

УДК 547.476.2 : 547.36

ХИМИЯ δ -ЕНОЛЛАКТОНОВ*Н. П. Шушерина и Р. Я. Левина*

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	409
II. Синтез δ -еноллактонов	410
1. Дегидратация δ -кетокислот в δ -еноллактоны	410
2. Другие синтезы δ -еноллактонов	414
III. Реакции δ -еноллактонов	417
1. Гидролиз, алкоголяз, аммонолиз	418
2. Восстановление алюмогидридом лития	419
3. Взаимодействие с магнийорганическими соединениями	420
4. Изомеризация δ -еноллактонов под действием алкоголята натрия	423
5. Катализитическое гидрирование δ -еноллактонов	423
6. Галоидирование δ -еноллактонов	424
7. Реакции α -метиленовой группы	426
8. Фотолиз δ -еноллактонов	427

I. ВВЕДЕНИЕ

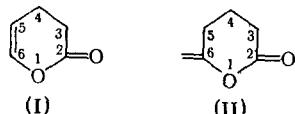
Многие вещества, в структуру которых входят ненасыщенные γ - и δ -лактонные циклы, обладают физиологической активностью. Достаточно упомянуть алкононы сердечных ядов растительного и животного происхождения, различные производные кумарина, лактоны группы сантонина, чтобы иметь представление о важности подобного рода соединений.

Разнообразное физиологическое действие этих веществ (антигельминтное, действие на сердечную мышцу, способность задерживать рост животных тканей и растений), а также антибиотическая активность лактонов более простого строения (протеанемонина, парасорбиновой кислоты, кавайна) связаны с наличием в этих соединениях ненасыщенных лактонных колец¹.

Эти данные привлекают внимание химиков к изучению непредельных лактонов; наибольший интерес, с точки зрения реакционноспособности, вызывают еноллактоны, своеобразие химического поведения которых обусловлено винильным положением двойной связи в цикле или вне его по отношению к гетероатому.

В то время как химия пятичленных еноллактонов (γ -еноллактонов) разрабатывалась в течение многих лет², изучение основных разделов химии шестичленных еноллактонов (δ -еноллактонов) проведено лишь в последнее десятилетие.

Эти исследования показали широкие возможности использования δ -еноллактонов в органическом синтезе и выявили различие в поведении двух типов δ -еноллактонов, отличающихся положением двойной связи — 3,4-дигидропиронов-2 (I) и 6-алкилидентетрагидропиронов-2 (II):

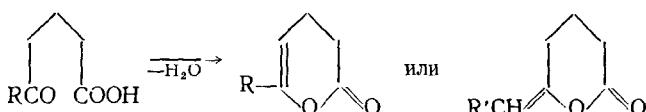


Настоящий обзор является первой попыткой обобщить и систематизировать литературный материал по химии δ -енооллактонов, опубликованный по 1966 год включительно.

II. СИНТЕЗ δ -ЕНООЛЛАКТОНОВ

1. Дегидратация δ -кетокислот в δ -енооллактоны

Основным методом получения δ -енооллактонов является циклодегидратация δ -кетокислот, которая может осуществляться различными способами



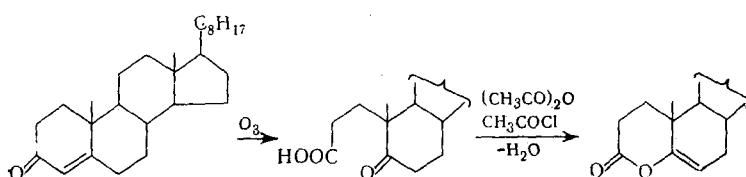
где $R=R'CH_2$.

Отщепление воды от δ -кетокислот происходит в отдельных случаях при перегонке или нагревании их (термическая енооллактонизация); так как реакция протекает при сравнительно высокой температуре, этот способ используется для получения енооллактонов лишь из кетокислот с т. кип. выше $200-250^\circ$ ³⁻⁶.

Наиболее важным и распространенным способом енооллактонизации δ -кетокислот * является дегидратация их под действием уксусного ангидрида¹³⁻²³, смесей его с хлористым ацетилом^{24, 25}, или с добавкой к нему катализитических количеств ацетата натрия^{26, 27}, серной⁶ или хлорной кислот²⁸⁻³⁰.

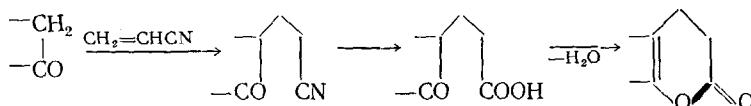
Этот путь был использован для получения δ -енооллактонов с двойной связью в цикле (3,4-дигидропиранов-2)³⁰⁻³⁷ и в семициклическом положении (6-алкилиденитетрагидропиранов-2)^{4, 38, 39}.

Дегидратация δ -кетокислот широко использовалась для получения стероидных δ -енооллактонов. С этой целью природные стероиды озонированием превращали в δ -кетокислоты, которые лактонизовали одним из описанных выше способов^{25, 26}; например



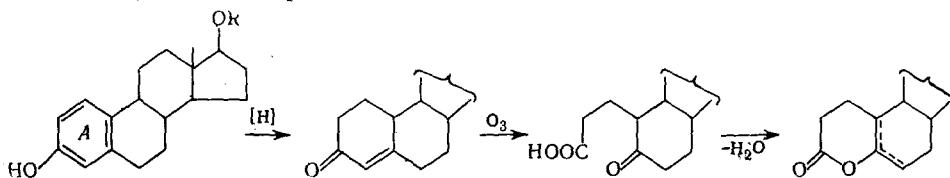
Из холестенона⁴⁰⁻⁴³, тестостерона^{40, 44, 45}, прогестерона⁴⁶⁻⁴⁹, андростерона и его производных⁵⁰⁻⁵², кортизона^{47, 53} были получены соответствующие 4-оксастероиды для изучения физиологического действия этих

* Возможность получения δ -енооллактонов этим способом определяется главным образом доступностью исходных δ -кетокислот, синтезируемых, в свою очередь, различными путями. Среди известных в литературе общих методов получения δ -кетокислот⁷⁻¹² наиболее удобным является гидролиз δ -кетонитрилов¹² — продуктов присоединения акрилонитрила к кетонам. Используя этот синтез δ -кетокислот, можно осуществить трехстадийный переход от кетонов к δ -енооллактонам:



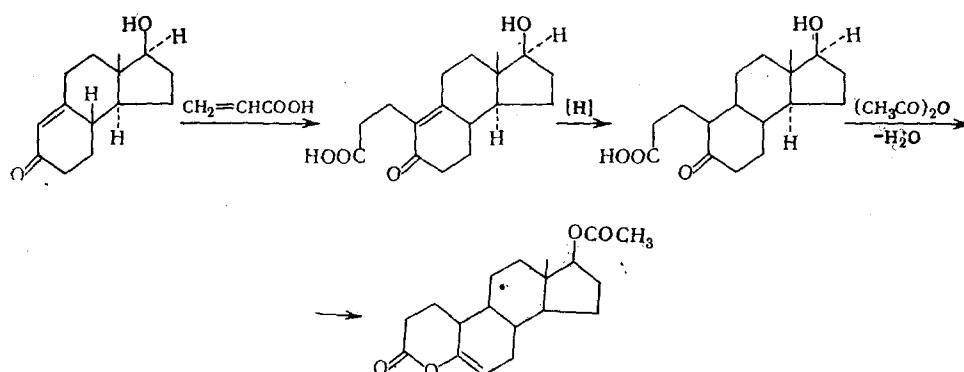
лактонов, а также для получения меченых андрогенов и кортикоидов (см. стр. 422).

Из эстрогенов также были получены δ -еноллактоны*, первой стадией синтеза явилось в этом случае восстановление фенольного кольца A до соответствующего непредельного кетона⁵⁴:

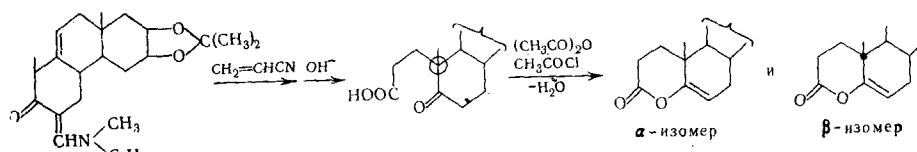


где R=COCH₃, COC₆H₅.

Один из этих δ -еноллактонов (R=COCH₃) был получен синтетически⁵⁵ и использован далее для синтеза 19-нортестостерона:

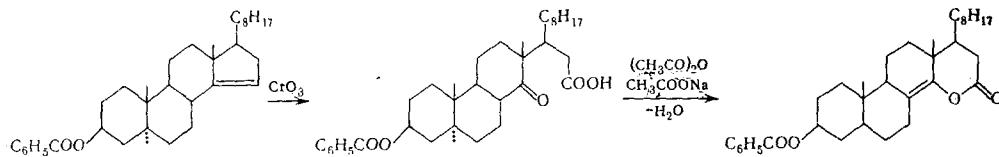


Лактонизация δ -кетокислот была использована Вудвордом с сотр.²⁶ для синтеза тетрациклических δ -еноллактонов, которые использовались в одной из стадий осуществленного ими полного синтеза стероидов:



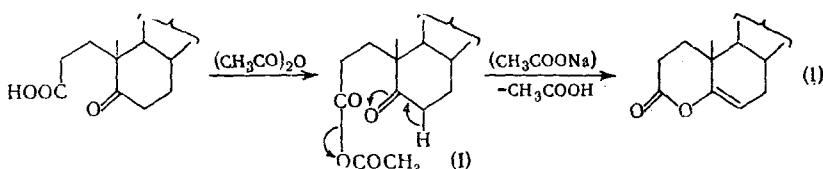
При изменении последовательности проведения отдельных стадий этой схемы удалось далее получать преимущественно β -изомер⁵⁶⁻⁵⁸ (отвечает конфигурации природных стероидов), который, по Вудворду, получается лишь с выходом в 13 %.

