

ADVANCES IN ORGANIC CHEMISTRY

METHODS AND RESULTS

VOLUME I

Editors

RALPH A. RAPHAEL, The University, Glasgow, Scotland

EDWARD C. TAYLOR, Princeton University, Princeton, New Jersey

HANS WYNBERG, Tulane University, New Orleans, Louisiana,  
and Rijksuniversiteit, Leiden, The Netherlands

1960

INTERSCIENCE PUBLISHERS, INC., NEW YORK  
INTERSCIENCE PUBLISHERS LTD., LONDON

# УСПЕХИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

---

---

ТОМ 1

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО  
канд. хим. наук Я. Ф. КОМИССАРОВА

ПОД РЕДАКЦИЕЙ  
академика И. Л. КНУНЯНЦА

МОСКВА 1963

---

---

ИЗДАТЕЛЬСТВО ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Книга представляет собой первый том серии сборников по актуальным вопросам органической химии. В книге помещены шесть обзорных статей, которые содержат новейшие данные по электролитическому синтезу Кольбе, полифосфорной кислоте как реагенту в органической химии, реакции Виттига, методам гидроксирования, селективному расщеплению белков, а также по вопросу дисперсии оптического вращения и изучению строения органических молекул. В каждой статье рассматриваются сущность и механизм реакций, области их применения и причины, ограничивающие возможность их применения. Особенно подробно рассмотрены условия экспериментального осуществления отдельных методов и возможные побочные реакции.

Книга предназначена для широких кругов химиков-органиков.

*Редакция литературы по химии*

## ОТ РЕДАКЦИИ

Предлагаемая вниманию читателя книга представляет собой первый том новой серии сборников «Успехи органической химии», включающих ряд статей, посвященных описанию типичных синтетических реакций и новых методов исследования органических соединений.

К участию в составлении сборников привлечены ведущие специалисты разных стран.

В первый том вошли статьи, охватывающие широкий круг вопросов. Так, в статьях «Реакция Виттига» и «Методы гидроксирования» (окисление олефинов в вицинальные гликоли) рассматриваются важные методы синтетической органической химии. Особый интерес представляет подробно изученная лишь в последнее время реакция Виттига, позволяющая синтезировать различные соединения с межуглеродной двойной связью (в частности, полиены и каротиноиды) из соединений типа трифенилфосфинметиленов.

Специфическому препаративному методу посвящена статья «Электролитическая конденсация по Кольбе», включающая описание аппаратуры и охватывающая исследования последних лет, в том числе работы по установлению конфигурации природных ненасыщенных кислот.

Весьма актуальное значение приобрела полифосфорная кислота как реагент для циклизации, ацилирования, бекмановской перегруппировки и т. д. Этот вопрос обстоятельно рассмотрен в отдельной статье.

Важной проблеме, стоящей на грани органической химии и биохимии, посвящена статья «Селективное расщепление белков», в которой рассмотрены методы расщепления белков и полипептидов с целью установления их аминокислотного состава и порядка расположения аминокислот.

Большое значение для установления конфигурации природных соединений приобрел метод дисперсии оптического вращения. Статью, посвященную этому методу, следует

рассматривать как дополнение к вышедшей недавно монографии К. Джерасси «Дисперсия оптического вращения» (ИЛ, 1962).

К особенностям этого и последующих сборников относятся широта и актуальность рассматриваемого материала, компактность и ясность изложения, включение кратких типовых экспериментальных методик и полнота литературных ссылок.

Сборники серии «Успехи органической химии» несомненно окажутся полезными для химиков-органиков и специалистов, работающих в смежных областях, и найдут свое место наряду с такими известными изданиями, как «Реакции и методы синтеза органических соединений» (Госхимиздат) и «Органические реакции» (ИЛ).

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Органическая химия — одна из наиболее систематизированных наук, которая предоставляет широкие возможности для издания научной литературы. Каждый новый шаг в этом направлении нуждается если не в оправдании, то хотя бы в объяснении.

В полном противоречии с многочисленными предсказаниями о том, что органическая химия исчерпала свои возможности, эта наука продолжает стремительно развиваться. Нередко при такой скорости развития создается разрыв во времени между разработкой новых полезных методов и идей, общей их оценкой и практическим применением химиками-органиками. В связи с этим возникает потребность в серии сборников, содержащих отдельные статьи, посвященные критическому разбору и оценке новых методов и представлений, необходимых для дальнейшего развития, а также расширение областей применения ранее хорошо зарекомендовавших себя методов.

Нетрудно провозглашать такие истины, но совсем другое дело убедить деятелей науки в том, чтобы они взяли на себя тяжелые обязанности авторов подобных обзоров. В идеальном случае авторами обзорных статей должны быть ученые, открывшие новые методы или непосредственно работающие в данной области. Такой критерий в известной степени противоречив, поскольку многие согласны с изречением: «Кто умеет работать, работает; кто этого не в состоянии делать, пишет обзоры». Все же в результате разумного сочетания убеждения в необходимости составления обзоров и увлечения поставленной задачей при издании предлагаемой серии сборников удалось достичь общей договоренности, и мы выражаем искреннюю благодарность всем авторам за их участие в воплощении замысла.

Если не считать некоторых формальных требований, мы не пытались диктовать условия, касающиеся стиля и общего

оформления статей, и не хотели вводить в сборники сухую, обезличивающую унификацию. В связи с этим одни статьи изложены достаточно подробно, в других же дана лишь самая общая картина. Во всех статьях нашли отражение индивидуальность авторов, их взгляды и порой полемические высказывания. В большинстве случаев, но не всегда, статьи носят методический характер; помимо общего разбора метода, когда это признается полезным, вводится раздел с описанием типичных опытов.

Серия сборников указанного характера, естественно, не может удовлетворить всех, и мы надеемся получить от читателей критические замечания и пожелания о содержании будущих сборников.

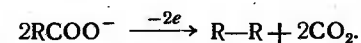
*Р. Рафал  
Э. Тейлор  
Х. Винберг*

## ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКАЯ КОНДЕНСАЦИЯ ПО КОЛЬБЕ<sup>1)</sup>

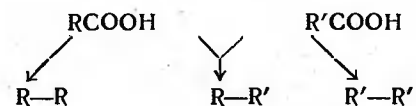
Б. УИДОН

### ВВЕДЕНИЕ

Из различных реакций органических соединений на электродах наибольшее значение для синтеза имеет реакция, открытая Кольбе [83] в 1849 г. Первоначально синтез Кольбе состоял в образовании симметричного углеводорода и двуокиси углерода при электролизе соли карбоновой кислоты:



В 1855 г. Вюрц [154] применил эту реакцию для электролиза смесей двух жирных кислот и получил при этом смесь двух симметричных углеводородов и несимметричного продукта перекрестной конденсации:

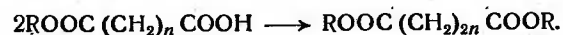


Такое применение реакции Кольбе открыло возможность электролитического синтеза разнообразных несимметричных соединений и в дальнейшем оказалось исключительно ценным. Хотя при этом всегда образуется смесь трех веществ, часто они могут быть легко разделены. Выход несимметричного продукта реакции нередко превышает выходы этого же вещества при получении его другими, обычно более длительными методами. При этом допустимо большое различие в величине

<sup>1)</sup> Более подробно электролитические синтезы по Кольбе рассмотрены в обзорной статье Г. Э. Свадковской и С. А. Войткевич «Электролитическая конденсация карбоновых кислот», Успехи химии, вып. 3, 364–403 (1960). — *Прим. перев.*

сочетающихся радикалов; обычно соотношения образующихся трех соединений соответствуют ожидаемым на основании соотношения исходных веществ и их поведения на аноде. Следовательно, чтобы облегчить превращение второго компонента в требуемый несимметричный продукт реакции, можно применять большой избыток вполне доступной кислоты [63].

Важную роль сыграло также открытие Брауна и Уокера [24], сделанное в 1891 г. Они обнаружили, что кислые эфиры двухосновных кислот жирного ряда в отличие от самих кислот [143, 147] обычно вступают в реакцию Кольбе с образованием полных эфиров:



Первоначально для реакции Кольбе использовались водные растворы исходных веществ; в последнее время стали широко применять метанольные растворы. Явное преимущество метанола заключается в том, что он является превосходным растворителем для большинства органических кислот. Более того, экспериментальные условия, обеспечивающие оптимальные выходы (большая концентрация кислот, высокая плотность тока на аноде, низкая температура, небольшая величина рН электролита), легче создать в метанольной, чем в водной среде [59, 63, 119, 149]. Недостатком при использовании метанола в качестве растворителя являются значительное возрастание сопротивления электролизера и, следовательно, выделение большего количества тепла в процессе электролиза. Другой недостаток состоит в превращении незначительных количеств исходных кислот  $\text{RCOOH}$  в их метиловые эфиры [17, 26, 96]. С другой стороны, побочные реакции, приводящие к образованию спиртов  $\text{ROH}$  [41, 45, 47, 51, 53, 58, 70, 86], сложных эфиров  $\text{RCOOR}$  [83, 113], а также смесей предельных углеводородов  $\text{RH}$  и соответствующих этиленовых соединений [63, 85, 91, 126], в метаноле протекают в значительно меньшей степени, чем в водной среде [59, 63, 119].

Удобный общий способ выполнения синтезов Кольбе заключается в следующем. Исходную кислоту (или кислоты) растворяют в метаноле, содержащем достаточное для нейтрализации небольшой части (около 2%) кислоты (или кислот) количество метилата натрия и затем раствор подвергают электролизу между двумя платиновыми электродами до слабощелочной реакции. По мере электролиза карбоксилат-ионы превращаются на аноде в конечный продукт; выделяющийся на катоде натрий реагирует с растворителем, и образующаяся

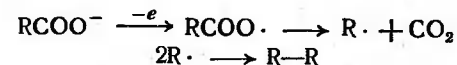
щелочь частично нейтрализует избыток кислоты (или кислот). Процесс продолжается таким образом до полного израсходования исходного вещества.

Недавно предложен другой метод [33], по которому метилат натрия применяется в количестве, достаточном для нейтрализации большей части или всего исходного вещества. Полученный метанольный раствор подвергается электролизу между платиновым анодом и ртутным катодом. При приложении к электродам разности потенциалов электролит не становится щелочным, так как избыток натрия, выделяющегося на ртутном катоде, связывается ртутью с образованием амальгамы. Вследствие высокой начальной концентрации карбоксилат-ионов можно работать при большой плотности тока, что ведет к сокращению продолжительности реакции. Плотность тока падает с уменьшением концентрации карбоксилат-ионов в результате электролиза, что позволяет легко установить конец реакции.

При осуществлении описанных методов электролиза с препаративной целью не требуется сложной аппаратуры. В лабораторном масштабе реакции можно проводить с вполне удовлетворительными результатами в электролизере простой конструкции — стакане [33, 118] или большой пробирке [63], не принимая особых мер предосторожности для регулирования электродных потенциалов. Разработан электролизер непрерывного действия полужаводского типа [13].

В отличие от многочисленных экспериментов в водной и метанольной средах, электролиз солей в избытке соответствующей безводной жирной кислоты [60, 71] и расплавленных солей [11, 100, 112] привлек к себе очень мало внимания.

Механизм реакции Кольбе служил предметом широкого обсуждения [149]. Наиболее вероятно, что на аноде происходят последовательно три процесса: а) разряд карбоксилат-ионов  $\text{RCOO}^-$  с образованием карбоксилат-радикалов; б) быстрое декарбоксилирование этих радикалов с образованием алкильных радикалов и двуокиси углерода; в) рекомбинация алкильных радикалов с образованием продукта реакции:



Естественно, что отмеченные ранее побочные реакции, а также различные реакции замещения [54, 56, 61, 94] и полимеризации [62], которые наблюдались при электролизе карбоновых кислот, можно лучше всего объяснить промежуточным образованием свободных радикалов. Новые кинетические

исследования электролиза ацетатов и пропионатов также подтверждают указанные представления о механизме реакции Кольбе.

### ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАКЦИИ

Не все кислоты и кислые эфиры двухосновных кислот вступают в реакцию Кольбе. Структурные признаки, которые в известной мере ограничивают возможности реакции, в настоящее время достаточно хорошо установлены [23, 40, 137, 149].

При электролизе одноосновных кислот и кислых эфиров двухосновных кислот жирного ряда с неразветвленными цепями, содержащих от двух до восемнадцати и более атомов углерода, ожидаемые продукты образуются с выходами

Таблица 1

Электролиз жирных кислот  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$   
по Кольбе

n	Растворитель	Выход, %	Литература
0	$\text{H}_2\text{O}$	90 <sup>1)</sup>	48
0	$\text{CH}_3\text{OH}$	93 <sup>1)</sup>	48
1	$\text{H}_2\text{O}$	40	40
2	$\text{H}_2\text{O}$	60	32
4	$\text{H}_2\text{O}$	89	109
10	$\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	90	110
12	$\text{CH}_3\text{OH}$	60	88, 150
14	$\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	89	110
14	$\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	60	120
16	$\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	88	110
16	$\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	60	120
18	$\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	73	110

<sup>1)</sup> Выход по току.

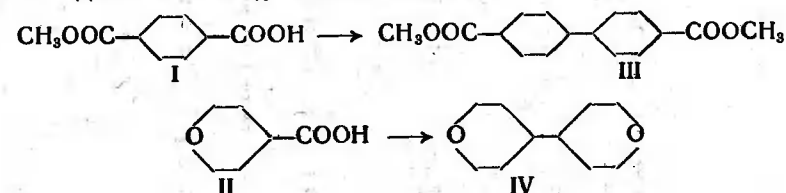
50—90% (см. табл. 1 и 2). Однако при наличии алкильной группы в  $\alpha$ -положении к отщепляющей карбоксильной группе выходы резко снижаются, причем они редко превышают 10% (ср. [149]). Исключение составляют монометилэфир циклогександикарбоновой кислоты (I) [43] и тетрагидропипранкарбоновая-4 кислота (II) [14], из которых в результате

Таблица 2

Электролиз кислых эфиров  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$   
по Кольбе

R	n	Растворитель	Выход, %	Литература
$\text{C}_2\text{H}_5$	1	$\text{H}_2\text{O}$	60	24
$\text{C}_2\text{H}_5$	2	$\text{H}_2\text{O}$	50	104
$\text{CH}_3$	2	$\text{CH}_3\text{OH}$	76	18, 33
$\text{CH}_3$	3	$\text{CH}_3\text{OH}$	67	16
$\text{CH}_3$	4	$\text{CH}_3\text{OH}$	90—95	13
$\text{C}_2\text{H}_5$	7	$\text{CH}_3\text{OH}$	45	10
$\text{C}_2\text{H}_5$	8	$\text{H}_2\text{O}$	40—55	20, 138
$\text{CH}_3$	8	$\text{CH}_3\text{OH}$	66	63
$\text{C}_2\text{H}_5$	9	$\text{CH}_3\text{OH}$	~57	118
$\text{CH}_3$	10	$\text{CH}_3\text{OH}$	43	124, 155
$\text{C}_2\text{H}_5$	10	$\text{CH}_3\text{OH}$	—	118
$\text{CH}_3$	11	$\text{CH}_3\text{OH}$	60	116
$\text{CH}_3$	12	$\text{CH}_3\text{OH}$	~45	155
$\text{CH}_3$	14	$\text{CH}_3\text{OH}$	68	118 (ср. 155)
$\text{C}_2\text{H}_5$	16	$\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	60	38 (ср. 155)

электролиза по Кольбе были получены соединения III и IV с выходами 32 и 20% соответственно.



Алкильные заместители, расположенные дальше, чем в  $\alpha$ -положении; от карбоксильной группы, если и оказывают неблагоприятное влияние на реакцию Кольбе, то обычно незначительное [39, 57, 109, 110]. За последние годы описано много примеров анодной конденсации  $\beta$ -моно- и  $\beta$ ,  $\beta$ -диалкилзамещенных кислот и кислых эфиров, а также  $\gamma$ -алкилзамещенных кислот и кислых эфиров (см., например [3, 4, 12, 28, 66, 87, 89—92, 95, 101—103, 126—132]), протекающих с высокими выходами.

Влияние других заместителей в  $\alpha$ -положении часто выражено более резко, чем влияние алкильных групп. При электролизе кислых алкиловых эфиров малоновой кислоты [24]

арилоксиуксусных [44, 54] и фенилуксусной [60, 94] кислот и в меньшей степени дифенилуксусной кислоты [115, 142], трифторуксусной кислоты [139] и некоторых  $\alpha$ -ациламинокислот [93] конденсация происходит, но в случае  $\alpha$ -галоген- [35, 80, 107, 140],  $\alpha$ -окси- [145],  $\alpha$ -алкокси- [37, 145] и  $\alpha$ -цианзамещенных кислот [52] этого не наблюдалось. Однако следует подчеркнуть, что экспериментальные условия во многих ранних исследованиях электролиза  $\alpha$ -замещенных кислот в настоящее время нельзя считать наиболее благоприятными для реакции Кольбе. Поэтому может представлять интерес повторное изучение электролиза  $\alpha$ -замещенных кислот, в особенности  $\alpha$ -алкокси- и  $\alpha$ -цианзамещенных кислот.

Электролиз ряда  $\omega$ -галогензамещенных карбоновых кислот в метаноле изучался Паттисоном и сотр. [107, 108]. Основные результаты исследований приведены в табл. 3.

Таблица 3

Электролиз <sup>1)</sup>  $\omega$ -галогензамещенных кислот  $X(CH_2)_nCOOH$

n	Выход $X(CH_2)_nX$ , %			
	X=F	X=Cl	X=Br	X=I
1	0	0	0	0
2	0	39	0	0
3	0	0	0	0
4	45	51,5	0	0
5	45	55	0	—
6	57,5	—	—	—
7	64	—	0	—
8	65	—	—	0
9	69	82	0	0
10	61	—	54 <sup>2)</sup>	—
15	—	—	31	—

<sup>1)</sup> В метаноле.

<sup>2)</sup> По Коршину [84], при электролизе в водном спирте выход составляет 20%.

Рекомбинации радикалов в случае  $\omega$ -галогенуксусных,  $\omega$ -галогенпропионовых и  $\omega$ -галогенмасляных кислот (за исключением  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты), а также изученных  $\omega$ -иодкарбоновых кислот не наблюдалось. Установлена существенная разница в поведении  $\omega$ -бромдекановой кислоты, которая не

вступает в конденсацию, и  $\omega$ -бромундекановой кислоты, из которой был получен дибромэйкозан с выходом 54%. Более низкий выход (20%) дибромэйкозана в опытах Коршinga [84] при электролизе в водном спирте, по-видимому, в большей степени согласуется с другими результатами. Интересно также отметить недавно установленную перекрестную конденсацию в случае 6-бром-3,5-диметилгексановой кислоты [5], хотя Паттисон с сотрудниками не наблюдали образования симметричных продуктов конденсации из 6-бромгексановой кислоты.

Влияние других функциональных заместителей в  $\beta$ -положении и при большем удалении от карбоксильных групп систематически не изучалось; имеющиеся по этому вопросу данные приведены в табл. 4. Описано много случаев успешного осуществления синтезов по Кольбе с галоген-, окси-, ацетокси-, кето-, циан-, амидо- и ациламинокислотами с указанными заместителями не в  $\alpha$ -положении.

Из приведенных данных видно, что неудовлетворительные результаты электролиза многих  $\alpha$ -замещенных кислот сильно сужают область применения реакции Кольбе. Однако имеются указания, что если при перекрестной конденсации одно из исходных соединений легко вступает в реакцию Кольбе, то неблагоприятные структурные факторы, как и следовало ожидать, сказываются меньше, чем при образовании симметричных соединений. Так, сообщается о перекрестной конденсации в случае моноэтилового эфира метилмалоновой кислоты и 3-метилэйкозановой кислоты [132], 2-метилдекановой кислоты и моноэтилового эфира себациновой кислоты [4, 102], а также  $\alpha$ -циан- $\alpha$ -алкилзамещенных жирных кислот и незамещенных жирных кислот [2]. Более подробное исследование этого аспекта реакции Кольбе может дать ценные результаты.

Если даже удастся осуществить реакцию Кольбе, исходя из  $\alpha$ -замещенных кислот, при этом, очевидно, теряется оптическая активность, связанная с  $\alpha$ -углеродным атомом. Так, электролиз (—)- $\alpha$ -метилмасляной кислоты приводит к ( $\pm$ )-3,4-диметилгексану [148]. В этом нет ничего удивительного, если принять во внимание, что при реакции Кольбе, как предполагалось раньше, промежуточно образуются свободные радикалы, и, следовательно, атомы и заместители у  $\alpha$ -углеродного атома временно располагаются в одной плоскости. Однако асимметрический центр, более удаленный от карбоксильной группы, сохраняется в процессе реакции Кольбе. Этот факт был впервые установлен в 1950 г. [90, 127] при электролизе (+)- и (—)-монометиловых эфиров  $\beta$ -метилглутаровой кислоты (V). В результате получены в чистом виде

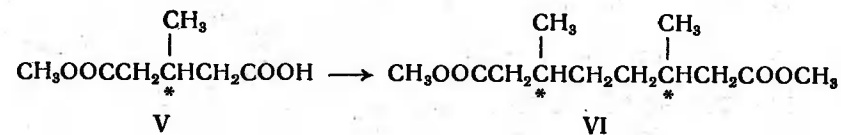
Таблица 4

## Электролиз O- и N-замещенных жирных кислот по Кольбе

Кислота	Растворитель	Выход, %	Литера- тура
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{СНОНСНО}(\text{CH}_2)_7\text{СООН}$	$\text{CH}_3\text{ОН}$	20—50	15
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{СНОНСНО}(\text{CH}_2)_7\text{СООН}$	$\text{CH}_3\text{ОН}$	1)	17
$\text{НО}(\text{CH}_2)_{10}\text{СООН}$	$\text{H}_2\text{O}$	1)	135, 136
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{СНОНСН}_2\text{СН}=\text{СН}(\text{CH}_2)_7\text{СООН}$			82
$\text{СН}_3\text{СН}(\text{ОСОСН}_3)\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}-\text{С}_2\text{H}_5\text{ОН}$	1)	123
$\text{СН}_3\text{ООССН}_2\text{СН}(\text{ОСОСН}_3)\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	1)	121
$\text{С}_2\text{H}_5\text{ООССН}(\text{ОСОСН}_3)\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	1)	72
$\text{СН}_3\text{СООС}(\text{СН}_3)_2\text{СН}_2\text{СНСН}_3\text{СН}_2\text{СНСН}_3\text{СН}_2\text{СООН}$		1)	5
$\text{СН}_3\text{СОО}(\text{СН}_2)_{10}\text{СООН}$	$\text{H}_2\text{O}$	1)	135, 136
$\text{СН}_3\text{ОСН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	1)	21
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ОСН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{H}_2\text{O}$		65
$\text{C}_2\text{H}_5\text{ОСН}_2\text{СН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{H}_2\text{O}$	30	105
$\text{C}_2\text{H}_5\text{ОСН}_2\text{СНСН}_3(\text{СН}_2)_3\text{СНСН}_3\text{СН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	~ 54	78
$\text{СН}_3\text{O}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	1)	76
$\text{СН}_3\text{СН}(\text{OC}_6\text{H}_{11})\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	1)	75
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{СНСН}_2\text{СООН}$	$\text{H}_2\text{O}$	60	153
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{СНСН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{H}_2\text{O}$	35	153
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{СН}(\text{СН}_2)_7\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$		134
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{СН}(\text{СН}_2)_8\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	52	134
$\text{СН}_3\text{СОСН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{H}_2\text{O}$	50	69
$\text{СН}_3\text{СОСН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	26	25
$\text{СН}_3\text{СО}(\text{СН}_2)_4\text{СООН}$		1)	133
$\text{СН}_3\text{СН}_2\text{СО}(\text{СН}_2)_4\text{СООН}$	$\text{H}_2\text{O}$	75	46
$\text{СН}_3\text{СОСН}_2\text{СН}_2\text{СОСН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	1)	74, 75
$\text{СН}_3\text{СОСН}_2\text{СНСН}_3\text{СН}_2\text{СНСН}_3\text{СН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$		1)	5
$\text{СН}_3\text{СО}(\text{СН}_2)_3\text{СООН}$		1)	133
$\text{NCCH}_2\text{СН}_2\text{СН}_2\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	~ 41	106
$\text{NH}_2\text{CO}(\text{СН}_2)_4\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	14	106
$\text{СН}_3\text{СОНН}(\text{СН}_2)_6\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$	25—40	106
$\text{C}_8\text{H}_5\text{СОНН}(\text{СН}_2)_5\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$		106
$\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}(\text{СН}_2)_6\text{СООН}$	$\text{СН}_3\text{ОН}$		106

1) Продукт перекрестной конденсации.

(+) - и (—) - формы диметилвых эфиров  $\beta$ ,  $\beta'$ -диметилсубериновой кислоты (VI).



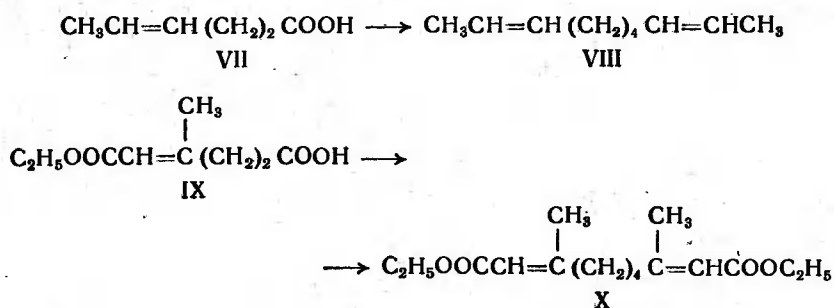
Впоследствии было описано много случаев сохранения оптической активности при образовании симметричных и несимметричных продуктов конденсации по Кольбе из энантиоморфных  $\beta$ -алкилированных кислот и кислых эфиров (см. раздел «Применение», а также [126—132]). Сохранение оптической активности при наличии кислородных заместителей у асимметрического атома углерода было установлено при электролизе энантиомеров  $\beta$ -ацетоксимасляной кислоты [123], монометилового эфира  $\beta$ -ацетоксиглутаровой кислоты [121] и моноэтилового эфира  $\beta$ -ацетоксиянтарной кислоты [72].

В последние несколько лет широко использовалась реакция Кольбе, протекающая с образованием оптически активных промежуточных соединений, с целью осуществления стереоспецифических синтезов многих кислот с разветвленными цепями, двухосновных кислот, оксикислот и спиртов (см. раздел «Применение»). Интерес к этим синтезам объясняется тем, что они позволяют установить прямую стереохимическую связь между продуктом реакции и исходным веществом. Если в случае всех указанных выше промежуточных соединений конфигурация исходного вещества может быть отнесена к ряду *d*-глицеринового альдегида, можно будет сделать вывод об абсолютной конфигурации продукта реакции. Предположение [22] о том, что в отношении конфигурации продуктов, образующихся при электролизе энантиомеров несимметричных кислых эфиров, нельзя сделать надежных выводов, оказалось необоснованным из-за неправильного применения символов конфигурации. Как было недавно показано, при электролизе (+) - и (—) - форм монометилового эфира  $\beta$ -метилантарной кислоты образуются вещества ожидаемой конфигурации [126].

Применение реакции Кольбе ограничивается в основном тем, что ни  $\alpha$ ,  $\beta$ -, ни  $\beta$ ,  $\gamma$ -ненасыщенные кислоты не дают ожидаемых продуктов при электролизе [1, 9, 42, 50, 67, 68, 79, 81, 111, 114]. Однако в результате электролиза гексен-4-овой кислоты (VII) наряду с другими соединениями [42] был получен декадиен (VIII), а из  $\gamma$ ,  $\delta$ -ненасыщенного кислого эфира IX —



ожидаемый полный эфир X [92].



Такие ненасыщенные кислоты, как петроселиновая [141], пальмитоолеиновая [17], олеиновая [15, 16, 26, 82, 111, 141], рицинолевая [82], ундециленовая [15, 64, 111, 117] и эруковая [141], которые содержат еще более удаленную от карбоксильной группы двойную связь, успешно использовались как исходные вещества для синтезов Кольбе. Более того, модельные исследования с олеиновой и элаидиновой кислотами показали, что геометрическая конфигурация двойной связи при электролизе сохраняется [15]. Следовательно, если конфигурация исходных кислот известна, продуктам электролиза можно приписать определенную конфигурацию.

Подобно соответствующим этиленовым соединениям,  $\alpha, \beta$ -ненасыщенные кислоты с тройной связью не вступают в реакцию Кольбе [144], но кислоты и кислые эфиры с тройной связью, удаленной от карбоксильной группы, нормально реагируют в условиях синтеза Кольбе [7, 8].

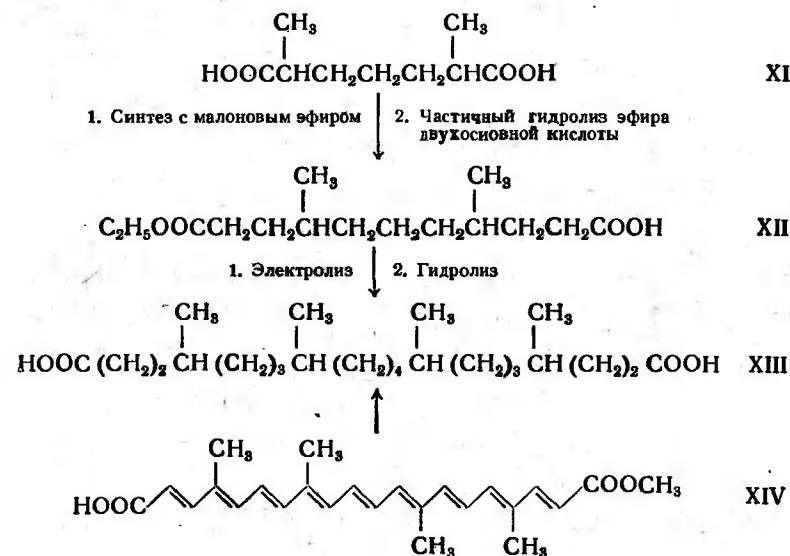
Ввиду того что  $\alpha, \beta$ -ненасыщенные кислоты с двойной и тройной связями не удается подвергнуть электролизу по Кольбе, нет ничего удивительного в том, что ароматические кислоты с карбоксильной группой, непосредственно связанной с бензольным ядром, также не реагируют в сколько-нибудь заметной степени в обычных условиях реакции Кольбе [49, 54, 55]. Это ограничение не относится к кислотам типа  $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  [36, 54, 82, 94; см., однако, 20].

#### ПРИМЕНЕНИЕ

Основополагающие исследования Кольбе, Вюрца, а также Брауна и Уокера, выполненные задолго до конца прошлого столетия, отчетливо указали на потенциальные возможности применения электролиза для органического синтеза. Тем не менее помимо получения углеводов и полных эфиров

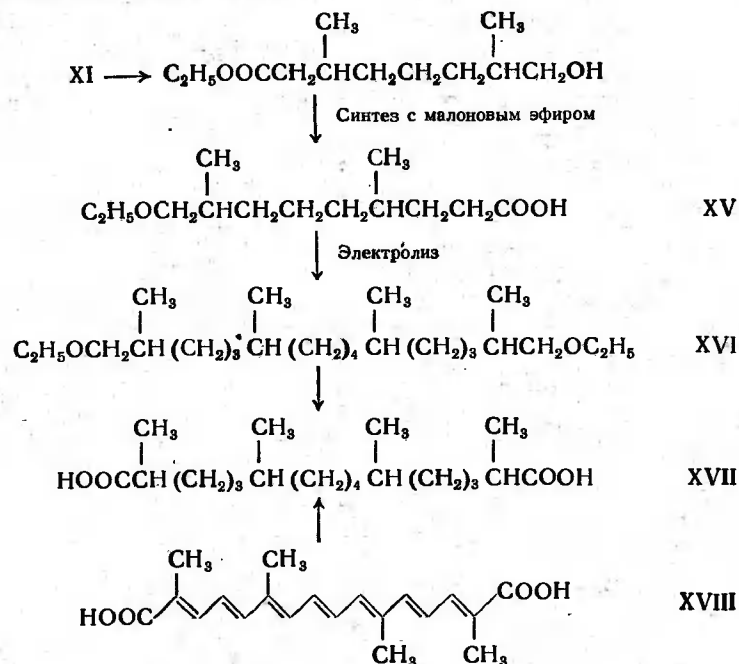
двухосновных кислот электролизом жирных кислот и кислых эфиров двухосновных кислот нормального строения до сравнительно недавнего времени было сделано мало попыток более широкого использования реакции Кольбе. Однако начиная с 1950 г. метод электролиза по Кольбе был использован для синтеза свыше сорока природных соединений, главным образом липидов.

