

УДК 547.721

МЕТОДЫ СИНТЕЗА β -ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНА***Л. Д. Краснослободская и Я. Л. Гольдфарб***

В обзоре освещены способы синтеза β -замещенных фурана. При этом основное внимание уделено методам, основанным на использовании как самого фурана, так и его α -монозамещенных. Такой подход к вопросу связан с тем, что в настоящее время соединения фуранового ряда, например, фурфурол, фуран, сивлан и т. д. вполне доступны и производятся в промышленном масштабе. Библиография — 202 наименования.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	854
II. Методы синтеза три- и тетразамещенных фурана	854
III. Методы синтеза моно- β -замещенных фурана	867
IV. Методы синтеза 2,4-дизамещенных фурана	875
V. Методы получения 2,3-дизамещенных фурана	880

I. ВВЕДЕНИЕ

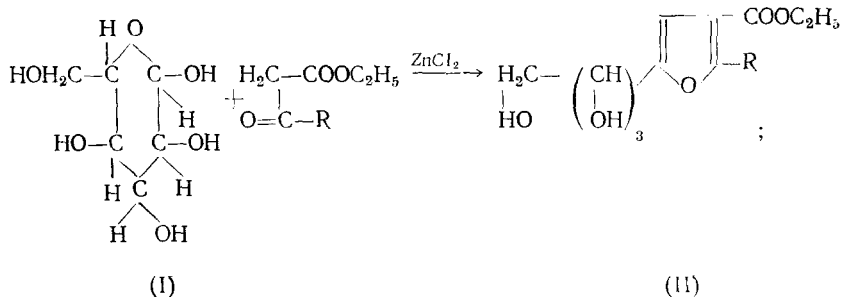
Важнейшая отличительная особенность фурановой системы заключается в строгой направленности процесса взаимодействия с электрофильными и нуклеофильными агентами: во всех случаях, когда свободно хотя бы одно α -положение кольца и второе α -положение не замещено достаточно активной, например, кетонной функцией, заместитель, независимо от его природы, вступает в α -положение¹. Это обстоятельство обусловило определенную тенденцию в развитии химии фурана. Она нашла свое отражение в том, что α -моно и α,α' -дизамещенные фурана ныне составляют основное количество синтезированных и обследованных соединений фуранового ряда и что, вместе с тем, значительное число β -замещенных фурана было получено «обходным» путем, включающим, в частности, замыкание соответствующих, часто мало доступных производных с открытой цепью. Между тем очевидно, что интерес к β -замещенным фурана будет возрастать, т. к. они нередко обнаруживаются в природных продуктах, а иногда проявляют физиологическую и иную активность, отличную от таковой изомерных соединений с заместителями в α -положениях. В качестве примера можно указать на значение положения нитрогруппы в кольце как фактора, обуславливающего антибактериальную активность².

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ТРИ- И ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНА

В связи с тем, что три- и тетразамещенные (в основном тризамещенные) являются исходными веществами в синтезе β -моно, 2,3-ди- и 2,4-дизамещенных фурана, целесообразно прежде всего изложить общие методы получения этих соединений.

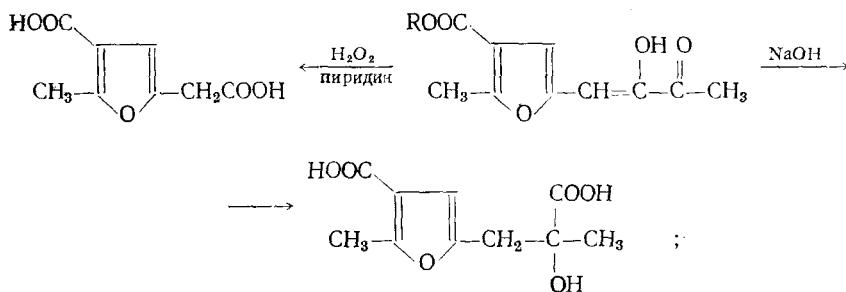
1. Синтезы на основе алифатических β -дикарбонильных соединений

При взаимодействии ацетоуксусного эфира, бензоилуксусного эфира, эфира ацетондикарбоновой кислоты с альдозами (I)^{3,4} были получены замещенные в α -положениях эфиры 3-фуранкарбоновой кислоты (II):

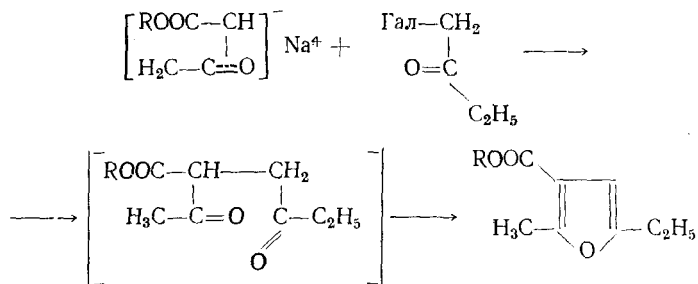


Соединение (II, R=CH₃) окислено перманганатом калия до 5-метил-2,4-фурандикарбоновой кислоты, а надидной кислотой — до эфира 5-метил-2-формил-фуранкарбоновой кислоты.

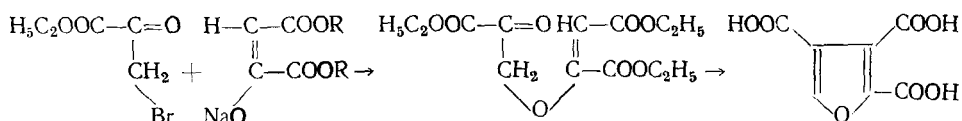
Недавно Дальтон⁵ показал, что в результате нагревания II в этанольном растворе хлористого водорода образуется α -дикетон. Последний под действием перекиси водорода превращается в 2-карбоксиметил-5-метил-4-фуранкарбоновую кислоту, в то время как в присутствии щелочи он претерпевает перегруппировку типа бензильдовой:



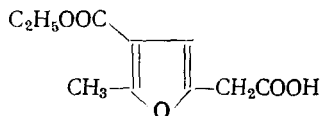
Тризамещенные фурана получают также при взаимодействии натрацеогуксусного эфира и других подобных соединений с α -галондкетонами^{6, 7, 8}:



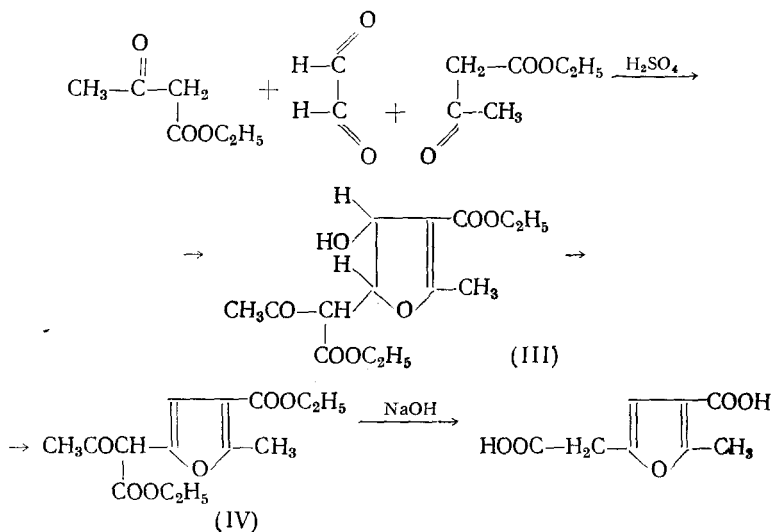
Наряду с этим имеются примеры, которые рассматривались как взаимодействие α -галогидкарбонильного соединения с натриевым производным β -дикарбонильного соединения по атому кислорода. Например, Рейхштейн⁹ описал реакцию натрийшавелевоуксусного эфира с монобромпириновинной кислотой, приведшую к 2,3,4-фурантрикарбоновой кислоте:



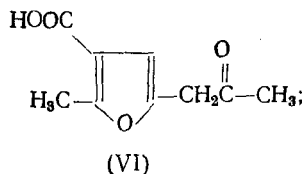
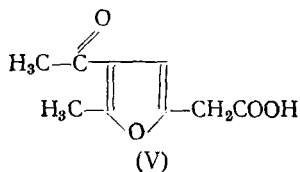
Если бы, как полагал Суттер¹⁰, процесс протекал через 1,4-дикарбонильное соединение, то продуктом реакции явилась бы 2,3,5-фурантрикарбоновая кислота. В результате нагревания ацетоуксусного эфира с динатриевой солью янтарной кислоты в уксусном ангидриде образуется моноэтиловый эфир метроновой кислоты:



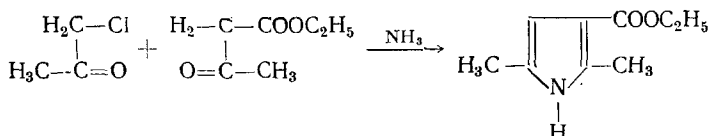
Этот синтез впервые осуществили Фиттиг¹¹, а затем Рейхштейн и Грюснер¹². Из патентных данных, относящихся к 1959 г., следует¹³, что метроновую кислоту можно также получить конденсацией ацетоуксусного эфира с глиоксалем в кислой среде:



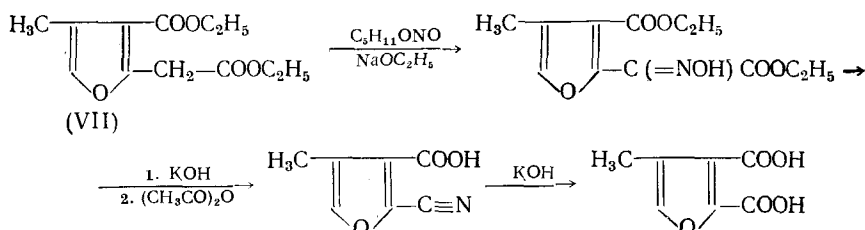
Было показано, что процесс протекает через стадии образования III и IV. На примере ацетилацетона реакция Фиттига была повторена в 1963 г. Сьюверкроппом и Винбергом¹⁴, получившими 5-метил-4-ацетил-фурил-2-уксусную кислоту (V), а затем декарбоксилированием ее — 2,5-диметил-3-ацетилфуран. Он оказался идентичным продукту, образующемуся при ацилировании 2,5-диметилфурана¹⁵. Следует отметить, что соединению (V) ранее неправильно было приписано¹⁶ строение изомерной 2-метил-5-ацетонил-3-фуранкарбоновой кислоты (VI):



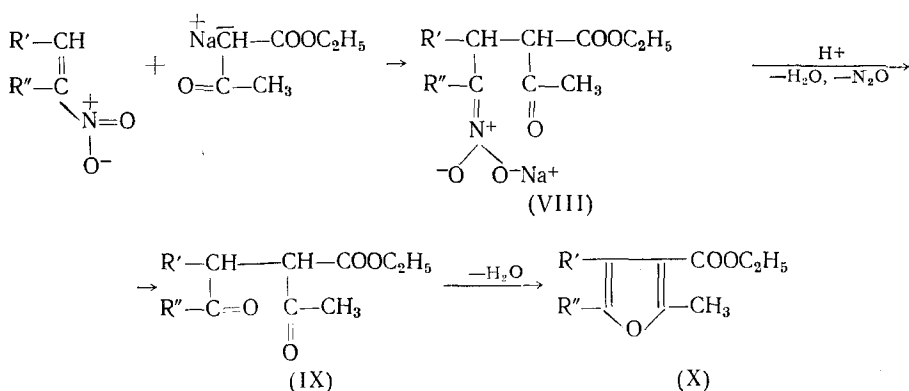
К реакциям натриевых производных β -дикарбонильных соединений с α -галюидкетонами очень близки синтезы Фейста¹⁷ и Бенари¹⁸. Они заключаются во взаимодействии β -дикарбонильных соединений с α -галюидкетонами¹⁷ или с α -хлорацетальдегидом¹⁸ в аммиаке. В результате этих реакций обычно получается смесь пиррольного и фуранового производного, количественное соотношение которых зависит от природы применяемого β -дикарбонильного соединения. Так, при использовании ацетоуксусного эфира получают главным образом пиррольные (реакция Ганча):



В случае применения ацетондикарбоновой кислоты преобладает образование^{17, 19} производного фурана (VII). Исходя из VII, Ринкес²⁰ и Рейхштейн¹⁹ почти одновременно осуществили синтез 4-метил-2,3-фурандикарбоновой кислоты, который иллюстрируется следующей схемой:



Боберг и Шульце²¹ осуществили синтез ряда три- и тетразамещенных фурана реакцией натрацетоуксусного эфира с α -нитроолефинами:

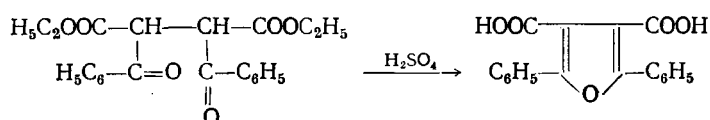


Натриевая соль нитроновой кислоты (VIII), вступая под действием холодной минеральной кислоты в реакцию Нефа²², через 1,4-дикарбонильное соединение (IX) превращалась в эфиры 3-фуранкарбоновой кислоты (X). Омылением X и декарбоксилированием кислоты можно получить 2,3,5-тризамещенные фурана.

2. Синтезы из предельных и непредельных 1,4-дикетонов и 1,4-кетоспиртов

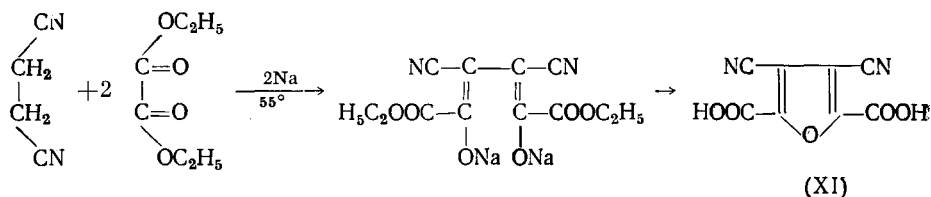
Самым старым методом получения производных фурана из алифатических соединений является циклодегидратация диенольных форм 1,4-дикетонов.

Еще в 1884 г. Байер и Перкин²³ кипячением в течение 20 час. с 30%-ной серной кислотой превратили дибензоилантарный эфир в 2,5-дифенил-3,4-фурандикарбоновую кислоту:

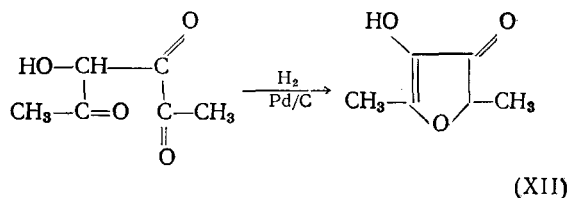


Действием соляной кислоты на тетраацетилэтан аналогичным образом был получен^{24, 25} 2,5-диметил-3,4-диацетилфуран.

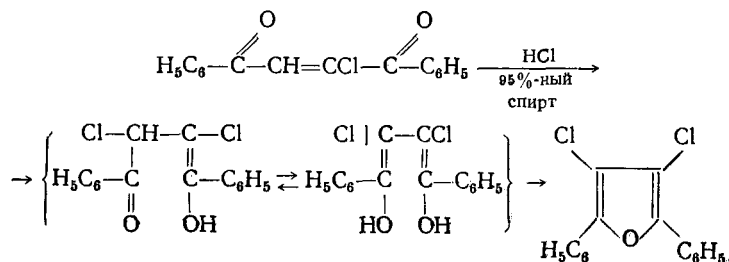
В 1941 г. Трефилев и Лифанов²⁶ повторили этот синтез, применив бромистоводородную кислоту. Позднее появился американский патент, в котором описано²⁷ получение кислоты (XI) по схеме:



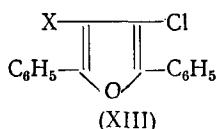
В 1966 г. Гоффман и Эйгстер²⁸ синтезировали главный ароматный компонент плодов ананаса — 3-окси-2,5-диметил-4,5-дигидрофуранон-4 (XII):



Синтез тетразамещенных фурана из ненасыщенных 1,4-дикетонов подробно изучили²⁹ Лутц и Мак-Гинн на примере дибензоилэтиленов. Они полагали, что, по всей вероятности, замыканию цикла предшествует присоединение в положение 1,4 реагента, способствующего циклизации. Как *цис*-, так и *транс*-дибензоилхлорэтилены реагируют с хлористым водородом в 95%-ном спирте с образованием 3,4-дихлор-2,5-дифенилфурана:

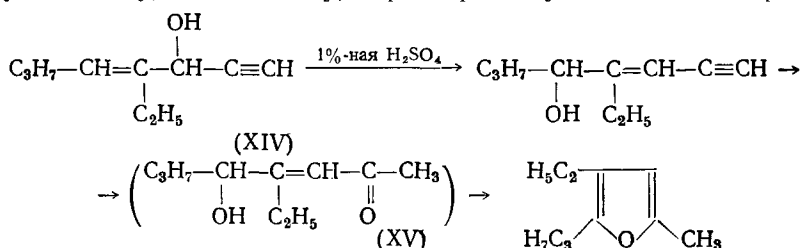


Цис-дibenзоилхлорэтилен, взаимодействуя с хлористым ацетилом или уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты, дает хлор- или ацетоксифураны (XIII):

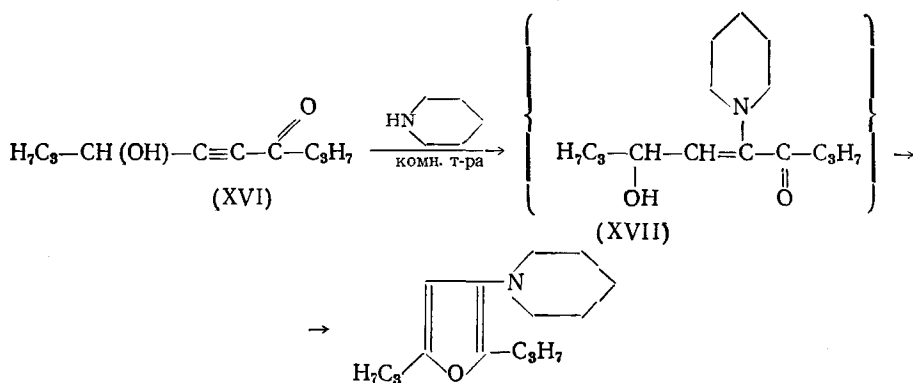


где X=Cl или $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-$.

