

УДК 547.631

## УСПЕХИ ХИМИИ ПИРОНОВ-2

*Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Е. А. Лукьянец  
и Р. Я. Левина*

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	437
II. Методы синтеза пионов-2	437
III. Химические свойства пионов-2	456

## I. ВВЕДЕНИЕ

Большое число физиологически активных соединений содержит в своей молекуле  $\alpha$ -пионовый цикл. К числу их относятся буфадиинолиды — сердечные гликозиды растительного и животного происхождения (буфоталин, цинобуфагин, скиллизозид и другие<sup>1-11</sup>), отдельные представители пионов-2<sup>12-15</sup> (паракотоин, янгоний, гиспидин), обладающие антибиотическим и фунгицидным действием<sup>16</sup>.

В связи с этим за последнее десятилетие появились исследования, посвященные разработке общих методов синтеза пионов-2, а также выделению отдельных представителей пионов-2 из растений и установлению их строения.

Производные пиона-2 были использованы недавно для синтеза колхицина<sup>17, 18</sup>, баррелена<sup>19</sup> и других труднодоступных соединений.

В настоящем обзоре излагаются основные литературные данные о методах синтеза и реакционной способности пионов-2\*, отражающие успехи химии этих гетероциклических соединений\*\*.

## II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПИРОНОВ-2

Известные методы синтеза пионов-2 можно разделить на два типа — синтез из соединений с открытой цепью углеродных атомов и из соединений, уже содержащих шестичленный лактонный цикл.

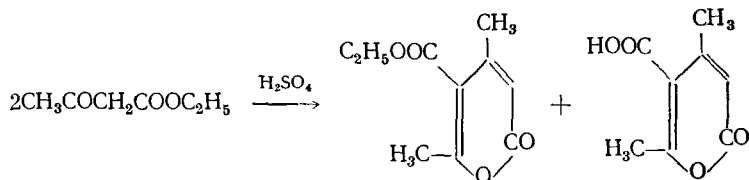
1. Конденсация  $\beta$ -кетокислот,  $\beta$ -альдегидокислот и их эфиров

*Конденсация в присутствии кислотных катализаторов.* Одним из наиболее давно известных методов синтеза пионов-2 является межмолекулярная конденсация ацетоуксусного эфира под действием концентри-

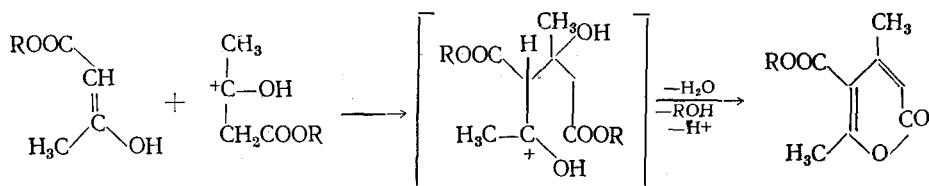
\* Литература по химии кумаринов (5,6-бензопионов-2), обладающих специфическими свойствами, здесь не рассматривается.

\*\* Обзор Кавалери по химии пионов, опубликованный в 1947 г.<sup>20</sup> устарел. Сведения о пионах-2, приведенные в монографиях под редакцией Элдерфилда<sup>21</sup> и Гриньяра<sup>22</sup>, также ограничиваются 1947 годом.

рованной серной кислоты<sup>23</sup> или хлористого водорода<sup>24–27</sup>:

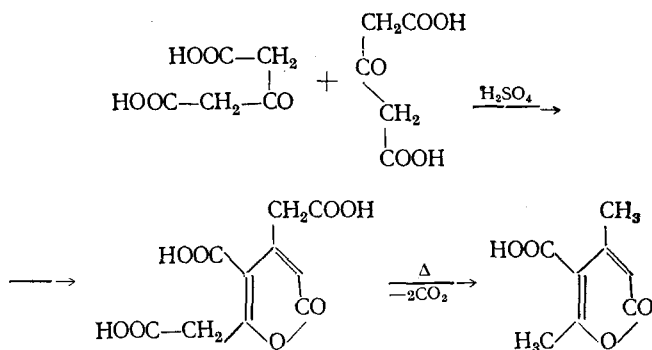


Этот синтез изодегидрацетовой (4,6-диметилпирон-2-карбоновой-5) кислоты\* и ее эфира позднее был подробно изучен Уайли<sup>28</sup>. В соответствии с предложенным им механизмом одна молекула ацетоуксусного эфира реагирует в енольной, а другая — в кетонной (протонизированной) форме<sup>28</sup>:



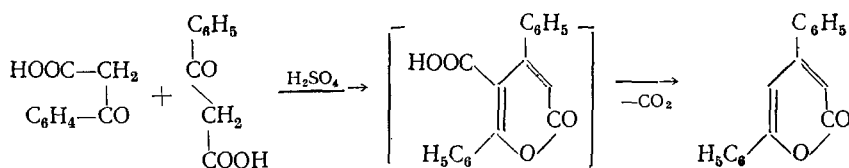
Подобным же путем синтезированы гомологи изодегидрацетовой кислоты и ее эфира, обладающие бактерицидным действием<sup>14</sup>.

Аналогично ведут себя в этой реакции двухосновные β-кетокислоты<sup>34,35</sup>:



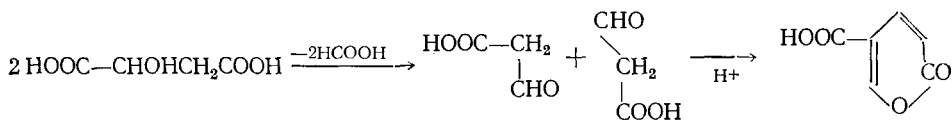
При нагревании до 160–170° с концентрированной серной кислотой изодегидрацетовая кислота декарбоксируется в 4,6-диметилпирон-2<sup>23,36</sup>.

Изодегидробензоилуксусная кислота декарбоксируется уже при комнатной температуре, поэтому конечным продуктом конденсации бензоилуксусной кислоты является 4,6-дифенилпирон-2<sup>37</sup>:

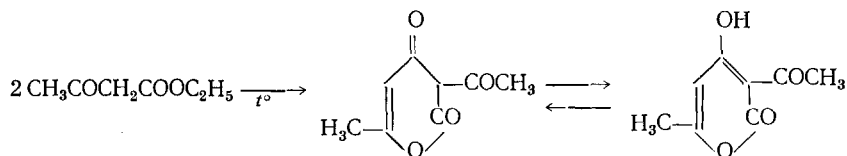


\* Изодегидрацетовая кислота может служить исходным веществом для синтеза различных труднодоступных соединений<sup>29–30</sup>; ее производные вызывают интерес и с точки зрения их физиологической активности<sup>31–33</sup>.

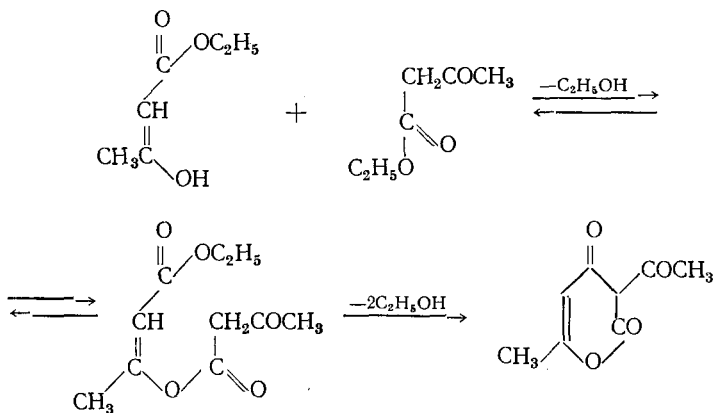
Синтез кумалиновой (пирон-5-карбоновой) кислоты нагреванием яблочной кислоты с концентрированной серной кислотой и хлористым цинком (выход количественный) протекает, по-видимому, через стадию образования  $\beta$ -альдегидокислоты (полуальдегида малоновой кислоты), которая, подобно  $\beta$ -кетокислотам, вступает в межмолекулярную конденсацию<sup>38, 39</sup>:



*Конденсация в присутствии основных катализаторов.* Среди продуктов термического разложения ацетоуксусного эфира было обнаружено вещество<sup>40</sup>, получившее название дегидрацетовой кислоты; позже ему было приписано строение 3-ацетил-6-метилпирандиона-2,4, который может находиться в равновесии с таутомерным 4-окси-3-ацетил-6-метилпираном-2<sup>41</sup>:



Ардт и сотрудники<sup>42-44</sup> предположили, что при пиролизе первоначально образуется сложный виниловый эфир, который циклизуется далее в дегидрацетовую кислоту (роль катализатора основного характера играют стенки реакционного стеклянного сосуда):

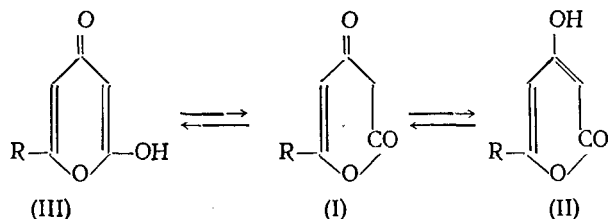


Из эфиров других  $\beta$ -кетокислот были получены этим путем алкил-<sup>45, 46</sup>, циклоалкил-<sup>47, 48</sup> и арилзамещенные дегидрацетовые кислоты<sup>49, 50</sup> (некоторые из этих соединений обнаружили высокую антибактериальную активность<sup>45, 46</sup>).

Замечательной особенностью соединений типа дегидрацетовой кислоты является их способность отщеплять при нагревании с серной кислотой\* ацильную группу с образованием 6-замещенных пирандионов-2,4

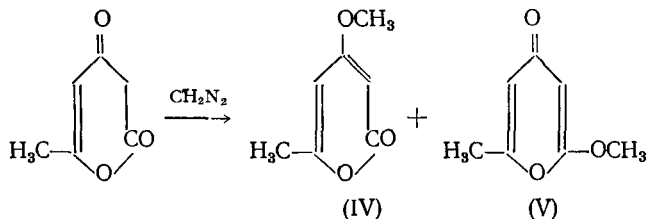
\* При действии галоидоводородных кислот дегидрацетовая кислота и ее аналоги превращаются в 2,6-дизамещенные пираны-4<sup>41-43, 51</sup>.

(I) <sup>41-43, 52-54</sup>. Для последних можно предположить существование в виде двух енольных форм — 4-оксипирона-2 (II) и 2-оксипирона-4 (III) <sup>55-56</sup>:

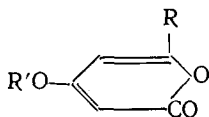


Действительно, как это показано с помощью ИК и УФ спектров, пирандионы (пираноны) существуют в зависимости от заместителей, агрегатного состояния и растворителя в форме либо 4-оксипирона-2 (II), либо 2-оксипирона-4 (III), либо в виде равновесной смеси (II) и (III) <sup>57-59</sup>.

При метилировании 6-метилпирандиона-2,4 (а также его аналогов) были выделены два эфира (IV) и (V), соответствующие двум возможным енольным формам <sup>58-65</sup>:



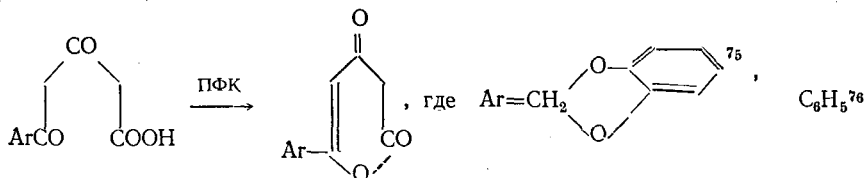
Необходимо отметить, что ядро пиранона входит в состав многих физиологически активных соединений, выделенных из растений, — янгогина (VI) <sup>66, 67</sup>, анибина (VII) <sup>68-71</sup>, 4-метоксиарактоина (VIII) <sup>68, 70, 72</sup>, 5,6-дегидрокаваина (IX) <sup>72</sup> и гиспидина (X) <sup>73, 74</sup>:



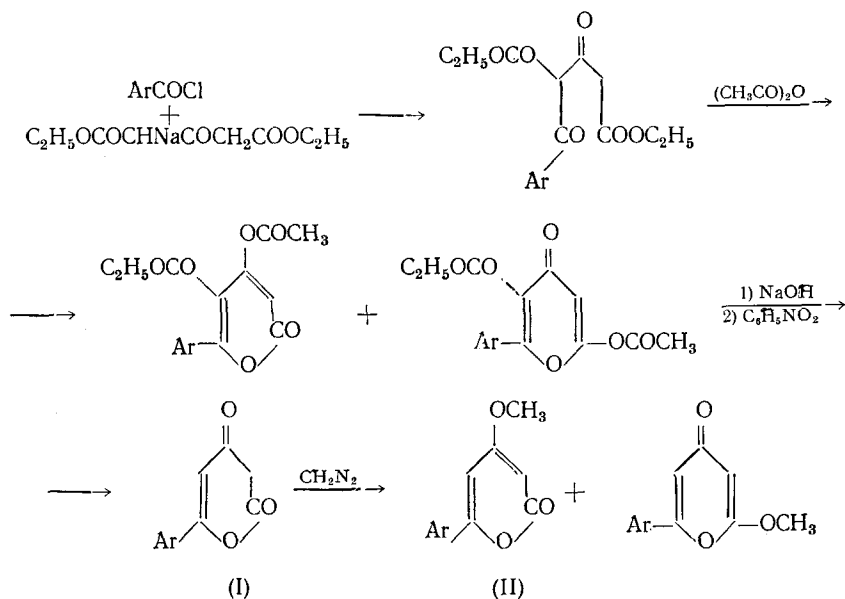
где  $R' = \text{CH}_3$ ,  $R = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$  (VI),  $\beta\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$  (VII),  $3',4'-(\text{CH}_2\text{O}_2)-\text{C}_6\text{H}_3$  (VIII),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$  (IX),  $R' = \text{H}$ ,  $R = 3',4'-(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}=\text{CH}$  (X).

## 2. Внутримолекулярная циклизация $\alpha$ , $\delta$ - и $\beta$ , $\delta$ -дикетокислот

Внутримолекулярная дегидратация  $\beta$ ,  $\delta$ -дикетокислот приводит к образованию пирандионов-2,4. Так, циклизация  $\beta$ ,  $\delta$ -дикето- $\delta$ -арилвалериановых кислот при действии полифосфорной кислоты (ПФК) дает 6-арилпирандионы-2,4:

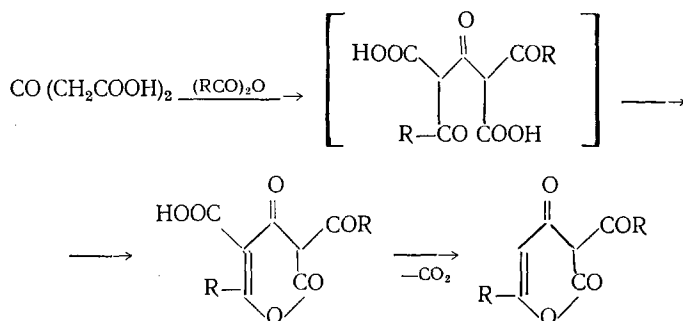


Циклизация соответствующего эфира  $\beta,\delta$ -дикетокислоты лежит в основе метода, с помощью которого Борше впервые синтезировал янгонолактон (I), а из него янгонин (II) \* <sup>67</sup>:



где  $\text{Ar} = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$ .

Циклизация  $\beta,\delta$ -дикетокислот в пирандионы-2, 4 иногда протекает очень легко уже в условиях получения самих  $\beta,\delta$ -дикетокислот (например, при действии ангидридов кислот на ацетондикарбоновую кислоту <sup>70-81</sup>):

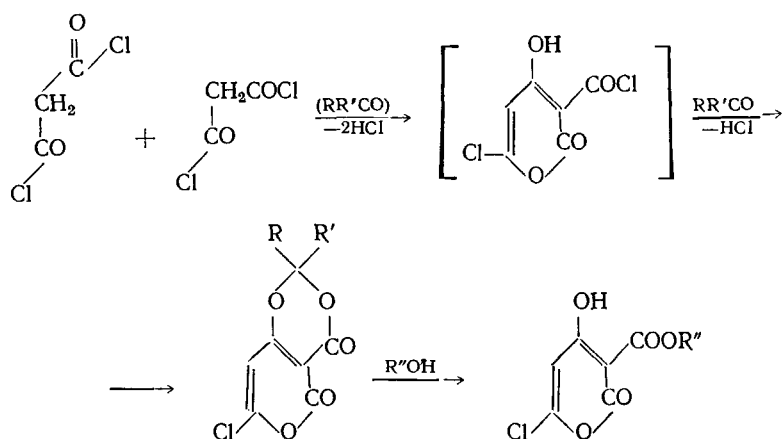


где  $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_7$ .

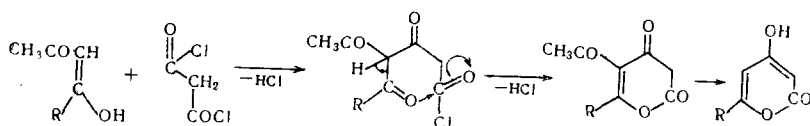
К тому же типу превращений следует отнести синтез пиранов-2 на основе дихлорангидридов малоновой кислоты\*\* и ее моноалкильных производных. Так, сам малонилдихлорид (в присутствии кетонов, действующих как слабое основание) претерпевает следующий ряд превращений <sup>82</sup>:

\* О строении янгонина см. <sup>77, 78</sup>.

\*\* Описана конденсация малонилдихлорида в присутствии тиомочевины с образованием соединений ряда пиранона, структура которых, однако, точно не установлена <sup>83</sup>.