Для получения стероидного δ -еноллактона с D-лактонным кольцом было использовано превращение δ -кетокислоты, образующейся при окислении Δ^{14} -холестенол-3 β -бензоата⁵⁹:



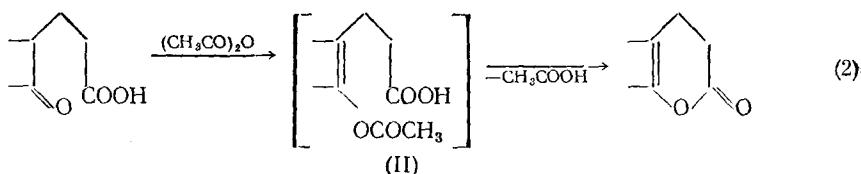
* В отличие от приведенных выше примеров отсутствие ангуллярной метильной группы в положении 10 позволяет ожидать образования обоих изомерных лактонов, различающихся положением дейонной связи.

На основании имеющихся в литературе данных о механизме действия уксусного ангидрида при лактонизации δ -кетокислот можно заключить, что первоначально образуются продукты ацилирования. Так, по Вудворду²⁶, уксусный ангидрид ацилирует карбоксильную группу δ -кетокислоты с образованием смешанного ангидрида (I) *, из которого δ -еноллактон получается последующим внутримолекулярным енолацилированием карбонильной группы; ацетат натрия катализирует необходимое для этого превращения отщепление уксусной кислоты (схема 1):



Этот взгляд на роль уксусного ангидрида подтверждается данными Розенталя с сотр.⁶⁰, которые при действии уксусного ангидрида на три-терпеноидную δ -кетокислоту также выделили смешанный ангидрид.

Можно допустить, однако, что уксусный ангидрид реагирует иначе — ацилирует δ -кетокислоту по карбонильной группе с образованием енолацетата ** δ -кетокислоты (II), последующее внутримолекулярное переацилирование^{63, 64} которого и приводит к получению δ -еноллактона (схема 2):

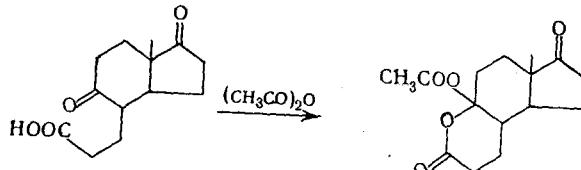


В таком случае роль веществ кислого и основного характера ацетата натрия²⁶, хлористого ацетила²⁵, серной кислоты⁶, которые используются в качестве катализитических добавок при еноллактонизации с помощью уксусного ангидрида, сводится к облегчению енолизации карбонильной группы, что необходимо для протекания реакции по этой схеме.

Некоторые авторы используют схему (2) для объяснения роли уксусного ангидрида при лактонизации δ -кетокислот^{65–67}.

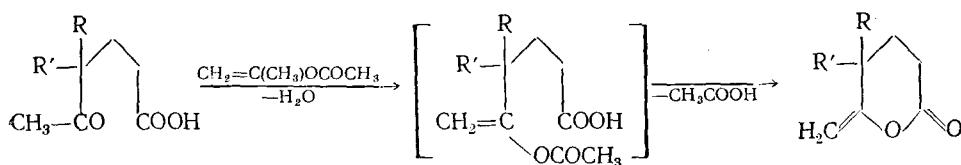
С помощью схемы (2) может быть также объяснено аномальное поведение γ , γ' -дизамещенных δ -кетокислот, которые не изменяются под действием кипящего уксусного ангидрида^{68, 69}, но превращаются в соответ-

* Вудворт принимал открытую строение для промежуточно возникающего ангидрида (I) на основании данных ИК спектров. Однако недавно было доказано (с помощью ИК и ЯМР спектров) циклическое строение²⁷ такого типа ангидрида, полученного из бициклической кетокислоты:



** Известно, что енолацетаты кетонов получаются при действии уксусного ангидрида на кетоны в присутствии ацетата натрия или серной кислоты^{61, 62}.

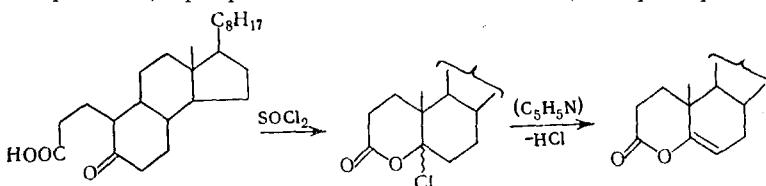
ствующие еноллактоны с выходами в 81—99 % при обработке изопропенилацетатом:



где $R=R'=CH_3$, C_6H_5 ; $R=C_6H_5$, $R'=o\text{-Cl}-C_6H_4-CH_2$.

Енолизация кетокислот, лишенных атомов водорода в γ -положении, должна быть затруднена, поскольку она может протекать лишь за счет водородов метильной группы; поэтому образование енолацетатов типа (II), необходимых для дальнейшего получения еноллактонов, протекает лишь под действием такого сильного ацилирующего реагента как изопропенилацетат.

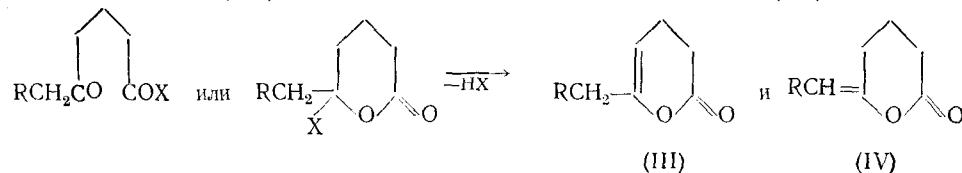
Для лактонизации δ -кетокислот широко используются хлорангидриды карбоновых кислот (хлористый ацетил^{7, 70, 71}, хлористый оксалил²⁴ и хлористый тионил^{24, 72, 73}), которые являются более эффективными лактонизирующими реагентами, чем уксусный ангидрид, а также пятихлористый фосфор⁷⁴. По-видимому, лактонизация в этом случае протекает через стадию образования их хлорангидридов, которые, как это было недавно спектроскопически доказано, имеют (в отличие от самих δ -кетонокислот)⁷⁵ циклическое строение^{9, 76} и легко отщепляют хлористый водород^{25, 45}, превращаясь в δ -еноллактоны; например²⁵:



В отдельных случаях эти промежуточно возникающие циклические хлорангидриды были выделены^{9, 25, 45, 54, 76-78}; их свойства, отличающиеся от свойств обычных хлорангидридов карбоновых кислот, также подтверждают их циклическое строение^{25, 78}.

Таким образом, лактонизация δ -кетокислот может быть осуществлена либо прямой их дегидратацией (термическая еноллактонизация), либо через стадии превращения исходных кислот в продукты ацилирования (действие уксусного ангидрида) или циклические хлорангидриды (действие хлорангидридов кислот).

При наличии атомов водорода в γ - и ϵ -положении δ -кетокислот и их производных* могут быть получены изомерные δ -еноллактоны с двойной связью в цикле (III) или в семициклическом положении (IV):



где $X=Cl$, $OCOCH_3$, OH .

* В отличие от хлорангидридов²⁵ и ангидридов²⁷ сами δ -кетокислоты существуют в открытой форме⁷⁵, однако этот факт не исключает возможности реагирования их при лактонизации в своей циклической форме.

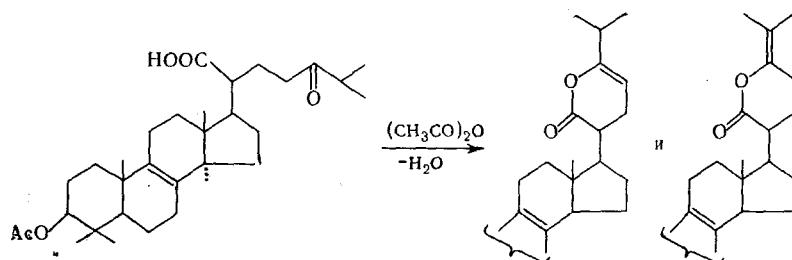
Получение того или иного из изомерных лактонов (III и IV) определяется в каждом отдельном случае либо направлением енолизации исходной кетокислоты, либо направлением элиминирования НХ от их циклических форм⁷⁹⁻⁸³.

Для исследования δ -еноллактонов с успехом применялись спектральные методы*. Было показано, что валентным колебаниям семициклической двойной связи в ИК спектрах δ -еноллактонов отвечает интенсивное поглощение при $1649-1662\text{ cm}^{-1}$ ^{84, 85}, в то время как валентным колебаниям эндоциклической двойной связи в этих соединениях отвечают полосы весьма слабой интенсивности в области $1695-1710\text{ cm}^{-1}$ ^{54, 84}.

Для установления положения двойной связи в δ -еноллактонах могут быть с успехом использованы также и спектры КР, поскольку для лактонов с семициклической и эндоциклической двойной связью в них наблюдается различие такого же порядка, как и в ИК спектрах; однако интенсивность поглощения в области двойной С—С-связи в спектрах КР весьма сильная для обоих типов лактонов⁸⁴.

Применение спектральных методов исследования показало, что простейшие δ -кетокислоты, строение которых допускает образование из них обоих типов еноллактонов, превращаются преимущественно в еноллактоны с эндоциклической (более замещенной) двойной связью⁸⁴.

Однако в последнее время описаны примеры лактонизации δ -кетокислот сложного полициклического строения с образованием обоих возможных изомеров^{54, 60, 91}. Так δ -кетокислота, полученная при озонолизе тритерпеноидной эбуриконовой кислоты, дегидратируется в смесь изомерных лактонов, различное положение двойной связи в которых было доказано озонированием и ЯМР спектрами^{60, 91}:

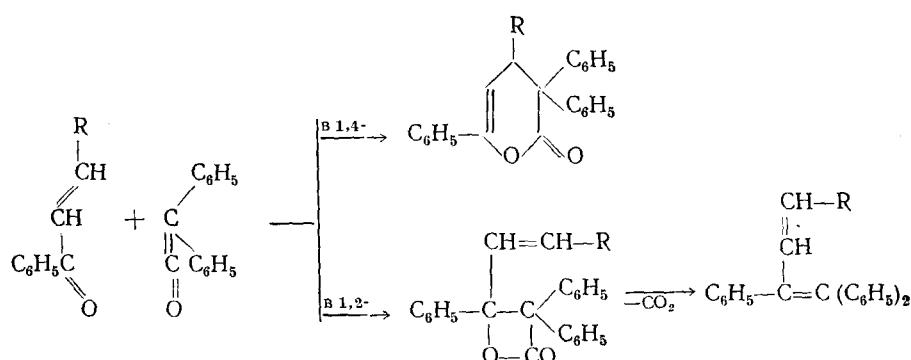


Спектры ЯМР использовались для установления положения двойной связи и в других полициклических δ -еноллактонах^{5, 16, 27, 60, 91, 92}.

