

УДК 547.5/.8

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА
МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Л. И. Беленький

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	1265
2. Методы циклизации	1267
3. Деполимеризация	1279
4. Синтезы со вспомогательной связью	1281
А. Разрыв одной или нескольких связей в би- или полициклическом соединении	1281
Б. Синтезы с промежуточным образованием координационных связей	1289
В. Валентная изомеризация циклических систем	1289
5. Расширение и сужение циклов	1291
6. Комбинированные методы	1294

1. ВВЕДЕНИЕ

Химия макроциклических соединений за последние 10—15 лет прервилась из сравнительно мало изученного раздела органической химии в одну из интенсивно развивающихся ее ветвей. Достигнутые к настоящему времени успехи выражаются в создании новых методов синтеза макроциклов, изучении специфических физических и химических свойств простейших представителей этого класса соединений и исследовании сложных природных веществ, включающих в качестве структурных элементов большие и средние циклы*.

Изучение макроциклических соединений представляет значительный интерес для теории органической химии. В соединениях этого класса очень четко проявляется влияние различных пространственных факторов на физические свойства и химическое поведение. Благодаря своеобразной «компактности» многочленных циклов (особенно со средней величиной кольца) непосредственно не связанные заместители оказываются пространственно сближенными, создаются возможности для взаимодействия атомов и групп, находящихся на противоположных сторонах цикла (трансаннулярный эффект). Исследование макроциклических соединений позволило существенно расширить и углубить представления о напряжении циклов и выявило интересные данные о зависимости между напряжением цикла и его реакционной способностью. Наконец, изучение строения молекул макроциклических соединений при помощи таких методов, как рентгеноструктурный анализ, ИК спектроскопия, измерение дипольных моментов, дало весьма ценный материал о взаимном расположении атомов, входящих в состав многочленной циклической молекулы. Эти данные с привлечением результатов расчета наиболее энергетически выгодных конформаций, которые осуществляются при помощи электронных счетных машин, несомненно

* В настоящее время к числу макроциклических соединений относят соединения со средними (8—12 атомов) и большими (13 и более атомов) циклами. Малые (3- и 4-членные) и обычные (5-, 6- и 7-членные) циклы объединяются в группы так называемых «классических» циклов (см. 1).

приведут в ближайшем будущем к дальнейшему развитию конформационного анализа. Подробнее о затронутых выше вопросах см. в обзорах^{2, 3, 4}.

В самое последнее время в связи с синтезом циклической системы, названной катенаном, в которой два кольца связаны как звенья в цепи^{5, 6}, поставлены интереснейшие вопросы о новых видах изомерии макроциклических соединений, решение которых требует привлечения элементов топологии. Эти исследования, несомненно, дадут толчок и дальнейшему развитию наших, казалось бы установленных, представлений о молекуле, поскольку в катенане два кольца связаны не химической связью, а, так сказать, «механически», и вопрос о том следует ли рассматривать систему катенана как одну или как две молекулы остается еще открытым.

С другой стороны, в результате исследования природных веществ выявила важная биологическая роль макроциклических соединений. Сравнительно недавно к числу физиологически активных макроциклических соединений относились лишь немногие алкалоиды, порфирины и некоторые душистые вещества; в настоящее время известно большое и все увеличивающееся число природных макроциклических соединений с ярко выраженной физиологической активностью (см., например,⁷⁻¹⁴). Многие алкалоиды, например тубокуарин, такие гормоны, как окситоцин и инсулин; антибиотики, например макролиды, грамицидин-С, эннинатин, валиномицин и др., являются макроциклическими соединениями. Можно полагать, что во многих случаях макроциклическая структура является необходимой предпосылкой наличия биологического эффекта. В этой связи отметим, что в последнее время начали усиленно развиваться работы по синтезу макроциклических соединений с потенциальной биологической активностью. Среди синтезированных макроциклических соединений вещества с куареподобным¹⁵, антихолинэргическим¹⁶, гипотенсивным действием¹⁷, анальгетики¹⁸, анестетики¹⁹, а также гербициды²⁰, инсектициды^{21, 22} и ростовые вещества²².

Из сказанного ясно, что разработка новых методов синтеза макроциклических соединений является весьма актуальной задачей. Получению макроциклических соединений посвящено большое количество работ, которое непрерывно растет и исчисляется в настоящее время, вероятно, многими сотнями. Не ставя перед собой задачи создания исчерпывающего обзора, мы намерены систематизировать наиболее важные достижения в области синтеза макроциклических систем*, отсылая читателя к опубликованному в 1955 г. фундаментальному обзору Циглера²³, охватывающему литературу до сентября 1953 г. Здесь мы рассматриваем, главным образом, более позднюю литературу, привлекая ранние работы лишь в тех случаях, когда это необходимо для целенности изложения. История развития химии макроциклических соединений нами рассматриваться не будет, так как по этому вопросу уже имеется достаточно подробная литература (см., в частности, ^{24, 25}).

Большой литературный материал, относящийся к синтезу макроциклических соединений, на наш взгляд, целесообразно классифицировать не по типам образующихся соединений, а по характеру превращений, результатом которых является возникновение многочленного цикла. Разнообразные реакции, приводящие к образованию макроциклов, можно отнести к четырем принципиально отличным типам: 1) циклизация, 2) деполимеризация, 3) синтезы со вспомогательной связью, 4) расширение и сужение циклов.

* Из рассмотрения исключены неорганические макроциклические соединения, такие как циклические силоксаны или фосфонитриды; обзор ограничен карбоциклическими и «обычными» гетероциклическими соединениями, в которых в качестве гетероатомов присутствуют кислород, сера или азот.

2. МЕТОДЫ ЦИКЛИЗАЦИИ

До последнего времени для получения макроциклических систем наиболее часто используется циклизация длинноцепных бифункциональных соединений. В распоряжении химика-синтетика сейчас имеются разнообразные методы циклизации, позволяющие получать с приемлемыми выходами самые различные макроциклические системы, причем нередко главные препятствия приходится преодолевать не в процессе циклизации, а при синтезе исходных длинноцепных соединений. Однако и сам процесс замыкания макроцикла сопряжен с рядом специфических трудностей, которые проявляются в большей или меньшей степени при использовании любых способов циклизации. Поэтому прежде чем перейти к изложению отдельных способов циклизации, рассмотрим некоторые термодинамические и кинетические факторы, управляющие процессом, а также особенности структуры бифункциональных соединений, облегающие циклизацию.

Трудности получения макроциклических соединений методами циклизации связаны с малой вероятностью встречи концов длинной цепи²⁶. Тенденция к образованию кольца является сложной функцией расстояния между реагирующими группами и потери энтропии, связанной с его фиксацией, байеровского напряжения, пинцеровского напряжения и сжатия ван-дер-ваальсовых радиусов (см. 3, 4).

При циклизации конкурируют две реакции: внутримолекулярная (образование цикла) и межмолекулярная (поликонденсация или полимеризация). Последняя реакция во всех случаях, кроме образования пяти- и шестичленных циклов, термодинамически более выгодна^{27, 28}. Однако возможность циклизации определяется не только термодинамическими, но и кинетическими факторами. Макроциклические соединения, которые первоначально были получены с очень низкими выходами²⁹, в настоящее время могут быть синтезированы с достаточно высокими выходами (см. ниже, а также обзор²⁸) *. Это достигается прежде всего благодаря использованию высокого разбавления при циклизации. Принцип высокого разбавления, предложенный Руггли³⁰, впервые был применен Циглером³¹. В условиях высокого разбавления ограничивается возможность межмолекулярной реакции, а внутримолекулярная циклизация становится более вероятной.

Помимо разбавления на легкость циклизации влияют различные структурные факторы, обусловливающие большую или меньшую вероятность возникновения удобной для циклизации конформации цепи. Например, замена метиленовой группы в бифункциональном соединении на кислород обычно сопровождается повышением выхода циклического соединения («кислородный эффект»^{23, 32-34}), что можно объяснить уменьшением конформационного напряжения при замене четырехвалентного атома на двухвалентный. Наличие в цепи циклизуемого соединения жестких групп (кратные связи, ароматические кольца) приводит к уменьшению подвижности цепи, а значит и общего числа возможных конформаций, в результате чего более вероятными делаются благоприятные конформации и выход макроциклического соединения повышается («принцип жестких групп»^{23, 25}) **. Легкость циклизации может зависеть не только от величины цикла, но и от четности или нечетности числа атомов в нем, поскольку в ряде случаев построение «свернутой» цепи со сближенными концами, не содержащей термодинамически не-

* Следует тем не менее учесть, что соединения со средними циклами, которым присуще так называемое «неклассическое» напряжение³, при использовании любых способов циклизации получаются с более низкими выходами, чем свободные от напряжения соединения с большими циклами (см., напр.,²³).

** Сказанное о влиянии жестких групп, естественно, относится к синтезу макроциклических систем, но неприменимо к образованию соединений с обычными циклами.

выгодных затененных конформаций, возможно лишь для цепей с нечетным числом звеньев^{34, 36}.

Вероятность циклизации может увеличиваться при наличии в бифункциональном соединении даже небольших боковых замещающих групп, ограничивающих внутреннее вращение. В результате цепь может чаще принимать «свернутые» конформации с благоприятным для циклизации сближенным расположением функциональных групп^{34, 37, 38}.

Влияние заместителей на процесс циклизации особенно ярко проявляется при синтезе циклов среднего размера (8—12-членных)^{39, 40}. Наличие заместителей играет существенную роль и при получении малых и обычных циклов. Существует даже мнение⁴¹, что вообще «наличие заместителей и их характер имеют большее значение для легкости замыкания и степени устойчивости цикла, чем само по себе число атомов, составляющих цикл».

В общем, можно сказать, что увеличение скорости циклизации при введении заместителей обязано прежде всего конформационному эффекту⁴². Заместители способствуют увеличению содержания гош-формы за счет трансгоидной, благодаря чему реагирующие группы оказываются в положении, при котором возможна циклизация. Проще говоря, если принять³⁴, что для полиметиленовой цепи наиболее выгодная форма — плоский зигзаг, при котором концы цепи (функции) максимально удалены друг от друга, то при наличии заместителей плоский зигзаг может строиться за их счет, а функции окажутся сближенными.

При наличии нескольких заместителей в цепи бифункционального соединения это последнее чаще всего имеет несколько асимметрических атомов. В таких случаях вероятность возникновения удобной для циклизации конформации цепи может определяться и пространственной конфигурацией ее отдельных участков; иными словами, диастереоизомеры могут резко отличаться по их способности к циклизации⁴³.

Объемистые заместители, стоящие у реагирующих групп, могут увеличивать вероятность циклизации не только благодаря их влиянию на конформацию цепи, но и потому, что они создают пространственные затруднения для межмолекулярной реакции. Действительно, применение бифункциональных соединений с большими заместителями дает в ряде случаев возможность получать макроциклы без использования высокого разбавления^{44, 45}.

Большая или меньшая вероятность возникновения благоприятной формы цепи зависит также от механизма циклизации. Так, при ацилоновой конденсации сложных эфиров дикарбоновых кислот, которая проводится в гетерогенной среде, вероятность сближения карбонильных групп повышается благодаря хемосорбции на поверхности расплавленного металлического натрия^{32, 46}.

Рассмотрим некоторые вопросы, связанные с практическим осуществлением принципа высокого разбавления. Как было отмечено выше, конкурирующая реакция полимеризации или поликонденсации подавляется в тем большей степени, чем меньше концентрация циклизуемого вещества. Чтобы не увеличивать беспредельно объем реакционной смеси, циклизуемое вещество обычно медленно вводят в умеренное количество растворителя, содержащего конденсирующий агент либо находящегося в условиях, обеспечивающих протекание реакции (температура, освещение и т. п.). Во многих случаях растворитель поддерживает при интенсивном кипении, причем конденсат используется для разбавления циклизуемого вещества; последнее благодаря этому вводится в реакционное пространство в очень разбавленном виде, и таким образом исключается возможность местного повышения концентрации

(«техника высокого разбавления») *. Следовательно, вместо увеличения объема используется увеличение продолжительности процесса.

В химической реакции, которую проводят длительное время, может наступить момент, когда в единицу времени в сферу реакции поступает столько же реагирующего вещества, сколько его выводится в результате реакции. Действительно, если реагирующее вещество поступает с некоторой постоянной скоростью $\left(\frac{dc}{dt}\right)_p = \text{const}$, а расходуется согласно уравнению $\left(\frac{dc}{dt}\right)_p = k \cdot c^n$ **.

причем $\left(\frac{dc}{dt}\right)_n > -\left(\frac{dc}{dt}\right)_p$, то концентрация c непрерывно растет, вызывая одновременно ускорение расхода реагирующего вещества, так что в некоторый момент накопление последнего приводит к равенству $\left(\frac{dc}{dt}\right)_n = -\left(\frac{dc}{dt}\right)_p$, которое соответствует некоторой стационарной концентрации $c_{\text{стаци}}$ (этот момент при одинаковой скорости подачи наступает тем быстрее, чем больше k)***. Эта концентрация для данной скорости подачи является постоянной. Если замедлить подачу, что соответствует условию $\left(\frac{dc}{dt}\right)_n < -\left(\frac{dc}{dt}\right)_p$, то будет расходоваться больше вещества, чем его поступает, что приведет к новой стационарной концентрации $c'_{\text{стаци}} < c_{\text{стаци}}$.

Применительно к рассматриваемым нами реакциям, идущим в условиях высокого разбавления, стационарная концентрация определяет преимущественное направление процесса (образование макроциклического или высокомолекулярного соединения) ²³. Стационарная концентрация циклизуемого вещества зависит не только от скорости прибавления последнего и объема растворителя, но, что особенно важно, от константы скорости реакции. Поэтому различные реакции циклизации требуют существенно отличных условий разбавления либо в одинаковых условиях разбавления дают различные результаты.

Рассмотрим, к примеру, две реакции, идущие по одинаковому кинетическому уравнению, но отличающиеся по величинам констант скорости (в частности, это может быть одинаковая реакция, идущая с двумя различными катализаторами). В этом случае для стационарной концентрации $c_{\text{стаци}}$ будет справедливо равенство:

$$\left(\frac{dc}{dt}\right)_n = -\left(\frac{dc}{dt}\right)_p = k \cdot c_{\text{стаци}}^n.$$

откуда

$$c_{\text{стаци}}^n = \frac{1}{k} \left(\frac{dc}{dt}\right)_n$$

* В некоторых случаях, когда растворимость циклизуемого вещества в применяемом растворителе ничтожна и реакция ведется в гетерогенной среде, макроциклические соединения могут быть получены без применения техники высокого разбавления в малом объеме растворителя (см., например, ⁴⁷).

** Скорость реакции может зависеть не только от концентрации циклизуемого вещества, но также и от концентрации конденсирующего агента, однако эту последнюю можно считать постоянной, так что все рассуждения остаются справедливыми.

*** Строго говоря, стационарная концентрация устанавливается, если длительность реакции равна бесконечности. Например, если вещество подается с постоянной скоростью w , а расходуется по уравнению первого порядка, то увеличение концентрации в растворе в единицу времени запишется: $\frac{dc}{dt} = w - k_1 \cdot c$. Интегрируя это выражение, получим

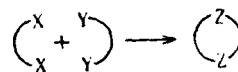
$t = -\frac{1}{k_1} \ln \left(1 - \frac{k_1 \cdot c}{w}\right)$ или $\frac{k_1 \cdot c}{w} = 1 - e^{-k_1 t}$. Условию стационарности $\frac{k_1 \cdot c}{w} = 1$ соответствует $t = \infty$. Однако практически величина $e^{-k_1 t}$ с некоторого момента, определяемого лишь константой скорости, становится относительно малой. Так, при $k_1 = 0,1 \text{ час.}^{-1}$ через 10 час. $\frac{k_1 \cdot c}{w} \approx 0,63$, при $k_1 = 1 \text{ час.}^{-1}$ уже через 5 час. это отношение превышает 0,99, а при $k_1 = 10 \text{ час.}^{-1}$ такое состояние достигается всего за 30 мин.

Если для двух реакций (*a* и *b*) выбрать одинаковую скорость подачи $\left(\frac{dc}{dt}\right)_{pa} = \left(\frac{dc}{dt}\right)_{pb}$, причем $k_a > k_b$, то $c_{\text{стаци.} a} < c_{\text{стаци.} b}$, т. е. более быстрой реакции соответствует меньшая стационарная концентрация, а значит условия будут более благоприятны для образования макроциклического соединения (ср. ⁴⁸).

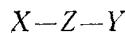
Только что рассмотренные соотношения справедливы и для случая одной и той же реакции при разных температурах. Очевидно, увеличение константы скорости реакции при повышении температуры должно приводить к уменьшению стационарной концентрации так же, как и применение более активного конденсирующего агента. Предел повышения температуры, при которой можно проводить данную реакцию, естественно, зависит от термической неустойчивости исходных веществ или продуктов реакции. При использовании техники высокого разбавления изменение температуры сопряжено с выбором инертного в условиях реакции растворителя, кипящего при нужной температуре. Следует заметить, что взаимодействие растворителя с циклизуемым веществом может существенно влиять на процесс циклизации, благоприятствуя либо «свернутым», либо «открытым» формам цепи (см. ²³).

При рассмотрении реакций, идущих в условиях высокого разбавления, нередко возникает необходимость сопоставления степени разбавления. С этой целью можно пользоваться соотношением ²³: $\frac{m}{V \cdot t}$, где *m* — количество циклизуемого вещества, *V* — объем растворителя, *t* — время, в течение которого подается циклизуемое вещество. Величина этой дроби выражает количество циклизуемого вещества, поступающего за единицу времени в единицу реакционного объема *.

