

УДК 547.304;547.13

## РАСЩЕПЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ СПИРТОВ НА ОПТИЧЕСКИЕ АНТИПОДЫ

*Б. А. Клящицкий и В. И. Швец*

В обзоре разбираются две группы методов расщепления рацемических спиртов на оптические антиподы: расщепление при помощи образования и разделения диастереомерных производных и расщепление без образования или выделения диастереомеров. В обзоре отмечаются основополагающие классические работы в области расщепления спиртов. Главное внимание уделено современным направлениям и модификациям, основанным на последних достижениях органической химии. Показано, что применение физико-химических методов открывает принципиально новые возможности расщепления рацемических спиртов.

Библиография — 128 наименований.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1315
II. Расщепление рацемических спиртов при помощи образования и разделения диастереомеров . . . . .	1316
III. Расщепление рацемических спиртов без образования или выделения диастереомеров . . . . .	1328

### I. ВВЕДЕНИЕ

Проблема расщепления рацемических спиртов возникла еще в прошлом веке в связи с развитием стереохимических представлений и рядом основополагающих работ Пастера<sup>1</sup>. Работы Пастера предопределили направление исследований в этой области органической химии на долгие десятилетия. К настоящему времени перечень расщепленных рацемических спиртов весьма внушителен. Успехи, достигнутые в этой области, подробно освещены в ряде обзоров<sup>2,3</sup> и монографий<sup>4,5</sup>. Современные исследования по расщеплению рацемических соединений качественно отличаются от ранних работ по целям, которые ставят перед собой исследователи, и по методам, используемым в работе.

В связи с бурным развитием биохимии стало очевидным, что оптическая активность природных соединений имеет глубокий смысл. Стереохимические особенности строения оказывают большое влияние на биологическую активность органических соединений. Не случайно, что все вещества, входящие в состав клеток и участвующие в основных процессах жизнедеятельности (белки, нуклеиновые кислоты, липиды, полисахариды и т. д.) являются оптически активными. Поэтому целью, преследуемой при расщеплении рацемата, часто является получение антипода с конфигурацией, соответствующей природной. Основной задачей химика становится создание и сохранение в синтезируемых им веществах структуры и конфигурации природных соединений.

Второй особенностью современных работ является усовершенствование и модификация классических методов расщепления и, что самое важное, вторжение в эту область современных физико-химических методов: газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ), бумажной хроматографии (БХ), адсорбционной и ионообменной хроматографии и т. д., позволив-

ших разработать принципиально новые методы расщепления рацематов. Важное значение имеют попытки теоретических обобщений процессов расщепления, так как эти процессы более, чем какие-либо другие в органической химии, все еще носят эмпирический характер. Создание теории расщепления позволит как предсказывать возможность расщепления рацемата тем или иным процессом, так и выбирать наилучший метод.

В настоящем обзоре наряду с основополагающими классическими работами освещены современные направления в области расщепления рацемических спиртов, основанные на последних достижениях органической химии. Методы расщепления разделены на две основные группы: 1) расщепление при помощи образования и разделения диастереоизомерных соединений (диастереомеров) и 2) расщепление без образования или выделения диастереомеров.

## II. РАСЩЕПЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ СПИРТОВ ПРИ ПОМОЩИ ОБРАЗОВАНИЯ И РАЗДЕЛЕНИЯ ДИАСТЕРЕОМЕРОВ

Весь процесс расщепления можно свести к трем последовательным операциям (так называемый «2-й способ Пастера»): 1) образование пары диастереомеров, 2) разделение этой пары с использованием различия в свойствах диастереомеров и 3) разрушение индивидуальных диастереомеров с выделением оптически чистых антиподов. Для первой операции необходимо, чтобы реакция рацемического спирта с асимметричным агентом протекала с достаточно большим выходом. Возможности второй операции за последнее время значительно расширились, когда наряду с кристаллизацией стали применять эффективные физико-химические методы. Третья стадия должна быть количественной и проходить в мягких условиях, исключающих возможность рацемизации. Ниже будут рассмотрены два основных варианта расщепления через диастереомерные соединения.

### 1. Введение в молекулу рацемического спирта функциональной группы, способной образовывать диастереомерные соли с оптически активными основаниями

Исторически это один из первых и наиболее распространенных методов. Солеобразование удобно тем, что получающиеся диастереомерные кристаллические соли удается разделить фракционной кристаллизацией. Первое указание на теоретическую возможность широкого использования подобного расщепления содержится еще в работе Эрленмейера<sup>6</sup>. Основной идеей этого метода является введение в молекулу спирта так называемого «соединительного звена», содержащего функциональную группу (карбоксылную), способную давать соль с оптически активным основанием, например:



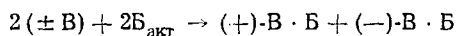
где  $R-OH$  — рацемический спирт;  $HOOCR_1COOH$  — «соединительное звено»;  $R^*$  — оптически активное основание.

Как видно, «соединительным звеном» в данном случае является двухосновная кислота. Чаще других была использована фталевая кислота. Одной из первых появилась работа Пикара и Кеньона<sup>7</sup>. В дальнейшем эта кислота была применена во многих случаях для расщепления различных рацемических спиртов<sup>8-10</sup>. Нет необходимости перечислять все расщепления, выполненные через кислые фталаты, следует остановиться

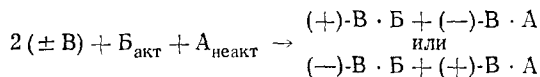
лишь на некоторых из них. Классический метод Пикара и Кеньона (кислый фталат → бруциновая соль) был применен для расщепления ряда диолов, например 3-(2-метилфенокси)-пропандиола-1,2<sup>11</sup> и бутандиола-2,3<sup>12</sup> и ацетиленовых спиртов, например 3-метилпентин-1-ола-3<sup>13</sup> и 3,5-диметилгексин-1-ола-3<sup>14</sup>, причем в последнем случае встретились трудности при фракционной кристаллизации бруциновых солей ввиду возможной адсорбции более растворимой соли на кристаллах менее растворимой. Недавно этим же методом были расщеплены октанол-2 (кристаллизация солей с фенилэтиламином, использованным впервые вместо обычно применявшегося бруцина)<sup>15</sup> и бутанол-2 (соли с бруцином)<sup>16</sup>. Оказалось возможным также осуществить оптическое расщепление стероидов, содержащих гидроксильную группу, через цинхониновые соли кислых фталатов<sup>17</sup>.

Интересная модификация рассматриваемого метода предложена в 1969 г.<sup>18</sup> Она заключается в одновременном применении процессов Попа и Пичи<sup>19</sup> и Кантора и Хаузера<sup>20</sup>. Поп и Пичи<sup>19</sup> показали, что разделение, которое зависит от относительно небольшого различия в растворимости диастереомерных солей, может быть более эффективным при участии в расщеплении оптически неактивного реагента (А), конкурирующего с оптически активным расщепляющим агентом (Б) в реакции с рацемическим веществом ( $\pm B$ ). В удачных случаях неактивный реагент взаимодействует полностью с одним энантиомером, в то время как оптически активный агент — с другим.

(1) Классическое расщепление:



(2) Процесс Попа и Пичи:



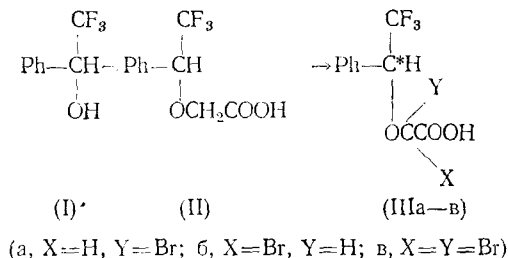
В случае (1) из-за небольшого различия в растворимости диастереомеров разделение их требует многократных перекристаллизаций. В процессе (2), где продукты не являются диастереомерами, при удачном выборе А разделение должно протекать легче и с меньшим числом перекристаллизаций. Авторы применили процесс Попа и Пичи к классическому варианту<sup>7</sup> для расщепления различных вторичных спиртов, применяя в качестве А триэтиламин, Б — бруцин, а  $\pm B$  — кислые фталаты вторичных спиртов. Оптическая чистота выделенных спиртов даже без дополнительных перекристаллизаций была высокой. Осуществлено расщепление бутанола-2, октанола-2 и 1-фенилэтанола. Дополнительное преимущество указанной модификации заключается в снижении расхода обычно дорогостоящих асимметрических реагентов (Б). В 1953 г. Кантор и Хаузер<sup>20</sup> модифицировали случай (1) при расщеплении кислых фталатов бутанола-2, используя недостаточное количество растворителя для реагентов. При продолжительном кипячении происходит эффективная перекристаллизация образовавшихся солей перед их выделением, приводя в одну стадию к более высоким оптическим выходам, чем обычно (82%-ная оптическая чистота в случае бутанола-2). Одновременное использование процесса Попа и Пичи и модификации Кантора и Хаузера приводит к вторичным спиртам большей оптической чистоты, чем в случае процессов (1) и (2)<sup>18</sup>, хотя и ценой уменьшения выхода.