Хейлброн с сотр.³⁰ показали, что в процессе перегонки ениновых спиртов типа (XIV) с 1%-ной серной кислотой происходит циклизация в фурановую систему, по-видимому, через промежуточный кетоспирт (XV):

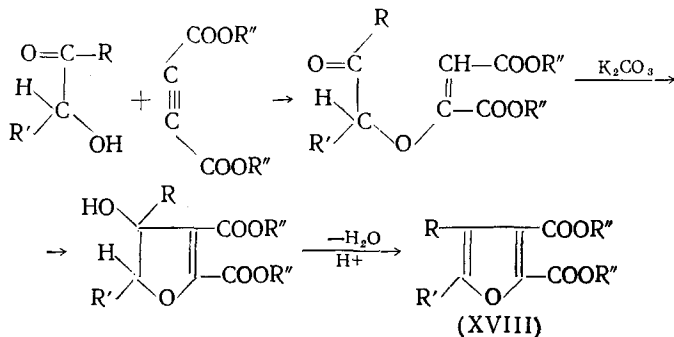


Циклизация происходит и при действии³¹ пиперидина на кетоспирт (XVI), очевидно, также через этиленовый 1,4-кетоспирт (XVII):

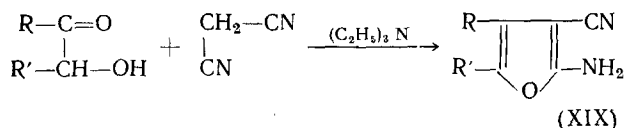


3. Прочие синтезы из алифатических соединений

Конденсацией эфиров ацетилендикарбоновой кислоты с α-оксикетоном были получены³² фурановые производные строения (XVIII):

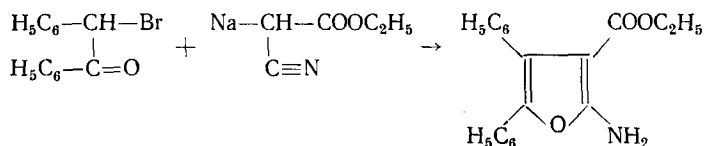


В 1966 г. Гевальд³³ сообщил, что динитрил малоновой кислоты в присутствии оснований легко реагирует с α -оксикетонами, образуя 2-амино-3-цианфураны (XIX):

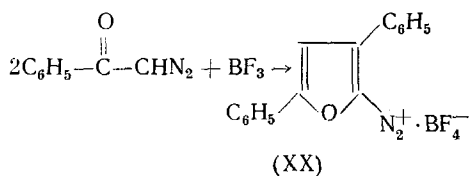


Аналогичным соединениям (XIX) 2-амино-5-метил-4-ацетил-3-цианфуран синтезирован³⁴ ранее из динитрила малоновой кислоты и 3-хлорацетил-ацетона. Полученные аминфураны в противоположность незамещенному 2-аминофурану сравнительно устойчивы. Только XIX со свободным α -положением чувствителен к кислороду.

Взаимодействием α -бромдезоксibenзоина с натрийциануксусным эфиром в этаноле получен 2-амино-4,5-дифенил-3-карбэтокси-фуран³⁵:



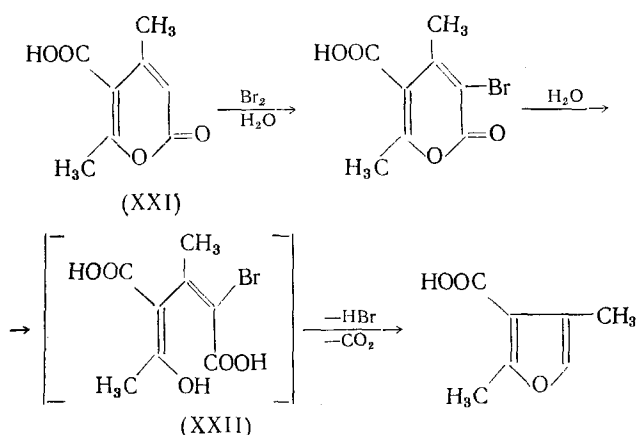
Первое соединение с диазогруппой в фурановом ядре — 2,4-дифенил-фурандиазоний(5)-фторборат (XX) синтезировали в 1963 г. Рид и Боденштедт³⁶ реакцией бензоилдiazометана с эфиром трехфтористого бора:



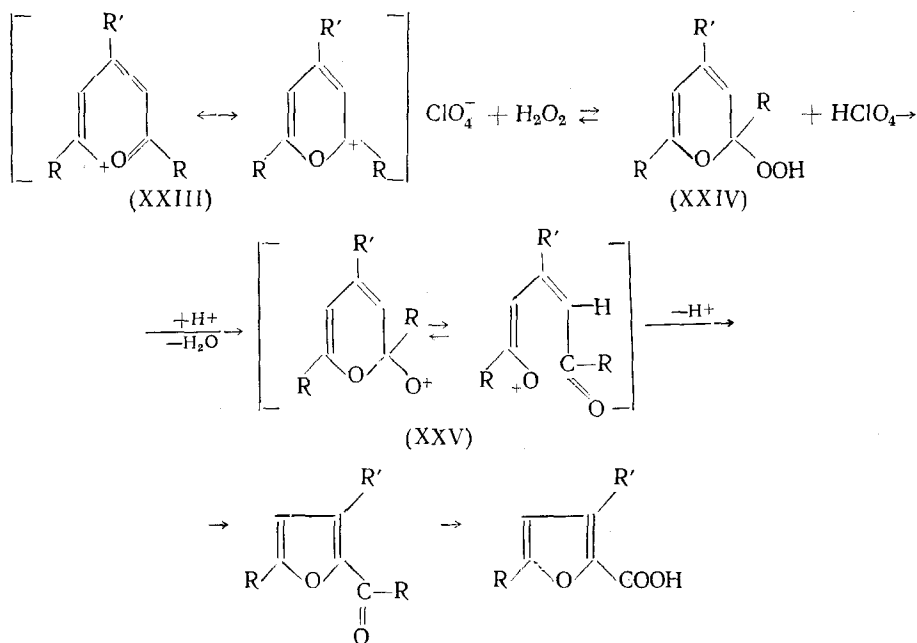
Следует отметить что механизмы большинства изложенных выше реакций недостаточно обоснованы, и приведенные уравнения следует рассматривать лишь как приближенные схемы. Выполнение синтезов сопряжено с трудностями: часто образуются плохо разделяемые смеси и выходы целевых продуктов, как правило, небольшие.

4. Синтезы из других циклических систем

Изучая бромирование производных ряда α -пирона, Фейст обнаружил³⁷, что в некоторых случаях оно может быть использовано для синтеза фурановых соединений. Диметилкумалиновая кислота (XXI) образует, согласно схеме, 2,4-диметил-3-фуранкарбоновую кислоту, по-видимому, через промежуточное соединение (XXII):



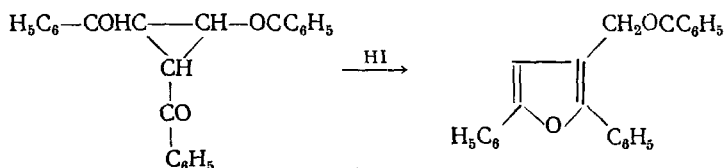
В 1960 г. Неницеску и Балабан опубликовали работу³⁸, в которой предложен синтез триалкилзамещенных фурана из пирилиевых солей. Ранее был описан³⁹ только один подобный случай сужения пиранового кольца при гидролизе 2,4,5,6-пирилийпербромидов. Оказалось³⁸, что легко доступные перхлораты триалкилпирилия (XXIII) в результате воздействия перекиси водорода превращаются в 3,5-диалкил-2-ацилфураны. Эти кетоны были окислены в соответствующие 3,5-диалкил-2-фуранкарбоновые кислоты, чем подтверждено их строение:



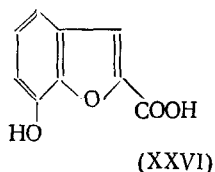
В указанной реакции α-положение пиранового кольца подвергается нуклеофильной атаке перекисью водорода, причем возникает перекисный аналог псевдооснования (XXIV), который разлагается под действием образующейся кислоты. Необратимой стабилизации катиона (XXV) способствует образование фуранового кольца.

Некоторые тризамещенные фурана получают из производных циклопропана. Например, при действии концентрированной иодистоводородной кислоты на *цис*- и *транс*-трибензоилциклопропан образуется⁴⁰ 2,5-

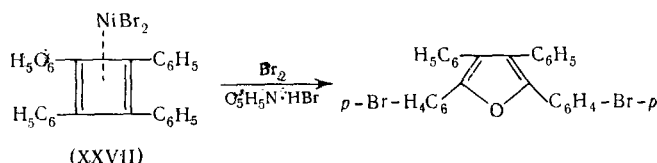
дифенил-3-фенацилфуран:



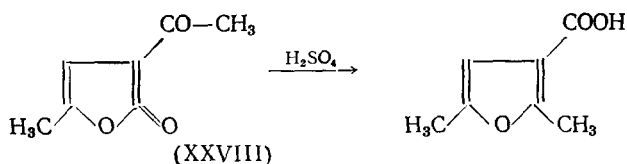
Из 7-оксикумарон-2-карбоновой кислоты (XXVI) окислением перекисью водорода в щелочном растворе получена⁴¹ 2,3,5-фурантрикарбоновая кислота. В кислоте (XXVI) бензольное кольцо становится чувствительным к окислению благодаря присутствию в нем гидроксильной группы, но фурановое кольцо стабильно⁴² к воздействию перекиси водорода в щелочной среде, в особенности при наличии в нем карбоксильной группы:



Сравнительно недавно⁴³ была установлена возможность получения с высоким выходом замещенного фурана из комплекса тетрафенил-1,3-циклобутадиена с бромистым никелем (XXVII) при обработке его бромом в присутствии бромгидрата пиридина, выдержанного на влажном воздухе:

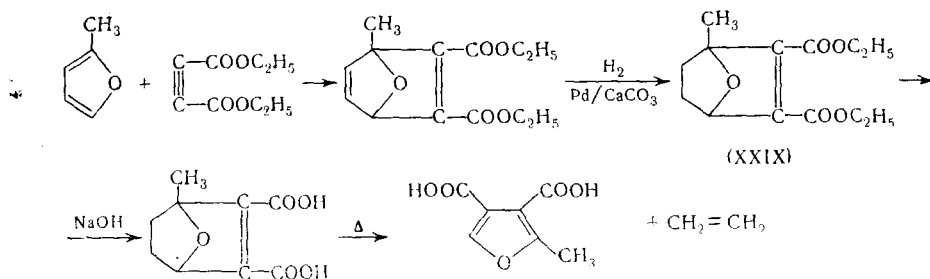


β,γ-ненасыщенные α-ациллактоны можно легко перевести в фуранкарбоновые кислоты. Так, например, из α-ацетилацетиллактона (XXVIII) гладко получается 2,5-диметил-3-фуранкарбоновая кислота⁴⁴:

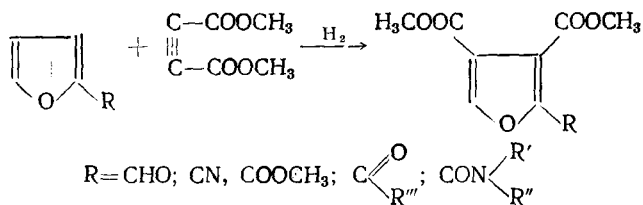


5. Синтезы из α-монозамещенных фурана последовательным осуществлением диенового и ретродиенового синтеза

Адлер и Риккерт показали⁴⁵, что аддукт, полученный присоединением диэфира ацетилендикарбоновой кислоты к силвану, может быть частично восстановлен водородом над палладиевым катализатором. Полученный продукт (XXIX) при омылении и нагревании превращается в 2-метил-3,4-фурандикарбоновую кислоту (ретродиеновый синтез):



Аналогично из 1-[2'-фурил]-1-ацетиламиноэтана⁴⁶ и из ацетала фурурола⁴⁷ получены соответствующие 2,3,4-тризамещенные фурана. Недавние исследования^{48, 49} позволили выявить способность производных фурана, замещенных в α -положении электроноакцепторными группами, реагировать в качестве диена с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты:



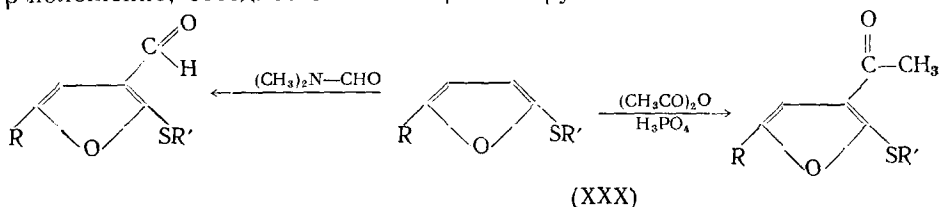
Метод последовательного проведения диенового и ретродиенового синтеза используется⁵⁰ с целью идентификации α - и β -фурильного остатков в природных продуктах, так как из моно- β -замещенного или β, β' -дизамещенного^{51, 52} фурана в результате указанных превращений образуется 3,4-фурандикарбоновая кислота, тогда как из моно- α -производного — тризамещенный фуран.

6. Реакции замещения α -монопроизводных фурана

Преобладающее количество известных тризамещенных фурана получено реакциями электрофильного замещения легко доступных моно- α -замещенных фурана: сивлана, фурурола, пиросульфовой кислоты и ее эфиров. Общеизвестно, что вновь вступающая группа, независимо от своей природы, как правило, входит во второе α -положение ядра α -монозамещенного фурана. Возможность дальнейшего вступления заместителей в β -положение ядра зависит как от типа заместителей, уже присутствующих в α, α' -положениях, так и от характера атакующего агента.

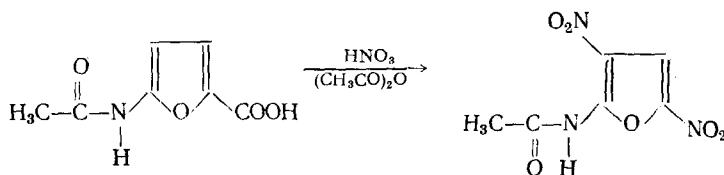
Если α -положения кольца замещены двумя одинаковыми электронодонорными группами, то вхождение третьего заместителя хотя и возможно, но затруднено вследствие конкурирующей реакции раскрытия фуранового кольца, или реакции вытеснения какой-либо из присутствующих групп атакующим агентом⁵³. Например, 2,5-диметилфуран можно нитровать⁵⁴, хлормеркурировать⁵⁵, сульфировать⁵⁶ и ацилировать⁷ в β -положение фуранового ядра, но это соединение не вступает в реакцию Гаттермана — Коха⁵⁷. В данном случае происходит раскрытие цикла и образование ацетонилacetона. Для фурана, имеющего два электронодонорных неодинаковых заместителя в α -положениях кольца, известны лишь единичные примеры введения функций в β -положение ядра, так как реакция обычно сопровождается раскрытием фуранового цикла. При-

мером могут служить реакции ацилирования и формилирования 5-алкилмеркапто-2-алкилфуранов (XXX) ⁵⁸. Вновь вступающая группа занимает β -положение; соседнее с алкилмеркаптогруппой:



где R, R' = алкил.

Примеры получения тризамещенных фурана в случае, когда в α - и α' -положениях ядра находятся различные электроотрицательные группы, встречаются редко; в основном они относятся к соединениям с двумя одинаковыми электроноакцепторными группами. Например, диэтиловый эфир 2,5-фурандикарбоновой кислоты меркурируется ⁵⁹ и хлорируется ⁶⁰, но не бромруется ^{61, 62, 63}. По отношению к таким агентам как царская водка, дымящая азотная кислота, бром, конц. серная кислота, 2,5-фурандикарбоновая кислота инертна ⁵⁵. Наибольшее число реакций замещения в β -положение ядра известно для таких α, α' -дизамещенных фурана, в которых одна группа электронодонорная, а другая электроноакцепторная. Преимущественно это замещенные эфиры 2-фуранкарбоновой кислоты ⁶⁴⁻⁷⁷. Следует отметить работу Сасаки ⁷⁸ по заместительному нитрованию 2,5-дизамещенных фурана:

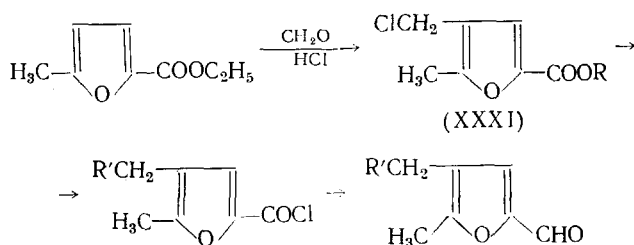


Реакция замещения карбоксигруппы на нитрогруппу идет с лучшими выходами в случае электронодонорных групп в α' -положении фуранового ядра.