2. Другие синтезы δ -еноллактонов

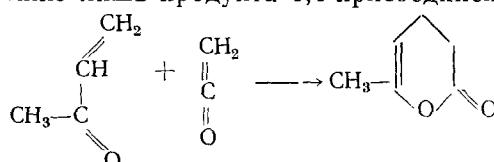
δ -Еноллактоны могут быть синтезированы (выход 20—30%), по Штаудингеру⁹³, взаимодействием кетенов с α,β -непредельными кетонами (1,4-присоединение); наряду с δ -лактонами образуются диеновые углеводороды декарбоксилированием β -лактонов, образующихся в результате 1,2-присоединения:

* В ИК спектрах и спектрах КР δ -еноллактонов имеется интенсивное карбонильное поглощение в области $1750-1780\text{ cm}^{-1}$ ^{84, 85, 87, 88}, отличающее их от непредельных δ -лактонов с α,β - и β,γ -положением двойной связи (карбонильное поглощение при $1710-1730\text{ cm}^{-1}$) и от пиронов-2 (1720—1740 cm^{-1})^{86, 89, 90}.

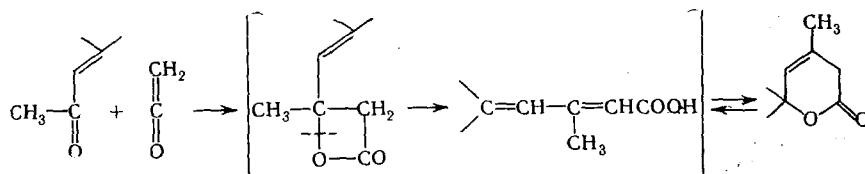


где $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $p\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$.

Реакция метилвинилкетона с кетеном (первых членов каждого ряда) приводит к получению лишь продукта 1,4-присоединения⁹⁴:

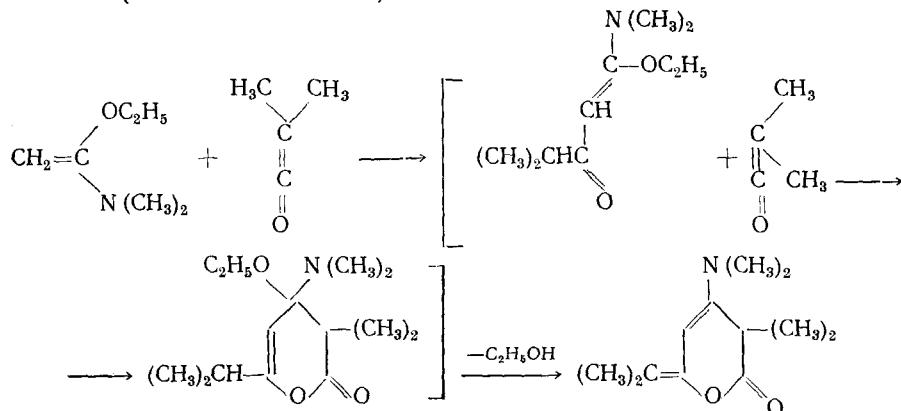


Метил- β -алкилвинилкетоны реагируют с кетеном только в присутствии катализатора (BF_3), образуя непредельные δ -лактоны с β , γ -положением двойной связи, получение которых объясняют изомеризацией первоначально возникающих при 1,2-присоединении β -лактонов; например⁹⁵:



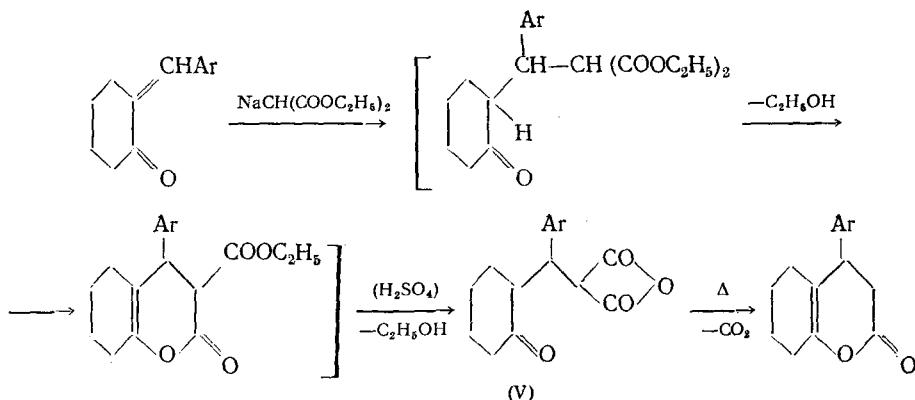
Таким образом, присоединение кетенов к α , β -непредельным кетонам происходит по обоим возможным направлениям в 1,2- или 1,4-положение в зависимости от строения обоих компонентов.

Для синтеза δ -еноллактонов с семициклической двойной связью может быть использовано взаимодействие диметилкетена * с O , N -ацеталями кетена (алкоксиенами) ⁹⁶:

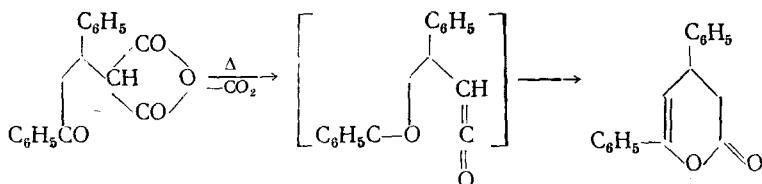


* При использовании самого кетена в этой реакции⁹⁷ образуются пироны-2.

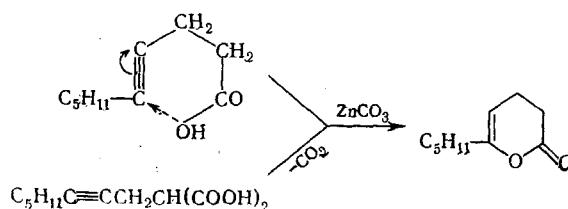
При конденсации бензаль- и анизальциклогексанона с натриймалоновым эфирем (по Михаэлю)⁹⁸ были получены α -карбэтокси- δ -еноилактоны, которые далее легко превращались в замещенные γ -кетомалоновые ангидриды, вновь циклизующиеся (при нагревании) в δ -еноилактоны:



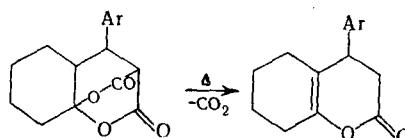
Подобное же превращение γ -кетомалоновых ангидридов (V) * в δ -еноилактоны наблюдали Манних и Бутц¹⁷, которые рассматривали эту реакцию как внутримолекулярное енолацилирование кетогруппы ангидридной группой. Можно предположить, однако, что в этих случаях ацилирование осуществляется промежуточно возникающими кетенами **, которые, по данным Штаудингера⁹⁹, легко получаются из таких малоновых ангидридов при нагревании; например:



δ -Еноилактоны образуются также при циклизации пропаргилуксусных или соответствующих пропаргилмалоновых кислот под действием карбоната цинка¹⁰⁰; например:

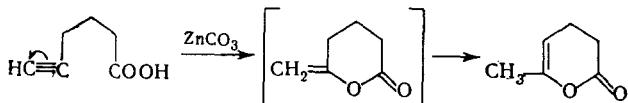


* Эти вещества могут иметь строение изомерных дилактонов⁹⁸, которые при декарбоксилировании также дают соответствующие δ -лактоны:



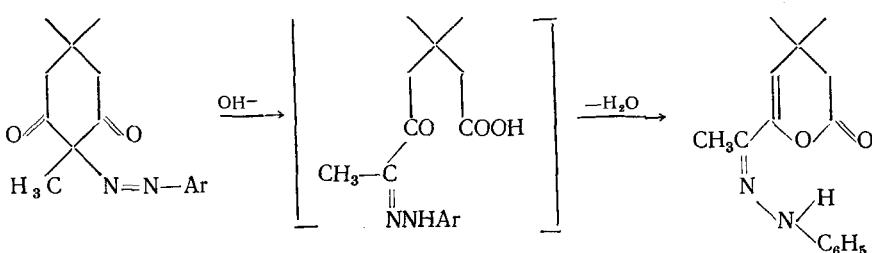
** Образования этих кетенов (а не еноллактонов) и ожидали Манних и Бутц¹⁷, исследуя поведение малоновых ангидридов при нагревании.

В этих условиях из гексин-5-овой кислоты можно было ожидать образование δ -еноллактона с семициклическим положением двойной связи; однако в результате перемещения двойной связи в цикл был получен 6-метил-3,4-дигидропирон-2:

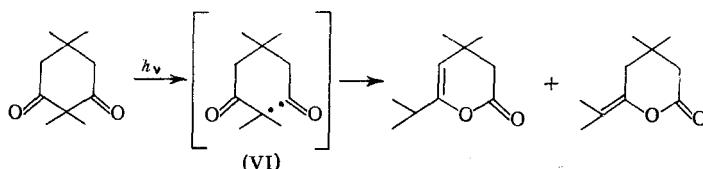


Несмотря на сравнительно хорошие выходы δ -еноллактонов (45–65%) применение этого метода ограничено из-за малой доступности исходных алкинкарбоновых кислот.

Образование δ -еноллактонных циклов происходит при щелочном гидролизе азопроизводных циклогександионов-1,3 (получаемых по Яппу—Клингерману); например¹⁰¹:



Недавно описана фотоизомеризация 2,2,5,5-тетраметилциклогександиона-1,3 (при облучении бензольного раствора) в смесь δ -еноллактонов с экзо- и эндо-циклической двойной связью (выход 92 и 1,3% соответственно)¹⁰²:



Эта интересная реакция протекает, по-видимому, через стадию образования бирадикала (VI), который циклизуется далее в еноллактон.

III. РЕАКЦИИ δ -ЕНОЛЛАКТОНОВ

δ -Еноллактоны обладают высокой реакционной способностью, которая во многих отношениях сходна с таковой сложных виниловых эфиров, циклическими аналогами которых они являются, и γ -еноллактонов².