Так, Каррером и сотр. [77, 78] электролитический метод получения симметричных соединений был использован для синтеза пергидробиксина (XIII) и пергидрокроцетина (XVII) с целью подтверждения строения углеродного скелета, приписанного двум каротиноидам — биксину (XIV) и кроцетину (XVIII). Из  $\alpha, \alpha'$ -диметилпимелиновой кислоты (XI) при взаимодействии с малоновым эфиром с последующим частичным гидролизом продукта реакции получен кислый эфир XII, из которого после электролиза и последующего гидролиза был синтезирован пергидробиксин (XIII). Для получения пергидрокроцетина (XVII) то же исходное вещество (XI)

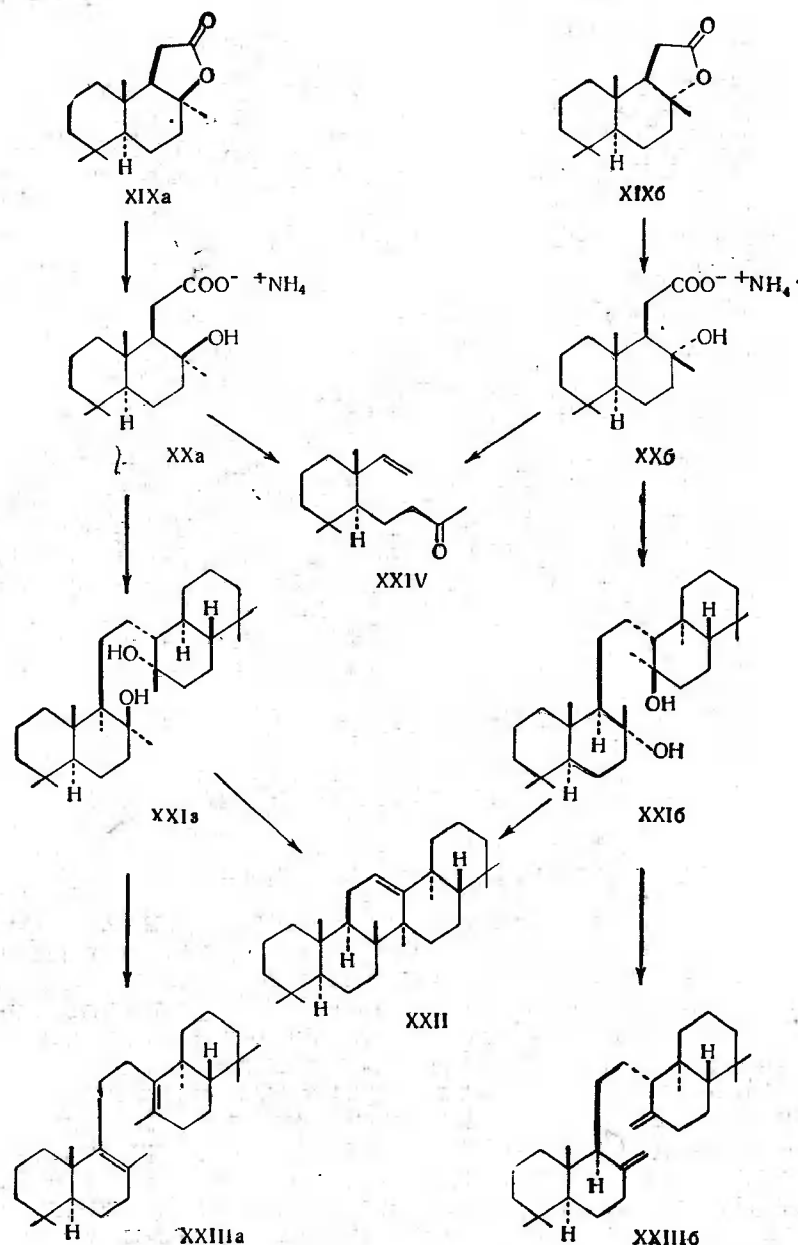


было превращено в кислый эфир XV, электролиз которого привел к образованию полного эфира XVI, превращенного затем обычным методом через соответствующие дибромид и гликоль в пергидрокроцетин (XVII). В обоих случаях синтетические продукты и продукты, полученные гидрированием природных каротиноидов, по-видимому, представляли собой

одинаковую смесь возможных рацематов и давали одни и те же кристаллические амиды.



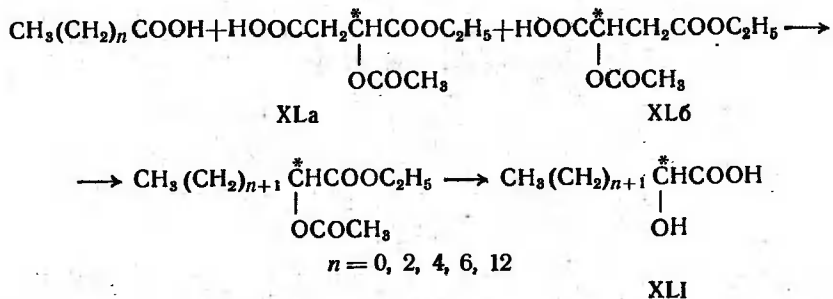
Недавно выполненный Кори и сотр. [30] полный синтез пентациклосквалена (XXII) является изящным примером реакции Кольбе. Это соединение ранее было получено частичным синтезом из  $\alpha$ -оноцеррадиендиола. Эпимерные лактоны XIXa и XIXб были превращены в соответствующие  $\gamma$ -оксикислоты, из аммониевых солей которых XXa и XXб в результате электролиза были получены диолы XXIa и XXIб. При циклизации каждого из диолов хлорной кислотой в смеси бензола с уксусной кислотой образуется (+)-пентациклосквален (XXII). Кроме того, дегидратацией диолов XXIa и XXIб смесью хлорокиси фосфора и пиридина были синтезированы  $\alpha$ - и  $\beta$ -оноцеррадиены (XXIIIa и XXIIIб). В этом случае реакции Кольбе, которые, между прочим, очень хорошо иллюстрируют сохранение конфигурации, связанной с алкильным заместителем или с оксигруппой, сопровождалась реакцией отщепления другого типа, приводящей к образованию ненасыщенного кетона XXIV. Этой побочной реакции можно избежать путем ацетилирования оксикислоты перед электролизом [29].



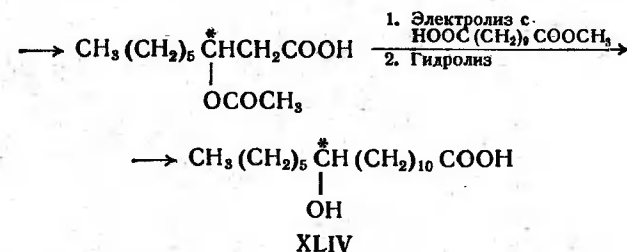
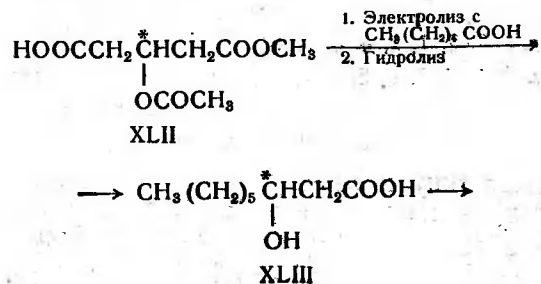




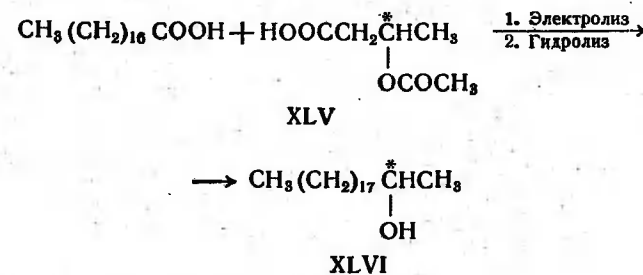
кислот и ацетата (—)-моноэтилового эфира яблочной кислоты (XLa). Поскольку исходный продукт, содержащий ацетоксигруппу в  $\alpha$ -положении к отщепляемой при электролизе карбоксильной группе, не вступает в реакцию Кольбе (см. стр. 12), в этой работе электролизу подвергали смесь двух изомеров положения (XLa и XLб).



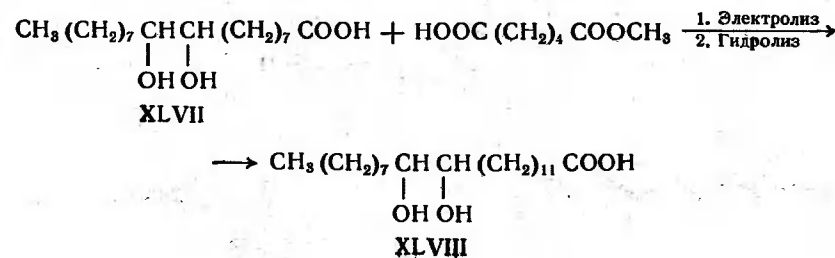
В качестве примера более общего метода получения оптически активных оксикислот можно привести недавно выполненное определение [122; ср. 121] абсолютной конфигурации рицинолевой кислоты. В результате перекрестной конденсации при электролизе смеси гексановой кислоты и монометилового эфира (—)- $\beta$ -ацетоксиглutarовой кислоты (XLII) была получена (+)-3-оксинановая кислота (XLIII), представляющая собой антипод продукта окислительного расщепления метилового эфира рицинолевой кислоты. Ацелирование соединения XLIII и последующий электролиз смеси продукта реакции с монометиловым эфиром  $\omega$ ,  $\omega$ -нонандикарбонной кислоты приводят к (+)-12-оксистеариновой кислоте (XLIV), представляющей собой антипод дигидрорицинолевой кислоты. Поскольку конфигурация исходного вещества (XLII) известна, можно считать выясненной и конфигурацию рицинолевой кислоты.



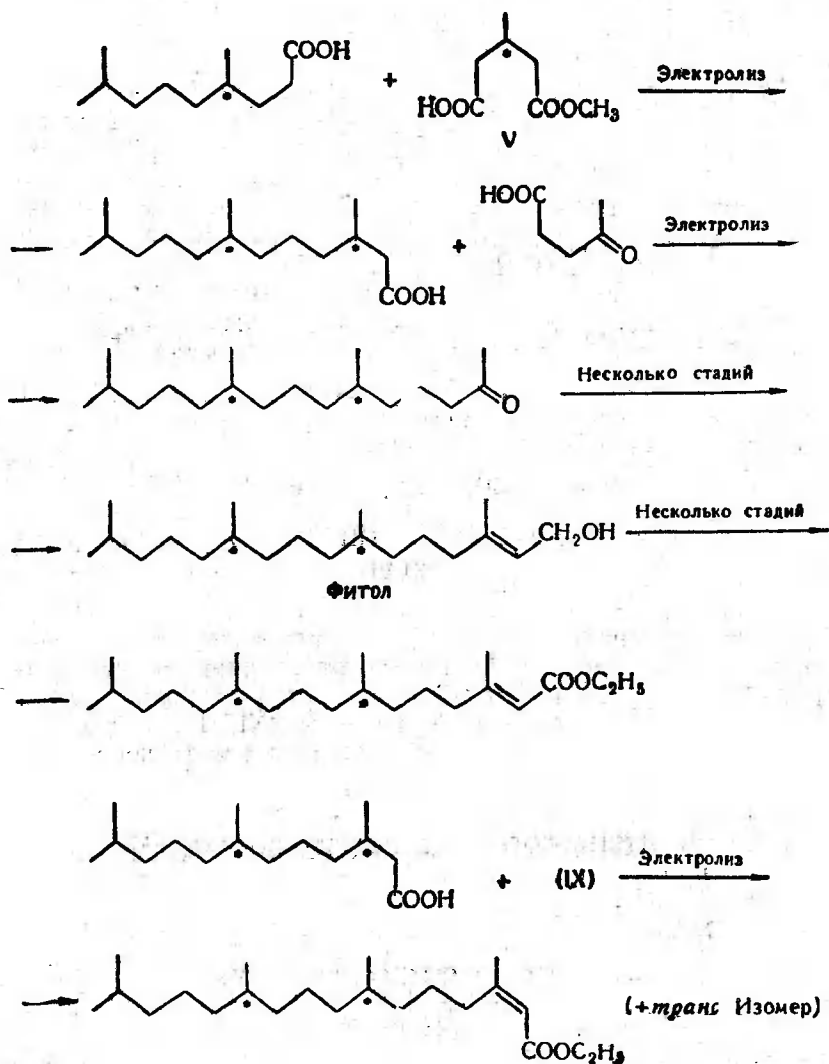
Аналогичным образом была установлена конфигурация (+)-эйкозанола-2 (XLVI) — спирта, содержащегося в микобактериях туберкулеза птичьего типа и *timothy bacillus*. При гидролизе ацетильного производного, полученного в результате электролиза смеси стеариновой и (+)-3-ацетоксимасляной (XLV) кислот, образуется вещество, идентичное природному спирту (XLVI) [123].



*эритро*- и *трео*-Формы ( $\pm$ )-диоксипроизводных ненасыщенных жирных кислот претерпевают реакцию Кольбе, сохраняя конфигурацию [15, 17]. Так, при электролизе смеси *эритро*-9,10-диоксистеариновой кислоты (XLVII) и кислого эфира адипиновой кислоты образуется *эритро*-диоксибегеновая кислота (XLVIII) [15].

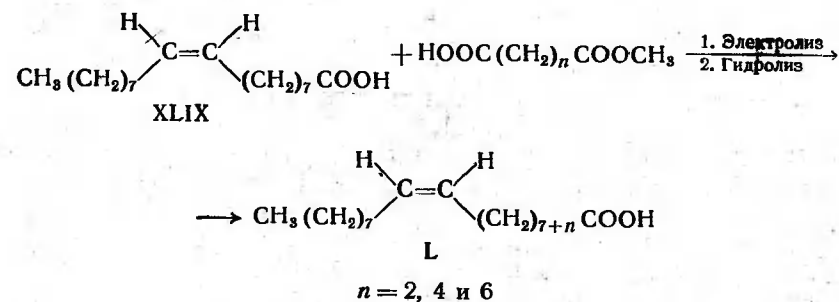


Реакции электролитической конденсации были недавно широко использованы для установления строения спирта терпенового ряда фитола, имеющего конфигурацию -3, D-7, D-11, 15-тетраметилгексадецен-транс-2-ола-1 [26]. Синтез был проведен по следующей схеме:



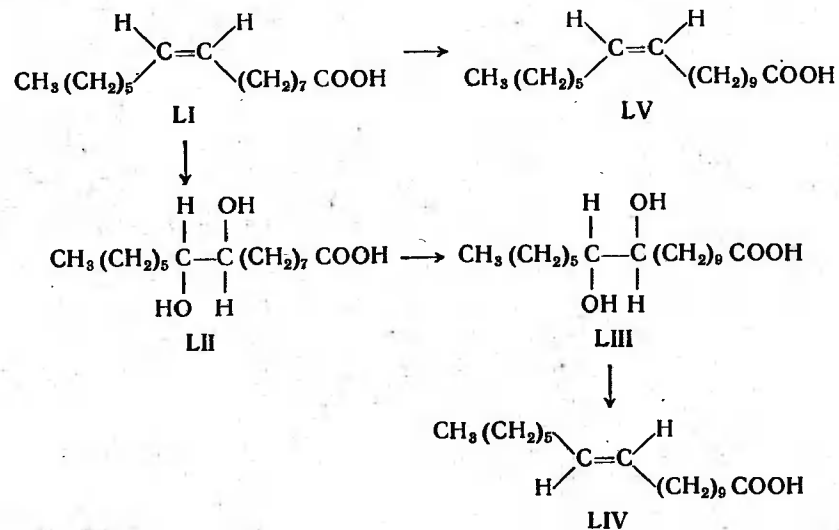
### Ненасыщенные кислоты

Электролитический метод оказался вполне пригодным для удлинения углеродной цепи ненасыщенных кислот. Перекрестной конденсацией с соответствующим кислотным эфиром двухосновной кислоты олеиновая кислота (XLIX) — наиболее распространенная в природе кислота жирного ряда — была превращена в три сравнительно редко встречающиеся кислоты: эйкозен-11-овую кислоту (L;  $n = 2$ ) [6], которая является составной частью масла семян *Simmondsia californica* (семейство самшитовых), эруковую кислоту (L;  $n = 4$ ) [15] — характерную составную часть жиров растений семейства крестоцветных, и нервоновую (селахолевую) кислоту (L;  $n = 6$ ) [16] — основную ненасыщенную кислоту цереброзидов и составную часть жиров печени акул и скатов. Эти синтезы позволили установить прямую стереохимическую связь между образующимися продуктами реакций и олеиновой кислотой и таким образом подтвердить или, как в случае эйкозен-11-овой кислоты, впервые доказать их *цис*-конфигурации. При электролитической конденсации элаидиновой кислоты (*транс*-форма XLIX) с кислотными эфирами адипиновой и субериновой кислот образуются *транс*-изомеры эруковой и нервоновой кислот. Ни в одном из указанных синтезов не наблюдалось стереомутации двойных связей. Таким образом, для удлинения углеродной цепи ненасыщенных кислот лучше использовать реакцию Кольбе, а не широко распространен-



ный метод с малоновым эфиром, так как в последнем методе имеется больше стадий и, кроме того, в этом случае происходит частичная стереомутация двойной связи (ср. [16, 17]). Описан также электролитический синтез 2-оксинервоновой кислоты из эруковой кислоты и ацетата монометилового эфира (+)-яблочной кислоты [72].

Примером получения *транс*-продукта из исходного вещества *цис*-строения может служить стереоспецифический синтез [17] вакценовой кислоты (LIV), которая находится в следах во многих животных жирах и представляет собой первую жирную кислоту *транс*-конфигурации, выделенную из природных веществ. Гидроксилирование пальмитоолеиновой кислоты (LI) — одной из главных составных частей жиров морских животных — надмуравьиной кислотой приводит к *трео*-9,10-диоксипальмитиновой кислоте (LII). При электролизе

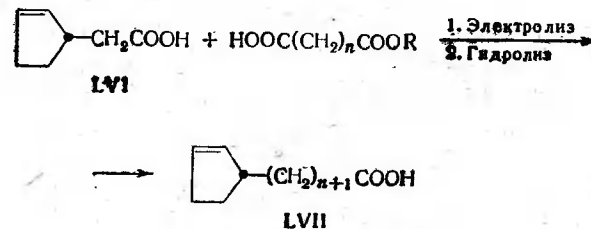


этой кислоты совместно с монометиловым эфиром янтарной кислоты образуется *трео*-11,12-диоксистерариновая кислота (LIII), которую бромруют и дебромруют обычными методами и получают ненасыщенную *транс*-кислоту (LIV). Непосредственное удлинение цепи пальмитоолеиновой кислоты путем электролиза ее вместе с монометиловым эфиром янтарной кислоты приводит к *цис*-изомеру (LV) вакценовой кислоты, который также встречается в природе. Она представляет собой основную ненасыщенную жирную кислоту, содержащуюся в некоторых бактериях, и идентична гемолитическому фактору мозга лошади.

Подобно тому, как из *трео*-диоксипроизводных жирных кислот можно получать *транс*-ненасыщенные кислоты, что показывает приведенный выше пример, соответствующие *эритро*-диоксикислоты могут быть использованы для получе-

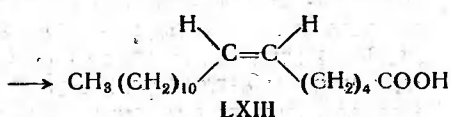
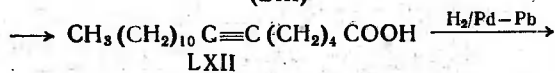
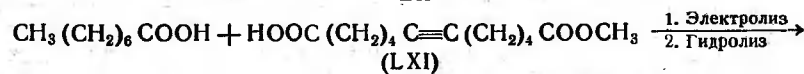
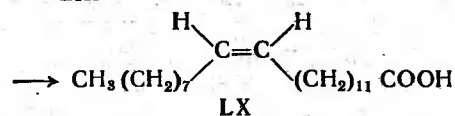
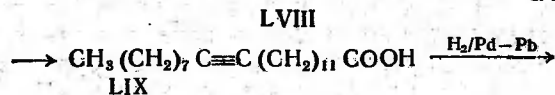
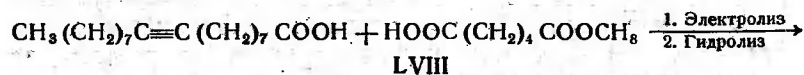
ния *цис*-изомеров ненасыщенных кислот [15]. Эти непрямые электролитические синтезы через промежуточно образующиеся диоксисоединения обычно не имеют преимуществ перед прямым методом удлинения цепи ненасыщенной кислоты, за исключением тех случаев, когда в ходе синтеза желательнее осуществить стереомутацию или когда затруднена очистка исходного вещества или конечного продукта. Очистку чаще всего трудно осуществить при удлинении цепи с применением кислых эфиров янтарной и, по-видимому, малоновой кислот (ср. [17, 96]). В этих случаях продукт электролиза диоксипроизводного легче очистить от следов исходного вещества [17, 96].

Другим примером прямого удлинения цепи ненасыщенных кислот может служить превращение (+)-циклопентен-2-илуксусной кислоты (LVI) в хаульмугровую (LVII;  $n = 11$ ) [99] и алепестовую (LVII;  $n = 4$ ) [152] кислоты — два представителя циклопентениловых кислот, содержащихся в масле семян *Hydnocarpus*. Поскольку стереохимически исходное вещество принадлежит к ряду *d*-глицеринового альдегида, эти синтезы показывают, что природные циклопентениловые кислоты обладают конфигурацией, указанной на схеме:

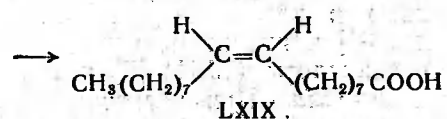
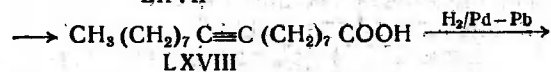
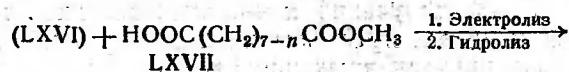
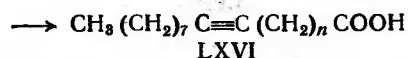
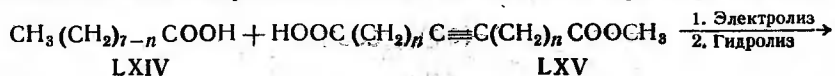


Другой способ получения ненасыщенных кислот состоит в удлинении цепи электролизом кислот с тройной связью и кислых эфиров двухосновных кислот. Из стеароловой кислоты (LVIII) и кислого эфира адипиновой кислоты получена бегеноловая кислота (LIX) [8], тогда как электролиз смеси каприловой кислоты и кислого эфира кислоты с тройной связью LXI [7; ср. 31] приводит непосредственно к образованию таририновой кислоты (LXII) [7], которая содержится в масле семян *Picramnia*. При частичном восстановлении стеароловой и таририновой кислот над катализатором Линдлара образуются соответствующие ненасыщенные *цис*-кислоты — эруковая (LX) и петроселеновая (LXIII), представляющие собой характерные составные части жиров, содержащихся

в семенах растений семейства крестоцветных и зонтичных соответственно.



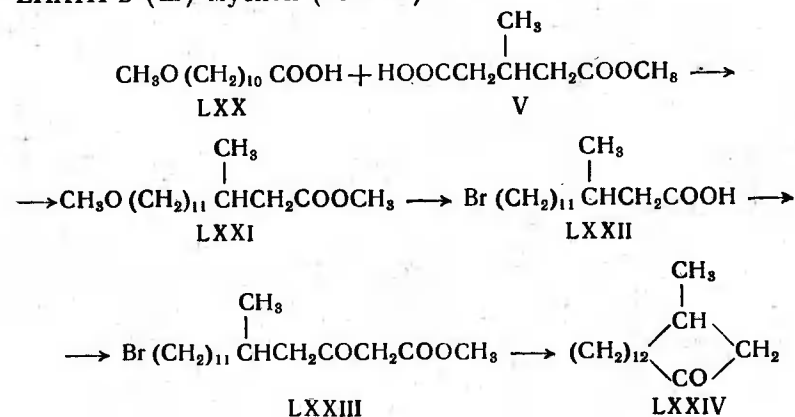
Применение указанных реакций для синтеза олеиновой кислоты [8] представляет гораздо более общий метод получения ненасыщенных жирных кислот, чем описанные выше методы. В результате электролиза кислого эфира кислоты с тройной связью (LXV;  $n = 4$ ) или его низшего гомолога (LXV,  $n = 3$ ) с одноосновной кислотой LXIV и дальнейшей конденсации образовавшейся кислоты с тройной связью



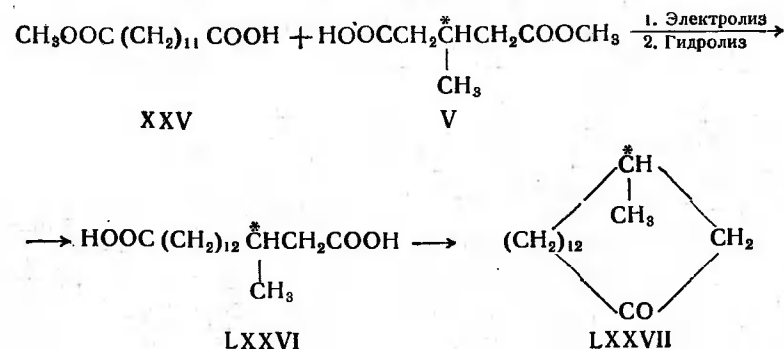
LXVI с кислым эфиром LXVII получена стеароловая кислота (LXVIII). Частичным гидрированием этой кислоты над катализатором Линдлара получают олеиновую кислоту (LXIX).

### Циклические соединения

Одним из первых примеров использования реакции Кольбе для синтеза природных веществ явилось получение ( $\pm$ )-мускона Хансдиккером [76]. Электролиз смеси 10-метоксиундекановой кислоты (LXX) и монометилового эфира  $\beta$ -метилглутаровой кислоты (V) привел к образованию метоксиэфира LXXI, далее превращенному через бромид LXXII и кетозфир LXXIII в ( $\pm$ )-мускон (LXXIV).

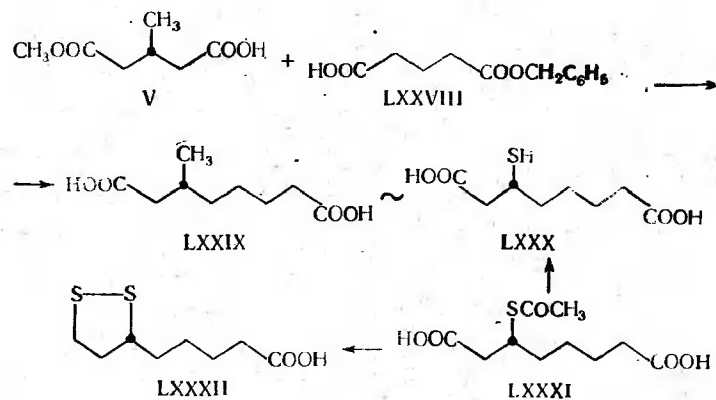


Позднее Стельберг-Стенхаген [130] описал первые синтезы (+)- и (-)-мускона, из которых последний идентичен природному продукту. При электролизе смесей неполного эфира двухосновной кислоты LXXV и (+)- или (-)-формы монометилового эфира  $\beta$ -метилглутаровой кислоты (LXXVI), которые можно через дихлорангидриды кислот и циклические дикетены превратить в (-)- и (+)-мускон (LXXVII).



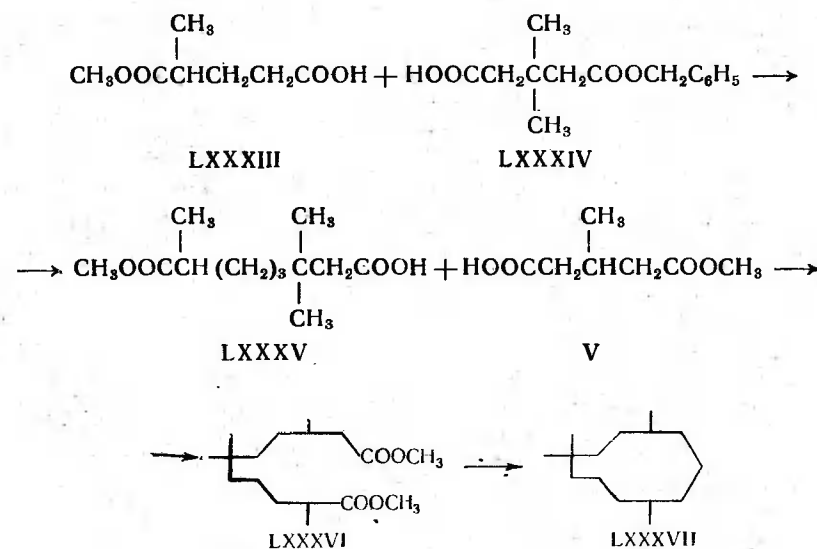


Установление конфигурации путем электролитических синтезов было остроумно использовано [98] для определения стереохимии циклического дисульфида — (+)- $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты. Электролизом смеси монобензильного эфира глутаровой кислоты (LXXVIII) и монометилового эфира (+)- $\beta$ -метилглутаровой кислоты (V) с последующим гидролизом и гидрогенолизом первоначального продукта реакции получена (+)-3-метилгександикарбоновая кислота (LXXIX). Эта кислота образует непрерывный ряд твердых растворов с (—)-3-тиолгександикарбоновой кислотой, но дает простую эвтектику с (+)-формой. На этом основании (—)-тиолу можно приписать ту же конфигурацию, что и (+)-3-метилгександикарбоновой кислоте, а следовательно, и монометилового эфиру (+)- $\beta$ -метилглутаровой кислоты, который принадлежит к ряду *d*-глицеринового альдегида. Поскольку (—)-тиол через его *S*-ацетат генетически связан с (+)- $\alpha$ -липовой кислотой, можно сделать вывод, что указанные три тиосоединения имеют конфигурации LXXX, LXXXI и LXXXII соответственно.



Перекрестная конденсация монобензильного и монометилового эфиров двухосновных кислот, указанная в предыдущем примере, представляет интерес. Эта реакция удобна в том случае, когда требуемый несимметричный продукт близок по свойствам к симметричным продуктам реакции, так как при такой перекрестной конденсации свойства продуктов реакции будут различаться более резко, что облегчает их разделение. Последующий гидрогенолиз бензильной группы также представляет собой ценный прием при получении несим-

метричного монометилового эфира двухосновной кислоты, предназначенного для дальнейшего участия в реакции Кольбе. Шорм и сотр. [125] использовали эти приемы с целью подтверждения строения углеродного скелета природного сесквитерпена гумулена. Путем электролиза смеси монометилового эфира  $\gamma$ -метилглутаровой кислоты (LXXXIII) и монобензильного эфира  $\beta$ ,  $\beta$ -диметилглутаровой кислоты (LXXXIV) и гидрогенолиза продукта реакции получен несимметричный монометильный эфир LXXXV. Этот эфир вместе с монометильным эфиром  $\beta$ -метилглутаровой кислоты (V) был введен в реакцию Кольбе, а полученный несимметричный полный эфир LXXXVI превращен через циклический ацилоин в углеводород LXXXVII, оказавшийся идентичным гумулану, образующемуся при гидрировании гумулена.



### ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Приведенные ниже данные основаны на методике электролиза, применяемой обычно в лаборатории автора.

**Растворитель.** Наиболее удовлетворительный растворитель — продажный абсолютный метанол, содержащий следы воды.

**Электролизеры.** Для электролиза в лабораторном масштабе при использовании примерно 250 г кислот наиболее пригодны электролизеры, сделанные из больших пробирок или стеклянных стаканов (рис. 1). Во время электролиза электролизер охлаждают льдом, а иногда льдом с солью или смесью сухого льда и спирта. Большие электролизеры (например 350 × 75 мм) дополнительно снабжены змеевиковым холодильником для облегчения отвода выделяющегося тепла.

Ввиду энергичного выделения двуокиси углерода в процессе электролиза механического перемешивания не требуется.

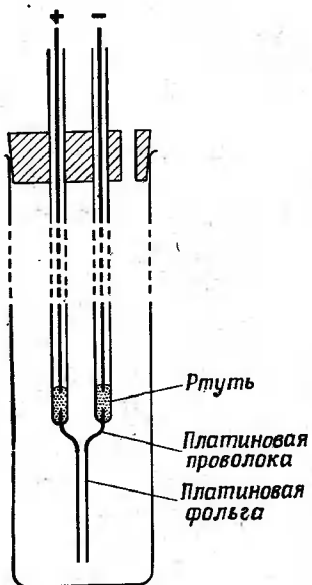


Рис. 1. Схема электролизера.

Свободный конец проволоки вплавляют в стеклянную трубку, обращая особое внимание на то, чтобы не оставалось капиллярных отверстий. Для создания электрического контакта в трубки с платиновыми проволоками заливают небольшое количество ртути. Электроды должны находиться на расстоянии 2—3 мм, что достигается осторожным нажатием на электроды через фильтровальную бумагу. Между электродами, размер которых больше 40 × 40 мм, рекомендуется подвешивать небольшие стеклянные палочки, чтобы они не повреждались в результате случайного контакта при электролизе.

**Электроды.** Следует применять гладкий платиновый анод, который может быть заменен лишь иридиевым анодом, но это исключено по экономическим соображениям. К материалу для катода предъявляются меньшие требования. Рекомендуется применять платину, так как тогда оба электрода будут взаимозаменяемыми, и можно периодически изменять направление тока. Таким образом, обычно применяются электролизеры, снабженные двумя параллельными электродами, вырезанными из платиновой фольги толщиной 0,05 мм. Каждый электрод присоединяют к короткой платиновой проволоке, нагревая их паяльной лампой до красного каления и склепывая ударом молотка.

**Электрическая цепь.** В электрическую цепь входят источник постоянного тока напряжением 110 в, электролизер, амперметр (0—5 а), один или два больших реостата (на 50 ом каждый) и обычный переходный переключатель, как показано на рис. 2.