При конденсации малонилдихлорида с ацетилацетоном образуется изомерный дегидрацетовой кислоте пинон, содержащий ацетильную группу в положении 5<sup>84</sup>. Несимметричные β-дикетоны дают при этих превращениях изомер, соответствующий предпочтительному направлению енолизации<sup>84</sup>:

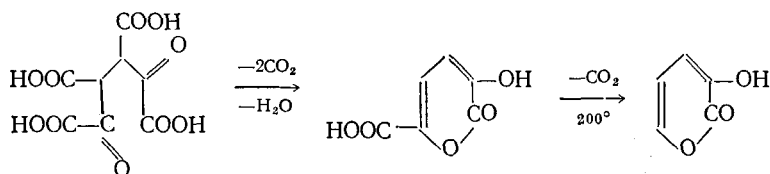


где R = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Подобным же образом ведут себя в реакции с малонилдихлоридами и эфиры β-кетокислот (ацетоуксусный и бензоилуксусный эфиры)<sup>85, 86</sup>.

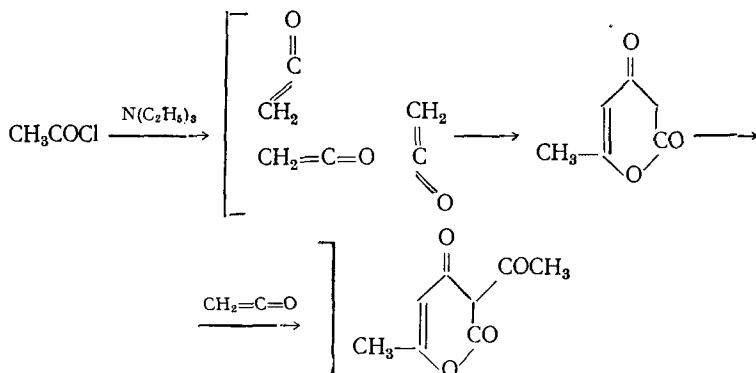
Таким образом, конденсация хлорангидрида малоновой кислоты и ее алкилпроизводных с β-дикарбонильными соединениями, протекающая, по-видимому, через стадию образования хлорангидридов, соответствующих β,δ-дикетокислот (типа IV), может служить общим методом синтеза 4-оксипиранов-2 (пирандионов-2,4).

В отличие от β,δ-дикетокислот, α,β-дикетокислоты (α,α'-диоксалил-янтарная<sup>87, 88</sup>, α,β-диоксалилпропионовая<sup>89</sup>) циклизируются в производные 3-оксипирана-2; например:



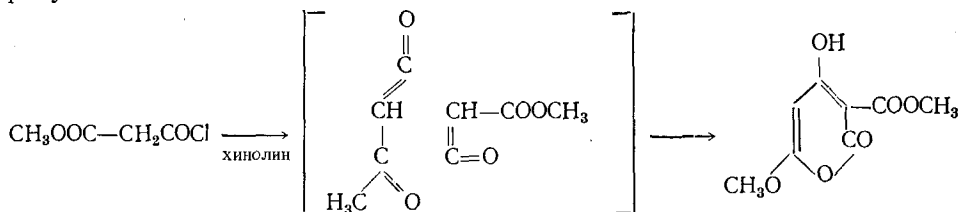
### 3. Кетены в синтезе пиранов-2

Пираны-2 образуются при действии третичных аминов на галоидангидриды некоторых кислот<sup>90-92</sup>. Для объяснения такого рода реакций допускают первоначальное возникновение кетенов, циклизация которых и приводит к получению соответствующих пиранов-2. Так, образование дегидрацетовой кислоты из ацетилхлорида является, по-видимому, результатом тримеризации кетена в пирандион-2,4, который ацилируется далее еще одной молекулой кетена в свободное 3-положение<sup>90</sup>:

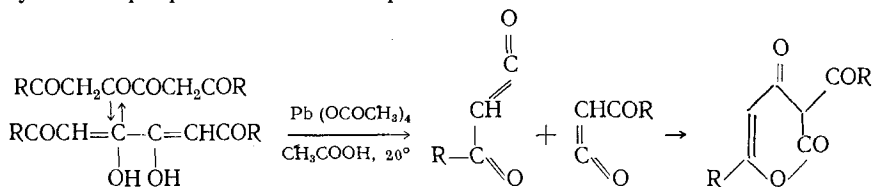


Из пропионилхлорида образуется в тех же условиях гомолог пирана-2,4 (тример метилкетена) <sup>91</sup>.

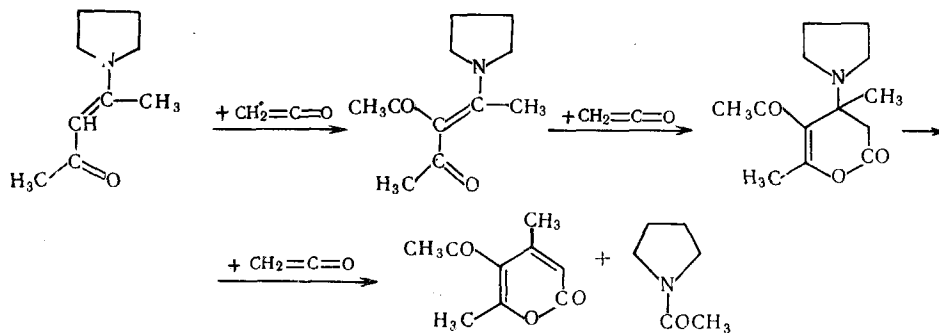
Превращение хлорангидрида монометилового эфира малоновой кислоты в производное пирана-2 также протекает, по-видимому, через промежуточное образование соответствующего кетена, который далее димеризуется <sup>92</sup>:



При действии тетраацетата свинца в уксусной кислоте на 1,3,4,6-тетракетоны образуются соединения типа дегидрацетовой кислоты; процесс можно представить как димеризацию ацилкетена, образующегося промежуточно при расщеплении тетракетона <sup>93</sup>:

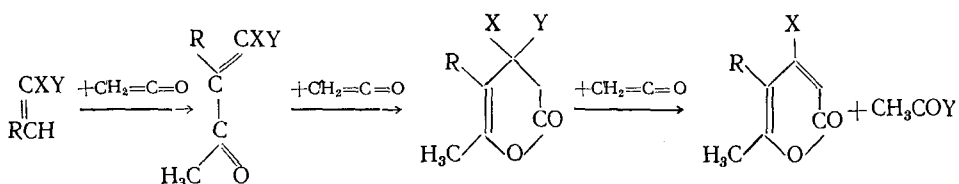


Другая возможность использования кетена в синтезе пиринов-2 заключается во взаимодействии его с енаминами карбонильных соединений. Так, реакция енамина ацетилаcetона с кетеном протекает, по-видимому, по следующей схеме <sup>94</sup>:



Аналогично из энамина ацетоуксусного эфира получен эфир изодегидрацетовой кислоты, а из энамина циклогексанона — 4,5-циклогексано-6-метилпирон-2<sup>94</sup>.

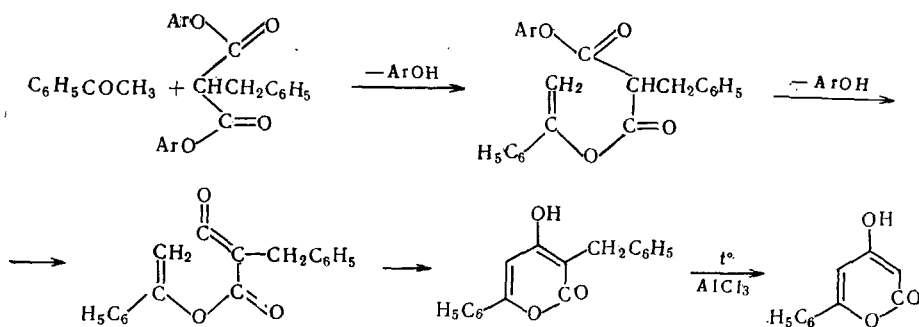
По той же схеме протекает взаимодействие кетена и его гомологов с N,N- или O,N-ацетальями кетена<sup>95, 96</sup>:



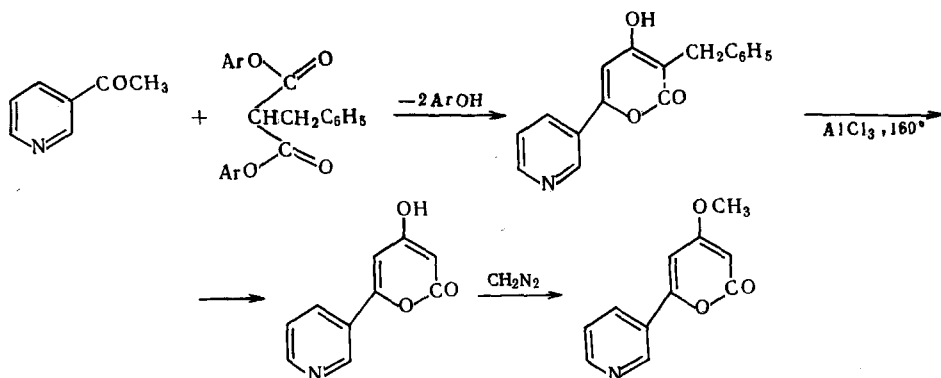
где  $\text{X}=\text{NR}'_2$ ,  $\text{Y}=\text{NR}'_2$ ,  $\text{OAlk}$ .

#### 4. Термическая конденсация эфиров замещенных малоновых кислот с кетонами

Недавно найдено, что термическая конденсация бензилмалоновых эфиров с енолизирующимися кетонами может служить методом синтеза соединений ряда пирона-2\*, например<sup>99</sup>:



Этой реакцией из различных жирно-ароматических<sup>99</sup> и циклических<sup>100</sup> кетонов были получены (после дебензилирования) 4-оксипираны-2 со свободным 3-положением<sup>53</sup>. Этим же методом, исходя из β-ацетилпиридина, был получен с хорошим выходом анибин [4-метокси-6-(β-пиридил)-пирон-2]<sup>101</sup>:



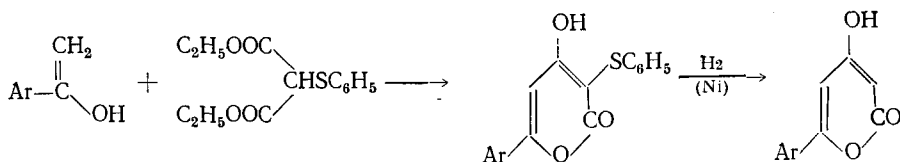
\* Известным методом получения производных 4-оксикумарина является термическая конденсация малоновых эфиров с фенолами<sup>97, 98</sup>.



Однако получить таким путем 4-метоксипаракотоин (см. стр. 440) не удалось, так как хлористый алюминий, используемый для дебензилирования, разрушает пиперонильный остаток<sup>101</sup>.

В дальнейшем было показано, что в этой реакции с успехом могут быть применены этиловые эфиры малоновых кислот вместо более труднодоступных диарилowych эфиров<sup>102, 103</sup>.

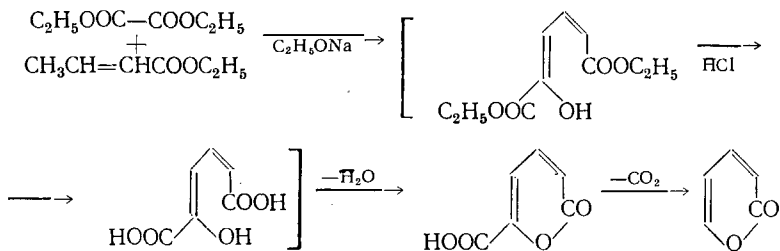
Вариантом этого метода является применение диэтилового эфира фенилтиомалоновой кислоты<sup>104, 105</sup>:



Этим путем удалось получить 4-оксипаракотоин [ $\text{Ar}=3',4'-(\text{CH}_2\text{O}_2)\text{C}_6\text{H}_3$ ]<sup>104, 105</sup>.

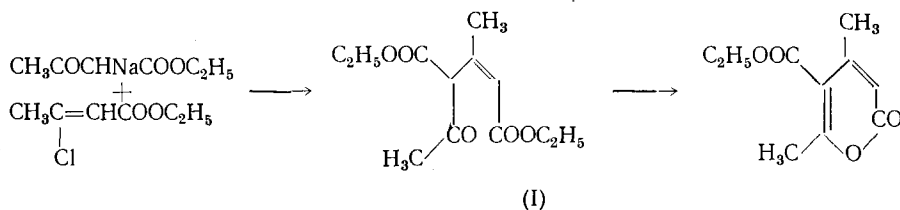
### 5. Циклизация $\alpha, \beta$ -непредельных $\delta$ -кетокислот и их производных

Важным методом синтеза пиринов-2 является циклизация непредельных  $\delta$ -кетокислот и их производных, которые часто превращаются в пирины уже в условиях их получения<sup>106-109</sup>; например:



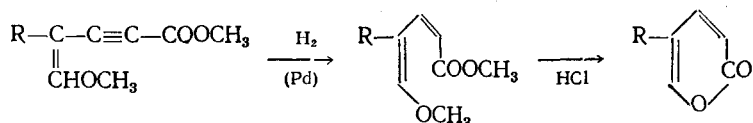
Из линейных гомологов кротонового эфира ( $\text{RCH}_2-\text{CH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ ) образуются 5-алкилпирон-2-карбоновые-6 кислоты<sup>110</sup>, термическое декарбоксилирование которых приводит к 5-алкилпиринам-2<sup>110, 111</sup>.

Аншютц<sup>112</sup> осуществил синтез этилового эфира изодегидрацетовой кислоты из эфира соответствующей непредельной кетокислоты (I):

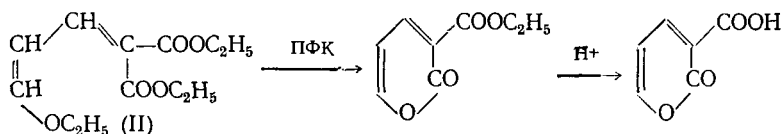


Иногда  $\alpha, \beta$ -непредельные кетокислоты или их производные настолько легко циклизуются в соответствующие пирины-2, что образование их в тех или иных реакциях можно лишь предполагать<sup>113-116</sup>.

Попытки получить пироны-2 циклизацией  $\alpha,\beta$ -непредельных  $\delta$ -альдегидокислот не дали положительных результатов<sup>110</sup>; однако используя для этой цели их енольные эфиры\*, Паницци и Николетти синтезировали (с плохим выходом) 5-алкилзамещенные пироны-2<sup>117, 118</sup>:

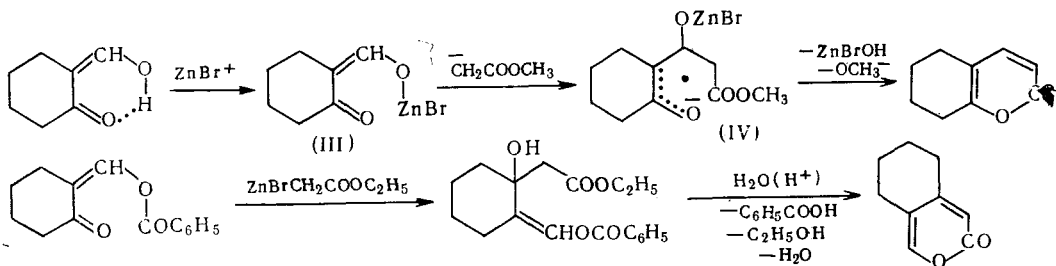


Аналогично, диэтиловый эфир 3-этоксипалидиленмалоновой кислоты (II) циклизуется в этиловый эфир пирон-2-карбоновой-3 кислоты<sup>119</sup>:

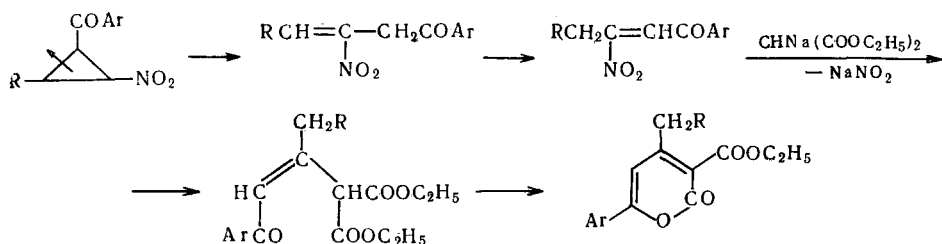


Циклизацией эфира соответствующей непредельной кетокислоты можно объяснить также образование 5,6-циклогексанопирона-2 при взаимодействии оксиметиленициклогексанона и метилового эфира бромуксусной кислоты (по реакции Реформатского).

Соль енолята (III) дает продукт конденсации (IV) по оксиметиленовой группе, так что образуется лишь один из двух возможных изомеров — 5,6-циклогексанопирон-2<sup>120</sup>. Другой изомер 4,5-циклогексанопирон-2 получен при использовании в этой реакции бензоата оксиметиленициклогексанона, для которого образование соли типа (III) устранено и реакция протекает по карбонильной группе<sup>121</sup>:



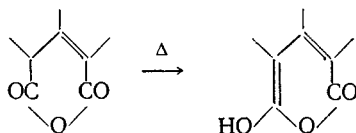
Промежуточное образование эфиров  $\alpha,\beta$ -непредельных  $\delta$ -кетокислот предполагается и при получении пионов-2 конденсацией 1-ароил-2-нитроциклопропанов\*\* с натриймалоновым эфиром<sup>122-124</sup>:



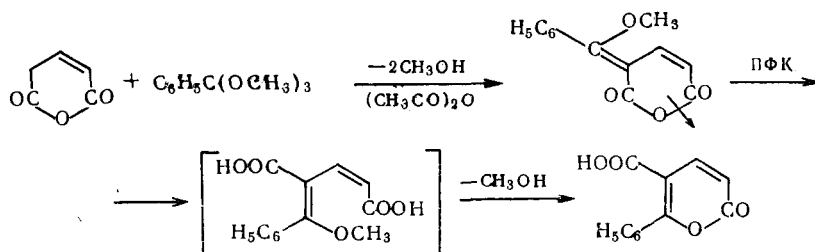
\* Получаются трехстадийным синтезом из метоксиацетонитрила.

