

УДК 547.476.2 : 547.36

ХИМИЯ  $\delta$ -ЕНОЛЛАКТОНОВ*Н. П. Шушерина и Р. Я. Левина*

## ОГЛАВЛЕНИЕ

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

## I. ВВЕДЕНИЕ

Многие вещества, в структуру которых входят ненасыщенные  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактонные циклы, обладают физиологической активностью. Достаточно упомянуть агликоны 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, каваина) связаны с наличием в этих соединениях ненасыщенных лактонных колец<sup>1</sup>.

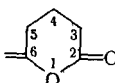
Эти данные привлекают внимание химиков к изучению непредельных лактонов; наибольший интерес, с точки зрения реакционной способности, вызывают еноллактоны, своеобразие химического поведения которых обусловлено винильным положением двойной связи в цикле или вне его по отношению к гетероатому.

В то время как химия пятичленных еноллактонов ( $\gamma$ -еноллактонов) разрабатывалась в течение многих лет<sup>2</sup>, изучение основных разделов химии шестичленных еноллактонов ( $\delta$ -еноллактонов) проведено лишь в последнее десятилетие.

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



(I)



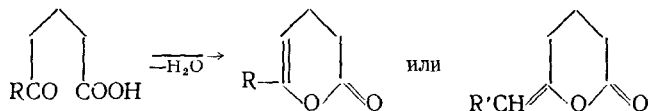
(II)

Настоящий обзор является первой попыткой обобщить и систематизировать литературный материал по химии  $\delta$ -еноллактонов, опубликованный по 1966 год включительно.

## II. СИНТЕЗ $\delta$ -ЕНОЛЛАКТОНОВ

### 1. Дегидратация $\delta$ -кетокислот в $\delta$ -еноллактоны

Основным методом получения  $\delta$ -еноллактонов является циклодегидратация  $\delta$ -кетокислот, которая может осуществляться различными способами



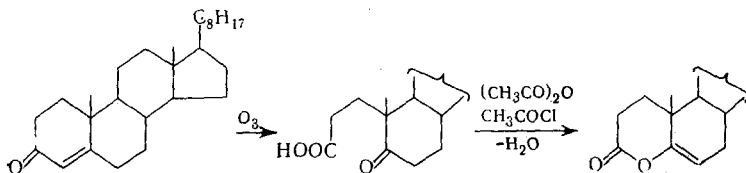
где  $\text{R}=\text{R}'\text{CH}_2$ .

Отщепление воды от  $\delta$ -кетокислот происходит в отдельных случаях при перегонке или нагревании их (термическая еноллактонизация); так как реакция протекает при сравнительно высокой температуре, этот способ используется для получения еноллактонов лишь из кетокислот с т. кип. выше  $200\text{--}250^\circ$ <sup>3-6</sup>.

Наиболее важным и распространенным способом еноллактонизации  $\delta$ -кетокислот\* является дегидратация их под действием уксусного ангидрида<sup>13-23</sup>, смесей его с хлористым ацетилом<sup>24, 25</sup>, или с добавкой к нему каталитических количеств ацетата натрия<sup>26, 27</sup>, серной<sup>6</sup> или хлорной кислот<sup>28-30</sup>.

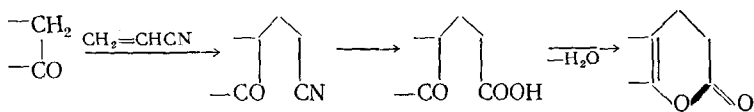
Этот путь был использован для получения  $\delta$ -еноллактонов с двойной связью в цикле (3,4-дигидропиранов-2)<sup>30-37</sup> и в семициклическом положении (6-алкилидентетрагидропиранов-2)<sup>4, 38, 39</sup>.

Дегидратация  $\delta$ -кетокислот широко использовалась для получения стероидных  $\delta$ -еноллактонов. С этой целью природные стероиды озонированием превращали в  $\delta$ -кетокислоты, которые лактонизовали одним из описанных выше способов<sup>25, 26</sup>; например



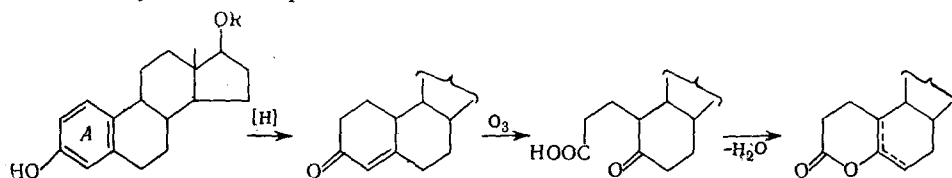
Из холестерина<sup>40-43</sup>, тестостерона<sup>40, 44, 45</sup>, прогестерона<sup>46-49</sup>, андростерона и его производных<sup>50-52</sup>, кортизона<sup>47, 53</sup> были получены соответствующие 4-оксастероиды для изучения физиологического действия этих

\* Возможность получения  $\delta$ -еноллактонов этим способом определяется главным образом доступностью исходных  $\delta$ -кетокислот, синтезируемых, в свою очередь, различными путями. Среди известных в литературе общих методов получения  $\delta$ -кетокислот<sup>7-12</sup> наиболее удобным является гидролиз  $\delta$ -кетонитрилов<sup>12</sup> — продуктов присоединения акрилонитрила к кетонам. Используя этот синтез  $\delta$ -кетокислот, можно осуществить трехстадийный переход от кетоней к  $\delta$ -еноллактонам:



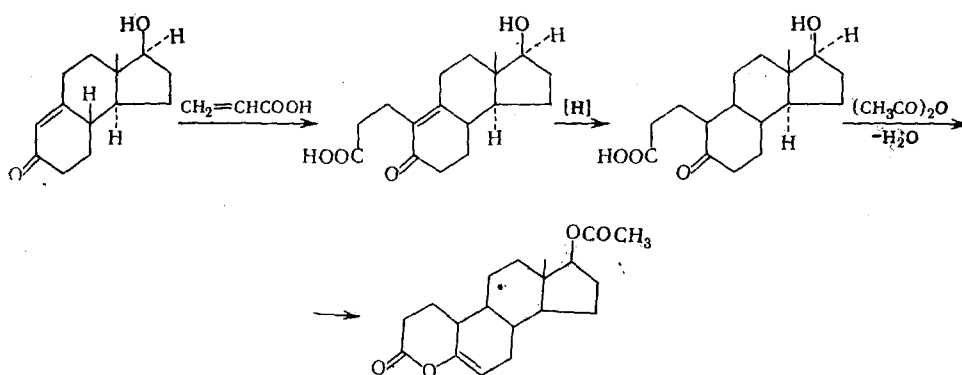
лактонов, а также для получения меченых андрогенов и кортикостероидов (см. стр. 422).

Из эстрогенов также были получены  $\delta$ -еноллактоны\*, первой стадией синтеза явилось в этом случае восстановление фенольного кольца А до соответствующего непредельного кетона<sup>54</sup>:

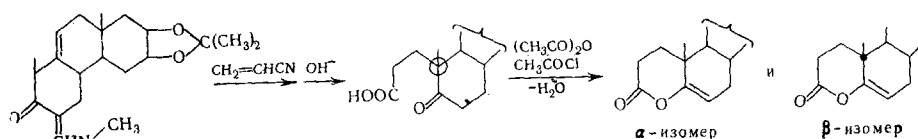


где  $R = \text{COCH}_3, \text{COC}_6\text{H}_5$ .