**Методика работы.** Металлический натрий в количестве, достаточном для нейтрализации примерно 2% применяемых кислот, растворяют в абсолютном метаноле. Затем добавляют исходные кислоты и полученный раствор подвергают электролизу до слабощелочной реакции. Расход тока (в фарадах),

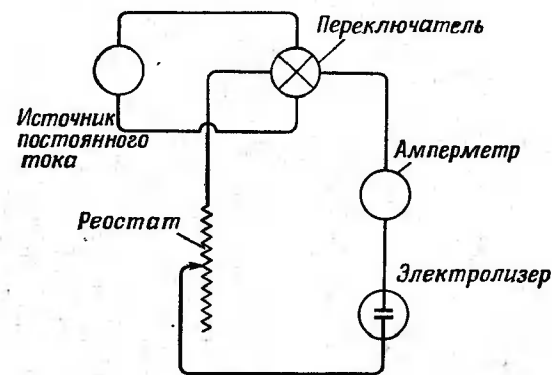


Рис. 2. Схема электрической цепи.

необходимый для завершения реакции, обычно равен теоретическому или в 1,5 раза выше в случае простых кислот и монометиловых эфиров двухосновных кислот; при электролизе монобензиловых эфиров может потребоваться трехкратный расход тока.

В результате электролиза (в особенности ненасыщенных кислот) на одном из электродов может образоваться нерастворимый осадок, что влечет за собой уменьшение силы тока. Образования подобных осадков можно избежать, если время от времени с помощью переключателя изменять направление тока. В некоторых случаях периодически приходится прерывать электролиз и очищать электроды.

При электролизе желательно поддерживать температуру электролита около 20° и не допускать повышения температуры выше 50°.

Ниже приводится описание некоторых типичных примеров реакций Кольбе.

**n-Гексакозан [88, 150]**

К раствору метилата натрия, приготовленному из 0,1 г металлического натрия и 25 мл абсолютного метанола, добавляют 5 г миристиновой кислоты. Полученный раствор помещают в стеклянный стакан (250 × 30 мм) с двумя электродами из платиновой фольги (30 × 20 мм, расстояние между электродами 2 мм). Электролиз при силе тока около 1 а проводят до щелочной реакции. Содержимое электролизера нейтрализуют несколькими каплями ледяной уксусной кислоты и большую часть растворителя отгоняют в вакууме. Остаток выливают в воду и из смеси экстрагируют эфиром продукты реакции. Эфирный раствор тщательно промывают 2 н. раствором едкого натра, затем водой, сушат хлористым кальцием и отгоняют эфир. После перекристаллизации остатка из петролейного эфира (т. кип. 40—60°) получают 2,4 г гексакозана; выход 60%, т. пл. 57—58°.

**Диметиловый эфир β, β'-диметилсубериновой кислоты [90]**

К раствору метилата натрия, приготовленному из 0,57 г металлического натрия, 90 мл абсолютного метанола и 10 мл воды, добавляют 35 г монометилового эфира β-метилглутаровой кислоты. Полученный раствор помещают в большую пробирку (диаметр 50 мм) с катодом из платиновой фольги и анодом из платиновой спирали (длина проволоки 200 мм, диаметр 0,02 мм, общая площадь поверхности 3,52 см<sup>2</sup>) и подвергают электролизу при силе тока 2 а. Электролиз прекращают через 3,5 час, когда электролит становится слабощелочным. К содержимому электролизера приливают 1,22 г концентрированной серной кислоты, затем его фильтруют и упаривают в вакууме для удаления большей части растворителя. К остатку приливают эфир, эфирный раствор промывают раствором бикарбоната натрия, затем водой, сушат и упаривают. Остаток перегоняют и получают 18,4 г диметилового эфира β, β'-диметилсубериновой кислоты; выход 80%, т. кип. 101,5—102,5° при 0,6 мм рт. ст.,  $n_D^{18,5}$  1,4376.

**(+)-3-Метилундекановая кислота [91]**

К раствору метилата натрия, приготовленному из 0,09 г металлического натрия и 80 мл абсолютного метанола, добавляют смесь 10 г (0,0625 моля) монометилового эфира (+)-β-метилглутаровой кислоты и 18 г (0,125 моля) каприловой

кислоты. Полученный раствор помещают в стеклянный стакан с двумя электродами из платиновой фольги (40 × 25 мм, расстояние между электродами около 1,5 мм) и подвергают электролизу при силе тока 2 а до щелочной реакции. Содержимое электролизера после двух операций объединяют, нейтрализуют несколькими каплями уксусной кислоты и упаривают в вакууме. Остаток гидролизуют водно-метанольным раствором едкого кали, продукты реакции разделяют на нейтральную и кислотную части. Перегонка нейтральной части дает 12 г n-тетрадекана; выход 49%, т. кип. 128° при 19 мм рт. ст.,  $n_D^{21}$  1,4275. Перегонкой кислотной части получают 11,9 г (+)-3-метилундекановой кислоты; выход 48%, т. кип. 117° при 0,5 мм рт. ст.,  $n_D^{26}$  1,4350,  $[\alpha]_D^{25} + 4,50^\circ$ . После перекристаллизации 2,72 г остатка с т. пл. 81,5—82,5° сначала из смеси бензола с петролейным эфиром (т. кип. 60—80°); а затем из воды с небольшим количеством метанола получают 2,03 г (+)-β, β'-диметилсубериновой кислоты с т. пл. 83—83,5°.

**Нервоновая (цис-тетракозен-15-овая) кислота [16]**

К раствору метилата натрия, приготовленному из 0,07 г металлического натрия и 40 мл абсолютного метанола, добавляют смесь 10,0 г (0,036 моля) олеиновой кислоты и 19,0 г монометилового эфира субериновой кислоты. Полученный раствор помещают в стеклянный стакан с двумя электродами из платиновой фольги (20 × 25 мм, расстояние между электродами 3 мм) и двумя U-образными стеклянными трубками, через которые пропускается холодная вода. На начальной стадии электролиза при силе тока 1,4 а начинает выделяться бесцветный твердый осадок. К концу реакции сила тока уменьшается, но она восстанавливается до первоначальной величины при добавлении монометилового эфира (всего 24,5 г, или 0,13 моля). После электролиза содержимое электролизера, дающее щелочную реакцию, подкисляют, упаривают и разделяют на кислотную и нейтральную части. При перегонке кислотной части из колбы Кона получено: а) 1,6 г ненасыщенного маслянистого вещества с т. кип. 70—120° при 10<sup>-5</sup> мм рт. ст.,  $n_D^{19}$  1,4409; б) 10,5 г диметилового эфира додекандикарбоновой кислоты, не подвергавшегося дальнейшей очистке, с т. кип. 127—130° при 10<sup>-5</sup> мм рт. ст., т. пл. 39—41° (чистое вещество плавится при 43°); в) 5,9 г маслянистого вещества с т. кип. 186—202° при 10<sup>-5</sup> мм рт. ст., т. пл. 12—13,5°, после гидролиза которого избытком 2 н. водно-метанольного раствора едкого натра было получено 4,4 г достаточно чистой

нервоновой кислоты; выход 37%, т. пл. 37—39°. После очистки через литиевую соль получено 3 г кислоты с т. пл. 39,5—40,5°. Кислоту дважды перекристаллизовывают из спирта при 0° и получают нервоновую кислоту в виде пластинок с т. пл. 40,5—41°.

Остаток (0,9 г) после перегонки содержит загрязненный тетраэриаконта-*цис*-9-*цис*-25-диен.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aarland G., J. prakt. Chem., **6**, 256 (1873); **7**, 142 (1873).
2. Asano M., Kameda Y., Wada T., J. Pharm. Soc. Japan, **63**, 538 (1943); **64**, № 8A, 25 (1944); **65**, № 4A, 15 (1945); C. A., **44**, 7229 (1950); **45**, 4302 (1951).
3. Asano M., Kameda Y., Wada T., J. Pharm. Soc. Japan, **65**, № 7/8A, 5 (1945); C. A., **45**, 5617 (1951).
4. Asano M., Ohta J., J. Pharm. Soc. Japan, **65**, № 5/6A, 10 (1945); C. A., **45**, 4302 (1951).
5. Asselineau C., Asselineau J., Ställberg-Stenhagen S., Stenhagen E., Acta Chem. Scand., **10**, 478, 1035 (1956).
6. Baker B. W., Houghton R. P., Weedon B. C. L., неопубликованные данные.
7. Baker B. W., Kierstead R. W., Linstead R. P., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1954**, 1804.
8. Baker B. W., Linstead R. P., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1955**, 2218.
9. Béhal A., Ann. chim et phys., **16**, 367 (1887).
10. Bennett G. M., Gudgeon H., J. Chem. Soc., **1938**, 1679.
11. Berl E., Ber., **37**, 325 (1904).
12. Birch S. F., Gripp V. E., McAllan D. T., Nathan W. S., J. Chem. Soc., **1952**, 1363.
13. B. I. O. S. Final Report № 1472. Item № 22, p. 13; C. I. O. S. XXXIII-50, p. 728.
14. Blood C. T., Cartwright N. J., Linstead R. P., J. Chem. Soc., **1952**, 2268.
15. Bounds D. G., Linstead R. P., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1953**, 2393.
16. Bounds D. G., Linstead R. P., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1954**, 448.
17. Bounds D. G., Linstead R. P., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1954**, 4219.
18. Bouveault L., Bull. soc. chim. France, Mém., **29**, 1042, 1046 (1903).
19. Bowman R. E., Mason R. G., J. Chem. Soc., **1951**, 2748.
20. Breederveld H., Kooyman E. C., Rec. trav. chim., **76**, 10 (1957).

21. Brettle R., Polgár N., J. Chem. Soc., **1956**, 1620.
22. Bridgewater R. J., Biochem. J., **64**, 593 (1956).
23. Brockman C. J., Electro-Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York, 1926.
24. Brown A. C., Walker J., Ann., **261**, 107 (1891); Trans. Roy. Soc. Edinburgh, **36**, 291 (1891).
25. Buchta E., Burger K., Ann., **580**, 125 (1953).
26. Burrell J. W. K., Weedon B. C. L., неопубликованные данные.
27. Cavanna R., Ställberg-Stenhagen S., Atti acad. nazl. Lincei, Mem., Classe sci. fis., mat. e nat., **3**, 31 (1950).
28. Cavanna R., Ställberg-Stenhagen S., Ricerca sci., **20**, 1709 (1950); cp. C. A., **45**, 6573 (1951).
29. Corey E. J., Sauers R. R., J. Am. Chem. Soc., **79**, 3925 (1957).
30. Corey E. J., Sauers R. R., Swann S., J. Am. Chem. Soc., **79**, 5826 (1957).
31. Cram D. J., Allinger N. L., J. Am. Chem. Soc., **78**, 2518 (1956).
32. Denina E., Gazz. chim. ital., **68**, 443 (1938).
33. Dinh-Nguyen N., Acta Chem. Scand., **12**, 585 (1958).
34. Dolejš L., Novotný L., Collection Czechoslov. Chem. Commun., **19**, 716 (1954).
35. Elbs K., Kratz K., J. prakt. Chem., **55**, 502 (1897).
36. Evans E. A., Whalley M., J. Chem. Soc., **1954**, 3642.
37. Fairweather D. A., Proc. Roy. Soc. Edinburgh, **45**, 23 (1925).
38. Fairweather D. A., Proc. Roy. Soc. Edinburgh, **45**, 283 (1925).
39. Farmer E. H., Kracovski J., J. Chem. Soc., **1926**, 2318.
40. Fichter F., Organische Elektrochemie, Steinkopff, Dresden und Leipzig, 1942.
41. Fichter F., Bürgin A., Helv. Chim. Acta, **14**, 90 (1931).
42. Fichter F., Holbro T., Helv. Chim. Acta, **20**, 333 (1937).
43. Fichter F., Holbro T., Helv. Chim. Acta, **21**, 141 (1938).
44. Fichter F., Kestenholtz K., Helv. Chim. Acta, **25**, 785 (1942).
45. Fichter F., Leupin O., Helv. Chim. Acta, **21**, 616 (1938).
46. Fichter F., Lurie S., Helv. Chim. Acta, **16**, 885 (1933).
47. Fichter F., Metz F., Helv. Chim. Acta, **19**, 880 (1936).
48. Fichter F., Meyer R. E., Helv. Chim. Acta, **16**, 1408 (1933).
49. Fichter F., Meyer R. E., Helv. Chim. Acta, **17**, 535 (1934).
50. Fichter F., Petrovitch A., Helv. Chim. Acta, **24**, 549 (1941).
51. Fichter F., Ruegg R., Helv. Chim. Acta, **20**, 1578 (1937).
52. Fichter F., Schnider A., Helv. Chim. Acta, **13**, 103 (1930).
53. Fichter F., Siegrist W., Helv. Chim. Acta, **15**, 698 (1932).
54. Fichter F., Stenzl H., Helv. Chim. Acta, **22**, 971 (1939).
55. Fichter F., Stenzl H., Beglinger E., Helv. Chim. Acta, **21**, 375 (1938).
56. Fieser L. F., Clapp R. C., Daudt W. H., J. Am. Chem. Soc., **64**, 2052 (1942).

57. Ginger L. G., Anderson R. J., J. Biol. Chem., **157**, 203 (1945).
58. Glasstone S., Hickling A., J. Chem. Soc., **1934**, 1878.
59. Glasstone S., Hickling A., Trans. Electrochem. Soc., **75**, 333 (1939).
60. Goldschmidt S., Leicher W., Haas H., Ann., **577**, 153 (1952).
61. Goldschmidt S., Minsinger M., Ber., **87**, 956 (1954).
62. Goldschmidt S., Stöckl E., Ber., **85**, 630 (1952).
63. Greaves W. S., Linstead R. P., Shephard B. R., Thomas S. L. S., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1950**, 3326.
64. Gustbée G., Stenhagen E., Svenck Kem. Tidskr., **54**, 243 (1942).
65. Hamonet J., Bull. soc. chim. France, Mém., **33**, 513 (1905).
66. Hancock J. E. H., Linstead R. P., J. Chem. Soc., **1953**, 3490.
67. Henrich F., Herzog A., Ber., **52**, 2128 (1919).
68. Henrich F., Schenk W., Ber., **52**, 2120 (1919).
69. Hofer H., Ber., **33**, 655 (1900).
70. Hofer H., Moest M., Ann., **323**, 285 (1902).
71. Hopfgartner K., Monatsh., **32**, 523 (1911).
72. Horn D. H. S., Pretorius Y. Y., J. Chem. Soc., **1954**, 1460.
73. Hougén F. W., Ilse D., Sutton D. A., de Villiers J. P., J. Chem. Soc., **1953**, 98.
74. Hunsdiecker H., Ber., **75**, 447 (1942).
75. Hunsdiecker H., Ber., **75**, 460 (1942).
76. Hunsdiecker H., Ber., **75**, 1197 (1942).
77. Karrer P., Benz F., Morf R., Raudnitz H., Stoll M., Takahashi T., Helv. Chim. Acta, **15**, 1399 (1932).
78. Karrer P., Benz F., Stoll M., Helv. Chim. Acta, **16**, 297 (1933).
79. Karrer P., Stoll M., Helv. Chim. Acta, **14**, 1189 (1931).
80. Kaufler F., Herzog C., Ber., **42**, 3870 (1909).
81. Kekulé A., Ann., **131**, 88 (1864).
82. Kitaura S., Bull. Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo), **16**, 765 (1937); C. A., **32**, 4523 (1938); cp. repm. nat. 624331; C. A., **30**, 2504 (1936).
83. Kolbe H., Ann., **69**, 257 (1849).
84. Korsching H., Ber., **86**, 943 (1953).
85. Kruis A., Schanzer W., Z. physik. Chem. (Leipzig), **A191**, 301 (1942).
86. Kunuzi T., J. Am. Chem. Soc., **75**, 1597 (1953).
87. Leonard N. J., Mader P. M., J. Am. Chem. Soc., **72**, 5388 (1950).
88. Linstead R. P., Elvidge J. A., Whalley M., A Course in Modern Techniques of Organic Chemistry, Butterworths, London, 1955.
89. Linstead R. P., Lunt J. C., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1950**, 3331.
90. Linstead R. P., Lunt J. C., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1950**, 3333.

91. Linstead R. P., Lunt J. C., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1951**, 1130.
92. Linstead R. P., Lunt J. C., Weedon B. C. L., Shephard B. R., J. Chem. Soc., **1952**, 3621.
93. Linstead R. P., Shephard B. R., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1951**, 2854.
94. Linstead R. P., Shephard B. R., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1952**, 3624.
95. Linstead R. P., Shephard B. R., Weedon B. C. L., Lunt J. C., J. Chem. Soc., **1953**, 1538.
96. Linstead R. P., Weedon B. C. L., Wladislaw B., J. Chem. Soc., **1955**, 1097.
97. Milburn A. H., Truter E. V., J. Chem. Soc., **1954**, 3344.
98. Mislow K., Meluch W. C., J. Am. Chem. Soc., **78**, 5920 (1956).
99. Mislow K., Steinberg I. V., J. Am. Chem. Soc., **77**, 3807 (1955).
100. Moorhouse G. B., Trans. Faraday Soc., **28**, 766 (1932).
101. Moroe T., J. Pharm. Soc. Japan, **70**, 416 (1950); **71**, 121, 123 (1951); C. A., **45**, 2396, 8456 (1951).
102. Moroe T., J. Pharm. Soc. Japan, **70**, 601 (1950).
103. Moroe T., Sugawara M., J. Pharm. Soc. Japan, **72**, 313 (1952); C. A., **47**, 6353 (1953).
104. Murray A. R., Taylor T. W. J., J. Chem. Soc., **1937**, 1450.
105. Noyes A. A., Am. Chem. J., **19**, 775 (1897).
106. Offe H. A., Z. Naturforsch., **2b**, 182, 185 (1947).
107. Pattison F. L. M., Strothers J. B., Woolford R. G., J. Am. Chem. Soc., **78**, 2255 (1956).
108. Pattison F. L. M., Woolford R. G., J. Am. Chem. Soc., **79**, 2306, 2308 (1957).
109. Petersen J., Z. physik. Chem., **33**, 294 (1900).
110. Petersen J., Z. Elektrochem., **12**, 141 (1906).
111. Petersen J., Z. Elektrochem., **18**, 711 (1912).
112. Petersen J., Z. Elektrochem., **20**, 328 (1914).
113. Petersen J., Z. physik. Chem., **A191**, 301 (1942).
114. Петров А. Д., Вяхирев Д. А., ЖОХ, **9**, 513 (1939).
115. Riccoboni L., Gazz. chim. ital., **70**, 748 (1940).
116. Ruzicka L., Stoll M., Helv. Chim. Acta, **16**, 493 (1933).
117. Ruzicka L., Stoll M., Scherrer W., Schinz H., Seidel C. F., Helv. Chim. Acta, **15**, 1462 (1932).
118. Ruzicka L., Stoll M., Schinz H., Helv. Chim. Acta, **11**, 1174 (1928).
119. Sa'lauze J., Bull. soc. chim. France, Mém., **37**, 522 (1925).
120. Schmidt A. W., Schoeller V., Eberlein K., Ber., **74**, 1313 (1941).
121. Serck-Hanssen K., Arkiv Kemi, **10**, 135 (1956).
122. Serck-Hanssen K., Chem. and Ind., **1958**, 1554.

123. Serck-Hanssen K., Ställberg-Stenhagen S., Stenhagen E., Arkiv Kemi, 5, 203 (1953).
124. Singer R., Sprecher P., Helv. Chim. Acta, 30, 1001 (1947).
125. Sorm F., Streibl M., Jarolím V., Novotný L., Dolejš L., Herout V., Chem. listy, 48, 575 (1954); Chem. and Ind., 1954, 252.
126. Ställberg G., Arkiv Kemi, 12, 153 (1958).
127. Ställberg-Stenhagen S., Arkiv Kemi, 2, 95 (1950).
128. Ställberg-Stenhagen S., Arkiv Kemi, 2, 431 (1950).
129. Ställberg-Stenhagen S., Arkiv Kemi, 3, 249 (1951).
130. Ställberg-Stenhagen S., Arkiv Kemi, 3, 273 (1951).
132. Ställberg-Stenhagen S., Arkiv Kemi, 6, 537 (1954).
133. Stoll M., Helv. Chim. Acta, 34, 1817 (1951).
134. Stoll M., Rouvé A., Helv. Chim. Acta, 20, 525 (1937).
135. Свядковская Г. Э., Войткевич С. А., Смольянинова Е. К., Белов В. Н., ЖОХ, 27, 2146 (1957).
136. Свядковская Г. Э., Смольянинова Е. К., Белов В. Н., ЖОХ, 28, 2268 (1958).
137. Swann S., Trans. Electrochem. Soc., 69, 289, 339 (1936); 77, 460 (1940); 88, 104 (1945).
138. Синтезы органических препаратов, сб. 3, Издательлит, 1952, стр. 508.
139. Swartz F., Bull. soc. chim. Belges, 42, 102 (1933); Bull. acad. roy. Belg., 17, 27 (1931).
140. Thiessen G. W., Miller R., J. Am. Chem. Soc., 77, 770 (1955).
141. Ueno S., Tamura T., J. Soc. Chem. Ind. Japan, 46, 1213 (1943); C. A., 42, 6735 (1948).
142. Van der Hoek A. J., Nauta W. T., Rec. trav. chim., 61, 845 (1942).
143. Vanzetti B. L., Atti. accad. nazl. Lincei, Mem., Classe sci. fis. mat. e nat., 7, 331 (1898); 13, 112 (1904); 15, 574 (1906); 16, 79, 139 (1907).
144. Vanzetti B. L., Gazz. chim. ital., 46, 49 (1916).
145. von Miller W., Hofer H., Ber., 27, 461 (1894).
146. von Miller W., Hofer H., Ber., 28, 2427 (1895).
147. Walker J., Wood J. K., J. Chem. Soc., 89, 598 (1906).
148. Wallis E. S., Adams F. H., J. Am. Chem. Soc., 55, 3838 (1933).
149. Weedon B. C. L., Quart. Revs. (London), 6, 380 (1952).
150. Weedon B. C. L., неопубликованные данные.
151. Wilson C. L., Lippincott W. T., J. Am. Chem. Soc., 78, 4290 (1956).
152. Wladislaw B., J. Chem. Soc., 1955, 4227.
153. Wohl A., Schweitzer H., Ber., 39, 890 (1906).
154. Wurtz A., Ann. chim. et phys., 44, 291 (1855); Jahresbericht., 575 (1855).
155. Ziegler K., Hechelhammer W., Ann., 528, 114 (1937).

## ПОЛИФОСФОРНАЯ КИСЛОТА КАК РЕАГЕНТ В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Ф. УЛИГ, Г. СНАЙДЕР

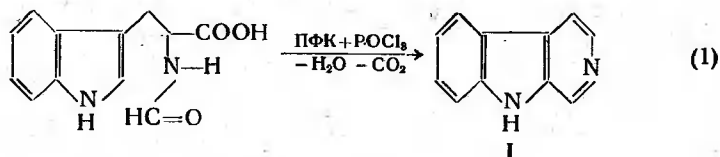
### ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет смесь полифосфорных кислот, обычно называемая просто «полифосфорной кислотой» (ПФК), находит все возрастающее применение в синтетической органической химии. Сначала ПФК получила признание как реагент для циклизации, а в дальнейшем она была использована в различного рода реакциях, катализируемых кислотами, в том числе для этерификации, гидролиза, конденсации, ацилирования, перегруппировок и т. д. Еще до того как ПФК была признана полезным реагентом в органической химии, в литературе встречались разрозненные сведения о применении «смесей» фосфорной кислоты и фосфорного ангидрида для циклизации жирноароматических кислот в соответствующие кетоны. В первых таких работах [100, 141], известных авторам, фосфорный ангидрид добавляли к смеси карбоновой и фосфорной кислот. В дальнейшем смешивали оба неорганических реагента или ангидрид растворяли в фосфорной кислоте, после чего вводили в реакцию карбоновую кислоту [10, 12, 25, 127]. ПФК можно получать нагреванием фосфорной кислоты с ее ангидридом (см. раздел «Строение полифосфорных кислот»), поэтому вполне вероятно, что в некоторых из указанных опытов ПФК была активным реагирующим веществом. В последнее время стали применять готовую техническую ПФК или получали ее заранее нагреванием смеси кислоты и ангидрида до достижения равновесия. Например, Гилмор и Хортон [67] нагревали такие смеси на паровой бане в течение 2—4 час. Через 2 час в смеси еще оставалось твердое вещество, но, очевидно, в количестве, не препятствовавшем циклизации жирноароматических кислот. Смеси фосфорной кислоты и ее ангидрида, не доведенные до состояния равновесия, не равноценны ПФК. Это видно из того, что по-

пытки осуществить синтез изатина по Зандмейеру из изонитрозоацет-*n*-анизидида при использовании смесей фосфорной кислоты и ее ангидрида [146] оказались безуспешными. Впоследствии было установлено, что ПФК все же пригодна для циклизации по Зандмейеру [53], в частности для замыкания цикла в указанном производном анизидина [128].

Насколько авторам известно, впервые полифосфорная кислота была предложена в качестве катализатора органической реакции Розеном. В 1941 г. он получил патент, в котором описана конденсация этиленового соединения с разветвленным предельным углеводородом над катализатором, содержащим «тетрафосфорную кислоту» [135]. Применение тетрафосфорной кислоты для дезалкилирования фенолов было запатентовано в 1945 г. Стиллсоном и Фишелом [158].

Несмотря на предположения о возможности использования ПФК в синтетической органической химии, этот реагент привлек к себе внимание как ценное конденсирующее средство лишь в 1950 г. в результате случайного наблюдения, сделанного Вербером [153] при попытке циклизации *N*-формил-*dl*-триптофана в 3,4-дигидро- $\beta$ -карболин-3-карбоновую кислоту действием хлорокиси фосфора. Хлорокись фосфора была взята из склянки, которая до этого несколько лет стояла в лаборатории неплотно закрытой. В указанных условиях не только произошла желательная циклизация, но в результате ароматизации и декарбоксилирования образовался норгарман (I), для синтеза которого, как предполагалось, были необхо-



димы две дополнительные стадии. Попытки воспроизвести реакцию со свежей хлорокисью фосфора и с другими кислотными реагентами оказались безуспешными. Цель была достигнута лишь при использовании смеси технической ПФК с хлорокисью фосфора. Это привело к выводу, что в склянке в результате гидролиза и полимеризации образовалась ПФК; после этого были начаты систематические исследования эффективности ПФК [154]. В течение нескольких лет были найдены многие области применения ПФК, и вскоре появились обзоры, посвященные этому реагенту. Первый обзор литературы о циклизации при использовании ПФК был сделан в 1954 г. Улигом [168]. Кеннард [96] опубликовал данные об ис-

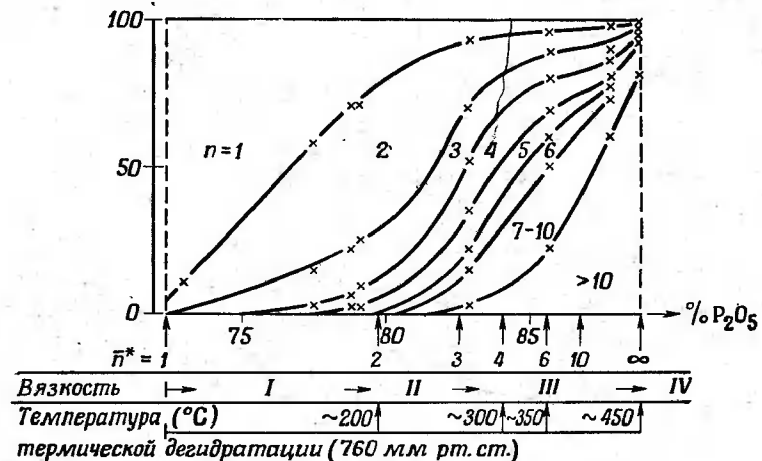
пользовании ПФК в различных реакциях. Баба [11] и Кусуда [106] рассмотрели данные об ацилировании фенолов в присутствии ПФК. Попп и Макивен [129] опубликовали в 1958 г. очень подробный обзор с множеством таблиц, посвященный применению ПФК. В настоящей работе рассматриваются только такие области применения, когда ПФК дает особые преимущества; исчерпывающей сводки литературы не приводится. Многие не указанные здесь работы рассмотрены в работе Поппа и Макивена [129].

### СТРОЕНИЕ ПОЛИФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

Литература по вопросу строения «высших фосфорных кислот» столь обширна, что трудно дать краткий обзор всех работ. Особенно следует отметить статьи Белла [21], Гути и Гартаганиса [89], а также Тило и Зауэра [163]. Можно считать установленным, что при термической дегидратации фосфорной кислоты, при взаимодействии хлорокиси фосфора с фосфорной кислотой и при взаимодействии фосфорного ангидрида с фосфорной кислотой образуются одинаковые смеси полифосфорных кислот. Равновесие между различными составными частями ПФК зависит только от степени гидратации исходной фосфорной кислоты, а не от метода получения. Смесью удобно классифицировать по процентному содержанию фосфорного ангидрида и воды, из которых могут быть приготовлены смеси, причем обычно указывается только процентное содержание  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ . В смеси, содержащие до 85% ангидрида, помимо ортофосфорной и пиррофосфорной кислот входят лишь линейные полифосфорные кислоты. При более высоком содержании  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  в смесях содержатся также циклические соединения и соединения трехмерной структуры. По данным Тило [162], при нагревании полностью гидролизованной хлорокиси фосфора образуется такая же ПФК, как и при нагревании фосфорной кислоты. Хлорфосфорные кислоты, представляющие собой промежуточно образующиеся продукты гидролиза, могут быть превращены в циклический хлорангидрид триметафосфорной кислоты или в хлорполифосфорные кислоты в зависимости от степени первоначального гидролиза. При дальнейшем нагревании хлорполифосфорные кислоты дают трехмерные полимеры, которые в свою очередь в результате равновесной реакции с водой могут дать линейные кислоты.

На графике представлены результаты тщательного исследования состава полифосфорных кислот, выполненного Тило и Зауэром методом хроматографии на бумаге.

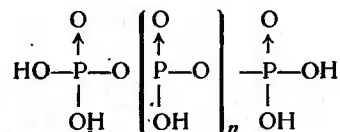
Многие исследования ПФК как реагента, применяемого в органической химии, проводились с техническим продуктом, содержащим 82—84% фосфорного ангидрида. В табл. 1 указаны составы таких смесей по данным Гути и Гартаганиса.



Состав полифосфорных кислот по Тило и Зауэру [163].

Цифры показывают соотношение между составом смеси полифосфорных кислот и содержанием  $P_2O_5$ . Интервалы между кривыми представляют концентрации указанных кислот (в %);  $n$  — степень конденсации. Состав любой смеси полифосфорных кислот, содержащей 72—89%  $P_2O_5$ , можно легко найти для любого значения  $P_2O_5$ , указанного на абсциссе, путем измерения вертикальных расстояний между кривыми, пользуясь процентной шкалой слева. Значения  $n^*$  на абсциссе характеризуют «среднюю кажущуюся степень конденсации», соответствующую формуле  $H_{n+2}P_nO_{3n+1}$ , как определено аналитическим путем. Температурная шкала вдоль абсциссы показывает температуры, при которых смеси могут быть приготовлены нагреванием чистой ортофосфорной кислоты. Концентрация этой кислоты с увеличением содержания  $P_2O_5$  уменьшается. I — легко подвижная жидкость; II — сиропо; III — все еще подвижная жидкость; IV — твердое состояние.

В таблице приведены значения  $n$  из формулы ПФК строения



Так, при  $n = 1$  формула соответствует триполифосфорной кислоте, при  $n = 2$  — тетраполифосфорной кислоте и т. д.

Ввиду того что индивидуальные полифосфорные кислоты нельзя получить обычными методами, в дальнейшем изложении термин «полифосфорная кислота», или сокращенно ПФК,

относится к смеси примерно такого состава, какой приведен в табл. 1.

Таблица 1  
Состав двух смесей полифосфорных кислот

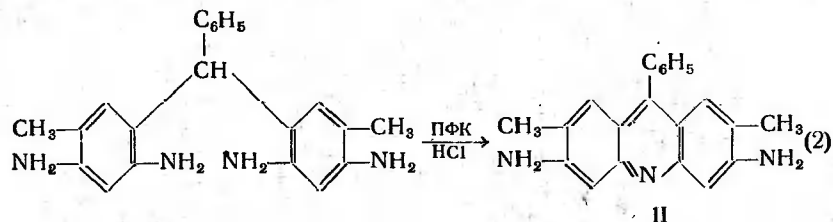
Состав смеси	Содержание, %	
	81,60	84,20
Эквивалент $P_2O_5$ . . .	81,60	84,20
Ортофосфорная кислота	8	4
Пирофосфорная кислота	27	11
Полифосфорная кислота		
$n = 1$ . . . . .	22	11
$n = 2$ . . . . .	17	13
$n = 3$ . . . . .	11	12
$n = 4$ . . . . .	6	10
$n = 5$ . . . . .	4	8
$n = 6$ . . . . .	2	6
$n = 7$ . . . . .	2	5
Все более высокие значения . . . . .	1	20

#### ОБЩИЙ ХАРАКТЕР РЕАГЕНТА И ВЫЗЫВАЕМЫХ ИМ РЕАКЦИЙ

Эффективность ПФК в качестве реагента в органической химии, по-видимому, обусловлена сочетанием различных свойств смеси. ПФК представляет собой жидкость, в которой хорошо растворяются органические соединения различных типов, поэтому она имеет большое преимущество по сравнению с очень близким к ней по многим свойствам фосфорным ангидридом. ПФК содержит как кислотные, так и ангидридные группы; вода, образующаяся при взаимодействии с ПФК, быстро связывается ангидридными группами с образованием новых кислотных групп. Поскольку вода является более сильным основанием, чем многие органические соединения, вступающие в реакцию под действием ПФК, удаление ее таким образом может играть существенную роль для сохранения эффективной кислотности реакционной смеси по мере выделения воды при реакции. Как дегидратирующий агент ПФК действует гораздо мягче, чем фосфорный ангидрид. В связи с этим местный перегрев реакционной смеси, содержащей ПФК, происходит редко. Действительно, в большинстве случаев реакции с ПФК проводятся при нагревании реакционной смеси.