Подобно этим соединениям δ -еноллактоны легко реагируют с нуклеофильными реагентами. Поскольку распределение электронной плотности в еноллактонах таково, что положительные заряды имеют 2-й и 6-й углеродные атомы цикла, можно ожидать, что атака нуклеофильными реагентами будет протекать по одному из этих атомов углерода с последующим разрывом связи 1,2, либо связи 1,6 и образованием двух рядов производных (как это имеет место для пиронов-2)⁹⁷:

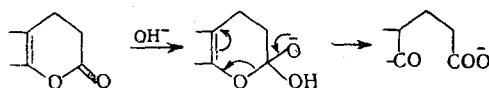


δ -Еноллактоны легко реагируют и с электрофильными реагентами, образуя продукты присоединения по двойной связи, которая в еноллактонах (как и в виниловых эфирах) обладает повышенной нуклеофильностью.

1. Гидролиз, алкоголиз и аммонолиз

δ -Еноллактоны легко* реагируют с водой с раскрытием лактонного цикла и образованием δ -кетокислот.

Еще легче протекает щелочная гидролиз, который приводит (часто на холода) к образованию солей δ -кетокислот с количественным выходом:

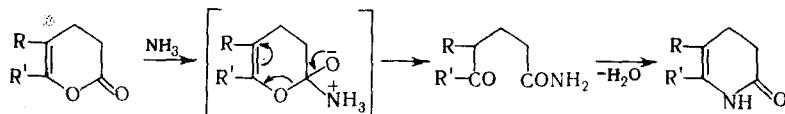


Однако легкость раскрытия цикла при щелочном гидролизе может сильно изменяться в зависимости от характера и положения заместителей в δ -еноллактоне и от силы применяемого основания^{13, 15, 17, 49, 93}.

Кислый гидролиз описан лишь на примере одного еноллактона, имеющего аминогруппу в положении 4⁹⁶.

Взаимодействие δ -еноллактонов со спиртами, которое приводит к образованию эфиров δ -кетокислот, также требует присутствия щелочных или кислотных катализаторов (в отсутствие катализаторов реакция проходит очень медленно при длительном нагревании¹⁷). Легкость алкоголиза в присутствии кислот объясняется, возможно, протонизацией двойной связи еноллактона, подобно тому, как это имеет место при алкоголизе сложных виниловых эфиров¹⁰⁴. Эта реакция используется для препаративного получения эфиров δ -кетокислот^{4, 31, 34, 35, 68, 105}.

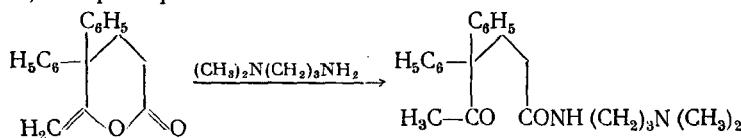
Действие амиака на δ -еноллактоны приводит к раскрытию цикла по связи 1,2** и образованию амидов δ -кетокислот; последние, в зависимости от строения, могут с различной легкостью дегидратироваться в соответствующие δ -енаминолактамы (азотистые аналоги δ -еноллактонов)^{3, 13, 17, 34, 35, 38, 93, 106–108}; например¹⁰⁷:



где $R = C_2H_5$, $R' = C_6H_5$.

Превращение стероидных δ -еноллактонов в δ -енаминолактамы (под действием амиака) явилось новым методом синтеза азастероидов^{51, 109–111}.

При взаимодействии δ -еноллактонов с аминами (обычно на холода) образуются с высокими выходами замещенные амиды δ -кетокислот^{13, 17, 68, 74, 103, 106}, например⁶⁸:



* Гидролиз δ -еноллактонов частично протекает даже под действием влаги воздуха^{30, 103}.

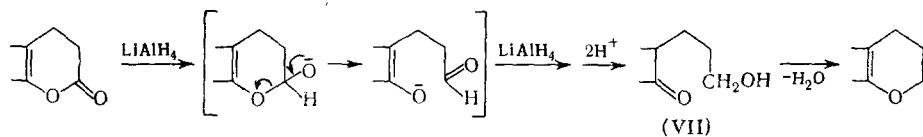
** Присоединение по 1,6-связи должно было бы привести к образованию δ -аминокислот, получение которых не наблюдалось в этих случаях.

Эти примеры показывают, что взаимодействие δ -енооллактонов с водой, спиртами, амиаком и аминами протекает в гораздо более мягких условиях, чем для насыщенных δ -лактонов. Реакции гидролиза, аммонолиза и алкоголиза, приводящие к образованию δ -кетокислот и их производных, используют для идентификации δ -енооллактонов.

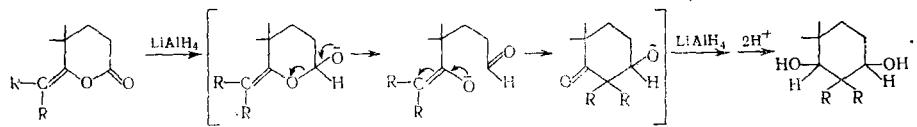
2. Восстановление алюмогидридом лития

Проведенное недавно исследование реакций δ -енооллактонов с алюмогидридом лития показало, что в зависимости от положения двойной связи образуются различные продукты восстановления.

δ -Енооллактоны с семициклической двойной связью (6-алкилиденитетрагидропироны-2) восстанавливаются алюмогидридом лития в циклогександиолы-1,3 (выход 52—65 %), с перегруппировкой¹¹³:

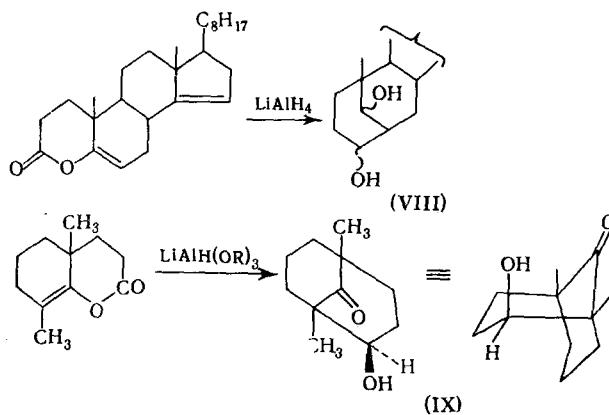


δ -Енооллактоны с семициклической двойной связью (6-алкилиденитетрагидропироны-2) восстанавливаются алюмогидридом лития в циклогександиолы-1,3 (выход 52—65 %), с перегруппировкой¹¹³:



где R = H и CH₃.

Восстановление δ -енооллактонов, семициклическая двойная связь которых находится в цикле, конденсированном с лактонным, приводит к получению мостиковых соединений. Так, 4-окса- Δ^5 -холестенон-3 под действием алюмогидрида лития превращается в мостиковый диол (VIII) *¹¹⁴, в то время как действие три-*трит*-бутоксиалиумогидрида лития на бициклический лактон подобного строения приводит к продукту неполного восстановления — кетолу (IX)¹¹⁵:



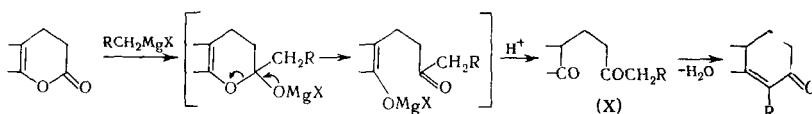
* Ранее продукту восстановления этого лактона алюмогидридом лития было ошибочно присвоено строение 3,5-секохолестандиола-3,5.⁴³

Мартин с сотр.¹¹⁶ показали, что в последнем примере реакция проекает стереоспецифично с образованием эпимера с аксиальным положением гидроксильной группы (IX).

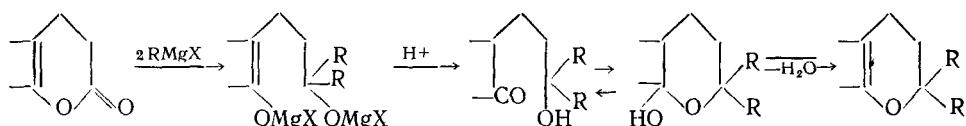
3. Взаимодействие с магнийорганическими соединениями

δ -Еноллактоны, различающиеся положением двойной связи, ведут себя различно и в реакциях с магнийорганическими соединениями.

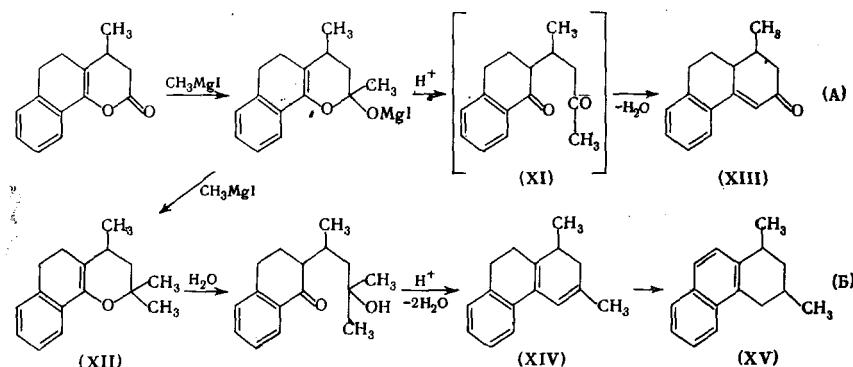
3,4-Дигидропироны-2 (еноллактоны с двойной связью в цикле) при соединяют один или два моля реагента Гриньяра в зависимости от условий. При обратном порядке прибавления реагентов в соотношении 1:1 при -20° присоединяется 1 моль магнийорганического соединения; продуктами реакции являются дикетоны-1,5 (X), которые путем внутримолекулярной кротоновой конденсации превращаются далее в Δ^2 -циклогексеноны¹¹⁷:



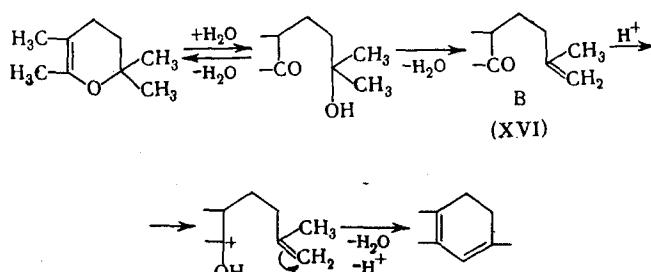
При температуре выше 0° и избытке магнийорганического соединения происходит присоединение двух молей последнего; основными продуктами¹¹⁸ реакции являются 3,4-дигидропираны (выход 47—80%):



