. Matsuura, T. L. Popper, H. H. Rennhard, S. v. Wittgenau, *Tetrahedron Letters*, № 6, 14 (1959).
39. V. Sýkora, L. Novotný, M. Holub, V. Herout, F. Šorm, *Collection*, **26**, 788 (1961).
40. L. H. Zalkow, E. J. Eisenbraun, J. N. Schoolery, *J. org. Chem.*, **26**, 981 (1961).
41. F. Šorm, L. Dolejš, J. Plíva, *Collection*, **15**, 186 (1950); *Chimija*, **1**, 133 (1951).
42. L. Dolejš, F. Šorm, *Chem. listy*, **47**, 1849 (1953); *Collection*, **19**, 559 (1953).
43. V. Jarolím, M. Streibl, L. Dolejš, F. Šorm, *Chem. listy*, **50**, 1289 (1956).
44. F. Šorm, V. Jarolím, M. Streibl, L. Dolejš, *Chem. & Ind.*, **1956**, 154.
45. F. Šorm, L. Dolejš, *Chem. listy*, **46**, 55 (1952); *Collection*, **16**, 650 (1951).
46. T. L. Dawson, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3382.
47. D. H. R. Barton, T. Bruun, A. S. Lindsey, *Chem. & Ind.*, **1951**, 691; *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2210.
48. V. Jarolím, M. Streibl, L. Dolejš, F. Šorm, *Chem. listy*, **50**, 1299 (1956).
49. M. Holub, V. Herout, M. Horák, F. Šorm, *Collection*, **24**, 3730 (1959).
50. F. Šorm, M. Streibl, J. Plíva, V. Herout, *Chem. listy*, **45**, 308 (1951); *Chimija*, **2**, 224 (1952).
51. F. Šorm, M. Streibl, J. Plíva, V. Herout, *Chem. listy*, **46**, 30 (1952); *Collection*, **16**, 639 (1951).
52. J. R. Clemo, J. Harris, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 22.
53. F. Šorm, M. Streibl, V. Jarolím, L. Novotný, L. Dolejš, V. Herout, *Chem. & Ind.*, **1954**, 252; *Chem. listy*, **48**, 575 (1954); *Collection*, **19**, 570 (1954).
54. V. Benešová, V. Herout, F. Šorm, *Collection*, **26**, 1832 (1961).
55. S. Dev, *Tetrahedron*, **8**, 171 (1959).
56. D. H. R. Barton, P. de Mayo, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 150.
57. D. H. R. Barton, O. C. Böchmann, P. de Mayo, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2263.
58. I. Ognjanov, D. Ivanov, V. Herout, M. Horák, J. Plíva, F. Šorm, *Chem. list*, **52**, 1163 (1958); *Collection*, **23**, 2033 (1958); *Chem. & Ind.*, **1957**, 820.
59. V. Herout, H. Suchý, *Chem. listy*, **52**, 1174 (1958); *Collection*, **23**, 2169 (1958).
60. M. Suchý, F. Šorm, *Chem. listy*, **52**, 1180 (1958); *Collection*, **23**, 2175 (1958).
61. V. Herout, M. Horák, B. Schneider, F. Šorm, *Chem. & Ind.*, **1959**, 1089.
62. G. Ohloff, H. Farnow, W. Philipp, G. Shadé, *Ann.*, **625**, 206 (1959).
63. M. Suchý, V. Herout, F. Šorm, *Collection*, **26**, 1538 (1961).
64. M. Suchý, V. Herout, F. Šorm, *Chem. listy*, **52**, 2110 (1958).
65. V. Herout, F. Šorm, *Chem. & Ind.*, **1958**, 1359.
66. M. Suchý, V. Herout, F. Šorm, *Collection*, **26**, 2612 (1961).
67. M. Suchý, V. Herout, F. Šorm, *Chem. listy*, **50**, 1827 (1956); *Collection*, **22**, 1902 (1957).
68. M. Suchý, M. Horák, V. Herout, F. Šorm, *Chem. & Ind.*, **1957**, 894; *Croat. Chem. Acta*, **29**, 247 (1957).
69. A. Somasekar Rao, G. R. Kelkar, S. C. Bhattacharyya, *Chem. & Ind.*, **1958**, 1359.
70. V. Herout, F. Šorm, *Chem. & Ind.*, **1959**, 1067.
71. W. Cocker, T. B. H. McMurry, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4549.
72. O. Kovács, V. Herout, M. Horák, F. Šorm, *Chem. listy*, **49**, 1856 (1955); *Collection*, **21**, 225 (1956).
73. S. C. Bhattacharyya, G. R. Kelkar, A. S. Rao, *Chem. & Ind.*, **1959**, 1069.
74. T. Hochmanová, V. Herout, F. Šorm, *Collection*, **26**, 1826 (1961).
75. F. Korte, G. Bechmann, *Naturwiss.*, **45**, 390 (1958).
76. M. Suchý, V. Herout, F. Šorm, *Chem. & Ind.*, **1959**, 517.
77. M. Suchý, V. Benešová, V. Herout, F. Šorm, *Tetrahedron Letters*, № 10, 5 (1959); *Ber.*, **93**, 2449 (1960).
78. M. Suchý, V. Herout, *Collection*, **27**, 1918 (1962).
79. M. Suchý, V. Herout, F. Šorm, *Collection* (в печати).
80. V. Herout, M. Souček, F. Šorm, *Chem. & Ind.*, **1959**, 1069.
81. L. Ružicka, *Experimentia*, **9**, 357 (1953).
82. F. Šorm, V. Herout, *Collection*, **13**, 177 (1948).
83. F. Šorm, V. Herout, *Chem. listy*, **43**, 217 (1949); *Collection*, **14**, 723 (1949).
84. V. Sýkora, V. Herout, J. Plíva, F. Šorm, *Chem. & Ind.*, **1956**, 1231; *Chem. listy*, **51**, 1704 (1957); *Collection*, **23**, 1072 (1958).
85. V. Sýkora, V. Herout, A. Reiser, F. Šorm, *Chem. listy*, **52**, 2102 (1958).

86. A. Stoll, E. Seebeck, D. Stauffacher, Schweiz Apoth.-Ztg., **95**, 115 (1957); J. Křepinský, V. Herout, F. Šorm, Chem. listy, **52**, 1874 (1958).
87. J. Křepinský, M. Romaňuk, V. Herout, F. Šorm, Tetrahedron Letters, № 7, 9 (1960).
88. J. Křepinský, M. Romaňuk, V. Herout, F. Šorm, Там же, № 7, 169 (1962).
89. T. R. Govindachari, B. R. Pai, K. K. Purushothaman, S. Rajadurai, Tetrahedron Letters, № 7, 226 (1961).
90. C. Djerassi, T. R. Govindachari, B. R. Pai, K. K. Purushothaman, Tetrahedron Letters, **7**, 226 (1961).
91. V. Herout, F. Santavý, Chem. listy, **47**, 70 (1953); Collection, **19**, 118 (1954).
92. V. Herout, T. Kološ, J. Plíva, Chem. listy, **47**, 440 (1953); Collection, **18**, 886 (1953).
93. O. Motl, V. Sýkora, V. Herout, F. Šorm, Chem. listy, **52**, 316 (1958); Collection, **23**, 1297 (1958).
94. F. Hanic, Collection, **23**, 1751 (1958).

Ин-т органической химии и биохимии  
Чехословацкой Академии наук