Имеются указания, что добавление хлористого водорода или вещества, которое реагирует с образованием хлористого водорода, может в некоторых случаях изменять характер реагента, вероятно, вследствие увеличения его эффективной кислотности. Так, Хорнинг и Штрюмберг [82] (см. также раздел «Бекмановская перегруппировка») вместо перегруппировки оксимов в присутствии ПФК рекомендуют осуществлять перегруппировку их хлоргидратов. Аналогично этому Снайдер и Конецкий [151] нашли, что бензофлавин (II) при одновременных циклизации и ароматизации хлоргидрата соответствующего тетрамина получается с выходом (48%),



вдвое превышающим выход бензофлавина (24%) из свободного амина. При использовании свободного амина и добавлении поваренной соли в качестве источника хлористого водорода бензофлавин был получен с выходом 33%. Недостаток таких реакций заключается в том, что при выделении хлористого водорода образуется пена. Этого можно было бы избежать, если применять сильную нелетучую кислоту, которая обладала бы такой же эффективностью, как и хлористый водород, но при этом не происходило бы пенообразования. *n*-Толуолсульфокислота оказалась неэффективной при синтезе бензофлавина, так как значительная часть ее под действием ПФК превращается в сульфон [151].

Почти во всех реакциях с ПФК вместо нее можно применять другие кислотные катализаторы или дегидратирующие агенты. Однако во многих случаях все же лучше применять ПФК, так как при этом достигается увеличение выходов, реакции легко осуществимы и отсутствуют нежелательные побочные реакции. Применение ПФК нередко позволяет осуществлять одновременно две или три стадии, в связи с чем отпадает необходимость в выделении промежуточно образующихся соединений. Так, многие циклические кетоны можно получить непосредственно из арилзамещенных кислот или их эфиров, вместо того, чтобы сначала синтезировать хлорангидриды кислот и затем замыкать цикл действием хлористого алюминия (см. стр. 55—70). Далее можно про-

вести бекмановскую перегруппировку кетонов (см. стр. 75—79), обрабатывая вещество источником гидросиламина и ПФК без выделения оксимов, а кислоты и их производные можно подвергнуть перегруппировке Лоссеня без выделения гидроксамовых кислот. В качестве замечательного примера получения оксима взаимодействием с образующимся *in situ* гидросиламином можно привести превращение флуоренона в оксим обработкой при 190—200° нитрометаном в растворе 1 части  $P_4O_{10}$  в 2 частях сиропообразной фосфорной кислоты [6]. Как было установлено, в тех же условиях нитрометан превращается в муравьиную кислоту и гидросиламин. Если при реакции с флуореноном повысить температуру до 250—255°, то образующийся оксим перегруппировывается в фенантридон; из бензофенона при более низкой температуре в результате перегруппировки получен бензанилид с выходом 91%. Следует отметить, что применявшаяся при этом кислотная смесь содержала значительно меньше фосфорного ангидрида, чем техническая ПФК. Было бы интересно выяснить, может ли ПФК превращать первичное алифатическое нитросоединение в результате изомеризации в гидроксамовую кислоту и ее перегруппировки по Лоссеню в следующий низший член ряда первичных аминов.

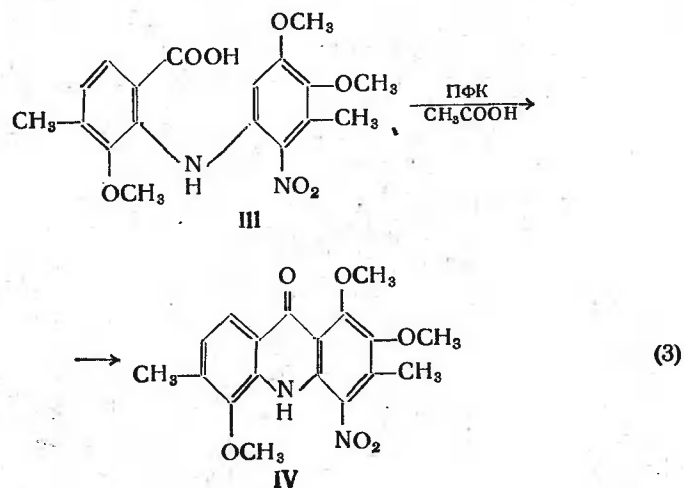
ПФК часто применяют вместо таких гораздо более сильных кислотных реагентов, как хлористый алюминий и концентрированная серная кислота. При обработке ПФК соединений, содержащих группы, чувствительные к действию более жестких реагентов, например сложноэфирную группировку, не происходит побочных реакций. К другим преимуществам ПФК по сравнению с концентрированной серной кислотой относится то, что ПФК не обладает заметным окислительным действием и лишь в незначительной степени проявляет склонность к замещению атомов водорода в ароматическом ядре или не проявляет ее вообще. Преимущества ПФК перед фтористым водородом, в особенности для циклизации арилзамещенных карбоновых кислот, заключаются в том, что с ПФК можно работать без особых мер предосторожности и, следовательно, в простой аппаратуре. Например, при получении  $\alpha$ -тетралона из  $\gamma$ -фенилмасляной кислоты и ПФК, как описано в «Синтезах органических препаратов» [155], требуются только стакан и мешалка.

Следует отметить, что с ПФК удобно работать, но она не совсем безвредна. ПФК вызывает раздражение кожи, особенно при многократном контакте; при попадании ПФК на кожу рекомендуется сразу же промыть место контакта, а для защиты глаз от случайных брызг пользоваться предохра-

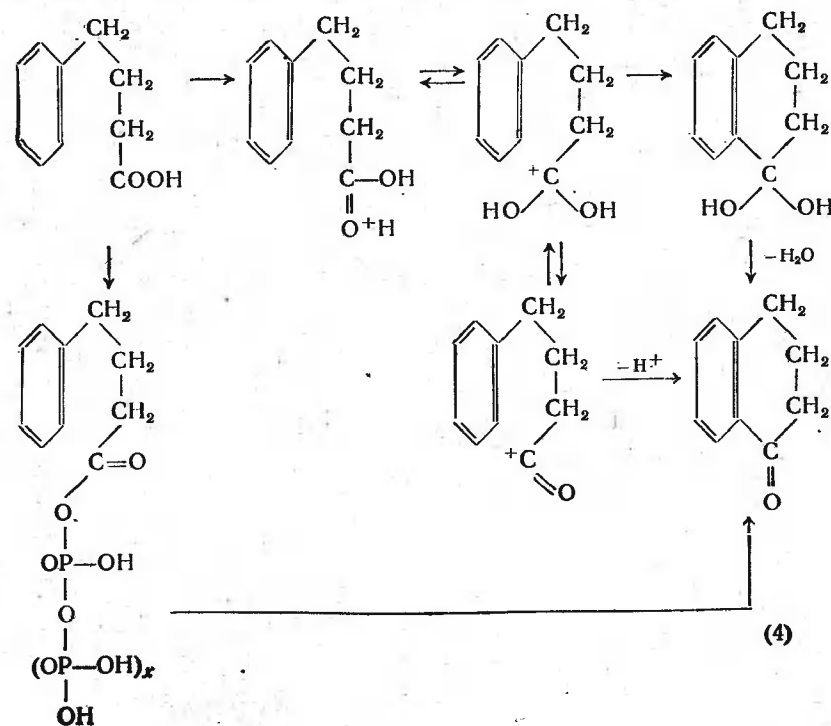
нительными очками. Поскольку ПФК является вязкой жидкостью, опасность попадания брызг меньше, чем при использовании многих обычных реагентов.

Перегруппировки с изменением углеродного скелета при реакциях с ПФК наблюдаются гораздо реже, чем при использовании серной кислоты, хлористого алюминия или других более кислотных агентов. Тем не менее следует иметь в виду возможность перегруппировки, так как такие случаи все же наблюдались. Например, при циклизации  $\gamma$ -(2,4-диметилфенил)масляной кислоты Мосби [111] получил кетон, который может образоваться только в том случае, если остаток масляной кислоты перед замыканием цикла мигрирует из положения 1 в кольцо в положение 6 (см. стр. 60).

Иногда при проведении реакции с ПФК возникают экспериментальные затруднения с выделением продукта реакции, так как приходится гидролизовать избыток реагента и разбавлять смесь водой настолько, чтобы растворимостью продукта реакции можно было пренебречь. При работе с веществами основного характера перед выделением продукта реакции может оказаться необходимым нейтрализовать разбавленную фосфорную кислоту. Обычно ПФК употребляется в таких количествах, что она служит и растворителем и реагентом, поэтому при работе с большими объемами водных растворов могут возникнуть неудобства. Очевидно, иногда удобно брать меньшее количество ПФК, используя в этом случае другое вещество в качестве растворителя. К сожалению, имеется мало данных о применении растворителей

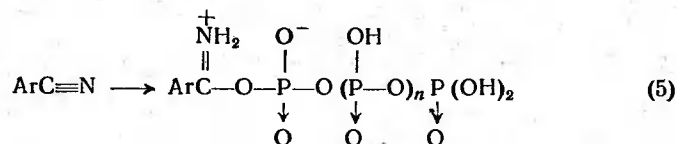


в реакциях с ПФК. Брокман и Муксфельдт [26] в качестве растворителя при циклизации высокозамещенной N-арилантрапиловой кислоты (III) в акридон (IV), который представляет собой промежуточный продукт синтеза «деспептидоактиномина», использовали ледяную уксусную кислоту. При действии неразбавленной ПФК на антрапиловую кислоту даже при комнатной температуре образуются смолистые продукты реакции. При нагревании в течение 10 мин на кипящей водяной бане с 15%-ным раствором ПФК в ледяной уксусной кислоте образуется акридон (IV) с выходом 82%. При такой циклизации ацилируемое ядро сильно активировано четырьмя электронодонорными заместителями несмотря на наличие электронооттягивающей нитрогруппы. Кроме того, карбоксильная группа расположена в положении, чрезвычайно благоприятном для циклизации. По-видимому, только в подобных особых случаях карбоновые кислоты могут служить растворителями при внутримолекулярном ацилировании, поскольку при реакциях с ПФК они также могут играть роль ацилирующих агентов (см. стр. 70—75).



Поскольку ПФК представляет собой сложную смесь, реакции с ее участием нельзя исследовать криоскопическими методами, оказавшимися очень полезными для изучения механизма реакции органических соединений в чистой серной кислоте [65]. Из-за высокой вязкости ПФК представляет собой плохую среду для кристаллизации, и нет ничего удивительного в том, что путем кристаллизации не удалось выделить ни одного промежуточного соединения. В настоящее время можно высказать только догадки о механизме действия ПФК на органические соединения. Наиболее вероятно, что она действует как протонная кислота, кислота Льюиса и как фосфорилирующее средство. Так, при циклизации  $\gamma$ -фенилмасляной кислоты на начальной стадии реакции происходит протонизация или образование смешанного ангидрида, как это показывает схема (4). В случае превращения  $\gamma$ -лактонов в циклопентеноны сделано предположение о промежуточном образовании кетокарбониевого иона [48].

Первой стадией перегруппировок по Бекману и по Лоссеню также может быть образование фосфорных эфиров, связанных с группировкой  $—C=N—OH$ : При реакциях нитрилов с циклизацией (стр. 55—70) или при их превращении в амиды (стр. 79—81) первая стадия состоит, вероятно, в присоединении к тройной связи.



Предполагается, что такое промежуточно образующееся соединение может атаковать соседний ароматический остаток таким же образом, как галогенангидрид или ангидрид карбоновой кислоты, что приводит к иминокетону, который затем гидролизует. При непосредственном гидролизе образуется амид кислоты. Следует отметить, что ПФК можно применять для гидролиза нитрилов в амиды кислот (см. стр. 77), тогда как близкий к ней фосфорный ангидрид — обычный реагент для превращения амидов в нитрилы, а 100%-ная фосфорная кислота — обычный реагент для гидролиза нитрилов в кислоты. Несомненно, объяснение заключается в образовании промежуточного соединения указанного выше типа, которое стойко в полифосфорной кислоте, но быстро гидролизует при разбавлении раствора водой.

## ОСНОВНЫЕ ТИПЫ РЕАКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПОЛИФОСФОРНОЙ КИСЛОТОЙ

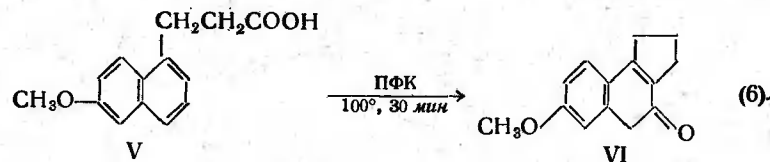
### Циклизация с образованием пятичленных колец

Нагреванием  $\beta$ -арилпропионовых кислот или их эфиров с ПФК получен ряд инданонов [44, 45, 64, 66, 69, 79, 92, 154]. В их число входят метоксизамещенные инданоны, которые при использовании классических реагентов получаются с низкими выходами или их вообще не удается получить [25, 79, 80, 94, 102, 169]. Аутоконденсацию под влиянием ПФК можно свести к минимуму в мягких условиях [106, 154]. Элснер и Паркер [52] для циклизации некоторых  $\beta$ -толилпропионовых и  $\beta$ -толилмасляных кислот во избежание аутоконденсации и изомеризации продуктов реакции вместо ПФК использовали безводный фтористый водород. Однако из их работы не ясно, руководствовались ли они при этом опытными данными или аналогией с известной изомеризацией в ряду тетралона (см. следующий раздел). Вопрос об изомеризации при синтезе инданонов из  $\beta$ -замещенных кислот (выше пропионовой кислоты) не был достаточно подробно изучен. При циклизации  $\beta$ -фенилмасляной кислоты и ее *m*- и *n*-метоксипроизводных (выходы 87, 86 и 17% соответственно),  $\beta$ -фенил- $\beta$ -метилмасляной кислоты (выход 74%) и ее *n*-метоксипроизводного (выход 19%) [79], а также  $\beta$ -фенилвалериановой кислоты (выход 91%) [19] перегруппировки не наблюдалось.

Грин и Хей [68] сопоставили эффективность ряда реагентов для циклизации тринадцати 1-нафтилизамещенных жирных кислот с метоксигруппами в ядре в положении 4, 5, 6 или 7. Если метоксигруппа находится в положении, активирующем ядро к циклизации, то можно пользоваться концентрированной серной кислотой. Если же метоксигруппа находится в других положениях, при действии серной кислоты происходит сульфирование; при действии ПФК на некоторые соединения этой группы образуются кетоны с хорошими выходами. Реакция  $\alpha$ -нафтилуксусной кислоты с серной кислотой приводит к образованию только водорастворимых продуктов, а при действии на хлорангидрид кислоты хлористого алюминия получается циклический продукт с низким выходом. При проведении реакции с ПФК выход аценафтенона достигает 40%. 5- и 7-Метоксинафтилпроизводные дают кетоны с выходами 50 и 30% соответственно; из 4- и 6-метоксипроизводных не удалось получить индивидуальных продуктов реакции.

$\beta$ -(6-Метокси-1-нафтил)пропионовая кислота (V) циклизуется в положении 2 нафталинового ядра с образованием

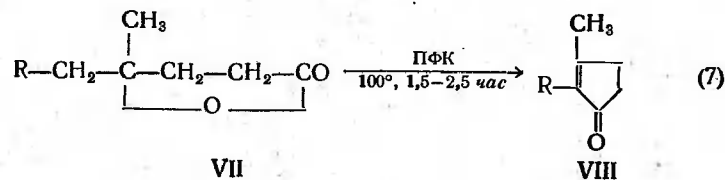
бензинданона (VI; выход 44%), который был получен ранее [24] с несколько лучшим выходом при постепенном добавлении фосфорного ангидрида к смеси карбоновой кислоты и сиропообразной фосфорной кислоты. Если метоксигруппа находится в положении 5 или 7, то циклизация происходит в *peri*-положении с образованием шестичленных кетонов — перинафтенонов.



Описана также циклизация с образованием бензфлуоренов [92], 4, 5-фенантриленкетона [136] и хроминданона [127]. При попытке циклизации этилового эфира 1- $\beta$ -нафтилметил-2-кетогексанкарбоновой кислоты в производное 3,4-бензфлуорена получены отрицательные результаты. При действии серной кислоты на холоду кетон был получен с высоким выходом [95], а 2- $\beta$ -нафтилметилтетралон-1 превращался в инденовое производное, которое было дегидрировано в 1, 2, 5, 6-дибензфлуорен [23].

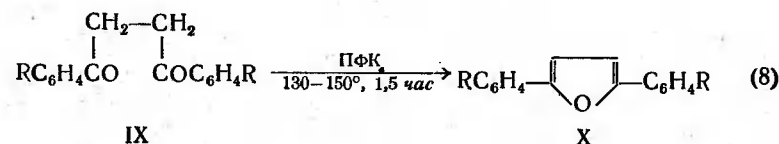
Безуспешными оказались попытки циклизации  $\beta$ -3-индолпропионовой кислоты действием «фосфорного ангидрида — ортофосфорной кислоты», фтористого водорода и фтористого бора; при действии фосфорного ангидрида в ксилоле получен ожидаемый кетон с выходом 11% [93].

Пятичленные циклические кетоны VIII были получены Реем и Девом [132] дегидратацией  $\gamma$ -лактонов VII действием ПФК. При этом выходы нередко превышали 90%, т. е. результаты были намного лучше, чем при применении других реагентов. Аналогичным образом из производных циклогептенил- и циклогептилиденантарной кислоты получены ненасыщенные кетоны, содержащие конденсированные пятичленные и семичленные кольца [44, 48, 132].



ПФК применялась для замыкания цикла с образованием пятичленных гетероциклических соединений. Наулин [123]

впервые установил эффективность ПФК в таких синтезах, получив 2,5-диарилфураны X из 1,4-дикетонов IX с почти количественными выходами. Другие исследователи использовали ПФК для синтеза бензофуранов и дибензофуранов [41, 44, 165].

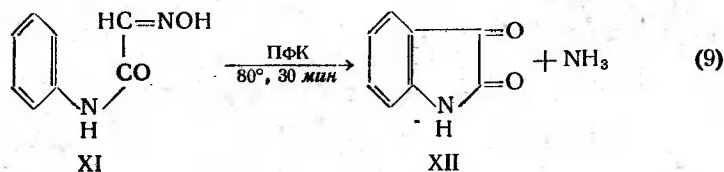


Синтез индолов с ПФК описан в целом ряде работ. Впервые ПФК была использована для циклизации арилгидразонов по Фишеру [53, 98]. Получение производного гидразона и его циклизация в индол могут быть выполнены в одну операцию. Так, 2-фенилиндол, 3-метил-2-фенилиндол, 2-метилиндол и 2-метил-3-этилиндол были получены соответственно из ацетофенона, пропиофенона, ацетона и диэтилкетона с хорошими выходами. Хлориндолы также были синтезированы с ПФК [139]. Пармертер, Кук и Диксон [126] подвергли циклизации *o*-, *m*- и *n*-нитрофенилгидразоны этилового эфира пировиноградной кислоты действием ПФК в течение 30 мин при температурах ниже 125° и получили этиловые эфиры нитроиндолкарбоновой кислоты, из которых в результате гидролиза и декарбоксилирования были получены нитроиндолы. Первоначальные попытки получения 7-нитроиндола по этому методу не привели к успеху потому, что *o*-нитрофенилгидразон не изменяется при действии обычных катализаторов [137]. При использовании ПФК были получены *o*- и *n*-нитрофенилгидразоны с выходами 57 и 66% соответственно. Как и ожидалось, *m*-нитропроизводное циклизуется в двух возможных направлениях, в связи с чем были получены эфир 4-нитроиндолкарбоновой кислоты с выходом 19% и эфир 6-нитроиндолкарбоновой кислоты с выходом 8,2%. Циклизацией *o*-нитрофенилгидразона при более высокой температуре Зингер и Шайв получили эфир индолкарбоновой кислоты с выходом только 13,4% [143].

Фенилгидразоны 2-, 3- и 4-ацетилпиридинов при нагревании в течение нескольких минут с ПФК при 180° с хорошими выходами превращаются в соответствующие пиридининдолы [159]. Производные  $\beta$ -карболина синтезированы циклизацией арилгидразонов 3-кетопиперидона-2 по Фишеру [2].

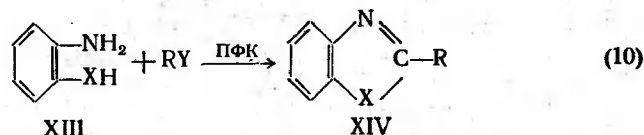
Имеется патент [13] на получение 2,3-диметилиндола из *N*-бутениланилина и ПФК.

Действием ПФК на изонитрозоацетанилид (XI) получен изатин (XII) с выходом 50–60% [53, 128]. Производные с метильными и метоксильными группами в кольце дают изатины с примесью *N*-фенилоксамидов. Из производных с хлором в положениях 2 и 4 получены оксамиды с выходом 40–



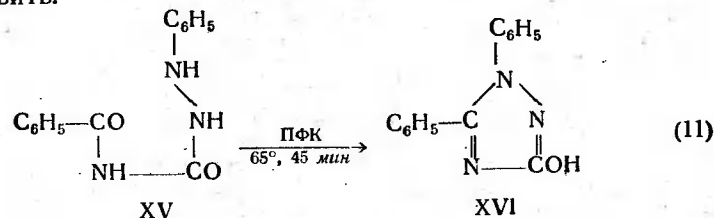
50% и небольшое количество изатинов, а из нитро- и аминоксидных образуются лишь высокоплавкие продукты конденсации.

Хейн, Олхейм и Ливит [75] применяли ПФК для синтеза 2-замещенных бензимидазолов, бензоксазолов и бензотиазолов (XIV) из кислот, сложных эфиров, амидов и нитрилов взаимодействием с *o*-амино-, *o*-окси- и *o*-меркаптоанилидами (XIII) [схема реакции (10)]. Выходы обычно хорошие, а метод можно было распространять на синтез бис-бензимидазолов [173].

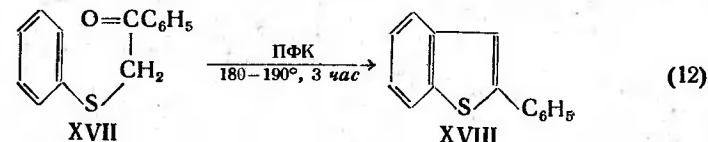


X = NH, O, S; Y = COOH, COOR, CONH<sub>2</sub>, CN; R = алкил или арил

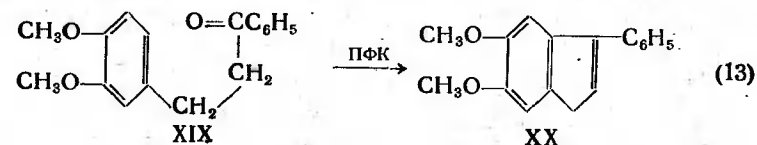
Производные семикарбазида под действием ПФК превращаются в замещенные триазолы [9]. Так, из 4-бензоил-1-фенилсемикарбазида (XV) получен 3-окси-1,5-дифенил-1,2,4-триазол (XVI) с выходом 76%. При замене бензоильной группы в замещенном семикарбазиде *n*-нитробензоильной получен соответствующий 1-нитрофенилтриазол, но в случае 2,4-динитробензоильного производного реакцию не удалось осуществить.



При синтезе тионафтенных циклизацией  $\alpha$ -арилтиокетонных наблюдались перегруппировки. В то время как бензоильное производное XVII дает продукт перегруппировки XVIII с выходом 32%, из соединения с ацетиловой группой вместо бензоильной получаются 3-алкилтионафтенны без перегруппировки [17, 41]. Как показали Данн и Кокорудз [39], нагревание соединения XVII с ПФК в течение 2 час при 100° ведет



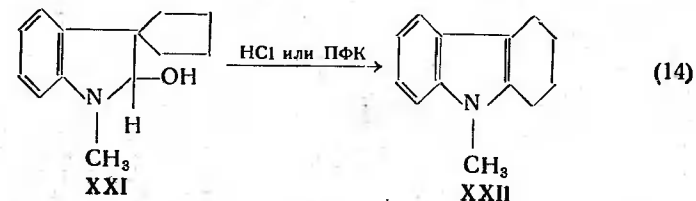
к образованию изомерного 3-фенилтионафтена. В присутствии фтористого водорода соединение XVII и 3-фенилтионафтен превращаются в XVIII. Дэвис и Мидлтон [41] установили также, что фенилфенациловый эфир в присутствии ПФК перегруппировывается в 2-фенилбензофуран. Циклизация кетона XIX в инден XX не сопровождается перегруппировкой [41, 102].



Среди других циклизаций с участием ПФК, приводящих к образованию пятичленных гетероциклических соединений, следует отметить синтез тиадиазолов [107], оксадиазолов [53, 129], оксидей арсафлуорена [28], тиено-[3,2-*b*]-пиррола [110] и птеридинов [167].

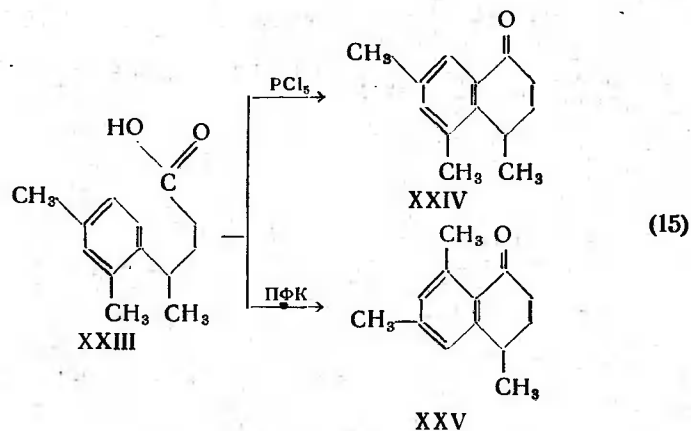
#### Циклизация с образованием шестичленных колец

Уиткоп и Патрик [175] нашли интересную реакцию расширения цикла, сопровождаемую перегруппировкой типа перегруппировки Вагнера—Меервейна и состоящую в превращении спирооксиндола (XXI) в 9-метилтетрагидрокарбазол (XXII).

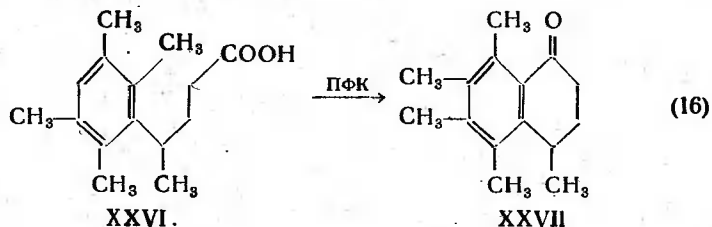


К числу шестичленных циклических соединений, полученных с ПФК, принадлежат главным образом кетоны, синтезированные циклизацией  $\gamma$ -арилмасляных кислот. В качестве примера можно привести циклизацию  $\gamma$ -(2,4-диметилфенил)-масляной кислоты в 5,7-диметилтетралон-1 в результате нагревания с ПФК в течение 2—3 мин при 150—170° с выходом 83—90% [55]. При более высоких температурах образуется также 10,11-бензфлуорантрен.

Мосби [111] показал, что циклизация замещенных арилмасляных кислот под действием ПФК может сопровождаться перегруппировкой [схема реакции (15)]. Очевидно, остаток масляной кислоты в XXIII перед замыканием цикла перемещается в симметричное положение, так как при нагревании XXIV (полученного под действием пятихлористого фосфора) не происходит перегруппировки в XXV. В той же работе уста-

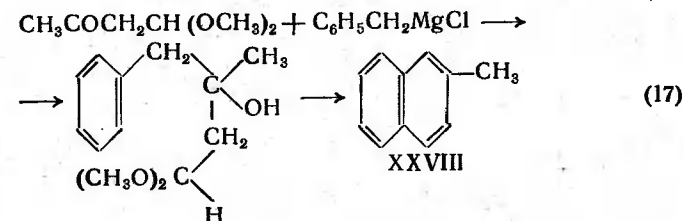


новлено, что метильные группы также могут мигрировать. Так, из  $\gamma$ -(2,3,5,6-тетраметилфенил) масляной кислоты (XXVI) циклизацией с ПФК получен 4,5,6,7,8-пентаметилтетралон-1 (XXVII) с выходом 30%.



Тем не менее был получен ряд тетралонов путем циклизации, не сопровождавшейся перегруппировкой. Этот метод использовался главным образом для синтеза метоксипроизводных [40, 57, 59, 76, 85, 92, 140, 171]. Хорнинг и Уокер [84] установили, что из бензилянтарных кислот, которые могут циклизоваться в производные инданона или тетралона, при использовании ПФК и классических реагентов типа Фриделя—Крафтса образуются шестичленные, а не пятичленные циклические кетоны. Введение метоксизаместителей в арильное ядро кислоты не мешает циклизации с помощью ПФК. Серная кислота в этом случае не приводит к циклизации.

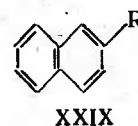
Кочетков, Нифантьев и Несмеянов [105] разработали новый метод синтеза производных нафталина с помощью ПФК. По этому методу получены 2-алкил-, 2,6-диалкил- и 1,3,7-триалкилнафталины. Типичным примером может служить



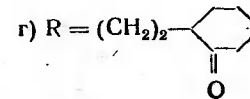
синтез  $\beta$ -метилнафталина (XXVIII). Из соединений, исследованных в качестве реагентов для стадии дегидратации с циклизацией, наиболее эффективными оказались ПФК и смесь 2 частей фосфорной кислоты и 3 частей серной кислоты. Исходные ацетаты были получены из хлорвинилкетон.

Для циклизации *o*-бензоилбензойных кислот в антрахиноны действием ПФК требуются более жесткие условия, чем для получения тетралонов. Антрахинон (выход 95%) был получен нагреванием *o*-бензоилбензойной кислоты с ПФК в течение 40 мин при 140° [154]; 1,2,3-Триметокси-6,7-метилendioксантрахинон (выход 93%) и 1,2-бензантрахинон (выход 44%) получены при нагревании исходных кислот в течение 6 час при 80° [102] и 12 час при 100° [154] соответственно.

Описаны синтезы ряда полициклических углеводов с применением ПФК: фенантрена [7, 12, 22, 42, 50, 100, 119, 122, 124], хризена [16, 19, 33] и ксантена [36]. Джерасси и

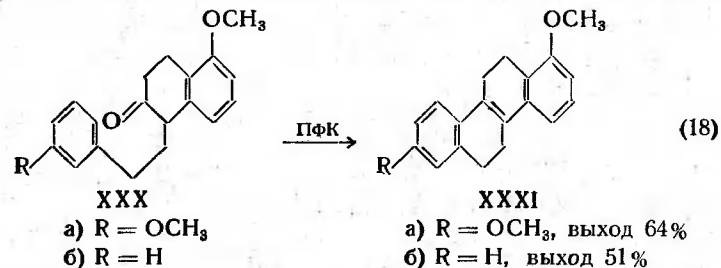


- а) R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHO  
 б) R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>  
 в) R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



Петтит [50] изучали циклизацию ряда производных нафталина с ПФК и нашли, что  $\gamma$ -( $\beta$ -нафтил)масляный альдегид (XXIXa) превращается в фенантрен, тогда как из замещенных кетон (XXIX б—г) образуются антрацены. В продуктах циклизации метилкетона XXIXб обнаружено некоторое количество фенантренового производного, но в чистом виде выделен только антрацен. На этом основании сделан вывод, что пространственное взаимодействие между группами в положениях 4 и 5 в фенантренах настолько велико, что изменяется обычная склонность к образованию ангулярных, а не линейных циклических углеводородов. Пространственный фактор не играет роли в случае последующих низших гомологов XXIX, которые циклизуются в положении 1 нафталинового ядра с образованием производных идена.

Синтез производных хризена осуществляется циклизацией 1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-фенил-1-нафтилуксусной кислоты нагреванием в течение 2 час при 120° с ПФК [92]; из метоксикетон (XXX) получены производные метоксихризена XXXI.

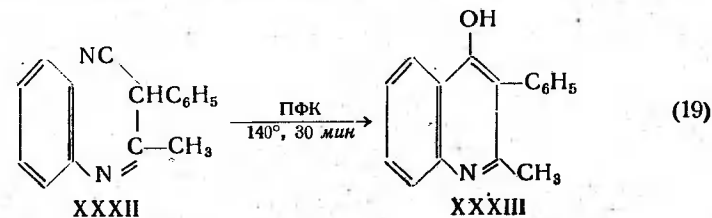


Известно несколько случаев применения ПФК для синтеза кумаринов по Пехману. Из *m*-крезола и ацетоуксусного эфира получен 4,7-диметилкумарин с выходом 76% [53], а конденсация резорцина с ацетоуксусным,  $\alpha$ -метилацетоуксусным и бензоилуксусным эфирами привела к получению соответствующих оксикумаринов с очень хорошими выходами [103].

ПФК применялась при синтезе 4-хроманонов, 4-тиахроманона и 2,3-дигидро-1-арил-4(1H)-хинолинов из  $\beta$ -арилоксипропионовых кислот,  $\beta$ -арилтиопропионовых кислот и *N,N*-диарил- $\beta$ -аланинов соответственно [91]. В тех случаях, когда использовалась хлорид фосфора, продукты реакции содержат хлор. Изучен механизм образования хромонов и кумаринов по Пехману при взаимодействии  $\beta$ -арилкетоновых кислот и  $\beta$ -кетозэфиров с фенолами в присутствии ПФК [38].