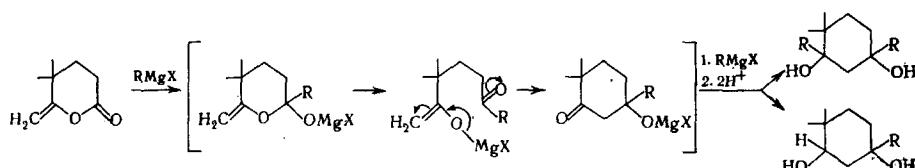
Реакция может быть использована как препаративный способ получения замещенных дигидропиранов. Аналогичные наблюдения были сделаны Беллэ²⁴. Однако образующиеся первоначально продукты реакции — дикетон (XI) и дигидропиран (XII) — превращались в условиях гидролиза соответственно в непредельный кетон (XIII) и циклогексадиеновый углеводород (XIV), который сразу изомеризовался в углеводород (XV); автор объяснил эти превращения следующей схемой:



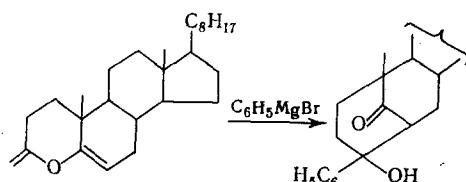
Образование циклогексадиеновых углеводородов при гидролизе замещенных дигидропиранов наблюдали авторы настоящего обзора¹¹⁹, показавшие, что возникновение этих углеводородов в отличие от схемы Беллена является результатом внутримолекулярной циклизации δ , ϵ -непредельных кетонов (XVI), образующихся из дигидропиранов; например:



Действие магнийорганических соединений на δ -енооллактоны с семициклической двойной связью приводит к образованию циклогександиолов-1,3¹²⁰, возникновение которых объясняется перегруппировкой, подобной той, которая описана выше при восстановлении енооллактонов алюмогидридом лития; например:



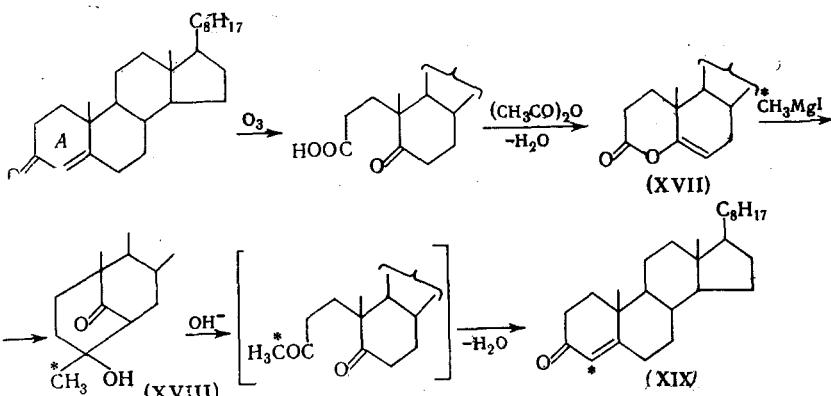
Также с перегруппировкой* протекает взаимодействие с магнийорганическими соединениями стероидных δ -енооллактонов, имеющих семициклическую (по отношению к лактонному циклу) двойную связь; в этом случае реакции останавливаются на стадии образования мостиковых кетолов^{123, 124} (продуктам реакций такого типа ранее ошибочно приписывалось строение дикетонов-1,5 и гемикаталей^{40, 41}); например:



Взаимодействие магнийорганических соединений со стероидными енооллактонами описано во многих работах. Так, Фужимото⁴⁰, используя эту реакцию, разработал метод введения меченого углерода в положение 4 кольца A тестостерона и холестенона. При действии метилмагнийида на енооллактон (XVII) (полученный из природного холестенона) обра-

* Оказалось, что и линейные аналоги δ -енооллактонов — сложные виниловые эфиры — реагируют с магнийорганическими соединениями с перегруппировкой¹²¹; однако еноолацетат циклогексанона реагирует по нормальной схеме¹²².

зуется мостиковый кетол (XVIII), который превращается далее (при обработке щелочью) в холестенон (XIX), идентичный природному⁴⁰:

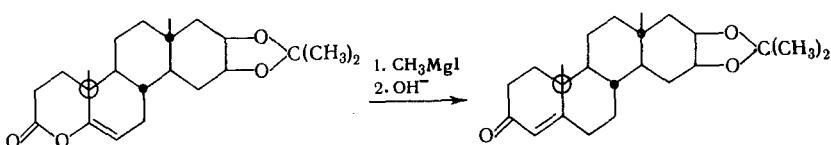


Очевидно, что с помощью этого ряда реакций может быть разрушено и вновь создано кольцо *A* стероида и, в случае применения метилмагний-иода с меченым углеродом, можно таким путем ввести меченный углерод в положение 4 кольца *A*. Эта схема Фужимото (без выделения промежуточно образующегося кетола типа II) послужила для синтеза многих стероидов, меченых C^{14} с целью изучения их метаболизма. Таким путем были получены холестенон⁴¹, прогестерон^{46, 47} и 17-*a*-метилтестостерон⁵¹.

Схема Фужимото может быть использована также для введения алкильной группы в положение 4 стероидного ядра, если в реакции со стероидными еноллактонами применять и другие алкилмагнийгалогениды. Так были получены с целью изучения андрогенной активности различные стероиды, метилированные в положении 4 — 4-метилхолестенон^{42, 125, 126}, 4-метилтестостерон^{44, 125, 126}, 4-метил-19-нортестостерон¹²⁶, а также 4-этилтестостерон¹²⁶.

Аналогично был осуществлен синтез 4-метил-19-нортестостеронацетата^{54, 92} и 4-метилгидрокортизонацетата¹²⁷.

Взаимодействие еноллактонов с магнийорганическими соединениями было использовано Вудвордом²⁶ для построения кольца *A* в осуществленном им полном синтезе стероидов:



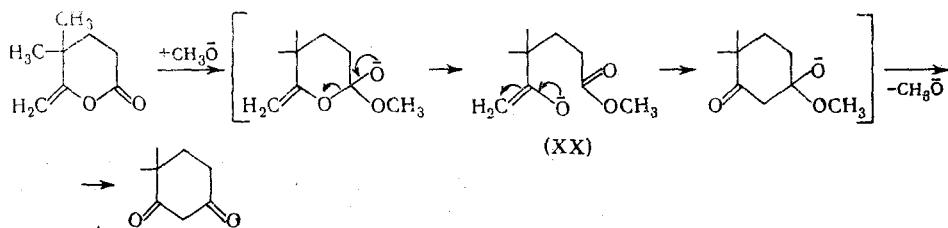
Обнаруженная Вудвордом стереоспецифичность протекания реакции Гриньяра с лактонами, различающимися конфигурацией у C-10, послужила для разделения α - и β -эпимеров и подтверждения их конфигурации^{56, 57, 128}.

Таким образом, взаимодействие δ -еноллактонов, содержащих семициклическую (по отношению к лактонному циклу) двойную связь, с магнийорганическими соединениями было широко использовано для различных синтетических целей — для получения циклогександиолов-1,3, для синтеза стероидов, метилированных в положении 4 и содержащих меченный углерод, а также в полном синтезе стероидов.

4. Изомеризация δ -еноллактонов под действием алкоголята натрия

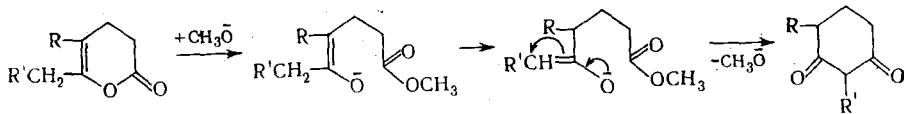
δ -Еноллактоны при нагревании с алкоголятом натрия* (2–10 часов)^{129, 130}, изомеризуются в циклогександионы-1,3.

Для δ -еноллактонов с семициклической двойной связью (например, 5,5-диметил-6-метиленететрагидропирона-2) это превращение объясняется следующей схемой:



Первоначально возникающий анион (XX) далее циклизуется по типу внутримолекулярной кляйзеновской конденсации и превращается в соответствующий циклогександион-1,3.

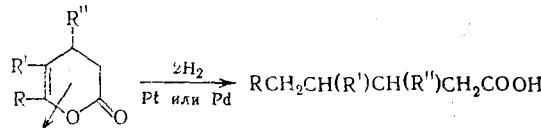
Еноллактоны с эндоциклической двойной связью также превращаются при нагревании с метилатом натрия в соответствующие циклогександионы-1,3; в этом случае, по-видимому, происходит перемещение двойной связи из γ , δ - в δ , ϵ -положение¹³⁰:



Изомеризация δ -еноллактонов под действием метилата натрия может использоваться для препаративного получения циклогександионов-1,3.

5. Каталитическое гидрирование δ -еноллактонов

δ -Еноллактоны присоединяют в присутствии катализаторов одну или две молекулы водорода с образованием, соответственно, насыщенных лактонов и предельных кислот. Лактоны с двойной связью в цикле гидрируются на холода** над платиной или палладием с образованием только карбоновых кислот^{30, 131, 132}:

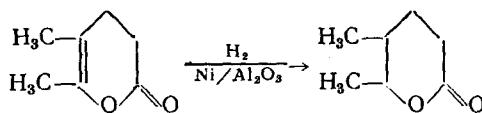


Эта реакция гидрогенолиза является единственным примером раскрытия δ -еноллактонного кольца по связи 1,6. Гидрирование лактонов тако-

* При кратковременном действии алкоголята натрия (на холода) на δ -еноллактоны и последующей обработке водой образуются эфиры δ -кетокислот⁵³.

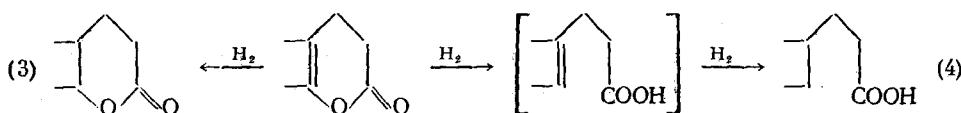
** Непредельные δ -лактоны с α, β - и β, γ -положением двойной связи присоединяют в этих же условиях водород лишь по двойной связи^{95, 133}. Это отличие в поведении лактонов с различным положением двойной связи пытались использовать для установления строения природных соединений, содержащих еноллактонный цикл^{134, 135}.