Разновидностью методов циклизации является синтез макроциклических систем из двух и более частей по схеме:



Подобная реакция, несомненно, идет в две стадии с промежуточным образованием бифункционального соединения типа

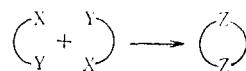


Образование макроцикла из двух частей встречает больше затруднений, чем непосредственная циклизация, поскольку высокое разбавление, необходимое для осуществления второй стадии реакции, мешает протеканию первой ее стадии (см. ²³). Поэтому хорошие результаты при синтезе макроцикла из нескольких частей получаются лишь в особо благоприятных случаях, например при наличии в исходных соединениях жестких групп. Сказанное справедливо и для случая димеризации бифункционального соединения по схеме:

* Нетрудно видеть, что $\frac{m}{V \cdot t} = \left(\frac{dc}{dt}\right)_p$ и, следовательно, если принять, что циклизация — реакция первого порядка, а конкурирующая с ней межмолекулярная реакция (полимеризация или поликонденсация) — второго порядка, то

$$\frac{m}{V \cdot t} = k_1 \cdot c_{\text{стаци.}} + k_2 \cdot c_{\text{стаци.}}^2$$

Если величина $c_{\text{стаци.}}$ достаточно мала, так что членом $k_2 \cdot c_{\text{стаци.}}^2$ можно пренебречь, получим $\frac{m}{V \cdot t} \approx k_1 \cdot c_{\text{стаци.}}$



которая нередко идет наряду с обычной циклизацией.

Конкретные способы циклизации весьма разнообразны и могут приводить к макроциклическим соединениям различных типов (карбо- и гетероциклическим, включающим кратные связи и ароматические ядра, содержащим разнообразные заместители). Для краткости изложения мы лишь упомянем методы, рассмотренные в обзоре Циглера²³, остановившись подробнее на новых работах, причем из числа последних будут выбраны такие, в которых речь идет о новой реакции, использованной для циклизации, а не об очередном применении уже известного метода.

Как известно, первым препаративным методом циклизации, примененным для синтеза макроциклических соединений, была *конденсация динитрилов* в присутствии натрийметиланилина с использованием техники высокого разбавления по Циглеру³¹. Этим методом синтезированы цианкетоны с различной величиной цикла; полученные данные о зависимости выхода от размера кольца^{49, 50} неоднократно обсуждались в литературе и сопоставлялись с выходами по другим способам (см., в частности, 23, 34, 46).

К циклизации динитрилов по своему химизму близка *циклизация сложных эфиров по Дикману*, однако эта реакция из-за низких выходов при образовании макроциклов не нашла широкого применения. Она может служить для препаративных целей лишь при использовании в качестве конденсирующего агента трет.-бутилата калия или гидрида натрия и при проведении реакции в кипящем ксилоле с отгонкой спирта, выделяющегося в процессе реакции. Этот способ использовался для получения как карбо-, так и гетероциклических соединений, подробнее см.⁵¹.

Наиболее широкое применение для синтеза макроциклических соединений находит в настоящее время *циклизация сложных эфиров ди-карбоновых кислот по типу ацилоиновой конденсации*. Реакцию проводят в кипящем ксилоле над мелкораздробленным металлическим натрием в условиях, предложенных Хенсли⁵² и подробно разработанных Прелогом⁵³ и Штоллем⁵⁴ с их сотрудниками. Выше уже упоминалось о том, что хемосорбция сложного эфира на поверхности расплавленного натрия способствует циклизации. Важной особенностью ацилоиновой конденсации является очень высокая скорость реакции в указанных условиях, что приводит к низкой стационарной концентрации диэфира. Выходы циклических ацилоинов благодаря этому достаточно высоки даже без использования техники высокого разбавления. Важно отметить, что в случае ацилоиновой конденсации не наблюдается такого же резкого падения выходов в области средних циклов, какой характерен для других методов. Недостатком ацилоиновой конденсации является известная сложность эксперимента: реакцию следует проводить при практически полном отсутствии кислорода с использованием высокоскоростной мешалки (скорость вращения порядка 10 000 об./мин.). Некоторые видоизменения условий ацилоиновой конденсации будут рассмотрены в конце данной статьи в связи с вопросом о синтезе бициклических систем, включающих ядро тиофена. Следует отметить, что за 17 лет, прошедших с момента опубликования работ Прелога и Штолля, методика проведения ацилоиновой конденсации не претерпела существенных изменений. Это обстоятельство позволяет ограничиться при рассмотрении данной реакции сказанным выше.

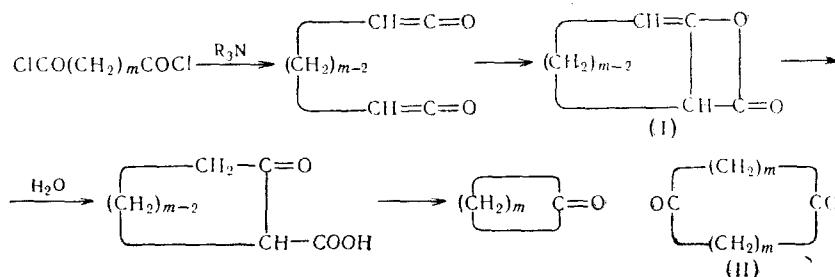
В ряде случаев хорошие результаты дает *циклизация путем внутримолекулярного алкилирования*. Хорошо известен разработанный Хун-

сдикером⁵⁵ метод циклизации ω -галоидилуксусных эфиров в карбониклические β -кетоэфиры. Некоторые новые применения этой реакции будут нами рассмотрены в конце статьи.

В близких условиях проводят циклизацию солей длинноцепочных ω -галоидалкановых кислот в макроциклические лактоны. Из числа работ, посвященных этой последней реакции, укажем лишь относительно новую⁵⁶, в которой была изучена кинетика лактонизации.

Ниже будет рассмотрен ряд новых методов циклизации, а также некоторые из ранее известных методов, которые получили в последнее время широкое применение.

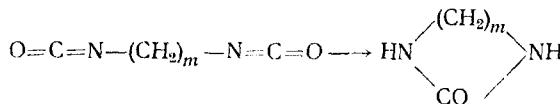
Димеризация кетенов. Интересный способ получения макроциклических кетонов разработали Бломквист с сотрудниками^{57, 58}. Он основан на димеризации кетенов. При действии третичных аминов на дихлорангидриды двухосновных кислот последние превращаются в бис-кетены, которые в условиях высокого разбавления циклизуются с образованием аналогов димера (I). Эти «циклические димеры кетена» при гидролизе превращаются в β -кетокислоты, которые легко декарбоксилируются, так что продуктами реакции являются циклические кетоны. Наряду с монокетонами образуются и дикетоны типа (II) — продукты циклизации двух молекул бис-кетена:



Выходы при работе по этому методу невысоки (20—30%), однако благодаря его простоте им можно пользоваться для preparативных целей. Этим способом, в частности, были получены цибетон и *d*, *l*-мускон⁵⁸, а также оптические изомеры мускона⁵⁹. Достоинством метода является возможность использования дикарбоновых кислот со сравнительно короткой цепью, в чем можно убедиться на примере синтеза циклогексадеканона⁶⁰. Из дихлорангидрида азелайновой кислоты с выходом 34% получают циклогексадекандион-1,9 (II, $m=7$), его превращают в монотиокеталь, который при действии никеля Ренея дает циклогексадеканон с выходом 47%, считая на дикетон.

Восстановлением дикетонов над платиной получают кетоспирты, при дегидратации которых образуются циклические гомологи цибетона⁶¹.

Аналогией этого метода в гетероциклическом ряду является циклизация ди-изоцианатов в циклические мочевины^{62—65}:

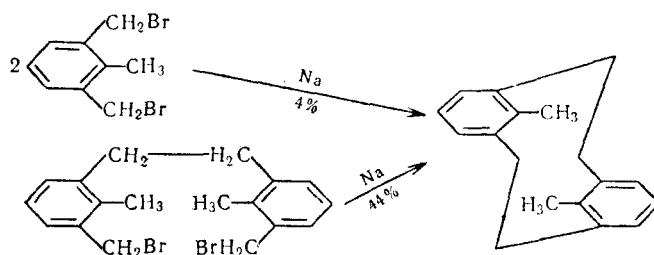


К последнему способу, по-видимому, близка по химизму циклизация азидов аминокислот в условиях перегруппировки Курциуса, использованная для получения несимметричных циклических мочевин⁶⁶.

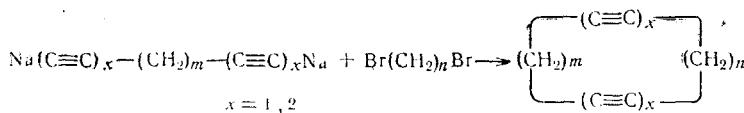
Внутримолекулярное ацилирование. Широкое развитие за последнее время получило метод внутримолекулярного ацилирования по Фриделю — Крафтсу, исследованный главным образом Хисгеном с сотрудниками

ками на примерах хлорангидридов ω -фенилалкановых^{48, 67, 68}, ω -(*p*-толил)-алкановых⁶⁹, ω -(α -нафтил)-⁷⁰ и ω -(β -нафтил)-алкановых⁷¹ кислот. Подробнее этот метод будет рассмотрен нами в конце данной статьи, заметим лишь, что в зависимости от длины алифатической цепи циклизация приводит к продуктам различного строения. Например, для хлорангидридов ω -фенилалкановых кислот $C_6H_5(CH_2)_mCOCl$ до $m=7$ циклизация идет в *o*-положение, а при $m \geq 8$ — в *p*-положение.

Синтез Вюрца. Другая классическая реакция — синтез Вюрца — также находит применение, хотя и ограниченное, в синтезе макроциклических соединений. В методическом отношении представляет интерес замена металлического натрия продуктами его присоединения к арилэтиленам и арилдиенам, в частности, динатрийтетрафенилэтиленом⁷². При использовании синтеза Вюрца нередко применяют прием построения макроцикла из двух частей; в этой связи отметим одну из новых работ, показывающую, что синтез макроциклического соединения из двух частей, т. е. межмолекулярная циклизация, дает худшие результаты, чем внутримолекулярная циклизация⁷³. При синтезе 4, 12-диметил-[2,2]-метациклофана по первому пути выход на стадии циклизации составил 4%, а по второму — 44%:

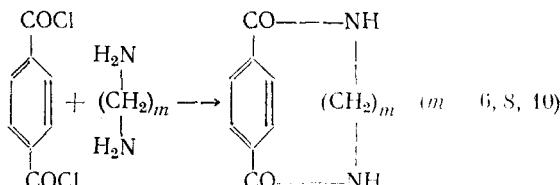


К синтезу Вюрца близок по механизму способ получения циклических ди- и полиацетиленов из α , ω -дибромалканов и динатриевых производных α , ω -диинов (см., например,³⁶):

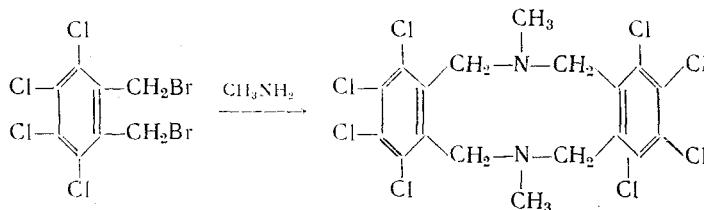


В цитированной работе сообщается об интересном случае «отрицательного кислородного эффекта» — выход макроциклического соединения уменьшается при введении в цепь кислорода. Это явление авторы объясняют³⁶ увеличением подвижности циклизуемой цепи, которое приводит к росту общего числа возможных конформаций и тем самым уменьшает действие жестких ацетиленовых группировок.

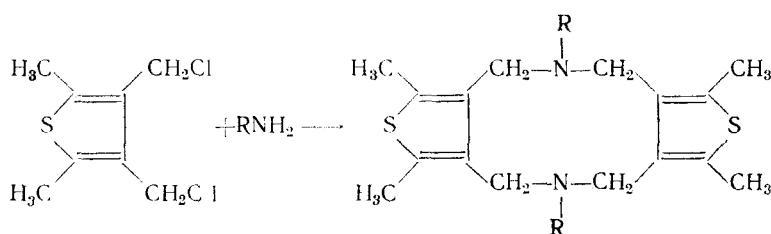
Синтезы многочленных гетероциклов, включающих ароматические ядра, из нескольких частей. Описан ряд примеров, когда построение макроцикла из двух и более частей идет с хорошими выходами. Отметим здесь осуществленные Штеттером с сотрудниками синтезы многочленных азот- и серусодержащих систем^{74, 75}, например:



Интересен синтез 10-членной системы дибензодиазецина, идущий с выходом более 50% без использования техники высокого разбавления⁷⁶:

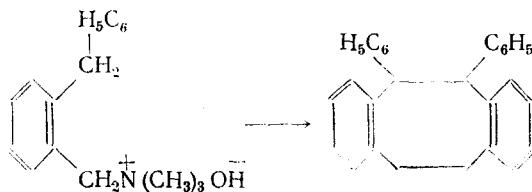


Существенно отметить, что незамещенный *o*-ксилилендибромид в тех же условиях с высоким выходом образует N-метилизоиндолин. 10-Членный цикл легко образуется, как показали Гольдфарб и Кондакова⁷⁷, и при взаимодействии 3,4-дихлорметил-2,5-диметилтиофена с первичными аминами:

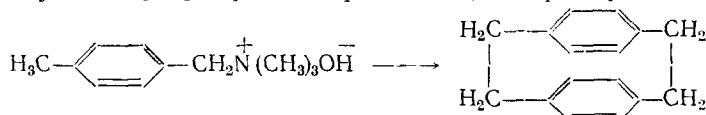


Такая легкость образования 10-членного цикла является неожиданной. Как полагают Гольдфарб и Кондакова⁷⁷, это явление связано с трудностью замыкания пятичленного цикла на ядре тиофена, что объясено большими, чем у бензола, внешними углами в тиофеновом кольце (для тиофена угол $\text{HC}_3\text{C}_4 \sim 124^\circ$ против 120° в случае бензола). Не исключено, что несколько сходное явление имеет место и в случае тетрахлор-*o*-ксилилендибромида. Известно, что молекулы полигалоид-бензолов некопланарны из-за взаимного отталкивания атомов галоида, причем соседние атомы галоида расположены по разные стороны кольца (см., например, данные для гексахлорбензола⁷⁸). Естественно считать, что подобная некопланарность должна затруднять образование пятичленного кольца по сравнению с незамещенным *o*-ксилилендибромидом. К этому можно добавить, что в обоих случаях циклизации благоприятствует эффект жестких групп, а кроме того, система диазецина, конденсированная с двумя бензольными или тиофеновыми ядрами, может быть значительно менее напряженной, чем, например, циклодекан. Последнее предположение, впрочем, требует экспериментального подтверждения.

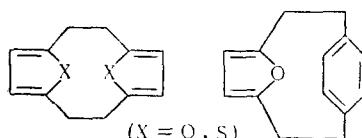
Синтезы через четвертичные аммониевые основания. Большой интерес представляет развиваемый в последние годы способ получения макроциклических соединений, включающих ароматические ядра, близкий по химизму к реакции расщепления четвертичных аммониевых оснований по Гофману. В случае гидроокисей *o*-аралкилбензиламмония гофмановский распад приводит к замещенным дибензциклооктадиенам⁷⁹⁻⁸², например:



Из гидроокисей *p*-аралкил- или *p*-алкилбензиламмония получаются соответствующие [2,2]-парициклофраны⁸³⁻⁸⁵, например,



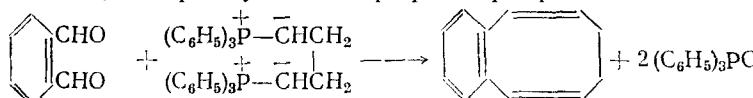
Аналогично получены фурановые^{84, 85} и тиофеновый⁸⁴ аналоги [2,2]-пирациклофана типа:



Механизм рассмотренной циклизации не совсем ясен. Вероятно, она протекает через промежуточные соединения типа о- или *p*-ксилилена⁸⁴⁻⁸⁷. Однако вполне возможно, что механизм реакции включает образование промежуточного циклического комплекса, о чем свидетельствует тот факт, что в получающемся макроцикле заместители всегда стоят у соседних атомов углерода, а структурных изомеров не обнаружено (см., например, ^{81, 83}).

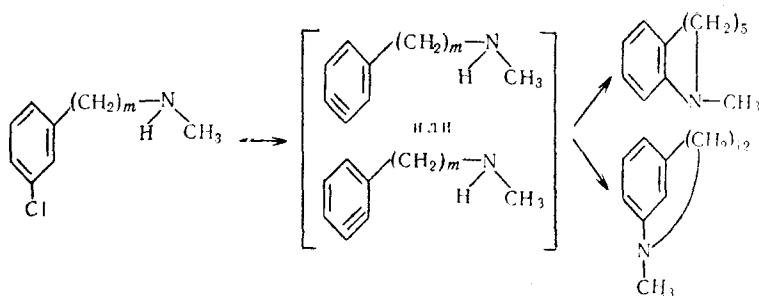
Сравнительно высокие выходы продуктов (в среднем, порядка 30 %), получающиеся по этому методу, не требующему к тому же высокого разбавления, объясняются, по-видимому, эффектом жестких групп.

Циклизация при помощи реакции Виттига. Для синтеза макроциклических соединений использовалась и реакция Виттига, хотя этот метод еще не получил широкого применения при образовании многочленных циклов. Виттиг с сотрудниками описал в 1958 г.⁸⁸ получение бензциклооктатриена взаимодействием фталевого альдегида с илидом, образующимся из 1,4-дигромбутана и трифенилfosфина:



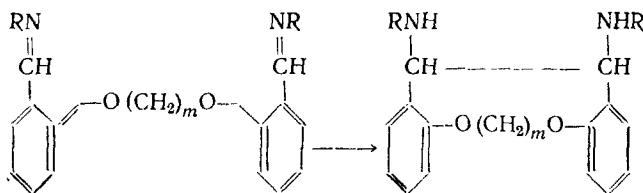
Опубликовано сообщение⁸⁹ о синтезе тетрабензоциклогексадекаоктасена, в котором реакция Виттига использована и для наращивания цепи, и для замыкания макроцикла. Выходы по этому методу получаются порядка 20—35 %.