В 1951 г. Цейсс показал<sup>21</sup>, что методом Пикара и Кеньона могут быть расщеплены третичные спирты, например, метилэтилфенилкарбинол (че-

рез кислый фталат с последующим образованием соли с бруцином). Позднее Кенyon с сотр. провел аналогичное расщепление 2-(нафтил-1)-бутанола-2<sup>22</sup>, 2-фенилбутанола-2<sup>23</sup>, и 2-метил-3-фенилпропандиола-1,2<sup>24</sup>. Правда, в последнем случае расщепление через кислый фталат оказалось безуспешным, так как ни он, ни его соли с различными алкалоидами не были кристаллическими. Расщепление было осуществлено путем взаимодействия с 3-нитрофталевой кислотой с последующим образованием соли со стрихнином. Диастереомерные соли были разделены кристаллизацией, разрушены при помощи аммиака. Последующая обработка 3-нитрофталата щелочью привела к оптически активному 2-метил-3-фенилпропандиолу-1,2<sup>24</sup>. 3-Нитрофталевою кислоту применяли еще в ряде случаев, например<sup>25</sup>.

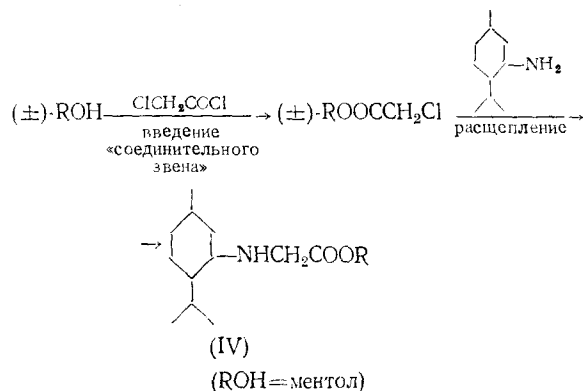
В качестве «соединительного звена» при расщеплении спиртов нашла применение также янтарная кислота<sup>26</sup>. Через образование солей кислых эфиров янтарной кислоты и (+)-(α)-(нафтил-1)этиламина расщеплен циклопентен-2-ол-1<sup>27</sup>. Ряд расщеплений проведен с использованием фталаминовой<sup>28</sup> и серной<sup>29</sup> кислот. Сульфаты могут быть удобными для расщепления некоторых гликолей, но, как правило, кислые алкилсульфаты нестойки и их трудно получать.

Следует отметить, что рассматриваемый метод не всегда приводит к желаемым результатам. Так, попытка разделить кислый фталат 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанола (I) через диастереомерные соли с оптически активными основаниями<sup>30</sup> была неудачной, так как сложный эфир этого спирта оказался легко гидролизующимся даже при обработке бруцином. Это объясняется кислым характером спиртового гидроксила. В 1968 г. осуществлено<sup>31</sup> с незначительным выходом расщепление вещества (I) фракционной кристаллизацией его сложных эфиров с ацетоксиандростен-5-карбоновой-17β кислотой, методом, который подробно рассмотрен в следующем разделе. Повышенный интерес к 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанолу вызван тем, что в ряде случаев оптически чистый энантиомер его является удобным растворителем для ЯМР-спектроскопических исследований. Поэтому недавно Пиркль, Бир и Бурлингем<sup>32</sup> осуществили новое оригинальное расщепление соединения (I), применив в качестве «соединительного звена» одноосновную (замещенную уксусную) кислоту.



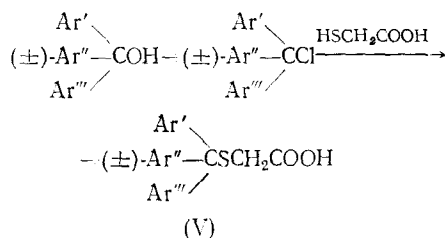
Взаимодействие спирта (I) с этиловым эфиром бромуксусной кислоты привело к 2-трифторфенилэтоксуксусной кислоте (II), расщепленной затем через соли с амфетамином [PhCH<sub>2</sub>CH(Me)NH<sub>2</sub>]. Регенерированием кислоты (II) из диастереомерных солей и обработкой их бромсукцинимидом получили α-бромэфиры (III, а—в), легко гидролизующиеся до оптически активного спирта (I). Введение брома необходимо для облегчения последующего гидролиза. Аналогично расщепили и 2,2,2-трифтор-(нафтил-1)этанол<sup>32</sup>. Эта методика может быть использована для расщепления других кислых и им подобных спиртов, когда классический процесс не приводит к желаемым результатам.

Образование сложного эфира с хлоруксусной кислотой использовано для расщепления ментола<sup>33</sup>. Асимметрическим агентом фактически являлся (—)-ментилглицин, образующийся по реакции



Полученные диастереомерные эфиры (IV) разделены кристаллизацией. В работе<sup>34</sup> для введения в молекулу спирта функциональной карбоксильной группы использовано присоединение акриловой кислоты. Взаимодействие  $(\pm)$ -1-трифторметилэтанола с акриловой кислотой привело к аддукту —  $(\pm)$ - $\beta$ -(1-трифторметилэтокси)пропионовой кислоте, расщепленный через диастереомерные соли со стрихнином. Регенерированный из разделенного аддукта спирт был оптически активным.

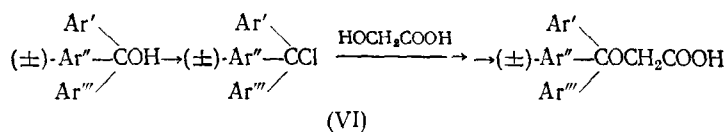
Большую трудность представляет расщепление тритильных спиртов. Лишь в 1933 г. Уаллис и Адамс<sup>35</sup> сообщили о расщеплении фенилбифенилил- $\alpha$ -нафтилкарбинола и 12-фенил-12-бензоксантинола, тритильного спирта, в котором две арильные группы связаны с образованием гетероциклического кольца, через диастереомерные соли замещенной тиогликолевой кислоты и алкалоидов:



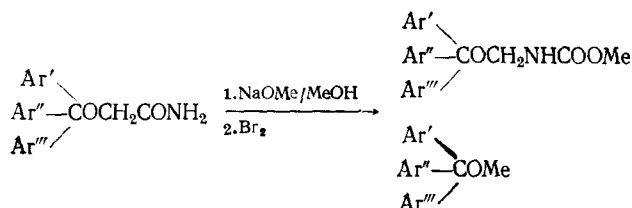
Кислота (V) была расщеплена через соли с брушном. Обработка расщепленных кислот нитратом серебра в водном ацетоне приводила к оптически активному спирту. Позднее этот метод был признан неудовлетворительным<sup>2</sup>, однако Мурр<sup>36</sup> показал, что оптический выход составляет 60% и может быть увеличен.

Трудность расщепления тритильных спиртов заключается в лабильности тритильной сложноэфирной связи, образующейся при введении карбоксильной группы через сложные эфиры двухосновных кислот. Хотя имеется сообщение<sup>37</sup> о расщеплении фенол-*p*-толил- $\alpha$ -нафтилкарбинола классическим методом Пикара и Кеньона<sup>7</sup>, эта работа впоследствии не воспроизведена<sup>38, 39</sup>. В связи с этим возникла идея о введении карбоксильной группы в молекулу тритильного спирта через простую

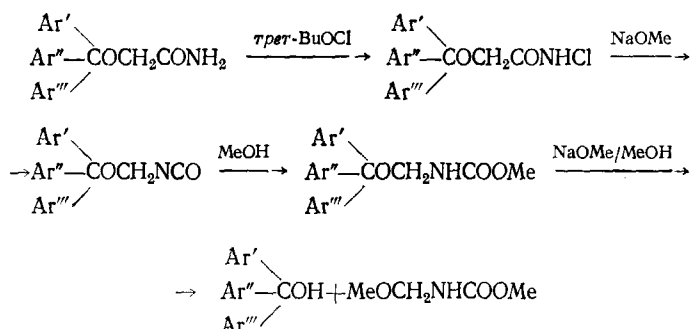
эфирную связь<sup>36, 38</sup>. Было использовано образование простого эфира с гликолевой кислотой:



Кислота (VI) была расщеплена через соли с бруцином для [(−)-формы] и цинхонидином [для (+)-формы]. Попытка регенерации оптически активного спирта из кислот (VI) путем образования амида с последующей гофмановской перегруппировкой не привела к цели из-за разрыва простой эфирной связи:

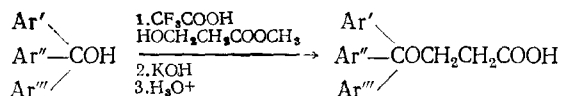


Выход метилового эфира тритильного карбинола составлял 85%. Регенерация была осуществлена через хлорамид по следующей схеме:



Таким образом был расщеплен фенилбифенилил- $\alpha$ -нафтилкарбинол<sup>38</sup>, но попытки расщепить фенил-*p*-хлорфенилбифенилилкарбинол были безуспешны.