\*\* Из соответствующих ацилнитроциклопропанов образуются в этих условиях, наряду с соответствующими пионами-2, также значительные количества производных резорцина<sup>124</sup>.

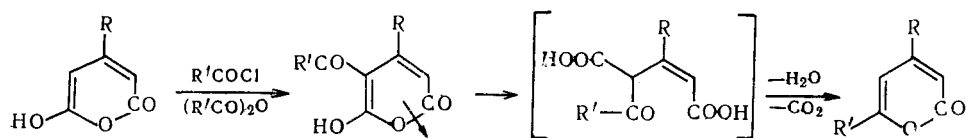
В последнее время предложен ряд методов синтеза пиранов-2 на основе ангидридов глутаконовых кислот, для которых характерен легкий переход в изомерные им 6-оксипираны-2<sup>125, 126</sup>:



Эти методы также основаны на циклизации промежуточно образующихся  $\alpha, \beta$ -непредельных  $\delta$ -кетокислот и их производных; например<sup>127</sup>:

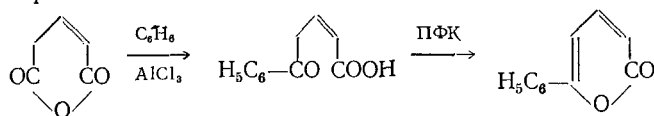


При действии ацилирующих агентов на  $\beta$ -метил- и  $\beta$ -арилглутаконовые ангидриды получены 5-ацилпроизводные, из которых легко образуются 4-метил-6-алкил-<sup>128-131</sup>, 6-алкил-4-арил-<sup>132, 133</sup> и 4,6-диарилпираны-2<sup>134</sup> (с раскрытием цикла и переециклизацией с участием ацильной группы)<sup>128</sup>:



3,5-Диацелированные глутаконовые ангидриды в результате подобных превращений дают 3-ацилпираны-2<sup>134</sup>.

Другой путь использования ангидридов глутаконовых кислот заключается в ацилировании ими ароматических соединений; образующиеся при этом непредельные кетокислоты циклизуются далее в 6-арилпираны-2; например<sup>127</sup>:



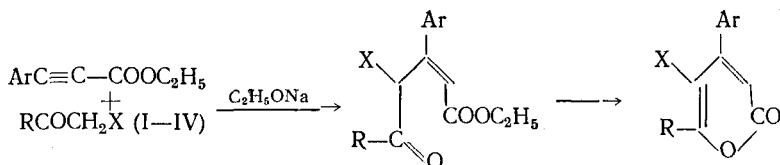
На основе  $\beta$ -замещенных глутаконовых ангидридов этим методом получен ряд 4,6-диарилпиранов-2<sup>135-137</sup> и 4-карбокси-6-арилпиранов-2<sup>138</sup>.

## 6. Конденсация $\alpha, \beta$ -ацетиленовых кислот и кетонов с соединениями, содержащими активную метиленовую группу

Для синтеза пиранов-2 широко используют конденсацию эфиров пропиоловых кислот с соединениями, имеющими активную метиленовую группу [бензилкетонами (I) \*<sup>142-144</sup>,  $\omega$ -алкокси- и -арилоксиацетофено-

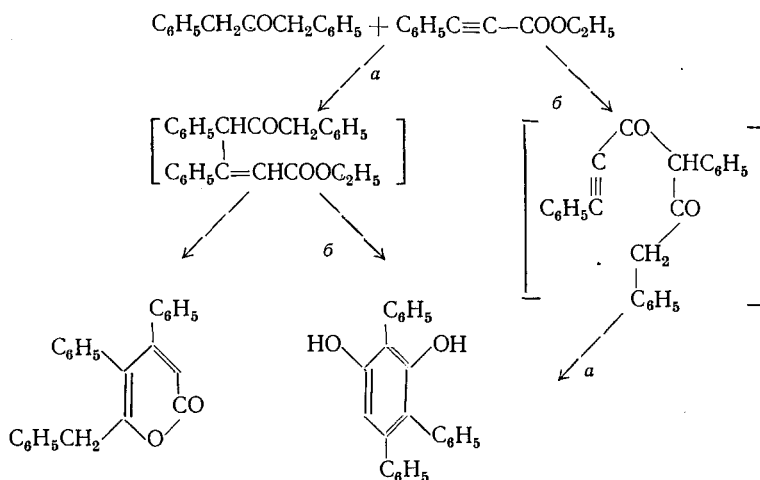
\* С жирными, жирноароматическими и циклическими кетонами конденсация протекает с образованием производных пирана-4<sup>139-141</sup>.

нами (II) <sup>145</sup>, эфирами β-кетокислот (III) <sup>146–148</sup>, β-дикетонами (IV) <sup>149</sup>]; образование пиранов-2 является результатом дегидратации промежуточно образующихся α,β-непредельных δ-кетокислот:

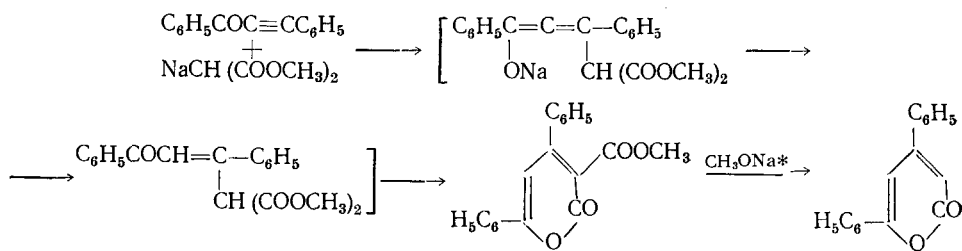


(I) X=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (II) R=Ar, X=OR'; (III) X=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; (IV) X=COR'

Кетоны с двумя активными метиленовыми группами образуют, наряду с соответствующими пиранами-2, также и производные резорцина, образование которых объясняется последовательно протекающими конденсациями Михаэля а) и Кляйзена б) <sup>150</sup>:



Для получения пиранов-2 применяют также конденсацию кетонов ацетиленового ряда с соединениями, содержащими подвижный атом водорода <sup>151–154</sup>; например <sup>151</sup>:

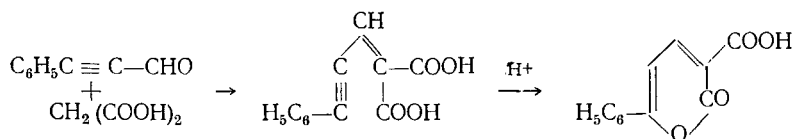


При использовании в этой реакции в качестве второй компоненты метилового эфира, α-цианпропионовой кислоты получен 3-метил-4,6-дифенилпиран-2 <sup>156</sup>.

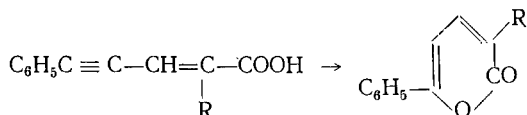
\* Позднее было показано, что продукт взаимодействия 3-карбэтокси-6-метил-4-фенилпирана-2 <sup>153</sup>, а также 5-ацетил-6-метил-4-фенилпирана-2 <sup>148</sup> с этилатом натрия не является, однако, 6-метил-4-фенилпираном-2 <sup>155</sup>.

### 7. Циклизация алкен-2-ин-4-овых кислот

Пираны-2 могут быть получены циклизацией двухосновных ениновых кислот<sup>109, 157</sup> (образуются при конденсации альдегидов ряда ацетилена с малоновой кислотой<sup>158-161</sup>) под действием кислотных реагентов; например<sup>109</sup>:

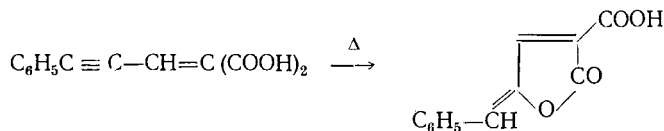


Одноосновные ениновые кислоты также циклизуются в кислой среде<sup>161-166</sup> или при нагревании в присутствии сульфата ртути<sup>160</sup> в соответствующие пираны-2:

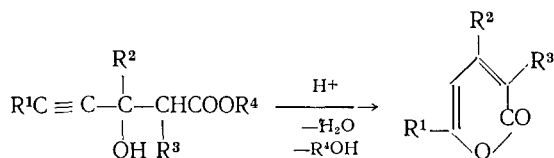


где R=H, Ar.

Однако оба типа указанных кислот могут циклизироваться (при нагревании) и в другом направлении — с образованием пятичленных непредельных лактонов (производных протоанемонина)<sup>109, 162, 165</sup>, например:



Циклизация ениновых кислот лежит в основе предложенного недавно метода получения 4,6- и 3,4,6-замещенных пиранов-2 из эфиров 3-оксипроп-1-инов-4-овых кислот<sup>155</sup>:

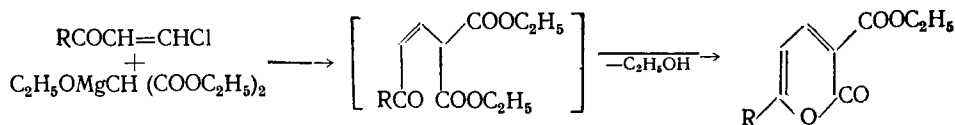


### 8. β-Хлорвинилкетоны в синтезе пиранов-2

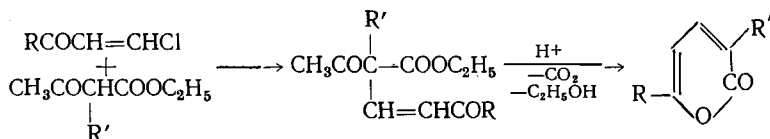
Кочетков и сотрудники использовали для получения пиранов-2 β-хлорвинилкетоны, которые нашли широкое применение в синтезе и других гетероцических соединений<sup>167</sup>.

Взаимодействие β-хлорвинилкетонов с веществами, имеющими подвижный α-водородный атом, приводит к образованию β,γ-непредельных δ-кетокислот, которые легко циклизуются в соответствующие пираны-2.

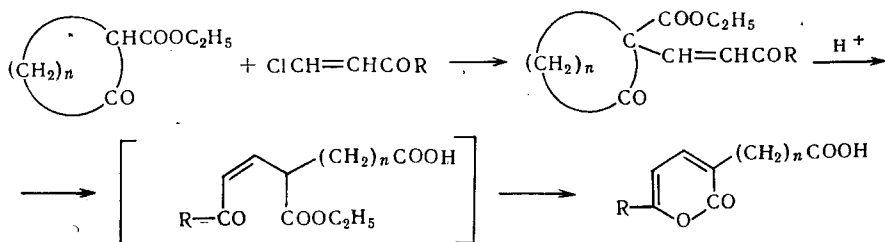
Использование в этой реакции с β-хлорвинилкетонами этоксиматный-малонового эфира<sup>168, 169</sup>:



монозамещенных ацетоуксусных эфиров<sup>170,171</sup>:

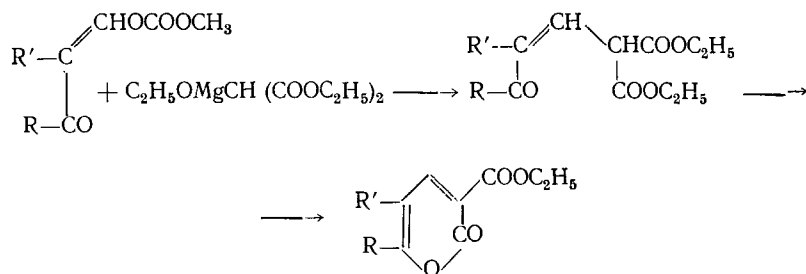


а также эфиров циклических β-кетокислот<sup>170, 172</sup>:



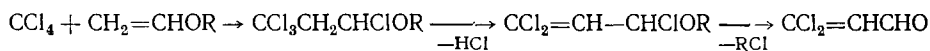
может служить для препаративного получения 3,5-дизамещенных пиранов-2.

В этой реакции были применены аналоги β-хлорвинилкетонов — β-алкоксивинилкетоны<sup>173</sup> и О-карбалкоксипроизводные енольных форм β-дикарбонильных соединений<sup>174</sup>; например:

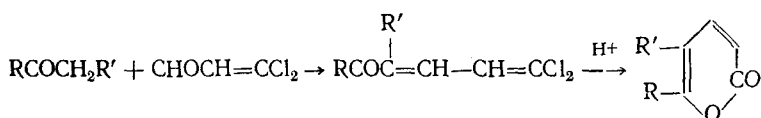


### 9. δ,β-Непредельные β,β-дихлоральдегиды и β,β-дихлоркетоны в синтезе пиранов-2

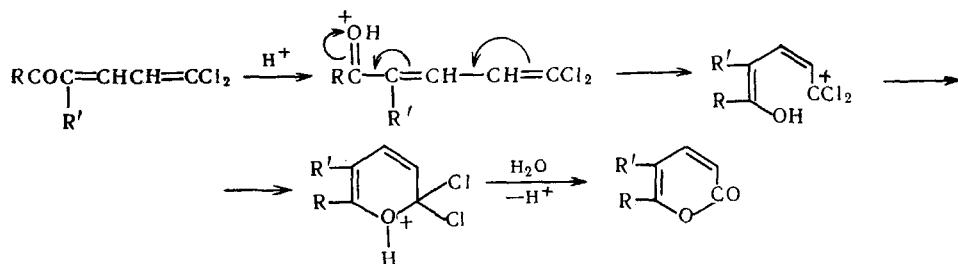
На основе β,β-дихлоракролена, легко получаемого из теломера четыреххлористого углерода и простых виниловых эфиров<sup>175, 176</sup>:



Захаркин и сотрудники разработали новый синтез пиранов-2, первой стадией которого является конденсация дихлоракролена с алкиларилкетонами ( $\text{R}=\text{Alk}$ ,  $\text{R}'=\text{Ar}$ )<sup>163, 164, 177-179</sup>, с ацетоуксусным эфиром ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}'=\text{COOC}_2\text{H}_5$ )<sup>177-179</sup>, с пировиноградной кислотой ( $\text{R}=\text{COOH}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ )<sup>180</sup> под действием хлористого водорода<sup>177</sup>, металлического натрия<sup>163</sup> или гидроокиси бария<sup>164, 178</sup>:



Авторы предложили следующий механизм циклизации промежуточно образующихся  $\gamma,\gamma$ -дихлораллилиденкетон<sup>177</sup>;

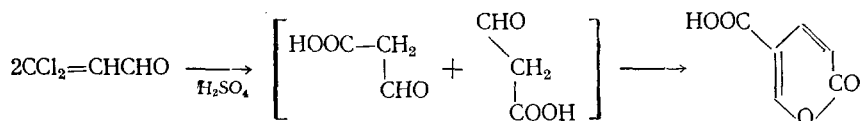


В этой реакции вместо  $\beta,\beta$ -дихлоракролеина могут быть применены хлорацеталь  $\text{CCl}_2=\text{CH}-\text{CHClOR}$  или теломер  $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{CHClOR}$ <sup>181</sup>, промежуточно образующиеся при синтезе  $\beta,\beta$ -дихлоракролеина.

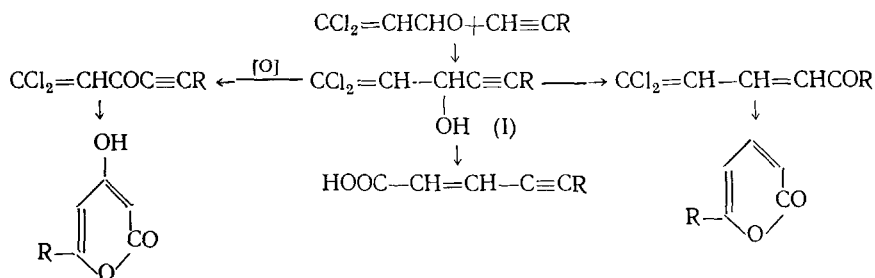
Использование  $\beta,\beta$ -дихлор- $\alpha$ -метилакролеина позволяет получать производные пирана-2, содержащие в положении 3 метильную группу<sup>179</sup>.

Циклические  $\beta$ -дикетоны реагируют с  $\beta,\beta$ -дихлоракролеином<sup>182</sup> или трихлоракролеином<sup>183, 184</sup> с образованием соответствующих пиранов-2 (без выделения промежуточных продуктов конденсации).

Межмолекулярная конденсация  $\beta,\beta$ -дихлоракролеина приводит к кумалиновой кислоте (по-видимому, через стадию образования формилуксусной кислоты)<sup>180</sup>:

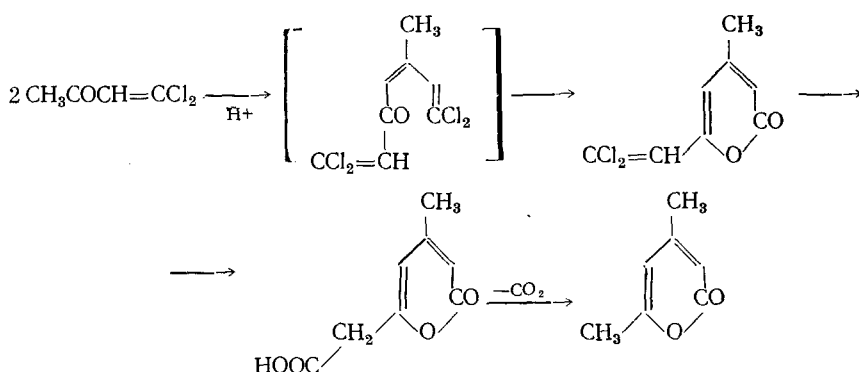


$\beta,\beta$ -Дихлоракролеин применяли для получения пиранов-2 и другим путем. При взаимодействии дихлоракролеина с металлическими производными монозамещенных ацетиленов были получены карбинолы (I), которые превращались далее в производные пирана-2<sup>163, 164, 178, 186</sup>:



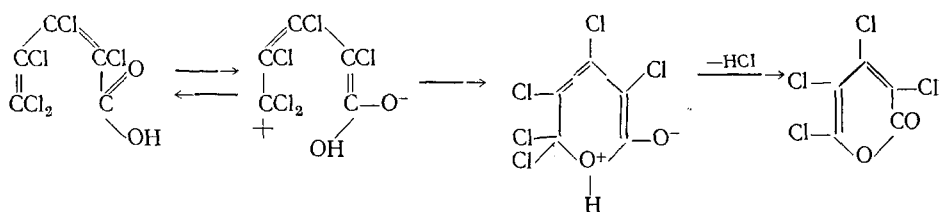
Этот метод был использован для синтеза паракотоина (6-пиперонилпирана-2)<sup>164, 178</sup> и 3-метил-6-фенилпирана-2<sup>164</sup>.