Циклизация через арины. Из числа новых методов следует отметить еще синтез многочленных гетероциклов, включающих бензольное ядро, по Хисгену с сотрудниками^{90, 91}. Метод этот использует реакции дегидробензола и заключается во взаимодействии в условиях высокого разбавления 3-хлор-1-(N-метиламиноалкил)-бензола с амидом натрия или фениллитием. Реакция обследована пока на двух примерах, показывающих, что, в зависимости от длины алифатической цепи, циклизация направляется в *o*-, *m*- или *p*-положения:



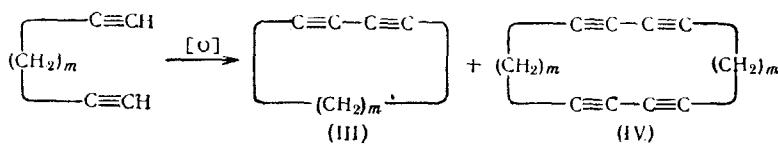
Во втором случае в качестве примеси ($\sim 10\%$ общего количества) получен продукт циклизации в *p*-положение. Выходы по этому методу — порядка 60%.

Циклизация бис-азометинов. Отметим еще один новый способ синтеза макроциклов — циклизацию дианилов действием мелкораздробленного металлического натрия⁹² в эфире или амальгамы алюминия⁹³ в смеси бензола со спиртом в условиях высокого разбавления. Сущность реакции видна из схемы:



Выходы по первому способу не превышают 16%, а по второму колеблются в зависимости от m и R, достигая 40—60% для $m=3—9$ при R = трет.-C₄H₉.

Окислительная конденсация диацетиленов. За последние 6—8 лет большие успехи достигнуты благодаря применению нового метода циклизации, основанного на окислительной конденсации монозамещенных ацетиленов. Давно уже известный метод конденсации ацетиленов под действием солей меди в применении к α , ω -алкадиинам открывает путь к получению макроциклических диацетиленов. В 1956 г. Эглинтон и Галбрайт⁹⁴, исходя из тетрадекадиина-1,13, получили в условиях высокого разбавления циклотетрадекадиин-1,3 (III, $m=10$) с выходом до 40%; одновременно образуется $\sim 10\%$ «димера» (IV, $m=10$):

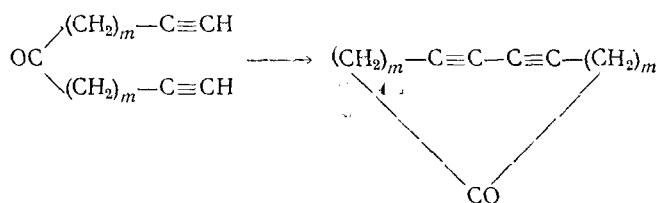


Окисление проводили при помощи ацетата двухвалентной меди в смеси метанола и пиридина. Существенно отметить, что при проведении реакции в меньшем разбавлении выход «мономера» уменьшается, а «димера» — возрастает.

Почти одновременно Зондхеймер с сотрудниками^{95, 96} получили из низших алкадиинов CH≡C—(CH₂)_m—C≡CH при $m = 3, 4, 5$ продукты межмолекулярной циклизации типа IV. Авторы проводили окисление кислородом воздуха в водном спирте при 55° в присутствии однохлористой меди и хлористого аммония без использования техники высокого разбавления. Выходы в этих условиях невелики (2—12%), однако в дальнейшем, используя ацетат меди в пиридине, Зондхеймер, Амиель и Воловский⁹⁷, наряду с «димерами» получили «тримеры», «тетрамеры» и в некоторых случаях «пентамеры» с суммарным выходом до 40%. Эти продукты легко разделяются с помощью хроматографии. Конечно, с чисто preparativной точки зрения работы Зондхеймера и сотрудников не представляют, быть может, особого интереса, однако они открыли путь к получению многочленных сопряженных циклических полиенов, причем некоторые из последних, в соответствии с правилом Хюккеля, должны обладать ароматическим характером^{98—105}.

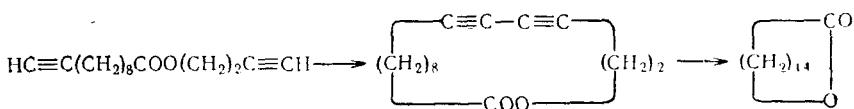
Окислительная конденсация диацетиленов может быть использована не только для получения углеводородов, но и для синтеза функциональных замещенных, а также гетероциклических соединений. Недавно

Бергельсон, Молотковский и Илюхина¹⁰⁶ описали получение циклических диацетиленовых кетонов по схеме:



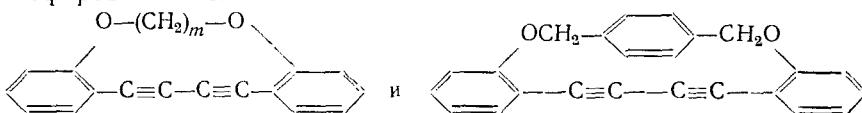
Выход при использовании техники высокого разбавления для $m=6$ и 8 составил $\sim 60\%$. Полученные кетоны при гидрировании дают циклоалканоны, в частности, в случае $m=6$ получается дигидроцибетон.

Рассматриваемый метод неоднократно использовался для получения циклических сложных эфиров^{94, 107-112}, в том числе циклических эфиров дикарбоновых кислот и гликолов^{94, 107, 112}, а также высших лактонов¹⁰⁸⁻¹¹¹. Заметим, что при использовании техники высокого разбавления (растворитель — смесь пиридина с эфиром) выход при циклизации достигает 80%¹⁰⁹, так что окислительная конденсация с последующим гидрированием предложена как метод синтеза экзальтолида¹⁰⁸:



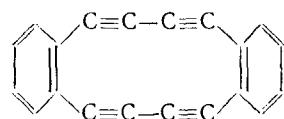
Интересно отметить, что ацетиленовые макроциклические лактоны обладают антибиотической активностью¹¹³.

Окислительная конденсация была использована для синтеза простых эфиров^{114, 115} типа:



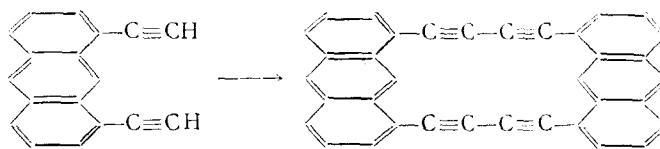
Показана также принципиальная возможность циклизации в процессе окислительной конденсации пептидов, содержащих этинильные группы¹¹⁶.

Большую роль в процессах циклизации ацетиленовых соединений играет тот факт, что ацетиленовая группировка является «жесткой группой»¹⁰⁷. Эффект жестких групп еще более возрастает при наличии в молекуле ароматических ядер. Например, при окислительной конденсации в условиях высокого разбавления *o*-диэтинилбензол образует с выходом 43% сильно напряженную циклическую молекулу¹¹⁷ *



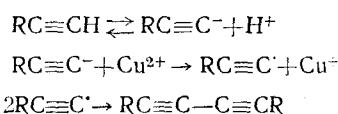
Очень наглядно видно значение жесткости молекулы на примере циклизации 1,8-диэтинилантрацена¹¹⁹:

* Подобного типа продукт образуется и из 9,10-диэтинилфенантрена¹¹⁸. Авторами последней работы высказано предположение, что образование таких напряженных молекул оказывается возможным благодаря возникновению промежуточного медного комплекса, в котором *o*-диэтинильные соединения играют роль лигандов (подробнее о значении комплексообразования в синтезе макроциклов см. при обсуждении метода вспомогательной связи, стр. 1286).



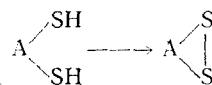
Эта реакция идет с выходом 95% без использования техники высокого разбавления. Такой результат не является неожиданным, так как жесткость исходной молекулы с параллельным расположением этинильных групп резко уменьшает возможность поликонденсации. Другими словами, здесь имеются условия, отвечающие ранее уже рассмотренному принципу Штеттера⁴⁴⁻⁴⁶, согласно которому синтез макроциклического соединения облегчается, если пространственные затруднения мешают образованию продукта линейной поликонденсации*.

Механизм синтеза циклических ацетиленов методом окислительной конденсации специально не изучался, но принимается¹⁰⁷, что он аналогичен механизму, установленному Клебанским с сотрудниками¹²¹ для полимеризации линейных ацетиленов. Этот механизм включает медленную стадию диссоциации ацетиленов по типу кислоты и две быстрые стадии — окисления аниона в радикал и димеризации радикалов:



Образовавшаяся в процессе реакции одновалентная медь окисляетя за счет кислорода воздуха в двухвалентную, так что процесс может идти с катализитическими количествами солей меди. Применительно к α , ω -динам образовавшийся бирадикал $\text{C}\equiv\text{C}—\text{A}—\text{C}\equiv\text{C}$ может стабилизироваться либо внутримолекулярно, либо межмолекулярно с образованием разнообразных циклических и линейных продуктов.

Циклизация дитиолов. Важное использование в последнее время нашел метод синтеза циклических дисульфидов окислением дитиолов по схеме:



Эта реакция в применении к α , ω -димеркаптоалканам систематически изучена Шеберлем и Грефье¹²². Тот же прием используется при синтезе окситоцина и его аналогов: сначала строится полипептидная цепь, а затем проводится циклизация, в процессе которой окисляются меркапто-группы двух остатков цистеина, входящего в цепь, и образуется дисульфидный мостик (см., напр.,¹²).

Мы не будем подробно рассматривать синтез порфиринов, так как этот вопрос очень детально освещен в докладе Вудворда¹³, отдельные примеры мы рассматриваем ниже. Здесь укажем лишь, что в этих синтезах, как и в синтезах азопорфинов и фталоцианинов большое значение имеет эффект жестких групп²³, благодаря которому синтез этих весьма сложных соединений идет со сравнительно высокими выходами без использования техники высокого разбавления. В этой связи отметим еще синтез фурановых аналогов порфиринов¹²³.

Значительное развитие получили в последние годы исследования по синтезу макроциклических пептидов и дипептидов, связанные с до-

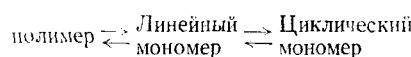
* Изложенному противоречит, на первый взгляд, наблюдение, что 1,8-бис-бутадиинилантрацен образует продукт окислительной конденсации с выходом лишь 17%¹²⁰, однако в этом случае низкий выход макроцикла объясняется малой стабильностью исходного соединения.

казательством строения ряда антибиотиков, в частности грамицидина-С и энниатинов. Этот материал выходит далеко за рамки обсуждаемой в данном обзоре темы и достаточно подробно рассмотрен в монографии⁹ и докладе Шемякина¹²⁴. Здесь уместно будет только отметить, что стадия циклизации в подобных синтезах состоит в образовании амидной связи в условиях высокого разбавления, причем для проведения этой реакции используются обычные методы синтеза пептидов, в частности, наиболее старый и простой из них — взаимодействие хлорангидрида и пептида со свободной амино-группой¹²⁵.

3. ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИЯ

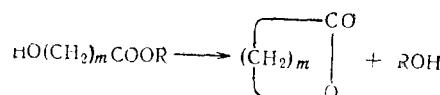
Процессы деструкции высокомолекулярных соединений с образованием макроциклов могут быть обратимыми и необратимыми. Первый случай характерен для гетероциклических соединений с лабильными связями, второй — для алициклических.

Обратимые процессы. Если реакция полимеризации или поликонденсации обратима, то в общем случае имеет место тройное равновесие:



Примером такого рода процесса является полимеризация ϵ -капролактама, когда в равновесии могут находиться капролактам, ϵ -амино-капроновая кислота и полiamид. В случае многочленного циклического мономера (8 членов и более) рассмотренное тройное равновесие практически нацело смещено в сторону полимера (см. ³). Однако, если непрерывно удалять циклический мономер из равновесной смеси, то можно получить его в качестве единственного продукта. Именно таким образом Карозерс и сотрудники получили мономерные и димерные циклические ангидриды высших дикарбоновых кислот¹²⁶, циклические сложные эфиры гликолей и дикарбоновых кислот^{127, 128} и высшие лактоны¹²⁹. Аналогично получены 8-членные салицилиды и им подобные соединения^{130, 131}. Деполимеризация идет при нагревании в вакууме соответствующих полимерных ангидридов и полиэфиров в присутствии веществ, способствующих разрыву С — О-связи (двуухлористое олово, хлористый магний, окись магния и т. п.), при условии непрерывного удаления макроциклического соединения. В патентной литературе имеются указания, что для получения оксалактонов и циклических сложных эфиров дикарбоновых кислот и гликолей в качестве катализаторов наиболее эффективны металлы — магний¹³² и алюминий¹³³.

Впоследствии способ получения лактонов по Карозерсу был усовершенствован. Процесс значительно ускоряется, если деполимеризацию вести в глицерине в присутствии катализатора переэтерификации (алкоголяты^{134, 135} или щелочные соли карбоновых кислот¹³⁶), причем лактон отгоняется с парами глицерина. Колло¹³⁴, который специально предварительно готовил сложный эфир изmonoхлоргидрина глицерина и натриевой соли ω -оксикислоты, предполагал, что образование макроциклического лактона идет по схеме внутримолекулярной переэтерификации*:

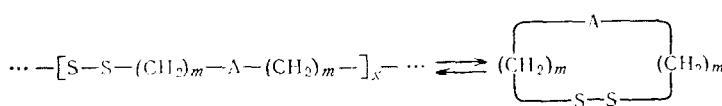


* Методика Колло недавно была использована¹³⁷ для получения 15- и 17-членных тиалактонов типа $\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}$, которые, подобно многочленным кетонам и лактонам, обладают мускусным запахом и сильными фиксирующими свойствами.

Несомненно, такое превращение может иметь место в условиях реакции, но ясно и то, что при этом в смеси непременно будет образовываться полиэфир, т. е. по своему механизму процесс не должен сколько-нибудь существенно отличаться от деполимеризации полиэфиров в условиях, предложенных Карозерсом (см. ²³). Справедливость сказанного подтверждают наблюдения Белова и сотрудников ¹³⁶, которые показали, что нет необходимости готовить сложный эфир типа $\text{HO}(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$ из оксикислоты и глицерина, а можно подвергать заранее приготовленный полиэфир деполимеризации в глицерине, причем выходы, как и по методике Колло, превышают 80%.

Высшие лактоны, обладающие мускусным запахом, представляют значительный интерес для промышленности душистых веществ. В связи с этим важное значение имеют простые и доступные способы получения исходных ω -оксиалкановых кислот. В настоящее время наиболее рационально, по всей вероятности, получение ω -оксикислот и лактонов из них на основе α, α, α , ω -тетрахлоралканов — продуктов теломеризации этилена с четыреххлористым углеродом ¹³⁸.

Сравнительно недавно описан обратимый процесс деполимеризации полимерных дисульфидов ^{139, 140}:



Этот процесс идет в условиях, когда циклический дисульфид удаляется с парами воды, он ускоряется при добавке щелочи.

Интересно отметить, что термическая деполимеризация в вакууме была использована даже для получения макроциклических внутриструктурно-плексных соединений берилля из соответствующих хелатных полимеров ¹⁴¹. Подобные превращения недавно были осуществлены и Коршаком с сотрудниками ¹⁴², но, что весьма существенно, не в вакууме, а в разбавленных растворах. Возможность смещения равновесия между полимером и циклическим мономером в сторону последнего за счет понижения концентрации раствора была подробно обсуждена Стрелихеевым ¹⁴³, который, в частности, показал, что для ϵ -капролактама при концентрациях ниже 40 г/л равновесие практически нацело смещено в сторону семичленного цикла. Работа ¹⁴², насколько нам известно, является первым примером образования макроциклов в такого рода условиях.

Синтез макроциклических кетонов по Ружичке. Примером необратимого процесса деструкции, при котором образуется макроциклическое соединение, является классический синтез макроциклических кетонов по Ружичке ²⁹ пиролизом солей высших дикарбоновых кислот. По мнению Ружички с сотрудниками ¹⁴⁴, образование циклических кетонов обязано присутствию небольших количеств солей в циклической форме. Однако, как показали Штолль и Руве ^{145 *}, результаты пиролиза не зависят от способа приготовления соли: даже если при осаждении соли благодаря низкой концентрации имелись условия, благоприятные для образования циклической формы, последняя вследствие обратимости реакции двойного разложения и гидролиза превратится в термодинамически более устойчивую линейную форму. Образование циклического кетона происходит благодаря сближению некоторых участков цепи

* Работа Штолля и Руве опубликована в 1944 г., однако в обзоре Циглера ²³ не была обсуждена, в связи с чем и рассматривается нами сравнительно подробно. Она особенно важна потому, что показывает несостоятельность обычного взгляда на метод Ружички как на реакцию циклизации.