Описано введение двух заместителей в молекулу фурфурола ⁷⁹ или сильвана ^{56, 80, 81}, но такие случаи редки; к ним следует отнести, в частности, метод синтеза ^{82, 83} 4,5-дибромфурфурола и 4,5-дибром-2-ацетилфурана, осуществляемый в одну стадию с помощью AlCl_3 без растворителя. В условиях бромирования фурфурола ⁸⁴ или его ацилала ^{85, 86} в растворителе без AlCl_3 образуется 5-бромфурфурол. Кроме перечисленных выше, описаны и другие пути, ведущие к тризамещенным фурана, например, из 3,4-дизамещенных ^{87, 88} из 2,3-дизамещенных ^{88, 89} и 2,4-дизамещенных ^{79, 90, 91} производных, но они имеют лишь ограниченное применение.

Опубликован целый ряд работ, посвященных синтезу новых три- и тетразамещенных фурана путем превращений уже имеющихся в фурановом кольце групп.

Среди них следует отметить исследования Миджояна с сотр. по синтезу хлорацетил-, β -хлорпропионил- и *p*-нитробензоиламидов 4,5-дизамещенных фуран-2-карбоновой кислоты ⁹⁵, а также по получению этилового эфира 4-хлорметил-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты ⁶⁷ (XXXI) и превращению его в 4,5-диметил-2-фуранальдегид ⁶⁸, в 4-хлорметил-5-бромметил-2-фуранкарбоновую кислоту ⁹², 2-диметиламиноэтиловый эфир 5-метил-4-бензил-2-фуранкарбоновой кислоты ⁹² и 5-метил-4-бензил-2-фуранальдегид ⁹⁴, из которого приготовлены нитрил, амид и амин:

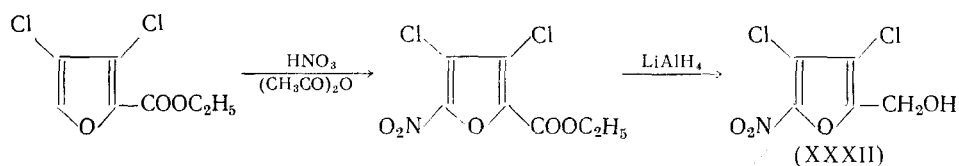


где $R = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$; $R' = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$.

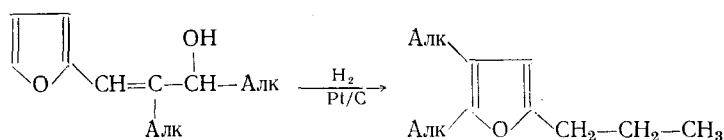
Янда с сотр.^{96, 97} синтезировали метиловый эфир (XXXI), исходя из 5-ацетилсильвана и заменили хлорметиловую группу на альдегидную.

Изучая возможность прохождения аллильной перегруппировки в некоторых тетразамещенных фурана, например, в 3,4-дихлорметил-2,5-диметилфуране под действием цианистого натрия, Новицкий, Юрьев и сотр.⁹⁸ получили некоторые новые тетразамещенные фураны. Они же⁹⁵ синтезировали ряд тризамещенных фуранов.

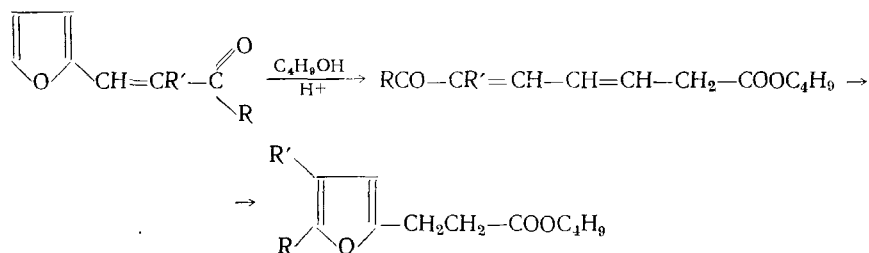
Михельс¹⁰⁰ описал превращение эфира 3,4-дихлор-2-фуранкарбоновой кислоты в спирт (XXXII):



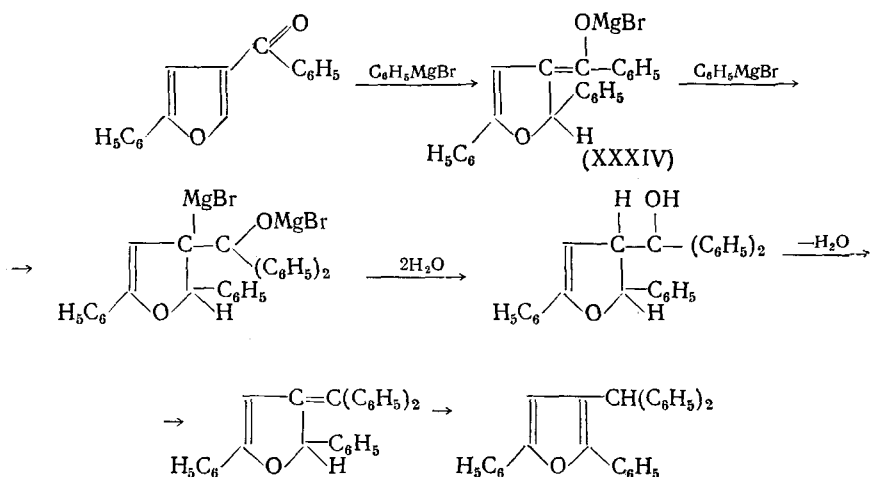
Имеются патентные данные¹⁰¹, относящиеся к синтезу триалкилфурана (XXXIII) путем, включающим стадию каталитического гидрирования над платиной:



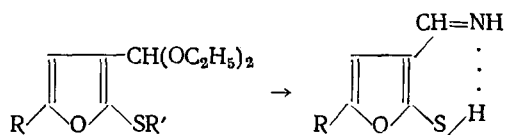
Алкоголизом, катализируемым кислотами, из β -(фурил)алкенонов получен¹⁰² эфир 4,5-диалкил-2-фурилпропионовой кислоты:



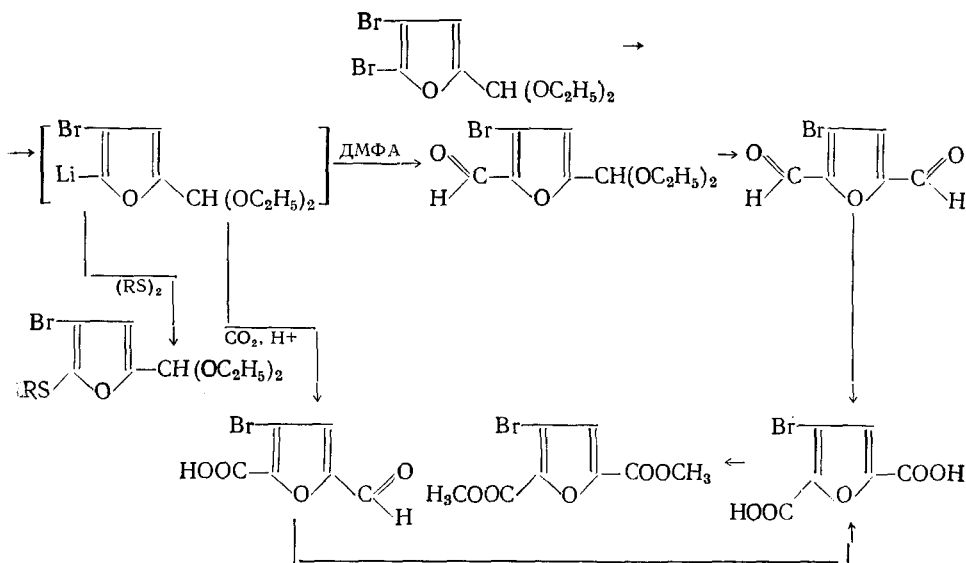
Описан пример получения тризамещенного фурана из 2,4-дизамещенного — 2-фенил-4-бензоилфурана¹⁰³. В этом случае, по-видимому, вначале одна молекула фенилмагнийбромида присоединяется в 1,4-положение сопряженной системы, а вторая молекула — к двойной связи соединения (XXXIV):



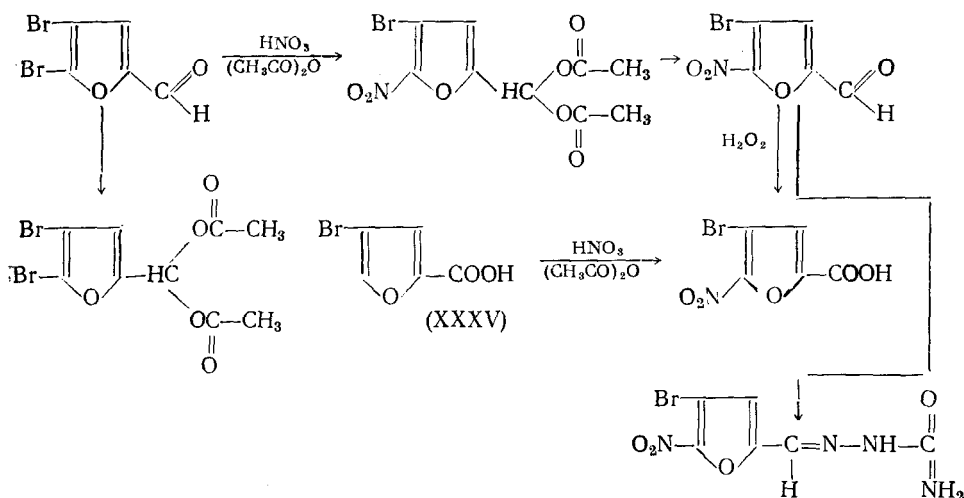
Аналогично поведению соответствующих ацеталей ряда тиафена¹⁰⁴ ацетали 2-алкилмеркапто-5-алкил-3-фуранальдегида превращаются¹⁰⁵ в 2-меркапто-5-алкил-3-фурфурилиденимины при обработке натрием в жидком аммиаке:



Благодаря инертности ацетализированной альдегидной группы к действию бутиллития, исходя из 4,5-дибром-2-фуранальдегида^{82, 83} удалось синтезировать неизвестные ранее сульфиды, диальдегиды, диэфиры с атомом брома в β -положении кольца¹⁰⁶:



Замещением атома брома в α -положении на нитрогруппу были получены¹⁰⁶ также новые нитропроизводные, которые могут представлять интерес как антибактериальные средства. Как известно, реакция замещения брома в α -положении кольца^{84, 107} на нитрогруппу в ряду фурана не всегда выполнима.



Заслуживает внимания тот факт, что нам удалось пронитровать кислоту (XXXV) с образованием 4-бром-5-нитро-2-фуранкарбоновой кислоты. Судя по литературным данным⁷² при нитровании XXXV фурановый цикл расщепляется до бромфумаровой кислоты.

III. МЕТОДЫ СИНТЕЗА МОНО- β -ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНА

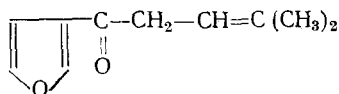
Сведения о получении β -монозамещенных фурана весьма ограничены; это, безусловно, связано с трудностью их синтеза. Фактически до 1930 г. не было получено ни одного моно- β -замещенного фурана. Описаны лишь единичные случаи введения заместителя в β -положение незамещенной молекулы фурана. При алкилировании фурана пропиленом в присутствии эфира трехфтористого бора наряду с α -изомером образуется незначительное количество изомерного моно- β -алкилзамещенного¹⁰⁸. Алкилированием фурана изобутиленом и амиленом в присутствии фосфорной кислоты на кизельгуре можно получить¹⁰⁹ β -алкилзамещенные фурана с приемлемыми выходами, но в смеси с α -изомерами. Интересно отметить, что 2-трет.-бутилфуран изомеризуется¹⁰⁹ над указанным катализатором в 3-трет.-бутилфуран. Тем не менее, эти данные не могут иметь практического значения в целенаправленном синтезе β -монозамещенных фурана.

Рассмотрим известные до сих пор пути получения β -монозамещенных фурана:

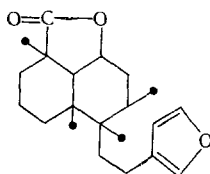
1. Выделение из природных продуктов

Первое известное 3-монозамещенное фурана — 3-фуранкарбоновая кислота получена не синтетически, а была выделена из растений^{110–111}. Основной частью периллового масла является изоамил-3-фурил-кетон^{112, 113}. В этом масле содержится также 3-(4'-метил-3'-пентенил)фуран^{113, 114}. С каждым годом растет количество распознанных β -монозамещенных фурана, как составных компонентов природных веществ^{50, 115–118}.

В 1962 г. из периллового масла был получен ¹¹⁹ кетон строения:

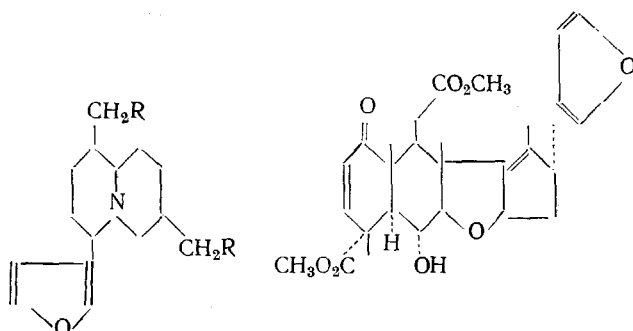


Для маррубиина ¹²⁰, фрагментом которого является неконденсированное 3-замещенное фурановое кольцо, предложена следующая структура:

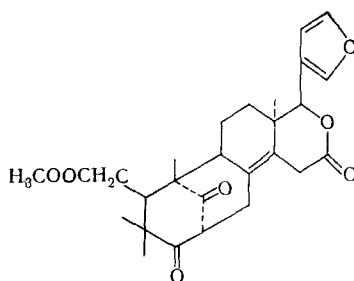


Строение этого соединения подтверждено ¹²¹ дополнительными данными.

Предполагается ^{122, 123}, что β-фурильный остаток является структурной составляющей молекулы касторамина и «нимбиновой кислоты», которым приписывается, соответственно, строение:



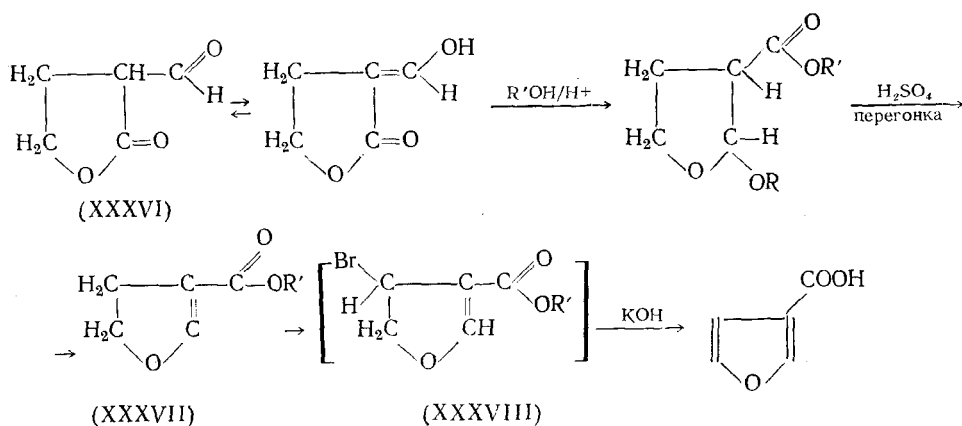
Для природного лактона мексиканолида предложена ¹²⁴ следующая структура:



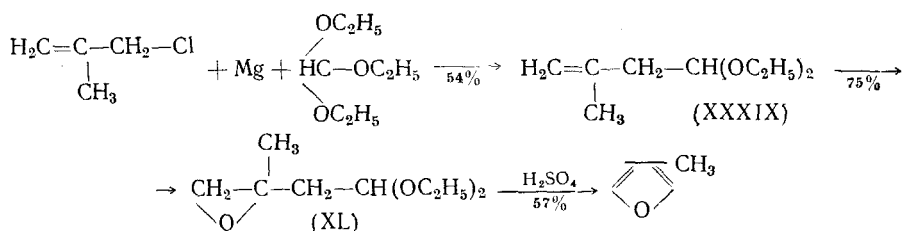
2. Циклизация алифатических соединений

Примеров получения β-монозамещенных фурана путем непосредственного замыкания алифатических соединений в фурановую систему очень мало.

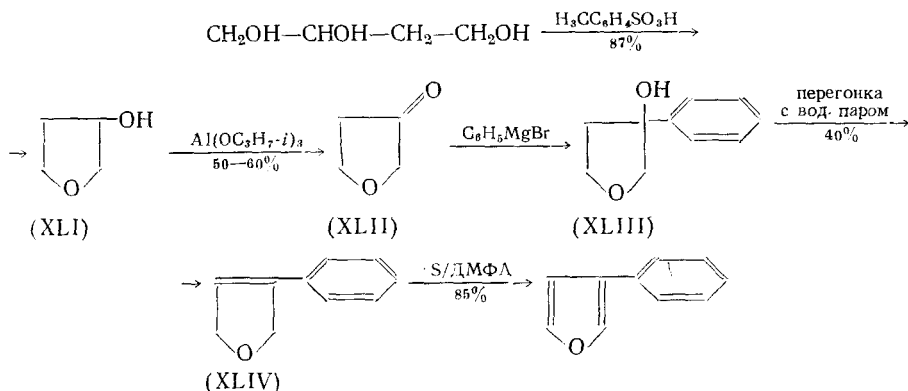
Интересен предложенный не так давно метод получения 3-фуранкарбоновой кислоты. Из легко доступного γ-бутиролактона, образующегося ¹²⁵ в результате дегидрирования бутандиола-1,4, с последующей конденсацией с эфиром муравьиной кислоты ⁴⁴ получается α-формил-γ-бутиролактон (XXXVI):



В результате перегруппировки⁴⁴ этого лактона в эфир 4,5-дигидро-3-фуранкарбоновой кислоты (XXXVII) и бромирования¹²⁶ последнего бромсукцинимидом образуется неустойчивый продукт (XXXVIII), который при обработке водной щелочью с выходом 58% превращается в 3-фуранкарбоновую кислоту¹²⁶. Описан удобный трехстадийный метод синтеза 3-метилфурана¹²⁷. Образующийся при взаимодействии металлилхлорида, магния и ортомуравьиного эфира диэтилацеталь-3-метилбутен-3-аль (XXXIX) окислением перфталевой кислотой превращается в эпосид (XL), который в процессе омыления дает 3-метилфуран:



Винберг синтезировал¹²⁸ 3-фенилфуран исходя из 1, 2, 4-триоксибутана:



Соединения **XLII**, **XLIII**, **XLIV** впервые получили Юрьев и Коробицына^{129, 130}.