Для получения пиранов-2 были использованы и  $\beta,\beta$ -дихлорвинилкетоны, межмолекулярная конденсация которых протекает по схеме, приведенной выше для  $\beta,\beta$ -дихлоракролеина<sup>185</sup>:



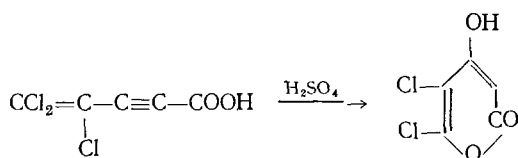
## 10. Циклизация полихлордиеновых кислот

Меркль и сотрудники<sup>187</sup> показали, что полихлордиеновые кислоты циклизуются в полихлорпироны-2\* при нагревании до 180—200°<sup>187,188</sup> или при нагревании их хлорангидридов с концентрированной серной кислотой до 50°<sup>189</sup>:



Аналогично ведут себя  $\omega$ -бромперхлорпентадиеновая кислота<sup>187</sup> и 5 (Н)-перхлорпентадиеновая кислота<sup>190</sup>.

Интересно отметить, что трихлорвинилпропиоловая кислота при стоянии с концентрированной серной кислотой превращается в 5,6-дихлор-4-оксипи-рон-2<sup>191</sup>:

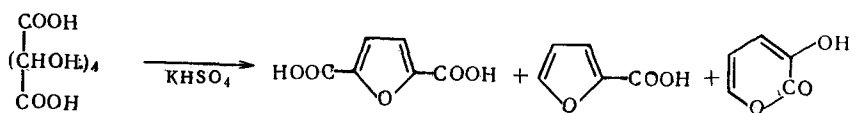


## 11. Полиоксисоединения в синтезе пиранов-2

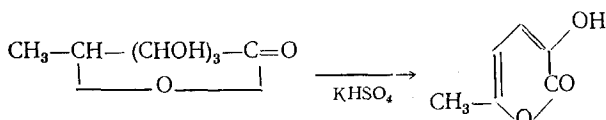
При сухой перегонке слизи́вой кислоты образуется, наряду с пирослизевой (и дегидрослизевой), изомерная ей кислота, названная изопирослизевой<sup>192</sup>, которая, как показал Шаванн<sup>193–198</sup>, является 3-оксипираном-2. Лучшие выхода изопирослизевой кислоты получаются при нагревании слизи́вой кислоты с бисульфатом калия<sup>198–200</sup> (изопирослизевую кислоту можно отделить от пирослизевой и дегидрослизевой, используя их различную кислотность<sup>201</sup>):

\* Атомы хлора в положениях 4 и 6 полученных пиранов-2 легко заменяются на атомы водорода при восстановлении цинком в уксусной кислоте<sup>187, 190</sup>.

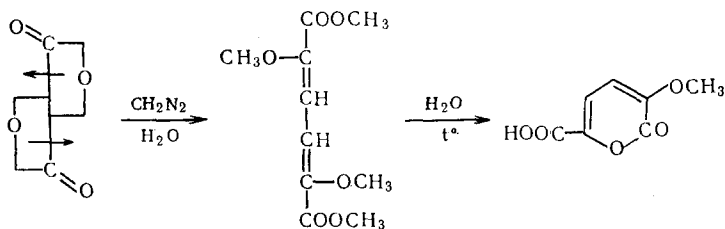




Аналогично при перегонке рамнолактона образуется 3-окси-6-метил-пирон-2<sup>202-204</sup>:



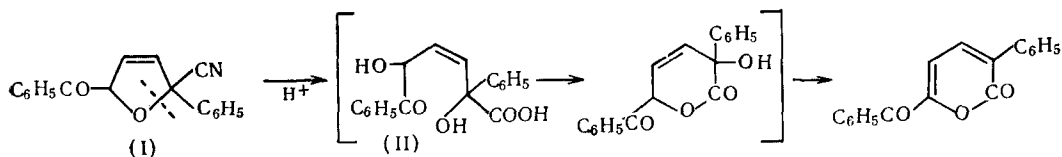
При действии влажного диазометана на дилактон манносахарной кислоты образуется метиловый эфир 2,5-диметоксимуконовой кислоты, превращающейся при кипячении с водой в 6-карбокси-3-метокси-пирон-2<sup>205</sup>:



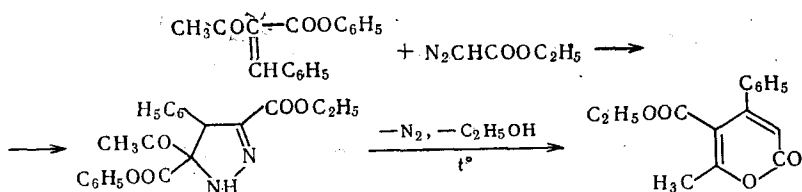
3-Окспирон-2 и его производные образуются также при перегонке других полиоксисоединений<sup>198, 206</sup>.

## 12. Пятичленные гетероциклические соединения в синтезе пиранов-2

Описаны превращения некоторых соединений ряда 2,5-дигидрофурана и пиразолина в производные пирана-2. Так, при гидролизе замещенного 2,5-дигидрофурана (I) образуется соответствующий пирон-2 [через промежуточные стадии раскрытия фуранового цикла с последующей циклизацией и дегидратацией образующейся диоксикетокислоты (II)]<sup>207</sup>:

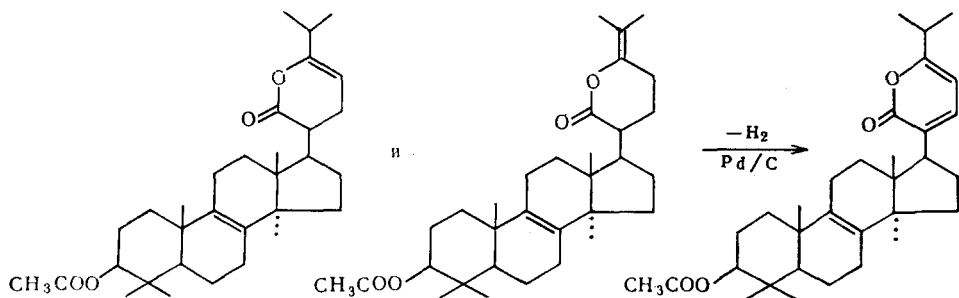


Известен и другой пример подобной реакции<sup>208</sup>. Описаны превращения замещенных пиразолинов в соответствующие пираны-2<sup>209, 210</sup>, например:



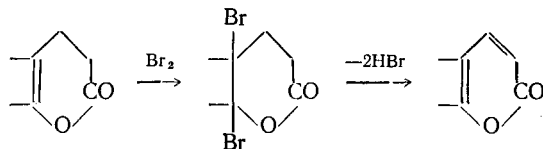
13.  $\delta$ -Лактоны в синтезе пиранов-2

Недавно описано каталитическое дегидрирование тритерпеноидных  $\delta$ -еноллактонов в соответствующие пираны-2<sup>211, 212</sup>:



Этим единственным примером исчерпываются приведенные в литературе данные о прямом дегидрировании  $\delta$ -лактонов.

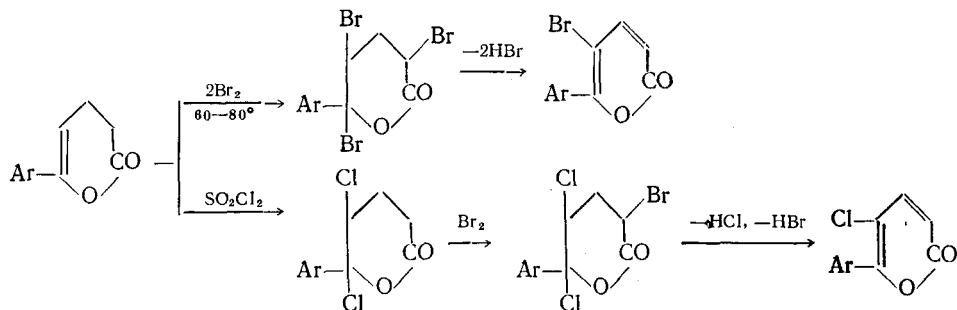
В последние годы широко разрабатывали метод косвенного дегидрирования  $\delta$ -еноллактонов в пираны-2. Шушерина, Левина и Лурье осуществили переход к пиранам-2 от  $\delta$ -еноллактонов бромированием последних и последующим дегидробромированием образующихся дибромидов (при их перегонке)<sup>213, 214</sup>:



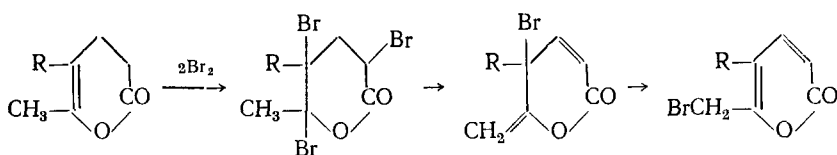
Реакция может служить препаративным методом получения 5,6-циклоалкано- и 5,6-диалкил-(алкиларил)-пиранов-2<sup>213, 215, 216</sup>.

Для той же цели было использовано хлорирование  $\delta$ -еноллактонов (действием хлористого сульфурила) с последующим дегидрохлорированием дихлоридов<sup>217, 218</sup>.

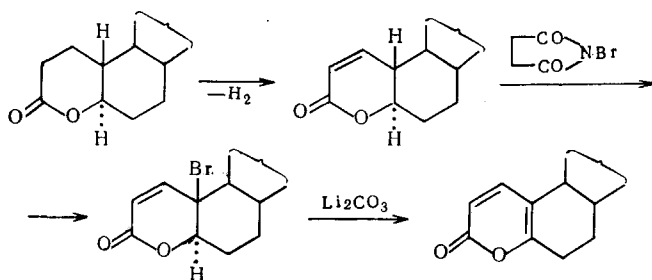
Галоидирование 6-арил-3,4-дигидропиранов-2 по двойной связи и по  $\alpha$ -метиленовой группе и последующее дегидрогалоидирование является препаративным методом синтеза 5-галоид-6-арилпиранов-2<sup>219, 220</sup>:



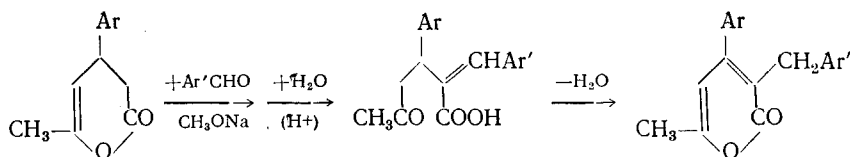
Такой же ряд превращений для 6-метил-5-алкил(арил)-3,4-дигидропиранов-2 приводит к получению моногалогенидов другого типа — 6-бромметилпиранов-2, образование которых, по-видимому, результат перегруппировки промежуточно возникающего аллильного бромида<sup>221</sup>:



Недавно на примере стероидных соединений разработан способ превращения в пираны-2 насыщенных  $\delta$ -лактонов частичным дегидрированием в положение 3, 4 лактонного цикла и дальнейшим бромированием в аллильное положение с последующим дегидробромированием образовавшегося монобромида <sup>222</sup>:



Описан и принципиально иной путь превращения в пираны-2 3,4-дигидропиранов-2, имеющих в положении 4\* арильную группу — конденсацией их с ароматическими альдегидами с последующей циклизацией (изопропенилацетатом) образующихся  $\alpha$ -бензилиден- $\delta$ -кетокислот <sup>223</sup>:



#### 14. Получение пиранов-2 из соединений, уже содержащих пирановое кольцо

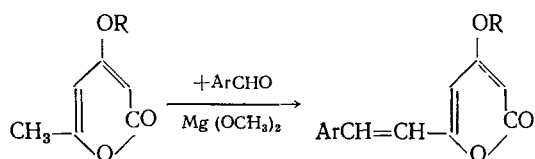
Реакции пиранов-2, протекающие с сохранением пиранового цикла, могут быть использованы для превращения одного типа пиранов-2 в другой и служить для получения пиранов заданного строения.

Так, реакции декарбоксилирования (см. выше) широко используются для перехода от пиронкарбоновых кислот к пиранам-2, лишенным функциональных заместителей <sup>19, 39</sup>. Например, 6-фенилпирон-2 может быть получен декарбоксилированием всех изомерных 6-фенилпиронкарбоновых кислот <sup>115, 127, 138, 160</sup>. Для этой цели используется также реакция восстановления некоторых производных пирана-2—4-хлорпиранов-2 <sup>48</sup>, 3-хлорметилпиранов-2 <sup>224</sup>, 5-бромпиранов-2 <sup>218, 219</sup>, 6-бромметилпиранов-2 <sup>221</sup>.

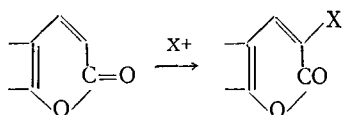
Метилирование пиранового кольца иодистым метилом в присутствии едкого кали <sup>225</sup> или диазометаном <sup>226, 227</sup> позволяет получать гомологи пиранов-2.

Алкильные группы некоторых производных пирана-2 обладают способностью вступать в реакции конденсации с ароматическими альдегидами <sup>86, 228</sup>. Так, конденсацией эфиров 4-окси-6-метилпирана-2 с соответствующими альдегидами получены янгониин <sup>59</sup> и гиспидин <sup>229</sup>:

\* Если в положении 4 нет арильной группы, то образуются непредельные лактоны с одной двойной связью в цикле и другой — в семициклическом положении.



Осуществленные в последнее время реакции электрофильного замещения пиранов-2 позволяют получать производные пиранов-2, имеющие в положении 3 функциональный заместитель<sup>230-235</sup>.



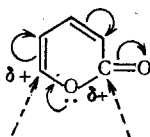
где  $\text{X} = \text{NO}_2, \text{SO}_3\text{H}, \text{SO}_2\text{Cl}, \text{CH}_2\text{Cl}$ .

### III. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИРАНОВ-2

Пираны-2 обладают своеобразным комплексом свойств, из которых наиболее хорошо известна их способность как непредельных лактонов вступать в реакции с различными нуклеофильными реагентами. Значительно менее изучена способность пиранов-2 вступать в диеновый синтез. Реакции электрофильного замещения пиранов-2, характеризующие эти гетероциклические системы как ароматические, были исследованы лишь в последнее время.

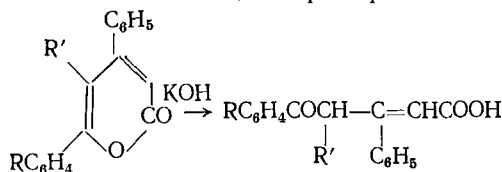
#### 1. Взаимодействие пиранов-2 с нуклеофильными реагентами

Нуклеофильные реагенты, действие которых на пираны-2 сопровождается раскрытием цикла, атакуют пирановый цикл в положение 2 или 6\*, что согласуется с представлением о распределении электронной плотности в  $\alpha$ -пирановом цикле:



По какому из этих направлений будет реагировать тот или иной нуклеофильный реагент определяется, по-видимому, главным образом термодинамической устойчивостью образующихся продуктов присоединения<sup>236</sup>.

**Гидролиз.** При действии водных или спиртовых растворов щелочей пирановый цикл раскрывается и образуются непредельные  $\delta$ -кетокислоты<sup>68, 72, 73, 120, 135, 137, 144, 145, 242, 243 \*\*</sup>; например<sup>145</sup>:



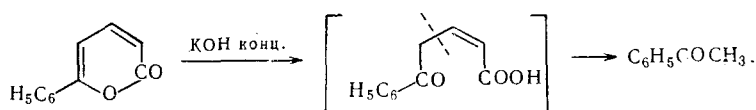
\* Насыщенные и ненасыщенные  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактоны также реагируют с нуклеофильными реагентами по этим двум направлениям<sup>237, 238</sup>, но обычно в более мягких условиях, чем пираны<sup>239-241</sup>.

\*\* Действие на пираны-2 алкоголятов щелочных металлов приводит к образованию эфиров непредельных  $\delta$ -кетокислот<sup>126, 151, 246</sup>.

Получение непредельных  $\delta$ -кетокислот в качестве продуктов гидролиза можно рассматривать как результат присоединения воды к  $\alpha$ -пирановому циклу по 1,2- или 1,6-связи.

В отдельных случаях образующиеся непредельные кетокислоты очень легко циклизуются (при подкислении солей) в исходные пираны-2<sup>225</sup>.

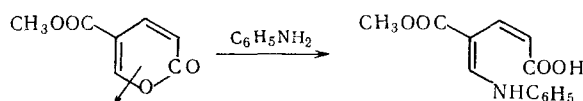
Гидролиз пиранов-2 концентрированной щелочью часто сопровождается последующим гидролитическим расщеплением \* непредельных кетокислот<sup>20, 26, 39, 68, 142, 243, 247</sup>; например<sup>246</sup>:



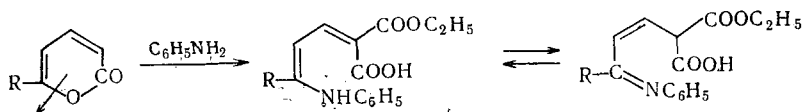
Известны примеры большой устойчивости  $\alpha$ -пиранового цикла в условиях гидролиза. Так, 3,5-ди-*трет*-бутилпиран-2 удалось прогидролизовать лишь длительным нагреванием со щелочью при 150° (в растворе глицерина)<sup>243</sup>.