В 1969 г. для расщепления фенил- $\alpha$ -нафтил-*p*-толилкарбинола использованы производные гидракриловой кислоты<sup>39</sup>:



(+)- $\beta$ -(Фенил- $\alpha$ -нафтил-*p*-толилметокси)пропионовая кислота расщеплена через диастереомерные соли с бруцином. Регенерирование спирта из метиловых эфиров расщепленных кислот осуществлялось обратной реакцией Михаэля.

В заключение следует отметить работу<sup>40</sup>, которая может оказаться полезной при выделении кислого эфира спирта с двухосновной кислотой из разделенных диастереомерных солей. Авторы предлагают использо-

вать для этой цели хроматографию на ионообменных смолах, что позволяет выделять кислый эфир с почти количественным выходом.

Подводя итоги по рассмотренному методу расщепления спиртов (с использованием «соединительного звена»), следует отметить, что он позволил получить большое количество оптически активных спиртов. Широкий набор двухосновных кислот и оптически активных оснований (из которых наиболее часто применяются алкалонды) позволяет широко варьировать их сочетания в случае неудачи. Тем не менее исследователь не имеет полной гарантии того, что различие в растворимости диастереомерных солей и их химическая стойкость будут достаточны для успешного расщепления. Серьезным недостатком этого метода является выделение в чистом виде и достаточно большом количестве лишь одного из антиподов (из менее растворимой соли), в то время как другой выделяется в незначительном количестве и с недостаточным оптическим выходом. Ввиду солеобразного характера диастереомеров кристаллизация является, пожалуй, единственным процессом, пригодным для их разделения. Этот недостаток не присущ следующей модификации расщепления через диастереомерные соединения.

## 2. Непосредственное взаимодействие рацемического спирта с оптически активным расщепляющим реагентом с образованием диастереомерных производных

Этот метод имеет то преимущество, что исключается стадия введения «соединительного звена» и диастереомерные продукты получают непосредственным взаимодействием с тем или иным асимметрическим реагентом. Однако до последнего времени этот метод не получил столь широкого распространения как предыдущий, так как получаемые диастереомерные соединения (чаще всего сложные эфиры с оптически активной кислотой) обычно с трудом поддаются кристаллизации. Тем не менее применение современных физико-химических методов, а также использование новых асимметрических реагентов для расщепления (таких, как производные углеводов) значительно расширяют перспективы этого метода.

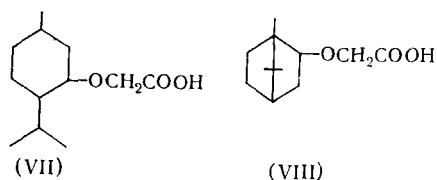
### а. Образование диастереомерных сложных эфиров с оптически активными кислотами

В подобных классических расщеплениях были использованы многие оптически активные кислоты.

*Миндальные кислоты*<sup>41</sup>. Этот дефицитный реагент, применявшийся, в частности, для расщепления (+)-ментола, полностью рацемизуется при щелочном гидролизе диастереомеров, что является серьезным недостатком. Примером расщепления при помощи миндальной кислоты может служить расщепление эритро-1-(4-оксифенил)-2-(1-метил-2-феноксиптиламино)пропанола-1<sup>42</sup>. Синтомицин разделен через сложные эфиры с D-(—)-ацетилминдальной кислотой, в результате чего был получен левомицетин<sup>43</sup>.

*Камфарная кислота*. Большинство диастереомерных эфиров камфарной кислоты не удалось разделить кристаллизацией, вследствие чего расщепление при помощи этого агента является, обычно, частичным<sup>44</sup>. Применялись также камфарсульфокислоты<sup>45</sup>.

Перспективным для расщепления фенолов, гликолей и спиртов с высоким молекулярным весом является использование в качестве асимметрического агента ментоксиуксусной (VII) и борнилуксусной (VIII) кислот:



Этот вариант примыкает к предыдущему методу, так как фактически для расщепления используется оптически активный спирт, а остаток уксусной кислоты является «соединительным звеном». Реагенты (VII) и (VIII) легко получают из хлоруксусной кислоты и натриевых производных соответствующих спиртов. Получающиеся сложные эфиры с рацемическим спиртом имеют достаточно большую величину удельного вращения и хорошо кристаллизуются. Гидролиз разделенных эфиров приводит к оптически активному спирту, а асимметрический агент регенерируется. Таким образом был расщеплен *транс*-циклогександиол-1,2<sup>46</sup>. Применяв хлорангидрид (VII), Тауб и др.<sup>47</sup> расщепили 4-0-метильный эфир макролида зеараленона и получили продукт с природной конфигурацией.

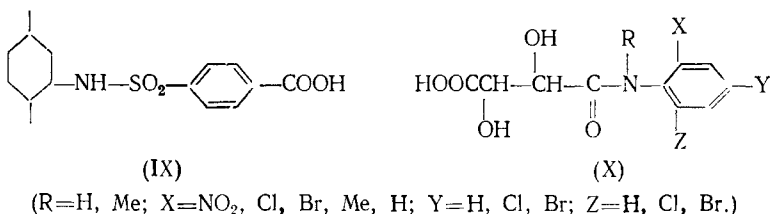
За последнее время набор кислот, пригодных для расщепления спиртов через диастереомерные сложные эфиры, значительно расширился. Так, при взаимодействии солянокислой или сернокислой соли (+)-*трео*-1-(*p*-нитрофенил)-2-аминопропандиола-1,3 с дибензоил-*D*-винной кислотой образуется кристаллический средний эфир лишь с *D*-изомером, что позволило легко добиться разделения на антиподы<sup>48</sup>. При помощи дибензоил-*L*-винной кислоты был расщеплен ( $\pm$ )-2-диметиламиноциклогексанол<sup>49</sup>. 3 $\beta$ -ацетоксиандростен-5-карбоновая-17 $\beta$  кислота использовалась в упомянутом выше расщеплении<sup>31</sup> трифторметилфенилкарбинолов. В свою очередь некоторые рацемические стероиды (3-метильный эфир эстрадиола и 19-нортестостерон) были расщеплены через сложные эфиры с монометильным эфиром диацетил-*D*-винной кислоты<sup>50</sup>.

В ряде случаев при расщеплении спиртов были использованы аминокислоты. Галперн и Вестли<sup>51</sup> предложили метод химического разделения рацемических вторичных спиртов на антиподы, заключающийся в этерификации спирта *L*-аминокислотами в присутствии *p*-толуолсульфокислоты с последующим разделением получающихся сульфонатов сложных эфиров фракционной кристаллизацией с выделением оптически чистого (98—100%) (+)-изомера спирта. Из *L*-аминокислот были использованы валин и аланин, при помощи которых удалось расщепить бутанол-2, 2-метилциклогексанол, ментол и другие спирты. В 1967 г. Джермин<sup>52</sup> распространил метод Галперна—Вестли на первичные спирты, получив энантиомеры 2-метилпентанола-1 кристаллизацией тозилатов их сложных эфиров с *D*- и *L*-валином, причем применение аланина, тирозина и лейцина оказалось безуспешным. По-видимому, удачный выбор аминокислоты даст возможность расщеплять и другие рацемические спирты методом Галперна—Вестли, в связи с чем его можно считать достаточно общим.

В качестве нового удобного асимметрического реагента для расщепления ментола предложена<sup>53</sup> камфоловая кислота (1,2,2,3-тетраметилциклопентанкарбоновая кислота), так как кристаллическим оказался



лишь один из диастереомерных эфиров [(—)-ментилловый эфир (+)-камфоловой кислоты], в то время как другой был жидким веществом. Этот метод неприменим для расщепления нео- и изо-форм ментола, так как оба диастереомерных эфира не были кристаллическими. Реагентом для расщепления спиртов может быть и (—)-ментил-*p*-сульфамилбензойная кислота (IX), предложенная Эверардом и Миллсом<sup>54</sup>, а также замещенные тартраниловые кислоты (X), предложенные недавно<sup>55</sup> для расщепления рацемических оснований, так как сама тартраниловая кислота применялась для расщепления спиртов<sup>56</sup>:



До сих пор рассматривались работы, в которых разделение диастереомерных сложных эфиров рацемического спирта и оптически деятельной кислоты достигалось процессами кристаллизации. Как уже отмечалось выше, развитие физико-химических методов позволило осуществить разделение многих диастереомеров, в том числе и не являющихся кристаллическими. Это произошло, главным образом, благодаря успехам в области адсорбционной и ионообменной хроматографии, ГЖХ и БХ. Небольшого различия в физических свойствах диастереомерных сложных эфиров оказалось достаточно, чтобы добиться разделения малых количеств веществ как для препаративных, так и для аналитических целей. Как правило, применение физико-химических методов позволяет получить оба антипода с высокой степенью оптической чистоты.