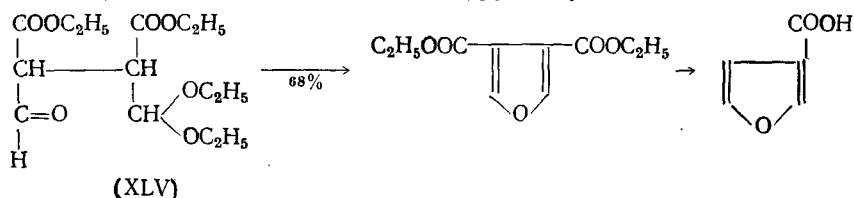
Особого внимания заслуживает последняя стадия превращения 3-фенил-2,5-дигидрофурана (XLIV) в 3-фенилфуран, осуществленная в 2—3%-ном растворе серы в диметилформамиде. Подобная обработка¹²⁸ 3-гексил-2,5-дигидрофурана раствором серы в диметилформамиде

не дает ожидаемых результатов. Указанный способ приобретает тем больший интерес, что попытка¹²⁸ получения 3-фенилфурана из 3-фенил-2-фуранкарбоновой кислоты, приготовленной известным методом¹³¹, оказалась безуспешной.

3. Удаление двух или одного заместителя из три- и дизамещенных фурана

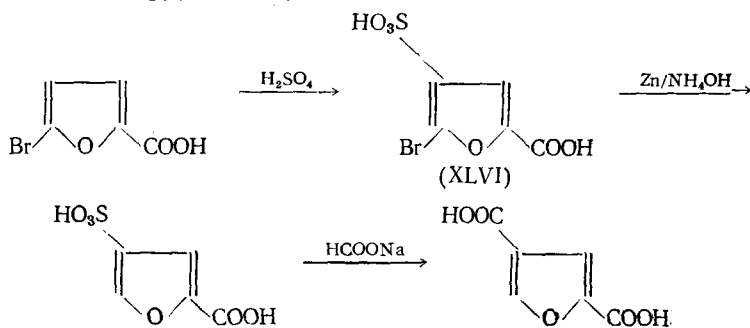
Строение 3-фуранкарбоновой кислоты, выделенной из природного продукта, было подтверждено в 1932 г. Рейхштейном¹³², получившим ее декарбоксилированием 2,3-фурандикарбоновой кислоты (см. стр. 882). Через год Рейхштейн получил¹³³ ее декарбоксилированием 3,4-фурандикарбоновой кислоты. При нагревании фурантетракарбоновой кислоты до 270° образуются 2,3,4-фурантрикарбоновая и 3,4-фурандикарбоновая кислоты. Последняя в результате нагревания с медью в хинолине дает 3-фуранкарбоновую кислоту.

Гилман показал¹³⁴, что 3-фуранкарбоновую кислоту можно получить декарбоксилированием 2,4-фурандикарбоновой кислоты. В связи с разработкой¹³⁵ сравнительно доступного метода получения 3,4-фурандикарбоновой кислоты, состоящего в циклизации диэтилового эфира 1-формил-2-диэтоксиметилантарной кислоты (XLV), открылась возможность непосредственного синтеза¹³⁶ 3-фуранкарбоновой кислоты:



По-видимому, этот метод наиболее удобен в препаративном отношении. 3-Метилфуран был получен^{19, 20} декарбоксилированием 4-метил-2,3-фурандикарбоновой кислоты, а также 3-метил-2-фуранкарбоновой кислоты^{131, 137, 138}.

3-Нитрофуран получил Ринкес⁶⁵ из 4-нитро-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты. Декарбоксилированием ее был приготовлен⁷⁷ 3-нитро-2-метилфуран и окислением последнего — 4-нитро-2-фуранкарбоновая кислота с выходом 18%, а декарбоксилированием ее — 3-нитрофуран. 3-Фурансульфокислота также была получена¹³⁹ элиминированием заместителей из α-положений тризамещенного фурана — 5-бром-4-сульфо-2-фуранкарбоновой кислоты (XLVI). Последнюю впервые синтезировали¹⁴⁰ Хилл и Пальмер обработкой 5-бром-2-фуранкарбоновой кислоты дымящей серной кислотой. Однако ими не установлено, в какое из двух β-положений вступила сульфогруппа. Строение кислоты (XLVI) было подтверждено Гилманом⁶⁹ путем превращений, приводящих к образованию описанной 2,4-фурандикарбоновой кислоты:

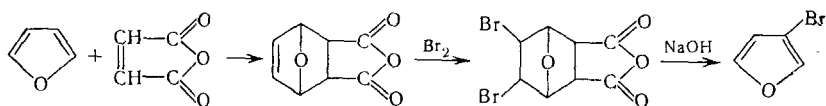


Обработкой **XLVI** эквимольным количеством брома по известному способу¹⁴¹ получена 2,5-дибромфуран-3-сульфокислота¹³⁹, который по методу Хилля¹⁴⁰ был превращен в 3-фурансульфокислоту.

β -Галоидфураны можно получать^{53, 142} удалением трех атомов галоида из тетрагалоидзамещенных фурана. Однако такой способ нельзя признать удобным из-за трудности синтеза исходных соединений и вследствие того, что продукты реакций получаются с низким выходом. 3-Бромфуран и 3-хлорфуран были получены¹⁴³ из 4,5-дибром-, 4,5-дихлор- и 3,4-дихлор-2-фуранкарбоновых кислот действием цинка в водном аммиаке с последующим декарбоксилированием в хинолине в присутствии меди.

По поводу метода получения 3-бромфурана были высказаны некоторые сомнения¹⁴⁴. Они касались воспроизводимости выходов на стадии удаления брома. Вследствие этого Гроновиц и Золин предпочли получать 3-галоидфуран, а именно 3-иодфуран, исходя из 2-фуранкарбоновой кислоты через 3-хлормеркурфуран (см. стр. 874).

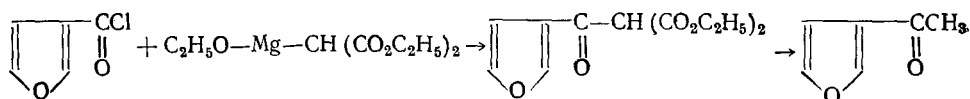
Существуют и другие косвенные методы введения галоида в положение 3 фуранового ядра, например¹⁴⁵, путем бромирования аддукта фурана с малеиновым ангидридом:



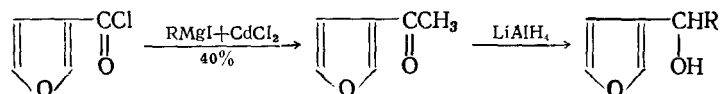
4. Синтезы на основе 3-фуранкарбоновой кислоты

Из числа β -производных фурана наиболее доступной и наиболее часто применяемой в качестве исходного вещества в различных синтезах является 3-фуранкарбоновая кислота. О получении из нее 2,4-дизамещенных фурана (см. стр. 878). Здесь будут рассмотрены синтезы ряда β -монопроизводных фурана, состоящие в превращении ее карбоксильной группы. Гилман получил¹³⁴ 3-фуранальдегид восстановлением по Розенмунду хлорангидрида 3-фуранкарбоновой кислоты, а восстановлением 3-фуранальдегида по Кижнеру — 3-метилфуран. Очень долго недоступными соединениями оставались моно- β -кетоны, отдельные представители которых встречаются в природных продуктах^{112, 113, 119}. Сведения¹⁴⁶ об их получении не содержали данных об условиях эксперимента, константах и анализе целевых продуктов. Это затрудняло воспроизводимость их синтеза другими исследователями¹⁴⁷.

Кубота и Ная получили¹⁴⁸ в 1956 г. 3-ацетилфуран с выходом 86% по методу Рейнольдса¹⁴⁹ из хлорангидрида 3-фуранкарбоновой кислоты:

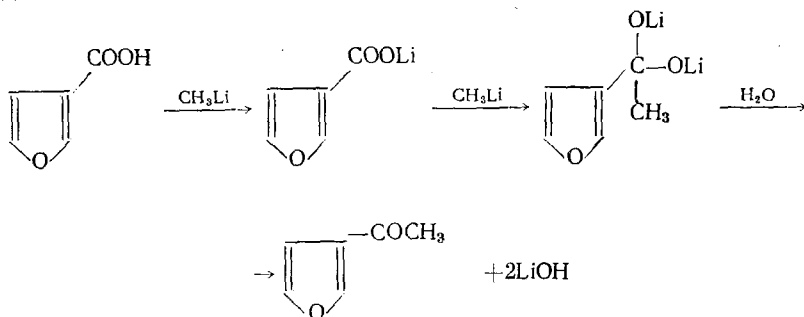


Грюнангер с сотр. в 1959 г. синтезировали¹⁵⁰ с невысокими выходами ряд алкил-3-фурилкетонов реакцией хлорангидрида 3-фуранкарбоновой кислоты с кадмийорганическими соединениями. Кетоны были восстановлены с хорошими выходами в соответствующие спирты:



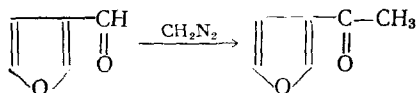
Несколько позднее Гроновиц и Зорлин¹⁴⁷ получили 3-ацетилфуран, исходя из 3-фуранкарбоновой кислоты, реакцией Тегнера¹⁵¹, состоящей

в воздействии метиллития на карбоновые кислоты:

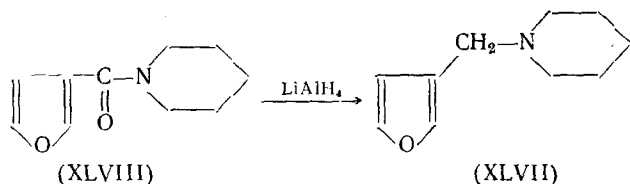


Константы 3-ацетилфурана (кристаллическое соединение) и его семикарбазона, приведенные в этих работах, совпадают, но отличаются от данных Гилмана¹⁴⁶ и сотр., описавших 3-ацетилфуран как жидкое вещество.

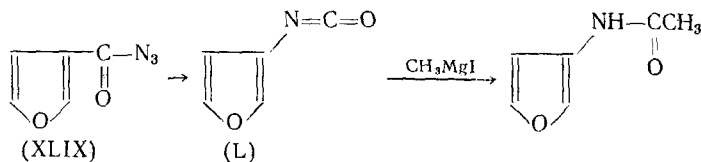
Следует также упомянуть работу Капуано¹⁵², которая вряд ли может иметь практическое значение для получения 3-ацетилфурана, так как выход его слишком незначителен:



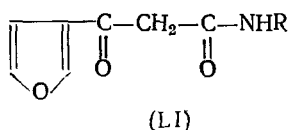
В связи с исследованиями алкалоидов желтой лилии был синтезирован¹³⁶ N-(3-фурилметил)-пиперидин (XLVII) восстановлением N-(3-фурил) пиперидина (XLVIII):



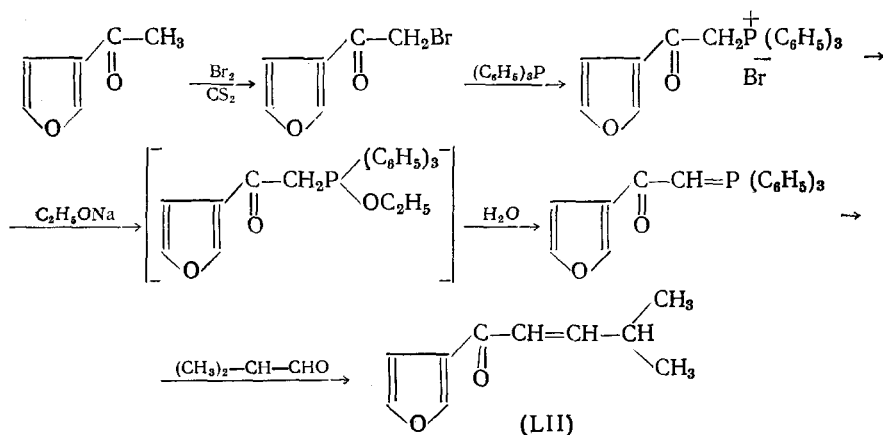
Интересна судьба одного синтеза на основе 3-фуранкарбоновой кислоты — речь идет о получении 3-ацетиламинофурана. Когда предпринималась эта работа¹⁵³, автор ее вряд ли мог предположить, что впоследствии она может приобрести значение для доказательства строения природного продукта. Оказалось, что при обработке¹⁵⁴ раствором соды N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-D-галактозамина, входящих в состав полисахаридов хитина и хрящей, образуются фурановые соединения, одно из которых представляет собой 3-ацетиламинофуран. Строение его было подтверждено¹⁵⁵ синтетически путем воспроизведения синтеза Бартнера¹⁵³. Именно, из 3-фуранкарбоновой кислоты с выходом 60% был получен ее хлорангидрид. Последний в условиях Негели и Стефановича¹⁵⁶ с азидом натрия дал 3-фурилизид (XLIX) с выходом 80%. Далее этот азид перегруппировкой Курциуса был с выходом 60% превращен в изоцианат (L), из которого действием метилмагнийиодида был получен 3-ацетиламинофуран с выходом 41%:



Вульфсон и Колчин¹⁵⁷, исходя из 3-фуранкарбоновой кислоты синтезировали замещенные амиды (LI) 3-фууроилуксусной кислоты:

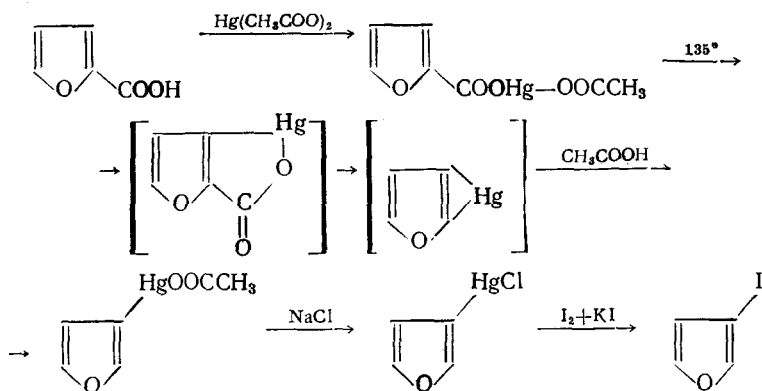


Следует упомянуть также о синтезе кетона (LII)¹⁵⁸,



5. Синтезы на основе 2-фуранкарбоновой кислоты

В 1933 г. Гилман и сотр. показали⁵³, что при взаимодействии хлорной ртути с натриевой солью пироксалиевой кислоты происходит декарбоксилирование, и в фурановое ядро вступает хлормеркурgruppe. При действии ацетата ртути на пироксалиевую кислоту в условиях, описанных Песчи¹⁵⁹, с последующим пиролизом полученной смешанной соли вместо ожидаемого 2-ацетоксимеркурфурана образуется 3-ацетоксимеркурфуран. Таким образом, здесь имеет место орто-перегруппировка, характерная для ароматических ртутных солей, хотя реакция в этом случае более сложна, и механизм ее еще нельзя считать установленным:



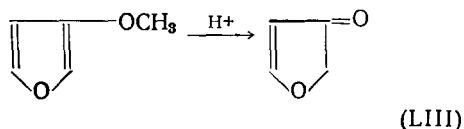
Этот путь синтеза интересен тем, что удастся ввести в β -положение фуранового кольца заместитель, сохранив α -положения свободными. В 3-фуранкарбоновой кислоте карбоксильная группа не может быть заменена на хлормеркурgruppe. Выход 3-хлормеркурфурана составляет

15%, что было подтверждено сравнительно недавно другими авторами^{147, 160}. 3-Хлормеркурфуран представляет собой неплавкое, ни в чем не растворимое соединение, которое обработкой водным раствором иода и иодистого калия может быть превращено в 3-иодфуран с выходом 46%. В работе⁵³ Гилман отметил также, что попытка получить 3-ацетилфуран действием хлористого ацетила на 3-хлормеркурфуран не привела к положительному результату. 3-Иодфуран Гилман охарактеризовал как гораздо более устойчивое соединение, чем 2-иодфуран; было показано, что иод в нем мало подвижен. 3-Иодфуран не реагировал даже с активированным магнием или литием и лишь частично обменивался на металл при воздействии сплава натрия и калия.