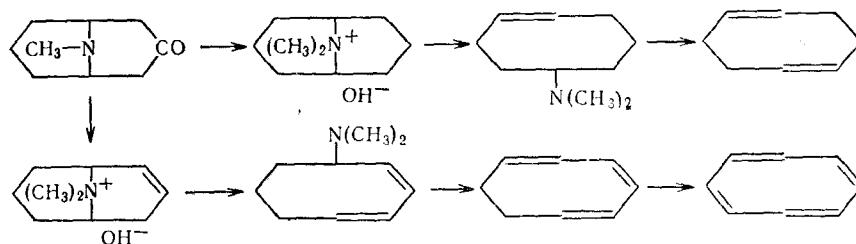
в процессе пиролиза *, основным же продуктом пиролиза является поликетон. Мнение Карозерса и Хилла¹⁴⁷ о том, что при пиролизе солей макроциклические кетоны образуются в результате обратимой деполимеризации поликетонов подобно тому, как это имеет место в случае полиэфиров и полимерных ангидридов, нельзя считать обоснованным. «Образование циклических кетонов происходит не вследствие деполимеризации поликетонов, как думал Карозерс, но благодаря «деполимеризации» солей дикарбоновых кислот в момент их превращения в кетоны»¹⁴⁵.

4. СИНТЕЗЫ СО ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ СВЯЗЬЮ

Две первые группы методов, рассмотренные нами — циклизация и деполимеризация — характеризуются тем, что многочленный цикл образуется непосредственно из линейной молекулы. Специфические особенности такого процесса влекут за собой необходимость проведения реакции в условиях разбавления или при непрерывном удалении макроциклического соединения из равновесной смеси, что, естественно, в известной мере ограничивает практическое применение этих методов. Такого рода ограничений не существует при синтезах со вспомогательной связью, сущность которых состоит в том, что макроцикл образуется непосредственно не из линейной молекулы, а из би- или полициклической системы, при построении которой замыкаются только сравнительно легко образующиеся трех-семичленные, преимущественно пяти- и шестичленные циклы. При разрыве «вспомогательной» связи, ведущем к образованию макроцикла, нередко в месте разрыва возникают заместители, позволяющие проводить дальнейшие превращения. В настоящее время известно значительное число синтезов макроциклических соединений, использующих рассматриваемый принцип. Они могут быть классифицированы по трем группам: а) разрыв одной или нескольких связей в би- или полициклическом соединении, б) синтез макроцикла с промежуточным образованием координационных связей, в) валентная изомеризация.

А. Разрыв одной или нескольких связей в би- или полициклическом соединении

Классические примеры такого рода превращений — вильштеттеровские синтезы циклооктадиена¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ и циклооктатетраена^{151, 152} из содержащегося в коре гранатового дерева алкалоида псевдопельтьерина (N-метилгранатонина):

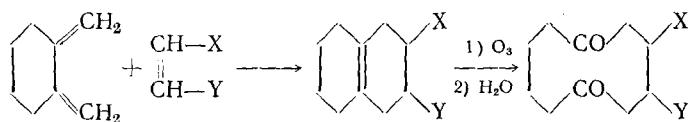


Необычные свойства полученных Вильштеттером углеводородов были причиной того, что в течение примерно 40 лет рассмотренные синтезы считались сомнительными. Только в 1948 г. Коуп и Овербергер¹⁵³

* Результатом такого сближения может быть промежуточное образование циклической соли, однако в свете современных представлений о том, что термическое разложение солей карбоновых кислот проходит через активный циклический комплекс¹⁴⁶, такую стадию нельзя считать необходимой для получения циклического кетона.

повторили синтез циклооктатетраена, а в 1950 г. Циглер и Вильмс¹⁵⁴ — синтез циклооктадиена-1,5 и показали, что Вильштеттер и сотрудники действительно впервые получили указанные соединения. Как американские, так и германские авторы использовали для синтеза не природный, а синтетический псевдопельтьерин, полученный ими с выходом ~50% по методу Робинсона — Шопфа из глутарового диальдегида, метиламина и ацетондикарбоновой кислоты. Из псевдопельтьерина был получен также фенилциклооктатриен¹⁵⁵.

Макроциклические соединения могут быть получены не только из мостиковых, но и из конденсированных систем. Так, предложенный Хюкелем с сотрудниками¹⁵⁶ способ синтеза циклодекандиона-1,6 озонированием $\Delta^{9,10}$ -окталина с последующим гидролизом озонода неоднократно был использован и другими исследователями для получения соединений ряда циклодекана^{157, 158}. В 1957 г. Байлей и Голден¹⁵⁹ получили диеновым синтезом из 1,2-диметиленциклогексана ряд замещенных $\Delta^{9,10}$ -окталинов и при помощи озонирования превратили их в соответствующие производные циклодекана:



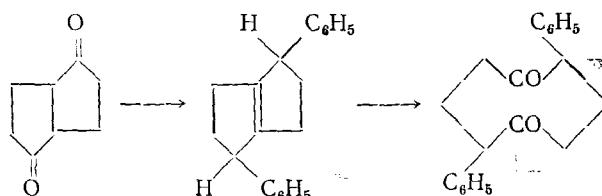
где $X = H$, $Y = NO_2$, $NHCOC_3$, $NHCOC_6H_5$, $COOH$, $X = Y = COOH$. Выходы на стадии озонолиза составляют 40—60%.

Аналогичным путем, исходя из бензциклогептана, Платтнер¹⁶⁰ получил циклоундекандион-1,6:

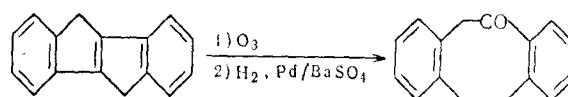


Сесквитерпеновый спирт гвайол дегидратацией с последующим гидрированием был превращен в 4,10-диметил-7-изопропилцикло-[5,2,0]-декен-1(5), из которого озонированием был получен соответствующий триалкилзамещенный циклодекадиен-1,5¹⁶¹.

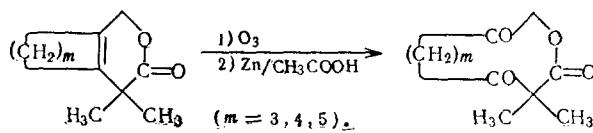
Озонирование использовалось и для получения соединений ряда циклооктана. Вавзонек¹⁶², исходя из бицикло-[3,3,0]-октандиона-2,6, получил 1,5-дифенилциклооктандион-2,6 по схеме:



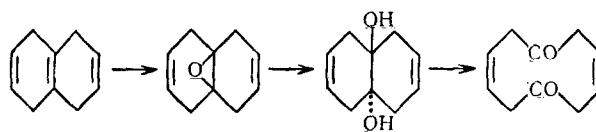
Если озонид не разлагать водой, а подвергнуть гидрированию, можно получить монокетон, как это было показано на примере дibenзциклооктанона¹⁶³:



Озонированием можно получать не только карбоциклические, но и гетероциклические соединения. Недавно появилось сообщение¹⁶⁴ о синтезе дикетолактонов со средней величиной цикла по схеме:



Для расщепления двойной связи $C=C$ кроме озонирования могут быть использованы и другие окислительные методы, что совершенно необходимо, когда исходное соединение содержит несколько кратных связей. Например, Гроб и Шисс¹⁶⁵ окислили изотетралин надбензойной кислотой в соответствующую α -окись; после ее гидролиза окислением образовавшегося гликоля тетраацетатом свинца в метаноле был получен циклодекадиен-1, 6-дион-4,9:

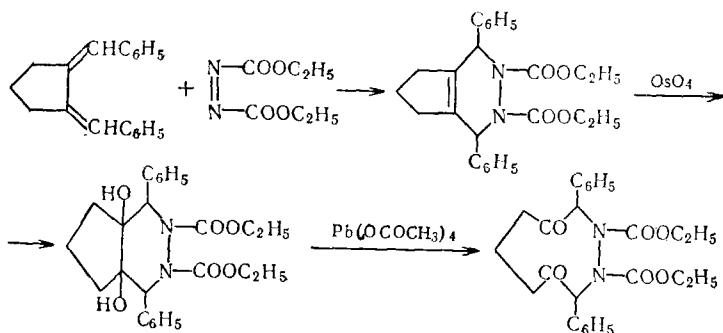


Аналогичная последовательность реакций была использована и для превращения индана в циклононендион-4,8¹⁶⁶. Коуп и Кагам¹⁶⁷ для расщепления $C=C$ -связи в 3,3,7,7-тетракарбетоксицикло-[3,3,0]-окт-не-1(5)



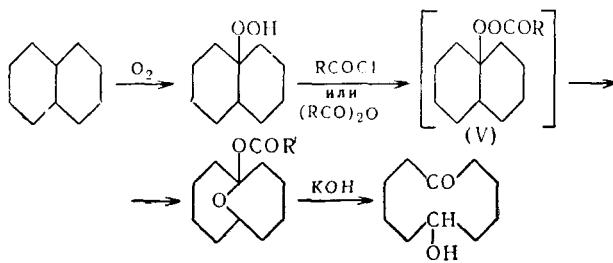
использовали падмуравинную кислоту или тетраокись осмия с последующим действием тетраацетата свинца.

Метод окислительного расщепления двойной связи был использован и для получения многочленного гетероцикла¹⁶⁸:



Выходы на двух стадиях окислительного расщепления порядка 60%.

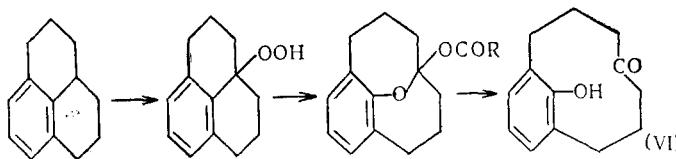
Важная реакция превращения декалина в циклодеканол-6-он-1 была открыта Криге¹⁶⁹⁻¹⁷². Окислением декалина кислородом при 110° получают гидроперекись, которая действием ангидридов или хлорангидридов кислот перегруппировывается в сложный эфир 11-оксабицикло-[4,4,1]-ундеканола-1; последний при щелочном гидролизе дает циклодеканол-6-он-1:



Реакция проходит через стадию образования малоустойчивого сложного эфира гидроперекиси (V), ацетат и бензоат гидроперекиси перегруппировываются при нагревании, *p*-нитробензоат можно выделить лишь при очень быстрой работе, а трихлорацетат выделить вообще не удается¹⁷¹. В двух последних случаях выход эфира 11-оксабицикло-[4,4,1]-ундеканола-1 составляет 68 и 62%, соответственно, считая на гидроперекиси¹⁷². Несмотря на невысокие выходы гидроперекиси (~25%)¹⁷³, этот метод, благодаря доступности исходного вещества и простоте операций, представляет большой интерес и может использоваться как препаративный. Известным упрощением метода Криге является получение ацетата 11-оксабицикло-[4,4,1]-ундеканола-1 в одну стадию¹⁷³ при действии кислорода на смесь декалина с уксусным ангидрилом, однако выход сложного эфира составляет при этом всего 15%, считая на превращенный декалин. Перегруппировку гидроперекиси в циклодеканол-6-он-1 можно проводить простым ее нагреванием в третибутиловом спирте в присутствии серной кислоты¹⁷³, выход 25%.

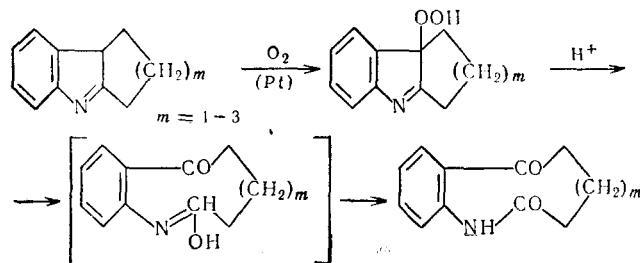
Аналогично декалину ведет себя гидриндан¹⁷⁴: гидроперекись, которую он образует, превращается при действии *p*-нитробензоилхлорида в эфир 10-оксабицикло-[4,3,1]-деканола-1 (выход 58%); при гидролизе сложного эфира с выходом 74% получается циклононанол-5-он-1.

Рассмотренный процесс приложим и к более сложным три- и тетрагидроциклическим системам¹⁷⁵⁻¹⁷⁷, например к гексагидрофеналину¹⁷⁵:



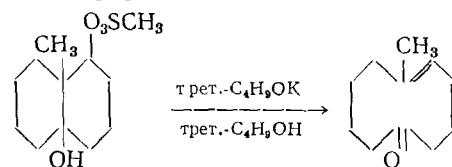
Бициклические продукты типа (VI) не образуются, если алифатическая цепочка, связывающая *m*-положения бензольного кольца, содержит менее 7 атомов углерода^{177, 178}.

Метод расщепления С—С-связи через гидроперекись был применен также к тетрагидрокарбазолу и его циклическим гомологам¹⁷⁹:



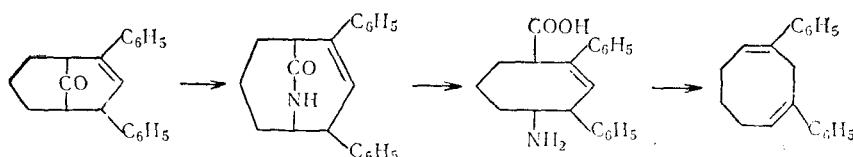
Для превращения бициклической системы декалина в моноциклическую использована и так называемая реакция «фрагментации», иду-

щая при действии трет.-бутилата калия в трет.-бутиловом спирте на монометансульфокислые эфиры 1,3-диолов¹⁸⁰.

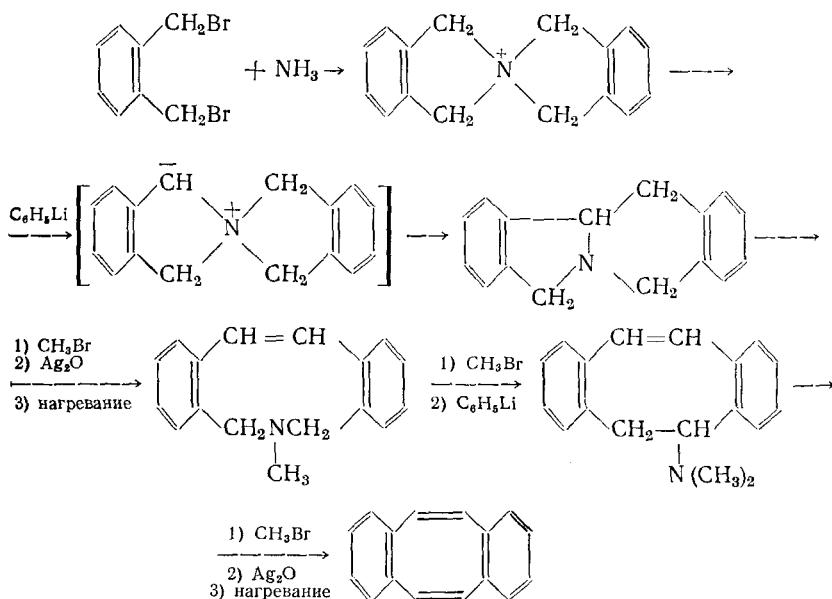


Эта же реакция нашла применение и в синтезе кариофилена и изокариофилена¹⁸¹ для превращения конденсированных 6- и 5-членных циклов в 9-членный цикл.

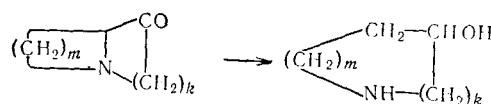
Разрыв вспомогательной связи может быть осуществлен в подобных случаях и такой реакцией, как перегруппировка Бекмана^{182, 183}:



Виттигом с сотрудниками^{184, 185} были осуществлены синтезы 8- и 12-членных систем, конденсированных с бензольными ядрами. Синтез основан на последовательном применении перегруппировки Стивенса и гофмановского расщепления, как это видно на схеме:

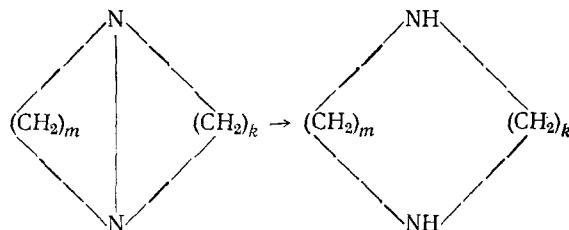


В ряде случаев для синтеза многочленных гетероциклов используется восстановительное расщепление C—N- или N—N-связи. В работах Леонарда с сотрудниками^{186—189} неоднократно применялось электровосстановление би- и трициклических аминокетонов, например, по схеме:



Исходные аминокетоны $m=3,4$ и $k=2-5$ получались конденсацией по Диикману.

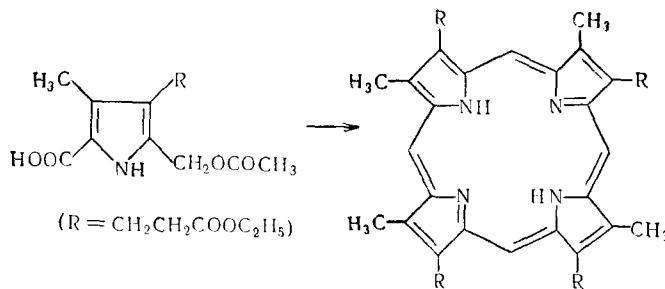
Штеттер и Шпангенбергер¹⁹⁰ описали на нескольких примерах расщепление N—N-связи в бициклических гидразинах при действии никеля Ренея:



где $m = k = 3$; $m = k = 4$; $m = 3$, $k = 4$.