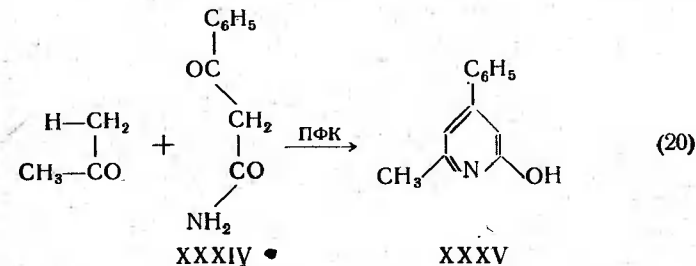
Анилы  $\beta$ -кетонитрилов и  $\beta$ -кетоамидов превращаются действием ПФК в 4-оксихинолины [74]. 2-Метил-3-фенил-4-окси-

хинолин (XXXIII), выход которого по методу Конрада и Лимпах составляет лишь 4%, из анилина и  $\alpha$ -ацето- $\alpha$ -толунирила через анил XXXII получен с общим выходом 56%. Соединение XXXIII удалось получить из нитрила и анилина в одну стадию, но выход оказался более низким (39%). Таким же путем получен 2,3-дифенил-4-оксихинолин с выходом 34%. 7,8-Диметоксиизохинолин получен из анила 2,3-диметоксибензальдегида и аминоацеталь по модифицированной реакции Померанца — Фрича при 100° с ПФК в качестве циклизующего агента. Выход достигал лишь 11—17%; осуше-



ствить реакцию в присутствии серной кислоты вообще не удалось [49].

Хаузер и Эбн [73] применяли ПФК при синтезе замещенных пиридонов (например XXXV) из  $\beta$ -кетонитрилов и  $\beta$ -кетоамидов XXXIV. При получении норгармана по Снайдеру и



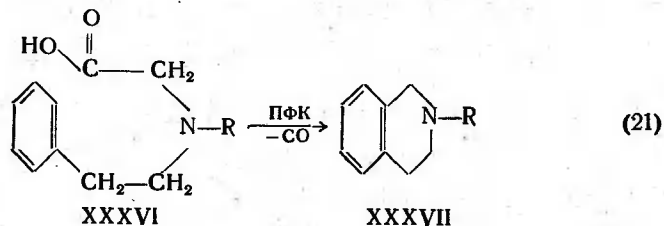
Верберу образуется конденсированное пиридиновое ядро [см. уравнение реакции (1)]. Гарман и 3,4-дигидроизохинолин получены также аналогичными реакциями с выходами 14 и 31% соответственно. Синтез последнего соединения в дальнейшем был значительно улучшен (выход 79% из  $\beta$ -фенилэтиламина) нагреванием неочищенного формильного производного с ПФК в течение 2 час при 160—180° [130]. Использование ПФК при синтезе акридонов [27] описано выше (см. стр. 53).

Фенантридин был получен с выходом 90% при энергичном перемешивании 2-формаидобифенила с ПФК в течение

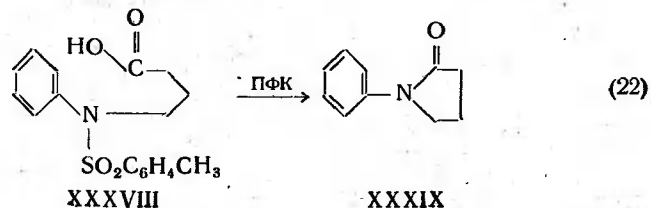
1 час при 140° [160]. При использовании хлористого цинка выход составляет только 42%. Смесь хлорокиси фосфора с хлорным оловом в кипящем нитробензоле (4 час) дает выход около 90% [125]. При синтезе фенантридина с ПФК было отмечено влияние перемешивания. Без перемешивания единственный выделенный продукт реакции представлял собой N, N'-бис-(*o*-бифенилил)формамидин [160]. Аналогичным путем получены бромированные фенантридоны. Циклизацию 2-формамидо-2-нитробифенила и 2, 2'-диформаидобифенила в присутствии ПФК не удалось осуществить. Последнее соединение было подвергнуто двойной циклизации в 4, 9-диазапирен нагреванием в течение 8 час с плавом хлористого алюминия и хлористого натрия при 250—280° [15].

К другим полиядерным гетероциклическим системам, синтезированным с ПФК, относятся 3, 4-дигидро-4-фенилкарбостирил и 3, 4-дигидро-4-изокарбостирил [156], 4-(1, 2, 3, 4-тетрагидро-1-изохинолил)гидрокарбостирил, который получают перегруппировкой  $\beta$ -фенилэтиламида гетероауксина с последующей циклизацией [161], и 2, 4-диметилиндено-(3', 2': 6, 7)-хинолин из анила ацетилацетона и 2-аминофлуорена [29].

Проктор и Томпсон [131] описали новый способ получения производных тетрагидроизохинолина. При нагревании *n*-толуолсульфонильного производного. N- $\beta$ -фенилэтилаланина (XXXVI) с ПФК выделяются вода и окись углерода и образуется толуолсульфонильное производное тетрагидроизохинолина (XXXVII). Однако из толуолсульфониламида N-фенил-

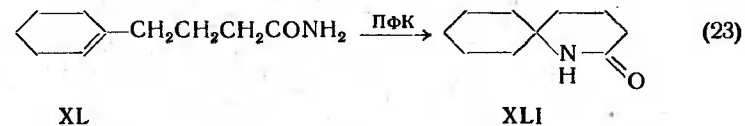


$\gamma$ -аминомасляной кислоты (XXXVIII) действием ПФК был получен 1-фенил-2-пирролидон (XXXIX).



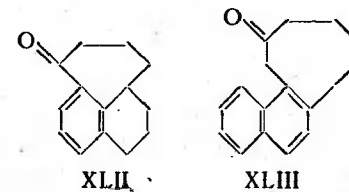
Из янтарной кислоты и гидразингидрата, взятых в молярном отношении 2:1, под действием ПФК получен пергидро-1, 4, 6, 9-тетракетопиридазо-[1, 2-*a*]-пиридазин с выходом 80% [56].

Из амида  $\gamma$ -циклогексен-1-илмасляной кислоты (XL) и ПФК получен спиропиперидон (XLI) [77].



### Циклизация с образованием семичленных колец

ПФК оказалась особенно эффективной при замыкании семичленного кольца. Например, бензосуберон получен из  $\delta$ -фенилвалериановой кислоты с выходом 84% нагреванием с ПФК в течение 2 час при 100° [67, 88] и из метилового эфира с выходом 90% [66]. Аналогичным путем получены 7-кето-1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 10 $\alpha$ -октагидроциклогепта-[*de*]-нафталин (XLII) с выходом 95% из  $\gamma$ -1, 2, 3, 4-тетрагидронафтилмасляной кислоты [88] и 1, 2-нафтосуберон (XLIII) с выходом 80—95% из соответствующей кислоты [164]. Описано также метоксипроизводное 1, 2-нафтосуберона [68]. Из *o*-фенилэтилбензойной кислоты получено с прекрасным выходом ожидаемое производное дибензоциклогептанона [30].



Циклизацией с ПФК получены многие замещенные бензосубероны; по этому методу особенно успешно осуществлен синтез метоксибензосуберонов. Данные о метилбензосуберонах приведены в табл. 2, о метоксибензосуберонах — в табл. 3.

Описаны и другие случаи замыкания цикла при действии ПФК с образованием суберона ряда фенантрена [88], кетогидробензазулена [3] и производного бензоциклогексанциклогептанона [4]. ПФК использовалась также при получении промежуточных продуктов синтеза колхицина [69].



Таблица 2

Замыкание цикла с образованием метилзамещенных бензосуберонов под действием ПФК

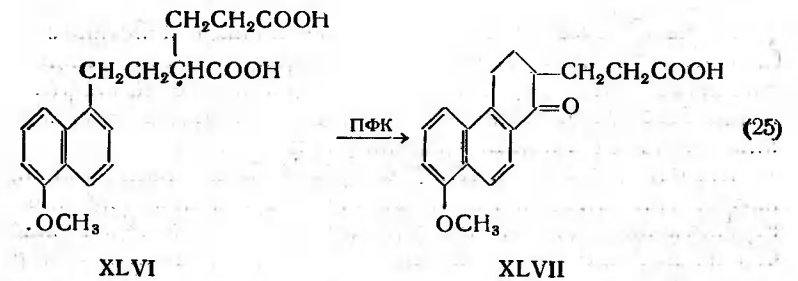
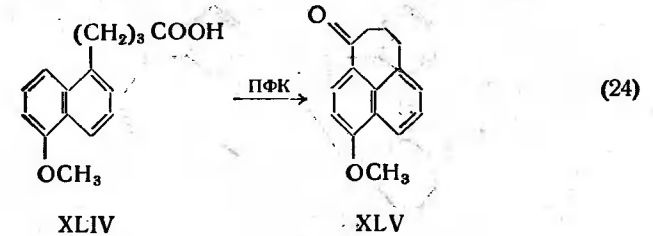
Продукт реакции	Время, мин	Температура, °С	Выход, %	Литература
1-Метилбензосуберон-5 . . . . .	240	130—140	89	5
2-Метилбензосуберон-5: . . . . .	2,5	161	88	55
2, 3-Диметилбензосуберон-5 . . . . .	120	95	56	5
1, 4-Диметилбензосуберон-5 . . . . .	35	95	67	5

Таблица 3

Замыкание цикла с образованием метоксизамещенных бензосуберонов под действием ПФК

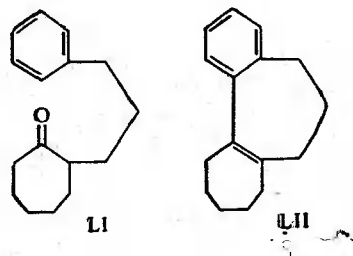
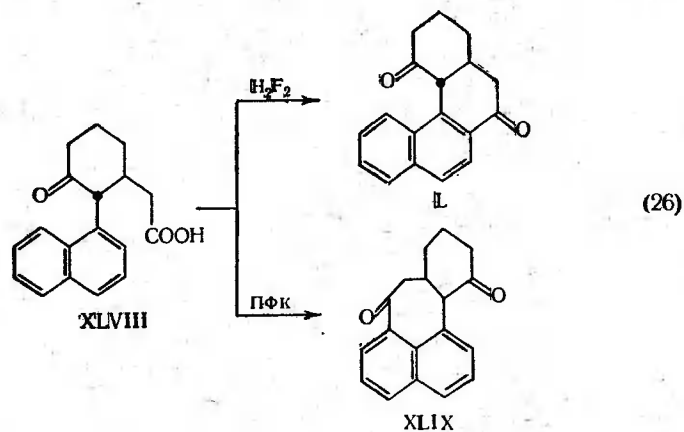
Продукт реакции	Время, мин	Температура, °С	Выход, %	Литература
1-Метоксibenзосуберон-5 . . . . .	30	95	—	63
1, 2-Диметоксibenзосуберон-5 . . . . .	30	95	67	63
2, 3-Диметоксibenзосуберон-5 . . . . .	30	95	74	63
2, 3-Диметоксibenзосуберон-5 . . . . .	60	75	84	102
1, 4-Диметоксibenзосуберон-5 . . . . .	55	60	55	5
1, 2, 3-Триметоксibenзосуберон-5 . . . . .	50	70	91	102
2, 3, 4-Триметоксibenзосуберон-5 . . . . .	30	95	99	63
2, 3, 4-Триметоксibenзосуберон-5 . . . . .	40	100	91,2	62
2, 3, 4-Триметоксibenзосуберон-5 . . . . .	20	100	79	62
2, 3-Метилendioксibenзосуберон . . . . .	30	95	Полимер	63
2, 3-Диметоксibenзосуберон-5-карбоновая-6 кислоты . . . . .	30	10	66	101
Этиловый эфир 2, 3, 4-триметоксibenзосуберон-5-карбоновой-6 кислоты . . . . .	30	5	90	104
Этиловый эфир 2, 3, 4-триметоксibenзосуберон-5-дикарбоновой-5, 6 кислоты . . . . .	—	5	97	104
2, 3, 4-Триметоксibenзосуберон-5-уксусная-6 кислоты (енолактон) . . . . .	11	100	60	62
2, 3, 4-Триметоксibenзосуберон-5-уксусная-6 кислоты (енолактон) . . . . .	11	100	98	62
Этиловый эфир 2, 3-диметокси-9-бензоиламинобензосуберон-5-карбоновой-6 кислоты . . . . .	10	0—5	45	101

Действием ПФК не удалось осуществить циклизацию  $\gamma$ -3, 4, 5-триметоксифенилпропилянтарного ангидрида. Производное бензосуберона было получено с 75%-ным выходом только с хлористым алюминием в нитробензоле [86]. Как указывалось выше,  $\gamma$ -(4-метоксинафтил-1)-масляная и  $\delta$ -2-(4-метоксинафтил-1)-этилглутаровая кислоты претерпевают циклизацию с образованием шестичленных кетонов [68]. Метоксильная группа в положении 5 в нафталиновом ядре, несущем карбоксиалкильную боковую цепь в положении 1, может облегчить замыкание цикла в *peri*-положении. Действительно, в соответствии с этим предположением из производного масляной кислоты XLIV под действием ПФК, серной кислоты или хлорного олова образуется только перинафтанон (XLV). Однако из замещенной глутаровой кислоты XLVI была получена смесь, из которой выделено только кетофенантреновое производное XLVII. Аналогично этому  $\alpha$ -1-нафтилметилглутаровая кислота в результате замыкания цикла в положении 2 дает инданон, а не перинафтанон [8].



Дикетон XLIX, содержащий семичленное кольцо, получен Клибанским и Гинзбургом [99] действием ПФК на кетокисло-

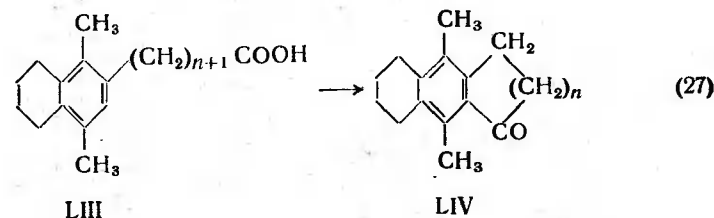
ту XLVIII. Фтористый водород вызывает циклизацию в другом направлении с образованием соединения L.



Попытка получить семичленное кольцо действием ПФК на кетон LI не привела к успеху [70]. Вместо ожидаемого соединения LII была получена смесь циклогексилнафталинов и циклогексилтетралинов. В работе [70] приводятся соображения о происходящих перегруппировках.

Штеттер, Шефер и Шпагенбергер [157] изучали циклизацию кислот типа LIII, когда межмолекулярная конденсация пространственно сильно затруднена; поэтому можно ожидать, что замыкание цикла должно легко происходить без сильного разбавления реакционной смеси. Шести- и семичленные циклические кетоны (LIV;  $n = 2$  и  $n = 3$ ) получены при использовании ПФК с выходами 75 и 80% соответственно; восьмичленное циклическое соединение (LIV;  $n = 4$ ) было получено с выходом 49% только действием хлористого алюми-

ния на хлорангидрид кислоты. Девятичленный кетон синтезировать не удалось.



При циклизации  $\gamma$ -1-аценафтилмасляной кислоты в семичленный циклический кетон ПФК, содержащая 78% фосфорного ангидрида, дает лучшие результаты, чем ПФК с 83% ангидрида [133]. Результаты опытов приводятся в табл. 4.

Таблица 4

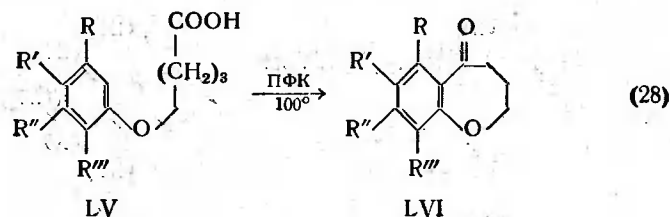
Циклизация  $\gamma$ -1-аценафтилмасляной кислоты под действием ПФК в различных условиях

Весовое соотношение $P_2O_5$ и кислоты	Содержание $P_2O_5$ в ПФК, %	Время, мин	Температура, °С	Выход, %
20:1	83	75	75	38,2
25:1	78	140	100	57,1
30:1	78	45	100	82,6
30:1	78	40	100	86,3

$\delta$ -Ферроценилвалериановая кислота циклизуется при действии как ПФК, так и трифторуксусной кислоты в гомоаннулярный кетон 1,2-( $\alpha$ -кетопентаметилен)ферроцен [134]. Аналогично циклизуется и  $\gamma$ -ферроценилмасляная кислота, но  $\beta$ -ферроценилпропионовая кислота претерпевает циклизацию в другое циклопентадиенильное кольцо с образованием гетероаннулярного кетона. бис-Карбоксипропилферроцен претерпевает двойную циклизацию [121].

Гомохроманон (LVIa) и его 7,8-диметилпроизводное (LVIb) получены действием ПФК на  $\gamma$ -арилоксимасляные кислоты LV [37] с выходами 45 и 66% соответственно. 8-Мет-

оксипроизводное (LVib) и 6,9-диметилпроизводное (LVic) не могут быть получены этим методом.

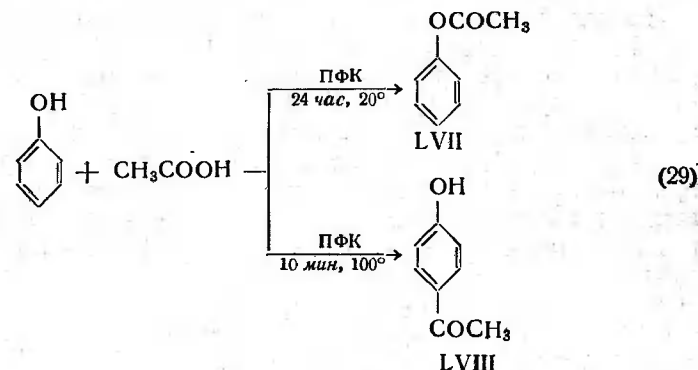


- а)  $R = R' = R'' = R''' = H$ ;  
 б)  $R = R''' = H, R' = R'' = CH_3$ ;  
 в)  $R = R' = R''' = H, R'' = OCH_3$ ;  
 г)  $R' = R'' = H, R = R''' = CH_3$ .

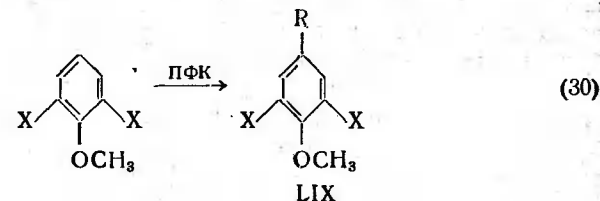
### Ацилирование

ПФК часто использовалась для межмолекулярного ацилирования, подобно рассмотренным выше случаям внутримолекулярных реакций. В 1950 г. впервые появилось сообщение [106], что при взаимодействии некоторых ароматических углеводородов с простыми карбоновыми кислотами образуются кристаллические углеводороды. Позднее [152] из мезитилена и уксусной, пропионовой и масляной кислот нагреванием в течение 3—5 час при 140° были получены соответственно 1,1-димезитилэтилен, 1,1-димезитилпропилен и 1,1-димезитилбутилен с выходами 9, 39 и 48%. Хлоруксусная кислота дает моно- и дихлорацетилмезитилены. Образование димезитилалкенов объясняется реакцией первоначально образующегося ацилмезитилена со второй молекулой мезитилена.

В 1953 г. появились первые сообщения Наказава и сопр. [115] об ацилировании фенолов кислотами и ПФК с образованием в зависимости от условий эфиров LVII или оксикетонов LVIII. Эфир LVII образуется при проведении реакции на холоду в течение 24 час, кетон — при кипячении смеси на водяной бане в течение 10—30 мин. Аналогичным путем из резорцина и уксусной кислоты получен диацетат и дикетон 4,6-диацетилрезорцин; гидрохинон, фенолфталеин и дифенолизатин образуют с различными кислотами жирного ряда ожидаемые продукты реакции. Однако фенол и бензойная кислота образуют только эфир. Эти исследования были продолжены [117]. Фенол, анисол и диметилвый эфир



пирокатехина взаимодействием с кислотами жирного ряда и коричной кислотой в горячей ПФК были превращены в соответствующие кетоны. Ароматические кислоты, в том числе бензойная, салициловая, *n*-оксибензойная и анисовая, обычно дают эфиры. Однако при реакции на холоду из фенола и бензойной, анисовой и *n*-оксибензойной кислот были получены соответствующие *n*-оксикетоны. Фениловый эфир анисовой кислоты в ПФК перегруппировывается в оксикетон, фениловый эфир бензойной кислоты не изменяется. Гарднер [60], исследуя эту реакцию, получил из анизол и триметилового эфира пирогаллола с уксусной кислотой, уксусным ангидридом, бензойной кислотой и монометилвым эфиром янтарной кислоты соответствующие кетоны LIX с выходами 75—100%. Реакцию между триметилвым эфиром пирогаллола и 2-карбоксихексаном осуществить не удалось [60]. Ацилированием анизол кротоновой, сорбиновой, масляной и кап-



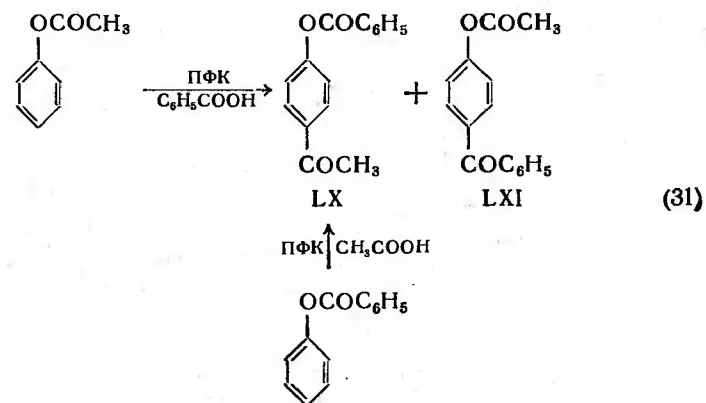
$X = -H, -OCH_3; R = -COCH_3, -COC_6H_5, -COCH_2CH_2COOCH_3$

роновой кислотами получены соответствующие *n*-оксикетоны с выходами 60—90% [46].

Снайдер и Элстон [53, 148] также изучали общие условия ацилирования в присутствии ПФК. Установлено, что такие

реакционноспособные соединения, как фенол и тиофен, дают при 75° ацильные производные с выходами около 70%. Для реакции бензола требуются настолько высокие температуры, что образующиеся жирноароматические кетоны претерпевают аутоконденсацию. Дев [46] сообщил, что при нагревании толуола с уксусной кислотой и ПФК в течение 2 час 15 мин при 85° образуется *n*-метилацетофенон с выходом 75%. При ацилировании бензойной кислотой [148] аутоконденсация невозможна; в этих случаях реакции проводились при 160° (выход *n*-метилбензофенона 70%). Электронотягивающие заместители в ароматической кислоте понижают активность соединения, о чем свидетельствует невозможность ацилирования фенола *n*-нитробензойной кислотой даже при 160°. Двойная связь в коричной кислоте оказывает аналогичное влияние; в этом случае удается ацилировать анизол, но бензол не ацилируется. Из фенола и уксусной кислоты получен *n*-оксиацетофенон с выходом 69%; в случае применения капроновой кислоты выход кетона достигает лишь 35%, причем одновременно образуется эфир с выходом 18%. Из бензойной кислоты и фенола в результате нагревания смеси в течение 20 час при 75° получены *n*-оксикетон с выходом 51% и следы эфира. *n*-Крезол и бензойная кислота образуют только эфир без всякой примеси *o*-оксикетона. Из *m*-крезола и капроновой кислоты получена смесь *o*- и *n*-оксикетонов с выходом 22 и 6% соответственно. Амидные и аминокруппы, связанные с ароматическим ядром, пассивируют его. Исключение представляет дифениламин, образующий около 15% дибензоилдифениламина, в котором бензоильные группы находятся, по видимому, в *n, n'*-положениях.

При изучении перегруппировки Фриса Гарднер [61] пришел к выводу, что при использовании ПФК выходы не выше, чем с хлористым алюминием, но в этом случае наблюдается большая склонность к перегруппировке в *пара*-положение, причем перегруппировка в *орто*-положение не является промежуточной стадией *пара*-перегруппировки. Фениловый эфир бензойной кислоты дает *n*-оксибензофенон и его бензоат. При нагревании фенилацетата с бензойной кислотой в течение 1 час при 90° получают в качестве основного продукта реакции бензоат *n*-оксиацетофенона (LX) с выходом 21% и ацетат *n*-оксибензофенона (LXI) с выходом 3%. Из фенилового эфира бензойной кислоты и уксусной кислоты получен лишь бензоат *n*-оксиацетофенона (LX) с выходом 21%. Эти результаты показывают, что ацетаты перегруппировываются гораздо легче, чем бензоаты.



Наказава и его сотрудники изучали в сравнимых условиях (10—20 мин при 100°) ацилирование фенолов и перегруппировки сложных эфиров по Фрису. Как видно из табл. 5 и 6 [114], в ряду жирных кислот максимальные выходы при ацилировании и при перегруппировке наблюдаются

Таблица 5

Продукты реакции фенола и карбоновых кислот в присутствии ПФК

Карбоновая кислота	Выход, %		
	2-ацилпроизводное	4-ацилпроизводное	Фениловый эфир
Уксусная . . . . .	20	65	3
Пропионовая . . . . .	5	81	3
Масляная . . . . .	5	76	15
Валериановая . . . . .	2	58	35
Капроновая . . . . .	—	40	57
$\beta$ -Фенилпропионовая . . . . .	13	18	67
Фенилуксусная . . . . .	4	19	74
Бензойная . . . . .	1	9	90

в случае пропионовой кислоты. Изучалось также ацилирование фенола многими замещенными бензойными кислотами [113]. Полученные результаты приведены в табл. 7. Следует отметить, что в условиях опыта из фенола и бензойной кислоты получен *n*-оксикетон с выходом всего 16%. Как показывает таблица, метоксильные и метильные группы в *орто*- и *пара*-положениях способствуют протеканию реакции,

Таблица 6

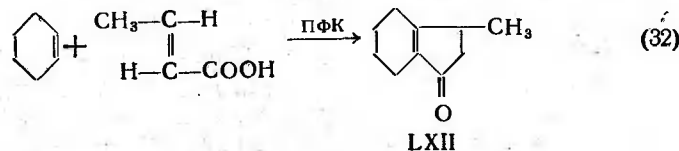
Продукты перегруппировки феноловых эфиров  
в присутствии ПФК

Феноловый эфир	Выход, %	
	2-ацилпро- изводное	4-ацилпро- изводное
Уксусной кислоты . . . . .	20	53
Пропионовой кислоты . . . . .	13	61
Масляной кислоты . . . . .	13	45
Валериановой кислоты . . . . .	6	40
Капроновой кислоты . . . . .	2	36
$\beta$ -Фенилпропионовой кислоты . . . . .	1	10
Фенилуксусной кислоты . . . . .	1	6
Бензойной кислоты . . . . .	1	6

но если они находятся в *мета*-положении, то оказывают небольшое влияние. Оксигруппа в *пара*-положении (но не в *орто*- или *мета*-положении) облегчает реакцию. Атомы галогенов и нитрогруппы в любых положениях затрудняют реакцию.

Ацилирование  $\alpha$ -нафтола и ряда полиоксипроизводных ароматических соединений, например пирокатехина, резорцина, пирогаллола и различных их производных, изучалось несколькими исследователями [87, 112, 116, 118], причем во многих случаях были получены очень хорошие выходы. Обширный материал по вопросу ацилирования по Фриделю—Крафтсу при действии многих реагентов, в том числе ПФК, приведен в виде таблиц в статье Нелсона [120].

Лишь немногие олефины подвергались ацилированию в ПФК. Дев [47] получил  $\Delta^1$ -ацетилциклогексен и  $\Delta^1$ -ацетилциклопентен с выходами 50—60 и 20—27% соответственно из олефинов и уксусной кислоты. Применение ненасыщенных кислот позволило осуществить одностадийный синтез тетрагидроинданонов из циклогексена. Нагреванием смеси цикло-



гексена с кротоновой кислотой в течение 30 мин при  $57 \pm 2^\circ$  получено соединение LXII с выходом 55—60%. Аналогич-

Таблица 7

Продукты реакции фенола и замещенных  
бензойных кислот в присутствии ПФК  
(20 мин при  $100^\circ$ )

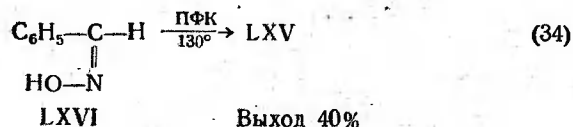
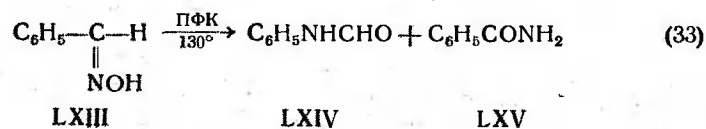
Заместитель в бензойной кислоте	Выход, %	
	4-ацилпро- изводное	феноловый эфир
<i>o</i> -NO <sub>2</sub> . . . . .	0,1	11
<i>o</i> -Cl . . . . .	13	78
<i>o</i> -H . . . . .	16	68
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> . . . . .	47	38
<i>o</i> -OH . . . . .	2	78
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub> . . . . .	61	5
<i>m</i> -NO <sub>2</sub> . . . . .	1	11
<i>m</i> -Cl . . . . .	5	42
<i>m</i> -H . . . . .	16	68
<i>m</i> -CH <sub>3</sub> . . . . .	19	67
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub> . . . . .	7	41
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> . . . . .	15	65
<i>p</i> -Cl . . . . .	—	2
<i>p</i> -H . . . . .	2	26
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> . . . . .	16	68
<i>p</i> -OH . . . . .	24	59
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub> . . . . .	47	12
<i>m</i> -OH . . . . .	75	13

ные соединения были синтезированы из других ненасыщенных кислот и циклопентена. Бензойная кислота и циклогексен дают тетрагидрофлуоренон, который можно получить также из бензоилциклогексана и ПФК с выходом 65%.

### Бекмановская перегруппировка

Бекмановскую перегруппировку в ПФК впервые осуществил Вербер [174]; однако трудности, связанные с выделением водорастворимого продукта реакции (капролактама), не позволили правильно оценить ПФК как реагент для указанной реакции. Позднее Хорнинг и Штромберг вновь проверили возможность применения ПФК [81]. Оказалось, что бензофенононим при нагревании в ПФК в течение 10 мин при  $130^\circ$

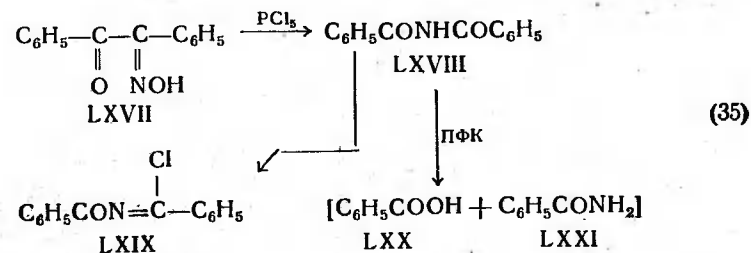
количественно претерпевает бекмановскую перегруппировку. Очень хорошие результаты были получены и с многими другими кетоксимами. Установлено, что в ПФК перегруппировываются даже альдоксимины [82]. Это позволило впервые использовать бекмановскую перегруппировку для установления конфигурации альдоксимов. Другие реагенты только дегидратируют альдоксимины, поэтому раньше конфигурацию альдоксимов устанавливали по методу Ганча [71]. По этому методу ацетат альдоксима обрабатывают щелочью, причем из эфира *син*-оксима образуется нитрил, тогда как эфир *анти*-оксима остается без изменений или превращается в исходный оксим. Перегруппировка оксимов бензальдегида в ПФК подтвердила приписанную им ранее конфигурацию. Из жидкого *син*-оксима LXIII действием ПФК при 130° получено 9% форманилида (LXIV) и 25% бензамида (LXV), тогда как твердый *анти*-оксим (LXVI) дает 40% бензамида (LXV), причем форманилид не образуется вообще. Очевидно, что



часть *син*-оксима перед перегруппировкой изомеризуется в *анти*-оксим, а стойкий *анти*-оксим перегруппировывается без изомеризации. Нагревание хлоргидрата *анти*-оксима в течение 5 мин при 130° приводит к получению амида LXV с выходом 80%.