**Взаимодействие с аммиаком и аминами.** В отличие от гидролиза, присоединение аммиака или аминов к пиранам-2 может привести к различным продуктам реакции в зависимости от того будет ли при этом происходить разрыв 1,2- или 1,6-связи  $\alpha$ -пиранового цикла.

Как показал Пехман<sup>248</sup>, при взаимодействии метилового эфира кумалиновой кислоты с анилином образуется  $\delta$ -N-фениламино- $\gamma$ -карбметоксисорбиновая кислота, т. е. первичные амины присоединяются по 1,6-связи  $\alpha$ -пиранового кольца:

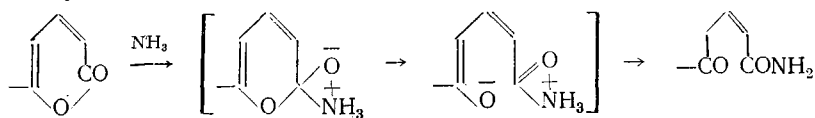


Такое представление о протекании реакции пиранов-2 с аммиаком и первичными аминами подтверждают также данные Кочеткова и Кудряшова<sup>249</sup>, получивших при взаимодействии 6-алкил-3-карбэтоксипиранов-2 с анилином эфиры 2-карбэтокси-5-N-фениламиноалкадиенкарбоновых кислот:



где  $R = \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_5\text{H}_{11}$ .

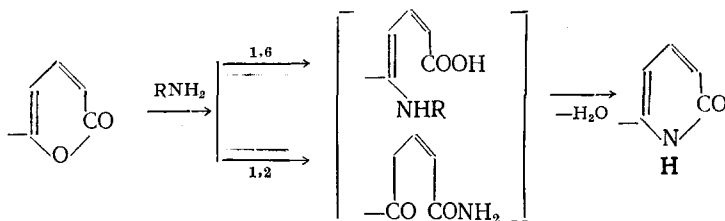
В литературе<sup>187, 251, 252</sup> рассматривается и второе возможное направление реакций пиранов-2 с аммиаком и аминами, которое сопровождается разрывом 1,2-связи  $\alpha$ -пиранового кольца и приводит к получению амидов непредельных  $\delta$ -кетокислот; предполагают, что реакция начинается в этом случае с атаки карбонильной группы пирана-2<sup>251</sup>:



\* Поэтому гидролиз пиранов-2 не используется для их идентификации в отличие от гидролиза  $\delta$ -еноллактонов (3,4-дигидропиранов-2)<sup>244-245</sup>.

Однако экспериментально такое течение реакции не получило подтверждения.

Обычно при действии на пираны-2 аммиака и первичных аминов получают пиридоны-2, образование которых можно рассматривать, в свете изложенных выше данных, как результат дегидратации первоначально возникающих продуктов присоединения:

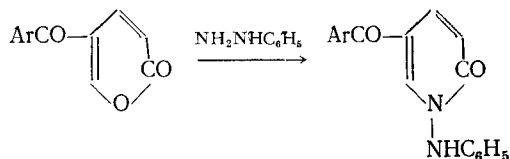


Превращение пиранов-2 в пиридоны под действием аммиака протекает как на холоду<sup>35, 123, 124, 151, 187, 247, 248, 253–255</sup>, так и при нагревании<sup>112, 113, 144, 145, 256, 257</sup>; вместо аммиака иногда используют ацетат аммония<sup>107, 110, 189, 258–260, 266</sup>.

Получение N-замещенных пиридонов<sup>187, 248, 250, 256, 259, 261–265, 267</sup>, при действии на пираны-2 первичных аминов (на холоду или при нагревании) часто используется для подтверждения строения пиранов-2.

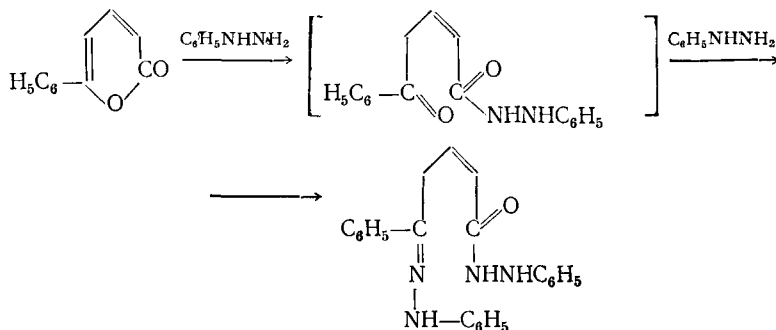
Взаимодействие пиранов-2 с фенилгидразином приводит либо к N-замещенным пиридонам, либо к амидам δ-кетокислот.

Так, 5-арилпираны-2 при действии фенилгидразина легко превращаются в соответствующие N-аминопиридоны<sup>256</sup>:



где  $Ar = C_6H_5$ ,  $p\text{-}CH_3C_6H_4$ ,  $p\text{-}ClC_6H_4$ ,  $p\text{-}BrC_6H_4$ .

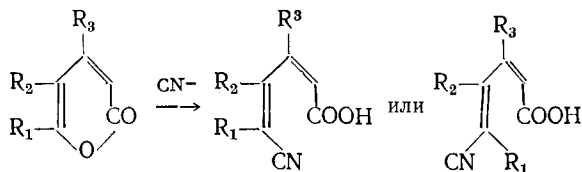
В то время, как из 6-фенилпирана-2 образуется фенилгидразид соответствующей неопределенной δ-кислоты (выделена в виде фенилгидразона)<sup>225</sup>:



Реакции пиранов-2 с гидразином, гидроксиламином и семикарбазидом приводят к образованию N-замещенных пиридонов<sup>144, 145, 257, 268 \*</sup>.

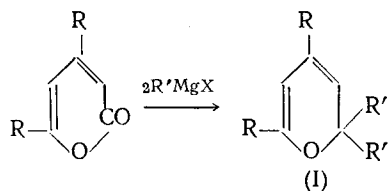
\* Уайли с сотрудниками<sup>269</sup> показали, что действие гидразина на этиловый эфир изодегидрацетовой кислоты протекает аномально с образованием 3-метилпиразолона-5.

**Взаимодействие с цианистым натрием.** Недавно Фогель<sup>270</sup> осуществил новую реакцию раскрытия  $\alpha$ -пиранового цикла по связи 1,6 под действием цианид-иона, которая приводит к образованию моонитрилов непредельных кислот типа муконовой:

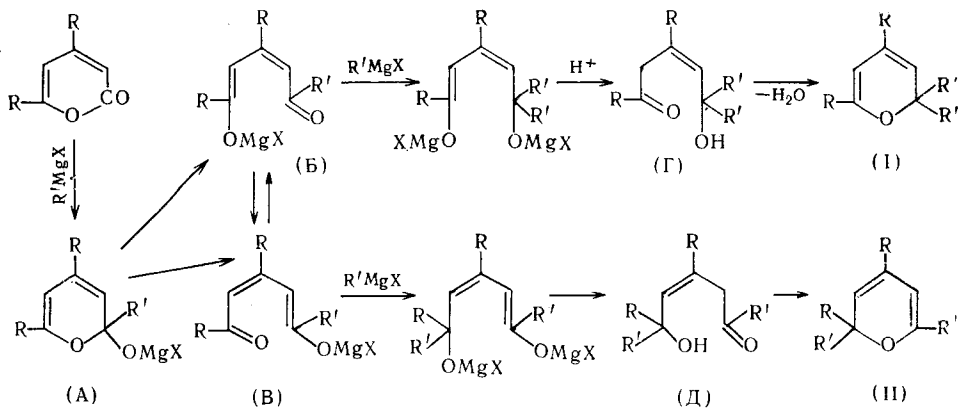


Стереохимическая направленность этой удивительно легко протекающей реакции (заканчивается за 5—10 минут на холоду) может контролироваться путем выбора растворителя.

**Взаимодействие с реактивами Гриньяра.** Взаимодействие пиранов с магниорганическими соединениями протекает весьма сложно. Гомппер и Кристманн<sup>271</sup>, впервые изучавшие эту реакцию, приписали полученным соединениям строение пиранов (I):

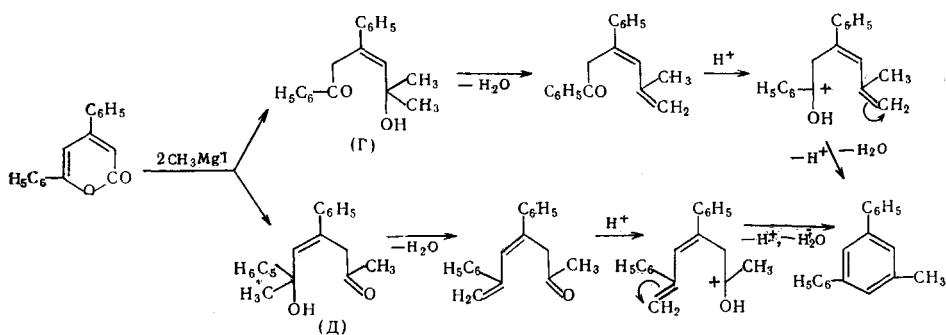


Позднее<sup>272</sup> было показано, что в этой реакции могут образовываться также пираны строения (II), что объясняют<sup>273</sup> наличием равновесия между двумя формами енолятов (Б и В), образующихся из первоначального продукта присоединения (А):

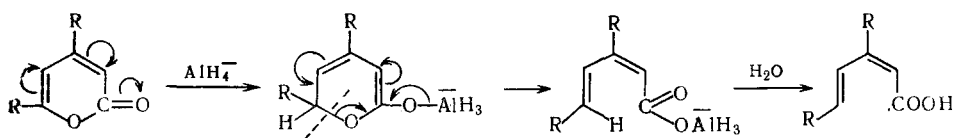


Если пиран берут в избытке при  $R$  или  $R' = \text{Ar}$ , то образуются ароматические углеводороды с выходом 60—80%<sup>95, 274</sup>.

По-видимому, кетоспирты (Г или Д) дегидратируются сначала в дву-непредельные кетоны, которые циклизуются далее по типу внутримолекулярной реакции Принса<sup>275</sup>; например:



**Восстановление комплексными гидридами металлов.** При действии комплексных гидридов металлов пираны-2 восстанавливаются до непредельных кислот<sup>276–278</sup> (или в более жестких условиях — до непредельных спиртов<sup>211, 212, 277, 278</sup>), образование которых объясняется, по-видимому, присоединением гидрида алюминия по карбонильной группе пирана-2, а гидрид-иона — в положение 6 и последующим раскрытием цикла по 1,6-связи:

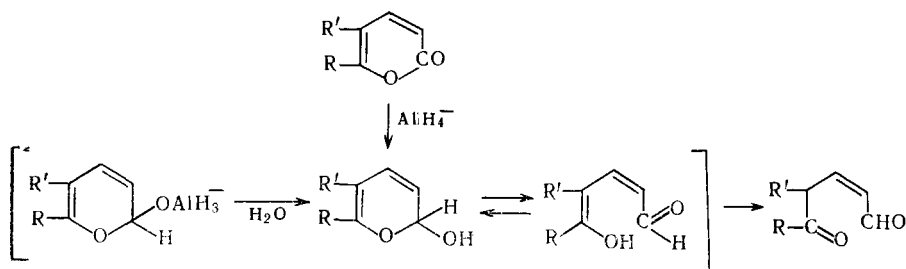


Таким образом, конечным результатом этого превращения является гидрогенолиз 1,6-связи  $\alpha$ -пиранового кольца\*.

Легкость восстановления зависит как от строения исходного пирана-2, так и от активности применяемого комплексного гидрида металла. Так, кумалиновые кислоты восстанавливаются уже при 0–10° такими мягкими агентами, как боргидрид натрия или лития<sup>277, 278</sup>.

При действии боргидрида натрия или лития очень легко восстанавливается и 4-метокси-6-метилпиран-2, превращаясь в соответствующую непредельную кислоту; при действии алюмогидрида лития образуется продукт дальнейшего восстановления — непредельный спирт<sup>278</sup>. 4,6-Диметилпиран-2 восстанавливается в непредельную кислоту лишь алюмогидридом лития<sup>277, 278</sup>.

\* Однако в других случаях при восстановлении пиранов-2 алюмогидридом лития протекал гидрогенолиз 1,2-связи  $\alpha$ -пиранового цикла с образованием непредельных  $\delta$ -кетоальдегидов<sup>279</sup> или продуктов их дальнейшего восстановления — непредельных диолов-1,5<sup>280, 281</sup>; например<sup>279</sup>:





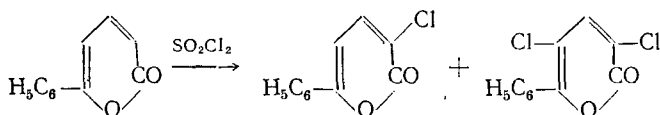
## 2. Реакции электрофильного замещения в ряду пирона-2

В соответствии с поляризацией связей  $\alpha$ -пиринового кольца следует ожидать, что атаки электрофильных реагентов будут направляться к третьему или пятому углеродному атому кольца.

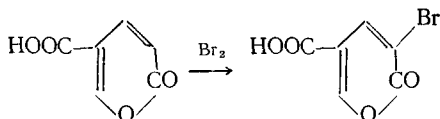
### а. Галогидирование

**Хлорирование.** При действии хлора на кумалиновую<sup>254</sup> и изодегидрацетовую<sup>26</sup> кислоты были получены соответствующие моноклорзамещенные кислоты. Положение атома хлора доказывалось превращением одной из них (хлоркумалиновой кислоты) в известный 3-хлорпирин<sup>254</sup>.

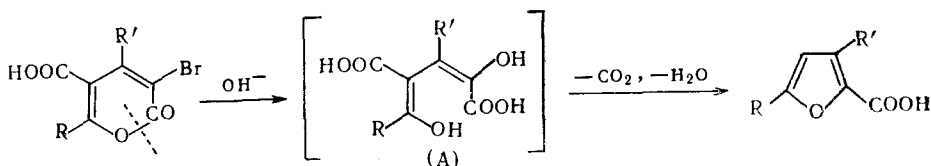
Недавно было показано, что хлорирование пиринов-2 очень легко протекает при действии на них хлористого сульфурила<sup>282</sup>. Так, 6-фенилпирон-2 под действием этого реагента уже на холоду превращается в смесь моно- и дихлорпроизводных:



**Бромирование.** Бромирование является одной из наиболее изученных реакций замещения пиринов-2. При действии брома происходит замещение одного или двух (в зависимости от условий реакций и строения исходного пирина) водородов  $\alpha$ -пиринового цикла. Так, при бромировании изодегидрацетовой<sup>23, 26, 31, 33</sup> и кумалиновой<sup>28, 248, 256, 253</sup> кислот и их эфиров были получены соответствующие монобромпроизводные; например<sup>248</sup>:

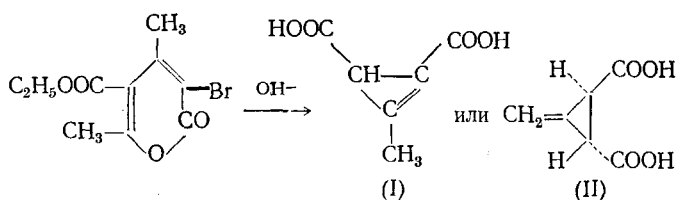


Для доказательства положения атома брома Фейст использовал щелочной гидролиз этих бромзамещенных пиринов-2<sup>26, 283, 284</sup>; промежуточно образующиеся при раскрытии пиринового цикла оксикислоты циклизовались в соответствующие  $\alpha$ -фуранкарбоновые кислоты, образование которых возможно лишь в том случае, если атом брома в исходных бромпирионах находился в положении 3:



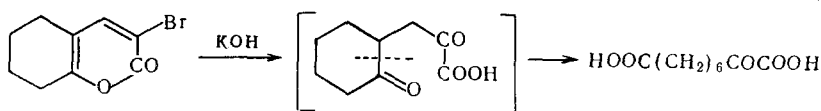
Превращение в  $\alpha$ -фуранкарбоновые кислоты было использовано для установления строения продуктов бромирования и других пиринов-2<sup>37, 209, 247, 285-287</sup>. Описаны, однако, примеры аномального поведения бромпиринов при действии щелочи.

Так, при щелочном гидролизе этилового эфира бромированной изодегидрацетовой кислоты<sup>112</sup> было выделено вещество<sup>26, 284</sup>, получившее в литературе название кислоты Фейста, для которой позднее были предложены две структуры — 2-метилциклопропендикарбоновой-1,3 кислоты (I)<sup>27</sup> и транс-3-метиленициклопропандикарбоновой-1,2 кислоты (II)<sup>288</sup>:



Выбор в пользу структуры (II) был сделан Боттини и Робертсом<sup>292</sup> на основании изучения спектра ЯМР.

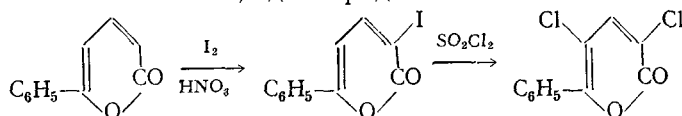
Другим примером, иллюстрирующим аномальное поведение бромпионов в реакции со щелочью, является образование  $\alpha$ -кетоазелаиновой кислоты из 3-бром-5,6-циклогексанопирона-2<sup>289</sup>:



При бромировании пионов-2, в которых свободны положения 3 и 5, бром вступает на холоду в 3-положение<sup>37, 128, 129, 185, 191</sup>, а при нагревании — в 3- и 5-положения с образованием дибромпионов-2<sup>290, 291</sup>.