Реакции 3-хлормеркурфурана не так давно изучили более подробно Гроновиц и Зорлин^{147, 160}. Оказалось, что невозможно получить 3-замещенные фурана при обработке 3-хлормеркурфурана бромом, роданом или хлористым ацетилом в растворе бензола. В опытах бромирования продукт реакции выделить не удалось, но было установлено, что замещение идет по связи углерод—водород, а не по металлорганической связи. В результате роданирования была получена с низким выходом смесь 2- и 3-изомеров в соотношении 4 : 1, что также объясняется авторами конкуренцией реакций по связи C—H в активное α -положение и по связи C—Hg в β -положение ядра. Продуктом взаимодействия 3-хлормеркурфурана с ацетилхлоридом в бензоле явился 2-ацетилфуран (выход 17%). Следовательно, на основе 3-хлормеркурфурана только в реакции с иодом и, как установили Бак и Хансен¹⁶¹, с хлористым дейтерием можно синтезировать 3-замещенные фурана.

Тот факт, что в некоторых случаях электрофильный агент атакует реакционноспособное α -положение пятичленного гетероциклического соединения более легко, чем металлорганическую связь в β -положении, впервые открыт в ряду тиофена. Именно Гроновиц нашел¹⁴⁴, что при действии на 3-тиениллитий хлористого кадмия и хлористого цинка с последующей обработкой хлористым ацетилом получалась смесь, содержащая 55% 2-ацетилтиофена и 31% 3-ацетилтиофена.

Гроновиц и Зорлин также подтвердили¹⁴⁷ и улучшили результаты Гилмана: в опытах получения 3-иодфурана выход удалось повысить с 46 до 75%; расширился также круг синтетических возможностей 3-иодфурана. В частности, было показано, что атом иода в 3-иодфуране не столь инертен, как полагал Гилман. Он достаточно подвижен, чтобы мог произойти обмен на литий при взаимодействии с алкиллитием в эфирном растворе при -70° ; это позволяет получать новые 3-замещенные фурана. Действием уголекислоты на это литийорганическое соединение была синтезирована 3-фуранкарбоновая кислота с выходом 72%, N,N-диметилформамида — 3-фуранальдегид с выходом 38% и диметилдисульфида — 3-фурилсульфид с выходом 75%. Кроме того, было показано¹⁴⁷, что в противоположность 2-бром- и 2-иодфурану¹⁶², 3-иодфуран реагирует с метилатом натрия в метаноле в присутствии окиси меди, образуя 3-метоксифуран с выходом 65%. Кислым гидролизом 3-метоксифурана синтезирован¹⁶³ 3(2H)-фуранон (LIII):



Реакцией 3-иодфурана с цианистой медью в хиолине получен¹⁴⁷ 3-цианфуран с выходом 50%.

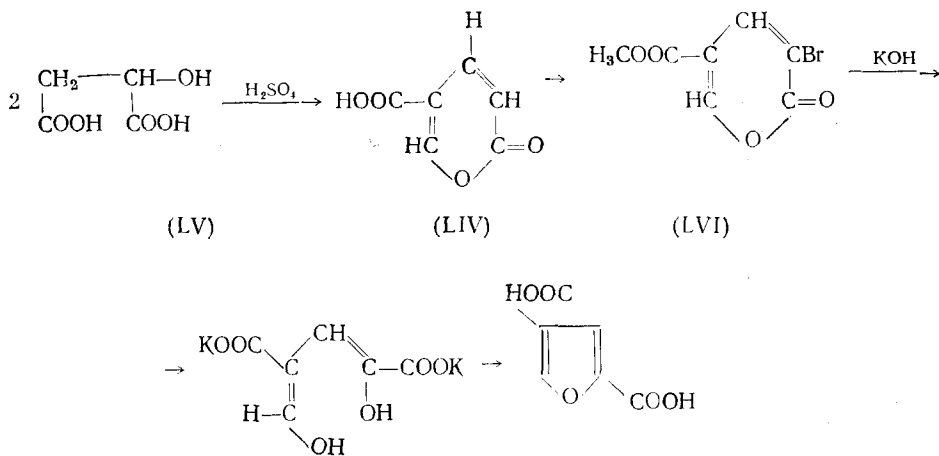
IV. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНА

Для получения 2,4-дизамещенных фурана используют, главным образом, рассмотренные ниже способы.

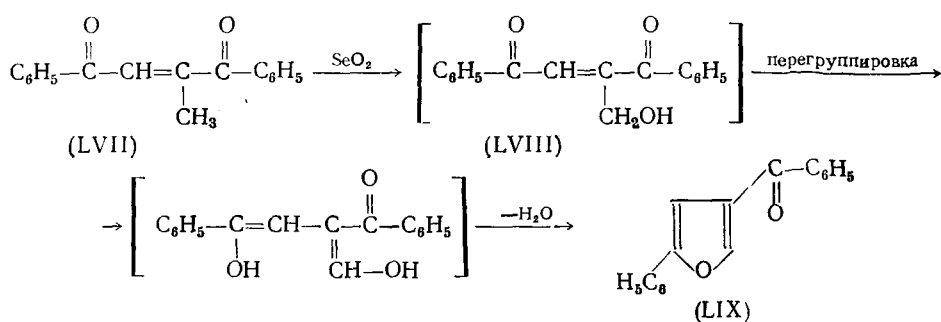
1. Циклизация некоторых алифатических соединений

Как известно, 2,4-дизамещенные фурана различного типа являются трудно доступными веществами, так как обычно второй входящий электрофильный заместитель независимо от ориентирующей способности уже имеющейся в α -положении группы вступает в α' -положение ядра, образуя 2,5-дизамещенные фурана. Известен лишь один трудно объяснимый случай, когда при действии хлористого изопропила на фурфурол в присутствии хлористого алюминия алкильная группа вступает в β' -положение ядра^{79, 164, 165} (выход 4-изопропилфурфуrolа 11%). Однако этот пример не типичен и, безусловно, не может быть отнесен к числу общих методов получения 2,4-дизамещенных фурана. Обычно же для получения 2,4-дизамещенных фурана, как и моно-3-замещенных, а также 2,3-дизамещенных фурана приходится пользоваться малоэффективными «обходными» путями. Один из них — циклизация надлежащим образом подобранных алифатических соединений, синтез которых часто сопряжен с большими трудностями. Укажем в качестве примера на синтез 2,4-фурандикарбоновой кислоты¹³⁴ из яблочной через кумалиновую кислоту.

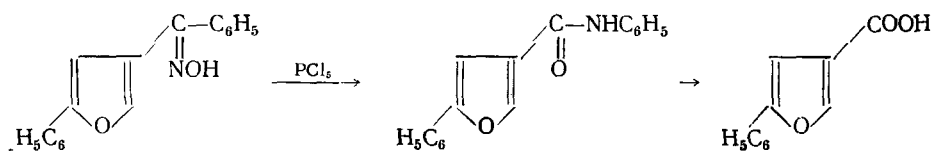
Существуют и другие методы⁴¹ получения этой кислоты, но они применяются реже. Гилман¹³⁴ использовал для приготовления кумалиновой кислоты (LIV) из яблочной (LV) синтез Пехмана¹⁶⁶, заключающийся в обработке последней серной кислотой; кислота (LIV) получалась при этом с выходом 60%. Метилловый эфир этой кислоты далее был превращен по Фейсту¹⁶⁷ в эфир бромкумалиновой кислоты (LVI) с выходом 65%, а последний с выходом 50% — в 2,4-фурандикарбоновую кислоту:



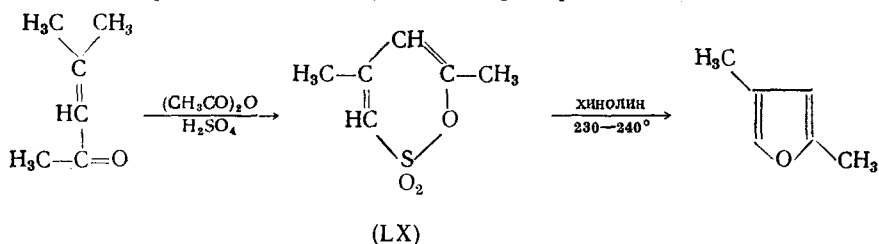
Циклизация 1,2-дibenzoил-1-пропена (LVII) при окислении его двуокисью селена также приводит¹⁶⁸ к 2,4-дизамещенному фурану — 2-фенил-4-бензоилфурану. Авторы¹⁶⁸ полагают, что сначала метильная группа при двойной связи окисляется до спиртовой, а из спирта (LVIII) в результате прототропной перегруппировки с последующей потерей воды образуется кетон (LIX):



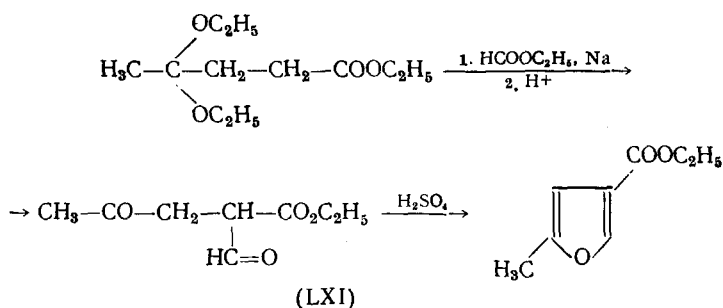
Те же авторы¹⁶⁸ осуществили бекмановскую перегруппировку оксима кетона, приведшую к труднодоступной 5-фенил-3-фуранкарбоновой кислоте:



Морелл в 1948 г. предложил¹⁶⁹ оригинальный путь синтеза 2,4-диметилфурана, заключающийся в нагревании 3,5-диметилсультона (LX) в хинолине. Однако вследствие малой доступности (LX) (низкие выходы) этот способ вряд ли можно признать препаративным.



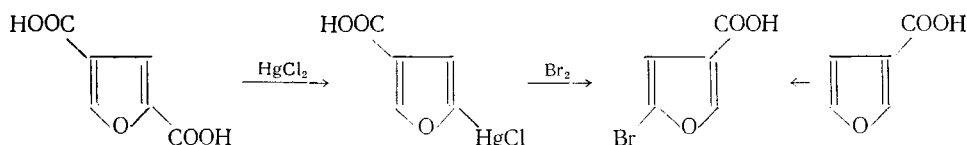
Синтез 5-метил-3-фуранкарбоновой кислоты на основе левулиновой кислоты¹⁷⁰ заключается в конденсации диэтилкетала левулиновой кислоты с эфиром муравьиной кислоты и в последующей циклизации эфира (LXI) при обработке серной кислотой:



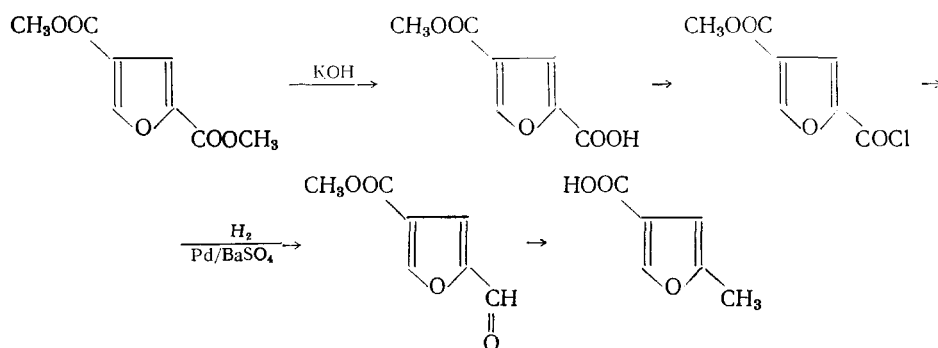
2. Превращения 2,4-фурандикарбоновой кислоты

2,4-Фурандикарбоновая кислота, несмотря на трудности ее приготовления, считается одной из наиболее доступных в ряду 2,4-дизамещенных фурана. Путем превращений ее карбоксильных групп получен ряд

2,4-дизамещенных фурана. Например, используя избирательное замещение α -карбоксильной группы на хлормеркурную группу, Гилман и Бартнер синтезировали¹³⁴ 2-бром-4-фуранкарбоновую кислоту с целью подтверждения строения продукта, образовавшегося при бромировании 3-фуранкарбоновой кислоты:

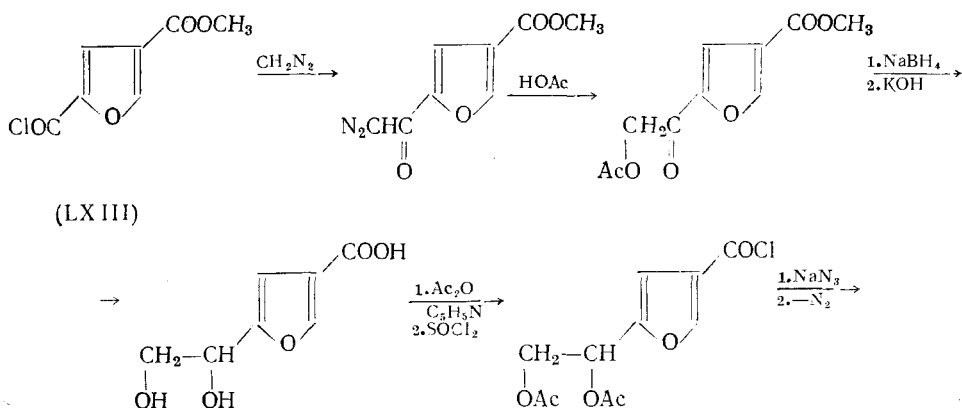


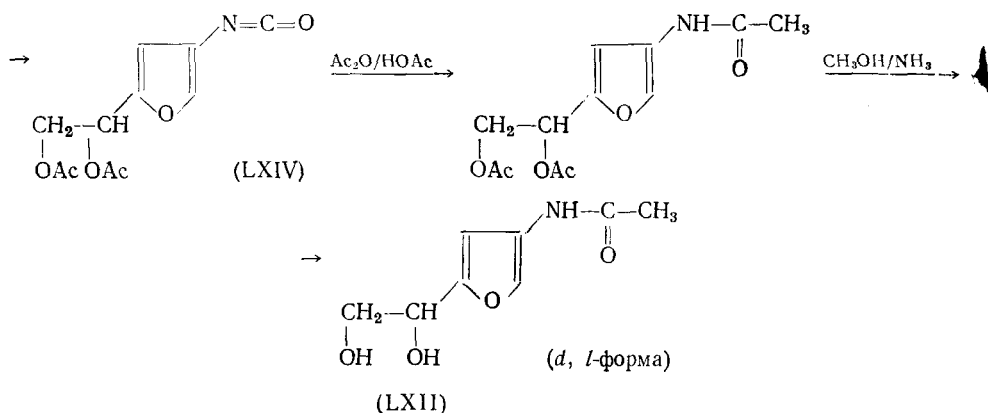
Из 2,4-фурандикарбоновой кислоты была получена¹⁷¹ также 5-метил-3-фуранкарбоновая кислота:



Этот метод основан на более легком омылении эфирной группы диэфира в α -положении фуранового кольца.

Трудности, которые приходится преодолевать при получении 2,4-дизамещенных фурана, могут быть продемонстрированы на следующем примере: для подтверждения¹⁵⁴ строения «хромогена III» (LXII), выделенного из природных продуктов — хитина и полисахаридов хрящей, пришлось предпринять семнадцатистадийный синтез. Семь стадий, начиная с яблочной кислоты через кумалиновую и 2,4-фурандикарбоновую до хлорангирида 4-карбометокси-2-фуранкарбоновой кислоты (LXIII) были описаны ранее¹⁷¹. Дальнейшие стадии¹⁵⁴ иллюстрируются следующей схемой:





В представленном синтезе изоцианат (LXIV) был превращен в 5-диацетоксиэтил-3-ацетаминифуран по известному методу¹⁷² — действием смеси уксусного ангидрида с уксусной кислотой в соотношении 1 : 1.

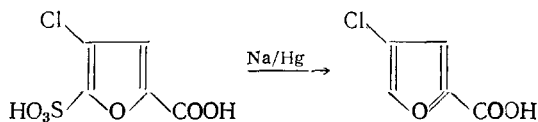
3. Реакции электрофильного замещения в ряду фуранов, замещенных в β-положении мета-ориентирующими группами

Реакции подобного рода чрезвычайно редки. В 1933 г. Гилман¹³⁴ сформулировал правило ориентации, действующее при вступлении заместителя в ядро фурана, содержащее в β-положении электроотрицательную группу. На примере нитрования и бромирования 3-фуранкарбоновой кислоты, а также 3-фуранальдегида было показано, что место вступления — более удаленное α-положение ядра, в результате чего образуются 2,4-дизамещенные фурана.

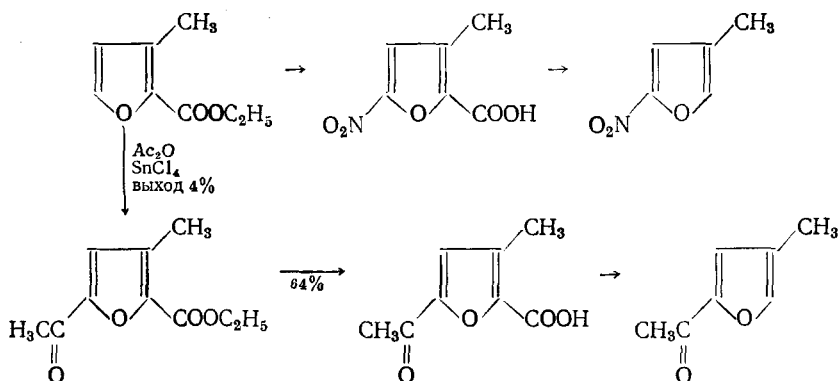
4. Удаление одного заместителя из тризамещенных фурана

По-видимому, наиболее распространенный прием, которым пользуются при получении 2,4-дизамещенных фурана — это удаление некоторых групп, чаще всего атомов галоида^{62, 69–71, 73, 74} и карбоксильной группы^{41, 81, 173} из тризамещенных фурана. Наиболее часто употребляемые агенты для элиминирования атомов галоида — цинк в уксусной кислоте, в аммиачно-спиртовой или в водно-аммиачном растворе и амальгама натрия.