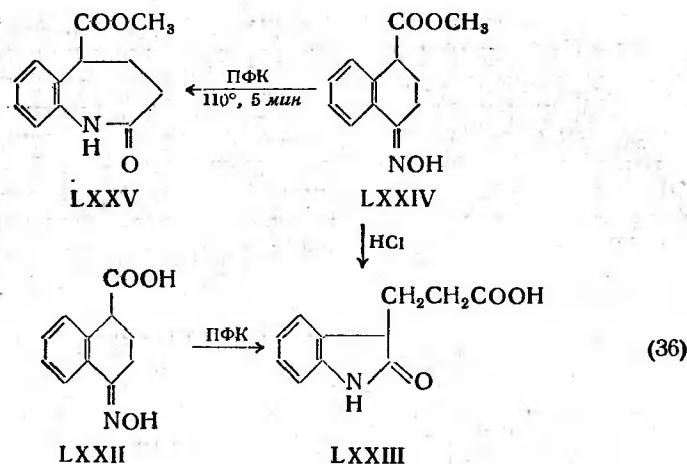
Во многих случаях, когда бекмановскую перегруппировку было трудно или даже невозможно осуществить с другими реагентами, с ПФК получались положительные результаты [83]. Так, оксим  $\alpha$ -тетралона, который при действии других реагентов превращается в  $\alpha$ -нафтиламин, перегруппировывается в гомокарбостирил с выходом 91% [83]. Оксим 3,5-диметилциклогексен-2-она-1, который считается смесью *син*- и *анти*-форм, дает только ненасыщенный лактам, соответствующий *син*-форме [83]. Аналогичным образом из *син*-оксима циклогексен-2-она-1 получен ожидаемый ненасыщенный лактам, в то время как *анти*-оксим не дает индивидуальных

продуктов реакции [51]. Оксим флуоренона, который при действии обычных реагентов перегруппировывается в очень жестких условиях, превращают в фенантридон с выходом 93% [83] нагреванием с ПФК при 180°. Применение нитрометана как источника гидроксилamina для получения указанного оксима было описано выше (см. стр. 51).  $\alpha$ -Оксим бензила (LXVII), который при действии пятихлористого фосфора образует хлорпроизводное N-бензоилбензимидазохлорид (LXIX), с ПФК дает бензойную кислоту и бензамид, что можно рассматривать как результат гидролиза нормального



продукта перегруппировки LXVIII. Однако эта интерпретация встретила возражения [53], поскольку позднее было установлено, что в условиях, близких к условиям этих опытов, ПФК вызывает гидролиз нитрилов в амиды с очень хорошими выходами [147]. Взаимодействие дезоксибензоина с азотистой кислотой в ПФК при комнатной температуре (5 час) с образованием бензойной кислоты и бензонитрила можно объяснить тем, что оксим XLVII расщепляется ПФК на кислоту и нитрил, а нитрил гидролизует в бензамид в более жестких условиях [53]. Из оксима фенилацетона получен нормальный продукт перегруппировки — N-бензилацетамид — с выходом 29%. В случае применения других реагентов это наблюдалось редко.

ПФК использовалась для сужения цикла при бекмановской перегруппировке оксима 4-карбокситетралона-1 (LXXII); при этом в присутствии ПФК образуется оксиндолилпропионовая-3 кислота (LXXIII) [108]. Однако метиловый эфир LXXIV дает ожидаемый семичленный лактам LXXV. При обработке лактама LXXV концентрированной соляной кислотой в результате обмена между сложноэфирной и амидной группами и гидролиза эфира образуется кислота LXXIII. Очевидно, ПФК вызывает обмен между карбоксильной и амидной группами при превращении оксима LXXII в амид LXXIII.

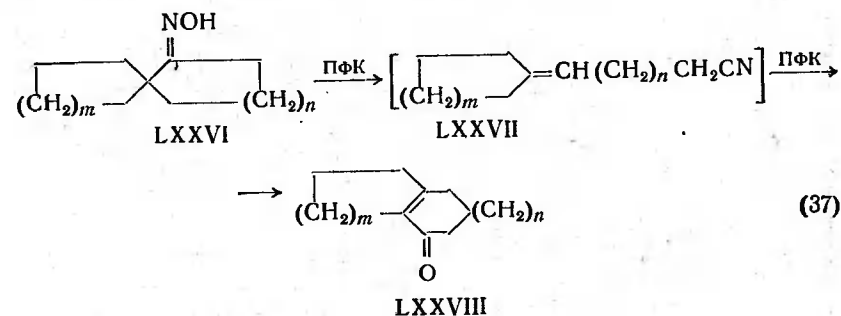


Оксимы гетероциклических кетонов перегруппировываются нормально [18], за исключением тех случаев, когда гетероатом сопряжен с оксимной группой [166]. Однако оксимы лактамов, в которых атом азота непосредственно связан с атомом углерода, соединенным с оксимной группой, перегруппировываются в циклические производные мочевины с очень хорошими выходами [20].

Действием ПФК удалось осуществить перегруппировку даже диоксима антрахинона [138]. При этом образуется восьмичленный дилактам — диантранилид, на основании чего можно сделать вывод, что оксигруппы в диоксиме находятся в *транс*-положении. 1,5-Дихлорантрахинон образует два диоксима, которые, судя по результатам перегруппировки в ПФК, относятся к *транс-транс*- и *цис-транс*-соединениям.

При использовании ПФК в качестве катализатора бекмановской перегруппировки лишь в немногих случаях получены неожиданные продукты. Смесь оксимов *о*-фенилбензофенона, которые в присутствии пятихлористого фосфора превращаются в нормальные продукты перегруппировки — *о*-фенилбензанилид и *о*-бензамидодифенил (70:30), с ПФК образует циклические соединения — анил флуоренона и 9-фенилфенантридин (80:20) [145]. Оксимы некоторых спирокетонных (LXXVI) изомеризуются, как показывает уравнение реакции (37) [78]. По-видимому, первая стадия состоит в превращении оксима в ненасыщенный нитрил LXXVII, который в результате циклизации и гидролиза в ПФК переходит в бициклический (LXXVIII). Ненасыщенные нитрилы строения LXXVII при обработке ПФК дают кетоны LXXVIII. Подобного рода

расщепление наблюдалось в случае оксима 2,2-дифенилциклогептанона, из которого наряду с неидентифицированными продуктами реакции был получен насыщенный амид — амид 7,7-дифенилгептановой кислоты. Вероятно, из оксима сначала образуется насыщенный нитрил, который затем гидролизуется в амид.



При действии ПФК на гидрат хлоргидрата диоксима 1,4-циклогександиона получен только 2-хлорфенилендиамин-1,4 [109].

При осуществлении бекмановской перегруппировки действием ПФК в слишком жестких условиях может происходить дальнейший распад образовавшегося амида (см. следующий раздел).

### Другие реакции, вызываемые полифосфорной кислотой

Ввиду близкого сходства механизмов перегруппировок Бекмана и Лоссеня нет ничего удивительного в том, что ПФК может превращать гидроксамовые кислоты в амины [150]. Гидроксамовую кислоту можно получать *in situ* взаимодействием гидроксилamina с карбоновой кислотой или ее производным, например эфиром, амидом или хлорангидридом. Для получения амина смесь кислоты, соли гидроксилamina и ПФК обычно достаточно нагреть в течение 5 мин до температуры около 150—170°, при которой начинается быстрое выделение двуокиси углерода. Из ароматических кислот, за исключением *о*- и *п*-нитропроизводных, первичные амины обычно образуются с хорошими выходами [149]. Превращение амида в амин указывает на возможность полного расщепления диарилкетона в одну стадию на две молекулы первичного ароматического амина. Так, из бензофенона был получен анилин с выходом 66%.

Салициловая кислота и гидроксилламин в ПФК дают только бензоксазолон [150], тогда как 3,5-диоксибензойная кислота при 180—200° превращается в 3,5-диоксанилин, в результате гидролиза которого образуется флороглуцин. Эта реакция представляет интерес, поскольку таким путем можно получить флороглуцин из кислоты [170].

ПФК рекомендуется применять вместо серной кислоты в качестве среды для превращения кетонов в амиды по Шмидту [34, 53]. Путем нагревания эквимолярных количеств бензофенона и азиды натрия с ПФК при перемешивании в течение 2,5 час при 50° был получен чистый бензанилид с выходом 80%, причем из маточного раствора удалось выделить дополнительно почти 20% несколько загрязненного продукта [53]. Многие другие кетоны были превращены в амиды с выходами до 98% реакцией с азидом натрия и ПФК (температура не указана), причем в некоторых случаях наблюдалась аномальная реакция Шмидта [34]. Бензойная кислота при 50° реагирует с ПФК и азидом натрия с образованием анилина с выходом 48% и значительной примеси дифенилмочевины; *n*-нитробензойная кислота в реакцию не вступает.

Амины при нагревании с карбоновыми кислотами и ПФК превращаются в амиды [149]. Максимальные выходы наблюдаются в случае аминов со слабыми основными свойствами. Так, из бензойной кислоты и анилина при нагревании в течение 20 мин от 25 до 160° с последующей обработкой смеси льдом не был получен амид, тогда как из бензойной кислоты и 2,4-динитроанилина в этих условиях образуется замещенный анилид с выходом 98%. Уксусная кислота дает 2,4-динитроанилид с выходом 92%. *o*- и *n*-Нитробензойные кислоты не вступают в реакцию; из *m*-нитробензойной кислоты и *n*-нитроанилина был получен соответствующий амид с выходом 8%. В реакциях с *n*-нитроанилином легкость образования амида возрастает с увеличением силы применяемых кислот. В случае бензойной кислоты и *N*-метил-*o*-нитроанилина вместо образования амида происходит ацилирование ядра [1].

Простые нитрилы жирного и ароматического рядов при нагревании в течение 1—2 час при 100° с ПФК превращаются в амиды с выходами до 96% [147]. Только пространственно затрудненные нитрилы, например, нитрил мезитоновой кислоты  $\text{CH}_3\text{COCCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$  и 2,4,6-триизопропилбензонитрил, в указанных условиях не реагируют. Из циангидрина ацетона после выдерживания в течение 18 час при комнатной температуре получен амид  $\alpha$ -оксизомасляной кислоты с выходом 31%. При нагревании смеси в течение 30 мин при 85°

образуется 2,2,5,5-тетраметилоксазолидон-4, по-видимому, в результате конденсации оксамида с ацетоном, выделяющимся из циангидрина. Гидролиз 4-нитро-2,5-диметоксибензонитрила в амид удается осуществить с хорошим выходом только в ПФК [170].  $\beta$ -Кетонитрилы обычно гидролизуются в  $\beta$ -кетоамиды [72, 147] с очень хорошими выходами. По имеющимся данным, при гидролизе  $\beta$ -кетонитрилов трехфтористым бором и водной уксусной кислотой образуются несколько более чистые  $\beta$ -кетоамиды, чем при использовании ПФК [72].

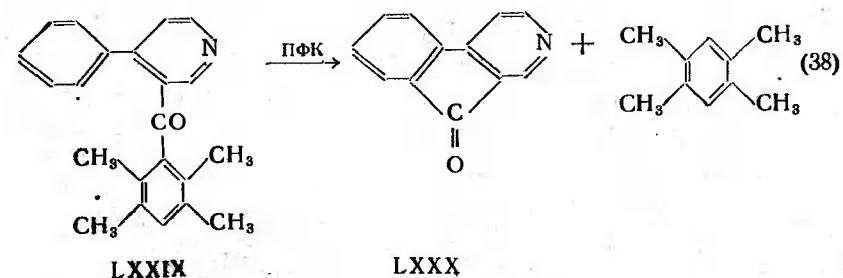
К наиболее интересным примерам этерификации с ПФК относится взаимодействие  $\alpha$ -аминокислот с бензиловым спиртом, осуществляемое нагреванием в течение 4 час при 90—105° [54]. Этим методом были получены хлоргидраты бензиловых эфиров *dl*-фенилаланина (выход 65%), *l*-цистеина (выход 45%), *l*-фенилаланина, *l*-лейцина и *l*-тирозина. ПФК использовалась при получении многих монофосфатов аминокислот, оксифиров, оксамидов и оксинитрилов [31]. Одним из первых примеров применения ПФК является получение фосфатов из спиртов [32], в том числе из глюкозы [142].

Данные о применении ПФК для дегидратации спиртов в олефины немногочисленны. Таким путем декагидронафтол-2 был превращен в  $\Delta^9,10$ -окталин [43], 1,2-бензоциклооктен-1-ол-3 — в 1,2-бензоциклооктадиен-1,3 [90] и оксикетон — в ненасыщенный кетон [172].

ПФК применялась вместо уксусного ангидрида при нитровании малоновых эфиров [97] и вместо галогенидов фосфора при бромировании кислот [144].

Нагреванием ацетофенона и ПФК при 70—80° был получен дипнон  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CHCOC}_6\text{H}_5$  [14].

Пространственно затрудненные кетоны, например мезитилкетоны, при действии ПФК гидролизуются в кислоты и углеводороды [123]. В случае 3-дуриол-4-фенилпиридина (LXXIX) отщепление дурильной группы сопровождается циклизацией в 2-азафлуоренон (LXXX) [58].





## ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

## Выбор экспериментальных условий

Поскольку ПФК применялась для самых разнообразных реакций, трудно выбрать типовые экспериментальные условия. Одно из преимуществ ПФК заключается в том, что она эффективна в сравнительно мягких условиях, поэтому колебания температуры и продолжительности реакции не имеют такого важного значения, как при использовании многих других реагентов. Многие реакции с ПФК осуществляют при температуре паровой бани, а продолжительность реакции выбирают в зависимости от реакционной способности органических реагентов. В каждом частном случае может оказаться предпочтительной более низкая или более высокая температура.

Ку [102] сопоставил наиболее благоприятные условия образования различных инденов, инданонов-1, тетралонов-1, бензосуберонов-5 и антрахинонов при процессах циклизации под действием ПФК и пришел к выводу, что условия реакции определяются реакционной способностью как ароматического ядра, так и карбонильной группы. Если карбонильная группа необычно реакционноспособна, как, например, формильная группа в  $\alpha$ -формиловых эфирах или карбонильная группа в малономовом эфире, то циклизация с участием неактивированной фенильной группы осуществляется взаимодействием с ПФК в течение 5—30 мин при 0—10°. При карбонильной группе такого характера, как в метилкетонах или в ацетоуксусном эфире, реакция заканчивается за 30 мин при комнатной температуре. В случае фенилкетонов и карбоновых кислот обычно необходимо нагревание при 60—70° в течение 30—60 мин. Для превращения бензоилбензойных кислот в антрахиноны смесь требуется нагревать в течение нескольких часов при 80—90°. Дезактивирующее влияние карбонильной группы на ароматическое ядро, по-видимому, является важным фактором в отношении увеличения стабильности этих кислот. Кроме того, Ку установил, что жидкие и низкоплавкие твердые соединения обычно циклизуются в более мягких условиях, чем аналоги с более высокой температурой плавления.

Многие исследователи наблюдали появление интенсивного окрашивания при циклизации в ПФК. Ку [102] и Улиг [168] предлагали использовать характер окрашивания для выяснения требуемых условий реакции. Для этого следы вещества вводят при комнатной температуре в 10—30 частей

полифосфорной кислоты, помещенной в пробирке, и наблюдают за появлением окраски. Если тотчас же появляется темная окраска, то циклизацию, вероятно, можно проводить на холоду. Если окрашивание происходит медленно, процесс циклизации можно вести при комнатной температуре. Если же испытываемая смесь при комнатной температуре слабо окрашивается или остается бесцветной, то реакцию, видимо, следует проводить при нагревании. В препаративном опыте по степени окраски можно судить о необходимой продолжительности реакции. Оптимальной продолжительности реакции соответствует окраска максимальной интенсивности. Реакционная смесь приобретает обычно темно-красную, а иногда ярко-желтую или даже темно-фиолетовую окраску. В дальнейшем может происходить «загрязнение» окраски вследствие выделения бурого или черного осадка; момент изменения окраски следует считать концом реакции.

К сожалению, при проведении реакций с ПФК не всегда имеются столь характерные признаки, по которым можно было бы судить о ходе реакции. Чтобы установить возможность применения ПФК в какой-либо новой реакции, по-видимому, следует проводить несколько опытов с малыми количествами реагентов в последовательно все более жестких условиях, а за ходом реакции наблюдать, используя наиболее пригодный в каждом данном случае метод (спектральный анализ, газовую хроматографию, выделение продуктов реакции и т. д.).

Как уже было указано, растворители редко применялись с ПФК, так как растворителем может служить избыток ПФК. Хотя соотношения между ПФК и органическими реагентами в разных опытах колебались в широких пределах, отношение 10:1 может быть принято как исходное. Большинство органических соединений растворимо в ПФК, и для начала реакции требуется лишь перемешивание смеси. В случае высокоплавких органических соединений может оказаться целесообразным их измельчение в тонкий порошок и энергичное перемешивание во время и после введения порошка в ПФК.

Для выделения продукта реакции реакционную смесь обычно выливают в равное по весу с ПФК количество воды или в воду со льдом, взятыми в количестве, несколько превышающем количество ПФК. Продукт реакции отфильтровывают и экстрагируют или подвергают непрерывной экстракции в зависимости от его свойств. При выделении веществ основного характера могут оказаться необходимыми дальнейшее разбавление смеси и нейтрализация кислоты перед отделением продукта реакции. Однако если фосфорнокислая

соль основания плохо растворима, как, например, в случае бензофлавина (см. стр. 50), выделить основание не представляет труда. Чтобы избежать стадии нейтрализации, при выделении некоторых веществ можно применять реагенты, вызывающие образование осадка.

ПФК можно получать различными путями, как это показано в разделе «Введение». Автор предпочитает пользоваться технической ПФК, выпускаемой фирмой «Виктор кемикл уоркс» (Чикаго). Это вещество представляет собой прозрачную, бесцветную или почти бесцветную жидкость с высокой вязкостью. Раньше партии ПФК маркировались с указанием содержания фосфорного ангидрида в пределах 82—84%, в последнее же время указывается содержание ортофосфорной кислоты (115%), что точно соответствует содержанию 84% фосфорного ангидрида. Вязкость жидкости необычно зависит от температуры. После охлаждения ПФК может стать настолько вязкой, что ее нельзя переливать, но, если сосуд после этого нагреть на паровой бане, жидкость становится достаточно подвижной и сохраняет это свойство при комнатной температуре в течение нескольких суток. Слякки с ПФК после многократного открывания на влажном воздухе покрываются в верхней части белой коркой. Насколько авторам известно, корка не была исследована; по-видимому, она содержит смесь продуктов гидролиза ПФК. Наличие корки не препятствует выливаю жидкости и не сопряжено с нежелательными явлениями.

Наиболее удобным методом получения ПФК в лаборатории является нагревание фосфорного ангидрида с 85%-ной фосфорной кислотой в колбе, защищенной от влаги воздуха. Гилмор и Хортон [67] добавляли кислоту, по-видимому, отдельными порциями к ангидриду, время от времени охлаждая смесь водой. Затем смесь нагревали, изредка перемешивая ее, на паровой бане в течение 2—4 час. Через 2 час часть твердого вещества остается нерастворенной, но это не мешает применению реагента для циклизации арилзамещенных кислот в кетоны. Однако в некоторых случаях, например при превращении нитрилов в амиды (стр. 80—81), твердое вещество, если оно является фосфорным ангидридом, может мешать реакции. Применение 1,5 г фосфорного ангидрида на 1 мл 85%-ной ортофосфорной кислоты дает смесь ПФК примерно с таким же содержанием ангидрида, как в продажной ПФК.

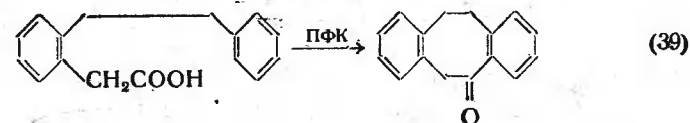
Для циклизации 3-β-нафтилциклопентанон-1-уксусной-2 кислоты, описанной в 1938 г., Кебнер и Робинсон [100] растворяли 6 г этой кислоты в 20 мл сиропообразной фосфорной

кислоты при осторожном нагревании и затем «постепенно, но быстро», при энергичном перемешивании вводили в смесь 50 г фосфорного ангидрида. Температура подымалась выше 100°; через 1 час смесь обрабатывали льдом и выделяли продукт реакции. Остается не ясным, произошла ли в этом случае циклизация в результате действия  $P_4O_{10}$  на карбоновую кислоту или образовавшаяся ПФК была активным реагентом. Возможно, что этот способ является более жестким, чем применение предварительно приготовленной ПФК, и его следует использовать, если ПФК оказывается неэффективной.

### Примеры синтезов

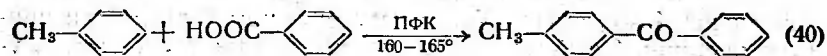
**Циклизация арилзамещенных кислот.** Получение α-тетралона из γ-фенилмасляной кислоты в ПФК с выходом 75—86% при температуре около 90° описано в «Синтезах органических препаратов» [155]. Ку [102] показал, что при увеличении продолжительности реакции примерно с 7 до 30 мин при 70° выход повышается до 93%. Пяти- и семичленные циклические кетоны обычно получают в указанных выше условиях. Ниже приводится единственный пример циклизации в ПФК с образованием восьмичленного циклического кетона с хорошим выходом. При этом необходимо было применять гораздо большее количество ПФК по отношению к карбоновой кислоте (50:1), чем в случае кетонов с меньшим числом атомов углерода в цикле.

1, 2, 5, 6-Дибензоциклооктадиен-1, 5-он-3 [35]:



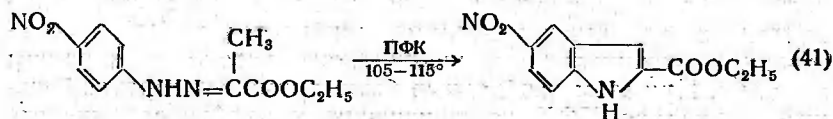
5 г о-(β-фенилэтил)фенилуксусной кислоты [35] растворяют в 250 мл горячей ПФК и образовавшийся желтый раствор перемешивают на паровой бане в течение 2 час. Охлажденную смесь выливают в 600 мл ледяной воды, при этом выпадает белый осадок. Осадок отфильтровывают, промывают 10%-ным раствором соды и водой, сушат и перекристаллизовывают из водного метанола. Получают 4,3 г кетона в виде бесцветных игл с т. пл. 92—95°; выход 93%. Проба для анализа после двух перекристаллизаций из метанола и возгонки при 130° и 0,5 мм рт. ст. плавится при 95,2—96,5°.

## Межмолекулярное ацилирование. 4-Метилбензофенон [53]:



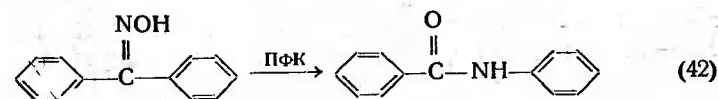
Смесь 10 г (0,109 моля) толуола, 23 г (0,188 моля) бензойной кислоты и 75 г ПФК энергично перемешивают 3 час при 160—165° в колбе, снабженной механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Затем смесь охлаждают и обрабатывают избытком холодной воды. Выделившееся маслянистое вещество отделяют и последовательно промывают водой, разбавленным раствором едкого натра и снова водой. После перегонки при 114—116° и 0,4 мм рт. ст. получают 15 г *n*-метилбензофенона с т. пл. 59°.

Синтез индолов по Фишеру. Этиловый эфир 5-нитроиндола-2-карбоновой кислоты [126]:



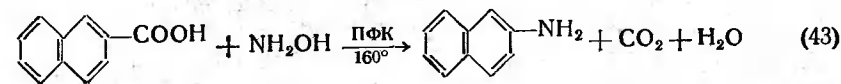
Смесь 35 г тонкоизмельченного *n*-нитрофенилгидразона этилового эфира пировиноградной кислоты и 300 г ПФК нагревают на масляной бане в колбе, снабженной мощной мешалкой. Когда температура достигает 90°, начинается экзотермическая реакция и смесь становится полутвердой. Температуру смеси поддерживают ниже 125°, пользуясь в случае необходимости охлаждения баней со льдом. После перемешивания в течение 30 мин при 110—125° смесь разбавляют ледяной водой. Выпавший осадок отделяют, тщательно промывают водой и сушат. Для удаления возможной примеси исходного фенилгидразона осадок обрабатывают 150 мл кипящего спирта. Твердый осадок растворяют в 1 л кипящего спирта в колбе с обратным холодильником; осадок растворяется очень медленно. Раствор фильтруют в горячем состоянии и фильтрат упаривают до 500 мл, охлаждают и оставляют в холодильном шкафу до завершения кристаллизации. Получают 18,7 г индольного производного в виде желтых кристаллов; выход 57%, т. пл. 220—223°. Аналитически чистый образец плавится при 225—226°.

## Бекмановская перегруппировка. Бензанилид [81]:



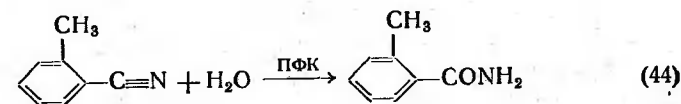
Смесь 2 г оксима бензофенона и 60 г ПФК нагревают в течение 10 мин при 130°, время от времени встряхивая, и затем выливают в 300 мл воды. Водный раствор обрабатывают смесью эфира с этилацетатом (1:1), органический слой промывают водой и насыщенным раствором поваренной соли. После высушивания над сульфатом магния раствор выпаривают досуха и получают с количественным выходом вполне чистый бензанилид в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 161—162°.

## Перегруппировка Лоссеня. β-Нафтиламин [150]:



К смеси 1,74 г хлоргидрата гидроксилamina и 4 г β-нафтойной кислоты добавляют 50 г ПФК. Смесь перемешивают механической мешалкой, при этом температура медленно повышается. При 150° начинает быстро выделяться газ и смесь становится бурой. При 160° выделение газа прекращается. После этого смесь выливают на 250 г толченого льда. Полученный раствор фильтруют от небольшого количества бурого осадка и фильтрат нейтрализуют раствором едкого кали. Получают 2,7 г β-нафтиламина; выход 81%, т. пл. 107—109°.

Гидролиз нитрила в амид. Амид *o*-метилбензойной кислоты [147]:



Смесь 5 г *o*-толуонитрила и 6,5 г ПФК нагревают при перемешивании 1,5 час при 115°. Полученный бесцветный раствор разбавляют ледяной водой до 125 мл. Выпавший осадок отделяют и присоединяют к нему осадок, образовавшийся при

нейтрализации водного раствора едким кали. Осадок промывают водой, разбавленным раствором соды и, наконец, снова водой. Получают 5,5 г высушенного амида; выход 95%, т. пл. 137—140°; после перекристаллизации из спирта т. пл. 140°.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abramovitch R. A., Hey D. H., Long R. A. J., J. Chem. Soc., 1957, 1781.
2. Abramovitch R. A., Shapiro D., J. Chem. Soc., 1956, 4589, 4593.
3. Amiel Y., Ginsburg D., Tetrahedron, 1, 9 (1957).
4. Amiel Y., Ginsburg D., Tetrahedron, 1, 19 (1957).
5. Anderson C. L., Horton W. J., Walker F. E., Weiler M. R., J. Am. Chem. Soc., 77, 598 (1955).
6. Anet F. A. L., Bavin P. M. G., Dewar M. J. S., Can. J. Chem., 35, 180 (1957).
7. Ansell M. F., Brown S. S., Chem. and Ind., 1956, 984.
8. Ansell M. F., Hey D. H., J. Chem. Soc., 1950, 2874.
9. Arcus C. L., Prydal B. S., J. Chem. Soc., 1957, 1091.
10. Arnold R. T., Craig P. N., J. Am. Chem. Soc., 70, 2791 (1948).
11. Baba S., Ann. Proc. Gifu Coll. Pharm., 5, 71 (1955); Ind. Eng. Chem., 49, 1560 (1957).
12. Bachmann W. E., Horton W. J., J. Am. Chem. Soc., 69, 58 (1947).
13. Bader A. R., Hyre J. E., пат. США 2765320 (1956); C. A., 51, 5840 (1957).
14. Bader A. R., пат. США 2769842 (1956).
15. Badger G. M., Sasse W. F. H., J. Chem. Soc., 1957, 4.
16. Bailey A. S., Worthing C. R., J. Chem. Soc., 1956, 4535.
17. Banfield J. E., Davies W., Gamble N. W., Middleton S., J. Chem. Soc., 1956, 4791.
18. Barkenbus C., Diehl J. F., Vogel G. R., J. Org. Chem., 20, 871 (1955).
19. Barltrop J. A., Acheson R. M., Philpott P. G., MacPhee K. E., Hunt J. S., J. Chem. Soc., 1956, 2928.
20. Behringer H., Meier H., Ann., 607, 67 (1957).
21. Bell R. N., Ind. Eng. Chem., 40, 1464 (1948).
22. Bendas H., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., 78, 2474 (1956).
23. Bergmann E. D., Szmuszkovicz J., Bull. soc. chim. France, 20, 566 (1953).
24. Billeter J. R., Miescher K., Helv. Chim. Acta, 29, 859 (1946).
25. Birch A. J., Jäger R., Robinson R., J. Chem. Soc., 1945, 582.
26. Brockmann H., Muxfeldt H., Chem. Ber., 89, 1397 (1956).
27. Brockmann H., Muxfeldt H., Haese G., Chem. Ber., 89, 2174 (1956).
28. Campbell I. G. M., Poller R. C., J. Chem. Soc., 1956, 1200.
29. Campbell N., Temple A. F., J. Chem. Soc., 1957, 207.
30. Campbell T. W., Ginsig R., Schmid H., Helv. Chim. Acta, 36, 1489 (1953).
31. Cherbuliez E., Rabinowitz J., Helv. Chim. Acta, 39, 1455, 1461 (1956).
32. Cherbuliez E., Weniger H., Helv. Chim. Acta, 29, 2006 (1946).
33. Collins J. F., Smith H., J. Chem. Soc., 1956, 4308.
34. Conley R. T., Chem. and Ind., 1958, 438.
35. Cope A. C., Smith R. D., J. Am. Chem. Soc., 77, 4596 (1955).
36. Crowder J. A., Gilbert E., Nychka H. R., пат. США 2783246 (1957); C. A., 51, 11392 (1957).
37. Dann O., Arndt W. D., Ann., 587, 38 (1954).
38. Dann O., Illing G., Ann., 605, 146, 158 (1957).
39. Dann O., Kokorudz M., Chem. Ber., 91, 172 (1958).
40. Davies J. E., King F. E., Roberts J. C., J. Chem. Soc., 1955, 2782.
41. Davies W., Middleton S., Chem. and Ind., 1957, 599.
42. Deno N. C., Chafetz H., J. Org. Chem., 19, 2015 (1954).
43. Dev S., J. Indian Chem. Soc., 31, 1 (1954).
44. Dev S., Chem. and Ind., 1954, 1071.
45. Dev S., J. Indian Chem. Soc., 32, 403 (1955).
46. Dev S., J. Indian Chem. Soc., 33, 703 (1956).
47. Dev S., J. Indian Chem. Soc., 34, 169 (1957).
48. Dev S., Rai C., J. Ind. Chem. Soc., 34, 266 (1957).
49. Djerassi C., Markley F. X., Ehrlich R., J. Org. Chem., 21, 975 (1956).
50. Djerassi C., Pettit G. R., J. Org. Chem., 22, 393 (1957).
51. Donat F. J., Nelson A. L., J. Org. Chem., 22, 1107 (1957).
52. Elsner B. B., Parker K. J., J. Chem. Soc., 1957, 592.
53. Elston C. T., Doctoral Dissertation, University of Illinois, 1954.
54. Erlanger B. F., Hall R. M., J. Am. Chem. Soc., 76, 5781 (1954).
55. Evans R. F., Smith J. C., J. Inst. Petrol., 37, 80 (1951); J. Chem. Soc., 1954, 798.
56. Feuer H., Wymann J. E., Chem. and Ind., 1956, 577.
57. Frei H., Schmid H., Ann., 603, 169 (1957).
58. Fuson R. C., Miller J. J., J. Am. Chem. Soc., 79, 3477 (1957).
59. Gaid V. S., Gandhi R. P., Mukherji S. M., Chem. and Ind., 1955, 1593.
60. Gardner P. D., J. Am. Chem. Soc., 76, 4550 (1954).
61. Gardner P. D., J. Am. Chem. Soc., 77, 4674 (1955).
62. Gardner P. D., Horton W. J., J. Am. Chem. Soc., 75, 4976 (1953).

63. Gardner P. D., Horton W. J., Thompson G., Twelves R. R., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5527 (1952).
64. Gardner P. D., Wulffman C. E., Osborn C. L., J. Am. Chem. Soc., **80**, 143 (1958).
65. Gillespie R. J., Leisten J. A., J. Chem. Soc., **1954**, 1, 7.
66. Gilmore R. C., Jr., J. Am. Chem. Soc., **73**, 5879 (1951).
67. Gilmore R. C., Jr., Horton W. J., J. Am. Chem. Soc., **73**, 1411 (1951).
68. Green A. L., Hey D. H., J. Chem. Soc., **1954**, 4306.
69. Gutsche C. D., Fleming F. A., J. Am. Chem. Soc., **76**, 1771 (1954).
70. Gutsche C. D., Saha N. N., Johnson H. E., J. Am. Chem. Soc., **79**, 4441 (1957).
71. Hantsch A., Ber., **24**, 21 (1891).
72. Hauser C. R., Eby C. J., J. Org. Chem., **20**, 1448 (1957).
73. Hauser C. R., Eby C. J., J. Am. Chem. Soc., **79**, 725, 728 (1957).
74. Hauser C. R., Murray J. G., J. Am. Chem. Soc., **77**, 2851 (1955).
75. Hein D. W., Alheim R. J., Leavitt J. J., J. Am. Chem. Soc., **79**, 427 (1957).
76. Hey D. H., Nagdy K. A., J. Chem. Soc., **1954**, 1204.
77. Hill R. K., J. Org. Chem., **22**, 830 (1957).
78. Hill R. K., Conley R. T., Chem. and Ind., **1956**, 1314.
79. Horii Z., Ninomiya K., Tamura Y., J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 163 (1956); C. A., **50**, 13850 (1956).
80. Horning E. C., Koo J., Walker G. N., J. Am. Chem. Soc., **73**, 5826 (1951).
81. Horning E. C., Stromberg V. L., J. Am. Chem. Soc., **74**, 2680 (1952).
82. Horning E. C., Stromberg V. L., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5151 (1952).
83. Horning E. C., Stromberg V. L., Lloyd H. A., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5153 (1952).
84. Horning E. C., Walker G. N., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5147 (1952).
85. Horning E. C., Walker G. N., J. Am. Chem. Soc., **75**, 4592 (1953).
86. Horton W. J., Johnson H. W., Zollinger J. L., J. Am. Chem. Soc., **76**, 4587 (1954).
87. Horton W. J., Spence J. T., J. Am. Chem. Soc., **77**, 2894 (1955).
88. Horton W. J., Walker F. E., J. Am. Chem. Soc., **74**, 758 (1952).
89. Huhti A. L., Gartaganis P. A., Can. J. Chem., **34**, 785 (1956).
90. Huisgen R., Chem. Ber., **90**, 1958 (1957).
91. Hurd C. D., Hayao S., J. Am. Chem. Soc., **76**, 5065 (1954).
92. Jarrett A. D., Loudon J. D., J. Chem. Soc., **1955**, 4052.
93. Jennings K. F., J. Chem. Soc., **1957**, 497.
94. Jocelyn P. C., J. Chem. Soc., **1954**, 1640.