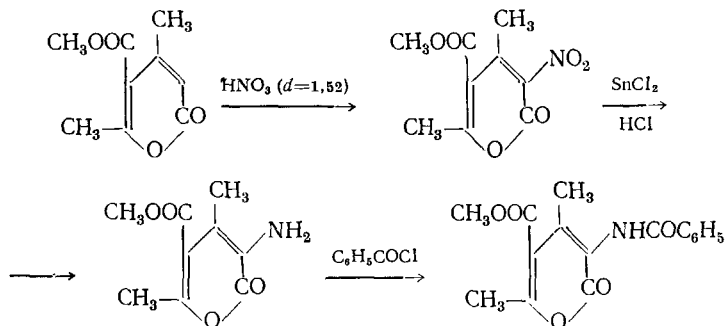
В литературе почти отсутствуют данные о реакционной способности бромпионов-2. Пехман<sup>254</sup> описал неудачные попытки заменить атом брома в бромпионах действием различных нуклеофильных реагентов, показав тем самым исключительную инертность в этих реакциях брома, связанного с  $\alpha$ -пионовым кольцом.

**Иодирование.** Недавно было показано на примере 6-фенилпирона-2, что в условиях окислительного иодирования (118°, в присутствии концентрированной азотной кислоты) иод вступает в кольцо пирана с образованием 3-иод-6-фенилпирона-2, строение которого подтверждалось превращением в известный<sup>282</sup> 3,5-дихлорид\*:



### б. Нитрование

Нитрование пионов-2 было впервые осуществлено Анжели<sup>293</sup> на примере метилового эфира изодегидрацетовой кислоты; строение продукта реакции было доказано значительно позднее<sup>294</sup> восстановлением нитрогруппы и последующим бензоилированием образовавшегося амина:

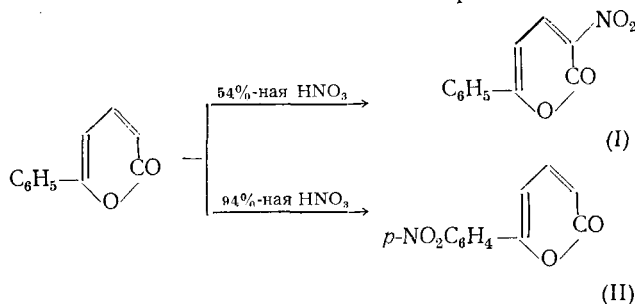


\* Описано<sup>198</sup> иодирование 3-оксипирана иодом в присутствии желтой окиси ртути, однако строение полученного при этом моноиодпирона-2 не установлено.

В других работах, по аналогии с реакцией бромирования принималось, что нитрогруппа вступает в 3-положение<sup>33, 231, 295</sup>.

Чамичан и Зильбер<sup>225</sup> при нитровании 6-фенилпирона-2 70%-ной азотной кислотой получили 3-нитро-6-фенилпирон-2\*, строение которого доказали недавно Захаркин и Сорокина<sup>246</sup>, превращением в  $\alpha$ -амино- $\delta$ -фенилвалериановую кислоту. На основании этого авторы<sup>246</sup> сделали общий вывод о том, что нитрование 6-фенилпирона-2 азотной кислотой протекает только в пириновый цикл.

Однако Шушерина, Левина, Дмитриева и Малышева<sup>296</sup> показали, что варьируя концентрацию азотной кислоты можно провести избирательное нитрование 6-фенилпирона-2. Так, при действии 94%-ной азотной кислоты нитрогруппа вступает только в бензольное кольцо, а при действии 54%-ной азотной кислоты — только в пириновый цикл:

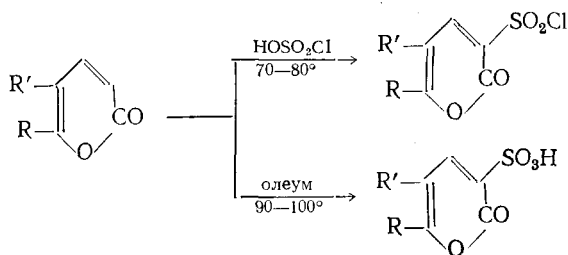


Эта особенность поведения 6-фенилпирона-2 объясняется, по-видимому, большей устойчивостью оксониевого комплекса в более концентрированной кислоте, что должно приводить к уменьшению реакционной способности  $\alpha$ -пиринового кольца к реакциям электрофильного замещения<sup>296</sup>.

При нитровании 6-фенилпирона-2<sup>290</sup> и изомерных метилфенилпиринов-2<sup>231</sup> нитрующей смесью нитрогруппа вступает только в бензольное кольцо.

#### в. Сульфохлорирование и сульфирование

Шушерина, Дмитриева и Левина впервые осуществили сульфохлорирование<sup>232</sup> (выход 30—50%) и сульфирование<sup>233</sup> (выход ~50%) 5,6-дизамещенных пиринов-2:

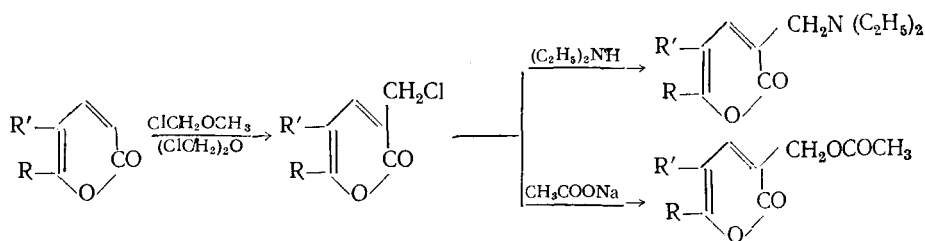


где  $R=R'=\text{CH}_3$ ;  $R=\text{CH}_3$ ,  $R'=\text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$ .

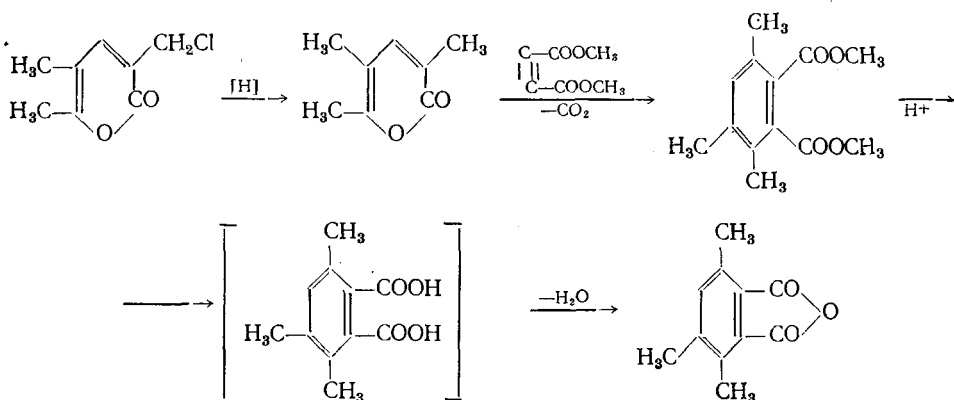
#### г. Хлорметилирование

Пирины-2 хлорметилируются в положение 3 при действии смеси моно- и бис-хлорметилловых эфиров или формалина, насыщенного хлористым водородом. Полученные хлорметилпирины-2 (выход 35—41%) легко вступают в реакции обмена<sup>234, 235</sup>:

\* Авторы настоящей статьи показали, что наряду с 3-нитро-6-фенилпирином-2 в этих условиях образуется также 6-*p*-нитрофенилпирон-2 (соотношение 8:1)<sup>290</sup>.

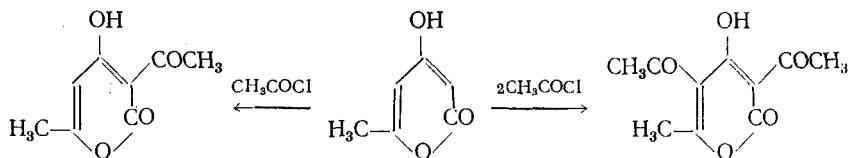


Положение хлорметильной группы было доказано превращением 3-хлорметил-5,6-диметилпирона-2 в гомолог фталевого ангидрида с заведомым положением заместителей<sup>224</sup>:



#### д. Ацилирование

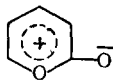
До сих пор удалось осуществить реакцию Фриделя — Крафта лишь для оксипиранов-2. Так, при ацилировании 4-окси-6-метилпирона-2 хлорангидридами карбоновых кислот образуется смесь моно- и диацелированных продуктов<sup>54, 85, 291, 298</sup>:



На примере 4-окси-6-метилпирона-2 осуществлено формилирование<sup>297</sup> смесью окиси углерода и хлористого водорода в присутствии трифторуксусной кислоты, однако строение продуктов реакции не было доказано.

Из рассмотренных в этом разделе реакций давно известные для пиранов галогенирование и нитрование не типичны для электрофильного замещения, поскольку они могут протекать как по ионному, так и по радикальному механизмам. Возможно, поэтому пираны-2 не рассматривались до последнего времени как ароматические системы.

Предположение об ароматическом характере пиранов-2 было высказано недавно Майером<sup>300</sup>, который сделал это заключение на том основании, что пиран-2 является изоэлектронным аналогом тропона:



Осуществление для пиринов таких типичных реакций электрофильного замещения, как сульфирование, сульфохлорирование<sup>232</sup>, хлорметилирование<sup>235</sup> и нитрование нитрующей смесью<sup>231</sup> подтверждает предположение Майера и позволяет причислить этот класс гетероциклических соединений к небензоидным ароматическим системам.

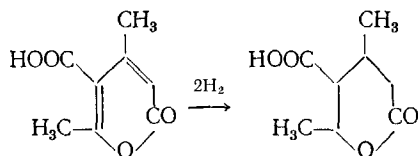
Вывод об ароматическом характере пиринов-2, а также о сходстве пиринов-2 с тропонами был подтвержден недавно<sup>301, 302</sup> Шейнкером с сотрудниками на основании изучения интенсивности полос поглощения карбонильной группы в ИК спектрах пиринов-2.

### 3. Реакции присоединения по двойным связям $\alpha$ -пиринового кольца

Для пиринов-2 характерны реакции, в которые вступают соединения с сопряженной системой двойных связей — каталитическое гидрирование и диеновый синтез.

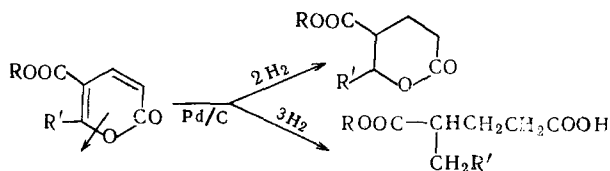
#### а. Каталитическое гидрирование

Пирины-2 легко присоединяют водород по двойным связям с образованием лактонов — тетрагидропиринов-2; например<sup>303</sup>:



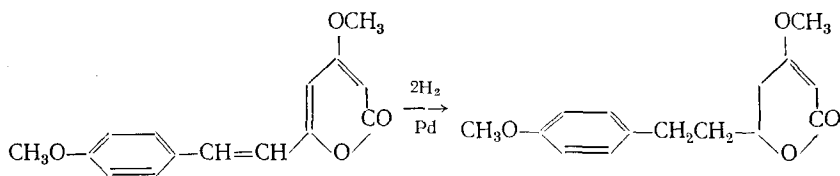
В качестве катализаторов гидрирования пиринов-2 применяли палладий на угле<sup>129, 303</sup> и сульфате бария<sup>170, 304</sup>, а также палладиевую чернь<sup>305</sup>.

Наряду с присоединением водорода по кратным связям  $\alpha$ -пиринового кольца, в условиях каталитического гидрирования наблюдается и гидрогенолиз 1,6-связи, приводящий к образованию кислот<sup>226, 303</sup> (иногда в качестве главного продукта реакции):



где  $R=R'=H$  и  $CH_3$ .

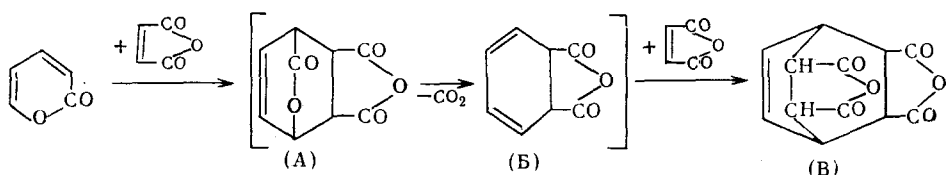
В определенных условиях удается осуществить избирательное гидрирование (в положении 5,6)  $\alpha$ -пиринового цикла<sup>305–307</sup>. Так, из янгонина был получен 4-метокси-6-(*p*-метоксифенетил)-5,6-дигидропирон-2, наркотическое действие которого связано именно с отсутствием двойной связи в положении 5,6  $\alpha$ -пиринового кольца<sup>307</sup>:



Каталитическое гидрирование было использовано для доказательства структуры некоторых природных соединений, содержащих  $\alpha$ -пироновый цикл — скилларена А<sup>8</sup>, циобуфагина<sup>6</sup>, буфоталина, маринобуфалина<sup>308</sup>.

### б. Диеновый синтез

Своеобразным свойством пиранов-2 является их способность вступать в реакцию диенового синтеза. Изучая реакцию пирана-2 и метилового эфира кумалиновой кислоты с малеиновым ангидридом, Дильс и Альдер<sup>309</sup> показали, что при 110° образуется моноаддукт (А)\*, который при 130—140° декарбоксилируется в ангидрид 1,2-дигидрофталевой кислоты (Б); последний реагирует с другой молекулой малеинового ангидрида, образуя мостиковый аддукт (В):



В дальнейшем было установлено, что наряду с температурой существенным фактором, определяющим течение реакции, является строение пиранов-2.

Так, 5-алкилпираны-2<sup>110, 117</sup> подобно пиранам, изученным Дильсом и Альдером<sup>309</sup>, образуют с малеиновым ангидридом при 110° моноаддукты, в то время как 5,6-диалкилпираны-2 дают в этих условиях только двойные аддукты<sup>213</sup>.

Двойные аддукты образуют и 5,6-диалкилзамещенные пираны-2, содержащие в положении 3 бром<sup>230</sup>, ацетокси- и хлорметильную группы<sup>224, 234, 235</sup>. В случае полихлорпиранов<sup>311</sup> течение диенового синтеза зависит от числа атомов хлора в  $\alpha$ -пироновом кольце. Так, 3,4,5,6-тетрахлорпиран-2 образует только двойной аддукт, в то время как 3,5,6-трихлор- и 3,5-дихлорпираны-2 дают моно- и диаддукты.

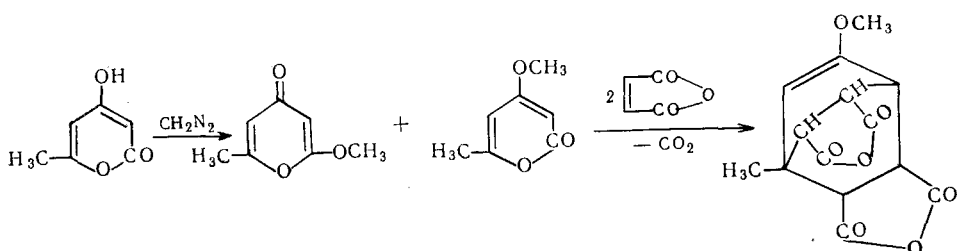
Наличие в  $\alpha$ -пироновом кольце в положении 3 таких электроотрицательных заместителей, как нитро-, сульфо- или карбоксильная группа<sup>123, 231</sup>, полностью дезактивирует диеновую систему пиранов-2, делая ее неспособной вступать в диеновый синтез.

Образование кристаллических двойных аддуктов с малеиновым ангидридом\*\*, протекающее обычно с отличными выходами и сопровождающееся характерным выделением углекислого газа, может служить превосходным методом идентификации пиранов-2<sup>120, 138, 208, 213, 215</sup>.

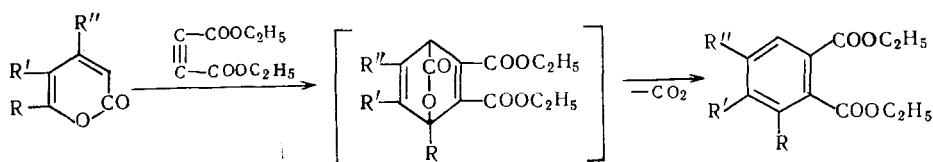
Бу-Лок и Смит<sup>59</sup> использовали эту реакцию для доказательства строения продукта метилирования 4-окси-6-метилпирана-2, оказавшегося смесью метоксипроизводных соответствующих  $\gamma$ - и  $\alpha$ -пиранов, из которых в реакцию с малеиновым ангидридом вступал лишь последний:

\* Эндоконфигурация аддукта (А) была подтверждена недавно измерением его дипольного момента<sup>310</sup>.

\*\* Образование двойных аддуктов наблюдалось также при взаимодействии пиранов-2 с акрилонитрилом<sup>246</sup> и N-фенилмаленимидом<sup>95</sup>.