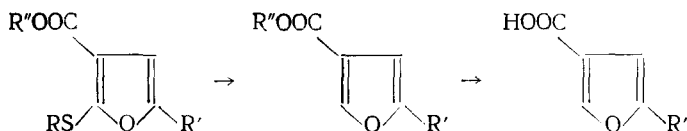
Описан также пример получения 2,4-дизамещенного фурана, именно, 4-хлор-2-фуранкарбоновой кислоты путем элиминирования⁷⁰ сульфогруппы:



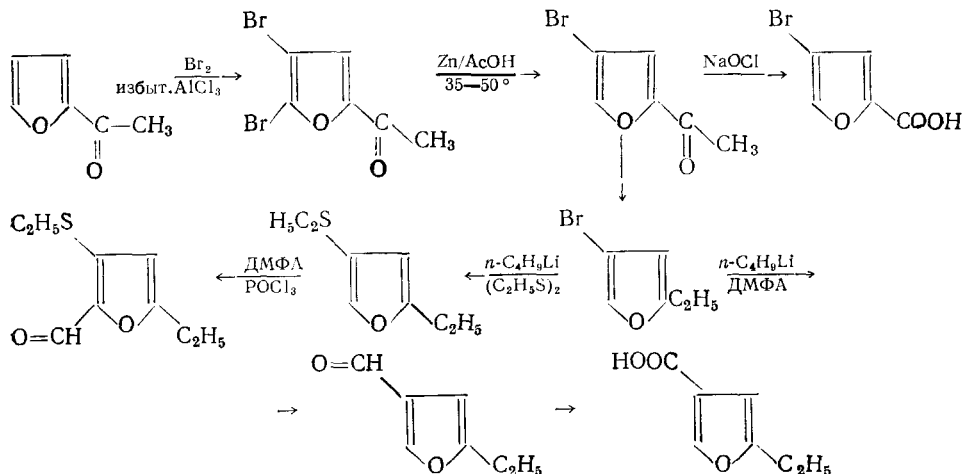
Следует отметить, что 2-нитро-4-метилфуран⁸¹ и 4-метил-2-ацетилфуран¹⁷³ получены через тризамещенное, исходя из сравнительно доступного 2,3-дизамещенного:



Недавно ряд 2,4-дизамещенных фурана был приготовлен^{58, 174} путем удаления сульфидной группы из тризамещенных фурана с помощью никеля Ренея:



Авторы настоящего обзора впервые показали возможность удаления сульфидной серы из производных фурана никелем Ренея при сохранении двойных связей ядра при получении 2,3-дизамещенных фурана¹⁷⁵ и предложили способ избирательного элиминирования атома брома из α -положения ядра 4,5-дибром-2-ацетилфурана цинком в уксусной кислоте¹⁷⁶. В найденных условиях кето-функция и атом брома в β -положении ядра не претерпевают изменений. Нам не удалось обнаружить литературных данных, свидетельствующих о возможности удаления атома галогена из фуранового ядра при условии сохранения карбонильной группы. Обычно последняя, в особенности альдегидная, восстанавливается до спиртовой, либо до метильной при действии цинка в уксусной кислоте¹⁷⁷ (видоизменение реакции Клемменсена). Лишь в одном из сообщений Лутца с сотр.¹⁷⁸ упоминается об элиминировании цинком в уксусной кислоте двух атомов брома из 2,5-дифенил-3-(ω -дибромометила)фурана с сохранением кетонной функции. Полученный нами 4-бром-2-ацетилфуран явился ключевым соединением для синтеза ряда 2,4-дизамещенных фурана (бромидов, сульфидов и т. д.):

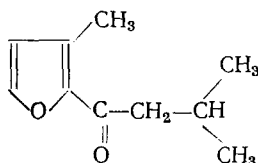


V. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНА

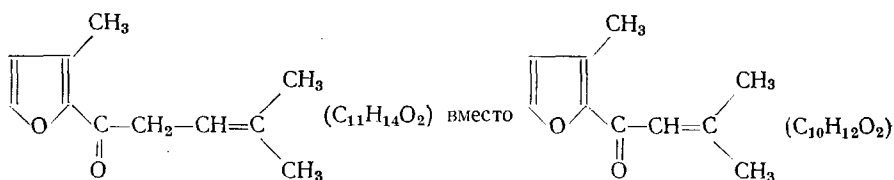
Известные 2,3-дизамещенные фурана были получены из некоторых природных продуктов, циклизацией в фурановую систему алифатических соединений, превращениями карбоксильных или метильных групп 2-метил-3-фуранкарбоновой и 3-метил-2-фуранкарбоновой кислот, путем удаления одного заместителя из тризамещенных фурана, главным образом, декарбоксилированием кислот и реакциями замещения доступных β -монозамещенных фурана, в основном 3-метилфурана.

1. Выделение из природных продуктов

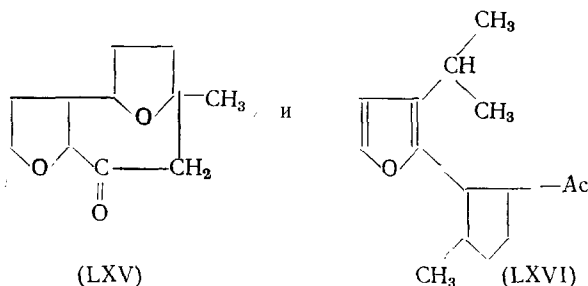
Большинство встречающихся в природе фурановых соединений является терпеноидами¹⁷⁹. Из природных продуктов наряду с моно- β -замещенными был выделен ряд 2,3-дизамещенных фурана: 2-изовалерил-3-метилфуран¹⁸⁰:



«нагината-кетон» и др. Последний впервые обнаружил в эфирном масле *Elsholtzia oldhami* Фудзита¹⁸¹, который ошибочно приписал ему структуру:



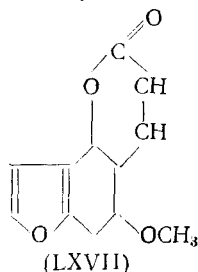
как это установили Нав и Окснер¹⁸². Выяснено также строение ипомеамарона¹⁸³ (LXV) и пеларгона¹⁸⁴ (LXVI) из эфирного масла *Bourbon geranium*, также оказавшихся 2,3-дизамещенными фурана:



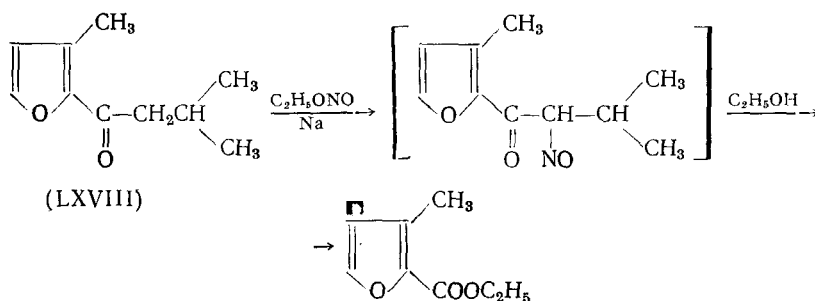
Изомальтол, впервые выделенный из хлеба Беком¹⁸⁵ и сравнительно недавно полученный Ходжем и сотр.¹⁸⁶ при соответствующей обработке лактозы, тоже представляет собой 2,3-дизамещенное фурана — 3-окси-2-фурилметилкетон, как это показали Фишер с сотр.¹⁸⁷.

Из корней растения *Pimpinella saxifraga* выделено¹⁸⁸ вещество изобергарптен (LXVII). Окислением его перекисью водорода в щелочном

растворе получена 2,3-фурандикарбоновая кислота

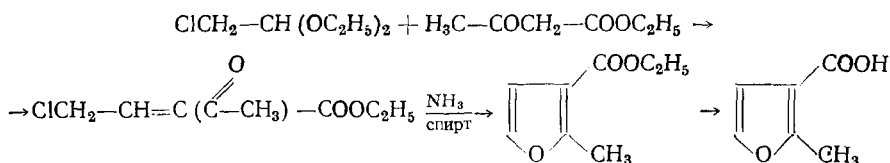


При действии этилнитрита и натрия на 3-метил-2-фурилизобутилкетон (LXVIII), выделенный из эфирного масла губоцветного растения *Elsholtzia Cristata wild*, происходит его распад с образованием эфира 3-метил-2-фуранкарбоновой кислоты¹³⁷:



2. Циклизация в фурановую систему алифатических соединений

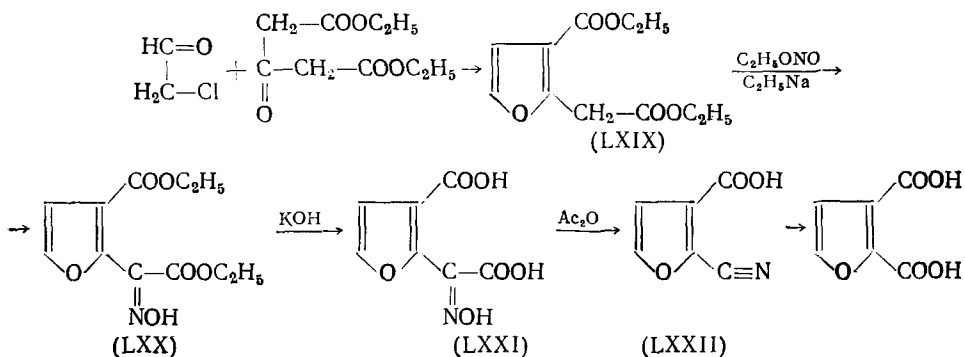
Для 2-метил-3-фуранкарбоновой кислоты существует несколько путей синтеза. Метод¹⁸⁹ не удобен, так как взаимодействие хлорэтилиденацетоуксусного эфира со спиртовым раствором аммиака осуществлялось в запаянной трубке; выход авторами не указан.



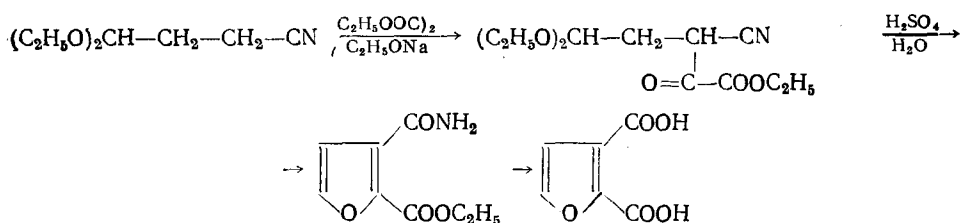
Бенари получил¹⁸ эфир этой кислоты в качестве примеси к этиловому эфиру 2-метил-3-пирролкарбоновой кислоты в результате реакции хлор-ацетальдегида с ацетоуксусным эфиром в аммиачной среде. Гилман, повторивший⁸⁹ эту работу, отмечает, что выход 2-метил-3-фуранкарбоновой кислоты составляет 40%.

Имеются указания^{69, 96} и на другие пути синтеза упомянутой кислоты. Они, как правило, многостадийны и сводятся к декарбоксилированию 5-метил-2,4-фурандикарбоновой кислоты. Для получения 2,3-фурандикарбоновой кислоты Рейхштейн¹³² также воспользовался методом Бенари. Конденсацией хлорацетальдегида с диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты в присутствии гидрата окиси аммония он синтезировал с выходом 18% этиловый эфир 3-карбэтоксифурил-2-уксусной кислоты (LXIX). Дальнейшие превращения эфира (LXIX) сводились к получению оксима (LXX) и к последующему преобразованию этого

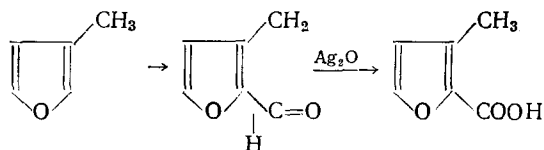
оксима через LXXI и нитрил (LXXII) в 2,3-фурандикарбоновую кислоту.



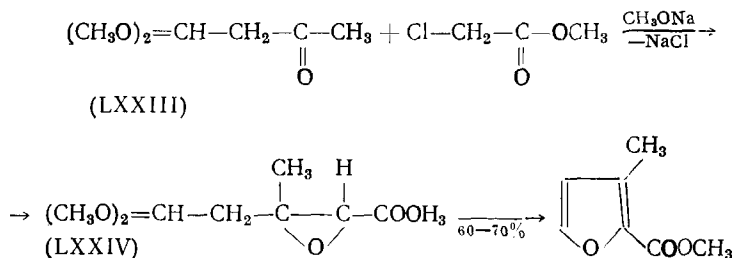
Позднее 2,3-фурандикарбоновая кислота была получена¹⁷⁰ исходя из 4,4-диэтоксифуранонитрила¹⁹⁰:



Как уже упоминалось выше, впервые 3-метил-2-фуранкарбоновая кислота была получена из природного кетона (LXXVIII). Рейхштейн синтезировал⁹⁰ эту кислоту из 3-метилфурана:



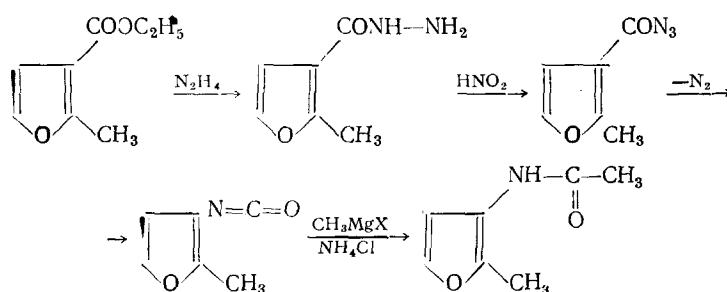
В 1956 г. Барнес предложил^{131, 138} новый способ синтеза 3-метил-2-фуранкарбоновой кислоты, делающий ее вполне доступным продуктом. В этом способе исходным соединением служит диметилацеталь формил-ацетона (LXXIII), который по методу Дарзана действием метилового эфира монохлоруксусной кислоты с количественным выходом превращается в глицидный эфир (LXXIV). Перегонка эфира (LXXIV) при 160° приводит к метилому эфиру 3-метил-2-фуранкарбоновой кислоты:



Аналогичным путем была получена 3-фенил-2-фуранкарбоновая кислота¹³⁸.

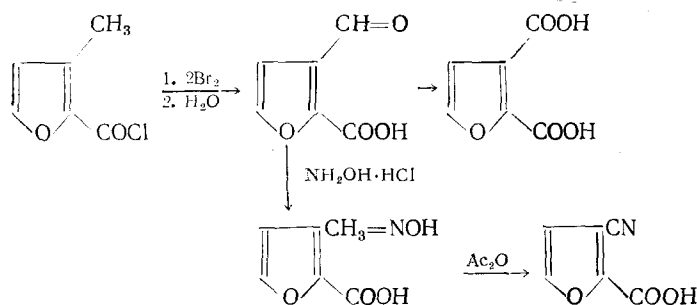
3. Превращения 2-метил-3-фуранкарбоновой и 3-метил-2-фуранкарбоновой кислот

Несмотря на то, что 2-метил-3-фуранкарбоновая кислота, в сущности, является мало доступным соединением, на ее основе выполнены некоторые важные исследования. Отметим здесь синтез¹⁵³ 2-метил-3-ацетиламинофурана:



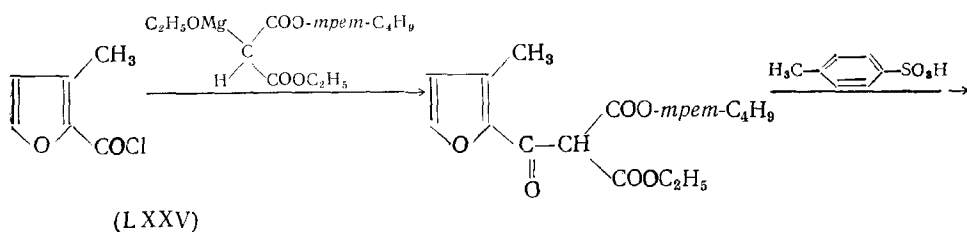
Гораздо шире использовалась в качестве исходного соединения для разнообразных превращений изомерная 3-метил-2-фуранкарбоновая кислота.