Так, оптически активные вторичные спирты могут быть выделены с ~100%-ной оптической чистотой хроматографией их сложных эфиров с оптически активными кислотами на оптически неактивном ионообменнике. Был расщеплен (±)-бутанол-2 через сложный эфир с (—)-миндальной кислотой хроматографией на Дауэкс 50W-X2<sup>57</sup>. Еще более легко удалось разделить аналогичной хроматографией лактат 3-метилбутанола-2, причем из 26 ммоль смеси диастереомерных сложных эфиров получено 1,2 ммоль оптически чистого (+)-3-метилбутанола-2<sup>58</sup>. Разделение сложных эфиров (±)-2-метилбутанола-1 с миндальной кислотой не было достигнуто ни ионообменной хроматографией<sup>58</sup>, ни при помощи ГЖХ<sup>59</sup>; авторы делают предположение, что для успешного хроматографического разделения сложных эфиров необходимо, чтобы гидроксильная группа была связана с асимметрическим углеродным атомом.

ГЖХ-разделение диастереомерных сложных эфиров до последнего времени применяли главным образом для аналитических целей (проверка оптической чистоты образца, установление абсолютной конфигурации т. д.)<sup>60</sup>. Определение оптической чистоты асимметричных спиртов при помощи ГЖХ проведено в 1963 г.<sup>61</sup> Впоследствии для этой цели использовали образование *R*-(—)-ментилоксихарбонилпроизводных асимметричных спиртов (в частности- $\alpha$ -фенилалкилкарбинолов)<sup>62</sup>. Гил-Ав с сотр. показали<sup>60</sup>, что ряд ГЖХ-расщеплений возможны и в препаративном масштабе. Они разделили<sup>63</sup> эфиры *n*-алканолов-2, содержащих от 4 до 19 атомов углерода, с оксипропионовой кислотой при помощи ГЖХ на колонках, содержащих сквален, полипропиленгликоль и другие фазы. *DL*-(или *LD*)-производные имели большее время удерживания, чем

*LL*-(или *DD*)-производные. Для препаративного разделения энантиомеров рацемических спиртов особенно удобны эфиры угольной кислоты типа *ROCOOR'* (разделенные при помощи ГЖХ)<sup>64</sup> ввиду легкости их синтеза и последующего гидролиза. В работе<sup>65</sup> изучены те структурные особенности диастереомерных эфиров, которые способствуют разделению их при помощи ГЖХ. Такие попытки теоретических обобщений накопленного фактического материала особенно ценны тем, что позволяют обоснованно выбирать тот или иной расщепляющий агент для рацемической смеси, предсказывать необходимые условия хроматографии (такие как температура, растворитель и т. д.), понять причину различия диастереомеров по физико-химическим свойствам. Авторы вывели ряд закономерностей: 1) чем более конформационно неподвижны группы, связанные с обоими асимметрическими центрами, тем лучше проходит разделение; 2) ввиду небольших различий в свободной энергии, незначительные структурные изменения в диастереомерных сложных эфирах могут значительно улучшать разделение; 3) при изучении механизма разделения сложных эфиров при помощи ГЖХ должны быть приняты во внимание как стерические, так и электронные факторы.

Из других модификаций, относящихся к этому методу можно отметить возможность разделения диастереомерных эфиров низших спиртов и оптически активных кислот перегонкой на достаточно эффективной ректификационной колонке, используя незначительные различия в упругости пара диастереомеров. Это продемонстрировано на примере расщепления бутанола-2 через сложные эфиры с *L*-молочной, *L*-2-ацетоксипропионовой и *D*-2-пропилоксипропионовой кислотами, разделенные перегонкой<sup>66</sup>.

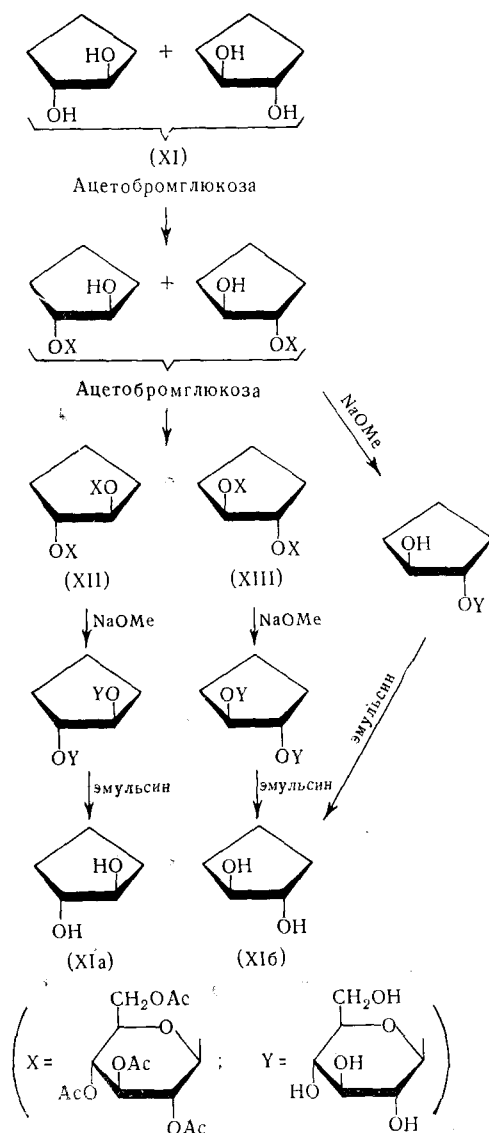
### б. Образование диастереомерных уретанов

Метод, заключающийся в образовании и разделении диастереомерных уретанов, получающихся при действии на рацемический спирт *L*-ментилизоцианата, является одним из первых<sup>67</sup>. Однако малая доступность асимметрического реагента, трудность гидролиза уретанов, а также превращение *L*-ментилизоцианата в амин в результате гидролиза значительно снижают ценность данного метода<sup>68</sup>. Диастереомерные *N*-(1-фенилэтил)уретаны некоторых вторичных спиртов, получаемые реакцией алифатического спирта с небольшим избытком (+)- или (—)-1-фенилэтилзоцианата, могут быть разделены при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле *G*<sup>69</sup>. Исследованы следующие спирты: октен-1-ол-3, октанол-2, гептанол-2, октанол-3 и пентанол-3. Показано, что (++)- и (—)—диастереомеры имеют больший *R<sub>f</sub>*, чем (+—)- или (—+)-диастереомеры, что позволяет установить абсолютную конфигурацию спирта, имеющегося в микроколичествах, или проверить его оптическую чистоту.

### в. Расщепление через диастереомерные производные углеводов

В литературе описано лишь несколько случаев применения производных углеводов в качестве асимметрических агентов для расщепления рацемических спиртов. Возможно, это объясняется тем, что применявшиеся гликозиды получаются с недостаточно большим выходом, а выделение оптически активного спирта из разделенных гликозидов требует жестких условий или применения ферментных систем. Нейбергу с сотр.<sup>70</sup>

впервые удалось расщепить амиловый спирт, ментол и борнеол через соответствующие *D*-гликозиды. В дальнейшем Гельферих и Хилтман<sup>71</sup> аналогично провели расщепление *транс*-циклопентандиола-1,2 (XI):

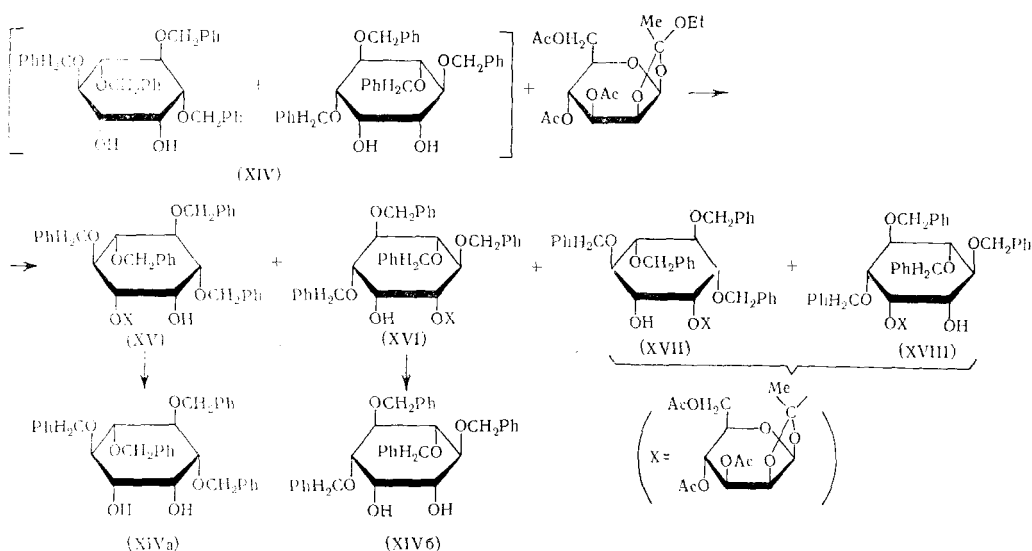


Диглюкозиды (XII) и (XIII) удалось разделить кристаллизацией, и после омыления ацетатных групп и разрушения гликозидной связи при помощи эмульсина были получены энантимеры (XIa,  $[\alpha]_D - 33,8^\circ$  и XIb,  $[\alpha]_D + 33,8^\circ$ ). Омыление моноглюкозида привело к продукту, обработка которого эмульсином дала правовращающий энантиомер (XIb). Интересна оптическая избирательность гидролиза смеси диастереомерных  $\beta$ -*D*-гликозидов ментола, вследствие которой ментол, выделенный в результате неполного гидролиза, обладал оптической активностью<sup>72</sup>.