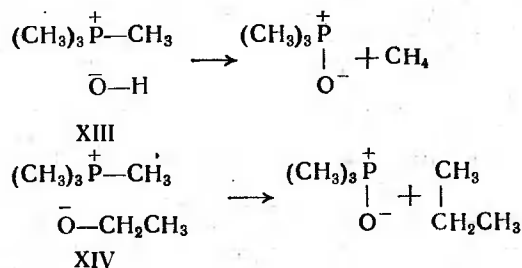
95. Keene B. R. T., Schofield K., J. Chem. Soc., **1957**, 3181.
96. Kennard K. C., Org. Chem. Bull., **29**, 1 (1957).
97. Kispersky J. P., Klager K., J. Am. Chem. Soc., **77**, 5433 (1955).
98. Kissman H. M., Farnsworth D. W., Witkop B., J. Am. Chem. Soc., **74**, 3948 (1952).
99. Klibansky Y., Ginsburg D., J. Chem. Soc., **1957**, 1293.
100. Koebner A., Robinson R., J. Chem. Soc., **1938**, 1994.
101. Koo J., J. Am. Chem. Soc., **75**, 723 (1953).
102. Koo J., J. Am. Chem. Soc., **75**, 1889, 1891 (1953).
103. Koo J., Chem. and Ind., **1955**, 445.
104. Koo J., Hartwell J. L., J. Am. Chem. Soc., **75**, 1625 (1953).
105. Кочетков Н. К., Нифантьев Е. Е., Несмеянов А. Н., ДАН СССР, **104**, 422 (1955).
106. Kusuda K., Ann. Proc. Gifu Coll. Pharm., **5**, 60 (1955); Ind. Eng. Chem., **49**, 1560 (1957).
107. Lawson A., Searle C. E., J. Chem. Soc., **1957**, 1556.
108. Lloyd H. A., Horning E. C., J. Am. Chem. Soc., **76**, 3651 (1954).
109. Mamlok L., Bull. soc. chim. France, **23**, № 5, 1182 (1956).
110. Matteson D. S., Snyder H. R., J. Org. Chem., **22**, 1500 (1957).
111. Mosby W. L., J. Am. Chem. Soc., **74**, 2564 (1952); J. Org. Chem., **18**, 485 (1953).
112. Nakazawa K., J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 836 (1954).
113. Nakazawa K., Baba S., J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 378 (1955).
114. Nakazawa K., Kusuda K., J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 257 (1955).
115. Nakazawa K., Matsuura S., J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 69 (1954).
116. Nakazawa K., Matsuura S., J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 1254 (1954).
117. Nakazawa K., Matsuura S., Kusuda K., J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 495, 498 (1954).
118. Nakazawa K., Tsubouchi S., J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 1256 (1954).
119. Nasipuri D., Chem. and Ind., **1957**, 425.
120. Nelson K. L., Ind. Eng. Chem., **49**, 1560 (1957).
121. Несмеянов А. Н., Волькенау Н. А., Вильчевская В. Д., ДАН СССР, **111**, 362 (1956).
122. Newman M. S., Wise R. M., J. Am. Chem. Soc., **78**, 450 (1956).
123. Nowlin G., J. Am. Chem. Soc., **72**, 5754 (1950).
124. Ochiai E., Okamoto T., Natsume M., Pharm. Bull. Japan, **5**, 108 (1957).
125. Ockenden D. W., Schofield K., J. Chem. Soc., **1953**, 717.
126. Parmeter S. M., Cook A. G., Dixon W. B., J. Am. Chem. Soc., **80**, 4621 (1958).
127. Pfeiffer P., Epler H., Ann., **545**, 263 (1940).

128. Piozzi F., Favini G., Atti acad. nazl. Lincei, Mem., Classe sci. fis., mat. e nat., **18**, 647 (1955); C. A., **50**, 10076 (1956).
129. Popp F. D., McEwen W. E., Chem. Revs., **58**, 321 (1958).
130. Pratt E. F., Rice R. G., Luckenbaugh W., J. Am. Chem. Soc., **79**, 1212 (1957).
131. Proctor G. R., Thompson R. H., J. Chem. Soc., **1957**, 2302.
132. Rai C., Dev S., Experientia, **11**, 114 (1955); Dev S., J. Indian Chem. Soc., **32**, 255 (1955).
133. Reid D. H., Stafford W. H., Ward J. P., J. Chem. Soc., **1955**, 1193.
134. Rinehart K. L., Jr., Curby R. J., Jr., J. Am. Chem. Soc., **79**, 3290 (1957).
135. Rosen R., nar. США 2257193 (1941); C. A., **36**, 94 (1942).
136. Rutherford K. G., Newman M. S., J. Am. Chem. Soc., **79**, 213 (1957).
137. Rydon H. N., Siddappa S., J. Chem. Soc., **1951**, 2462.
138. Rydon H. N., Smith N. H. P., Williams D., J. Chem. Soc., **1957**, 1900.
139. Rydon H. N., Tweddle J. C., J. Chem. Soc., **1955**, 3499.
140. Schmid H., Burger M., Helv. Chim. Acta, **35**, 928 (1952).
141. Scholl R., Meyer K., Ber., **65**, 902 (1932).
142. Seegmiller J. E., Horecker B. L., J. Biol. Chem., **192**, 175 (1951).
143. Singer H., Shive W., J. Org. Chem., **22**, 84 (1957).
144. Smissman E. E., J. Am. Chem. Soc., **76**, 5805 (1954).
145. Smith P. A. S., J. Am. Chem. Soc., **76**, 431 (1954).
146. Snyder H. R., неопубликованные данные.
147. Snyder H. R., Elston C. T., J. Am. Chem. Soc., **76**, 3039 (1954).
148. Snyder H. R., Elston C. T., J. Am. Chem. Soc., **77**, 364 (1955).
149. Snyder H. R., Elston C. T., J. Am. Chem. Soc., **76**, 3039 (1954).
150. Snyder H. R., Elston C. T., Kellom D. B., J. Am. Chem. Soc., **75**, 2014 (1953).
151. Snyder H. R., Konecky M. S., J. Am. Chem. Soc., **80**, 4388 (1958).
152. Snyder H. R., Roeske R. W., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5820 (1952).
153. Snyder H. R., Werber F. X., J. Am. Chem. Soc., **72**, 2962 (1950).
154. Snyder H. R., Werber F. X., J. Am. Chem. Soc., **72**, 2965 (1950).
155. Snyder H. R., Werber F. X., Org. Syntheses, Coll. Vol. 3, 798 (1955).
156. Stephenson E. F. M., J. Chem. Soc., **1956**, 2557.
157. Stetter H., Schäfer B., Spangenberg H., Chem. Ber., **89**, 1620 (1956).
158. Stillson G. H., Fishel J. B., nar. США 2383279 (1945); C. A., **40**, 95 (1946).
159. Sugawara S., Terashima M., Kanoaka Y., Pharm. Bull. (Tokyo), **4**, 16 (1956); C. Z., **1957**, 7932.

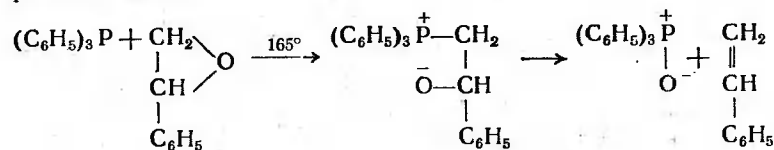
160. Taylor E. C., Jr., Kalenda N. W., J. Am. Chem. Soc., **76**, 1699 (1954).
161. Thesing J., Funk F. H., Chem. Ber., **89**, 2498 (1956).
162. Thilo E., частное сообщение.
163. Thilo E., Sauer R., J. prakt. Chem., **4**, 324 (1957).
164. Treibs W., Herdmann G., Ann., **609**, 70 (1957).
165. Trippett S., J. Chem. Soc., **1957**, 419.
166. Truce W. E., Simms J. A., J. Org. Chem., **22**, 617 (1957).
167. Tschesche R., Barkemeyer H., Chem. Ber., **88**, 976 (1955).
168. Uhlig F., Angew. Chem., **66**, 435 (1954).
169. Uhlig F., Doctoral Dissertation, University of Leipzig, 1954.
170. Uhlig F., неопубликованные данные.
171. Walker G. N., J. Am. Chem. Soc., **75**, 3387 (1953).
172. Walker G. N., J. Am. Chem. Soc., **79**, 3508 (1957).
173. Wang L., Joullie M. M., J. Am. Chem. Soc., **79**, 5706 (1957).
174. Werber F. X., Doctoral Dissertation, University of Illinois, 1949.
175. Witkop B., Patrick J. B., J. Am. Chem. Soc., **75**, 2572 (1953).



Виттиг и Хагг [40] указали на аналогию между отщеплением трифенилфосфиноксида и термическим разложением четвертичных фосфониевых оснований XIII и алколюлятов XIV.



Биполярные соединения типа XII, вероятно, промежуточно образуются при получении олефинов действием трифенилфосфина на эпокисоединения [40]. При нагревании трифенилфосфина и окиси стирола при 165° образуются трифенилфосфиноксид с выходом 86% и стирол с выходом 50%. Аналогично этому взаимодействие трифенилфосфина с эфиром β-фенилглицидной кислоты при 170° в присутствии гидрохинона приводит к образованию смеси эфиров *цис*- и *транс*-коричных кислот.



Алкилидентриалкилфосфораны, например  $(\text{CH}_3)_3\text{P}=\text{CH}_2$ , реагируют с карбонильными соединениями с образованием биполярных соединений типа XII, однако при нагревании этих соединений триалкилфосфиноксид не отщепляется. Виттиг [41] объясняет это гиперконъюгацией алкильных групп с положительно заряженным атомом фосфора, понижающей средство этого атома к электрону.

## ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАКЦИИ

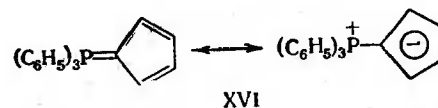
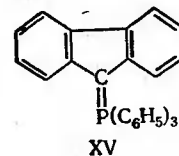
### Трифенилфосфораны

Реактивы Виттига общей формулы  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CRR}'$  получают действием пригодного для этой цели основания на соответствующий фосфонийгалогенид. Они представляют собой кристаллические соединения желтого или красного цвета.

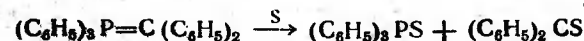
Алкилидентрифенилфосфораны ( $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$  или алкил) чрезвычайно реакционноспособны, быстро поглощают кислород и, помимо присоединения к альдегидам и кетонам, реагируют с водой, галогенангидридами кислот, спиртами и другими карбонильными соединениями, например сложными эфирами. Арилметилентрифенилфосфораны ( $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}'=\text{арил}$ ) менее реакционноспособны. Например, бензилидентрифенилфосфоран не реагирует с кетоном Михлера [40], диарилметилентрифенилфосфораны ( $\text{R}=\text{R}'=\text{арил}$ ) стойки по отношению к кислороду и обычным карбонильным соединениям, но обесцвечиваются при действии воды, спиртов и кислот [35]. Это объясняется повышенной делокализацией отрицательного заряда на атоме углерода метиленовой группы:



Такие фосфораны, как флуоренилидентрифенилфосфоран (XV) [18] и циклопентадиенилидентрифенилфосфоран (XVI) [33], представляют собой исключение в том отношении, что их можно получать в водном растворе и они химически очень стойки. Эти соединения не представляют интереса для реакции Виттига.

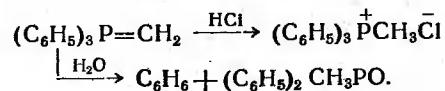


Разнообразие реакций, в которые способны вступать реактивы Виттига, определяет способы их получения и использование в синтезе. Продукты, образующиеся при быстром поглощении кислорода, подробно не изучены. Возможно, что процесс аналогичен действию серы на дифенилметилентрифенилфосфоран, приводящему к образованию трифенилфосфинсульфида и тиобензофенона [35].

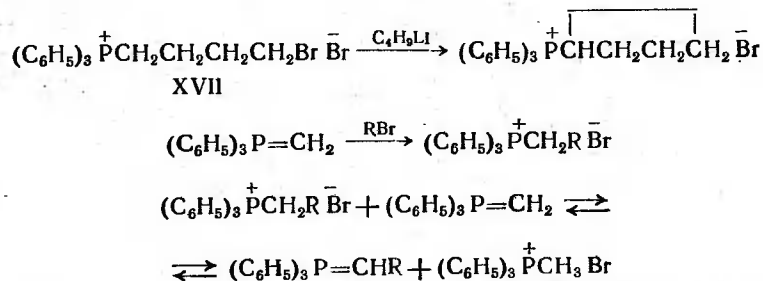




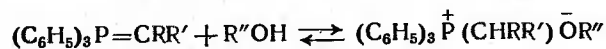
При реакции с галогеноводородными кислотами образуются соответствующие фосфонийгалогениды, тогда как при действии воды отщепляется бензол и образуется алкилдибензилфосфиноксид.



Алкилгалогениды присоединяются к алкилидентрибензилфосфоранам с образованием фосфонийгалогенидов. Предполагается, что при действии бутиллития на четвертичный фосфонийбромид (XVII) образуется циклобутилтрибензилфосфонийбромид [31]. Особенно легко присоединяются аллилгалогениды. Однако в большинстве случаев продукт реакции представляет собой сложную смесь фосфонийгалогенидов, образующихся, вероятно, в результате реакции обмена между первоначально образовавшимся фосфонийгалогенидом и непрореагировавшим фосфораном [37].

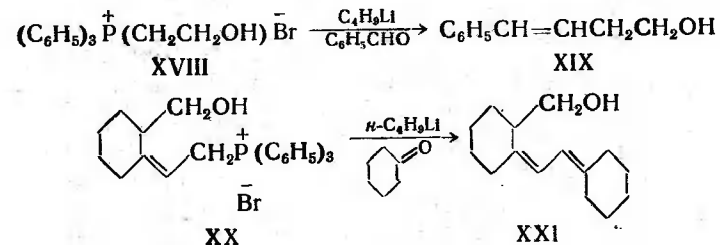


При взаимодействии со спиртами между реактивом Виттига и соответствующим фосфонийалкоголятом устанавливается равновесие, что, однако, не препятствует использова-

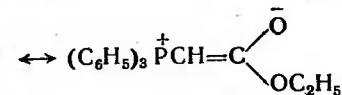
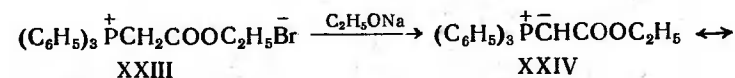
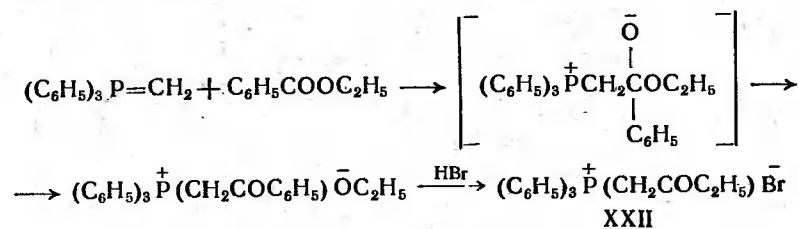


нию в синтезах реактивов Виттига, содержащих оксигруппы. Действием 2 молей бутиллития на  $\gamma$ -оксипропилтрибензилфосфонийбромид (XVIII) с последующим добавлением бензальдегида получен олефин XIX с выходом 65% [37]. Из оксифосфонийбромид (XX) в результате действия 1,9 моля бутиллития и последующей реакции с циклогексаноном получен диен XXI с выходом 80% [15]. Для защиты оксигрупп в реакции

Виттига были использованы такие приемы, как превращение в тетрагидропираниловый эфир и образование ацетала [20].

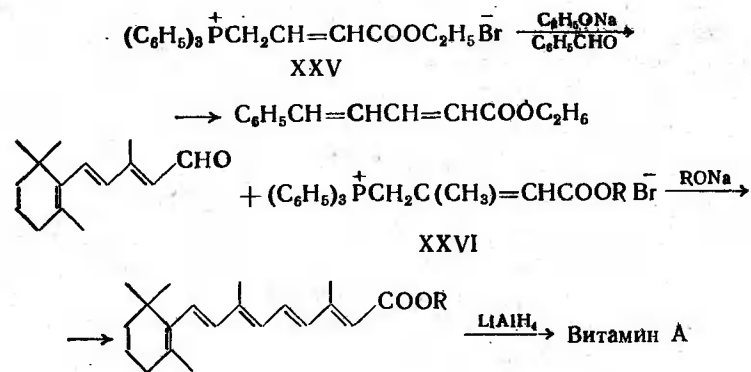


Алкилидентрибензилфосфораны легко присоединяются к сложным эфирам [41]. При обработке промежуточно образующихся аддуктов галогеноводородными кислотами образуются  $\beta$ -кетоалкилтрибензилфосфонийгалогениды, например XXII. В связи с этим нельзя применять реактивы Виттига, содержащие сложноеэфирную группировку в той же молекуле. Исключение составляют только реактивы, получаемые из  $\alpha$ -бромэфиров, например XXIV, где резонанс стабилизирует фосфоран и дезактивирует сложноеэфирную группировку. Так, в результате реакции фосфонийбромида XXIII с этилатом натрия

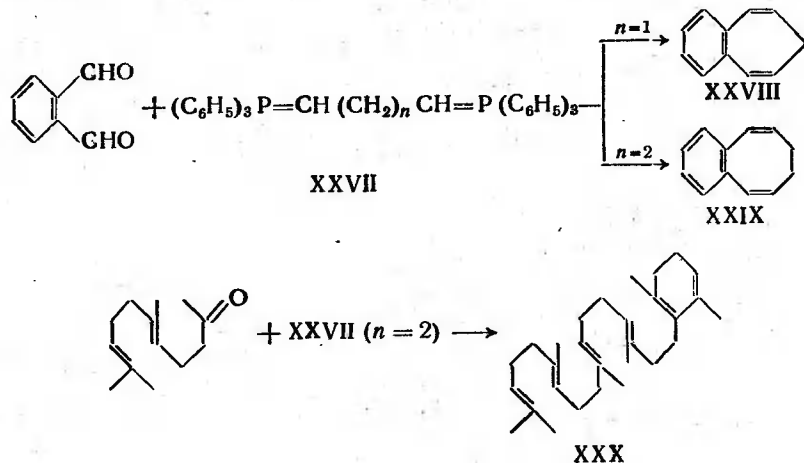


образуется коричная кислота с выходом 77% [41]. Винилфосфонийбромид XXV, полученный из  $\gamma$ -бромкетонового эфира, реагирует таким же образом [4], а фосфонийбромид

XXVI, который является гомологом XXV, находит применение в синтезе витамина А [38, 42].



Бифункциональные реактивы Виттига нашли широкое применение. Так, взаимодействием фосфоранов (XXVII;  $n = 1, 2$ ) с *o*-фталевым альдегидом были получены бициклические углеводороды (XXVIII и XXIX) [38], а из геранилацетона и фосфорана (XXVII;  $n = 2$ ) синтезирован сквален (XXX) [14, 31, 36].

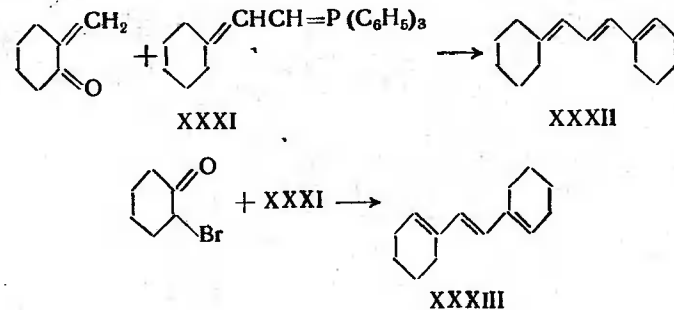


Этиленовые и ацетиленовые соединения не изменяются при действии реактивов Виттига. Многие сильно ненасыщенные алкилидентрифенилфосфораны были введены в реакцию Виттига (см. следующий раздел).

### Альдегиды и кетоны

Реакция Виттига протекает без осложнений с насыщенными и ненасыщенными алифатическими и алициклическими альдегидами и кетонами, алкиларил- и диарилкетонами, а также с ароматическими альдегидами. Введение карбонильных соединений гетероциклического ряда в реакцию Виттига еще не изучено. Альдегид и кетон могут содержать следующие заместители: окси- [16, 37], ацетокси- [23], метокси- [20], тетрагидропиранилокси- [20], диметиламино- [41], ацетальную [20] и концевую ацетиленовую группы [11], галогены и нитрогруппы в ароматическом ядре [41]. Можно применять также карбонильные соединения с дополнительной сложноэфирной группировкой при обратном порядке смешения реагентов: добавлении фосфорана к избытку карбонильного соединения [6] (см. стр. 106—107).

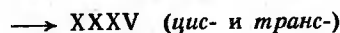
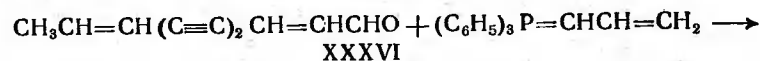
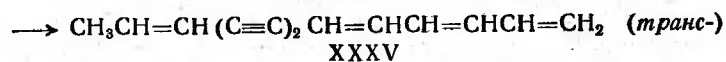
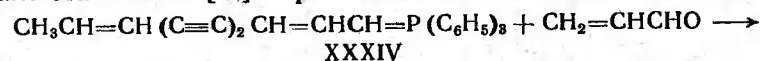
Аномальная реакция наблюдалась в немногих случаях. Так, алкилидентрифенилфосфоран XXXI и 2-метиленциклогексанон образуют триен XXXII [21]. При действии 2, 4, 5-триацетоксибензальдегида на фосфонийбромид, полученный из  $\gamma$ -бромкротонового эфира, в присутствии этилата натрия образуется только 2-окси-4, 5-диацетоксибензальдегид [4]. Первую из этих реакций можно считать единственным случаем присоединения реактива Виттига к  $\alpha, \beta$ -ненасыщенному кетону в положение 1, 4.  $\alpha$ -Галогенкетоны могут реагировать с отщеплением галогеноводорода; так, 2-бромциклогексанон и фосфоран XXXI дают триен XXXIII [37].



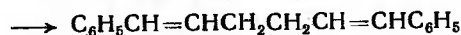
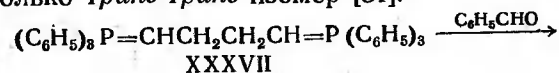
### Стереохимия образующихся олефинов

Образование смеси *цис*- и *транс*-изомеров в результате рассматриваемой реакции впервые наблюдалось Виттигом [41] в случае взаимодействия аллилидентрифенилфосфорана с

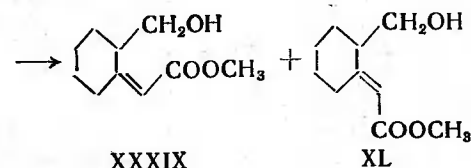
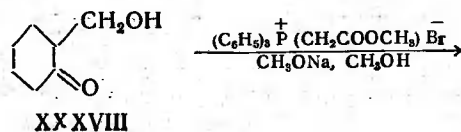
бензальдегидом. При этом была получена смесь *цис*- и *транс*-1-фенилбутadiens (1:1). С тех пор считается, что образование смеси изомеров возможно во всех подобных случаях. Количественное соотношение выделенных *цис*- и *транс*-изомеров может изменяться в зависимости от направления реакции, применяемого основания и температуры реакции. Например, из акролеина и фосфорана XXXIV получен только *транс*-углеводород XXXV, в то время как при реакции аллилдифенилфосфорана с альдегидом XXXVI образуется смесь *цис*- и *транс*-углеводородов XXXV [8]. При взаимодействии бензилтрифенилфосфонийбромида с бутиллитием и затем с бензальдегидом образуется смесь 30% *цис*- и 70% *транс*-стильбенов [40]. При использовании в качестве реагента



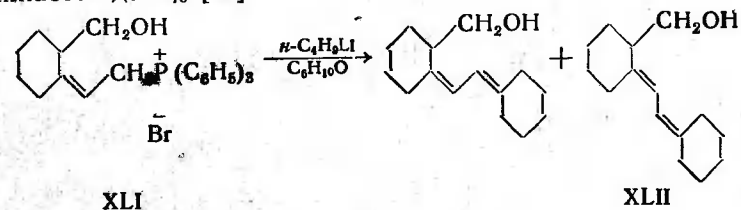
та основного характера этилата натрия в спирте была получена смесь 53% *цис*- и 47% *транс*-стильбенов. Влияние температуры реакции на соотношение изомеров можно показать на примере взаимодействия бензальдегида с бифосфораном XXXVII. При комнатной температуре образуется смесь трех *цис*-*транс*-изомеров, а при нагревании в эфире в течение 1 час — только *транс*-*транс*-изомер [31].



Во многих случаях при реакции Виттига, по-видимому, вследствие стерических эффектов образуется только один из возможных изомеров. Например, при взаимодействии 2-оксиметилциклогексанола (XXXVIII) с карбометоксиметилтрифенилфосфонийбромидом и метилатом натрия в метаноле получена смесь *цис*- (XXXIX) и *транс*-изомеров (XL), содержащая лишь 0,5% *цис*-изомера, обнаруженного по его способности к лактонизации [15].

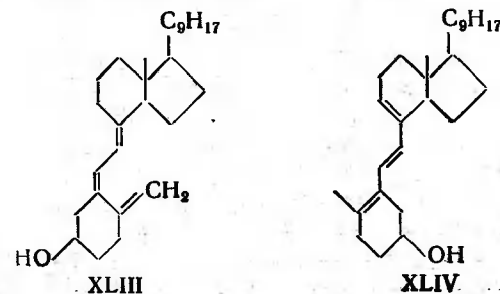


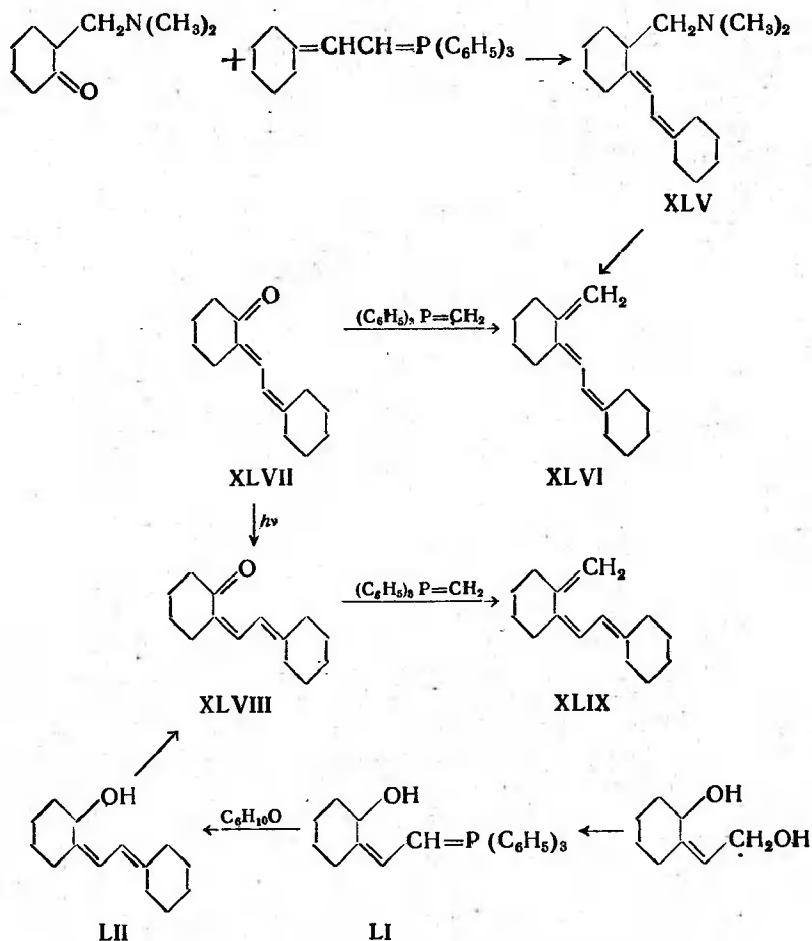
Образование фосфорана из аллилтрифенилфосфонийбромида может сопровождаться *цис*-*транс*-изомеризацией аллильной группы. Из *цис*-аллилтрифенилфосфонийбромида (XLI), бутиллития (1,9 моля) и циклогексанола при 40° получен диен, содержащий 25% *транс*-изомера XLII. При получении фосфорана при -25° с последующим нагреванием реакционной смеси до 0° после введения кетона содержание *транс*-изомера снижается до 5% [15].



### ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ВИТТИГА

Метилтрифенилфосфоран часто применяется для синтеза соединений с экзоциклическими метиленовыми группами. Из циклогексанола был получен метиленициклогексан с выходом 48% [41]. В стероидные соединения удалось ввести экзоциклические метиленовые группы в положения 3 [1, 34], 7 [19, 34], 12 [34] и 17 [34] и метиленовые группы в положения 20 [34], 24 [2, 19] и 25 [19]. Однако наиболее широкое применение реакция Виттига нашла в синтезах витамина D, а также природных полиенов и полиенов, представляющих интерес для изучения спектров поглощения.





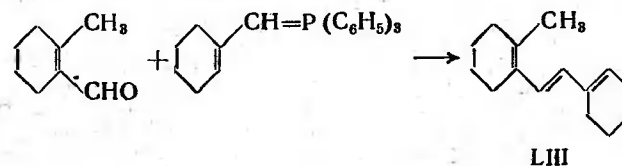
## Синтез витамина D

Несколько модельных триенов было синтезировано для сопоставления их спектров поглощения со спектрами поглощения витамина D (XLIII;  $\lambda_{\text{макс}}$  265 мкм) и других соединений, образующихся при облучении эргостерина, например тахистерина (XLIV;  $\lambda_{\text{макс}}$  280,5 мкм).

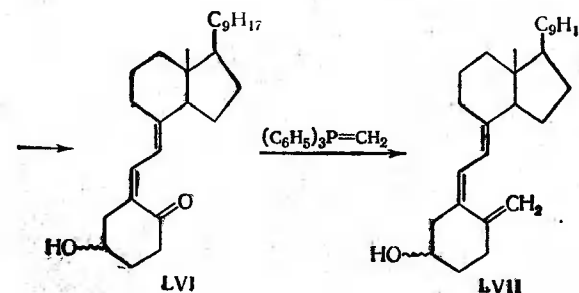
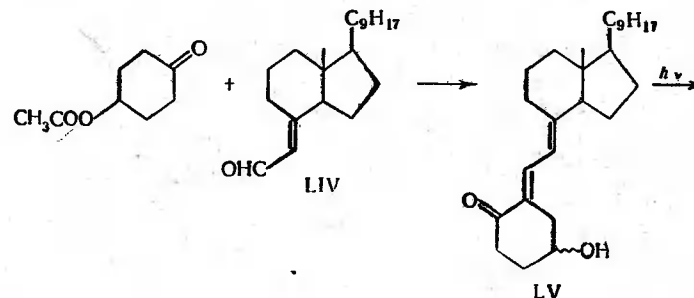
Из циклогексилденэтилендифенилфосфорана и 2-диметиламиноциклогексанона был получен аминодиен XLV. При термическом разложении соответствующего четвертичного аммониевого основания образуется *транс*-триен XLVI

с  $\lambda_{\text{макс}}$  270 мкм [17]. Этот *транс*-триен был получен также взаимодействием *транс*-диенона XLVII с метилтрифенилфосфораном [17]. Соответствующий *цис*-триен (XLIX;  $\lambda_{\text{макс}}$  262 мкм) синтезирован через *цис*-диенон XLVIII, полученный облучением *транс*-диенона или нефотохимическим путем — превращением *цис*-диола I в фосфоран LI. В результате реакции фосфорана LI с циклогексаноном получен *цис*-диенол LII, при окислении которого образуется *цис*-диенон XLVIII [15, 16].

К другим модельным триенам, синтезированным в этой области, относится модель тахистерина (LIII), полученная реакцией циклогексен-1-илметилтрифенилфосфорана с 2-метилциклогексен-1-альдегидом [22].

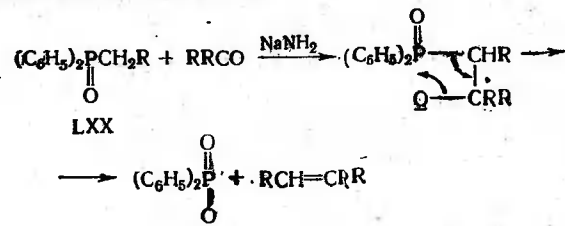


В недавно описанном синтезе кальциферола (витамин D<sub>2</sub>) [16] конденсацией C<sub>21</sub>-альдегида (LIV) с 4-ацетоксициклогексаноном получена смесь *транс*-диенонов LV, эпимерных

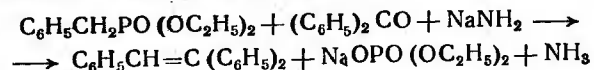




вой кислоты и олефин. Например, метилдифенилфосфин-оксид с бензофеноном и амидом натрия в бензоле при кипячении с обратным холодильником в течение 4 час образуют 1,1-дифенилэтилен с выходом 70% и соль дифенилфосфиновой кислоты с выходом 96%.