Один из этих  $\delta$ -еноллактонов ( $R = \text{COCH}_3$ ) был получен синтетически<sup>55</sup> и использован далее для синтеза 19-нортестостерона:

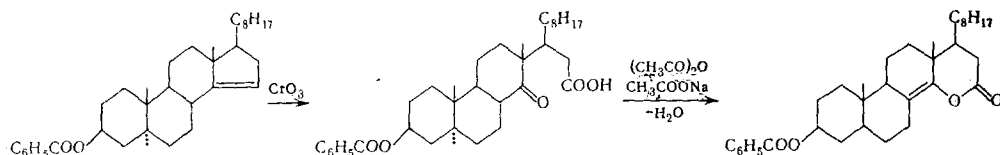


Лактонизация  $\delta$ -кетокислот была использована Вудвордом с сотр.<sup>26</sup> для синтеза тетрациклических  $\delta$ -еноллактонов, которые использовались в одной из стадий осуществленного ими полного синтеза стероидов:



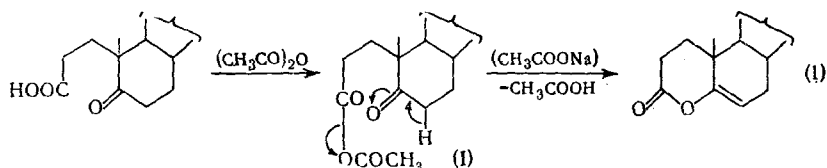
При изменении последовательности проведения отдельных стадий этой схемы удалось далее получать преимущественно  $\beta$ -изомер<sup>56-58</sup> (отвечает конфигурации природных стероидов), который, по Вудворду, получается лишь с выходом в 13%.

Для получения стероидного  $\delta$ -еноллактона с *D*-лактонным кольцом было использовано превращение  $\delta$ -кетокислоты, образующейся при окислении  $\Delta^4$ -холестен-3- $\beta$ -бензоата<sup>59</sup>:



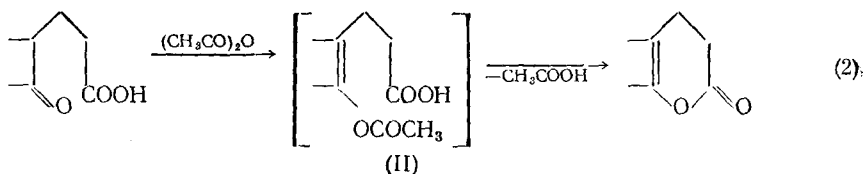
\* В отличие от приведенных выше примеров отсутствие ангулярной метильной группы в положении 10 позволяет ожидать образования обоих изомерных лактонов, различающихся положением деиной связи.

На основании имеющихся в литературе данных о механизме действия уксусного ангидрида при лактонизации  $\delta$ -кетокислот можно заключить, что первоначально образуются продукты ацилирования. Так, по Вудворду<sup>26</sup>, уксусный ангидрид ацилирует карбоксильную группу  $\delta$ -кетокислоты с образованием смешанного ангидрида (I)\*, из которого  $\delta$ -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.<sup>60</sup>, которые при действии уксусного ангидрида на три-терпеноидную  $\delta$ -кетокислоту также выделили смешанный ангидрид.

Можно допустить, однако, что уксусный ангидрид реагирует иначе — ацилирует  $\delta$ -кетокислоту по карбонильной группе с образованием енолацетата\*\*  $\delta$ -кетокислоты (II), последующее внутримолекулярное переацилирование<sup>63, 64</sup> которого и приводит к получению  $\delta$ -еноллактона (схема 2):

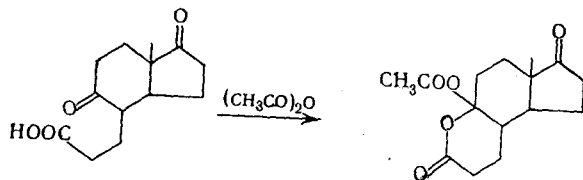


В таком случае роль веществ кислого и основного характера ацетата натрия<sup>26</sup>, хлористого ацетила<sup>25</sup>, серной кислоты<sup>6</sup>, которые используются в качестве каталитических добавок при еноллактонизации с помощью уксусного ангидрида, сводится к облегчению енолизации карбонильной группы, что необходимо для протекания реакции по этой схеме.

Некоторые авторы используют схему (2) для объяснения роли уксусного ангидрида при лактонизации  $\delta$ -кетокислот<sup>65–67</sup>.

С помощью схемы (2) может быть также объяснено аномальное поведение  $\gamma$ ,  $\gamma'$ -дизамещенных  $\delta$ -кетокислот, которые не изменяются под действием кипящего уксусного ангидрида<sup>68, 69</sup>, но превращаются в соответ-

\* Вудворд принимал открытое строение для промежуточно возникающего ангидрида (I) на основании данных ИК спектров. Однако недавно было доказано (с помощью ИК и ЯМР спектров) циклическое строение<sup>27</sup> такого типа ангидрида, полученного из бициклической кетокислоты:



\*\* Известно, что енолацетаты кетонов получают при действии уксусного ангидрида на кетоны в присутствии ацетата натрия или серной кислоты<sup>61, 62</sup>.



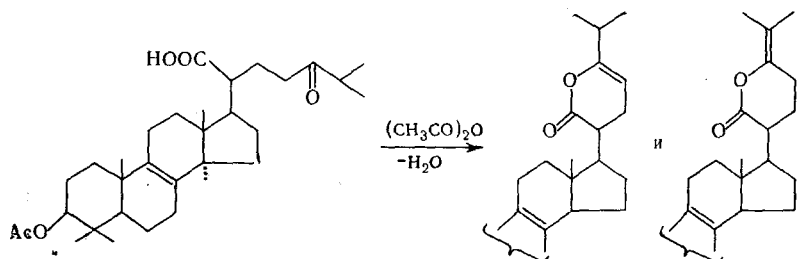
Получение того или иного из изомерных лактонов (III и IV) определяется в каждом отдельном случае либо направлением енолизации исходной кетокислоты, либо направлением элиминирования НХ от их циклических форм<sup>79-83</sup>.

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

Для установления положения двойной связи в  $\delta$ -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 лактонов<sup>84</sup>.

Применение спектральных методов исследования показало, что простейшие  $\delta$ -кетокислоты, строение которых допускает образование из них обоих типов еноллактонов, превращаются преимущественно в еноллактоны с эндоциклической (более замещенной) двойной связью<sup>84</sup>.

Однако в последнее время описаны примеры лактонизации  $\delta$ -кетокислот сложного полициклического строения с образованием обоих возможных изомеров<sup>54, 60, 91</sup>. Так  $\delta$ -кетокислота, полученная при озонлизе тритерпеноидной эбуриконовой кислоты, дегидратируется в смесь изомерных лактонов, различное положение двойной связи в которых было доказано озонированием и ЯМР спектрами<sup>60, 91</sup>:

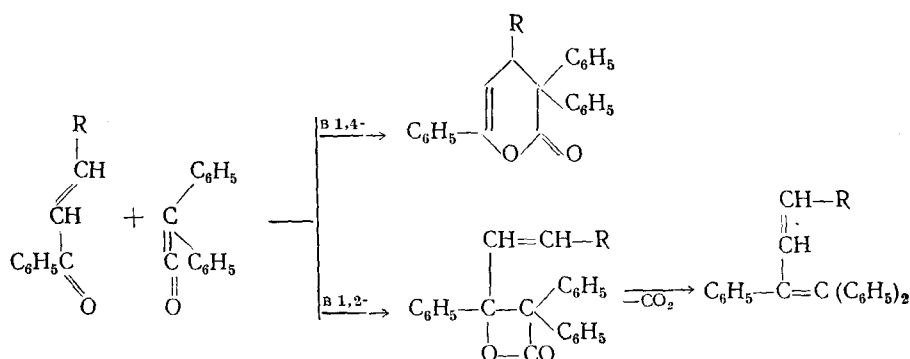


Спектры ЯМР использовались для установления положения двойной связи и в других полициклических  $\delta$ -еноллактонах<sup>5, 16, 27, 60, 91, 92</sup>.

## 2. Другие синтезы $\delta$ -еноллактонов

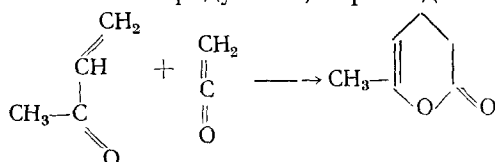
$\delta$ -Еноллактоны могут быть синтезированы (выход 20—30%), по Штаудингеру<sup>93</sup>, взаимодействием кетенов с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами (1,4-присоединение); наряду с  $\delta$ -лактонами образуются диеновые углеводороды декарбоксилированием  $\beta$ -лактонов, образующихся в результате 1,2-присоединения:

\* В ИК спектрах и спектрах КР  $\delta$ -еноллактонов имеется интенсивное карбонильное поглощение в области 1750—1780  $\text{см}^{-1}$ <sup>84, 85, 87, 88</sup>, отличающее их от непредельных  $\delta$ -лактонов с  $\alpha,\beta$ - и  $\beta,\gamma$ -положением двойной связи (карбонильное поглощение при 1710—1730  $\text{см}^{-1}$ ) и от пиранов-2 (1720—1740  $\text{см}^{-1}$ )<sup>86, 89, 90</sup>.