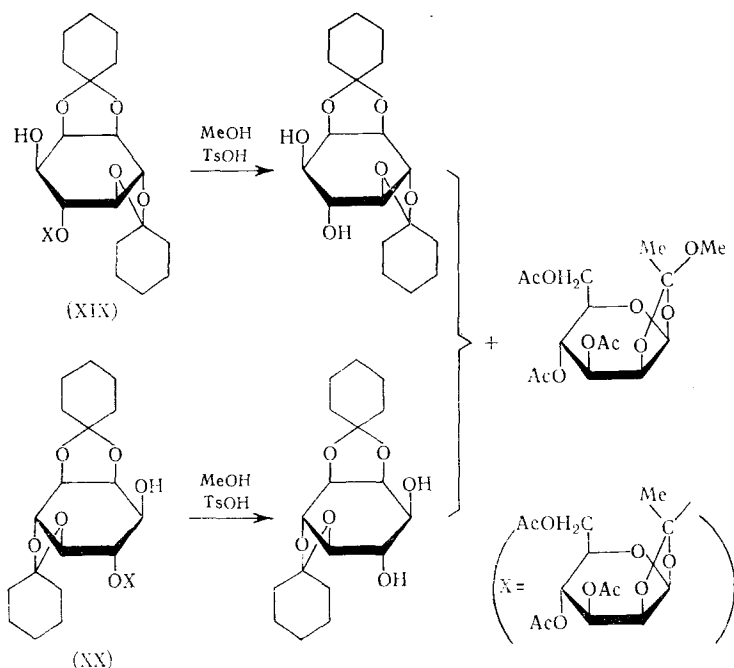
Расщепление спиртов через диастереомерные гликозиды не нашло широкого применения ввиду многочисленных трудностей, встречающихся

на этом пути. Так, Энжиал<sup>73</sup> синтезировал диастереомерные маннозил-миоинозиты с выходом  $\sim 4\%$ . Хотя диастереомеры легко разделялись фракционной кристаллизацией, но использовать их в качестве исходных веществ для получения оптически активных асимметрично замещенных миоинозитов не представляется возможным из-за малых количеств.

Тем не менее использование других производных моносахаридов и спиртов и различных способов разделения диастереомеров может значительно расширить возможности рассматриваемого метода. Это продемонстрировано на примере расщепления асимметрично замещенных миоинозитов, привлекающих внимание в связи с их ролью в биохимических процессах. Попытки расщепления этих соединений классическими методами были безуспешны<sup>74</sup>. Недавно предложен метод расщепления рацемических миоинозитов<sup>75</sup>, основанный на взаимодействии рацемата с ортоацетатами *D*-маннозы и низших спиртов в условиях реакции перегтерификации с последующим разделением полученных диастереомерных ортоэфиров *D*-маннозы и производных миоинозита хроматографией или кристаллизацией и выделением энантимеров из разделенных ортоэфиров. Таким образом, был расщеплен, например, 1,4,5,6-тетра-*O*-бензилмиоинозит (XIV)<sup>76</sup>.



Диастереомерные ортоэфиры (XV), (XVI) и смесь (XVII, XVIII) разделены кристаллизацией и препаративной ТСХ. Выделение антиподов (XIVa) и (XIVb) достигалось мягким кислотным гидролизом разделенных ортоэфиров (XV) и (XVI). Так же проводили расщепление 1,2,4,5,6-пента-*O*-бензилмиоинозита<sup>77</sup> и 1,2:5,6-ди-*O*-циклогексидено-миоинозита<sup>78</sup>, причем в последнем случае выделение антиподов из разделенных диастереомерных ортоэфиров (XIX) и (XX) достигалось с хорошим выходом реакцией «обратной» перегтерификации с метиловым спиртом, так как кислотный гидролиз был неприменим из-за лабильности *транс*-циклогексиденовой группы:

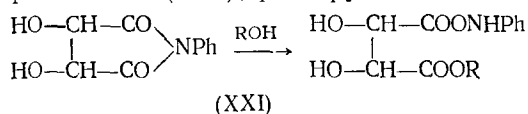


На наш взгляд, указанный метод может оказаться пригодным для расщепления других рацемических соединений, в частности стерически фиксированных циклических спиртов, при помощи удачно выбранного ортоэфира моносахарида.

Следует упомянуть также работу<sup>79</sup>, в которой показано, что конфигурация углеводов может быть установлена посредством их диастереомерных производных со спиртами. Это относится к тем углеводам, которые легко и количественно окисляются в альдоновые кислоты, этерификация которых рацемическими спиртами (бутанол-2, 3-метилбутанол-2, 3,3-диметилбутанол-2) приводит к летучим диастереомерам, разделяемым при помощи ГЖХ. Идентификацию пиков проводили при сравнении с образцом, полученным в результате этерификации оптически активным спиртом. Во всех случаях (ликоновая, рибоновая, ксилоновая, арабионовая, глицериновая и другие кислоты) разделение было лучшим со стерически затрудненными спиртами, что согласуется с закономерностями, установленными Каргером с сотр.<sup>64</sup>

#### г. Другие асимметрические реагенты

Из других реагентов, предложенных для непосредственного образования диастереомерных производных с рацемическими спиртами, следует назвать *D*-тартафенилимид (XXI), реагирующий со спиртами по схеме<sup>56</sup>.



Если в молекуле спирта имеется другая функциональная группа, то она также может быть использована для непосредственного образования диастереомерных продуктов. Так, расщепление некоторых карбинолов типа  $\text{RR}'\text{R}''\text{COH}$ , где  $\text{R}$ =фенил,  $\text{R}'$ =2(или 4)-пиридил, а  $\text{R}''$ =*n*-октил, было осуществлено через соли с *D*-камфарсульфоновой или винной кис-

лотами<sup>80</sup>. Природный *D*-(+)-эритро-дигидросфингозин был получен расщеплением рацемического аминодиола через соли с *L*-глутаминовой кислотой<sup>81</sup>, а 3-О-бензоилсфингозин разделен на антиподы при помощи *D*- и *L*-винных кислот<sup>82</sup>.

### III. РАСЩЕПЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ СПИРТОВ БЕЗ ОБРАЗОВАНИЯ ИЛИ ВЫДЕЛЕНИЯ ДИАСТЕРЕОМЕРОВ

Эта обширная группа методов расщепления рацемических спиртов, в которую наряду с классическими способами Пастера входят и современные методы, получившие развитие в последнее время, связана с непосредственным расщеплением рацематов без образования или выделения диастереомерных продуктов. Если диастереомеры и образуются, то они обычно весьма нестойки и не могут быть выделены. Преимуществом подобных методов является отсутствие необходимости выделения диастереомеров, что в ряде случаев (как, например, адсорбционное расщепление) позволяет производить расщепление непрерывным процессом.

#### 1. Расщепление рацемических спиртов кристаллизацией оптических антиподов

Так называемый «1-ый способ Пастера»<sup>83</sup> основан на зеркальном различии кристаллов энантиомеров, которые вследствие этого могут быть разделены механическим путем. Этот метод кропотлив и малопроизводителен и не нашел серьезного практического применения. Очень часто попытки расщепления оказываются безуспешными: например Ле-Белю<sup>84</sup> не удалось разделить кристаллы бариевой соли кислого сульфата бутанола-2; попытка разделить отбором кристаллов ( $\pm$ )-эритрит<sup>85</sup> также оказалась неудачной. Хотя имеется указание на то, что ( $\pm$ )-цис- $\beta$ -декалол по свойствам своих кристаллов может быть расщеплен по 1-ому способу Пастера<sup>86</sup>, однако в литературе нет сообщения о действительном расщеплении этого вещества. Из удачных примеров можно привести разделение на антиподы изогидробензоина<sup>87</sup>.