Б. Синтезы с промежуточным образованием координационных связей

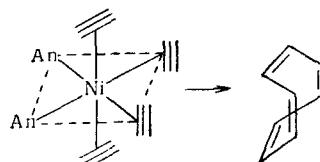
Роль вспомогательных связей могут играть не только ковалентные, но и координационные связи. Неоднократно указывалось (см., в частности,²³), что при синтезах порфиринов и фталоцианинов присутствие солей металлов может способствовать образованию макроцикла благодаря комплексообразованию. Например, синтез копропорфирина III по приведенной схеме¹⁹¹ идет с выходом 29%:



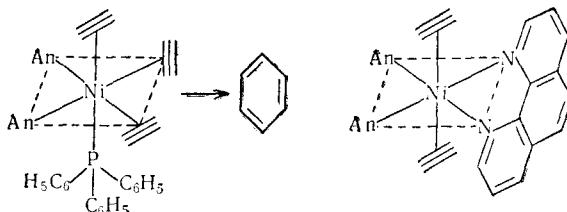
При проведении этой циклизации в присутствии хлористого кобальта выход повышается до 52%; при этом, естественно, образуется кобальтовый комплекс порфирина, молекула которого состоит из конденсированных 5- и 6-членных циклов. Переход от него к свободному от металла порфирину не представляет затруднений. Подобного рода синтезы макроциклических лигандов, проходящие через стадию полициклического хелатного соединения, обобщены в недавно опубликованном обзоре Буша¹⁹². Ниже обсуждаются практические важные методы получения непредельных углеводородов с 8-, 10- и 12-членными циклами, идущие с промежуточным образованием координационных связей.

Координация четырех молекул ацетилена вокруг атома никеля наблюдается в синтезе циклооктатетраена по Реппе¹⁹². Катализаторами синтеза Реппе могут служить лишь такие соединения двухвалентного никеля, в которых катион не оченьочно связывается с лигандами, так что последние могут замещаться ацетиленом, несмотря на то, что он является слабым лигандом. В качестве катализаторов используются цианистый никель¹⁹³ и различные хелатные комплексы двухвалентного никеля (с ацетилацетоном¹⁹⁴, ацетоуксусным эфиром¹⁹⁴, салициловым альдегидом¹⁹⁴, салицилальдимином^{194, 195} и N-алкилсалицил-альдиминами¹⁹⁵). Предполагается¹⁹⁵, что в переходном состоянии лиганды расположены по вершинам октаэдра, в центре которого стоит катион

никеля, причем две вершины заняты анионами, а в четырех других находятся молекулы ацетилена, связанные в виде π -комплекса.



Благодаря образованию π -комплекса облегчается переход sp -гибридизации (молекула ацетилена) в sp^2 -гибридизацию (циклооктатетраен) ¹⁹⁵. Добавка органических оснований, которые способны занять место ацетилена в переходном комплексе, снижает выход циклооктатетраена ¹⁹⁶. В частности, в присутствии трифенилфосфина циклооктатетраен вообще не образуется ¹⁹⁶. Как было выяснено ¹⁹⁵, в таких условиях идет тримеризация ацетилена с образованием бензола. Это объясняется ¹⁹⁵ тем, что одна вершина октаэдра занята молекулой $P(C_6H_5)_3$ и ацетилен координируется на трех вершинах, оставшихся свободными. Существенно отметить, что в присутствии фенантролина, занимающего два координационных места, никакой реакции между молекулами ацетилена не происходит ¹⁹⁵.



Существует и другая точка зрения ¹⁹⁷, согласно которой образование циклооктатетраена может идти через комплекс нестойкого в свободном состоянии циклобутадиена с солью никеля. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что превращение никелевого комплекса циклобутадиена ¹⁹⁸ и тетраметилциклобутадиена ¹⁹⁹, соответственно, в циклооктатетраен и октаметилциклооктатетраен принципиально возможно. Однако вопрос о том, действительно ли процесс синтеза циклооктатетраена проходит через стадию циклобутадиена, остается открытым, так как выход циклооктатетраена из ацетилена несравненно выше, и реакция идет в более мягких условиях, чем в случае синтеза через комплексы циклобутадиена. Заметим кстати, что приведенные две точки зрения не исключают друг друга, так как в переходном состоянии, изображенном выше, две молекулы ацетилена расположены очень удобно для образования циклобутадиена, причем, если таковой образуется, он окажется сразу в виде комплекса с никелем.

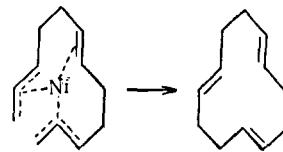
В любом случае, как можно видеть из изложенного, получение циклооктатетраена и ацетилена является синтезом с вспомогательной связью. Аналогично из замещенных ацетиленов могут быть получены соответствующие замещенные циклооктатетраены ²⁰⁰⁻²⁰².

Кроме соединений двухвалентного никеля в качестве катализаторов тетрамеризации ацетиленов могут быть использованы комплексы нульвалентного никеля ^{202, 203}. Синтез циклооктатетраена по Реппе идет с высоким выходом (более 70%) ¹⁹⁴, и в настоящее время циклооктатетраен является основным источником получения 8-членных карбоциклических систем.

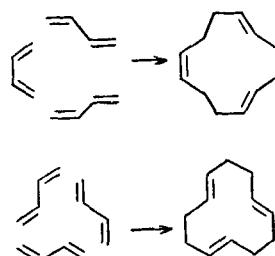
Другим важным методом получения 8-членных циклов является циклодимеризация бутадиена в циклооктадиен-1,5 при помощи нульвалентного никеля, стабилизированного в виде комплекса типа $(R_3P)_2Ni(CO)_2$.

где R — фенил-²⁰⁴, фенокси-^{204, 205}, метокси-группы ^{204, 205}, либо в виде соединений общей формулы $[(C_6H_5)_3X]_4Ni$, где X = P, As, Sb²⁰⁶. Циклодимеризации в этих условиях могут быть подвергнуты также изопрен^{207, 208} и пиперилен²⁰⁷.

Наряду с циклодимеризацией в большей или меньшей степени идет циклопримеризация, которая при использовании π -комплексов нульвалентного никеля с олефинами^{206, 209} становится основным процессом, причем бутадиен с высокими выходами превращается в циклодекатриен-1,5,9. Эта реакция, подобно тетramerизации ацетилена, идет через π -комплекс бутадиена с никелем. Выделен²¹⁰ промежуточный продукт — π -комплекс никеля с линейным тримером бутадиена, который в дальнейшем при действии избытка бутадиена или другого вещества, связывающего Ni^0 в комплекс (например, CO), превращается в *транс-транс-транс*-циклодекатриен-1,5,9



Подобный же механизм²¹¹ предполагается и для синтеза циклодекатриена-1,5,9 под действием смешанных алюминийорганических катализаторов, подобных предложенному Циглером для полимеризации олефинов. Первым этапом этого синтеза является образование π -комплекса из трех молекул бутадиена и переходного металла (Cr или Ti); в этом комплексе образуются три новые C—C-связи, после чего циклодекатриен отделяется от атома металла, который может затем вступить в новый цикл превращений. Для тримеризации бутадиена используются алюминий-титановые (смеси четыреххлористого или треххлористого титана с алкилалюминийхлоридами) или алюминий-хромовые катализаторы (смеси хлористого хрома или хлористого хромила с триалкилалюминием или диалкилалюминийгидридом). Низкотемпературная (40°) тримеризация бутадиена при нормальном давлении дает в первом случае с выходом ~90% *транс-транс-цис*-циклодекатриен-1,5,9^{212, 213}. Во втором случае с общим выходом 90% образуется смесь, состоящая на 60% из *транс-транс-транс*-циклодекатриена-1,5,9 и на 40% из *транс-транс-цис*-изомера^{212, 213}:

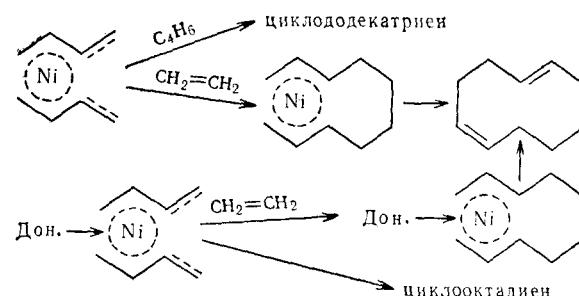


Циклопримеризации могут быть подвергнуты и другие 1,3-диены, в частности, изопрен, пиперилен, 2,4-диметилпентадиен-1,3^{213–215}.

В настоящее время циклодекатриены являются основными исходными веществами для получения различных 12-членных карбоциклических соединений и продуктов их превращений. Особый интерес представляет получение на основе циклодекатриенов 1,10-декандикарбоновой кислоты, ω -аминолауриновой кислоты и ее лактама — исходных веществ для синтеза ценных полiamидов^{212, 213}. Получению этих веществ посвящен ряд сообщений и патентов (см., например, ^{216–223}).

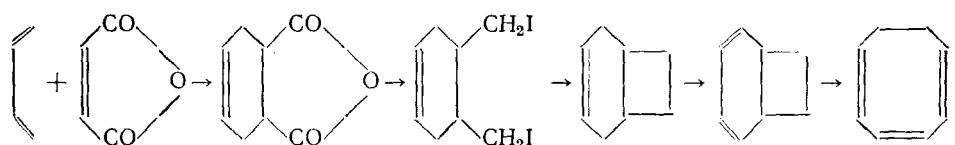
Недавно появилось сообщение²²⁴ о том, что при помощи нульвалентного никеля из бутадиена и этилена можно с высоким выходом (до 80%) получить *транс*-*цис*-циклогекадиен-1,5.

Предполагается, что образование 8-, 10- и 12-членных циклоолефинов идет по сходному механизму²²⁴. При взаимодействии бутадиена с никелем первоначально образуется нестойкий комплекс, содержащий две молекулы бутадиена на один атом никеля. При действии на этот комплекс избытка бутадиена образуется (через комплекс состава бутадиен: никель = 3 : 1) циклододекатриен, если же в реакционной смеси присутствует этилен, то он связывается с первоначальным комплексом предпочтительнее бутадиена (возможно, здесь играют роль пространственные факторы) и образуется циклогекадиен. При использовании в качестве катализатора прочных комплексов Ni^0 с донорами электронов (например, соединениями фосфора) комплекс состава бутадиен: никель = 3 : 1 вообще не может образоваться, и с выходами до 95% получается циклооктадиен-1,5; в присутствии этилена наряду с циклооктадиеном может получаться циклогекадиен (подробнее см.²²⁴, ср. также с рассмотренным выше механизмом циклотетрамеризации ацетилена).



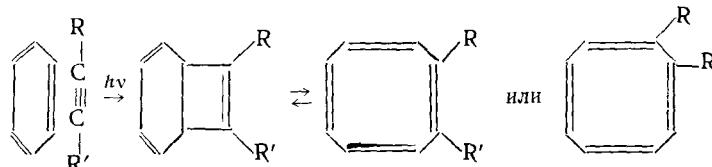
В. Валентная изомеризация циклических систем

В этом разделе рассматриваются некоторые методы, использующие изомеризацию соединений с обычными циклами в макроциклические, причем в зависимости от величины цикла равновесие может быть сдвинуто в ту или другую сторону. К числу подобных превращений относятся ныне довольно многочисленные примеры получения ненасыщенных 8-членных систем из соответствующих моно- и бициклических соединений при помощи так называемой перегруппировки Коупа. Первая известная нам работа, в которой сознательно был использован рассматриваемый прием, была проведена Альдером и Дортманом²²⁵, которые, исходя из бутадиена и малеинового ангидрида, синтезировали циклооктатриен-1,3,5 через бицикло-[4,2,0]-октадиен-2,4



Последняя стадия синтеза была основана на работе Коупа с сотрудниками²²⁶, установивших, что между бицикло-[4,2,0]-октадиеном-2,4 и циклооктатриеном-1,3,5 при 80—100° устанавливается подвижное равновесие с преобладанием моноциклической структуры (85%). На таком же превращении основано получение диметилового эфира циклооктатриен-дикарбоновой кислоты из продуктов диенового синтеза циклобутенди-карбонового-1,2 эфира с бутадиеном^{227, 228} и 1,4-дихлорбутадиеном²²⁸.

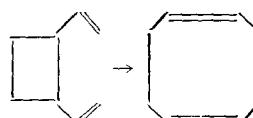
На известной изомерии циклооктатетраена и бицикло-[4,2,0]-октатриена-2,4,7^{193, 229} основано получение замещенных циклооктатетраенов из фотоааддуктов бензола и соответствующих ацетиленов^{230, 231}:



где $R=R'=COOCH_3$; $R=COOCH_3$, $R'=H$; $R=C_6H_5$, $R'=H$; $R=R'=H$.

Из соответствующей тетрациклической системы может быть получен 1,2,3,4-дibenзоциклооктатетраен²³².

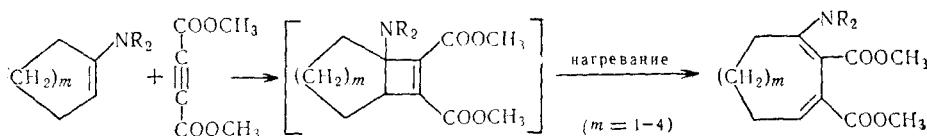
В сходные превращения вступают моноциклические *cis*-1,2-дивинилцикlobутан и -циклогептан. В первом случае образуется циклооктадиен-1,5^{233, 234}:



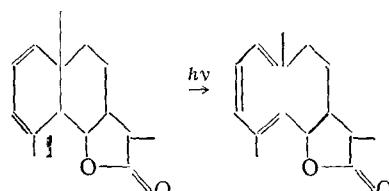
Фогель высказал предположение²³⁵, что соответствующие циклооктадиены-1,5, образующиеся наряду с нормальными продуктами диенового синтеза, при термической димеризации бутадиена¹⁵⁴ (см. также²³⁶), хлоропрена^{237, 238} и 2,3-дихлорбутадиена²³⁸ (в последнем случае в качестве единственного продукта димеризации) получаются через дивинилцикlobутан и его хлорзамещенные. Такое предположение о механизме димеризации можно, вероятно, распространить на изопрен и пиперилен, из продуктов термической димеризации которых Назаровым и сотрудниками^{239, 240} выделены соответствующие диметилциклооктадиены. В этой связи укажем, что 1,5- и 1,6-диметилциклооктадиены-1,5 найдены недавно в продуктах термической изомеризации 4-членных димеров изопрена^{241, 242}.

Интересно отметить, что в случае 1,2-дивинилцикlopентана²⁴³ и 1,2-дивинилциклогексана²⁴⁴ равновесие сдвинуто в сторону продуктов с обычными циклами, так что аналогичный метод нельзя использовать для получения соединений с 9- и 10-членными циклами.

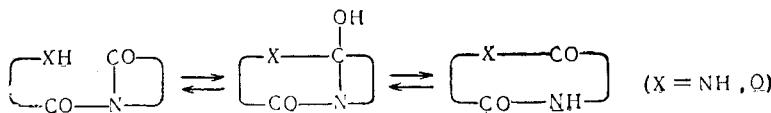
Валентная изомеризация использована в синтезе замещенных циклоалкадиенов-1,3 через енамины²⁴⁵:



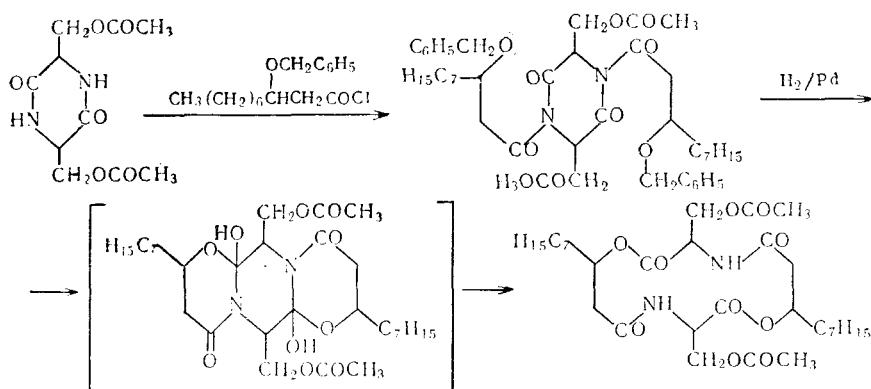
В недавно описанном синтезе дигидрокостунолида²⁴⁶ в качестве промежуточной стадии применено фотолитическое превращение системы циклогексадиена-1,3 в гексатриеновую:



К группе методов валентной изомеризации можно, как нам кажется, отнести открытый Шемякиным с сотрудниками²⁴⁷⁻²⁴⁹ новый метод синтеза циклических пептидов и депептидов, названный авторами реакцией аминоацильного и, соответственно, оксиацильного включения в пептидные системы. Метод основан на равновесии между ω -амино (или окси)-ациллактамами, циклолами и циклопептидами (депептидами):

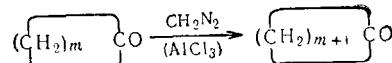


Положение равновесия зависит от величины цикла²⁴⁹. В частности, циклодепептиды образуются, начиная с 11-членного цикла, в 10-членных циклах в тех случаях, когда их удается получить, заметно трансаннулярное взаимодействие CO- и NH-групп; 9-членные же циклы вообще не удается получить — в этих случаях устойчивой формой является циклол либо его равновесная смесь с ω -оксиациллактамом. Серьезным успехом рассматриваемого метода явился синтез антибиотика серратамолида. Этот синтез интересен еще и потому, что это, по-видимому, первый пример получения при помощи «вспомогательной связи» соединения с большим (а не средним, как обычно) циклом:



5. РАСШИРЕНИЕ И СУЖЕНИЕ ЦИКЛОВ

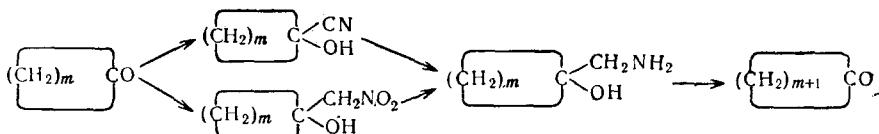
Процессы расширения циклов могут приводить либо к высшему циклическому гомологу, либо к соединению другого класса. Примерами превращений первого типа являются реакции циклических кетонов с диазометаном, второго — изомеризация циклов по Демьянову и бекмановская перегруппировка циклических кетонов. Реакция циклических кетонов с диазометаном обычно идет с невысоким выходом и дает смеси циклических гомологов. Поэтому она мало применялась для preparативных целей (см.²³). Однако в последние годы Мюллер с сотрудниками²⁵⁰⁻²⁵² нашли, что в присутствии катализаторов реакции Фриделя — Крафтса реакция идет с высокими выходами (до 80%) и образуется главным образом один продукт — кетон, содержащий на одну CH₂-группу в цикле больше исходного:



Эта реакция проверена на синтезах кетонов от циклогептанона до циклопентадеканона. При действии диазоэтана^{252, 253} и диазопропана²⁵² получаются, соответственно, α -метил и α -этилциклоалканы, причем выходы не ниже, а в случае диазоэтана даже выше, чем с диазометаном.