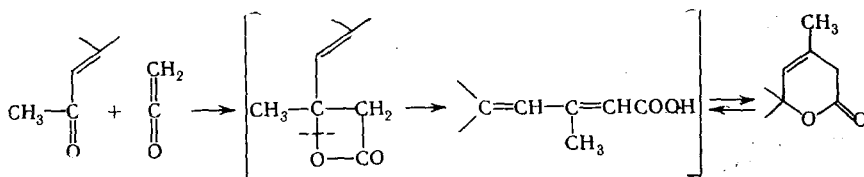


где  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ .

Реакция метилвинилкетона с кетоном (первых членов каждого ряда) приводит к получению лишь продукта 1,4-присоединения<sup>94</sup>:

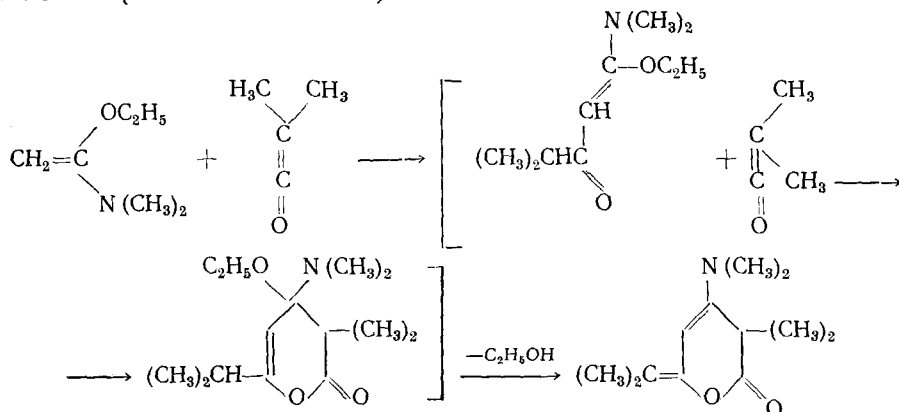


Метил- $\beta$ -алкилвинилкетоны реагируют с кетоном только в присутствии катализатора ( $\text{BF}_3$ ), образуя неопределенные  $\delta$ -лактоны с  $\beta$ ,  $\gamma$ -положением двойной связи, получение которых объясняют изомеризацией первоначально возникающих при 1,2-присоединении  $\beta$ -лактонов; например<sup>95</sup>:



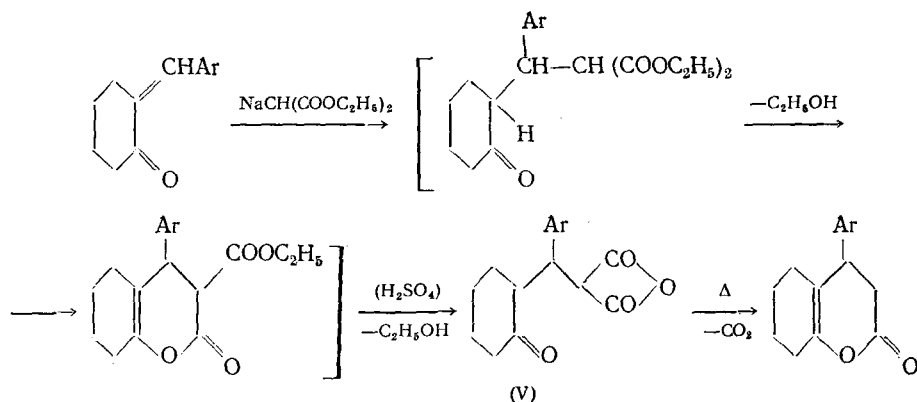
Таким образом, присоединение кетонов к  $\alpha$ ,  $\beta$ -неопределенным кетонам происходит по обоим возможным направлениям в 1,2- или 1,4-положение в зависимости от строения обоих компонентов.

Для синтеза  $\delta$ -еноллактонов с семициклической двойной связью может быть использовано взаимодействие диметилкетена\* с О, N-ацетальми кетена (алкоксиенаминами)<sup>96</sup>:

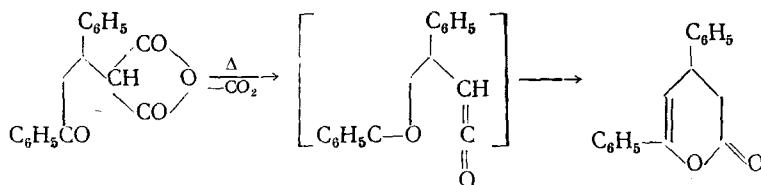


\* При использовании самого кетена в этой реакции<sup>97</sup> образуются пироны-2.

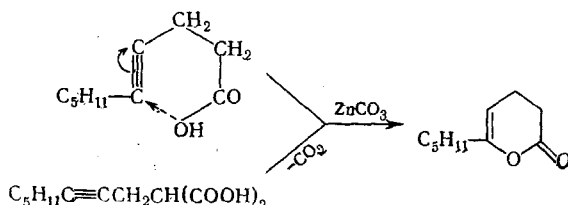
При конденсации бензаль- и анизальциклогексанона с натриймалоновым эфиром (по Михаэлю)<sup>98</sup> были получены  $\alpha$ -карбэтокси- $\delta$ -еноллактоны, которые далее легко превращались в замещенные  $\gamma$ -кетомалоновые ангидриды, вновь циклизующиеся (при нагревании) в  $\delta$ -еноллактоны:



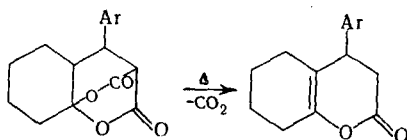
Подобное же превращение  $\gamma$ -кетомалоновых ангидридов (V) \* в  $\delta$ -еноллактоны наблюдали Манних и Бутц<sup>17</sup>, которые рассматривали эту реакцию как внутримолекулярное енолацилирование кетогруппы ангидридной группой. Можно предположить, однако, что в этих случаях ацилирование осуществляется промежуточно возникающими кетенами \*\*, которые, по данным Штаудингера<sup>99</sup>, легко получают из таких малоновых ангидридов при нагревании; например:



$\delta$ -Еноллактоны образуются также при циклизации пропаргилуксусных или соответствующих пропаргилмалоновых кислот под действием карбоната цинка<sup>100</sup>; например:



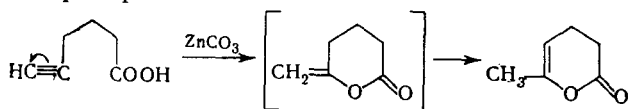
\* Эти вещества могут иметь строение изомерных дилактонов<sup>98</sup>, которые при декарбоксилировании также дают соответствующие  $\delta$ -лактоны:



\*\* Образования этих кетенов (а не еноллактонов) и ожидали Манних и Бутц<sup>17</sup>, исследуя поведение малоновых ангидридов при нагревании.

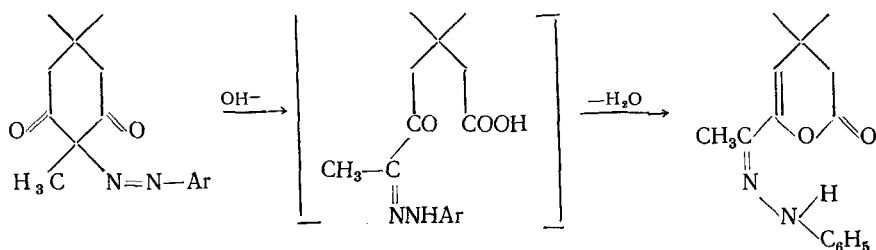


В этих условиях из гексин-5-овой кислоты можно было ожидать образование  $\delta$ -еноллактона с семициклическим положением двойной связи; однако в результате перемещения двойной связи в цикл был получен 6-метил-3,4-дигидропирон-2:

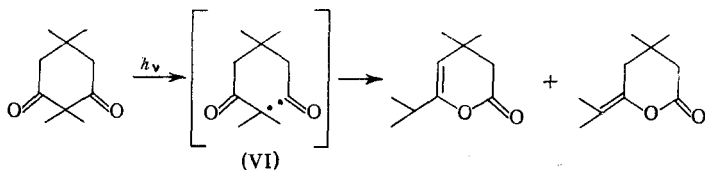


Несмотря на сравнительно хорошие выходы  $\delta$ -еноллактонов (45—65%) применение этого метода ограничено из-за малой доступности исходных алкинкарбоновых кислот.