Более интересным случаем является расщепление рацематов путем селективной кристаллизации. Она достигается чаще всего внесением в пересыщенный раствор рацемата затравки одного из антиподов. Работы по такому расщеплению берут свое начало со времени появления в 1866 г. сообщения Гернеза<sup>88</sup>, однако до сих пор имеется немного попыток теоретических обобщений многочисленных фактических данных. В настоящее время известно лишь, что разделение возможно, если растворимость каждого из чистых энантиомеров меньше, чем рацемической модификации<sup>89</sup> и если рацемат представляет собой механическую смесь кристаллов антиподов, а не твердый раствор. Известно большое количество веществ, расщепленных кристаллизацией. Так, Шеломова, Гоферман и Мартынкина<sup>90</sup>, используя метод Веллюза<sup>91</sup>, разработали условия расщепления ( $\pm$ )-трео-1-*p*-нитрофенил-2-аминопропандиола-1,3, основанные на быстром охлаждении системы, состоящей из 86% рацемата в виде хлоргидрата, 14% свободного рацемического аминодиола и 10% (по весу от рацемата) *L*-(+)-формы. Изучение кривых растворимости рацемата и антиподов указанного диола показало, что если в системе имеется избыток одного из антиподов, то начинается кристаллизация этого избыточного антипода. В обширном обзоре Секора<sup>92</sup> приведены многочисленные случаи селективной кристаллизации, обсуждены теоретические возможности и ограничения этого метода и рассмотрены фазовые диаграммы для систем, содержащих оптические изомеры.

В работе Поуэлла<sup>93</sup> отмечено, что рацемическое вещество может образовывать кристаллические молекулярные соединения с каким-либо оптически неактивным веществом. В результате преодолеваются силы Ван-дер-Ваальса, удерживающие энантимеры в кристаллическом рацемате, и вместо *dl* из раствора кристаллизуются *Md* и *MI*, где *M* — оптически неактивное вещество. Большинство из этих молекулярных соединений спонтанно расщепляется. Преимущества подобных расщеплений очевидны: отсутствие каких-либо химических реакций, отсутствие необходимости введения дополнительных функциональных групп в молекулу рацемического спирта, возможность разделения на антиподы небольших количеств веществ и т. д. Автор<sup>93</sup> предполагает, что аналогичные процессы могли привести к появлению первоначальной асимметрии в природе. В качестве примера «спонтанного» расщепления спиртов можно привести работу<sup>36</sup> по расщеплению фенилбифенилил-1-(8-метилнафтил)карбинола: при кристаллизации из эфира был выделен (+)-энантиомер, и из циклогексана — (—)-энантиомер.

## 2. Хроматографическое расщепление

К этой группе методов относятся расщепления хроматографией на природных асимметрических агентах (шерсть, полисахариды, кристаллы оптически активного кварца и других<sup>94</sup>), а также на синтетических асимметрических агентах. Примеры адсорбционного расщепления подробно рассматриваются в обзоре Клабуновского<sup>95</sup>. Закономерности расщепления рацемических веществ на колонках с крахмалом выведены в работе<sup>96</sup>. Применение в качестве адсорбента бруцина позволило расщепить кислый фталат ( $\pm$ )-октанола-2<sup>97</sup>. В последнее время много расщеплений проводят на синтетических оптически активных ионообменных смолах. Синтезировано большое количество таких ионообменников. Суда и Ода<sup>98</sup> готовили смолы из хлорметилированного сополимера стирола с дивинилбензолом и бруцина или хинина. В недавнем обзоре Суда<sup>99</sup> обсуждается синтез оптически активных ионообменных смол поликонденсацией различных оптически активных кислот или оснований и расщепление рацемических веществ на этих смолах. Поли {[*L*-(1-карбоксиметил)сульфамонил]стирол} и *D*-изомерный полимер использованы для частичного расщепления атролактиневой кислоты [Ph(OH)C(Me)COOH], миндальной кислоты и других веществ<sup>100</sup>. Несомненно, что упомянутые синтетические оптически активные ионообменные смолы могут быть использованы и для расщепления различных производных рацемических спиртов. Смеси рацемических терпеновых спиртов были расщеплены при помощи контакта с оптически активными полимерами в условиях реакции переэтерификации с последующим элюированием<sup>101</sup>. Так рацемический ментол в тетрагидрофуране (ТГФ) в присутствии каталитических количеств *p*-толуолсульфокислоты был введен в колонку с гранулами, полученными сополимеризацией (+)-вторбутилметакрилата и малеинового ангидрида (1:1) с 2—20% (по весу) дивинилбензола, и затем медленно элюирован ТГФ, содержащим спирт и *p*-толуолсульфокислоту, что привело к выделению оптических антиподов ментола.

В 1969 г. проведено расщепление при помощи жидких ионообменников<sup>102</sup>. Авторы синтезировали два жидких ионообменника: (—)-*N*-(1-нафтил)метил- $\alpha$ -метилбензиламин и (—)-*N*-(*n*-октадецил)- $\alpha$ -метилбензиламин и определили факторы разделения энантиомеров натриевых солей ( $\pm$ )-миндальной кислоты и *N*-ацетил-( $\pm$ )-аланина при периодическом распределении между водными растворами солей и растворами ионообменников в хлороформе. Первая соль была расщеплена противо-

точным распределением, причем оптически чистый продукт может быть выделен, даже если жидкий ионообменник не является оптически чистым. Хотя эта работа касается непосредственно лишь расщепления солей рацемических кислот, приведенные уравнения и принципы также применимы к разделению других рацемических веществ, в том числе и производных спиртов, хроматографией или противоточным распределением, в результате чего в одну операцию получают оба энантиомера в равных количествах.

Развитие метода ГЖХ открыло возможность прямого расщепления рацемических спиртов и других веществ при помощи ГЖХ на оптически активной стационарной фазе. Исследования в этой области стимулировались тем, что при ГЖХ исключается влияние растворителей (применяемых при адсорбционной хроматографии), которые могут оказывать нивелирующее влияние на разницу в адсорбционных свойствах антиподов. В работе<sup>103</sup> приведены экспериментальные условия, которые позволили расщепить при помощи ГЖХ  $\alpha$ -пипеколин, ацетилметилкарбинол и другие соединения, однако в дальнейшем эта работа не была воспроизведена<sup>104</sup>. Позднее Гил-Ав с сотр. сообщили о расщеплении рацематов посредством ГЖХ на оптически активной стационарной фазе с использованием капиллярных колонок с большим числом теоретических тарелок. Помимо аналитических целей расщепление рацематов при помощи ГЖХ может иметь и препаративное значение<sup>60</sup>. Исследованию расщепления бутанола-2, пентанола-2 и фенилэтанола при помощи ГЖХ на оптически активной кварцевой колонке посвящена работа<sup>105</sup>, в которой показано, что расщепление является неудовлетворительным.

Расщепление рацематов посредством ВХ рассматривается в обзоре Яновской<sup>106</sup>. Наиболее подробные обзоры, посвященные хроматографическому расщеплению рацематов опубликованы Рогожиным и Даванковым<sup>107</sup> и Бассом и Вермойленом<sup>108</sup>.

### 3. Расщепление при помощи оптически активных жидких веществ

Выше уже упоминалась работа по расщеплению рацематов с использованием жидких ионообменников<sup>104</sup>. Для расщепления рацемической смеси может быть использовано также различие в поверхностном натяжении антиподов на границе раздела с оптически активной жидкостью<sup>109</sup>. Если эмульгировать жидкий рацемат в оптически активной жидкости или в растворе оптически деятельного вещества, то антиподы будут осаждаться с различной скоростью.

Все же наиболее перспективными процессами при расщеплении посредством оптически активных жидкостей являются кристаллизация и экстракция. Хотя Вант-Гофф<sup>110</sup> еще в конце прошлого века высказал предположение о различной растворимости антиподов в оптически активных веществах, долгое время не удавалось добиться расщепления кристаллизацией из оптически активных растворителей. В последнее время в литературе стали появляться примеры подобных расщеплений. 2,3-Дибромбутандиол-1,4 и *бис*-(4-пиридил)-гликоль разделены на антиподы кристаллизацией из *D*-диизопропилтарtrate<sup>111</sup>; из 20 г рацемата после третьей перекристаллизации получено 167 мг (!) оптически деятельного вещества. Эти же вещества были частично расщеплены распределением их рацемических модификаций между водной средой и эфирами *D*-винной кислоты<sup>112</sup>. Делается предположение, что существует некоторый вид связи между рацематом и растворяющей средой, и что из-за различий в конфигурации один энантиомер геометрически более



предпочтителен для образования такой связи, чем другой. Если возможны водородные связи, то они являются наиболее вероятными<sup>113</sup>.

Если каждый из двух энантиомеров образует азеотроп с третьим оптически активным веществом, то диастереоазеотропы могут различаться в температурах кипения настолько, чтобы быть разделенными фракционной перегонкой<sup>114</sup>. Это предположение не подтвердилось при попытках расщепления октанола-2 с (+)-лимоненом как третьим компонентом в различных экспериментальных условиях. Тем не менее изучение диаграмм температур кипения систем оставляет надежду, что некоторые расщепления все же могут быть проведены перегонкой диастереоазеотропов.