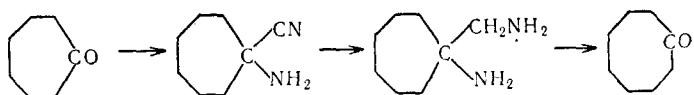
Перегруппировка Демьянова неоднократно использовалась для получения макроциклических спиртов и кетонов. Еще в 1907 г. Валлах превратил аминометилциклогептан в циклооктанол²⁵⁴. В 1926 г. Ружичка и Бруггер²⁵⁵ получили аналогичным путем циклононанол.

Если подвергать дезаминированию 1-аминометилциклоалканолы-1, то в результате получаются кетоны²⁵⁶. Поскольку оксиамины нужного типа легко получаются из кетонов, этот способ позволяет переходить от низшего кетона к высшему. Для осуществления такого превращения из кетона получают циангидрин, который при восстановлении водородом над окисью платины^{257, 258} или при помощи алюмогидрида лития^{216, 259} дает аминоспирт. Другой путь получения 1-аминометилциклоалканолов-1 состоит в конденсации кетона с нитрометаном и последующем электролитическом восстановлении нитрометилциклоалканола²⁶⁰:

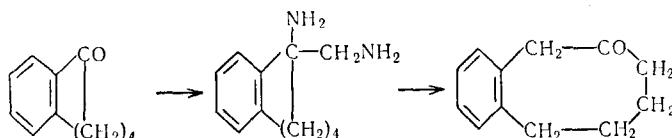


Дезаминированием соответствующих аминоспиртов получены циклооктанон^{259, 261, 262}, циклононанон^{257, 261, 262}, циклодеканон²¹⁶.

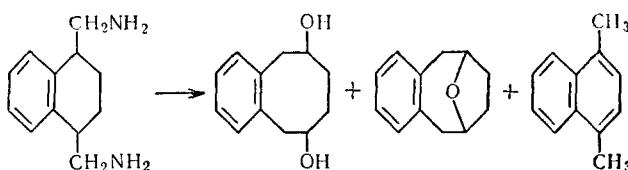
Кетоны могут быть получены также при дезаминировании 1-амино-1-аминометилцикланов²⁶³, которые легко синтезировать из кетонов. Например:



Реакция была использована и в ряду бензцикланонов²⁶⁴:



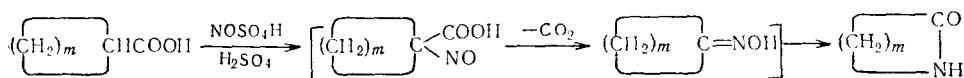
Перегруппировка Демьянова идет и в случае бис-аминометилзамещенного бензциклогексана²⁶⁵, однако реакция осложняется побочными процессами:



Некоторые методы расширения цикла специфичны для образования гетероциклических соединений. Так, важным методом расширения

цикла, позволяющим переходить от алициклических соединений к гетероциклическим, является бекмановская перегруппировка оксимов циклоалканонов^{266, 267}. Бекмановскую перегруппировку использовали также в ряду бензциклоанонов^{48, 268} и тиофеноциклоанонов²⁶⁹.

В последнее время получил развитие способ получения лактамов действием нитрозилсульфата на циклоалканкарбоновые кислоты:

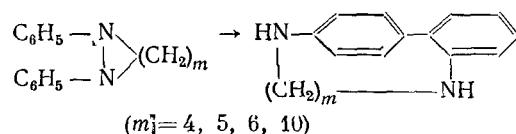


Таким путем, в частности, из циклооктанкарбоновой кислоты получен η -каприлолактам²⁷⁰, а из циклододекан- и циклоундеканкарбоновой кислот — лактамы ω -аминолауриновой и ω -аминоундекановой кислот, соответственно²⁷¹.

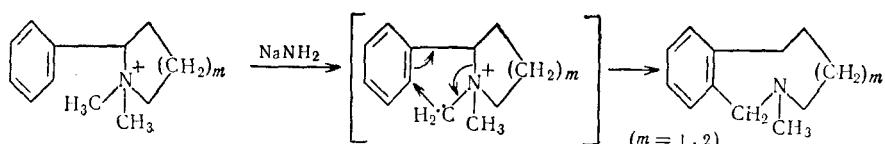
Для получения макроциклических лактамов используют и перегруппировку Шмидта²⁷².

Циклические кетоны могут быть превращены в многочисленные лактоны окислением кислотой Каро²⁷³ или надбензойной кислотой²⁷⁴.

Отметим еще работы по бензидиновой перегруппировке N,N-полиметиленгидразобензолов^{275, 276}:



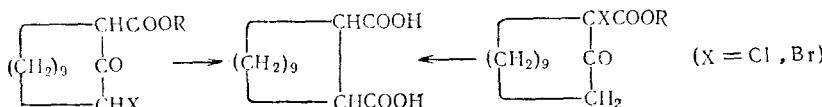
Для построения многочисленного гетероцикла может быть использована и перегруппировка Соммле^{277, 278}:



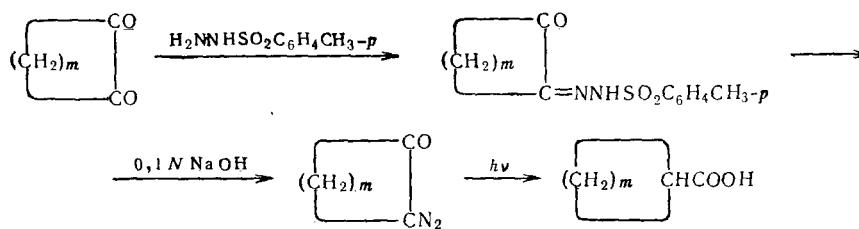
В некоторых случаях представляют практический интерес методы сужения цикла. Как мы уже отмечали, в последнее время стали доступны соединения с 12-членным циклом. В связи с этим появились работы^{279, 280}, посвященные превращению α -бромциклоодеканона в циклоундеканкарбоновую кислоту перегруппировкой Фаворского:



Аналогично эфиры 1- и 3-галоид-2-оксоциклоодеканкарбоновой кислоты превращаются в циклоундекандикарбоновую-1,2 кислоту (образуется в виде смеси *d,l*- и мезо-формы)²⁸¹:



Отметим еще сужение кольца у циклических диазокетонов²⁸² (перегруппировка Вольфа). Диазокетоны получаются из 1,2-дикетонов, которые образуются при окислении ацилоинов. Эти превращения иллюстрируются схемой:



Данная реакция использована и в ряду паракиклофанов²⁸³.

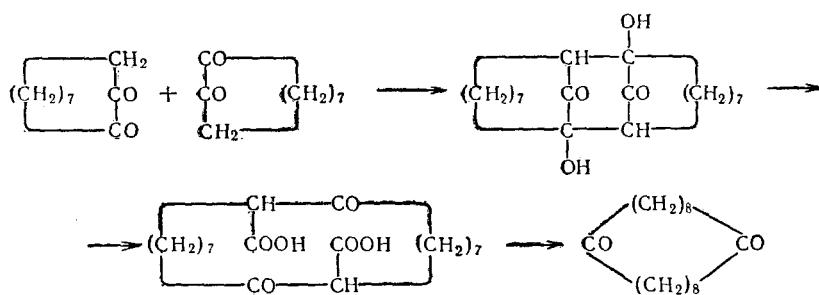
В некоторых случаях может оказаться полезным идущее с высокими выходами превращение многочленных циклических бис-азосоединений в тетрафенилциклоалканы^{284, 285}.

6. КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ

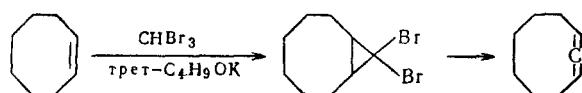
В этом разделе рассматриваются методы, которые, если придерживаться строго формальной точки зрения, не подходят ни к одной из четырех перечисленных групп. Однако их можно представить как сочетание двух методов, например, метода вспомогательной связи с методом циклизации или методом расширения цикла. Во всех случаях, которые будут рассмотрены ниже, синтез проходит через стадию би- или поликликлического соединения, но в отличие от метода вспомогательной связи эти промежуточные соединения уже включают в качестве структурного элемента макроцикл, полученный либо циклизацией, либо по методу вспомогательной связи, либо расширением цикла.

Так, Леонард и сотрудники^{187, 188} в числе би- и трициклических аминокетонов получали при реакции Дикмана и такие, которые включали 8-членный цикл; при электровосстановлении они превращались в 12-членные циклические аминоспирты.

Рафаэль и Скотт²⁸⁶ при самоконденсации циклодекандиона-1,2 в присутствии метилата натрия получили трициклическое соединение, которое путем окисления и декарбоксилирования было превращено в циклооктадекандион-1,10:

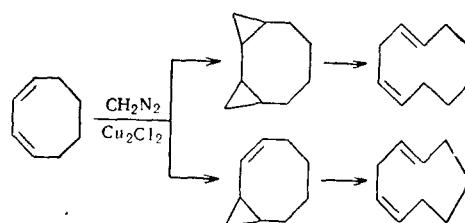


Высшие циклоолефины при действии дигромкарбена превращаются в бициклические системы, которые действием метиллития²⁸⁷ или металлического магния²⁸⁸ превращаются в циклические аллены, содержащие на один углеродный атом больше, чем в исходном олефине, например:

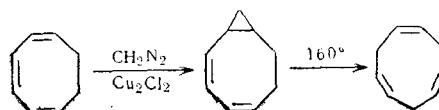


Циклические диолефины с изолированными двойными связями реагируют в зависимости от величины цикла по одной или по двум двойным связям²⁸⁷.

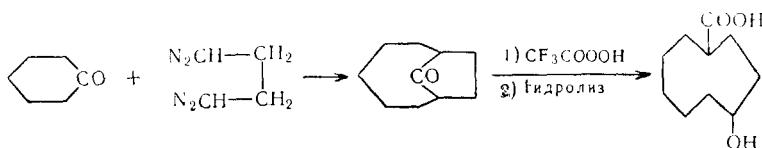
При действии на циклические диены диазометана в присутствии однохлористой меди образуются соответствующие ди- и трициклические конденсированные системы, которые при 310—345° перегруппировываются в моноциклические диены, например²⁸⁹:



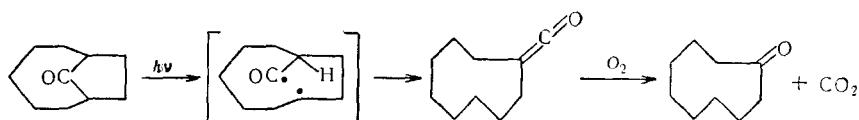
Сходным образом идет реакция в случае циклических триенов²⁹⁰:



Отметим еще интересный в теоретическом отношении путь синтеза соединений со средней величиной цикла, основанный на сочетании расширения цикла с методом вспомогательной связи^{291, 292}. При взаимодействии циклогексанона и циклопентанона с 1,4-диазобутаном образуются мостиковые кетоны, которые превращаются затем в 9- и 8-членные моноциклические соединения, например:

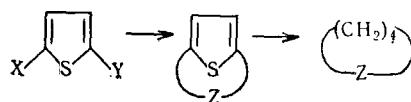


Весьма интересным путем перехода от мостикового кетона к моноциклическому является фотолиз с последующим действием кислорода по схеме²⁹³:



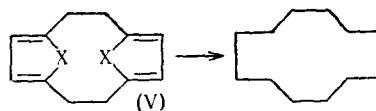
К числу комбинированных методов относится и разработанный Гольдфарбом с сотрудниками^{294—307} новый метод синтеза макроциклических соединений, основанный на использовании восстановительной десульфуризации производных тиофена действием никеля Ренея. Сущность его состоит в циклизации длинноцепного бифункционального со-

единения ряда тиофена с образованием би- или полициклического соединения, включающего ядра тиофена, и в последующем элиминировании серы при помощи никеля Ренея, в результате чего образуется алициклическое соединение *:



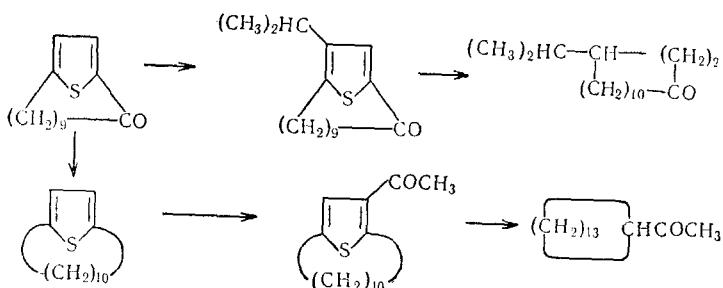
Важной особенностью рассматриваемого метода является то, что тиофен используется не только для построения скелета с наращиванием цепи на 4 атома углерода, но и в качестве «жесткой группы», облегающей циклизацию. Кроме того, высокая реакционная способность тиофенового ядра может быть использована для введения заместителей **, а также для осуществления самого процесса циклизации.

* Отвлекаясь от конкретных способов осуществления нужных превращений, легко представить себе использование для получения высших циклоалифатических соединений различных би- или полициклических систем, включающих не тиофеновые ядра, а другие гетероциклы, например фуран. Однако, насколько нам известно, в настоящее время не существует более удобных для препаративных целей методов раскрытия гетероцикла, чем восстановительная десульфуризация тиофеновых соединений (подробнее см. обзоры^{308, 309}). Поясним сказанное примером. Уинберг и сотрудники³⁴ для доказательства строения синтезированного ими трициклического соединения, включающего два ядра фурана (**V**, X=O), превратили его в циклододекан. Это было достигнуто четырехстадийным синтезом: исходное соединение было подвергнуто гидрогенолизу над хромитом меди, продукт проацетилирован, полученная смесь ацетатов пиролизом превращена в смесь циклоолефинов, которая при гидрировании над окисью платины дала искомый циклододекан. Если бы речь шла о препаративном получении алициклического углеводорода из трициклической системы, такой путь вряд ли был бы удобен. В то же время, если исходить из аналогичной трициклической системы, включающей два ядра тиофена (**V**, X=S), превращение в циклододекан можно осуществить действием никеля Ренея за одну операцию.



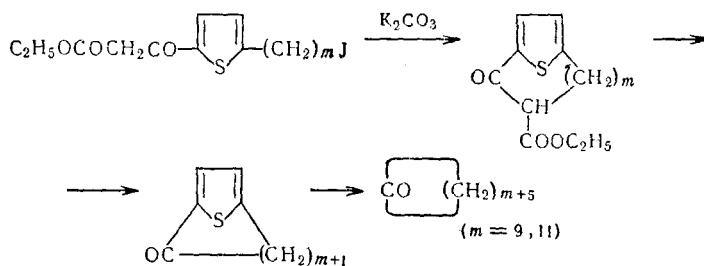
Наряду с указанным возможен иной путь использования тиофена для синтеза макроциклических соединений: получение восстановительной десульфуризацией его производных длинноцепочных алифатических бифункциональных соединений, которые могут быть затем подвергнуты циклизации по одному из известных методов. В частности, из производных тиофена были получены высшие алифатические дикарбоновые и оксикислоты^{310, 311}, синтез которых другими методами затруднен. Этот второй путь, однако, менее специфичен.

** Указанная возможность была реализована на примере получения ацетилцикло-тетрадекана и γ -изопропилициклотетрадеканона по схеме³¹²:



в котором водородный атом тиофенового ядра играет роль второй функциональной группы.

Для циклизации может быть использована реакция ацилирования по Фриделю — Крафтсу^{294—296, 299—301, 305, 306}, внутримолекулярное алкилирование по Хунсдикеру^{297, 298, 304}, а также ацилоиновая конденсация^{294, 303}. Следует, впрочем, отметить, что обычные условия ацилоиновой конденсации (расплавленный натрий в кипящем ксиоле) не пригодны для циклизации эфиров дикарбоновых кислот ряда тиофена²⁹⁴ (см. также³¹³). Успех был достигнут³⁰³ лишь при проведении реакции при 50—60° в смеси ксиола с эфиром в присутствии жидкого сплава К—Na. Тем не менее, применение ацилоиновой конденсации в ряду тиофена связано с рядом серьезных ограничений, которые затрудняют ее препаративное использование для построения бициклических систем, включающих тиофеновое кольцо. Напротив, внутримолекулярное алкилирование позволяет получать с высокими выходами (до 80%) соответствующие бициклические β -кетоэфиры, включающие тиофеновое кольцо, из которых кетонным расщеплением и последующим действием никеля Ренея получены высшие циклоалканоны — экзальтон и дигидроцибетон^{297, 298, 304}:



Внутримолекулярное ацилирование хлорангидридов ω -(тиенил-2)алкановых кислот представляет особый интерес в том отношении, что здесь не требуется построения бифункционального соединения с открытой цепью, так как роль второй функции играет свободное α' -положение тиофенового ядра. Таким образом, синтез исходных соединений существенно упрощается, и ароматическая природа тиофенового ядра может быть использована в полной мере. Циклизация хлорангидри-



дов высших ω -(тиенил-2)-алкановых кислот идет с вполне удовлетворительными выходами (порядка 60%). Из образующихся при этом продуктов — α -циклотиенонов — получены циклотетрадеканон, экзальтон, циклогексадеканон и дигидроцибетон:

Внутримолекулярное ацилирование проводится с использованием техники высокого разбавления в хлороформе, причем в качестве конденсирующего агента применен эфират хлористого алюминия (подробнее см.^{306, 314}). При изучении внутримолекулярного ацилирования хлорангидридов ω -(тиенил-2)-алкановых кислот был обнаружен определенный эффект гетерогенности среды на направление процесса, напоминающий влияние величины поверхности металлического натрия в случае ацилоиновой конденсации. Как оказалось³⁰⁶, выходы α -циклотиенона увеличиваются не только с ростом концентрации конденсирующего агента, что вполне понятно, но также и при умеренных концентрациях в присутствии твердого адсорбента, в качестве которого использованы окись алюминия, силикагель или продукт неполного

гидролиза эфирата хлористого алюминия. Можно полагать, что этот эффект обусловлен адсорбцией циклизующихся молекул и имеет общее значение для реакций циклизации различных типов.