Образование  $\delta$ -еноллактонных циклов происходит при щелочном гидролизе азопроизводных циклогександионов-1,3 (получаемых по Яппу — Клингерману); например<sup>101</sup>;



Недавно описана фотоизомеризация 2,2,5,5-тетраметилциклогександиона-1,3 (при облучении бензольного раствора) в смесь  $\delta$ -еноллактонов с *экзо*- и *эндо*-циклической двойной связью (выход 92 и 1,3% соответственно)<sup>102</sup>:



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

### III. РЕАКЦИИ $\delta$ -ЕНОЛЛАКТОНОВ

$\delta$ -Еноллактоны обладают высокой реакционной способностью, которая во многих отношениях сходна с таковой сложных виниловых эфиров, циклическими аналогами которых они являются, и  $\gamma$ -еноллактонов<sup>2</sup>.

Подобно этим соединениям  $\delta$ -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 пиранов-2)<sup>97</sup>:

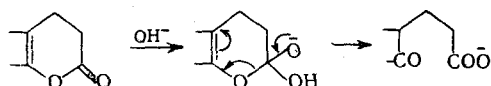


$\delta$ -Еноллактоны легко реагируют и с электрофильными реагентами, образуя продукты присоединения по двойной связи, которая в еноллактонах (как и в виниловых эфирах) обладает повышенной нуклеофильностью.

### 1. Гидролиз, алкоголиз и аммонолиз

$\delta$ -Еноллактоны легко\* реагируют с водой с раскрытием лактонного цикла и образованием  $\delta$ -кетокислот.

Еще легче протекает щелочной гидролиз, который приводит (часто на холоду) к образованию солей  $\delta$ -кетокислот с количественным выходом:

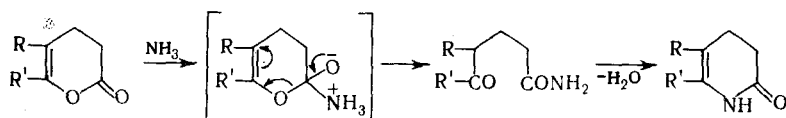


Однако легкость раскрытия цикла при щелочном гидролизе может сильно изменяться в зависимости от характера и положения заместителей в  $\delta$ -еноллактоне и от силы применяемого основания<sup>13, 15, 17, 49, 93</sup>.

Кислый гидролиз описан лишь на примере одного еноллактона, имеющего аминогруппу в положении 4<sup>96</sup>.

Взаимодействие  $\delta$ -еноллактонов со спиртами, которое приводит к образованию эфиров  $\delta$ -кетокислот, также требует присутствия щелочных или кислотных катализаторов (в отсутствие катализаторов реакция протекает очень медленно при длительном нагревании<sup>17</sup>). Легкость алкоголиза в присутствии кислот объясняется, возможно, протонизацией двойной связи еноллактона, подобно тому, как это имеет место при алкоголизе сложных виниловых эфиров<sup>104</sup>. Эта реакция используется для препаративного получения эфиров  $\delta$ -кетокислот<sup>4, 31, 34, 35, 68, 105</sup>.

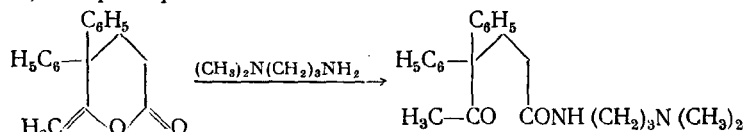
Действие аммиака на  $\delta$ -еноллактоны приводит к раскрытию цикла по связи 1,2\*\* и образованию амидов  $\delta$ -кетокислот; последние, в зависимости от строения, могут с различной легкостью дегидратироваться в соответствующие  $\delta$ -енаминолактамы (азотистые аналоги  $\delta$ -еноллактонов)<sup>3, 13, 17, 34, 35, 38, 93, 106-108</sup>; например<sup>107</sup>:



где  $R = C_2H_5$ ,  $R' = C_6H_5$ .

Превращение стероидных  $\delta$ -еноллактонов в  $\delta$ -енаминолактамы (под действием аммиака) явилось новым методом синтеза азастероидов<sup>51, 109-111</sup>.

При взаимодействии  $\delta$ -еноллактонов с аминами (обычно на холоду) образуются с высокими выходами замещенные амиды  $\delta$ -кетокислот<sup>13, 17, 68, 74, 103, 106</sup>, например<sup>68</sup>:



\* Гидролиз  $\delta$ -еноллактонов частично протекает даже под действием влаги воздуха<sup>30, 103</sup>.

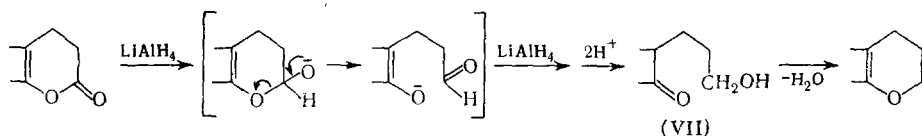
\*\* Присоединение по 1,6-связи должно было бы привести к образованию  $\delta$ -аминокислот, получение которых не наблюдалось в этих случаях.

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

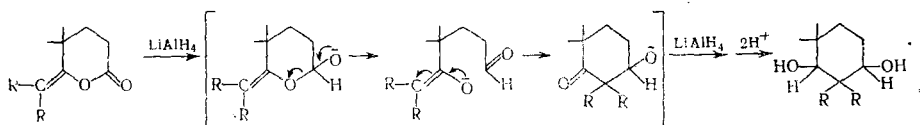
## 2. Восстановление алюмогидридом лития

Проведенное недавно исследование реакций  $\delta$ -еноллактонов с алюмогидридом лития показало, что в зависимости от положения двойной связи образуются различные продукты восстановления.

$\delta$ -Еноллактоны с семициклической двойной связью (6-алкилидентетрагидропироны-2) восстанавливаются алюмогидридом лития в циклогександиолы-1,3 (выход 52—65%), с перегруппировкой<sup>113</sup>:

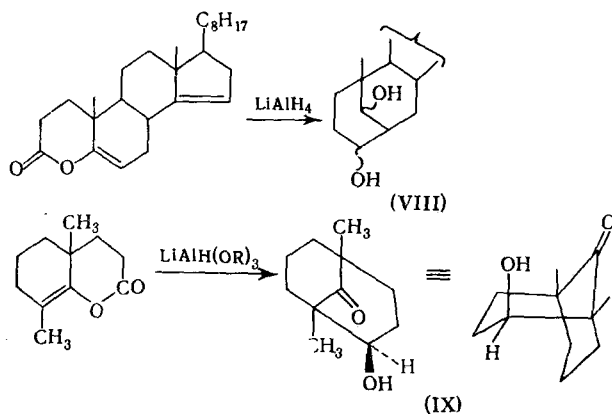


$\delta$ -Еноллактоны с семициклической двойной связью (6-алкилидентетрагидропироны-2) восстанавливаются алюмогидридом лития в циклогександиолы-1,3 (выход 52—65%), с перегруппировкой<sup>113</sup>:



где  $R = H$  и  $CH_3$ .

Восстановление  $\delta$ -еноллактонов, семициклическая двойная связь которых находится в цикле, конденсированном с лактонным, приводит к получению мостиковых соединений. Так, 4-окса- $\Delta^5$ -холестенон-3 под действием алюмогидрида лития превращается в мостиковый диол (VIII)\*<sup>114</sup>, в то время как действие *три-трет.*-бутоксидальюгидрида лития на бициклический лактон подобного строения приводит к продукту неполного восстановления — кетолу (IX)<sup>115</sup>:



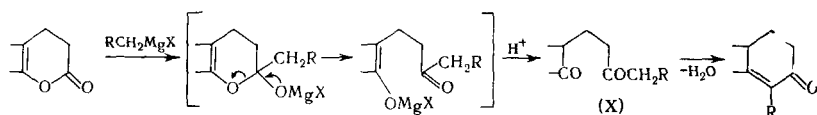
\* Ранее продукту восстановления этого лактона алюмогидридом лития было ошибочно приписано строение 3,5-секохолестандиола-3,5<sup>43</sup>.