#### 4. Другие методы расщепления

Иногда для расщепления рацемата используют его взаимодействие с оптически активным веществом, но в результате получаются не диастереомеры, а легко распадающиеся комплексы — молекулярные соединения. Применяя в качестве комплексообразователя дигитонин удалось расщепить рацемический  $\alpha$ -терпинеол, тетрагидро- $\beta$ -нафтол и *i*-карвоментол<sup>115</sup>. При помощи дезоксихолевой кислоты частично расщеплен 2-фенилбутанол-1<sup>116</sup>. Авторы предположили, что оптически избирательное действие липолитических ферментов может обуславливаться желчными кислотами.

В литературе приведены многочисленные примеры кинетического расщепления спиртов при помощи избирательного взаимодействия с оптически деятельным реагентом. Марквальд и Маккенези<sup>117</sup> провели частичную этерификацию ( $\pm$ )-октанола-2 *D*-винной кислотой, при этом непрореагировавшая часть спирта оказалась оптически активной. Здесь же следует упомянуть стереоселективные биохимические процессы, заключающиеся в избирательном действии различных микроорганизмов на один из антиподов (так называемый «3-й способ Пастера»<sup>118</sup>).

Методы, перечисленные в этом разделе, подробно разбираются в специальных обзорах и монографиях<sup>2-5</sup>.

\* \* \*

Хорошим примером классического расщепления, проведенного за последнее время, является получение энантиомеров 2-хлорфлуоренола-9<sup>119</sup>. Расщепление кислого фталата указанного спирта с помощью бруцина, стрихнина, хинидина и цихонидина в различных растворителях оказалось безуспешным; также неудачны были попытки расщепления с помощью эфедрина в бензоле, хлороформе и ацетоне. Частичное расщепление достигнуто через диастереомерные соли с эфедрином в спирте. Полученный кислый фталат кристаллизовали из хлороформа, причем рацемат был менее растворим (кубические кристаллы), а оптически активная форма выделялась затем в виде длинных игл. Выделение энантиомеров 2-хлорфлуоренола-9 из кислых фталатов проводили обработкой метилмагнийиодидом в эфире, поскольку гидролиз приводил к рацемизации. Андерс и Купер<sup>121</sup> выделили с помощью ГЖХ диастереомерные эфиры рацемических спиртов с 3 $\beta$ -ацетокси- $\Delta^5$ -этиновой кислотой, разделенные ранее<sup>120</sup> фракционной кристаллизацией. Таким образом были расщеплены фенилметилкарбинол, фенилэтилкарбинол, фенилциклогексилкарбинол, метил-*n*-гексилкарбинол и другие спирты. Препаративное разделение диастереомерных производных спиртов с помощью ГЖХ осуществлено еще рядом исследователей<sup>122,123</sup>. В работе<sup>123</sup>, например, для расщепления 3,3-диметилбутанола-2 получены сложные эфиры с *N*-трифторацетил-*L*-аланином, разделенные затем методом ГЖХ. В продолжение исследований<sup>79</sup> по расщеплению рацемических углеводородов Поллок и Джермани<sup>124</sup> разделили с помощью ГЖХ диастереомерные сложные эфиры галактоновой и глюконовой кислот с бутанолом-2, 3-метилбутанолом-2 и 3,3-диметилбутанолом-2. Дальнейшее развитие теоретических аспектов разделения диастереомеров методом ГЖХ представлено в работе<sup>125</sup>.

Недавно мы сообщили<sup>126</sup> о расщеплении 1, 2, 4, 5, 6-пента-О-ацетилмиоинозита через диастереомерные ортоацетаты *D*-маннозы и 1, 4, 5, 6-тетра-О-ацетилмиоинозита с последующим доацетилированием разделенных ортоацетатов и выделением энантиомеров пентаацетата миоинозита мягким кислотным гидролизом. Молотковский и Бергельсон<sup>127</sup> провели новое расщепление пентаацетата миоинозита кристаллизацией диастереомерных солей кислого оксалата пентаацетата миоинозита с хинидином или  $\alpha$ -фенетил-амином. Физико-химические константы энантиомеров, выделенных ими при обработке расщепленных кислых оксалатов тетраацетатом свинца в пиридине — диоксане в атмосфере аргона, были близки константам оптически активных пентаацетатов миоинозита, полученных нами ранее<sup>126</sup>.

Сведения о современных методах оптического расщепления спиртов содержатся в недавнем обзоре Бойля<sup>128</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. L. Pasteur, Ann. chim. phys., **24**, 442 (1848).
2. А. В. Ингерсолл, в сб. Органические реакции, т. 2, ИЛ, М., 1950, стр. 401.
3. А. П. Терентьев, В. М. Потапов, Усп. химии, **26**, 1152 (1957).
4. Э. Л. Илнэл, Стереохимия соединений углерода, «Мир», М., 1965, стр. 50.
5. А. П. Терентьев, В. М. Потапов, Основы стереохимии, «Химия», М.-Л., 1964, стр. 367.
6. E. Erlenmeyer, A. Arnold, Ann., **337**, 307 (1904).
7. R. H. Pickard, J. Kenyon, J. Chem. Soc., **105**, 1115 (1914).
8. P. A. Levene, A. Rothen, M. Kuna, J. Biol. Chem., **120**, 777 (1937).
9. G. H. Green, J. Kenyon, J. Chem. Soc., **1950**, 751.
10. H. L. Goering, J. P. Blanchard, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5405 (1954).
11. K. A. Thaker, S. H. Patel, J. Sci. Ind. Res., **20B**, 327 (1961).
12. K. A. Thaker, N. S. Dave, Там же, **20B**, 329 (1961).
13. J. R. Hickman, J. Kenyon, J. Chem. Soc., **1955**, 2051.
14. J. R. Hickman, J. Kenyon, Там же, **1957**, 4677.
15. В. М. Потапов, А. П. Терентьев, ЖОХ, **31**, 1003 (1961).
16. L. Norula, J. Kenyon, Current Sci., **32**, 111 (1963).
17. F. Reihl, Англ. пат. 1159649 (1969); C. A., **71**, 91768 (1969).
18. S. H. Wilen, R. Davidson, R. Spector, H. Steffanou, J. Chem. Soc. (D), **1969**, 603.
19. W. J. Pope, S. J. Peachey, Там же, **75**, 1066 (1899).
20. S. W. Kantor, C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1744 (1953).
21. H. Zeiss, Там же, **73**, 239 (1951).
22. A. G. Davies, J. Kenyon, K. Thaker, J. Chem. Soc., **1957**, 3151.
23. A. G. Davies, J. Kenyon, L. W. F. Salame, Там же, **1957**, 3148.
24. A. G. Davies, F. M. Ebeid, J. Kenyon, Там же, **1957**, 3154.
25. A. F. Le, C. Holding, W. A. Ross, Там же, **1954**, 145.
26. W. Huckel, F. J. Bollig, Ber., **86**, 1137 (1953).
27. R. K. Hill, A. G. Edwards, Tetrahedron Letters, **1964**, 3239.
28. J. P. E. Human, J. A. Mills, J. Chem. Soc., **1949**, 77.
29. M. Codchot, M. Mousseron, C. r., **199**, 1233 (1934).
30. H. S. Mosher, J. E. Stevenot, O. Kimble, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4374 (1956).
31. D. M. Feigl, H. S. Mosher, J. Org. Chem., **33**, 4242 (1968).
32. W. H. Pirkle, S. D. Bear, T. G. Burlingame, Там же, **34**, 470 (1969).
33. G. Anner, K. Mieschler, Helv. chim. acta, **31**, 2173 (1948).
34. J. W. C. Crawford, J. Chem. Soc. (C), **1967**, 2332.
35. E. S. Wallis, F. H. Adams, J. Am. Chem. Soc., **55**, 3838 (1933).
36. B. L. Murr, Там же, **85**, 2866 (1963).
37. K. A. Thaker, N. S. Dave, J. Sci. Ind. Res., **21B**, 374 (1962).
38. G. Anner, K. Mieschler, Helv. chim. acta, **31**, 2173 (1948).
39. K. G. Rutherford, J. L. H. Batiste, J. M. Prokipcak, Canad. J. Chem., **47**, 4073 (1969).
40. F. W. Bachelor, G. A. Miana, Там же, **45**, 79 (1967).
41. A. McKenzie, E. M. Luis, J. Chem. Soc., **1934**, 715.
42. J. van Dijk, H. D. Moed, Rec. trav. chim., **80**, 573 (1961).
43. Yi-Sheng Kao, Shun-Hsing Lu, Yao Hsueh Pao, **12**, 272 (1965); C. A., **63**, 9843 (1965).
44. L. Mascarelli, D. Deliperi, Atti acad. Lincei, **25** (i), 43 (1916).
45. J. Read, W. J. Grubb, J. Chem. Soc., **1931**, 188.
46. N. A. B. Wilson, J. Read, Там же, **1935**, 1269.
47. D. Taub, N. N. Gikotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, S. Weber, N. L. Wendler, Tetrahedron, **24**, 2443 (1968).
48. K. H. Wagner, F. Ravenhorst, Пат. ФРГ 19151 (1960); C. A., **56**, 3412 (1961).