* * *

В настоящее время благодаря развитию синтетических методов самые разнообразные макроциклические соединения могут быть получены с достаточно высокими выходами. Однако получение макроциклических соединений вследствие специфических особенностей и ограничений, присущих практически любому методу их синтеза, остается довольно сложным. Определить сравнительную ценность того или иного метода довольно затруднительно, особенно, если учесть бурное развитие рассматриваемой области. Тем не менее, можно думать, что в ближайшие годы все большее развитие и применение будут получать методы синтеза макроциклических соединений «со вспомогательной связью». Сейчас эти методы широко используются для синтезов соединений со средним размером цикла, главным образом, 8-, 10- и 12-членных алициклических соединений, т. е. именно той группы макроциклов, которая хуже всего получается методами циклизации. Можно не сомневаться, однако, что при дальнейшем развитии принцип синтеза со вспомогательной связью, исключающий циклизацию с образованием термодинамически невыгодного кольца, будет распространен и на область больших циклов (см.²⁴⁷). В этой связи уместно отметить, что этот принцип лежит, возможно, и в основе биосинтеза природных макроциклических соединений³¹⁵.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. C. Brown, R. S. Fletcher, R. B. Johannessen, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 212 (1951).
2. Я. Л. Гольдфарб, Л. И. Беленький, *Усп. химии*, **26**, 362 (1957).
3. Я. Л. Гольдфарб, Л. И. Беленький, *Там же*, **29**, 470 (1960).
4. J. Sicher, *Progress in stereochemistry*, London, 1962, т. 3, стр. 202—263.
5. E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4433 (1960).
6. H. L. Frisch, E. Wasserman, *Там же*, **83**, 3789 (1961).
7. L. Ružicka, *Helv. Chim. Acta*, **9**, 230, 715, 1008 (1926).
8. M. Kerschbaum, *Ber.*, **60**, 902 (1927).
9. М. М. Шемякин, А. С. Хохлов, М. Н. Колосов, Л. Д. Бергельсон, В. К. Антонов, *Химия антибиотиков*, 3 изд., Изд. АН СССР, М., 1961, стр. 601—672, 1057—1172.
10. A. R. Battersby, H. F. Hodson, *Quart. Revs.*, **14**, 77 (1960).
11. R. Adams, M. Gianturco, *Angew. Chem.*, **69**, 5 (1957).
12. V. du Vigneaud, C. Ressler, J. W. Swan, C. W. Roberts, P. G. Katsiayannis, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3115 (1954).
13. R. B. Woodward, *Angew. Chem.*, **72**, 651 (1960).
14. T. G. Halsall, D. W. Theobald, *Quart. Revs.*, **16**, 101 (1962).
15. A. Lüttringhaus, L. Kerp, H. Preugschas, *Arzneimittel-Forschung*, **7**, 222 (1957).
16. K. Stach, W. Winter, *Там же*, **12**, 194 (1962).
17. R. A. Maxwell, R. P. Mull, A. J. Pritcher, *Experientia*, **25**, 267 (1959).
18. F. Reicheneder, K. Dury, A. Amann, *Пат. ФРГ 1060385; РЖХим.*, **1961**, 17Л1292.
19. E. Tietze, S. Petersen, *Пат. ФРГ, 1082268; РЖХим.*, **1962**, 4Л294
20. J. Stryckers, H. Braeckmans, *Meded. Landbouwhogeschoolen opzoekking sstav. staat. Gent*, **25**, 1434 (1960); *РЖХим.*, **1962**, 2Л1378.
21. A. Fischer, G. Scheuerer, O. Schlichting, H. Stummeyer, *Пат. ФРГ 1055288; C. A.*, **55**, 6773g (1961).
22. W. O. Jones, *Англ. пат.* 744389; *C. A.*, **50**, 16855 (1956).
23. K. Ziegler, *Houben-Weyl «Methoden der organischen Chemie»*, **4/2**, стр. 729—822, *Vierte Aufl.*, Georg Thieme, Stuttgart, 1955.
24. Н. А. Домний, *Уч. записки ЛГУ*, сер. хим. наук, **1952**, № 155, вып. 11, стр. 116—249.
25. В. И. Кузнецов, *Возникновение химии алициклических соединений*, Изд. АН СССР, М., 1961.
26. E. Mohr, *J. prakt. Chem.* [2], **98**, 315 (1918).

27. F. S. Dainton, T. R. E. Devlin, P. A. Small, *Trans. Faraday Soc.*, **51**, 1710 (1955).
28. P. A. Small, *Trans. Faraday Soc.*, **51**, 1717 (1955).
29. L. Ružicka, M. Stoll, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, **9**, 249 (1926).
30. P. Ruggli, *Lieb. Ann.*, **392**, 92 (1912).
31. K. Ziegler, H. Eberle, H. Ohlinger, *Leib. Ann.*, **504**, 94 (1933).
32. B. Прелог, в кн. *Перспективы развития органической химии*, М., ИЛ, 1959, стр. 77—102.
33. K. Ziegler, H. Höll, *Lieb. Ann.*, **528**, 143 (1937).
34. J. Dale, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 93.
35. W. Baker, J. F. W. McOmie, W. D. Ollis, Там же, **1951**, 200.
36. J. Dale, A. J. Hubert, G. S. D. King, Там же, **1963**, 73.
37. З. Роговин, А. Стрепихеев, А. Прокофьев, *ЖХХ*, **17**, 1321 (1947).
38. В. Хюкель, *Теоретические основы органической химии*, т. II, М., ИЛ, 1958, стр. 572—597.
39. P. Friedman, P. Allen, *J. Org. Chem.*, **27**, 1095 (1962).
40. A. T. Blomquist, G. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 243 (1961).
41. И. Л. Кунинец, Б. Л. Дяткин, Н. П. Гамбараин, *Усп. химии*, **25**, 785, (1956).
42. R. F. Brown, N. M. van Gulick, *J. Org. Chem.*, **21**, 1046 (1956).
43. Ю. А. Овчинников, В. Т. Иванов, А. А. Кирюшкин, М. М. Шемякин, *ДАН*, **153**, 122 (1963).
44. H. Stetter, *Chem. Ber.*, **86**, 197 (1953).
45. H. Stetter, B. Schäfer, H. Spangenberger, *Chem. Ber.*, **89**, 1620 (1956).
46. V. Prelog, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 420.
47. Я. Л. Гольдфарб, М. С. Кондакова, *Изв. АН ССР, ОХН*, **1956**, 1208.
48. R. Huisgen, I. Ugi, *Chem. Ber.*, **93**, 2693 (1960).
49. K. Ziegler, R. Aurnhammer, *Lieb. Ann.*, **513**, 43 (1934).
50. K. Ziegler, W. Heckelhammer, *Lieb. Ann.*, **528**, 114 (1937).
51. N. J. Leonard, C. W. Shimmelpfenig, *J. Org. Chem.*, **23**, 1708 (1958).
52. V. L. Hansley, *Am. пат.* 228268; *C. A.*, **35**, 2534 (1941).
53. V. Prelog, L. Frenkel, M. Kobelt, P. Barman, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1741 (1947).
54. M. Stoll, J. Hulst Kamp, Там же, **30**, 1815 (1947).
55. H. Hunsdieker, *Ber.*, **75**, 1197 (1942).
56. A. G. Davies, M. Davies, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 1351 (1954).
57. A. T. Blomquist, R. D. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 30 (1948).
58. A. T. Blomquist, R. W. Holley, R. D. Spencer, Там же, **70**, 34 (1948).
59. S. Ställberg-Stenhagen, *Arkiv Kemi*, **3**, 517 (1951), *C. A.*, **46**, 7531 (1952).
60. A. T. Blomquist, J. Prager, J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1804 (1955).
61. A. T. Blomquist, J. Wolinsky, Там же, **77**, 5423 (1955).
62. Y. Iwakura, K. Uno, K. Hamatani, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **78**, 1416 (1957); *РЖХим.*, **1958**, 57471.
63. Y. Iwakura, K. Uno, K. Suzuki, K. Fujii, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **78**, 1504 (1957); *РЖХим.*, **1958**, 57471.
64. Y. Iwakura, K. Uno, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **78**, 1507 (1957); *РЖХим.*, **1958**, 57471.
65. Y. Iwakura, K. Uno, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **78**, 1511 (1957); *РЖХим.*, **1958**, 57471.
66. Y. Iwakura, K. Uno, M. Nakada, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **80**, 78 (1959); *РЖХим.*, **1960**, 26544.
67. R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz, E. Mergenthaler, *Lieb. Ann.*, **586**, 1 (1954).
68. R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz, J. Gloger, *Lieb. Ann.*, **586**, 52 (1954).
69. R. Huisgen, V. Vossius, *Monatsh.*, **88**, 517 (1957).
70. R. Huisgen, U. Rietz, *Tetrahedron*, **2**, 271 (1958).
71. R. Huisgen, U. Rietz, *Chem. Ber.*, **90**, 2768 (1957).
72. E. Müller, *Angew. Chem.*, **69**, 98 (1957).
73. W. S. Lindsay, P. Stokes, L. G. Humber, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 943 (1961).
74. H. Stetter, L. Marx-Möll, H. Rützen, *Chem. Ber.*, **91**, 1775 (1958).
75. H. Stetter, W. Wirth, *Lieb. Ann.*, **631**, 144 (1960).
76. W. E. Rosen, V. P. Toohey, A. C. Shabica, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 935 (1958).
77. Я. Л. Гольдфарб, М. С. Кондакова, *Изв. АН ССР, ОХН*, **1961**, 501.
78. T. Saito, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 343, (1960).
79. H.-W. Bersch, R. Meyer, *Angew. Chem.*, **64**, 596 (1952).
80. H.-W. Bersch, A. v. Mletzko, K. H. Fischer, H. Vogel, Там же, **68**, 617 (1956).
81. H.-W. Bersch, K. H. Fischer, V. Banniza, *Arch. Pharm.*, **294/66**, 601 (1961).
82. O.-E. Schultz, J. Schnekenburger, Там же, **293/65**, 678 (1960).
83. H. W. Bersch, *Angew. Chem.*, **69**, 237 (1957).

84. H. E. Winberg, F. S. Fawcett, W. E. Mochel, C. W. Theobald, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1428 (1960).
85. D. J. Срам, G. R. Клох, Там же, **83**, 2204 (1961).
86. L. A. Errede, R. S. Gregorian, J. M. Hoyt, Там же, **82**, 5218 (1960).
87. L. A. Errede, Там же, **83**, 949 (1961).
88. G. Wittig, H. Eggers, P. Dünner, Lieb. Ann., **619**, 10 (1958).
89. C. Griffin, L. Martin, B. Douglas, J. Org. Chem., **27**, 1627 (1962).
90. H. König, R. Huisgen, Chem. Ber., **92**, 429 (1959).
91. R. Huisgen, H. König, A. R. Lepley, Chem. Ber., **93**, 1496 (1960).
92. R. Jaunin, J.-P. Meguenat, Helv. Chim. Acta, **42**, 328 (1959).
93. J. M. Bastian, R. Jaunin, Там же, **46**, 1248 (1963).
94. G. Eglinton, A. R. Galbraith, Chem. a. Ind., **1956**, 737.
95. F. Sondheimer, Y. Amiel, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4178 (1956).
96. Y. Amiel, F. Sondheimer, R. Wolovsky, Proc. Chem. Soc., **1957**, 22.
97. F. Sondheimer, Y. Amiel, R. Wolovsky, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4600 (1959).
98. F. Sondheimer, R. Wolovsky, Tetrahedron Letters, **1959**, № 3, 3.
99. F. Sondheimer, R. Wolovsky, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4755 (1959).
100. F. Sondheimer, R. Wolovsky, Y. Gaoni, Там же, **82**, 754 (1960).
101. F. Sondheimer, Y. Gaoni, Там же, **83**, 1259 (1961).
102. F. Sondheimer, R. Wolovsky, Y. Amiel, Там же, **84**, 274 (1962).
103. Р. Колинский, Усп. химии, **30**, 701 (1961).
104. М. Е. Вольпин, Там же, **29**, 298 (1960).
105. С. А. Coulson, A. Golebiewski, Tetrahedron, **11**, 125 (1960).
106. Л. Д. Бергельсон, Ю. Г. Молотковский, Л. И. Илюхина, Изв. АН СССР ОХН, **1961**, 2099.
107. G. Eglinton, A. R. Galbraith, J. Chem. Soc., **1959**, 889.
108. J. Carnduff, G. Eglinton, W. Mc. Grae, R. A. Raphael, Chem. a. Ind., **1960**, 559.
109. Л. Д. Бергельсон, Ю. Г. Молотковский, М. М. Шемякин, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 1139; Chem. a. Ind., **1960**, 558.
110. Л. Д. Бергельсон, Ю. Г. Молотковский, М. М. Шемякин, ЖОХ, **32**, 58 (1962).
111. Л. Д. Бергельсон, Ю. Г. Молотковский, Изв. АН СССР, ОХН, **1963**, 105.
112. M. Nakagawa, F. Toda, Chem. a. Ind., **1959**, 458.
113. Л. Д. Бергельсон, М. М. Левитов, Ю. Г. Молотковский, Ю. О. Сазыкин, М. М. Шемякин, Антибиотики, **1961**, 581.
114. F. Toda, M. Nakagawa, Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 862 (1961).
115. F. Toda, M. Nakagawa, Там же, **34**, 874 (1961).
116. K. Schlägl, H. Pelousek, Monatsch., **91**, 227 (1960).
117. O. M. Behr, G. Eglinton, A. R. Galbraith, R. A. Raphael, J. Chem. Soc., **1960**, 3614.
118. M. Morimoto, S. Akiyama, S. Misumi, M. Nakagawa, Bull. Chem. Soc. Japan, **35**, 857 (1962).
119. S. Akiyama, S. Misumi, M. Nakagawa, Там же, **33**, 1293 (1960).
120. S. Akiyama, S. Misumi, M. Nakagawa, Там же, **35**, 1829 (1962).
121. А. Л. Клебанский, И. В. Грачев, О. М. Кузнецова, ЖОХ, **27**, 2977 (1957).
122. A. Schöberl, H. Grafie, Lieb. Ann., **614**, 66 (1958).
123. R. E. Beals, W. H. Brown, J. Org. Chem., **21**, 447 (1956).
124. М. М. Шемякин, Усп. химии, **31**, 269 (1962).
125. М. М. Шемякин, Е. И. Виноградова, М. Ю. Фейгина, Н. А. Алданова, ЖОХ, **34**, 1798 (1964).
126. J. W. Hill, W. H. Carothers, J. Am. Chem. Soc., **55**, 5023 (1933).
127. J. W. Hill, W. H. Carothers, Там же, **55**, 5031 (1933).
128. E. W. Spanagel, W. H. Carothers, Там же, **57**, 929 (1935).
129. E. W. Spanagel, W. H. Carothers, Там же, **58**, 654 (1936).
130. W. Baker, W. D. Ollis, T. S. Zealley, J. Chem. Soc., **1951**, 201.
131. W. Baker, B. Gilbert, W. D. Ollis, T. S. Zealley, Там же, **1951**, 209.
132. E. W. Spanagel, Франц. пат. 796410; С. А., **30**, 6138 (1936).
133. S. Katsura, H. Okuda, K. Doi, Японск. пат. 1375 (1961); С. А., **56**, 11728 (1962).
134. C. Collaud, Helv. Chim. Acta, **25**, 965 (1942).
135. C. Collaud, Ам. пат. 2234551; С. А., **35**, 3649 (1941).
136. В. Н. Белов, Е. К. Смольянинова, Е. А. Огородникова, В. М. Родионов, Н. П. Соловьева, Г. Э. Свадковская, Н. Н. Шевякова, Труды ВНИИСНДВ, Пищепромиздат, М., 1958, вып. IV, стр. 3.
137. Голл. пат. 96391; С. А., **57**, 13622 (1962).
138. А. Н. Несмеянов, Р. Х. Фрейдлина, В. Н. Белов, Ш. А. Карапетян, Е. К. Смольянинова, Е. А. Огородникова, Е. И. Васильева, Л. И. Захаркин, Н. Н. Шевякова, Авт. свид. СССР 113687; РЖХим., **1960**, 70532.
139. F. O. Davis, E. M. Fettes, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2611 (1948).
140. F. O. Davis, Ам. пат. 2715635; С. А., **50**, 1353 (1956).