Мартин с сотр.<sup>116</sup> показали, что в последнем примере реакция протекает стереоспецифично с образованием эпимера с аксиальным положением гидроксильной группы (IX).

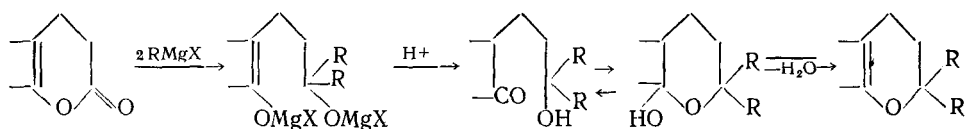
### 3. Взаимодействие с магнийорганическими соединениями

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

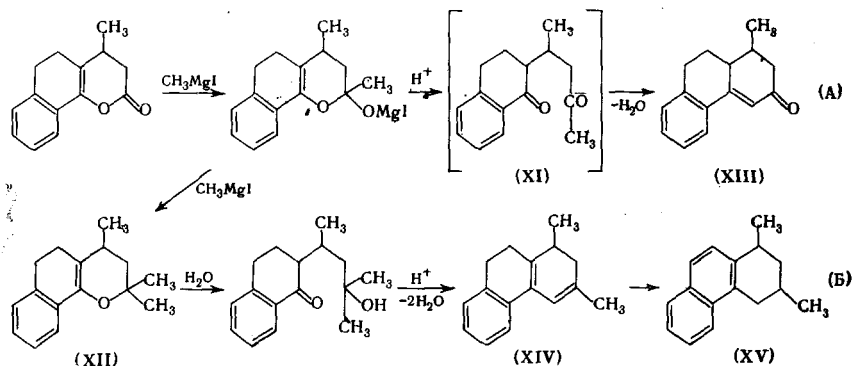
3,4-Дигидропираны-2 (еноллактоны с двойной связью в цикле) присоединяют один или два моля реактива Гриньяра в зависимости от условий. При обратном порядке прибавления реагентов в соотношении 1:1 при  $-20^\circ$  присоединяется 1 моль магнийорганического соединения; продуктами реакции являются дикетоны-1,5 (X), которые путем внутримолекулярной кротоновой конденсации превращаются далее в  $\Delta^2$ -циклогексеноны<sup>117</sup>:



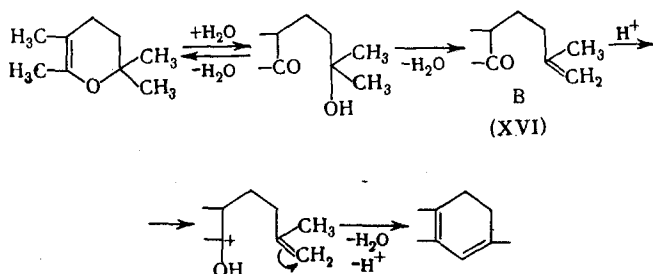
При температуре выше  $0^\circ$  и избытке магнийорганического соединения происходит присоединение двух молей последнего; основными продуктами<sup>118</sup> реакции являются 3,4-дигидропираны (выход 47—80%):



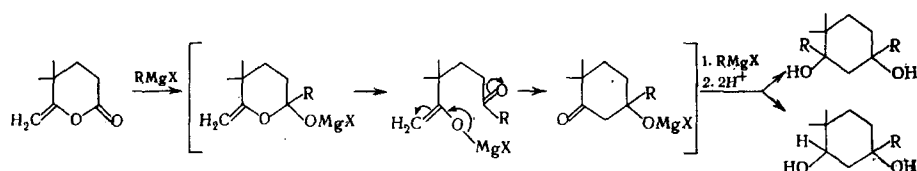
Реакция может быть использована как препаративный способ получения замещенных дигидропиранов. Аналогичные наблюдения были сделаны Беллэ<sup>24</sup>. Однако образующиеся первоначально продукты реакции — дикетон (XI) и дигидропиран (XII) — превращались в условиях гидролиза соответственно в неопределенный кетон (XIII) и циклогексаниновый углеводород (XIV), который сразу изомеризовался в углеводород (XV); автор объяснил эти превращения следующей схемой:



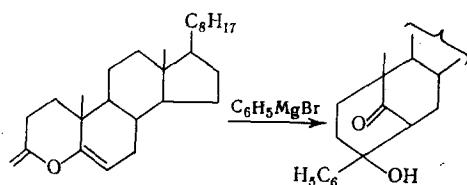
Образование циклогексadiensовых углеводов при гидролизе замещенных дигидропиранов наблюдали авторы настоящего обзора<sup>119</sup>, показавшие, что возникновение этих углеводов в отличие от схемы Белл<sup>1</sup> является результатом внутримолекулярной циклизации  $\delta$ ,  $\epsilon$ -непредельных кетонов (XVI), образующихся из дигидропиранов; например:



Действие магнийорганических соединений на  $\delta$ -еноллактоны с семиклассической двойной связью приводит к образованию циклогександиолов-1,3<sup>120</sup>, возникновение которых объясняется перегруппировкой, подобной той, которая описана выше при восстановлении еноллактонов алюмогидридом лития; например:



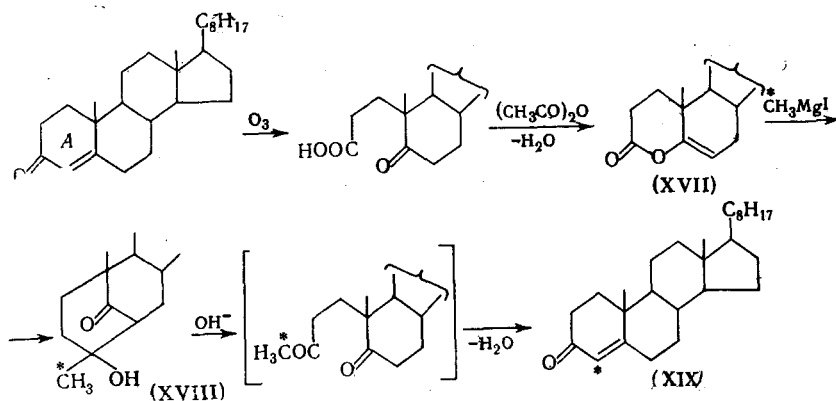
Также с перегруппировкой\* протекает взаимодействие с магнийорганическими соединениями стероидных  $\delta$ -еноллактонов, имеющих семиклассическую (по отношению к лактонному циклу) двойную связь; в этом случае реакции останавливаются на стадии образования мостиковых кетонов<sup>123, 124</sup> (продуктам реакции такого типа ранее ошибочно приписывалось строение дикетонов-1,5 и гемикеталей<sup>40, 41</sup>); например:



Взаимодействие магнийорганических соединений со стероидными еноллактонами описано во многих работах. Так, Фужимото<sup>40</sup>, используя эту реакцию, разработал метод введения меченого углерода в положение 4 кольца А тестостерона и холестерина. При действии метилмагнийодида на еноллактон (XVII) (полученный из природного холестерина) обра-

\* Оказалось, что и линейные аналоги  $\delta$ -еноллактонов — сложные виниловые эфиры — реагируют с магнийорганическими соединениями с перегруппировкой<sup>121</sup>; однако енолацетат циклогексана реагирует по нормальной схеме<sup>122</sup>.

зуется мостиковый кетол (XVIII), который превращается далее (при обработке щелочью) в холестерон (XIX), идентичный природному<sup>40</sup>:

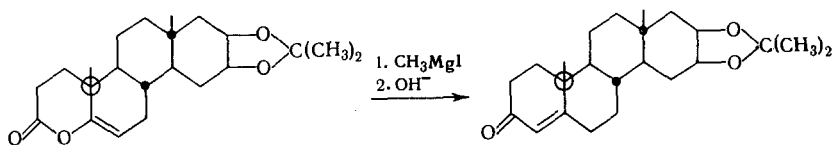


Очевидно, что с помощью этого ряда реакций может быть разрушено и вновь создано кольцо А стероида и, в случае применения метилмагний-иодида с меченым углеродом, можно таким путем ввести меченый углерод в положение 4 кольца А. Эта схема Фужимото (без выделения промежуточно образующегося кетол типа II) послужила для синтеза многих стероидов, меченных  $C^{14}$  с целью изучения их метаболизма. Таким путем были получены холестерон<sup>41</sup>, прогестерон<sup>46, 47</sup> и 17- $\alpha$ -метилтестостерон<sup>51</sup>.