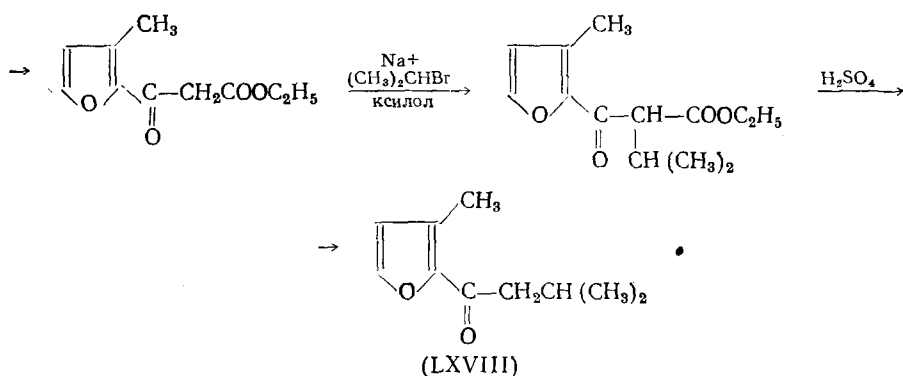
Получив впервые 3-метил-2-фуранкарбоновую кислоту, Асахина и Мураяма¹³⁷ синтезировали из нее некоторые 2,3-дизамещенные фурана. Действием двух молей брома на хлорангидрид этой кислоты на прямом солнечном свете при 130° и последующим гидролизом была получена 3-формил-2-фуранкарбоновая кислота. Последняя при окислении окисью серебра дала 2,3-фурандикарбоновую кислоту:



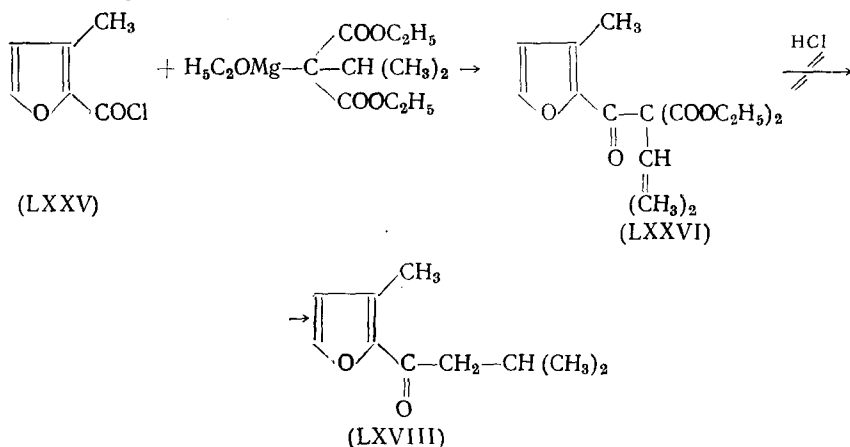
Из альдегидокислоты через оксим была синтезирована 3-циан-2-фуранкарбоновая кислота.

В последние годы интерес к 3-метил-2-фуранкарбоновой кислоте, как к исходному соединению, значительно возрос. Из нее были приготовлены кетоны, обнаруженные в природных продуктах. В 1963 г. Файнен и Фотергил синтезировали¹⁹¹ «эльсхольция»-кетон (LXVIII) с выходом 50%, применив в качестве исходного вещества хлорангидрид (LXXV):

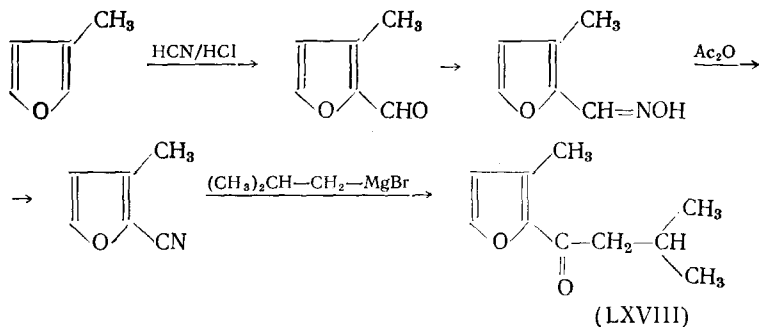




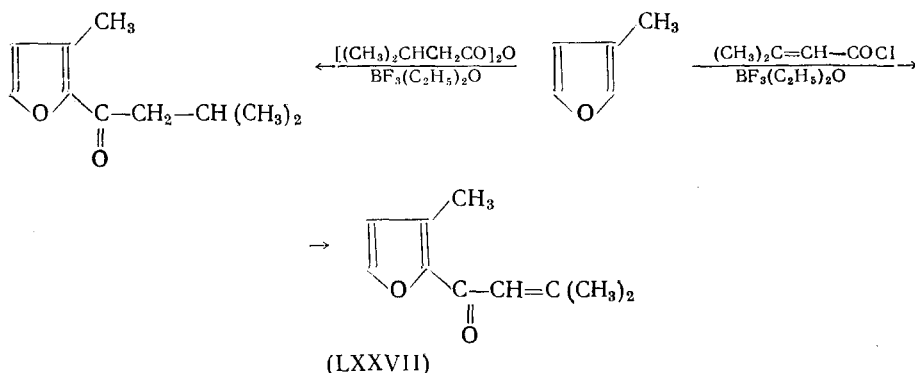
Бесплодными оказались попытки ¹⁹¹ несколько изменить этот синтез в связи с данными ¹⁹² о новом методе приготовления «перилла — кетона». Следуя по пути японских исследователей, но применяя вместо хлорангидрида 3-фуранкарбоновой кислоты хлорангидрид (LXXV), Файнен и Фотергил ¹⁹¹ осуществили конденсацию последнего с этоксимагнипро-изводным диэтилового эфира α -изопропилмалоновой кислоты, но рас-щепить эфир (LXXVI) до кетона (LXVIII) им не удалось:



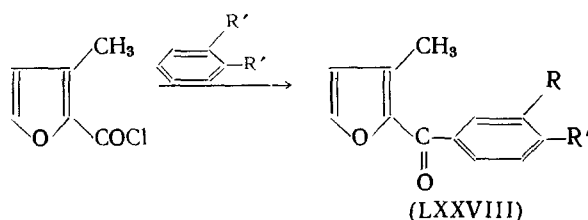
Этот факт находится в соответствии с наблюдениями некоторых авто-ров ^{193, 194}, показавших, что при обработке кислотой диэтиловые эфиры алкилированной α -ацилмалоновой кислоты не расщепляются с образо-ванием кетонов. Известно, что впервые строение «эльсхольция — кетона» (LXVIII) подтвердил в 1931 г. Рейхштейн, получивший его из 3-метил-фурана с низким выходом по следующей схеме ⁹⁰:



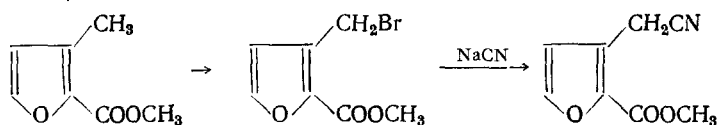
Уместно также отметить указание ¹⁷³ на образование этого кетона с выходом 30% при действии на 3-метилфуран, ставший вполне доступным продуктом ангидрида изовалериановой кислоты. Аналогично были синтезированы некоторые его гомологи. Те же авторы получили «нагинат-кетон» (LXXVII) с выходом 40% ¹⁹⁵



Ледичке приготовил ¹⁹⁶ неизвестные до него арил-(3-метил-2-фурил)кетоны (LXXVIII) ацилированием ароматических углеводородов хлорангидридом 3-метил-2-фуранкарбоновой кислоты:

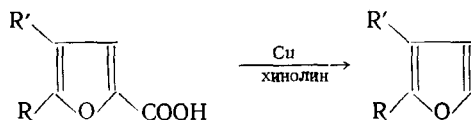


Не так давно действием N-бромсукцинимиды на метиловый эфир 3-метил-2-фуранкарбоновой кислоты в присутствии инициатора радикального процесса получен ¹⁹⁷ с хорошим выходом метиловый эфир 3-бромметил-2-фуранкарбоновой кислоты:

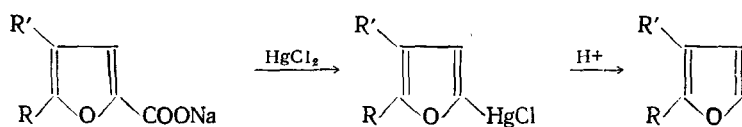


4. Удаление одного заместителя из тризамещенных фурана

Синтезы 2,3-дизамещенных фурана из тризамещенных сводятся к восстановительному элиминированию атома галоида из некоторых тризамещенных фурана ^{73, 89} и декарбоксилированию ^{65, 67, 69, 79, 80, 88, 89, 95, 134, 198-200} соответствующих 2-фуранкарбоновых кислот:



Для декарбоксилирования авторы ¹³⁴ применяли способ промежуточного замещения карбоксильной группы на хлормеркургруппу с последующим элиминированием ее кислотой:



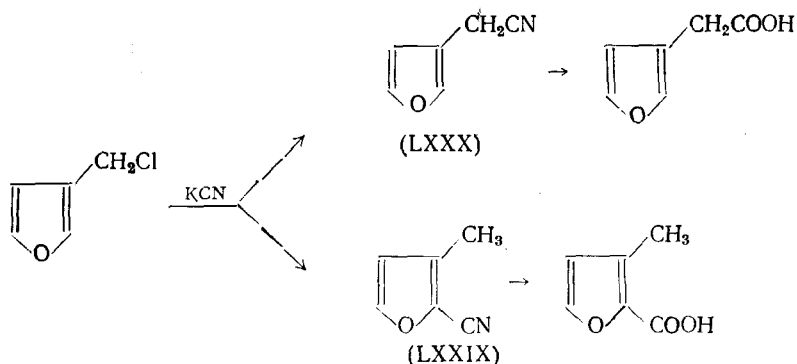
5. Реакции замещения некоторых β -монозамещенных фурана

До того как Гилман сформулировал для моно- β -замещенных фурана правило ориентации при вступлении электрофильного заместителя в ядро^{134, 201}, существовал только один пример реакций такого рода: формилирование⁹⁰ 3-метилфурана по Гаттерману-Коху. Несколько расширив количество моно- β -замещенных фурана, Гилман показал¹³⁴, что если имеющаяся β -группа является орто-, пара-ориентантом в бензольном ряду, то входящая группа направляется к соседнему с ней α -углеродному атому, образуя 2,3-дизамещенные фурана; с другой стороны, если β -группа — мета-ориентант, то вновь вступающая группа образует 2,4-дизамещенные фурана.

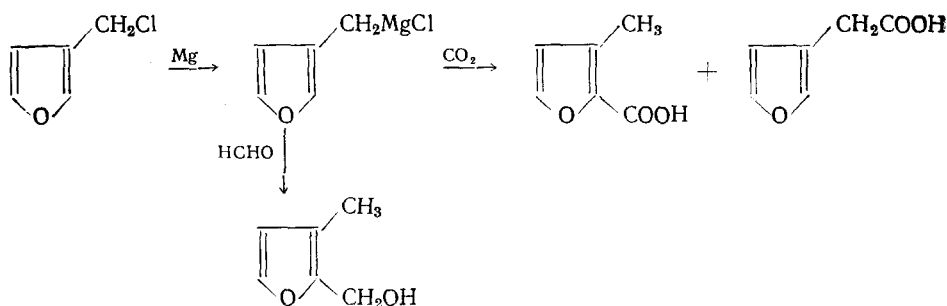
Гилман осуществил нитрование 3-метилфурана¹³⁴, хлормеркурирование 3-метилфурана²⁰¹ и 3-изопропилфурана⁷⁹ с образованием соответствующих 2,3-дизамещенных фурана.

Недавно в связи с доступностью 3-метилфурана были снова осуществлены реакции электрофильного замещения этого соединения, именно, ацилирование¹⁷³ и бромирование¹⁹⁷. При бромировании 3-метилфурана одним молем бромсукцинимидом без инициатора радикального процесса получен 2-бром-3-метилфуран. Если количество бромирующего агента изменялось, то в зависимости от наличия или отсутствия инициатора радикального процесса, возникали различные продукты бромирования: либо в α -положения фуранового ядра, либо в метильную группу.

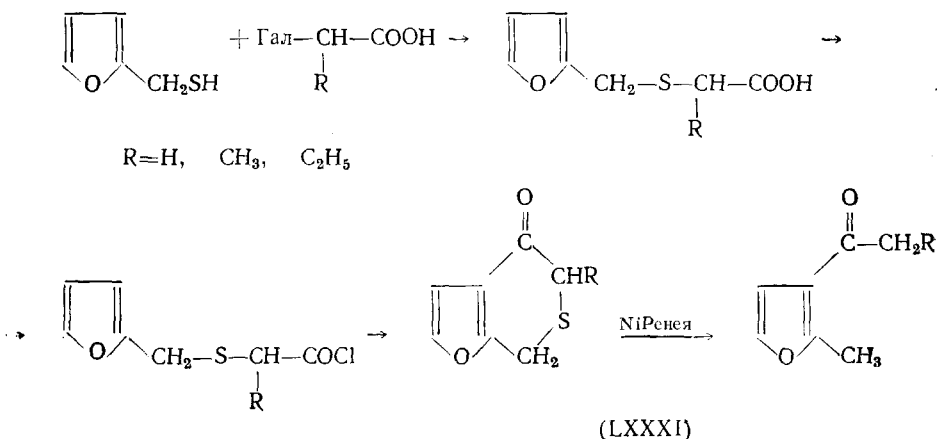
Интересно наблюдавшееся Шерманом и Амштутцем образование²⁰² 2,3-дизамещенных фурана как результат аллильной перегруппировки некоторых β -монозамещенных фурана — 3-хлорметилфурана при действии водного раствора цианистого калия и 3-фурилметилмагнийхлорида при действии двуокиси углерода и формальдегида. В первом случае продукт аллильной перегруппировки — 3-метил-2-фураннитрил (LXXIX) образуется лишь в виде примеси к основному продукту — 3-фурилацетонитрилу (LXXX):



Во втором случае преимущественно образуются 3-метил-2-фуранкарбоновая кислота с выходом 90% и 3-метилфурфуриловый спирт с 33%-ным выходом в качестве единственного продукта реакции:



Сравнительно недавно нами предложен¹⁷⁵ новый путь синтеза 2,3-ди-замещенных фурана — алкил-(2-метил-3-фурил)кетонов. Он заключается в создании из легко доступных 2-замещенных фурана бициклических конденсированных систем с «мостиком» между вторым и третьим положениями фуранового кольца, включающим в качестве одного из звеньев атом серы. Это звено, отделенное от кольца углеродными атомами, элиминируется в следующей стадии с помощью никеля Ренея. Элиминирование сульфидной серы из боковой цепи никелем Ренея протекает без заметного восстановления фуранового кольца до тетрагидрофуранового:



В ходе синтеза 2,3-дизамещенных фурана получено новое конденсированное бициклическое соединение (LXXXI) и изучены некоторые его свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. Gilman, G. F. Wright, Chem. Rev., **11**, 323 (1932).
2. M. C. Dodd, D. E. Cramer, W. C. Ward, J. Am. Pharm. Assoc., **39**, 313 (1950).
3. E. S. West, J. Biol. Chem., **74**, 561 (1927); Chem. Zbl., **I**, 485 (1928).
4. F. G. Gonzales, J. Fernandez-Bolanos, A. M. Perez de Gozman, Anal. Real. Soc. Espan. Fis. Quim. (Madrid), **60** (B), 339 (1964); C. A., **62**, 7714b (1965).
5. L. K. Dalton, Austral. J. Chem., **17**, 1174 (1964); C. A., **62**, 3991h (1965).
6. T. Reichstein, A. Grüssner, Helv. Chim. Acta, **16**, 6 (1933).
7. C. D. Hurd, K. Wilkinson, J. Am. Chem. Soc., **70**, 739 (1948).
8. В. А. Бархаш, О. И. Андреевская, ДАН, **166**, 1343 (1966).
9. T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, **16**, 276 (1933).
10. H. Sutter, Ann., **499**, 47 (1932).
11. R. Fittig, Ann., **250**, 166 (1883).
12. T. Reichstein, A. Grüssner, Helv. Chim. Acta, **16**, 6 (1933); цит. по сб. Гетероциклические соединения, ред. Р. Эльдерфилд, ИЛ, М., т. I, 1953, стр. 102.
13. H. Gault, E. Gordon-Ginette, M. Selim, Франц. пат. 1185403 (1959). РЖХим., **1961**, 191, 165.