141. R. W. Kluiber, J. W. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5777 (1960).
142. B. B. Коршак, С. В. Виноградова, М. Г. Виноградов, *ДАН*, **155**, 1354 (1964).
143. А. А. Стрепихеев, Докторская дисс. ВНИИВ, 1950.
144. L. Ružicka, W. Brugger, C. F. Seidel, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, **11**, 496 (1928).
145. M. Stoll, A. Rouvée, *Там же*, **27**, 1570 (1944).
146. В. И. Якерсон, А. М. Рубинштейн, в сб. *Реакции и методы исследования органических соединений*, сб. 13, стр. 164—167, Ж., «Химия», 1964.
147. W. H. Carothers, J. W. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 5043 (1933).
148. R. Willstätter, H. Veraguth, *Ber.*, **38**, 1975 (1905).
149. R. Willstätter, H. Veraguth, *Ber.*, **38**, 1984 (1905).
150. R. Willstätter, H. Veraguth, *Ber.*, **40**, 957 (1907).
151. R. Willstätter, E. Waser, *Ber.*, **44**, 3423 (1911).
152. R. Willstätter, M. Heidelberger, *Ber.*, **46**, 517 (1913).
153. A. C. Cope, C. G. Overberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1433 (1948).
154. K. Ziegler, H. Wilms, *Lieb. Ann.*, **567**, 1 (1950).
155. A. C. Cope, A. A. D'Addieco, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3419 (1951).
156. W. Hückel, A. Gercke, A. Groß, *Ber.*, **66**, 563 (1933).
157. P. A. Plattner, J. Hulstkamp, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 211 (1944).
158. A. G. Anderson, J. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 232 (1951).
159. W. J. Bailey, H. R. Golden, *Там же*, **79**, 6516 (1957).
160. P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 801 (1944).
161. H. Minato, *Tetrahedron Letters*, **1961**, 280.
162. S. Wawzonek, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 839 (1943).
163. S. Wawzonek, *Там же*, **62**, 745 (1940).
164. J. Falbe, F. Korte, *Chem. Ber.*, **96**, 919 (1963).
165. C. A. Grob, P. W. Schiess, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 1546 (1960).
166. K. G. Untch, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 345 (1963).
167. A. C. Cope, F. Kagan, *Там же*, **80**, 5499 (1958).
168. C. G. Overberger, J. R. Hall, *J. Org. Chem.*, **26**, 4359 (1961).
169. R. Criegee, *Ber.*, **77**, 22 (1944).
170. R. Criegee, *Ber.*, **77**, 722 (1944).
171. R. Criegee, *Lieb. Ann.*, **560**, 127 (1948).
172. R. Criegee, W. Schnorrenberg, *Lieb. Ann.*, **560**, 141 (1948).
173. H. E. Holmquist, H. S. Rothrock, C. W. Theobald, B. E. Englund, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5339 (1956).
174. R. Criegee, H. Zogel, *Chem. Ber.*, **84**, 215 (1951).
175. W. Treibs, E. Heyner, *Chem. Ber.*, **94**, 1915 (1961).
176. W. Treibs, G. Mann, *Chem. Ber.*, **91**, 1910 (1958).
177. G. Mann, *J. Prakt. Chem.*, **20**, 210 (1963).
178. W. Treibs, J. Thormer, *Chem. Ber.*, **94**, 1925 (1961).
179. B. Witkop, J. B. Patrick, M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2641 (1951).
180. P. S. Wharton, *J. Org. Chem.*, **26**, 4781 (1961).
181. E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 485 (1964).
182. A. C. Cope, F. S. Fawcett, G. Munn, *Там же*, **72**, 3399 (1950).
183. A. C. Cope, E. C. Hermann, *Там же*, **72**, 3405 (1950).
184. G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schöch, G. Koenig, *Lieb. Ann.*, **572**, I (1951).
185. G. Wittig, G. Koenig, K. Claub, *Lieb. Ann.*, **593**, 127 (1955).
186. N. J. Leonard, S. Swann, J. Figueiras, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4620 (1952).
187. N. J. Leonard, S. Swann, E. H. Mottus, *Там же*, **74**, 6251 (1952).
188. N. J. Leonard, S. Swann, G. Fuller, *Там же*, **76**, 3193 (1954).
189. N. J. Leonard, M. Oki, S. Chiavarelli, *Там же*, **77**, 6234 (1955).
190. H. Steciter, H. Spangenberger, *Chem. Ber.*, **91**, 1982 (1958).
191. A. W. Johnson, I. T. Kay, E. Markham, R. Price, K. B. Shaw, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3416.
192. D. H. Busch, *Rec. Chem. Progr.*, **25**, 107 (1964).
193. W. Reppe, O. Schlichting, K. Kläger, T. Toepe, *Lieb. Ann.*, **560**, I (1948).
194. N. Hagiwara, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **73**, 323 (1952); *C. A.*, **47**, 10490 (1953).
195. G. N. Schrauzer, S. Fichter, *Chem. Ber.*, **95**, 550 (1962).
196. H. Yamazaki, N. Hagiwara, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **61**, 21 (1958); *C. A.*, **53**, 18885 (1959).
197. H. C. Longuet-Higgins, L. E. Orgel, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1969.
198. M. Avram, E. Marica, J. Pogany, C. D. Nenitzescu, *Angew. Chem.*, **71**, 626 (1959).
199. R. Criegee, G. Schröder, *Lieb. Ann.*, **623**, I (1959).
200. H. C. Campbell, A. C. Cope, *Am. pat. 2772314; C. A.*, **51**, 7409 (1957).
201. A. C. Cope, D. S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5136 (1952).
202. J. R. Leto, M. E. Leto, *Там же*, **83**, 2944 (1961).

203. G. N. Schrauzer, Chem. Ber., **94**, 1403 (1961).
204. H. W. B. Reed, J. Chem. Soc., **1954**, 1931.
205. R. E. Burks, A. A. Sekul, Ам. пат. 2972640; РЖХим., **1962**, ЗЛ117.
206. G. Wilke, E. W. Müller, М. Кропег, Angew. Chem., **73**, 33 (1961).
207. G. Wilke, E. W. Müller, Пат. ФРГ 1140569; С. А., **58**, 11214g (1963).
208. Л. И. Захаркин, Г. Г. Жигарева, Изв. АН СССР, сер. хим., **1964**, 168.
209. G. Wilke, B. Bogdanović, Angew. Chem., **73**, 756 (1961).
210. G. Wilke, M. Kropel, B. Bogdanovic, Там же, **73**, 755 (1961).
211. G. Wilke, M. Kropel, Там же, **71**, 574 (1959).
212. G. Wilke, Там же, **69**, 397 (1957).
213. G. Wilke, J. Polymer Sci., **38**, 45 (1959).
214. G. Wilke, Пат. ФРГ 1050333; РЖХим., **1961**, 2Л53.
215. G. Wilke, Пат. ФРГ 1056123; РЖХим., **1961**, 16Л135.
216. Л. И. Захаркин, Л. П. Виноградова, В. В. Корнева, С. И. Завьялов, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 1309.
217. Л. И. Захаркин, В. В. Корнева, В. В. Камзолкин, К. М. Сокова, Т. П. Андреева, А. Н. Башкиров, Нефтехимия, **2**, 106 (1962).
218. Л. И. Захаркин, Г. Г. Жигарева, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 183.
219. Л. И. Захаркин, Авт. свид. СССР 139317; РЖХим., **1962**, 4Л124.
220. G. Wilke, Пат. ФРГ 1060859; РЖХим., **1960**, 97603.
221. Е. П. Тепеницына, Н. К. Дорогова, М. И. Фарберов, Нефтехимия, **2**, 604 (1962).
222. G. Wilke, P. W. Borgen, Пат. ФРГ 1075601; РЖХим., **1961**, 20Л105.
223. O. v. Schickh, H. Metzger, Пат. ФРГ 1079036; РЖХим., **1961**, 21Л193.
224. G. Wilke, Angew. Chem., **75**, 10 (1963); Усп. химии, **33**, 687 (1964).
225. K. Alder, H. A. Dohrmann, Chem. Ber., **87**, 1492 (1954).
226. A. C. Cope, A. C. Haven, F. L. Rampus, E. R. Trumbull, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4867 (1952).
227. E. Vogel, O. Roos, K.-H. Disch, Angew. Chem., **73**, 342 (1961).
228. E. Vogel, O. Roos, K.-H. Disch, Lieb. Ann., **653**, 55 (1962).
229. R. Huisgen, F. Mietzsch, Angew. Chem., **76**, 36 (1964).
230. D. Bruce-Smith, J. E. Lodge, J. Chem. Soc., **1963**, 695.
231. E. Grovetein, D. V. Rao, Tetrahedron Letters, **1961**, 148.
232. E. Vogel, W. Frass, J. Wolpers, Angew. Chem., **75**, 979 (1963).
233. E. Vogel, Там же, **71**, 386 (1959).
234. E. Vogel, K. H. Ott, K. Gajek, Lieb. Ann., **644**, 172 (1961).
235. E. Vogel, Lieb. Ann., **615**, I (1958).
236. С. В. Лебедев, Н. А. Скавронская, ЖРХО, **43**, 1124 (1911).
237. J. G. T. Brown, J. D. Rose, J. L. Simonsen, J. Chem. Soc., **1944**, 101.
238. R. E. Foster, R. S. Schreiber, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2303 (1948).
239. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, Н. В. Кузнецов, ЖОХ, **25**, 307 (1955).
240. И. Н. Назаров, Н. В. Кузнецова, А. И. Кузнецова, ЖОХ, **25**, 320 (1955).
241. G. S. Hammond, C. D. DeBoer, J. Am. Chem. Soc., **86**, 899 (1964).
242. D. J. Trecker, J. P. Непгу, Там же, **86**, 902 (1964).
243. E. Vogel, W. Grimmel, E. Dippe, Angew. Chem., **75**, 1103 (1963).
244. C. A. Grob, H. Link, P. W. Schiess, Helv. Chim. Acta, **46**, 483 (1963).
245. C. F. Huebner, L. Dorfman, M. M. Robison, L. Donoghue, W. G. Piereson, P. Strachan, J. Org. Chem., **28**, 3134 (1963).
246. E. J. Corey, A. G. Hortsman, J. Am. Chem. Soc., **85**, 4033 (1963).
247. M. M. Shemjakin, Ju. A. Ovchinnikov, V. K. Antonov, A. A. Kirjushkin, V. T. Ivanov, V. I. Schelokov, A. M. Shkrob, Tetrahedron Letters, **1964**, 47.
248. V. K. Antonov, C. E. Agadjanian, T. R. Telesnina, M. M. Shemjakin, G. G. Dvorjantseva, Ju. N. Sheinker, Там же, **1964**, 727.
249. A. M. Шкроб, Кандид. диссертация, ИХПС АН СССР, М., 1964.
250. F. Müller, M. Bauer, W. Rundel, Naturforsch., **15h**, 268 (1960).
251. E. Müller, M. Bauer, W. Rundel, Tetrahedron Letters, **1960**, № 13, 30.
252. E. Müller, M. Bauer, Lieb. Ann., **654**, 92 (1962).
253. E. Müller, M. Bauer, W. Rundel, Tetrahedron Letters, **1961**, 136.
254. O. Wallach, Lieb. Ann., **353**, 318 (1907).
255. L. Ružicka, W. Bruger, Helv. Chim. Acta, **9**, 399 (1926).
256. M. Tiffeneau, P. Weil, B. Tchoubar, С. г., **205**, 54 (1937).
257. L. Ružicka, P. A. Plattner, H. Wild, Helv. Chim. Acta, **26**, 1631 (1943); С. А., **38**, 2935 (1944).
258. B. Tchoubar, Bull. soc. chim. France, **1949**, 160.
259. F. F. Blicke, J. Azuara, N. J. Doorenbros, E. B. Hotelling, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5418 (1953).
260. F. F. Blicke, N. J. Doorenbros, R. H. Cox, Там же, **74**, 2924 (1952).
261. B. Tchoubar, Bull. soc. chim. France, **1949**, 164.
262. F. F. Blicke, Ам. пат. 2846474; РЖХим., **1960**, 74382.
263. R. Granger, H. Técher, С. г., **250**, 2581 (1960).
264. R. Granger, H. Orzalesi, A. Muratelli, Bull. soc. chim. France, **1962**, 402.

265. E. Cioreanescu, A. Bugur, A. Mihai, G. Mateesco, C. D. Nenitescu, Там же, **1962**, 471.
266. L. Ružicka, M. Kobelt, O. Häfliger, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 544 (1949).
267. R. Huisgen, I. Ugi, M. T. Assemi, J. Witte, *Lieb. Ann.*, **602**, 127 (1957).
268. R. Huisgen, I. Ugi, H. Bräde, E. Rauenbusch, *Lieb. Ann.*, **586**, 30 (1954).
269. Я. Л. Гольдфарб, Б. П. Фабричный, И. Ф. Шалавина, *ЖОХ*, **31**, 2057 (1961).
270. H. Detzer, H. Metzger, H. Urbach, *Бельг. пат.* 613730; *C. A.*, **58**, 455 (1963).
271. P. Lafont, M. Thiers, *Франц. пат.* 1288809; *C. A.*, **58**, 454 (1963).
272. S. B. Lippincott, H. K. Wiese, *Am. пат.* 2988546; *РЖХим.*, **1962**, 21Л42.
273. Ružicka, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **11**, 1159 (1928); *C. A.*, **23**, 1110 (1929).
274. S. L. Friess, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2571 (1949).
275. G. Wittig, J. Wieland, P. Rathfelder, *Lieb. Ann.*, **610**, 180 (1957).
276. G. Wittig, J. E. Grolig, *Chem. Ber.*, **94**, 2148 (1961).
277. D. Lednicer, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4449 (1957).
278. G. C. Jones, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **27**, 3572 (1962).
279. W. Ziegenbein, *Chem. Ber.*, **94**, 2989 (1961).
280. P. Lafont, G. Bonnet, *Франц. пат.* 1264032; *РЖХим.*, **1962**, 16Л72.
281. P. Lafont, G. Bonnet, *Франц. пат.* 1281926; *C. A.*, **58**, 1373 (1963).
282. A. T. Blomquist, F. W. Schlaeger, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4547 (1961).
283. N. L. Allinger, L. A. Freiberg, *J. Org. Chem.*, **27**, 1490 (1962).
284. C. G. Overberger, M. Lapkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4651 (1955).
285. C. G. Overberger, I. Tashlick, M. Bernstein, R. G. Hiskey, Там же, **80**, 6556 (1958).
286. R. A. Raphael, A. J. Scott, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4566.
287. L. Skatteböl, *Tetrahedron Letters*, **1961**, 167; *РЖХим.*, **1962**, 3Ж93.
288. P. D. Gardner, M. Narayana, *J. Org. Chem.*, **26**, 3518 (1961).
289. W. E. Doering, W. R. Roth, *Angew. Chem.*, **75**, 27 (1963).
290. W. R. Roth, *Lieb. Ann.*, **671**, 10 (1964).
291. C. D. Gutsche, T. D. Smith, M. F. Sloan, J. J. Q. van Ufford, D. E. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4117 (1958).
292. C. D. Gutsche, T. D. Smith, Там же, **82**, 4067 (1960).
293. C. D. Gutsche, C. W. Armstrong, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 1297.
294. Я. Л. Гольдфарб, С. З. Тайц, Л. И. Беленький, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1957**, 1262.
295. Я. Л. Гольдфарб, С. З. Тайц, Л. И. Беленький, *ЖОХ*, **29**, 3564 (1959).
296. Я. Л. Гольдфарб, С. З. Тайц, Л. И. Беленький, *Авт. свид. СССР* 120841; *C. A.*, **54**, 5694 (1960).
297. С. З. Тайц, Я. Л. Гольдфарб, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1960**, 1698.
298. С. З. Тайц, Я. Л. Гольдфарб, *Авт. свид. СССР*, 132221; *C. A.*, **55**, 9309 (1961).
299. Л. И. Беленький, С. З. Тайц, Я. Л. Гольдфарб, *ДАН*, **139**, 1356 (1961).
300. Я. Л. Гольдфарб, С. З. Тайц, Л. И. Беленький, *Авт. свид. СССР* 140432; *C. A.*, **56**, 10103 (1962).
301. Я. Л. Гольдфарб, С. З. Тайц, Л. И. Беленький, *Авт. свид. СССР* 140433; *C. A.*, **56**, 8064 (1962).
302. Л. И. Беленький, С. З. Тайц, Я. Л. Гольдфарб, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1961**, 1706.
303. С. З. Тайц, Я. Л. Гольдфарб, Там же, **1963**, 1289.
304. Я. Л. Гольдфарб, С. З. Тайц, В. Н. Булгакова, Там же, **1963**, 1299.
305. Я. Л. Гольдфарб, С. З. Тайц, Л. И. Беленький, Там же, **1963**, 1451.
306. С. З. Тайц, Л. И. Беленький, Я. Л. Гольдфарб, Там же, **1963**, 1460.
307. Ja. L. Gol'dfarb, S. Z. Taits, L. I. Belen'kii, *Tetrahedron*, **19**, 1851 (1963).
308. G. R. Pettit, E. E. van Tamelen, *Desulfurisation with Raney nickel. Org. reactions*, N. Y., 1962, т. 12, стр. 356—529.
309. H. Hauptmann, W. E. Walter, *Chem. Revs.*, **62**, 347 (1962).
310. Я. Л. Гольдфарб, М. Л. Кирмалова, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1955**, 570.
311. N. P. Вии-Нои, M. Sy, N. Dat-Xuong, *C. r.*, **240**, 442 (1955).
312. Я. Л. Гольдфарб, С. З. Тайц, Т. С. Чиркова, Л. И. Беленький, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1964**, 2055.
313. R. D. Schuetz, R. A. Badlwin, *J. Org. Chem.*, **27**, 2841 (1962).
314. Л. И. Беленький, Б. В. Лопатин, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1963**, 934.
315. R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **69**, 341 (1957).