Схема Фужимото может быть использована также для введения алкильной группы в положение 4 стероидного ядра, если в реакции со стероидными еноллактонами применять и другие алкилмагнигалогеиды. Так были получены с целью изучения андрогенной активности различные стероиды, метилированные в положении 4 — 4-метилхолестерон<sup>42, 125, 126</sup>, 4-метилтестостерон<sup>44, 125, 126</sup>, 4-метил-19-нортестостерон<sup>126</sup>, а также 4-этилтестостерон<sup>126</sup>.

Аналогично был осуществлен синтез 4-метил-19-нортестостеронацетата<sup>54, 92</sup> и 4-метилгидрокортизонацетата<sup>127</sup>.

Взаимодействие еноллактонов с магниорганическими соединениями было использовано Вудвордом<sup>26</sup> для построения кольца А в осуществленном им полном синтезе стероидов:



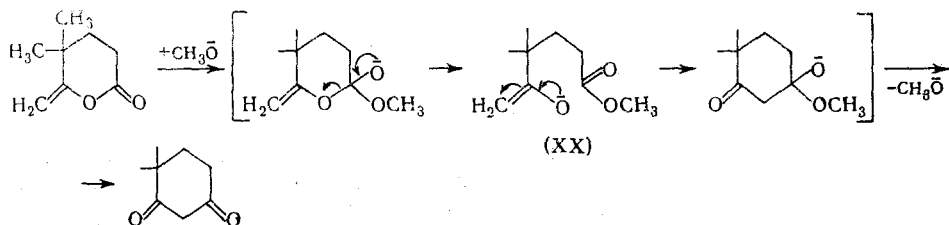
Обнаруженная Вудвордом стереоспецифичность протекания реакции Гриньяра с лактонами, различающимися конфигурацией у С-10, послужила для разделения  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпимеров и подтверждения их конфигурации<sup>56, 57, 128</sup>.

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

#### 4. Изомеризация $\delta$ -еноллактонов под действием алкоголята натрия

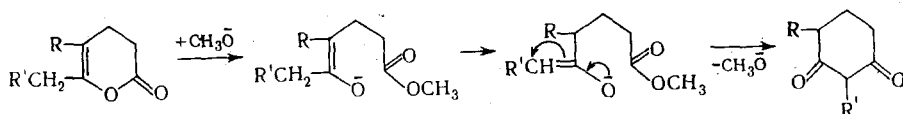
$\delta$ -Еноллактоны при нагревании с алкоголятом натрия\* (2—10 часов)<sup>129, 130</sup>, изомеризуются в циклогександионы-1,3.

Для  $\delta$ -еноллактонов с семициклической двойной связью (например, 5,5-диметил-6-метилтетрагидропирона-2) это превращение объясняется следующей схемой:



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

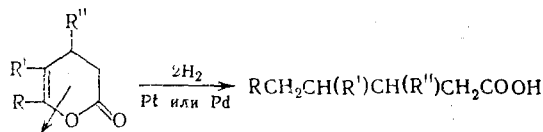
Еноллактоны с эндоциклической двойной связью также превращаются при нагревании с метилатом натрия в соответствующие циклогександионы-1,3; в этом случае, по-видимому, происходит перемещение двойной связи из  $\gamma$ ,  $\delta$ - в  $\delta$ ,  $\epsilon$ -положение<sup>130</sup>:



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

#### 5. Каталитическое гидрирование $\delta$ -еноллактонов

$\delta$ -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 холоду\*\* над платиной или палладием с образованием только карбоновых кислот<sup>30, 131, 132</sup>:

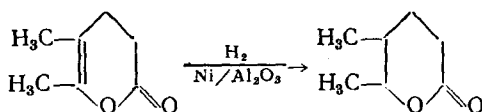


Эта реакция гидрогенолиза является единственным примером раскрытия  $\delta$ -еноллактонного кольца по связи 1,6. Гидрирование лактонов тако-

\* При кратковременном действии алкоголята натрия (на холоду) на  $\delta$ -еноллактоны и последующей обработке водой образуются эфиры  $\delta$ -кетокислот<sup>53</sup>.

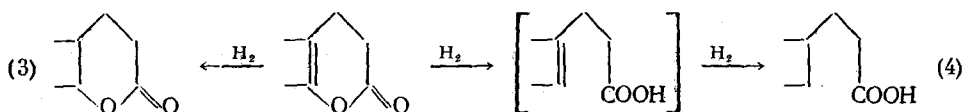
\*\* Непредельные  $\delta$ -лактоны с  $\alpha$ ,  $\beta$ - и  $\beta$ ,  $\gamma$ -положением двойной связи присоединяют в этих же условиях водород лишь по двойной связи<sup>95, 133</sup>. Это отличие в поведении лактонов с различным положением двойной связи пытались использовать для установления строения природных соединений, содержащих еноллактонный цикл<sup>134, 135</sup>.

го типа над никелем на окиси алюминия в проточной системе при 200° привело к образованию насыщенного лактона\*; например<sup>31</sup>:

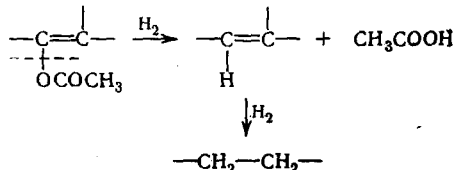


Еноллактоны с семициклической двойной связью гидрируются над платиновым катализатором (на холоду) в обоих возможных направлениях<sup>25, 31</sup>.

Таким образом, гидрирование  $\delta$ -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  $\delta$ -еноллактонов и условиями гидрирования, обуславливает образование конечных продуктов реакции:



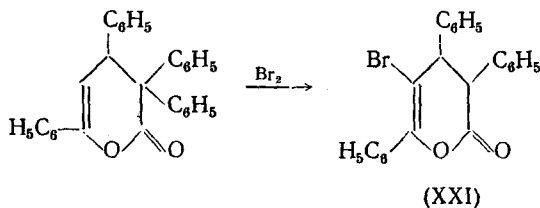
Интересно отметить, что гидрирование линейных аналогов еноллактонов — енолацетатов протекает, по-видимому, по второму направлению (гидрогенолиз эфирной связи и затем гидрирование двойной связи)<sup>137</sup>:



## 6. Галогидирование $\delta$ -еноллактонов

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

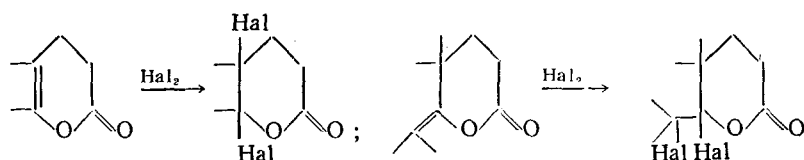
Штаудингер<sup>93</sup> получил при бромировании 3,3,4,6-тетрафенил-3,4-дигидропирана-2 монобромпроизводное, которому он бездоказательно приписал строение бромированного еноллактона (XXI):



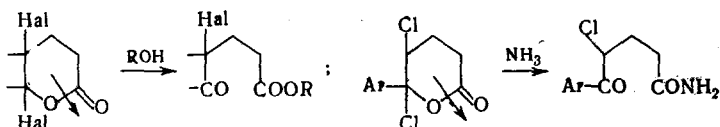
\* Попытка объяснить образование насыщенных кислот гидрогенолизом первоначально получающихся насыщенных лактонов<sup>131</sup> оказалась несостоятельной<sup>136</sup>.