14. G. H. Suverkrupp, H. Wypberg, *Chem. Ind.*, **1963**, 1803.
15. R. Levine, I. V. Heid, M. W. Farrer, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1207 (1949).
16. З. Ф. Стефановская, В. В. Дорофеев, И. А. Трефилев, *ЖОХ*, **11**, 518 (1941).
17. F. Feist, *Ber.*, **35**, 1548 (1902).
18. E. Benary, *Ber.*, **44**, 493 (1911).
19. T. Reichstein, H. Zschokke, *Helv. Chim. Acta*, **14**, 1270 (1931).
20. I. J. Rinkes, *Rec. trav. chim.*, **50**, 1127 (1931); *C. A.*, **27**, 1279 (1933).
21. F. Boberg, I. R. Schultze, *Ber.*, **90**, 1215 (1957).
22. А. Серрей, Справочник по органическим реакциям, Гос. научно-техн. изд-во хим. лит-ры, М., 1962, стр. 195.
23. A. Bayer, W. H. Perkin, *Ber.*, **17**, 61 (1884).
24. S. P. Mulliken, *Am. Chem. J.*, **15**, 523 (1893); *Chem. Zbl.*, **1893**, II, 562.
25. C. U. Zanetti, *Atti R. Accad. d. Lincei Roma* (5), **2** (1), 564 (1893); *Chem. Zbl.*, **1893**, II, 568.
26. И. А. Трефилев, Е. В. Лифанов, *ЖОХ*, **11**, 182 (1941).
27. D. Weis, *Амер. пат.* 3125584 (1964); *C. A.*, **61**, 6991 (1964).
28. A. Hoffmann, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 53 (1966).
29. R. E. Lutz, C. E. McGinn, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2585 (1942).
30. I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, P. Smith, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 54.
31. K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, Там же, **1946**, 45.
32. I. B. Hendrickson, R. Rees, J. E. Templeton, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 107 (1964).
33. K. Gewald, *Chem. Ber.*, **99**, 1002 (1966).
34. G. Westö, *Acta chem. Scand.*, **13**, 692 (1959).
35. Т. И. Темникова, Р. Н. Ковалевская, *ЖОХ*, **1**, 612 (1965).
36. W. Ried, W. Bodenstein, *Ann.*, **667**, 96 (1963).
37. F. Feist, *Ber.*, **26**, 747 (1893).
38. A. T. Balaban, C. D. Nenitzescu, *Ber.*, **93**, 599 (1960).
39. F. Quint, R. Pütter, W. Diltney, *Ber.*, **71**, 356 (1938).
40. C. Paal, H. Schulze, *Ber.*, **36**, 2425 (1903).
41. T. Reichstein, A. Grüssner, *Helv. Chim. Acta*, **16**, 555 (1933).
42. F. Wessely, E. Nadler, *Monatsh. Chem.*, **60**, 141 (1932); *Chem. Zbl.*, **1932**, II, 2196.
43. H. H. Freedman, G. A. Doorkian, *Tetrahedron*, **20**, 2181 (1961).
44. F. Korte, K. H. Büchel, *Angew. Chem.*, **71**, 709 (1959).
45. K. Adler, H. F. Rickert, *Ber.*, **70**, 1354 (1937).
46. N. Elming, J. T. Nielsen, N. K. F. W. Clauson-Kaas, *Амер. пат.* 2839539 (1958); *C. A.*, **53**, 9248e (1959).
47. M. Lamant, L. M. Gomes, O. Riobè, *C. r.*, **259**, 1740 (1964).
48. M. L. Mavoungou-Gomes, *Bull. Soc. chim. France*, **1967**, 1764.
49. M. L. Mavoungou-Gomes, *C. r.*, **265**, 677 (1967).
50. T. Kubota, T. Tokoroyama, *Chem. a. Ind.* **1957**, 1298.
51. C. D. Weis, *J. Org. Chem.*, **27**, 3520 (1962).
52. T. Kubota, T. Matsuura, *Proc. Chem. Soc.*, **1957**, 262; *C. A.*, **52**, 10114c (1958).
53. H. Gilman, G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3302 (1933).
54. H. Gilman, R. R. Burtner, *Rec. trav. chim.*, **51**, 667 (1932).
55. H. Gilman, R. V. Young, Там же, **51**, 761 (1932).
56. А. П. Терентьев, Л. А. Казницна, *ДАН*, **55**, 625 (1947).
57. Сб. Гетероциклические соединения, ред. Г. Эльдерфилд, ИЛ, М., т. I, стр. 120 (1953).
58. Я. Л. Гольдфарб, Я. Л. Данюшевский, М. А. Виноградова, *ДАН*, **151**, 331 (1963).
59. H. Gilman, *Organic Chemistry*, N. Y. John Wiley, 551 (1944).
60. H. Gilman, R. J. V. Wal, *Rec. trav. chim.*, **52**, 267 (1933); *C. A.*, **27**, 2952 (1933).
61. A. Klinkhardt, *J. prakt. Chem.*, **25**, 41 (1882), *Chem. Zbl.*, **1882**, 167.
62. I. K. Phelps, W. I. Hall, *Am. Chem. J.*, **25**, 445 (1901).
63. H. B. Hill, Там же, **25**, 439 (1901).
64. I. J. Rinkes, *Rec. trav. chim.*, **51**, 349 (1932); *C. A.*, **26**, 2455 (1932).
65. I. J. Rinkes, Там же, **57**, 390 (1938); *C. A.*, **32**, 4980 (1938).
66. H. B. Hill, W. L. Jennings, *Am. Chem. J.*, **15**, 158 (1893).
67. А. Л. Мнджоян, М. Т. Григорьян, Синтезы гетероциклических соединений, т. 2, стр. 30, 32, 47. Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1957.
68. А. Л. Мнджоян, В. Т. Африкян и др., Изв. АН Арм. ССР, хим. науки, **15**, 391 (1962); *РЖХим.*, **1963**, 9Ж173.
69. H. Gilman, N. O. Calloway, E. W. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 220 (1934).

70. H. B. Hill, W. S. Hendrickson, *Am. Chem. J.*, **15**, 145 (1893).
71. H. Gilman, R. R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 909 (1935).
72. H. B. Hill, C. R. Sanger, *Ann.*, **232**, 67 (1885).
73. H. B. Hill, L. L. Jackson, *Am. Chem. J.*, **12**, 22 (1890).
74. T. Okusumi, *Nippon Kagaku Zasshi*, **79**, 1366 (1958). *РЖХим.*, **1960**, 13401.
75. H. Gilman, G. F. Wright, *Iowa State Coll. J. Sci.*, **5**, 85 (1931); *Chem. Zbl.*, **1931**, 1, 3687.
76. W. W. Beck, C. S. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 620 (1938).
77. I. J. Rinkes, *Rec. trav. chim.*, **51**, 349 (1932); *C. A.*, **26**, 2455 (1932).
78. T. Sasaki, *Bull. Inst. chem. Res.*, **33**, 39 (1955); *C. Zbl.*, **1957**, 13340.
79. H. Gilman, N. O. Calloway, R. R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 906 (1935).
80. M. Janda, P. Novak, *Coll.*, **29**, 1731 (1964).
81. I. J. Rinkes, *Rec. trav. chim.*, **51**, 981 (1931); *Chem. Zbl.*, **1932**, 1, 66.
82. Я. Л. Гольдфарб, Л. Д. Тарасова, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1960**, 1304.
83. Я. Л. Гольдфарб, Л. Д. Тарасова, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1965**, 1079.
84. З. Н. Назарова, *ЖОХ*, **24**, 575 (1954).
85. H. Gilman, G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 1170 (1930).
86. H. Bauer, *Там же*, **73**, 5862 (1951).
87. H. Gilman, R. R. Burtner, *Там же*, **71**, 1213 (1949).
88. T. Reichstein, A. Grüssner, *Helv. Chim. Acta*, **16**, 28 (1933).
89. H. Gilman, R. R. Burtner, E. W. Smith, *Rec. trav. chim.*, **51**, 407 (1932); *Chem. Zbl.*, **1932**, 1, 3177.
90. T. Reichstein, H. Zschokke, A. Georg, *Helv. Chim. Acta*, **14**, 1277 (1931).
91. H. B. Hill, A. W. Palmer, *Am. Chem. J.*, **10**, 373 (1888).
92. А. Л. Миджоян, В. Т. Африкян, Г. А. Папаян. Автор. свид. 157695, (1963); *C. A.*, **60**, 6827в (1964); *Бюлл. изобр.*, **1963**, № 19, 22.
93. А. Л. Миджоян, В. Т. Африкян, А. Е. Калайджян, Л. З. Казарян, Е. А. Маркарян, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1963**, 175.
94. А. Л. Миджоян, Е. А. Маркарян, Л. П. Соломина, А. Е. Калайджян, *Изв. Арм. ССР, сер. хим.*, **17**, 89 (1964).
95. А. Л. Миджоян, Е. А. Маркарян, Н. Е. Акопян, Л. П. Соломина, *Там же*, **18**, 397 (1965).
96. M. Valenta, M. Janda, *Coll.*, **29**, 1577 (1964).
97. M. Janda, P. Novak, *Coll.*, **29**, 1731 (1964); *C. A.*, **61**, 6977с (1964).
98. К. Ю. Новицкий, Ю. К. Юрьев, В. Н. Жингарева, Х. Гресль, *ЖОХ*, **34**, 2568 (1964).
99. К. Ю. Новицкий, Г. Т. Хачатурова, М. А. Гальберштам, И. И. Кандроп, Ю. К. Юрьев, *Вестн. МГУ, серия II, химия*, № 6, 63 (1964).
100. J. G. Michels, G. Gever, P. H. L. Wei, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 1042 (1962).
101. Н. И. Шуйкин, И. Ф. Бельский, Авт. свид. № 157977 (1963), *Бюлл. изобр.*, **1963**, № 20, 13.
102. K. Thewalt, *Chem. Ber.*, **98**, 3092 (1965).
103. R. C. Fuson, H. S. Killam, W. S. Smith, *J. Org. Chem.*, **27**, 3355 (1962).
104. Я. Л. Гольдфарб, М. А. Калик, М. Л. Кирмалова, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1962**, 701.
105. Я. Л. Гольдфарб, Я. Л. Данюшевский, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1964**, 1345.
106. Л. Д. Тарасова, Я. Л. Гольдфарб, *Там же*, **1965**, 2013.
107. A. P. Dunlop, F. N. Peters, *The Furans*, N. Y., **1953**, сmp. 163.
108. С. А. Гиллер, А. Э. Берзинь, *Изв. Латв. АН ССР, сер. хим.*, **1962**, 103.
109. Н. И. Шуйкин, Б. Л. Лебедев и др., *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1967**, 1618.
110. H. Rogerson, *J. Chem. Soc.*, **101**, 1044 (1912).
111. F. B. Powers, A. H. Salway, *Pharm. J* [4], **36**, 550 (1913).
112. R. Goto, *J. Pharm. Soc. Japan*, **57**, 77 (1937); *C. A.*, **31**, 4056 (1937).
113. V. Sebe, *J. Chem. Soc. Japan*, **64**, 1130 (1943); *C. A.*, **41**, 3785 (1947).
114. H. Kondo, H. Susuki, *Ber.*, **69**, 2459 (1936).
115. R. L. N. Rao, *J. Sci. Ind. Pes. (India)*, **7** (B), 11 (1948); *C. A.*, **42**, 5900b (1948).
116. T. Kubota, K. Naya, *Chem. a. Ind.*, **1954**, 1427.
117. T. Kubota, T. Matsuura, N. Ichikawa, *Там же*, **1954**, 902.
118. T. Kubota, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **31**, 491 (1958); *C. A.*, **53**, 8102f (1959).
119. T. Ueda, Y. Fujita, *Chem. a. Ind.*, **1962**, 1618.
120. W. Cocker, B. E. Cross, S. R. Duff, J. T. Edward, T. F. Holley, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2540.
121. W. Cocker, P. H. Boyle, *Там же*, **1964**, 972.
122. L. Valenta, A. Khaleque, *Tetrahedron Letters*, **1959**, 1, No 12.
123. C. R. Narayanan, R. V. Pachapurkar, *Там же*, **1966**, 553.

124. J. D. Connolly, R. McCrindle, K. H. Overton, *Chem. Commun.*, **8**, 162 (1965).
125. П. Карпер, Курс органической химии, Госхимиздат, М., стр. 326, 1966.
126. F. Korte, R. Heinz, D. Scharf, *Ber.*, **94**, 825 (1961).
127. J. W. Cornforth, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1310.
128. H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 364 (1958).
129. Ю. К. Юрьев, Е. М. Лукина, И. К. Коробицына, *ЖОХ*, **24**, 1238 (1954).
130. Ю. К. Юрьев, И. К. Коробицына, Л. А. Савина, *ДАН*, **86**, 91 (1952).
131. *Organic Syntheses*, **39**, N. Y., 1950, стр. 46.
132. T. Reichstein, H. Zschokke, *Helv. Chim. Acta*, **15**, 268 (1932).
133. T. Reichstein, A. Grüssner, K. Schindler, E. Harndmeier, Там же, **16**, 276 (1933).
134. H. Gilman, R. R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 2903 (1933).
135. E. C. Kornfeldt, R. G. Jones, *J. Org. Chem.*, **19**, 1671 (1954).
136. K. Galuszeko, J. T. Wrobel, *Roczniki Chem.*, **38**, 511 (1964). *РЖХим.*, **1965**, 2Ж258.
137. V. Asahina и др., *Acta phytochim.*, **2**, 1 (1924); *C. A.*, **19**, 1139 (1925).
138. D. M. Burness, *J. Org. Chem.*, **21**, 102 (1956).
139. R. O'Conneide, *Nature*, **160**, 260 (1947); *C. A.*, **42**, 165e (1948).
140. H. B. Hill, A. W. Palmer, *Am. Chem. J.*, **10**, 413 (1888).
141. H. B. Hill, I. P. Sylvester, Там же, **32**, 185 (1904).
142. R. Ciusa, G. Grilla, *Gazz. Chim. ital.*, **57**, 323 (1927); *Chem. Zbl.*, **1927**, 931.
143. A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2083 (1930).
144. S. Gronowitz, *Arkiv Kemi*, **12**, 533 (1958).
145. W. W. Lewis, *Амер. пат.* 2773882, (1956); *C. A.*, **51**, 8803i (1957).
146. H. Gilman, B. L. Wooley, G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 2609 (1933).
147. S. Gronowitz, G. Sorlin, *Arkiv Kemi*, **19**, 515 (1962).
148. T. Kubota, K. Naya, *Kagaku Zasshi*, **77**, 86 (1956); *C. A.*, **52**, 347 (1958).
149. G. A. Reynolds, C. R. Hauser, *Org. Synthes.*, **30**, 70 (1950).
150. P. Grunanger, A. Mantegani, *Gazz. Chim. ital.*, **89**, 913 (1959).
151. C. Tegner, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 782 (1952); *C. A.*, **47**, 8013g (1953).
152. L. Capuano, *Ber.*, **94**, 302 (1961).
153. R. R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 666 (1934).
154. R. Kuhn, G. Krüger, *Ber.*, **90**, 264 (1957).
155. R. Kuhn, G. Krüger, *Ber.*, 1475 (1956).
156. C. Naegeli, G. Stefanovitsch, *Helv. Chim. Acta*, **11**, 609 (1928).
157. Н. С. Вульфсон, В. Е. Колчин, *ЖОХ*, **29**, 3760 (1960).
158. R. A. Massy-Westropp, G. D. Reynolds, *Austral. J. Chem.*, **19**, 891 (1966); *C. A.*, **65**, 2193c (1966).
159. L. Pesci, *Atti R. Accad. d. Lincei Roma* [5], **10**, 1, 362 (1901), *Chem. Zbl.*, **1901**, II, 108.
160. S. Gronowitz, G. Sorlin, *Acta Chem. Scand.*, **15**, 1419 (1961).
161. B. Bak, L. Hansen, A. Rastrup, *J. Disc. Faraday Soc.*, **19**, 30 (1955).
162. D. G. Manly, E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.*, **21**, 516 (1956).
163. A. Hofmann, W. V. Philipsborn, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1322 (1965).
164. H. Gilman, N. O. Calloway, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4197 (1933).
165. H. Gilman, M. McCornle, N. O. Calloway, Там же, **56**, 745 (1934).
166. H. Pechman, *Ann.*, **264**, 261 (1891).
167. F. Feis, *Ber.*, **34**, 1992 (1901).
168. R. C. Fuson, C. L. Fleming, R. Johnson *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1994 (1938).
169. Th. Morell, P. E. Verkade, *Rec. trav. chim.*, **67**, 539 (1948).
170. R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 4069 (1955).
171. H. Gilman, R. R. Burtner, E. W. Smith Там же, **55**, 403 (1933).
172. C. Naegeli, A. Tyabji, *Helv. Chim. Acta*, **16**, 349 (1933).
173. P. A. Finan, G. A. Fothergill, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2723.
174. Я. Л. Гольдфарб, Я. Л. Данюшевский, М. А. Маракаткина, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1968**, 2532.
175. Я. Л. Гольдфарб, Л. Д. Тарасова, *ДАН*, **142**, 358 (1962).
176. Я. Л. Гольдфарб, Л. Д. Тарасова, *ДАН*, **163**, 1393 (1965).
177. *Органические реакции*, ИЛ, М., т. I, стр. 204, 1948.
178. R. E. Lutz, R. I. Rowlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1359 (1948).
179. I. Levisalles, *Perfumery Essent. Oil Record*, **49**, 627 (1958); *C. A.*, **53**, 7514h (1959).
180. V. Asahina, V. Murayama, *Arch. Pharm.*, **252**, 435 (1914); *Chem. Zbl.* **1914**, II, 1196.
181. V. Fujita, *Nippon Kagaku Zasshi*, **79**, 1067 (1958); *C. A.*, **54**, 25596a (1960).

182. V. R. Naves, P. Ochsner, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 406 (1960).
183. T. Kubota, T. Matsuura, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3667.
184. M. Romanuk, V. Herout, F. Sorm и др., *Coll.*, **29**, 1048 (1964); *C. A.*, **60**, 14547d (1964).
185. A. Back, *C. r.*, **150**, 540 (1910); *Chem. Zbl.*, **1910**, II, 738.
186. J. E. Hodge, E. C. Helson, *Cereal Chem.*, **38**, 207 (1961); *C. A.*, **56**, 60631 (1962).
187. B. F. Fischer, J. E. Hodge, *J. Org. Chem.*, **29**, 774 (1964).
188. F. Wessely, E. Nadler, *Monatsh. Chem.*, **60**, 141 (1932); *Chem. Zbl.*, **1932**, II, 2196.
189. G. Plancher, S. Albini, *Atti R. Accad. d. Lincei Roma* [5], **13**, 1, 39 (1904); *Chem. Zbl.*, **1904**, I, 955.
190. A. Wool, *Ber.*, **39**, 1952 (1906).
191. P. A. Finan, G. A. Fothergill, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2728.
192. I. Arata, K. Achiwa, *Kanazawa Daigaku Yakugakubu Kenkyu Nempo*, **8**, 29 (1958); *C. A.*, **53**, 5228 (1959).
193. H. G. Walker, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1386 (1946).
194. W. H. Puterbaugh, F. W. Swamer, C. R. Hauser, *Там же*, **74**, 3438 (1952).
195. P. A. Finan, G. A. Fothergill, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2262.
196. H. Leditschke, *Arch. Pharm.*, **1962**, 323.
197. J. D. Prugh, A. C. Huitric, W. C. McCarthy, *J. Org. Chem.*, **29**, 1991 (1964).
198. H. Gilman, V. Wal, R. Franz, E. V. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 1146 (1935).
199. V. Wal, *Iowa State Coll. J. Sci.*, **11**, 128 (1936).
200. E. Votocek, S. Malachta, *Coll.*, **4**, 87 (1932); *C. A.*, **26**, 3234 (1932).
201. H. Gilman, R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 859 (1933).
202. E. Sherman, E. D. Amstutz, *Там же*, **72**, 2195 (1950).

Институт органической
химии им. Н. Д. Зелинского,
Москва