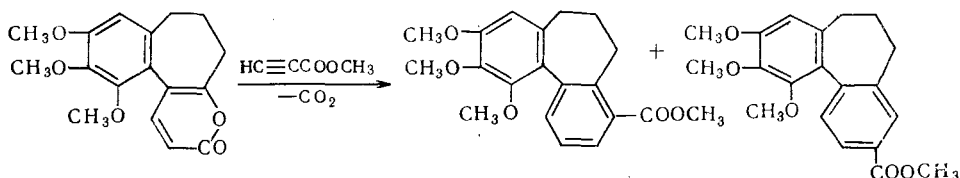


Описано применение ацетилендикарбонового эфира<sup>59, 312, 313</sup> в качестве диенофила в реакции с пиронами-2; реакция сопровождается выделением углекислого газа и приводит к образованию соответствующих эфиров фталевой кислоты:

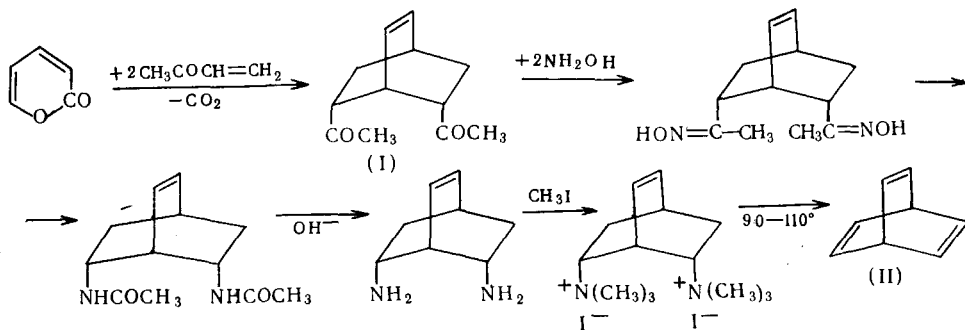


Эта реакция была использована для получения труднодоступных производных фталевых кислот<sup>18, 314</sup>.

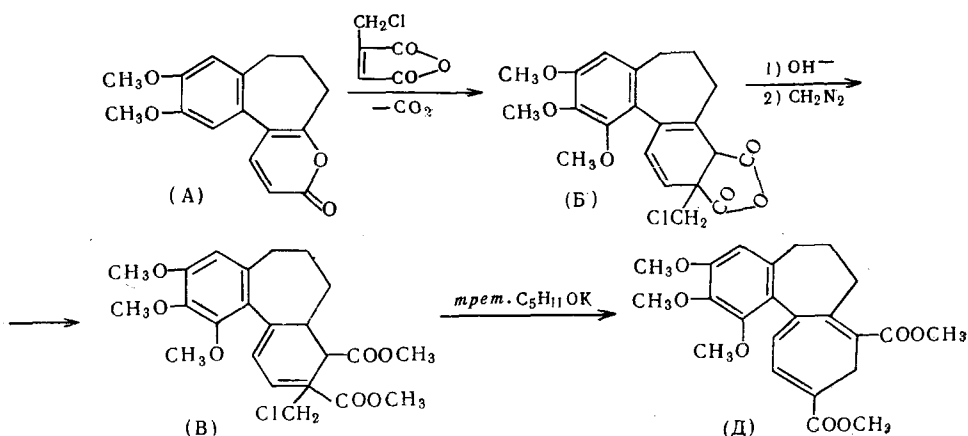
Метилвый эфир пропиоловой кислоты образует с замещенными пиронами-2 оба возможных продукта реакции — соответствующие эфиры орто- и мета-замещенных бензойных кислот<sup>18</sup>:



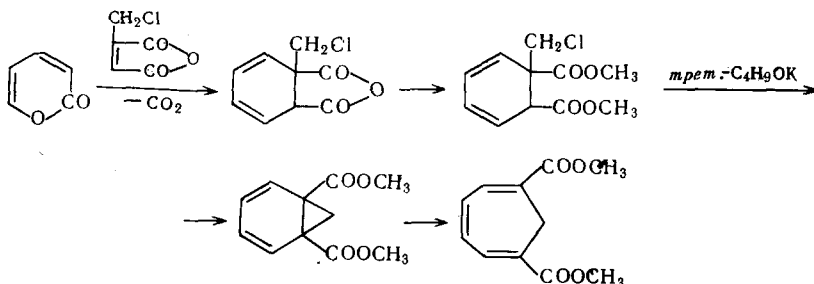
Способность пиринов-2 вступать в реакцию Дильса — Альдера использована в последние годы в органическом синтезе. Так, один из изомерных двойных аддуктов пирона-2 с метилвинилкетонем (I) был применен в синтезе баррелена (бицикло-[2,2,2]-октатриена-2,5,7)<sup>19</sup>:



Диеновый синтез трициклического пирона-2 (А) с хлорметилмалеиновым ангидридом был использован для синтеза эфира (Д), имеющего углеродный скелет колхицина<sup>17, 18</sup>:

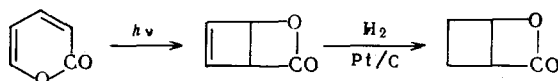


Аналогичная реакция кумалина с хлорметилмалеиновым ангидридом может быть использована для препаративного получения циклогептатриендикарбоновой-1,3-кислоты<sup>315</sup>:



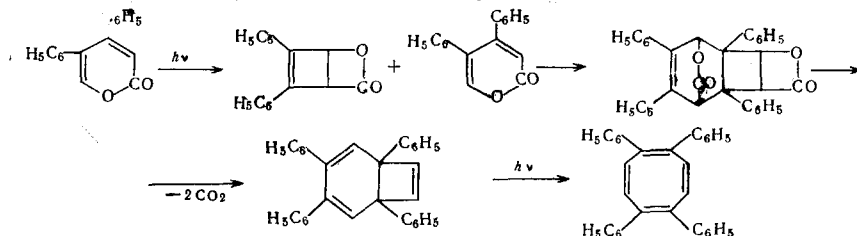
#### 4. Фотоизомеризация пионов-2

Недавно было показано<sup>316</sup>, что пирон-2 под действием УФ света изомеризуется в  $\beta$ -лактон, конденсированный с циклобутеновым кольцом (выход почти количественный); строение  $\beta$ -лактона было подтверждено образованием аддукта с изобензофураном, а также гидрированием в соответствующий насыщенный  $\beta$ -лактон:



Эту интереснейшую реакцию авторы рекомендуют для получения соединений ряда циклобутана.

На примере 4,5-дифенилпирона-2 было установлено<sup>317</sup>, что первоначально образующийся  $\beta$ -лактон вступает в условиях реакции в диеновый синтез с исходным пионом с образованием аддукта, который при дальнейшем облучении превращается в тетрафенилциклооктатетраен:





Изложенный материал о реакционной способности пиранов-2 показывает, что давно определившееся представление о пиранах-2 как о двунепредельных шестичленных лактонах не охватывает всего своеобразия свойств этой гетероциклической системы. В настоящее время оно дополнено признанием ароматических свойств, которые должны быть приписаны пиранам-2 на основании недавно обнаруженной их способности вступать в типичные реакции электрофильного замещения.

Разнообразие химических свойств  $\alpha$ -пиранового кольца, проявляющееся в их способности к фотоизомеризации, к диеновому синтезу, а также к взаимодействию с различными нуклеофильными реагентами (например, реактивом Гриньяра, цианистым калием), позволяет широко использовать пираны-2 в органическом синтезе для получения труднодоступных соединений ряда циклобутана, циклооктатетраена, циклогептатриена, пирана, производных муконовой кислоты и других.

Эти результаты приобретают тем большее значение, что сами пираны-2, благодаря разработанным в последние годы многим методам синтеза, стали доступными соединениями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. H. Wieland, R. Alles, Ber., **55**, 1789 (1922).
2. H. Wieland, G. Hesse, Ann., **517**, 22 (1932).
3. H. Wieland, G. Hesse, R. Hüttel, Ann., **524**, 203 (1936).
4. M. Kotake, Ann., **465**, 11 (1928).
5. R. Tschesche, H. Otte, Ber., **68**, 1998 (1935).
6. R. Tschesche, H. Otte, Ber., **69**, 2361 (1936).
7. A. Stoll, A. Hofmann, Helv. Chim. Acta, **18**, 401 (1935).
8. A. Stoll, J. Renz, Там же, **24**, 1380 (1941).
9. A. Stoll, J. Renz, Там же, **25**, 377 (1942).
10. A. Stoll, J. Renz, A. Helfenstein, Там же, **26**, 648 (1943).
11. A. Stoll, J. Renz, Там же, **25**, 43 (1942).
12. Мияки, Ямагиси, Такахаши, J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 433 (1956); РЖХим., **1957**, 71629.
13. T. Toda, T. Tokunage, T. Ouchide, K. Shirova, T. Nakamoo, Chemotherapy, Tokyo, **6**, 91 (1958); C. A., **52**, 20388 (1958).
14. C. Saleminck, Rec. trav. chim. Pays-Bas., **78**, 364 (1959).
15. W. Mors, M. Magalhaes, O. Gottlieb, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe, **20**, 131 (1962).
16. C. Mentzer, Фр. пат. 995464; C. A., **51**, 18453 (1957).
17. J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, A. Eschenmoser, Angew. Chem., **71**, 637 (1959).
18. J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threlfall, A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta, **44**, 540 (1961).
19. H. Zimmermann, M. Paufler, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1514 (1960).
20. L. Cavalieri, Chem. Revs., **41**, 525 (1947).
21. Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфилда, т. 1, ИЛ, М., 1953, стр. 276.
22. V. Grignard, Traité de Chimie organique, **18**, Paris, 1945, 379.
23. A. Hantzsch, Ann., **222**, 1 (1883).
24. C. Duisberg, Ber., **15**, 1378 (1882).
25. C. Duisberg, Ann., **213**, 178 (1882).
26. F. Feist, Ann., **345**, 60 (1906).
27. F. Goss, C. Ingold, J. Thorpe, J. Chem. Soc., **123**, 327, 3342 (1923).
28. R. Wiley, N. Smith, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3531 (1951).
29. R. Wiley, P. Beasley, L. Knabeschuh, Там же, **76**, 311 (1954).
30. R. Wiley, H. Ellert, Там же, **79**, 2266 (1957).
31. R. Wiley, N. Smith, J. Bauer, Там же, **75**, 244 (1953).
32. R. Wiley, N. Smith, J. Bauer, L. Duckwall, E. De Young, J. Phillips, Там же, **75**, 3715 (1953).
33. R. Wiley, C. de Silva, J. Org. Chem., **21**, 841 (1956).
34. A. Nieme, H. Pechmann, Ann., **261**, 190 (1891).
35. M. Guthzeit, O. Dressel, Ann., **262**, 89 (1891).
36. R. Wiley, H. Smith, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1383 (1951).

37. F. Arndt, B. Eistert, Ber., **58**, 2318 (1925).
38. H. Pechmann, Ber., **17**, 936 (1884).
39. H. Pechmann, Ann., **264**, 261 (1891).
40. A. Geuther, Ztschr. Chem., **8** (1866); Beilst., **17H**, 559.
41. F. Feist, Ann., **257**, 253 (1890).
42. F. Arndt, P. Nachtwey, Ber., **57**, 1489 (1924).
43. F. Arndt, B. Eistert, H. Scholz, E. Aron, Ber., **69**, 2373 (1936).
44. Препаративная органическая химия, ИХЛ, 1959, стр. 634.
45. F. Kögl, C. Salemink, Rec. trav. chim. Pays-Bas., **71**, 779 (1952).
46. F. Kögl, C. Salemink, Там же, **74**, 221 (1955).
47. A. Wahl, A. Meyer, Bull. Soc. Chim. France [4], **3**, 957 (1908).
48. M. van Dam, F. Kögl, Res. trav. chim. Pays-Bas., **83**, 39 (1964).
49. A. Baeyer, W. Perkin, Ber., **17**, 59 (1884).
50. A. Wahl, C. Silberzweig, Bull. Soc. Chim. France [4], **11**, 25 (1912).
51. J. Collie, J. Chem. Soc., **59**, 617 (1891).
52. J. Collie, Там же, **59**, 607 (1891).
53. K. Balenović, D. Sunko, Monatsh., **79**, 1 (1948).
54. F. Dallacker, P. Kratzer, M. Lipp, Ann., **643**, 97 (1961).
55. F. Arndt, B. Eistert, Ber., **68**, 1572 (1935).
56. F. Arndt, L. Loewe, Ber., **84**, 319 (1951).
57. E. Chandross, P. Yates, Chem. a. Ind., **1960**, 149.
58. D. Herbst, W. Mors, O. Gottlieb, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2427 (1959).
59. J. Bu'Lock, H. Smith, J. Chem. Soc., **1960**, 502.
60. I. Chmielewska, J. Cieslak, Przem. chem., **8**, 196 (1952).
61. S. Janiszewska-Drabarek, Roczn. chem., **27**, 456 (1953).
62. R. Wiley, C. Jarboe, J. Am. Chem. Soc., **78**, 624 (1956).
63. I. Chmielewska, J. Cieslak, T. Kraczkiewicz, Roczn. chem., **30**, 1009 (1956).
64. J. Cieslak, S. Lewak, I. Chmielewska, Там же, **34**, 423 (1960).
65. J. Cieslak, I. Chmielewska, Там же, **30**, 825 (1956).
66. W. Borsche, M. Gerhardt, Ber., **47**, 2902 (1914).
67. W. Borsche, C. Bodenstein, Ber., **62**, 2515 (1929).
68. W. Mors, O. Gottlieb, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4507 (1957).
69. W. Mors, O. Gottlieb, Anais Assoc. Brasil Quim., **18**, 185 (1959); C. A., **54**, 12181 (1960).
70. W. Mors, M. Magalhaes, O. Gottlieb, Anais Assoc. Brasil. Quim., **19**, 193 (1960); C. A., **56**, 12010 (1962).
71. A. Pinder, Chem. Revs., **64**, 551 (1964).
72. O. Gottlieb, W. Mors, J. Org. Chem., **24**, 17 (1959).
73. R. Edwards, D. Lewis, D. Wilson, J. Chem. Soc., **1961**, 4995.
74. J. Bu'Lock, P. Leeming, H. Smith, Там же, **1962**, 2085.
75. A. Resplandy, Bull. Soc. Chim. France, **1962**, 1332.
76. C. Hauser, T. Harris, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6360 (1958).
77. I. Chmielewska, J. Cieslak, Roczn. chem., **28**, 38 (1954).
78. I. Chmielewska, J. Cieslak, K. Gorczynska, B. Kontnik, K. Pitakowska, Tetrahedron, **4**, 36 (1958).
79. H. Pechmann, F. Neger, Ann., **273**, 186 (1893).
80. S. Deshapande, J. Ind. Chem. Soc., **9**, 303 (1932).
81. R. Wiley, C. Jarboe, H. Ellert, H. Kraus, E. Hittinger, C. de Silva, S. Slaymaker, J. Org. Chem., **21**, 686 (1956).
82. S. Davis, J. Elvidge, J. Chem. Soc., **1952**, 4109.
83. H. Schulte, A. Yersin, Ber., **89**, 714 (1956).
84. M. Butt, J. Elvidge, J. Chem. Soc., **1963**, 4483.
85. K. Boltze, K. Heidenbluth, Ber., **91**, 2849 (1958); **92**, 982 (1959).
86. K. Schulte, J. Reisch, K. Kauder, Arch. Pharm., **295**, 801 (1962).
87. E. Blaise, H. Gault, C. r., **147**, 198 (1908).
88. E. Blaise, H. Gault, C. r., **148**, 176 (1909).
89. I. Kumashiro, J. Chem. Soc. Japan, **82**, 932 (1961).
90. E. Wedekind, Ann., **323**, 246 (1902).
91. E. Wedekind, J. Hausermann, Ber., **41**, 2297 (1908).
92. H. Staudinger, H. Becker, Ber., **50**, 1016 (1917).
93. K. Balenovic, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **67**, 282 (1948).
94. G. Berchtold, G. Harvey, G. Wilson, J. Org. Chem., **26**, 4776 (1961); **30**, 2642 (1965).
95. G. Opitz, F. Zimmermann, Ber., **97**, 1266 (1964).
96. R. Hasek, P. Gott, J. Martin, J. Org. Chem., **29**, 2513 (1964).
97. G. Urbain, C. Mentzer, Bull. Soc. Chim. France [5], **11**, 171 (1944).
98. E. Ziegler, H. Junek, Monatsh., **87**, 214 (1956).