Галоидирование  $\delta$ -еноллактонов было подробно изучено Левиной, Шушериной и сотр.<sup>138-141</sup> Авторы показали, что  $\delta$ -еноллактоны на холоду легко присоединяют бром<sup>138, 142</sup> или хлор<sup>141</sup> (при действии хлористого сульфурила \*) по двойной связи с образованием реакционноспособных дигалогенидов:

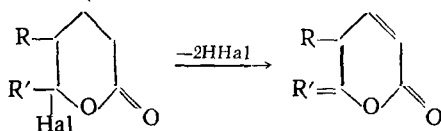


Взаимодействие дигалогенидов с водой, спиртами<sup>142-145</sup> и аммиаком<sup>146</sup> протекает с раскрытием лактонного цикла и приводит к образованию  $\gamma$ - и  $\varepsilon$ -галогидзамещенных  $\delta$ -кетокислот, их эфиров и амидов (выход 70—100%):



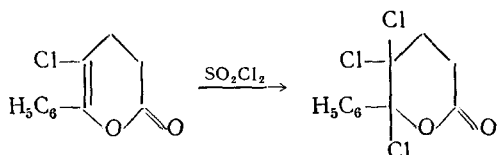
где  $\text{Hal} = \text{Cl}$  и  $\text{Br}$ ;  $\text{R} = \text{H}$  и  $\text{Alk}$ .

В условиях перегонки дигалоидлактоны, а также получающиеся из них при дальнейшем галоидировании тригалоидлактоны испытывают частичное<sup>148</sup> или полное<sup>138, 139</sup> дегидрогалоидирование, протекающее с сохранением лактонного цикла.



Эти реакции косвенного дегидрирования\*\*  $\delta$ -еноллактонов (через стадии галоидирования и последующего дегидрогалоидирования) являются удобными способами получения труднодоступных пиранов-2 различного строения<sup>138-141, 147-149</sup>, в том числе и содержащих бром в положении 5 или бромметильную группу в положении 6.

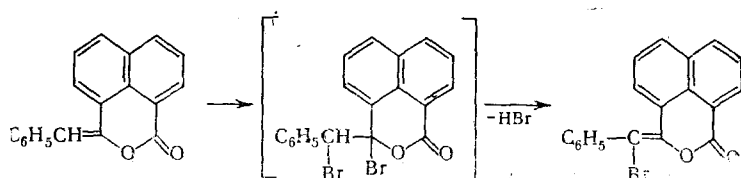
Интересно, что нуклеофильность двойной связи в 5-хлор-3,4-дигидропиранах понижается — они совершенно не реагируют с бромом на холоду (но присоединяют хлор по двойной связи)<sup>150</sup>:



\* При действии хлора на  $\delta$ -еноллактоны происходит не только присоединение по двойной связи, но и замещение водорода.

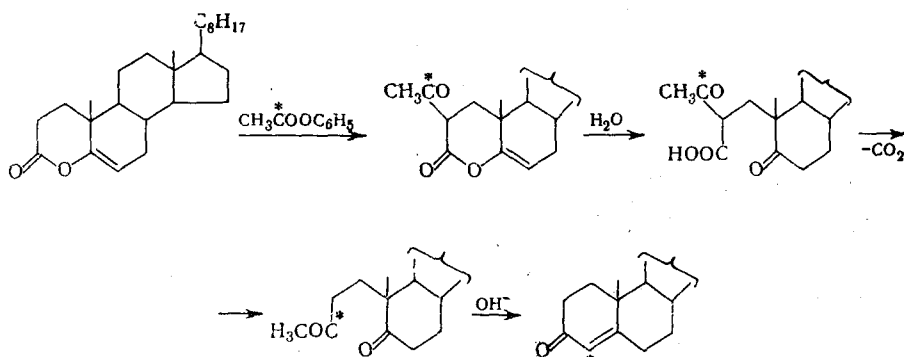
\*\* Прямое дегидрирование над палладием на угле, в кипящем цимоле  $\delta$ -еноллактонов в пираны-2 описано лишь на примере тритерпеноидного еноллактона<sup>60</sup>.

Бромзамещенный лактон с семициклической двойной связью был получен при бромировании 3-бензальнафталида<sup>151</sup>:



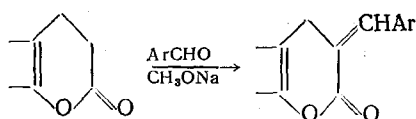
## 7. Реакции $\alpha$ -метиленовой группы

На примере стероидных  $\delta$ -еноллактонов, полученных из холестерина и тестостерона, было показано, что под действием гидрида натрия они вступают в сложную реакцию конденсации с фенилацетатом главным образом в качестве метиленовой компоненты<sup>25</sup>. При использовании меченого фенилацетата образующиеся при этом ацилированные еноллактоны превращались (через стадии гидролиза, декарбоксилирования и конденсации) в меченые 4-C<sup>14</sup>-стероиды:

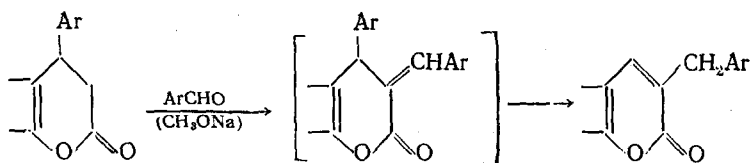


Этот путь был использован также для получения меченого прогестерона<sup>49</sup>.

$\delta$ -Еноллактоны конденсируются с ароматическими альдегидами под действием этилата натрия<sup>152</sup> с образованием 3-бензилиден-3,4-дигидропиранов-2:

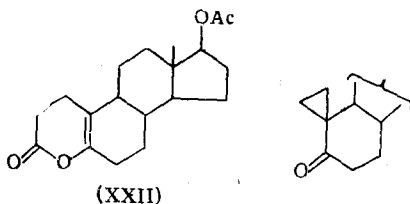


С помощью этой реакции из еноллактонов с арильным заместителем в положении 4 могут быть получены пираны-2, поскольку промежуточно образующиеся бензилиденовые производные сразу изомеризуются в 3-бензилпираны-2:

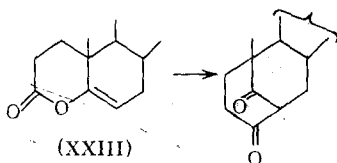


8. Фотолиз  $\delta$ -еноллактонов

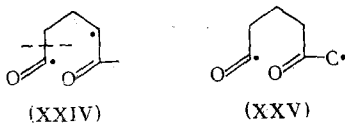
Интересные результаты были получены при УФ облучении  $\delta$ -еноллактонов. Стероидный  $\delta$ -еноллактон (XXII) с эндоциклической двойной связью превращался в этих условиях в соответствующий циклопропилкетон, выход 40%<sup>135</sup>:



Лактон с семициклической двойной связью (XXIII) изомеризовался в мостиковый дикетон (см. изомеризацию  $\delta$ -еноллактонов в дикетоны-1,3 под действием метилата натрия, стр. 423)<sup>153</sup>:



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  $\delta$ -еноллактонов.

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

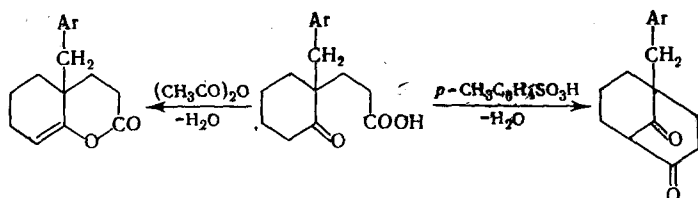
\*                      \*

\*

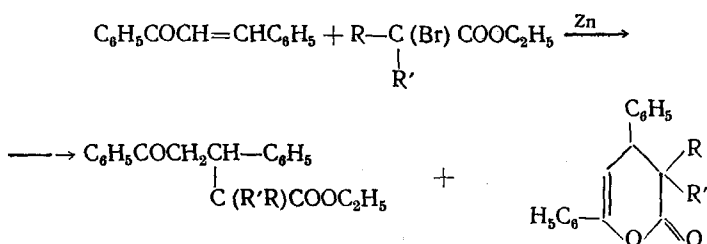
После направления статьи в печать появились работы, которые необходимо хотя бы очень кратко рассмотреть, поскольку они непосредственно связаны с материалом настоящего обзора.

Описана лактонизация  $\delta$ -кетокислот действием на них уксусного ангидрида<sup>154, 155</sup>, уксусного ангидрида с добавкой *p*-толуолсульфокислоты, а также нагреванием  $\delta$ -кетокислот с *p*-толуолсульфокислотой в растворе тетралина<sup>156</sup>.