49. T. Taguchi, Y. Kawazoe, M. Nakao, *Tetrahedron Letters*, **1963**, 131.
50. M. Huebner, K. Ponsold, H. T. Siemann, S. Scharz, *Ztschr. Chem.*, **8**, 380 (1968).
51. B. Halpern, J. W. Westley, *Austr. J. Chem.*, **19**, 1533 (1966).
52. M. A. Jermyn, Там же, **20**, 2283 (1967).
53. H. Schmidt, *Riechststoffe u. Aromen*, **7**, 161 (1957).
54. B. A. Everard, J. A. Mills, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3386.
55. T. A. Montzka, T. L. Pindell, J. D. Matiskella, *J. Org. Chem.*, **33**, 3993 (1968).
56. F. Barron, R. G. Atkinson, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 638.
57. H. D. Spitz, H. L. Rothbart, W. Rieman, *J. Chromatog.*, **29**, 94 (1967).
58. R. E. Leitch, H. L. Rothbart, W. Rieman, *Talanta*, **15**, 213 (1968).
59. H. C. Rose, R. L. Stern, B. L. Karger, *Anal. Chem.*, **38**, 469 (1966).
60. E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler, *Gas Chromatography*, 1966, Ed. A. B. Littlewood, Institute of Petroleum, London, 1967, стр. 227.
61. R. Charles, G. Fisher, E. Gil-Av, *Israel J. Chem.*, **1**, 234 (1963).
62. J. W. Westley, B. Halpern, *J. Org. Chem.*, **33**, 3978 (1968).
63. E. Gil-Av, R. Charles-Sigler, G. Fisher, D. Nurok, *J. Gas Chromatog.*, **4**, 51 (1966).
64. B. L. Karger, S. Herliczek, *Chem. Commun.*, **12**, 625 (1969).
65. R. L. Stern, B. L. Karger, W. J. Keane, H. C. Rose, *J. Chromat.*, **39**, 17 (1969).
66. H. B. Hass, *Ам. пат.* 2388688 (1945); *C. A.*, **40**, 1538 (1946).
67. R. H. Pickard, W. O. Littleburg, A. Neville, *J. Chem. Soc.*, **89**, 93 (1906).
68. G. A. Haggis, L. N. Owen, Там же, **1953**, 389.
69. W. Freytag, K. H. Ney, *J. Chromatog.*, **41**, 473 (1969).
70. C. Neuberger, K. P. Jacobson, J. Wagner, *Fermentforschung*, **10**, 491 (1929).
71. B. Helferich, R. Hiltmann, *Ber.*, **70**, 308 (1937).
72. G. M. Badgar, *Austr. J. Sci.*, **15**, 851 (1953).
73. S. J. Angyal, B. Shelton, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 433.
74. R. Gigg, C. D. Warren, Там же (C), **1969**, 2367.
75. Б. А. Кляшицкий, Г. Д. Страхова, В. И. Шве́ц, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, *ДАН*, **185**, 594 (1969).
76. Б. А. Кляшицкий, Г. Д. Страхова, В. И. Шве́ц, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **40**, 236 (1970).
77. Б. А. Кляшицкий, В. В. Пименова, В. И. Шве́ц, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, Там же, **39**, 2367 (1969).
78. Б. А. Кляшицкий, А. К. Старостина, В. И. Шве́ц, Р. П. Евстигнеева, *ДАН*, **195**, 848 (1970).
79. G. E. Pollock, D. A. Jermany, *J. Gas Chromat.*, **6**, 412 (1968).
80. A. A. Shaikh, K. A. Thaker, *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 378 (1968).
81. H. Carter, D. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5131 (1953).
82. D. Shapiro, E. Rachaman, T. Sheradsky, Там же, **86**, 4472 (1964).
83. L. Pasteur, *C. r.*, **26**, 535 (1848).
84. J. A. LeBel, *Bull. soc. chim. France*, **31**, 104 (1878).
85. L. Maquenne, G. Bertrand, *C. r.*, **132**, 1565 (1901).
86. W. Huckel, C. Kuhn, *Ber.*, **70**, 2479 (1937).
87. J. Read, I. G. Campbell, T. V. Barker, *J. Chem. Soc.*, **1929**, 2305.
88. D. Gernez, *C. r.*, **63**, 843 (1866).
89. A. Werner, *Ber.*, **47**, 2171 (1914).
90. Р. Я. Гоферман, З. И. Шеломова, В. Д. Мартынкина, *Мед. пром. СССР*, **17**, 37 (1963).
91. L. Velluz, G. Ammiard, R. Joly, *Bull. soc. chim. France*, **20**, 342 (1953).
92. R. M. Secor, *Chem. Rev.*, **63**, 297 (1963).
93. H. M. Powell, *Nature* **170**, 155 (1952).
94. H. Fischgold, R. Ammon, *Biochem. Ztschr.*, **234**, 39 (1931).
95. Е. И. Клубуновский, *Усп. химии*, **27**, 949 (1958).
96. H. Krebs, J. Diewald, J. A. Wagner, *Angew. Chem.*, **67**, 705 (1955).
97. A. K. Macbeth, J. A. Mills, R. Pettit, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3538.
98. H. Suda, R. Oda, *Kanazawa Daigaku Kogakubu Kiyo*, **2**, 215 (1960); *C. A.*, **55**, 23305 (1961).
99. H. Suda, Kobunshi, **17**, 139 (1968); *C. A.*, **68**, 105813 (1969).
100. G. Manecke, W. Lamer, *Naturwiss.*, **55**, 491 (1968).
101. M. B. Epstein, J. F. Gerecht, *Ам. пат.* 3305591 (1967); *C. A.*, **66**, 76193 (1968).
102. S. J. Romano, K. H. Wells, H. L. Rothbart, W. Rieman, *Talanta*, **16**, 581 (1969).
103. G. Karagounis, E. Lemperie, *Ztschr. Anal. Chem.*, **189**, 131 (1962).
104. G. Goldberg, W. A. Ross, *Chem. a. Ind.*, **1962**, 657.
105. A. Amariglio, *C. r., Ser. C*, **268**, 1981 (1969).

106. Л. Я. Яновская, Природа, **10**, 95 (1952).
107. С. В. Рогожин, В. А. Даванков, Усп. химии, **37**, 1327 (1968).
108. D. R. Buss, T. Vermeulen, Ind. Eng. Chem., **60**, 12 (1968).
109. G. Karagounis, P. Nikolaidis, Kolloid. Ztschr., **106**, 112 (1946).
110. J. H. Van't Hoff, Lagerung der Atome im Raume, Braunschweig, 1894, ср. 30.
111. A. Luttringhaus, D. Berrer, Tetrahedron Letters, **1959**, 10.
112. N. S. Bouman, G. T. McCloud, G. K. Schweitzer, J. Am. Chem. Soc., **90**, 3848 (1968).
113. T. G. Burlingame, W. H. Pirkle, Там же, **88**, 4294 (1966).
114. C. J. McGinn, J. Phys. Chem., **65**, 1896 (1961).
115. A. Windaus, F. Klanhardt, R. Weinhold, Ztschr. physiol. Chem., **126**, 308 (1923).
116. H. Sobotka, A. Goldberg, Biochem. J., **26**, 905 (1932).
117. W. Marckwald, A. McKenzie, Ber., **34**, 469 (1901).
118. L. Pasteur, C. r., **45**, 1032 (1857).
119. A. C. Dauby, M. K. Hargreaves, C. N. Lestas, J. Chem. Soc. (C) **1971**, 1757.
120. C. Djerassi, T. Staunton, J. Am. Chem. Soc., **83**, 736 (1961).
121. M. W. Anders, M. J. Cooper, Anal. Chem., **43**, 1093 (1971).
122. J. M. Cross, B. F. Putney, J. Bernstein, J. Chromatogr. Sci., **8**, 679 (1970).
123. G. S. Ayers, J. H. Mossholder, R. E. Monroe, J. Chromatogr., **51**, 407 (1970).
124. G. E. Pollock, D. Jermany, J. Chromagr. Sci., **8**, 296 (1970).
125. B. Feibush, Anal. Chem., **43**, 1098 (1971).
126. А. Е. Стенанов, О. О. Титорская, Б. А. Клящицкий, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, ЖОрХ, **7**, 1762 (1971).
127. Y. G. Molotkovsky, L. D. Bergelson, Tetrahedron Letters, **1971**, 4791.
128. P. H. Boyle, Quart. Rev., **25**, 323 (1971).

Институт экспериментальной и  
клинической онкологии АМН СССР  
и  
Московский институт тонкой химической  
технологии им. М. В. Ломоносова