го типа над никелем на окиси алюминия в проточной системе при 200° привело к образованию насыщенного лактона *; например³¹:

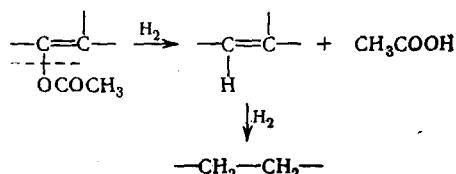


Еноллактоны с семициклической двойной связью гидрируются над платиновым катализатором (на холду) в обоих возможных направлениях^{25, 31}.

Таким образом, гидрирование δ-еноллактонов может протекать одновременно в двух направлениях: по двойной связи с образованием насыщенного лактона (3) и по 1,6-связи лактонного цикла с последующим гидрированием образующейся непредельной кислоты (4). Соотношение скоростей этих реакций, определяемое строением δ-еноллактонов и условиями гидрирования, обусловливает образование конечных продуктов реакции:



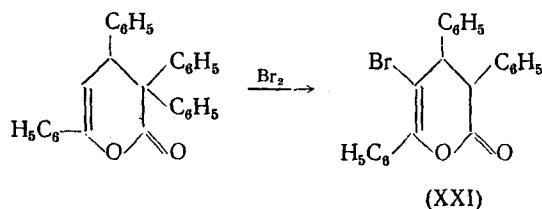
Интересно отметить, что гидрирование линейных аналогов еноллактонов — енолацетатов протекает, по-видимому, по второму направлению (гидрогенолиз эфирной связи и затем гидрирование двойной связи)¹³⁷:



6. Галоидирование δ-еноллактонов

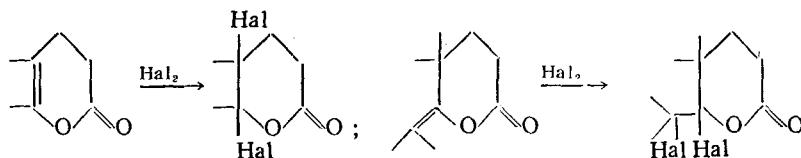
Свойства двойной связи δ-еноллактонов, которая по аналогии со сложными виниловыми эфирами должна обладать повышенной нуклеофильностью, изучались лишь на примерах галоидирования. Эти реакции протекают с сохранением лактонного цикла.

Штаудингер⁹³ получил при бромировании 3,3,4,6-тетрафенил-3,4-дигидропирона-2 монобромпроизводное, которому он бездоказательно приспал строение бромированного еноллактона (XXI):

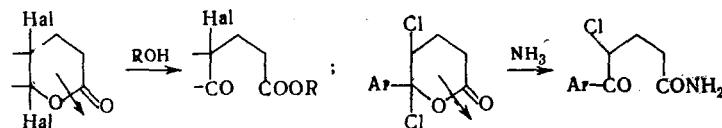


* Попытка объяснить образование насыщенных кислот гидрогенолизом первона-
чально получающихся насыщенных лактонов¹³¹ оказалась несостоятельной¹³⁶.

Галоидирование δ -енооллактонов было подробно изучено Левиной, Шушериной и сотр.¹³⁸⁻¹⁴¹. Авторы показали, что δ -енооллактоны на холода легко присоединяют бром^{138, 142} или хлор¹⁴¹ (при действии хлористого сульфурила *) по двойной связи с образованием реакционноспособных дигалогенидов:

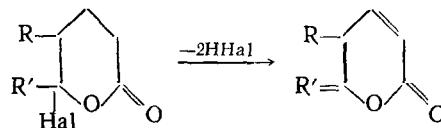


Взаимодействие дигалогенидов с водой, спиртами¹⁴²⁻¹⁴⁵ и аммиаком¹⁴⁶ протекает с раскрытием лактонного цикла и приводит к образованию γ - и ϵ -галоидзамещенных δ -кетокислот, их эфиров и амидов (выход 70—100%):



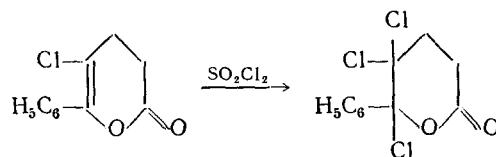
где $\text{Hal} = \text{Cl}$ и Br ; $\text{R} = \text{H}$ и Alk .

В условиях перегонки дигалоидлактоны, а также получающиеся из них при дальнейшем галоидировании тригалоидлактоны испытывают частичное¹⁴⁸ или полное^{138, 139} дегидрогалоидирование, протекающее с сохранением лактонного цикла.



Эти реакции косвенного дегидрирования ** δ -енооллактонов (через стадии галоидирования и последующего дегидрогалоидирования) являются удобными способами получения труднодоступных пиронов-2 различного строения^{138-141, 147-149}, в том числе и содержащих бром в положении 5 или бромметильную группу в положении 6.

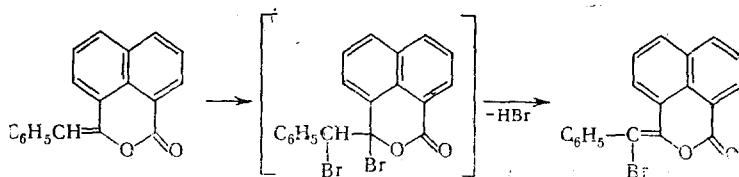
Интересно, что нуклеофильность двойной связи в 5-хлор-3,4-дигидропиронах понижается — они совершенно не реагируют с бромом на холода (но присоединяют хлор по двойной связи)¹⁵⁰:



* При действии хлора на δ -енооллактоны происходит не только присоединение по двойной связи, но и замещение водорода.

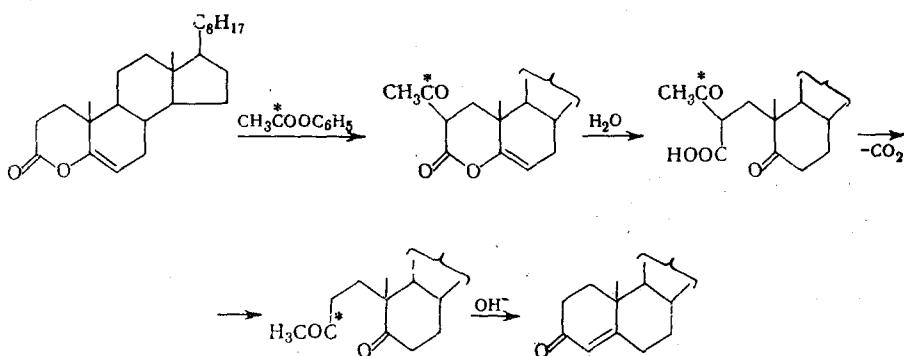
** Прямое дегидрирование над палладием на угле, в кипящем цимоле δ -енооллактонов в пироны-2 описано лишь на примере тритерпеноидного енооллактона⁶⁰.

Бромзамещенный лактон с семициклической двойной связью был получен при бромировании 3-бензальнафталида¹⁵¹:



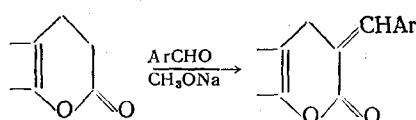
7. Реакции α -метиленовой группы

На примере стероидных δ -еноллактонов, полученных из холестенона и тестостерона, было показано, что под действием гидрида натрия они вступают в сложноэфирную конденсацию с фенилацетатом главным образом в качестве метиленовой компоненты²⁵. При использовании меченого фенилацетата образующиеся при этом ацилированные еноллактоны превращались (через стадии гидролиза, декарбоксилирования и конденсации) в меченные 4-C¹⁴-стероиды:

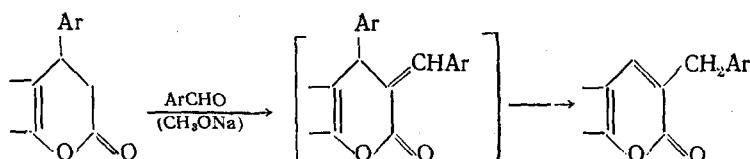


Этот путь был использован также для получения меченого прогестерона⁴⁹.

δ -Еноллактоны конденсируются с ароматическими альдегидами под действием этилата натрия¹⁵² с образованием 3-бензилиден-3,4-дигидропиронов-2:

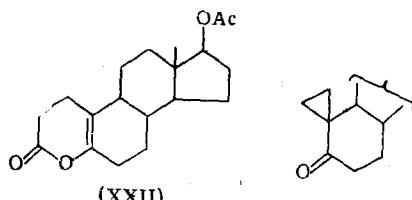


С помощью этой реакции из еноллактонов с арильным заместителем в положении 4 могут быть получены пироны-2, поскольку промежуточно образующиеся бензилиденовые производные сразу изомеризуются в 3-бензилпироны-2:

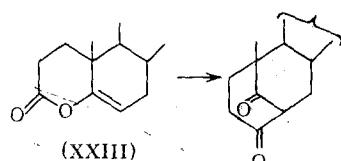


8. Фотолиз δ -еноиллактонов

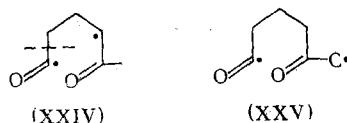
Интересные результаты были получены при УФ облучении δ -еноллактонов. Стероидный δ -еноллактон (XXII) с эндоциклической двойной связью превращался в этих условиях в соответствующий циклопропилкетон, выход 40%¹³⁵.



Лактон с семициклической двойной связью (XXIII) изомеризовался в мостиковый дикетон (см. изомеризацию δ -еноллактонов в дикетоны-1,3 под действием метилата натрия, стр. 423).¹⁵³



Наиболее вероятный механизм изомеризации заключается в том, что бирадикал (XXIV), возникающий из лактона (XXII), стабилизируется далее отщеплением окиси углерода с образованием трехчленного цикла; бирадикал (XXV), образующийся из лактона (XXIII), стабилизируется в виде дикарбонильного соединения:



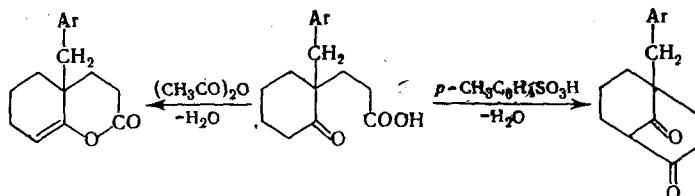
Из приведенного обзора видно, что исследования последних лет выявили большую реакционную способность δ -еноллактонов.