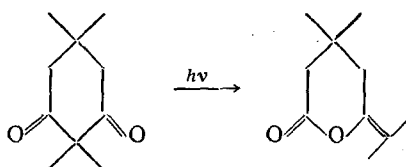
Последний способ дегидратации, примененный для 2-бензил-2-β-карбокситилциклогексанона неожиданно привел к образованию мостиковых дикетонов, в то время как действие на эти кетокислоты уксусного ангидрида дает нормальные продукты дегидратации — δ-еноллактоны<sup>157</sup>:



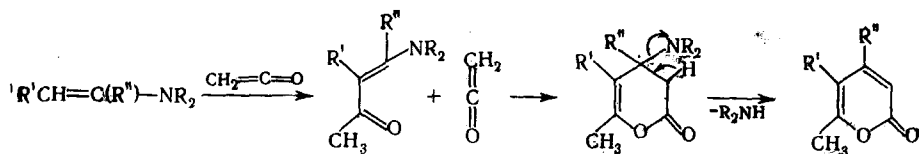
δ-Еноллактоны были получены при взаимодействии реактива Реформатского с α,β-ненасыщенными кетонами — самопроизвольной циклизацией непосредственно получающихся при этом эфиров δ-кетокислотой<sup>158</sup>:



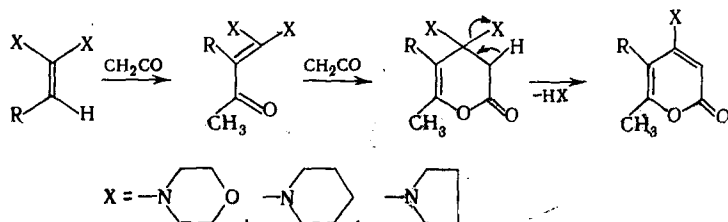
Описано фотохимическое превращение замещенного циклогександиона-1,3 в δ-еноллактон с семициклической двойной связью (реакция, обратная описанной выше изомеризации δ-еноллактонов в дикетоны-1,3 (см. стр. 423 и 427)<sup>159</sup>:



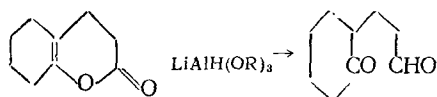
При взаимодействии ацилированных енаминов с кетеном могут быть получены δ-еноллактоны, легко превращающиеся далее в пироны-2<sup>160</sup>:



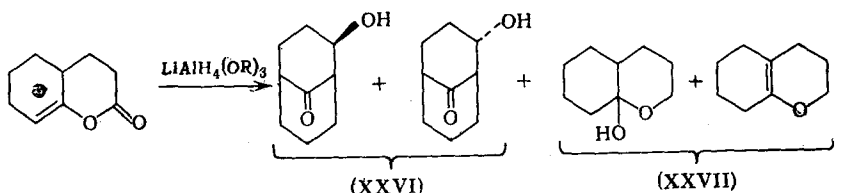
Подобным же образом реагируют с кетеном N,N-аминали кетена, образуя 4,4-диаминоеноллактоны<sup>161</sup>:



Мартин с сотрудниками<sup>116</sup> показали, что 5,6-циклогексано-3,4-дигидропирон-2 восстанавливается при действии три-(*трет*-бутокси)-алюмогидрида лития с образованием  $\delta$ -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. Heynes, *Quart. rev.*, **2**, 46 (1948).
2. K. Syhota, *Chem. Listy*, **53**, 311 (1959).
3. M. Freund, K. Fleischer, *Lieb. Ann.*, **392**, 183 (1913).
4. Р. Я. Левина, Н. П. Шушерина, Т. А. Каминская, ДАН, **86**, 79 (1952).
5. J. Wolinsky, M. Tyrrell, *Chem. a. Ind.*, **1960**, 1104.
6. A. Blomquist, F. Jaffe, *J. Chem. Am. Soc.*, **80**, 3406 (1938).~
7. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, Е. А. Лукьянец, И. С. Трубников, *ЖОХ*, **32**, 3602 (1962).
8. В. Н. Белов, Т. А. Дильман, *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. Vorländer, A. Knötsch, *Lieb. Ann.*, **294**, 317 (1896).
14. R. Longeray, 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. Jerchel, *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. Longeray, J. Dreux, *Bull.*, **1964**, 60.
21. C. Djerassi, J. Barakevich, W. Chamberlin, D. Elad, T. Toda, G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 465 (1964).
22. М. Г. Залинян, М. Т. Дангян, Изв. АН АрмССР, хим., **18**, 121 (1965); *РЖХим.*, **1966**, 7Ж 255.
23. L. Velluz, G. Nomine, G. Amiard, V. Torelli, J. Ceredo, *C. r.*, **257**, 3086 (1963).
24. B. Belleau, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5441 (1951).
25. R. Turner, Там же, **72**, 580 (1950).
26. R. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, H. Heusler, W. Mc Lamory, 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); C. A., **53**, 1793 (1959).
44. H. Ringold, G. Rosenkranz, J. Org. Chem., **22**, 602 (1957).
45. N. Atwater, J. Rolis, 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); C. A., **54**, 646a (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. Uskokvic, 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. Thompson, 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. P. Bedoukian, 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. Farnfeld, 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. Фейгина, Р. Я. Левина, ЖОХ, **32**, 3608 (1962).
79. E. Man, F. Frostic, Ch. Hauser, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3228 (1952).
80. B. Bercoz, E. Chavez, C. Djerassi, J. Chem. Soc., **1962**, 1323.
81. F. Joung, F. Frostic, J. Sanderson, C. Hauser, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3635 (1950).
82. M. FeldkimeI-Gorodetsky, J. Mazur, Tetrahedron Letters, **1963**, 369.
83. Г. Беккер, Введение в электронную теорию органических реакций, «Мир», 1965, стр. 296—298.
84. Е. А. Лукьянец, Н. П. Шушерина, Е. Г. Трешева, Л. А. Казидина, Р. Я. Левина, ЖОХ, **1**, 1194 (1965).
85. H. Rosenkrantz, 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. Joung, 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. Лукьянец, 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. Parm., 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. Merck & Co. Англ. pat. 791350 (1958); C. A., **54**, 425e (1960).
106. D. Vorlander, A. May, W. König, 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. Tamorria, 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, ЖОХ, **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. Н. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Е. Г. Трещова, Р. Я. Левина, ЖОХ, **1**, 673 (1965).
120. Н. 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. Anner, K. Miescher, Helv. chim. Acta, **36**, 1231 (1953).
129. Н. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Р. Я. Левина, ЖОХ, **34**, 3509 (1964).
130. Н. П. Шушерина, Т. Х. Гладышева, Р. Я. Левина, ЖОХ, **2**, 1804 (1966).
131. C. Mannich, A. Butz, 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. Elderild, 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. Н. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, Р. Я. Левина, ДАН, **109**, 117 (1956).
139. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, З. С. Сиденко, М. Ю. Лурье, ЖОХ, **29**, 403 (1959).
140. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, И. С. Трубников, ЖОХ, **29**, 2942 (1959).
141. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖОХ, **34**, 20 (1964).
142. Р. Я. Левина, Н. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, ДАН, **113**, 820 (1957).
143. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, Л. В. Кондратьева, ЖОХ, **27**, 2255 (1957).
144. Н. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, Р. Я. Левина, ЖОХ, **27**, 2250 (1957).
145. Н. П. Шушерина, Н. Д. Дмитриева, Р. Я. Левина, ЖОХ, **32**, 213 (1962).

146. Н. П. Шушерина, Е. А. Лукьянец, Р. Я. Левина, ЖОХ, **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, ЖОХ, **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, ЖОХ, **34**, 2504 (1964).
151. O. Aly, W. Awad, 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. A. Yogeov, Y. Mazur, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3520 (1965).
154. М. Г. Залинян, Э. А. Арутюнян, Р. О. Торчан, О. А. Саркисян, М. Т. Дангян, Изв. АН АрмССР, сер. хим., **18**, 600 (1965). РЖХим., **1967**, 3Ж627.
155. S. Kessar, Achdu Kumar, A. Rampal, 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. Tenconi, 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. Bertchold, 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