99. E. Ziegler, H. Junek, Там же, **89**, 323 (1958).
100. E. Ziegler, H. Junek, E. Nölken, Там же, **89**, 678 (1958).
101. E. Ziegler, E. Nölken, Там же, **89**, 391 (1958).
102. C. Goetschel, C. Mentzer, Bull. Soc. chim. France, **1962**, 365.
103. G. Kersaint, C. Goetschel, C. Mentzer, Там же, **1963**, 1966.
104. A. Lefevre, C. Mentzer, C. r., **256**, 3316 (1963).
105. A. Lefevre, C. Mentzer, Bull. Soc. Chim. France, **1964**, 623.
106. A. Lapworth, J. Chem. Soc., **79**, 1276 (1901).
107. R. Wiley, A. Hart, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1942 (1954).
108. L. Higginbotham, A. Lapworth, J. Chem. Soc., **123**, 1325 (1923).
109. M. van Dam, Rec. trav. chim. Pays-Bas., **83**, 31 (1964).
110. J. Fried, R. Elderfield, J. Org. Chem., **6**, 566 (1941).
111. R. Elderfield, J. Fried, Ам. пат. 2334180; C. A., **38**, 2668 (1944).
112. R. Anschutz, P. Bendix, W. Kerp, Ann., **259**, 148 (1890).
113. W. Wislicenus, K. Schölkopf, J. prakt. Chem. [2], **95**, 269 (1917).
114. L. Crombie, D. Games, M. Knight, Tetrahedron Letters, **33**, 2313 (1964).
115. J. Castaner, J. Pascual, Anales Real cos. espan. quim., **53B**, 651 (1957).
116. J. Palecek, Collect. Czechosl. Chem. Commun., **29**, 2030 (1964).
117. L. Panizzi, R. Nicoletti, Ann. chim., **51**, 1256 (1961).
118. R. Nicoletti, Там же, **51**, 1260 (1961).
119. T. Windholz, L. Peterson, G. Kent, J. Org. Chem., **28**, 1443 (1963).
120. A. Dreiding, A. Tomaszewski, J. Am. Chem. Soc., **76**, 6388 (1954).
121. P. Plattner, P. Treadwell, C. Scholz, Helv. Chim. Acta, **28**, 771 (1945).
122. E. Kohler, L. Smith, J. Am. Chem. Soc., **44**, 624 (1922).
123. L. Smith, R. Kelly, Там же, **74**, 3300 (1952).
124. L. Smith, R. Kelly, Там же, **74**, 3305 (1952).
125. F. Thole, J. Thorpe, J. Chem. Soc., **99**, 2208 (1911).
126. N. Bland, J. Thorpe, Там же, **101**, 856 (1912).
127. D. Barroso, J. Pascual, J. Sistare, Anales Real soc. espan. quim., **53B**, 659 (1957).
128. R. Wiley, N. Smith, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3893 (1952).
129. R. Wiley, J. Esterle, J. Org. Chem., **22**, 1257 (1957).
130. R. Wiley, J. Esterle, K. Hussung, C. de Silva, S. Slaymaker, Там же, **22**, 1737 (1957).
131. R. Wiley, J. Esterle, Там же, **21**, 1335 (1956).
132. D. Limaye, V. Bhave, J. Univ. Bombay, **2**, 82 (1933); C., **1934**, II, 3114.
133. G. Gogte, Proc. Indian Acad. Sci., **7A**, 214 (1938); C., **1938**, II, 1585.
134. G. Gogte, J. Univ. Bombay, **9**, 127 (1940); C. A., **35**, 6930 (1941).
135. V. Bhave, Rasayanam, **1**, 224 (1941); C. A., **36**, 1032 (1942).
136. V. Bhave, R. Bhagwat, J. Ind. Chem. Soc., **25**, 425 (1948).
137. J. Nerurkar, R. Joshi, V. Marathe, G. Phadke, V. Bhave, J. Org. Chem., **25**, 1491 (1960).
138. R. Branchini, G. Casini, S. Gulinelli, Ann. chim., **49**, 1850 (1959).
139. S. Ruhemann, J. Chem. Soc., **93**, 431 (1908).
140. G. Soliman, I. El-Sayed El-Kholy, Там же, **1954**, 1755.
141. I. El-Sayed El-Kholy, F. Rafla, G. Soliman, Там же, **1962**, 1857.
142. S. Ruhemann, Там же, **97**, 457 (1910).
143. G. Traverso, Boll. scient. Fac. chim. industr. Bologna, **13**, 53 (1955); РЖХим., **1956**, 22404.
144. I. El-Sayed El-Kholy, F. Rafla, G. Soliman, J. Chem. Soc., **1959**, 2582.
145. I. El-Sayed El-Kholy, F. Rafla, G. Soliman, Там же, **1961**, 4490.
146. S. Ruhemann, Там же, **75**, 245 (1899).
147. G. Walker, J. Am. Chem. Soc., **76**, 309 (1954).
148. S. Ruhemann, A. Cunningham, J. Chem. Soc., **75**, 778 (1899).
149. S. Ruhemann, Там же, **75**, 411 (1899).
150. I. El-Sayed El-Kholy, M. Mishikey, F. Rafla, G. Soliman, Там же, **1962**, 5153.
151. E. Kohler, J. Am. Chem. Soc., **44**, 379 (1922).
152. R. Anker, A. Cook, J. Chem. Soc., **1945**, 311.
153. C. Barat, J. Ind. Chem. Soc., **7**, 851 (1930); C. A., **25**, 2145 (1931).
154. C. Bickel, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1022 (1950).
155. K. Schulte, J. Reisch, O. Heine, Arch. Pharm., **294/66**, 234 (1961).
156. E. Kohler, G. Barrett, J. Am. Chem. Soc., **46**, 747 (1924).
157. G. Belil, J. Castella, J. Castells, R. Mestres, J. Pascual, F. Ser-ratosa, Anales Real soc. espan. quim., **57B**, 617 (1961).
158. J. Kalif, Rec. trav. chim. Pays-Bas., **46**, 594 (1927).
159. H. Lohaus, J. prakt. Chem. [2], **119**, 235 (1928).
160. R. Wiley, C. Jarboe, F. Hayes, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2602 (1957).

161. T. Jacobs, D. Dankner, A. Dankner, Там же, **80**, 864 (1958).
162. J. Castaner, J. Pascual, J. Chem. Soc., **1958**, 3962.
163. M. Julia, J. Bullot, C. r., **247**, 474 (1958).
164. M. Julia, J. Bullot, Bull. Soc. Chim. France, **1960**, 23.
165. K. Schulte, K. Baranowsky, Pharm. Zentralhalle, **98**, 403 (1959); РЖХим, **1960**, 26802.
166. J. Allan, E. Jones, M. Whiting, J. Chem. Soc., **1955**, 1862.
167. Н. К. Кочетков, Усп. химии, **24**, 32 (1955).
168. Н. К. Кочетков, Л. И. Кудряшов, ЖОХ, **27**, 248 (1957).
169. Н. К. Кочетков, Л. И. Кудряшов, ЖОХ, **28**, 1511 (1958).
170. Н. К. Кочетков, Б. П. Готтих, ЖОХ, **29**, 1324 (1959).
171. N. K. Kochetkov, L. J. Kudrjashov, B. P. Gottich, Tetrahedron, **12**, 63 (1961).
172. Н. К. Кочетков, Б. П. Готтих, Р. Штумпф, ЖОХ, **29**, 1320 (1959).
173. J. Walker, J. Chem. Soc., **1939**, 120.
174. З. И. Шрамова, Т. В. Протопопова, А. П. Сколдинов, ЖОХ, **34**, 3511 (1964).
175. А. Н. Несмеянов, Р. Х. Фрейдлина, Л. И. Захаркин, ДАН, **97**, 91 (1954).
176. А. Н. Несмеянов, Р. Х. Фрейдлина, Л. И. Захаркин, ДАН, **99**, 781 (1954).
177. Л. И. Захаркин, Л. П. Сорокина, Изв. АН СССР, ОХН, **1958**, 1445.
178. M. Julia, J. Bullot, Bull. Soc. chim. France, **1959**, 1689.
179. R. Muggli, Diss. Abs., **21**, 2896 (1961).
180. Л. И. Захаркин, Л. П. Сорокина, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 2096.
181. Л. П. Сорокина, Л. И. Захаркин, Там же, **1964**, 73.
182. A. Roedig, R. Manger S. Schödel, Ber., **93**, 2294 (1960).
183. A. Roedig, S. Schödel, Ber., **91**, 320 (1958).
184. A. Roedig, S. Schödel, Ber., **91**, 330 (1958).
185. L. Rice, G. Vogel, Chem. a. Ind., **1959**, 992.
186. M. Julia, C. du Jassonneix, C. r., **253**, 872 (1961).
187. A. Roedig, G. Märkl, Ann., **636**, 1 (1960).
188. Н. Hill, Ам. пат. 2629681 (1953); C. A., **47**, 5066 (1953).
189. A. Roedig, G. Märkl, V. Schaal, Ber., **95**, 2844 (1962).
190. A. Roedig, G. Märkl, Ann., **659**, 1 (1962).
191. A. Roedig, H. Kleppe, G. Märkl, Ber., **95**, 1245 (1962).
192. H. Limpricht, Ann., **165**, 253 (1873).
193. G. Chavanne, C. r., **133**, 167 (1901).
194. G. Chavanne, C. r., **134**, 1439 (1902).
195. G. Chavanne, C. r., **136**, 49 (1903).
196. Chavanne, Bull. Soc. Chim. France [3], **29**, 400 (1903).
197. G. Chavanne, C. r., **137**, 992 (1903).
198. G. Chavanne, Ann. Chim. Phys. [8], **3**, 507 (1904).
199. G. Chavanne, Bull. Soc. Chim. France [3], **29**, 337 (1903).
200. L. Simon, C. r., **130**, 255 (1900).
201. R. Wiley, C. Jarboe, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2398 (1956).
202. L. Simon, A. Guillaumin, C. r., **175**, 1208 (1922).
203. E. Votocek, S. Malachta, Collect. Czechosl. Chem. Commun., **8**, 66 (1936).
204. E. Votocek, S. Malachta, Chem. Listy, **31**, 201 (1937).
205. O. Schmidt, H. Kraft, Ber., **74**, 33 (1941).
206. W. Haworth, E. Hirst, J. Jones, J. Chem. Soc., **1938**, 710.
207. R. Fuson, J. Little, G. Miller, J. Am. Chem. Soc., **60**, 2404 (1938).
208. К. Ю. Новицкий, Ю. К. Юрьев, В. Н. Жингарева, ЖОХ, **32**, 3303 (1962).
209. E. Buchner, H. Schröder, Ber., **35**, 782 (1902).
210. E. Kohler, L. Steele, J. Am. Chem. Soc., **41**, 1093 (1921).
211. D. Rosenthal, J. Fried, P. Grabowich, E. Sabo, Там же, **84**, 877 (1962).
212. D. Rosenthal, P. Grabowich, E. Sabo, J. Fried, Там же, **85**, 3971 (1963).
213. Н. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, Р. Я. Левина, ДАН, **109**, 117 (1956).
214. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, М. Ю. Лурье, Вестн. МГУ, **1957**, № 6, 173.
215. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, З. С. Сиденко, М. Ю. Лурье, ЖОХ, **29**, 403 (1959).
216. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, И. С. Трубников, ЖОХ, **29**, 2942 (1959).
217. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖОХ, **34**, 20 (1964).
218. Е. А. Лукьянец, Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, ЖОрХ, **1**, 2216 (1965).
219. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖОХ, **34**, 2507 (1964).
220. Е. А. Лукьянец, Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, ЖОХ, **34**, 2504 (1964).
221. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖОрХ, **1**, 1502 (1965).

222. B. Berkoz, L. Cuellar, R. Grezemkovsky, N. Avila, A. Cross, *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 215.
223. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Т. Л. Цилевич, Р. Я. Левина, *ЖОрХ*, **2**, 1202 (1966).
224. Н. Д. Дмитриева, А. Г. Шильникова, Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **34**, 2835 (1964).
225. G. Ciamician, P. Silber, *Ber.*, **27**, 841 (1894).
226. J. Fried, R. Elderfield, *J. Org. Chem.*, **6**, 577 (1941).
227. C. Belil, J. Pascual, F. Serratos, *Anales Real soc. espan. quim.*, **59B**, 507 (1963).
228. Н. С. Вульфсон, Е. В. Савенкова, Гетероциклы в органическом синтезе, тезисы докладов, Киев, 1964, стр. 19.
229. R. Edwards, D. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 5003.
230. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, Н. Д. Дмитриева, *ДАН*, **126**, 589 (1959).
231. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Т. Ф. Козлова, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **30**, 2829 (1960).
232. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Р. Я. Левина, *ДАН*, **135**, 1406 (1960).
233. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, А. Г. Шильникова, Р. Я. Левина, *Вестник МГУ*, **1964**, № 6, 60.
234. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **31**, 2794 (1961).
235. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Р. Я. Левина, *ДАН*, **146**, 1113 (1962).
236. R. Strojny, H. White, E. Strojny, *J. Org. Chem.*, **27**, 1241 (1962).
237. C. Linsford, R. Murphey, E. Rose, *J. Org. Chem.*, **22**, 1225 (1957).
238. F. Ramirez, M. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3768 (1955).
239. Y. Knobler, E. Bonni, T. Sheradsky, *J. Org. Chem.*, **29**, 1229 (1964).
240. Н. А. Семенов, Р. Х. Фрейдлина, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1960**, 1579.
241. C. Koelsch, H. Hood, *J. Org. Chem.*, **20**, 1282 (1955).
242. G. Soliman, J. El-Sayed El-Kholy, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2911.
243. T. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4190 (1951).
244. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, М. Ю. Лурье, *ЖОХ*, **26**, 750 (1956).
245. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, В. И. Зданович, *ЖОХ*, **26**, 2847 (1956).
246. Л. И. Захаркин, Л. П. Сорокина, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1965**, 870.
247. M. Guthzeit, O. Dressel, *Ber.*, **22**, 1413 (1889).
248. H. Pechmann, W. Welsh, *Ber.*, **17**, 2384 (1884).
249. Н. К. Кочетков, Л. И. Кудряшов, *ЖОХ*, **28**, 3020 (1958).
250. R. Wiley, L. Knabeschuh, A. Duckwall, N. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 625 (1954).
251. *Heterocyclic Compounds*, ed. E. Klingsberg, Intersc. Publish., New York — London, 1962, XII, 549.
252. J. Simonsen, *J. Chem. Soc.*, **1908**, 1022.
253. H. Pechmann, *Ber.*, **17**, 2396 (1884).
254. H. Pechmann, W. Mills, *Ber.*, **37**, 3829 (1904).
255. M. Guthzeit, *Ber.*, **26**, 2795 (1893).
256. R. Wiley, S. Slaymaker, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2393 (1956).
257. W. Kerp, *Ann.*, **274**, 267 (1893).
258. J. Leben, *Ber.*, **29**, 1673 (1896).
259. F. Severini, *Gazz. Chim. Ital.*, **26**, 326 (1896).
260. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, Н. Д. Дмитриева, *Вестник МГУ*, **1958**, № 5, 191.
261. R. Wiley, N. Smith, L. Knabeschuh, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4482 (1953).
262. L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **4**, 486 (1921).
263. E. Haussmann, *Ann.*, **285**, 61 (1895).
264. G. Band, *Ann.*, **285**, 108 (1895).
265. H. Pechmann, *Ber.*, **18**, 317 (1885).
266. C. Uhle, H. Schröter, *J. Org. Chem.*, **26**, 4169 (1961).
267. C. Hirs, D. Rittenberg, *J. Biol. Chem.*, **186**, 429 (1950).
268. K. Bülow, H. Filchner, *Ber.*, **41**, 3281 (1908).
269. R. Wiley, A. Hart, R. Davis, N. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4931 (1954).
270. G. Vogel, *Chem. a. Ind.*, **1962**, 1829; *J. Org. Chem.*, **30**, 203 (1965).
271. R. Gompper, O. Christmann, *Ber.*, **94**, 1784 (1961).
272. P. Rouillier, J. Dreux, *C. r.*, **258**, 5228 (1964).
273. G. Köbrich, D. Wunder, *Ann.*, **654**, 131 (1962).
274. R. Gompper, O. Christmann, *Ber.*, **94**, 1795 (1961); *Angew. Chem.*, **71**, 378 (1959).
275. Н. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Р. Я. Левина, *ЖОрХ*, **1**, 673 (1965).
276. K. Jamada, M. Ishizaka, Y. Hirata, *Bull. Chem. Soc., Japan*, **34**, 1873 (1961).

277. G. Vogel, Chem. a. Ind., **1962**, 268.
278. K. Yamada, Bull. Chem. Soc., Japan, **35**, 1329 (1962).
279. L. Morgan, J. Org. Chem., **27**, 343 (1962).
280. Ch. Tamm, Helv. Chem. Acta, **43**, 338 (1960).
281. Ch. Tamm, Angew. Chem., **74**, 225 (1962).
282. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖОрХ, **1**, 679 (1965).
283. F. Feist, Ber., **34**, 1992 (1901).
284. F. Feist, Ber., **26**, 747 (1893).
285. H. Gilman, R. Burtner, J. Am. Chem. Soc., **55**, 2903 (1933).
286. I. El-Sayed El-Kholy, F. Rafla, J. Chem. Soc., **1962**, 5297.
287. W. Brooy, R. Mayer, Ztschr. Chem., **1963**, 150.
288. M. Ettlinger, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5805 (1952).
289. Н. Д. Дмитриева, Кандид. диссерт., МГУ, 1964.
290. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖОХ, **33**, 3434 (1963).
291. L. Woods, R. Dix, J. Org. Chem., **26**, 2588 (1961).
292. A. Bottini, J. Roberts, Там же, **21**, 1169 (1956).
293. A. Angeli, Gazz. Chim. Ital., **22**, II, 329 (1892).
294. L. Panizzi, Там же, **72**, 429 (1942).
295. F. Arndt, S. Avan, Ber., **84**, 343 (1951).
296. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Н. Н. Малышева, Р. Я. Левина, ЖОрХ, **2**, 1120 (1966).
297. L. Woods, P. Dix, J. Org. Chem., **26**, 1028 (1961).
298. I. Sadao, I. Atsuko, Chem. and Pharm. Bull., **10**, 1170 (1962); РЖХим., **1963**, 22Ж164.
299. K. Yamada, Bull. Chem. Soc., Japan, **35**, 1323 (1962).
300. R. Mayer, Ber., **90**, 2369 (1957).
301. Б. Е. Зайцев, Ю. Н. Шейнкер, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 2070.
302. М. Е. Перельсон, Ю. Н. Шейнкер, Н. Д. Дмитриева, Е. А. Лукьянец, Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, Там же, **1964**, 938.
303. R. Wiley, A. Hart, J. Am. Chem. Soc., **77**, 2340 (1955).
304. Л. И. Кудряшов, Н. К. Кочетков, ЖОХ, **28**, 2448 (1958).
305. M. Bergmann, L. Zervas, E. Silberkweit, Ber., **64**, 2428 (1931).
306. F. Werny, R. Haensel, Naturwiss., **50**, 355 (1963).
307. P. Smyrniotis, H. Miles, E. Stadtman, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2541 (1958).
308. U. Schröter, Ch. Tamm, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, **41**, 720 (1958).
309. O. Diels, K. Alder, Ann., **490**, 257 (1931).
310. M. Goldstein, G. Thayer, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1225 (1965).
311. G. Märkl, Ber., **96**, 1441 (1963).
312. K. Alder, H. Rickert, Ber., **70**, 1354 (1937).
313. E. Wenkert, D. Johnston, K. Dave, J. Org. Chem., **29**, 2534 (1964).
314. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, В. М. Шостаковский, ЖОХ, **29**, 3237 (1959).
315. R. Darms, T. Threlfall, M. Pesaro, A. Eshenmoser, Helv. Chim. Acta, **46**, 2893 (1963).
316. E. Corey, J. Streith, J. Am. Chem., Soc., **86**, 950 (1964).
317. A. Padwa, R. Hartman, Там же, **86**, 4213 (1964); **88**, 3759 (1966).

Химический факультет МГУ  
им. М. В. Ломоносова, Москва