В двух основных изученных типах превращений (с сохранением и раскрытием лактонного цикла) проявляются особенности химического поведения δ -еноллактона, обусловленные винильным положением двойной связи по отношению к гетероатому.

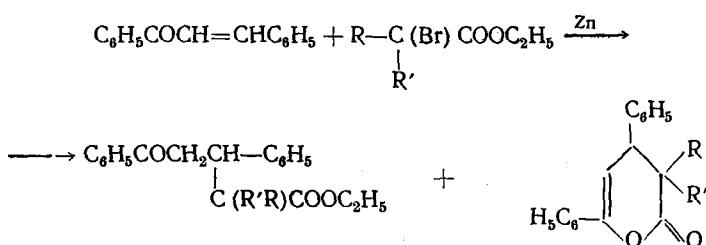
После направления статьи в печать появились работы, которые необходимо хотя бы кратко рассмотреть, поскольку они непосредственно связаны с материалом настоящего обзора.

Описана лактонизация δ -кетокислот действием на них уксусного ангидрида^{154, 155}, уксусного ангидрида с добавкой *p*-толуолсульфокислоты, а также нагреванием δ -кетокислот с *p*-толуолсульфокислотой в растворе тетрагина¹⁵⁶.

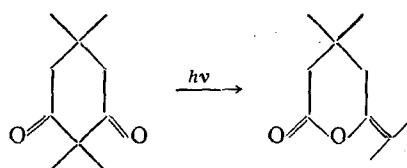
Последний способ дегидратации, примененный для 2-бензил-2- β -карбоксиэтилциклоексанонов неожиданно привел к образованию мостиковых дикетонов, в то время как действие на эти α -кетокислоты уксусного ангидрида дает нормальные продукты дегидратации — δ -еноллактоны¹⁵⁷:



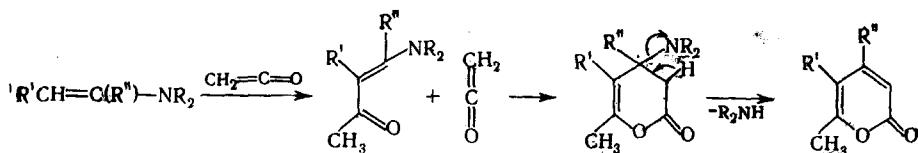
δ -Еноллактоны были получены при взаимодействии реактива Реформатского с α,β -непредельными кетонами — самопроизвольной циклизацией непосредственно получающихся при этом эфиров δ -кетокислотой¹⁵⁸:



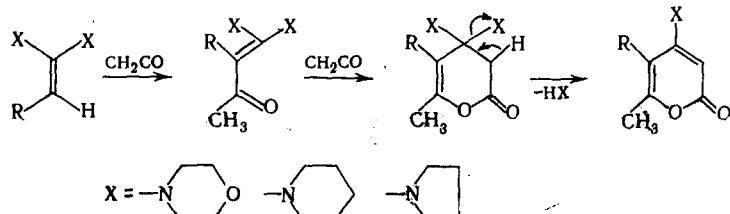
Описано фотохимическое превращение замещенного циклогександиона-1,3 в δ -еноллактон с семициклической двойной связью (реакция, обратная описанной выше изомеризации δ -еноллактонов в дикетоны-1,3 (см. стр. 423 и 427)¹⁵⁹:



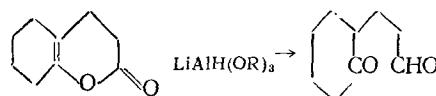
При взаимодействии ацилированных енаминов с кетеном могут быть получены δ -еноллактоны, легко превращающиеся далее в пироны-2¹⁶⁰:



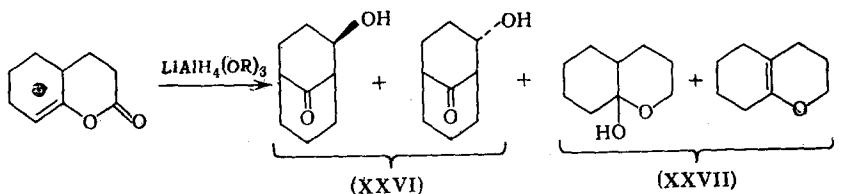
Подобным же образом реагируют с кетеном N,N-аминали кетена, образуя 4,4-диаминоеноллактоны¹⁶¹:



Мартин с сотрудниками¹¹⁶ показали, что 5,6-циклогексано-3,4-дигидропиран-2 восстанавливается при действии три-(трит-бутилокси)-алюмогидрида лития с образованием δ -кетоальдегида (без перегруппировки углеродного скелета, ср. стр. 419).



в то время, как изомерный ему лактон с семициклической (по отношению к лактонному циклу) двойной связью дает в этих условиях смесь продуктов восстановления, протекающего с перегруппировкой (XXVI) углеродного скелета и без нее (XXVII) (ср. стр. 419):



ЛИТЕРАТУРА

1. L. Heupes, Quart. rev., 2, 46 (1948).
2. K. Syhora, Chem. Listy, 53, 311 (1959).
3. M. Freund, K. Fleischner, Lieb. Ann., 392, 183 (1913).
4. Р. Я. Левина, Н. П. Шушерина, Т. А. Каминская, ДАН, 86, 79 (1952).
5. J. Wolinsky, M. Turrell, Chem. a. Ind., 1960, 1104.
6. A. Blomquist, F. Jaffee, J. Chem. Am. Soc., 80, 3406 (1938).~
7. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, Е. А. Лукьяненц, И. С. Трубников, ЖОХ, 32, 3602 (1962).
8. В. Н. Белов, Т. А. Дильтман, Хим. наука и промышл., 2, 351 (1957).
9. J. Cason, E. Reist, J. Org. Chem., 23, 1492 (1958).
10. A. Franke, A. Kroupa, Mh. Chem., 69, 193 (1936).
11. H. Stetter, W. Dierichs, Ber., 85, 61 (1952).
12. A. Campbell, C. Carter, S. Slater, J. Chem. Soc., 1948, 1741.
13. D. Vorlander, A. Knötsch, Lieb. Ann., 294, 317 (1896).
14. R. Longeay, J. Dreux, C. r., 252, 754 (1961).
15. C. Mannich, W. Koch, Ber., 75, 803 (1942).
16. R. Schubert, R. Bohme, C. Hornhold, Ztschr. physiol. Chem., 325, 200 (1961).
17. C. Mannich, A. Butz, Ber., 62, 456 (1929).
18. R. Kuhn, D. Jergel, Ber., 76, 413 (1943).
19. А. Л. Войцеховская, В. Н. Белов, Труды ВНИИ синтетических и натур. душистых веществ, 1963, вып. 6, стр. 66; 1965, вып. 7, стр. 25.
20. R. Bertocchio, R. Longeay, J. Dreux, Bull., 1964, 60.
21. C. Djerassi, J. Barakovich, W. Chamberlin, D. Elad, T. Toda, G. Stork, J. Am. Chem. Soc., 86, 465 (1964).
22. М. Г. Залиян, М. Т. Дангян, Изв. АН АрмССР, хим., 18, 121 (1965); РЖХим., 1966, 7Ж 256.
23. L. Velluz, G. Nomine, G. Amiard, V. Torelli, J. Cerede, C. r., 257, 3086 (1963).
24. B. Belleau, J. Am. Chem. Soc., 73, 5441 (1951).
25. R. Tupper, Там же, 72, 580 (1950).
26. R. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, H. Heusler, W. Mc Lamont, Там же, 74, 4223 (1952).
27. Ch. Sin, K. Wang, Там же, 85, 2135 (1963).
28. P. Rao, L. Axelrod, J. Org. Chem., 26, 1607 (1961).
29. P. Rao, L. Axelrod, J. Chem. Soc., 1965, 1356.
30. E. Edwards, N. Rao, J. Org. Chem., 31, 324 (1966).
31. Р. Я. Левина, Н. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, ЖОХ, 24, 1439 (1954).
32. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, М. Ю. Лурье, ЖОХ, 26, 750 (1956).
33. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, М. Ю. Лурье, В. И. Зданович, Вестн. МГУ, 1956, № 10, 123.

34. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, В. И. Зданович, ЖОХ, **26**, 2847 (1956).
 35. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, З. С. Сиденко, ЖОХ, **29**, 398 (1959).
 36. М. Ю. Лурье, И. С. Трубников, Р. Я. Левина, И. П. Шушерина, ЖОХ, **28**, 1351 (1958).
 37. Р. Я. Левина, Н. П. Шушерина, И. С. Трубников, ЖОХ, **29**, 1062 (1959).
 38. Р. Я. Левина, Н. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, Н. Д. Орлова, ДАН, **106**, 279 (1956).
 39. J. Lyhn, J. Org. Chem., **25**, 846 (1960).
 40. G. Fujimoto, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1856 (1951).
 41. R. Heard, P. Ziegler, Там же, **73**, 4036 (1951).
 42. G. Meakins, O. Rodig, J. Chem. Soc., **1956**, 4679.
 43. B. Wildi, Ам. пат. 2883424 (1959); С. А., **53**, 1793 (1959).
 44. H. Ringold, G. Rosenkranz, J. Org. Chem., **22**, 602 (1957).
 45. N. Atwater, J. Rolls, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2011 (1960).
 46. G. Fujimoto, J. Prager, Там же, **75**, 3259 (1953).
 47. L. Tomson, C. Yates, A. Odell, Там же, **76**, 1194 (1954).
 48. B. Wildi, Ам. пат. 2897202 (1960); С. А., **54**, 646а (1960).
 49. M. Gut, Helv. Chim. Acta, **36**, 907 (1953).
 50. E. Caspi, B. Khan, W. Schmid, J. Org. Chem., **26**, 3894 (1961).
 51. M. Gut, M. Uskokovic, Там же, **26**, 1943 (1961).
 52. M. Robinson, J. Chem. Soc., **1958**, 2311.
 53. A. Soloway, D. Fukushima, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5442 (1953).
 54. L. Hartman, A. Tomaszewski, A. Dreiding, Там же, **78**, 5662 (1956).
 55. L. Chinn, H. Dryden, J. Org. Chem., **26**, 3904 (1961).
 56. L. Barkley, M. Ferrar, W. Knowles, U. Raffelson, Q. Thompson, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5014 (1954).
 57. L. Barkley, W. Knowles, U. Raffelson, Q. Thomson, Там же, **78**, 4111 (1956).
 58. M. Chaykovsky, R. Ireland, J. Org. Chem., **28**, 748 (1963).
 59. K. Tsuda, R. Hayatsu, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4107 (1956).
 60. D. Rosenthal, P. Grabowich, E. Sabo, J. Fried, Там же, **85**, 3971 (1963).
 61. Р. Бедоукян, Там же, **67**, 1430 (1945).
 62. И. В. Мачинская, В. А. Бархаш, В. И. Молчанова, ЖОХ, **23**, 756 (1953).
 63. L. Hagemayer, D. Hull, Ind. Eng. Chem., **41**, 2920 (1949).
 64. E. Rothman, S. Serota, Th. Perlstein, D. Swern, J. Org. Chem., **27**, 3123 (1962).
 65. Л. Физер, М. Физер, Стероиды, «Мир», 1964, стр. 766.
 66. R. Kuhn, U. Breyer, Ber., **94**, 745 (1961).
 67. R. Kuhn, U. Breyer, Ber., **95**, 111 (1962).
 68. E. Cragol, A. Pietruszkiewicz, J. Org. Chem., **22**, 1338 (1957).
 69. E. Cragol, A. Pietruszkiewicz, C. Robb, Там же, **23**, 971 (1958).
 70. M. Gudrat-khuda, J. Chem. Soc., **1929**, 201, 715.
 71. S. Avery, C. Biswell, E. Linston, J. Am. Chem. Soc., **54**, 229 (1922).
 72. W. Rapson, R. Robinson, J. Chem. Soc., **1935**, 1533.
 73. W. Bachman, E. Farndorf, J. Am. Chem. Soc., **73**, 51 (1951).
 74. E. Winterfeld, Ber., **97**, 2463 (1964).
 75. Ю. А. Пентин, И. С. Трубников, Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, ЖОХ, **31**, 2093 (1961).
 76. J. Cason, E. Schnitz, J. Org. Chem., **28**, 552 (1963).
 77. J. Cason, E. Reist, Там же, **23**, 1675 (1958).
 78. Н. П. Шушерина, М. Ю. Фейтина, Р. Я. Левина, ЖОХ, **32**, 3608 (1962).
 79. E. Map, F. Frostic, Ch. Hauser, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3228 (1952).
 80. B. Bergoz, E. Chavez, C. Djerrassi, J. Chem. Soc., **1962**, 1323.
 81. F. Joung, F. Frostic, J. Sanderson, C. Hauser, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3635 (1950).
 82. M. Feldkimer-Gorodetsky, J. Mazur, Tetrahedron Letters, **1963**, 369.
 83. Г. Беккер, Введение в электронную теорию органических реакций, «Мир», 1965, стр. 296—298.
 84. Е. А. Лукьяненц, Н. П. Шушерина, Е. Г. Трешева, Л. А. Казицина, Р. Я. Левина, ЖОрХ, **1**, 1194 (1965).
 85. H. Rosenkranz, M. Gut, Helv. Chim. Acta, **36**, 1000 (1953).
 86. R. Wiley, C. Jarboe, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2398 (1956); **79**, 2602 (1957).
 87. R. Jones, B. Gallagher, Там же, **81**, 5242 (1959).
 88. J. Meinwald, Там же, **76**, 457 (1954).
 89. F. Korte, R. Büchel, K. Göhring, Angew. chem., **71**, 523 (1959).
 90. R. Jones, C. Angell, T. Ito, R. Smith, Canad. J. Chem., **37**, 2007 (1959).

91. D. Rosenthal, J. Fried, P. Grabowich, E. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 877 (1962).
92. S. Kyshinsky, *J. Biol. Chem.*, **230**, 31 (1958).
93. H. Staudinger, R. Endle, *Lieb. Ann.*, **401**, 263 (1913).
94. H. Hopff, W. Rapp, *Am. pat.* 2265165 (1941); *C. A.*, **36**, 1614 (1942).
95. F. Joubig, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1346 (1949).
96. R. Hasek, P. Gott, J. Martin, *J. Org. Chem.*, **29**, 2513 (1964).
97. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Е. А. Лукьянцев, Р. Я. Левина, *Усп. химии*, **36**, 437 (1967).
98. G. Badger, J. Cook, T. Walker, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2011.
99. H. Staudinger, E. Ott, *Ber.*, **41**, 2208 (1908).
100. K. Schulte, J. Mleinek, K. Schär, *Arch. Pharm.*, **291/63**, 227 (1958).
101. B. Eistert, K. Schank, *Ber.*, **96**, 2304 (1963).
102. H. Nozaki, Z. Yamaguti, R. Nogori, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 37.
103. R. Gilby, *J. Org. Chem.*, **26**, 2982 (1961).
104. Л. А. Киприанов и А. Ф. Рекашева, *ДАН*, **144**, 386 (1963).
105. Мегки и Со. *Англ. пат.* 791350 (1958); *C. A.*, **54**, 425e (1960).
106. D. Vorlander, A. May, W. Konig, *Lieb. Ann.*, **345**, 188 (1906).
107. А. Н. Кост, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **26**, 1992 (1956).
108. A. Vigier, *J. Dreux Bull.*, **10**, 2293 (1963).
109. M. Uskokovic, M. Gut, *Helv. chim. Acta*, **42**, 2258 (1959).
110. N. Doorebos, Ch. Huang, C. Tamorgia, Mu Tsu Wu, *J. Org. Chem.*, **26**, 2546 (1961).
111. C. Shoppel, R. Killick, G. Krüger, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2275.
112. Н. П. Шушерина, И. С. Трубников, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **31**, 1076, 1961.
113. Т. Х. Гладышева, Т. И. Лихоманова, Е. Г. Трещова, Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, *ЖОРХ*, **2**, 1804 (1966).
114. G. Fujimoto, J. Pavlos, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 4477.
115. J. Martin, W. Parker, R. Raphael, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 289.
116. J. Martin, W. Parker, B. Shrott, T. Stewart, *J. Chem. Soc.*, **1967**, 101.
117. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R. Coombs, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 277 (1965).
118. И. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Г. Д. Мур, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **34**, 2499 (1964).
119. И. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Е. Г. Трещова, Р. Я. Левина, *ЖОРХ*, **1**, 673 (1965).
120. И. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Р. Я. Левина, *Там же*, **1**, 1010 (1965).
121. K. Zwahlen, W. Harton, G. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3131 (1957).
122. И. В. Мачинская, В. А. Бархаш, *ЖОХ*, **29**, 2787 (1959).
123. S. Julia, A. Eshenmoser, H. Heusser, N. Tarköy, *Helv. Chim. Acta*, **36**, 1885 (1959).
124. G. Fujimoto, K. Zwahlen, *J. Org. Chem.*, **25**, 445 (1960).
125. F. Sondheimer, J. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2906 (1957).
126. N. Atwater, *Там же*, **82**, 2847 (1960).
127. N. Steinberg, R. Hirschmann, J. Chemerda, *Chem. a. Ind.*, **1958**, 975.
128. P. Wiland, H. Ueberwasser, G. Anneg, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta*, **36**, 1231 (1953).
129. И. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **34**, 3509 (1964).
130. И. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Р. Я. Левина, *ЖОРХ*, **2**, 1804 (1966).
131. С. Маппич, А. Витц, *Ber.*, **62**, 461 (1929).
132. W. Jacobs, A. Scott, *J. Biol. Chem.*, **87**, 601 (1930).
133. F. Korte, H. Machleidt, *Ber.*, **90**, 2137 (1957).
134. W. Jacobs, R. Elderfield, *J. Biol. Chem.*, **102**, 237 (1933).
135. W. Jacobs, E. Gustus, *Там же*, **86**, 203 (1930).
136. W. Jacobs, A. Scott, *Там же*, **93**, 139 (1931).
137. A. Boese, R. Major, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 949 (1934).
138. И. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, Р. Я. Левина, *ДАН*, **109**, 117 (1956).
139. И. П. Шушерина, Р. Я. Левина, З. С. Сиденко, М. Ю. Лурье, *ЖОХ*, **29**, 403 (1959).
140. И. П. Шушерина, Р. Я. Левина, И. С. Трубников, *ЖОХ*, **29**, 2942 (1959).
141. И. П. Шушерина, Е. А. Лукьянцев, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **34**, 20 (1964).
142. Р. Я. Левина, И. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, *ДАН*, **113**, 820 (1957).
143. И. П. Шушерина, Р. Я. Левина, Л. В. Кондратьева, *ЖОХ*, **27**, 2255 (1957).
144. И. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **27**, 2250 (1957).
145. И. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Р. Я. Левина, *ЖОХ*, **32**, 213 (1962).

146. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖХ, **34**, 2504 (1964).
 147. Е. А. Лукьянец, Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, ЖОрХ, **1**, 2226 (1965).
 148. Е. А. Лукьянец, Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, ЖХ, **34**, 2507 (1964).
 149. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖОрХ, **1**, 1502 (1965).
 150. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖХ, **34**, 2504 (1964).
 151. О. Аль, W. A. Wad, A. Islam, J. Org. Chem., **22**, 517 (1957).
 152. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Т. Л. Цилевич, Р. Я. Левина, ЖОрХ, **2**, 1202 (1966).
 153. А. Уогев, У. Мазиг, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3520 (1965).
 154. М. Г. Залинян, Э. А. Арютюнян, Р. О. Торчан, О. А. Саркисян, М. Т. Дангян, Изв. АН АрмССР, сер. хим., **18**, 600 (1965). РЖХим., **1967**, 3Ж627.
 155. S. Kessar, Achdu Kimat, A. Rampral, J. Ind. Chem. Soc., **40**, 655 (1963); C. A., **60**, 4110g (1964).
 156. F. D'Alo, A. Masserini, Farmaco Ed. scient., **20**, 640 (1965); РЖХим., **1966**, 16Ж152.
 157. R. Fusco, F. Tencioni, Tetrahedron Letters, **18**, 1313 (1965).
 158. J. Dubois, J. Guette, H. Kagan, Bull., **1966**, 3008.
 159. R. Cookson, A. Edwards, J. Hudec, M. Kingsland, Chem. Commun., **1965**, 68; C. A., **63**, 508h (1966).
 160. G. Berthold, G. Harvey, E. Wilson, J. Org. Chem., **30**, 2643 (1965).
 161. G. Opitz, F. Zimmermann, Ber., **97**, 1266 (1964).

Химический факультет, МГУ
им. М. В. Ломоносова