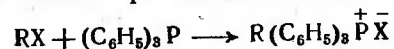
Во втором синтезе при кипячении с обратным холодильником диэтилового эфира бензилфосфиновой кислоты с бензофеноном и амидом натрия в бензоле в течение 6 час получен трифенилэтилен с выходом 88%.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Получение алкилтрифенилфосфонийгалогенидов

Алкилтрифенилфосфонийгалогениды получают присоединением алкилгалогенидов к трифенилфосфину. В случае аллилгалогенидов и низших членов ряда алкилгалогенидов реакция легко протекает при комнатной температуре или при



осторожном нагревании в растворителе, например бензоле. С увеличением алкильного радикала требуются более жесткие условия реакции. Реагенты можно нагревать без растворителя или кипятить с обратным холодильником в таком полярном растворителе, как нитрометан. По своей реакционной способности алкилгалогениды располагаются в порядке  $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$ .

Образующиеся фосфониевые соли обычно представляют собой твердые кристаллические вещества. Они проявляют склонность поглощать воду и перед употреблением должны быть тщательно высушены. Кристаллизация фосфонийгалогенидов из сложных смесей часто связана с трудностями. Хорошим растворителем для кристаллизации является тетрагидрофуран [15]. Опыты показали, что реакцию Виттига можно

успешно осуществлять только с чистыми кристаллическими фосфонийгалогенидами.

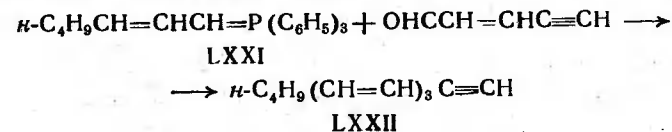
**Метилтрифенилфосфонийбромид** [41]. К раствору 100 г трифенилфосфина в 500 мл бензола в колбе, выдерживающей повышенное давление, при  $-10^\circ$  приливают 50 г бромистого метила. Смесь оставляют на 2 суток при комнатной температуре; образовавшийся метилтрифенилфосфонийбромид (101 г) с т. пл.  $227-229^\circ$  отделяют и промывают бензолом.

### Реакция Виттига

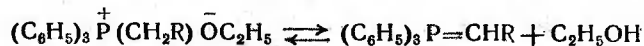
В первоначальной методике проведения реакции Виттига [41] к взвеси алкилтрифенилфосфонийбромида в эфире при комнатной температуре в атмосфере азота, свободного от кислорода, приливают сначала 1 моль фениллития в эфире, а затем альдегид или кетон. Полученное бетаиноподобное соединение VI разлагают в виде взвеси в трубке Шленка при  $65^\circ$  в течение 2—3 час. Трифенилфосфиноксид и бромистый литий образуют нерастворимое в эфире комплексное соединение, которое отфильтровывают.

Чтобы избежать применения трубки Шленка, эфир можно заменить тетрагидрофураном (т. кип.  $64^\circ$ ) [17]. Этот растворитель представляет особый интерес, если один из компонентов реакции содержит свободную оксигруппу, что может привести к образованию нерастворимых в эфире литиевых комплексов [37]. Большим недостатком тетрагидрофурана является то, что в нем растворяется комплекс трифенилфосфин-оксида с бромистым литием, поэтому продукт реакции приходится отделять от эквимолярного количества трифенилфосфиноксида. Во многих случаях это разделение сопряжено с трудностями, так как трифенилфосфиноксид проявляет склонность к медленному просачиванию через хроматографические колонки, за исключением наиболее эффективных.

Во многих случаях, в особенности когда образуется или расширяется система сопряженных двойных связей, нет необходимости в нагревании промежуточно образующихся биполярных соединений. Так, из фосфора LXXI и пентен-2-ин-4-аля в эфире после стояния всего в течение 1 час при комнатной температуре получен триенин LXXII с выходом 60%.



При получении фосфоранов вместо фениллития часто применяют *n*-бутиллитий [13], но, по-видимому, это не дает существенных преимуществ по сравнению с более стойким фениллитием. Применялись также трифенилметилнатрий [13], измельченный натрий в эфире [32], расплавленный калий [29], этилмагнийбромид в тетрагидрофуране [15] и амид натрия в ксилоле [40]. При действии этилата натрия на алкилтрифенилфосфонийгалогенид в спирте образуется равновесная смесь этилата алкилтрифенилфосфония и соответствующего фосфорана [40], который можно непосредственно вводить в реакцию Виттига. Бензилтрифенилфосфонийхлорид и этилат натрия



в спирте и бензальдегид при комнатной температуре дают стильбен с выходом 76% и 20% неизмененного фосфонийгалогенида [39]. Алкоголяты натрия чаще всего применяются с фосфонийгалогенидами, получаемыми из  $\alpha$ -бромэфиров. Однако, как показывают последние исследования, эти стойкие фосфораны можно обычно получать в водной среде, применяя едкий натр в качестве реагента основного характера [27].

**3-Метиленхолестан [1].** 2,77 г метилтрифенилфосфонийбромида обрабатывают 0,651 г фениллития в 46 мл эфира при встряхивании в течение 3 час. Затем добавляют 3 г холестана и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 суток. Полученный эфирный раствор промывают водой, сушат и упаривают в вакууме. Остаток кипятят с обратным холодильником с избытком алюмогидрида лития в эфире. После обычной обработки продукт реакции растворяют в петролейном эфире, раствор пропускают через 50 г окиси алюминия и вымывают 150 мл петролейного эфира. После кристаллизации из смеси этилацетата с метанолом получают 1,6 г 3-метиленхолестана в виде игл; т. пл. 65—66°,  $[\alpha]_D + 23^\circ$ ,  $c$  2,16 (в  $CCl_4$ ).

**Дициклогексиденэтан [17].** К взвеси 10 г циклогексиденэтилтрифенилфосфонийбромида в 100 мл абсолютного эфира приливают в атмосфере азота, свободного от кислорода, 21,5 мл 1,3 н. раствора *n*-бутиллития в эфире. Твердое вещество быстро растворяется, и полученный красный раствор оставляют на ночь при комнатной температуре. После приливания 2,56 г циклогексанона в 15 мл эфира раствор перемешивают в течение 2 час, затем отгоняют эфир и добавляют тетрагидрофуран. Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 час, после чего тетрагидрофуран отго-

няют в вакууме. Остаток экстрагируют эфиром, эфирную вытяжку промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перегоняют и получают 3 г дициклогексиденэтана с т. кип. 85—87° при 0,1 мм рт. ст. После перекристаллизации из петролейного эфира (т. кип. 40—60°) получают бесцветные кристаллы с т. пл. 45—47°.

**Карбометоксиметилтрифенилфосфоран [27].** К раствору 42,9 г карбометоксиметилтрифенилфосфонийбромида в 1 л воды приливают при перемешивании разбавленный раствор едкого натра до щелочной реакции по фенолфталеину. Затем фосфоран отфильтровывают, сушат на пористой пластинке и перекристаллизовывают, приливая петролейный эфир (т. кип. 40—50°) к горячему раствору вещества в этилацетате. Фосфоран кристаллизуется в виде бесцветных листочков с т. пл. 162—163°.

**Метилбиксин [27].** Раствор 1,08 г 4,9-диметилдодекапентаен-2,4,6,8,10-диаля-1,12 и 4,4 г  $\alpha$ -карбометоксидилендифенилфосфорана в 50 мл бензола кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 6 час. При охлаждении медленно кристаллизуется метилбиксин (1,2 г); из маточного раствора после упаривания экстрагируют метанолом еще 0,8 г метилбиксина. После перекристаллизации из бензола получают чистый метилбиксин с т. пл. 203°, которая не понижается в смешанной пробе с природным стойким метилбиксином.

**цис- и транс-Стильбены [40].** К раствору этилата натрия, приготовленному из 0,46 г металлического натрия и 50 мл абсолютного спирта, добавляют в атмосфере азота 9 г бензилтрифенилфосфонийхлорида. К образовавшемуся темно-желтому раствору приливают 2,1 г свежеперегнанного бензальдегида. Через 54 час раствор выливают в 50 мл разбавленной бромистоводородной кислоты и отфильтровывают образовавшийся транс-стильбен (1,3 г); выход 35%, т. пл. 120,5—121,5°.

Фильтрат упаривают в колбе с колонкой высотой 400 мм, экстрагируют эфиром, эфирную вытяжку промывают раствором бисульфита натрия и упаривают. После обработки остатка петролейным эфиром отделяют 4,2 г трифенилфосфиноксида; выход 75%, т. пл. 151,5—152,5°. Перегонка петролейного экстракта дает 1,4 г цис-стильбена; выход 40,5%, т. кип. 139—140,5° при 11 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,6200. После дальнейшего упаривания водного слоя (раствора в бромистоводородной кислоте) получают 1,7 г бензилтрифенилфосфонийбромида; выход 20%, т. пл. 277—279°.

## ВЫВОДЫ

Реакция Виттига представляет собой очень хороший метод синтеза олефинов, если заместители в фосфоране и карбонильном соединении не препятствуют реакции. Однако на основании приведенных выше данных можно сделать вывод, что высокая реакционная способность большинства фосфоранов в значительной степени ограничивает возможность использования реакции, в особенности в случае заранее синтезированных фосфоранов, полученных действием такого эффективного реагента основного характера, как *n*-бутиллитий. Однако вполне вероятно, что получение фосфорана *in situ* с применением этилата натрия в качестве основания найдет более широкое применение и позволит преодолеть это затруднение. Таким путем можно получать и использовать *in situ* реактивы Виттига, содержащие менее реакционноспособные заместители, чем карбонильная группа, но нормально реагирующие с *n*-бутиллитием и фосфоранами, например фосфоранами, образующимися из галогеноэфиров. Реакцию Виттига можно использовать для получения циклических олефинов действием этилата натрия на фосфонийгалогениды, синтезированные из галогенкетонів.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barton D. H. R., Campos-Neves A. da S., Cookson R. C., J. Chem. Soc., 1956, 3500.
2. Bergman W., Dusza J. P., Ann., 603, 36 (1957).
3. Bohlmann F., Ber., 88, 1755 (1955).
4. Bohlmann F., Ber., 90, 1519 (1957).
5. Bohlmann F., Inhoffen E., Ber., 89, 21 (1956).
6. Bohlmann F., Inhoffen E., Ber., 89, 1276 (1956).
7. Bohlmann F., Inhoffen E., Herbst P., Ber., 90, 1661 (1957).
8. Bohlmann F., Mannhardt H.-J., Ber., 88, 1330 (1955).
9. Bohlmann F., Mannhardt H.-J., Ber., 89, 1307 (1956).
10. Bohlmann F., Politt J., Ber., 90, 130 (1957).
11. Bohlmann F., Viehe H.-G., Ber., 88, 1245 (1955).
12. Bohlmann F., Viehe H.-G., Ber., 88, 1347 (1955).
13. Coffman D. D., Marvel C. S., J. Am. Chem. Soc., 51, 3496 (1929).
14. Dicker D. W., Whiting M. C., Chem. and Ind., 1956, 351.
15. Harrison I. T., Lythgoe B., неопубликованные данные.
16. Harrison I. T., Lythgoe B., Proc. Chem. Soc., 1957, 261; J. Chem. Soc., 1958, 837, 843.
17. Harrison I. T., Luthgoe B., Trippett S., Chem. and Ind., 1955, 507; J. Chem. Soc., 1955, 4016.

18. Horner L., Lingnau E., Ann., 591, 135 (1954).
- 18a. Huisman H. O., Chem. Weekblad, 59, 133 (1963).
19. Idler D. R., Fagerhund U. H. M., J. Am. Chem. Soc., 79, 1988 (1957).
20. Inhoffen H. H., Brückner K., Hess H.-J., Ber., 88, 1850 (1955).
21. Inhoffen H. H., Brückner K., Domagk G. F., Erdmann H.-M., Ber., 88, 1415 (1955).
22. Inhoffen H. H., Irmischer K., Ber., 89, 1833 (1956).
23. Inhoffen H. H., Kath J., Sticherling W., Brückner K., Angew. Chem., 67, 276 (1955); Ann., 603, 25 (1957).
24. Inhoffen H. H., Quinkert G., Schütz S., Ber., 90, 1283 (1957).
25. Isler O., Chopard-dit-Jean L. H., Montavon M., Rügegg R., Zeller P., Helv. Chim. Acta, 40, 1256 (1957).
26. Isler O., Gutmann H., Lindlar H., Montavon M., Rügegg R., Ryser G., Zeller P., Helv. Chim. Acta, 39, 463 (1956).
27. Isler O., Gutmann H., Montavon M., Rügegg R., Ryser G., Zeller P., Helv. Chim. Acta, 40, 1242 (1957).
28. Levine S. G., J. Am. Chem. Soc., 80, 6150 (1958).
29. Lüscher G., Dissertation Eidg. Techn. Hochschule, Zürich, 1922.
30. Meyer J., Helv. Chim. Acta, 40, 1052 (1957).
31. Mondon A., Ann., 603, 115 (1957).
32. Парфентьев Л. Н., Шамшурин А. А., ЖОХ, 9, 865 (1939).
33. Ramirez F., Levy S., J. Org. Chem., 21, 488 (1956).
34. Sondheimer F., Mechoulam R., J. Am. Chem. Soc., 79, 5029 (1957).
35. Staudinger H., Meyer J., Helv. Chim. Acta, 2, 635 (1919).
36. Trippett S., Chem. and Ind., 1956, 80.
37. Trippett S., неопубликованные данные.
38. Wittig G., Angew. Chem., 68, 505 (1956); Experientia, 12, 41 (1954).
39. Wittig G., Geissler G., Ann., 580, 44 (1953).
40. Wittig G., Haag W., Ber., 88, 1654 (1955).
41. Wittig G., Schöllkopf U., Ber., 87, 1318 (1954).
42. Horner L., Hoffmann H., Wipfel H. G., Ber., 91, 61 (1958).
43. Schöllkopf U., Angew. Chem., 71, 260 (1959).

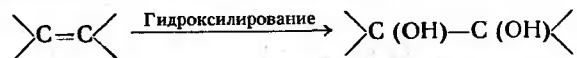


## МЕТОДЫ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЯ

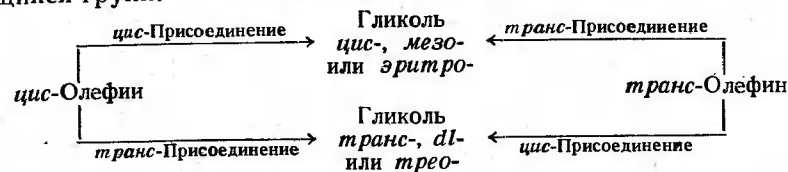
Ф. Д. ГАНСТОН

## ВВЕДЕНИЕ

Частичное окисление олефина в соответствующее диоксисоединение (гликоль или  $\alpha$ -диол) обычно называют гидроксилированием. Эта реакция нашла применение для расщепления природных соединений, при синтезе органических соединений и для установления строения многих олефинов; реакция имеет и теоретическое значение.



Имеется много реагентов, которые могут подобным образом окислять олефины, однако здесь рассматриваются наиболее важные из них. Наибольший интерес представляют те реагенты, которые действуют стереоспецифично и приводят к полному или преимущественно *цис*- или *транс*-присоединению двух оксигрупп. В случае многостадийных реакций *цис*- или *транс*-присоединение, если не делается особых оговорок, относится к реакции в целом, а не к отдельной стадии процесса. Ниже показаны структурные отношения между олефином *цис*- или *транс*-конфигурации и образующимся гликолем, который может быть обозначен как *цис*- или *транс*, *эритро*- или *трео*-, *мезо*- или *dl*-форма в зависимости от остальных имеющихся групп:



К основным методам *цис*-гидроксилирования относятся реакции олефинов с перманганатом калия, с четырехокисью

осмия в качестве реагента или катализатора, или с серебряной солью иодоуксусной кислоты по Вудворду. Все эти методы представляют интерес, хотя первые два имеют некоторые недостатки; последний метод, впервые описанный в 1953 г., находит все более широкое применение. Имеются сведения о том, что в случае сложных этиленовых соединений эти методы не вполне взаимозаменяемы (см. стр. 130—135).

Наиболее важный метод *транс*-гидроксилирования, несомненно, состоит в реакции этиленового соединения с надкислотами. С этой целью применяют также реакцию Прево и окисление перекисью водорода в щелочной среде или в присутствии некоторых окисных катализаторов.

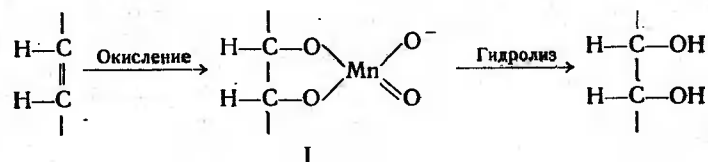
К другим методам гидроксилирования, которые не рассматриваются здесь, так как они имеют ограниченное значение или реакция не может быть осуществлена в одну стадию, относятся: а) присоединение галогенов к олефинам с последующим гидролизом дигалогенида; б) присоединение элементов хлорноватистой кислоты с дальнейшим гидролизом галогенгидрина; в) реакция с раствором тетраацетата свинца в горячей уксусной кислоте; г) реакция с ацетатом окисной ртути; д) реакция с хромовой кислотой.

## ПЕРМАНГАНАТ КАЛИЯ

Окисление перманганатом калия представляет собой один из простейших и давно известных методов гидроксилирования олефинов, который продолжают широко применять несмотря на свойственные ему ограничения. Этот реагент может окислить олефины в нескольких других направлениях, и, кроме того, образующийся гликоль может подвергаться дальнейшему окислению или изомеризации под влиянием кислотного или щелочного катализатора. Поэтому во избежание резкого понижения выходов гликоля из-за побочных реакций необходимо тщательно контролировать условия реакции. Наилучшие результаты обычно получают в щелочной среде при использовании воды или водных органических растворителей; в нейтральной или кислой среде вместо диола полностью или частично образуются другие продукты окисления.

Известно, что окисление перманганатом представляет собой *цис*-гидроксилирование, но механизм реакции не ясен во всех деталях. Предложенная впервые Бёзекеном [12] схема с промежуточным образованием циклического комплекса, содержащего марганец, представляет интерес, так как позднее Криги [30] показал, что при *цис*-гидроксилировании действием

четыреокси осмия промежуточно образуется аналогичное циклическое соединение (см. стр. 121). Эта точка зрения была недавно принята другими исследователями [77, 114]. Предполагается, что сначала образуется промежуточное циклическое соединение I, которое затем гидролизуется в *цис*-гликоль.



Виберг и Зеgebарт [170], применив меченый  $O^{18}$  перманганат, показали, что оба атома кислорода в гликоле поступают от окислителя. Они высказали предположение о механизме реакции соединения I в различных условиях с образованием кетона или продуктов расщепления (см. стр. 119).

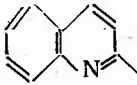
#### Окисление в щелочной среде

**Водный раствор.** Обычно к раствору олефина в разбавленном растворе соды или едкого натра приливают небольшой избыток разбавленного раствора перманганата при комнатной или более низкой температуре. По окончании реакции образовавшийся осадок двуокиси марганца отфильтровывают или переводят в раствор действием сернистого ангидрида; гликоль при этом часто выделяется из водного раствора или его извлекают подходящим растворителем. По-видимому, лучше переводить нерастворимую двуокись марганца в растворимую соль марганца, в особенности в случае кислот, хорошо адсорбируемых двуокисью марганца [98]. Этот метод особенно пригоден для гидроксирования ненасыщенных кислот, так как они растворимы в водно-щелочной среде, и продукт окисления обычно выпадает при подкислении реакционной смеси. Типичные олефины, которые гидроксировали таким путем, и выходы образовавшихся гликолей приведены в табл. I.

Лапуорз и Моттрам [78] особенно тщательно изучили окисление олеиновой кислоты в 9,10-диоксистеариновую кислоту и описали методику количественного определения олеиновой кислоты по этой реакции. По данным этих авторов, почти количественные выходы диоксистеариновой кислоты достигают

Таблица I

Гидроксирование олефинов  $KMnO_4$  в водно-щелочной среде

Олефин	Выход гликоля, %	Литература
$CH_2=CHCH(OC_2H_5)_2$	67	177
$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$	96	78
	70—75	163
$HOOC(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$	81	36
	?	41

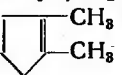






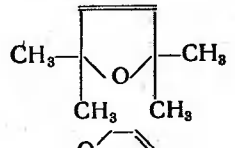
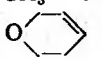


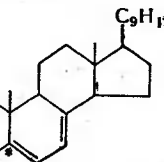
ся при соблюдении следующих условий: а) окисление должно быть проведено при  $0-10^\circ$ ; б) концентрация олеиновой кислоты в виде натриевой или калиевой соли не должна превышать  $0,1\%$ ; в) концентрация раствора перманганата калия не должна превышать  $1\%$ ; г) продолжительность реакции около 5 мин; д) с самого начала должен быть небольшой избыток щелочи во избежание образования кетооксистеариновой кислоты (см. следующий раздел). В настоящее время эта методика не применяется для количественных целей, но она широко применяется для качественного обнаружения олеиновой и других моноолефиновых кислот. Неудобство метода для получения диоксикислот заключается в необходимости работать с очень большими объемами (1 л раствора на 1 г олеиновой кислоты). Трейнар [163] предложил модификацию указанного способа, позволяющую получать диоксисоединения с умеренными выходами (70—75%) при разбавлении лишь 40 мл на 1 г олефина.

В результате окисления диенов с изолированными двойными связями [56] образуются дигликоли, но в случае диенов с сопряженными связями реакция протекает более сложно. При получении тетра- и гексаоксисоединений следует избегать работы с большими объемами воды, так как эти соединения заметно растворяются в воде.

**Водные органические растворители.** Описанная выше методика приводит к менее удовлетворительным результатам в случае многих не растворимых в воде олефинов, поэтому были сделаны попытки окисления этих олефинов в водных органических растворителях. В качестве растворителей обычно применяют ацетон и этиловый спирт и реже метилциклогексан

Таблица 2

Олефины, окисленные  $\text{KMnO}_4$  в водных растворах указанных растворителей

Олефин	Растворитель	Выход гликоля, %	Литература
$\text{ClCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Cl}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	49	105
$\text{ClCH}_2\text{CHClCH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	56	105
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCH}_3$	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	60	60
$\text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{COOCH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	28	80
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOOCH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	62	138
$n\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	41	45
	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	45	7
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	34	108
	<i>трет</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	55	170
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	33	26
	<i>трет</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	38	170
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	35	106
	<i>трет</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	38	170
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	8	65
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	17	65
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{MgSO}_4$	24	150
	<i>трет</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	45	170
	Метилциклогексан	40	47

\* Эта двойная связь окисляется.

и *трет*-бутиловый спирт. В идеальном случае перманганат, конечно, не должен реагировать с растворителем, что и наблюдается для ацетона и *трет*-бутилового спирта. Окисление этилового спирта перманганатом калия катализируется основанием, поэтому к реакционной смеси обычно добавляют сульфат магния, так как осаждение нерастворимой гидроокиси магния ограничивает щелочность реакционной среды. Олефины, приведенные в табл. 2, окисляли перманганатом калия в водных растворах указанных растворителей с образованием соответствующих гликолей. Выходы в этих случаях несколько ниже, чем при окислении в водных растворах. Окисление олефинов перманганатом калия в эмульсии масло — вода описано в работе [180].

## Окисление в нейтральной и кислой средах

Как известно, при окислении олеиновой кислоты перманганатом калия в присутствии недостаточного количества едкого кали помимо диола образуется смесь 9, 10- и 10, 9-кетокостеариновых кислот. Суэри и сотр. [27] показали, что при наличии 1 экв едкого кали выходы диола и кетона зависят от pH раствора; с высоким выходом кетона образуется в нейтральной среде. По непонятным причинам эта же реакция с элаидиновой кислотой (*транс*-изомером олеиновой кислоты) лишь в незначительной степени зависит от pH среды (см. табл. 3).

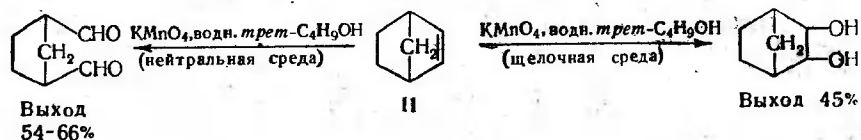
Таблица 3

Влияние pH среды на продукты, образующиеся при окислении перманганатом

Величина pH к концу опыта	Олеиновая кислота		Элаидиновая кислота	
	выход, %			
	диол	кетол	диол	кетол
9—9,5	4	75	20	45
11,8	60	20	30	45

При окислении в водном этиловом спирте в присутствии сульфата магния гликоль получают с невысокими выходами, однако нет никаких указаний на то, что при этом образуются кетоны или другие продукты окисления. С другой стороны, сообщается [170], что окисление бицикло-[2, 2, 1]-гептена-2 (II)

перманганатом калия в водном *трет*-бутиловом спирте зависит от pH среды, причем в нейтральной среде происходит разрыв двойной связи.



Окисление некоторых стероидов перманганатом калия в уксуснокислой среде в условиях, не способствующих разрыву двойной связи, дает оксикетоны, причем иногда помимо оксикетонов образуются эпоксисоединения [40, 85].

### Манганат калия

Манганат калия  $K_2MnO_4$  в щелочной среде при комнатной температуре превращает олефины в соответствующие *цис*-диола [114, 139]. Олефины, приведенные в табл. 4, были

Таблица 4  
Окисление олефинов  $K_2MnO_4$   
в щелочной среде

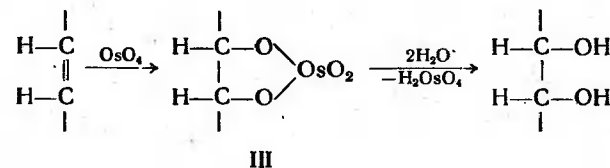
Олефин	Выход гликоля, %
$RCH=CHCOOH$	
$R=C_6H_5$	40
$R=CH_3$	25
$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$	32
	50

подвергнуты гидроксированию таким путем; из циклогексена и ундециленовой кислоты диолы не были получены, хотя в обоих случаях окислитель оказался израсходованным. Насколько можно судить по имеющимся данным, применение манганата калия не имеет никаких преимуществ по сравнению с более обычным окислением олефинов перманганатом калия.

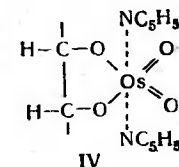
### ЧЕТЫРЕХОКИСЬ ОСМИЯ

#### Реакция с алифатическими и алициклическими олефинами

Хотя четырехокись осмия применялась и раньше в качестве катализатора при гидроксировании, Криги [30] впервые показал, что это соединение представляет собой чрезвычайно эффективный гидроксильрующий агент. При действии эквивалентного количества четырехокси осмия в абсолютном эфире или реже в бензоле [31], циклогексане [31] или диоксане [8, 30] на олефины при комнатной температуре из раствора медленно (примерно в течение 4 суток) почти количественно выпадают продукты присоединения. Этот сложное эфирный комплекс (III) разлагается с образованием осмиевой кислоты или другого осмиевого производного и диола, соответствующего исходному олефину.



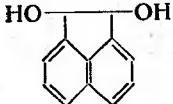
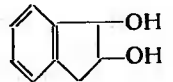
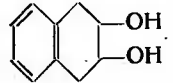
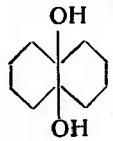
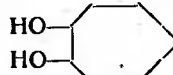
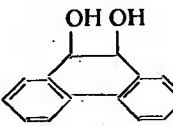
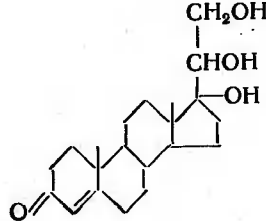
Такое направление реакции соответствует *цис*-присоединению гидроксильных групп; этот метод *цис*-гидроксирования представляет значительный интерес. Присоединение четырехокси осмия ускоряется в присутствии третичных оснований, в особенности пиридина [31]. При этом выделяются почти с количественным выходом интенсивно окрашенные комплексы IV, в которых атом осмия координационно связан с двумя молекулами основания. При разложении подобных комплексов образуются диолы. Для разложения осмиевых



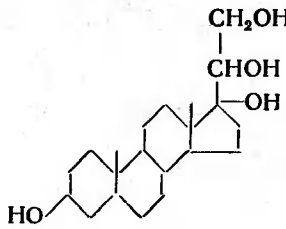
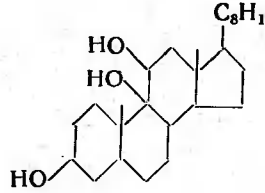
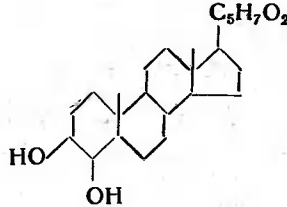
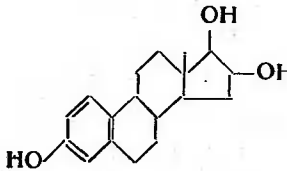
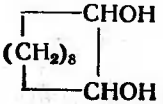
соединений III и IV применялись различные реагенты, в том числе: а) кислые растворы хлората натрия и калия [30, 132]; б) сульфит натрия в водном спирте [23, 30, 145, 171, 172];

Таблица 5

Типичные *цис*-гликоли, полученные действием OsO<sub>4</sub> на олефины

цис-Гликоль	Выход, %			Литература
	эфир III или IV	цис-гликоль	диол	
	98	84		30
	99	66		30
	89	78		30
	96	81		30
	98	100		31
	95	64		31
			60	145

Продолжение табл. 5

цис-Гликоль	Выход, %			Литература
	эфир III или IV	цис-гликоль	диол	
			?	146
			60	171
			100	172
			80	117
			87	127

в) щелочные растворы маннита [31, 117, 127] и формальдегида [136]; г) сероводород [8]. Сульфит натрия и маннит наиболее употребительны.

Несмотря на простоту реакции и высокие выходы гликолей, методу присущи некоторые недостатки, обусловленные свойствами четырехоксида осмия. Этот реагент очень дорог, ввиду высокого эквивалента требуется много окислителя, он довольно летуч, его пары очень ядовиты и сильно действуют на глаза. В связи с этим четырехокись осмия непригодна для работы в большом масштабе, и ее применение ограничивается в основном исследованиями труднодоступных веществ. Реакция протекает очень гладко, поэтому она оказалась весьма ценной при изучении веществ, доступных лишь в малых количествах, например в случае стероидных гормонов [147].

Характеристика продуктов реакции, образующихся при окислении холестерина четырехокисью осмия, приводится в работе [181].

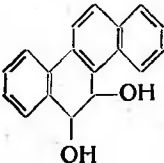
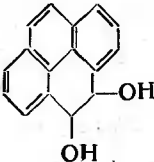
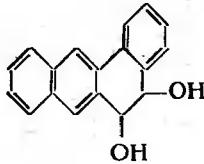
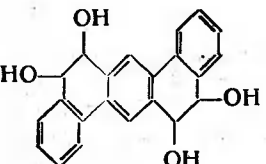
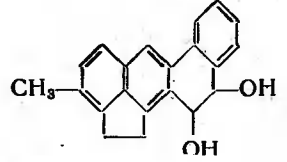
*цис*-Гликоли, приведенные в табл. 5, могут служить типичными примерами веществ, полученных рассмотренным способом из соответствующих олефинов. В таблице указываются выходы эфиров осмиевой кислоты III и IV и полученных из них *цис*-гликолей или дается общий выход при превращении олефина в диол. Другие примеры можно найти в работах [8, 23, 132, 136].

### Реакция с ароматическими соединениями

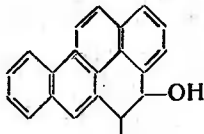
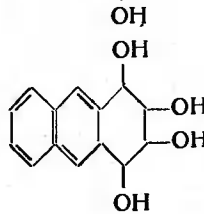
Кук и Шентол [28] и Баджер [4, 5], основываясь на обнаруженной Криги [31] способности четырехоксида осмия гидроксировать фенантрен в положении 9, 10, изучили действие этого реагента на другие полициклические ароматические углеводороды, содержащие скелет фенантрена, и на антрацен. Реакция протекает медленнее, чем с этиленовыми соединениями, причем атакуются наиболее реакционноспособные связи ароматического характера. Эта реакция резко отличается от атаки ионными реагентами, направленной на наиболее реакционноспособные центры молекулы, и имеет теоретическое значение для изучения характера двойной связи в полициклических соединениях [4, 5]. Результаты окисления ароматических углеводородов четырехокисью осмия представляют особый интерес, так как образующиеся продукты напоминают продукты окислительного метаболизма указанных углеводородов [28]. Гликоли, приведенные в табл. 6, получены из указанных углеводородов [4, 5, 28, 76].

Таблица 6

Гликоли, полученные действием OsO<sub>4</sub> на ароматические углеводороды

Исходное вещество	Гликоль
Хризен	
Пирен	
1,2-Бензантрацен <sup>1)</sup>	
1, 2, 5, 6-Дибензантрацен	
20-Метилхолантрен	

Продолжение табл. 6

Исходное вещество	Гликоль
3,4-Бензпирен	
Антрацен <sup>2)</sup>	

<sup>1)</sup> 1'-Метил-, 9-метил-, 9, 10-диметил-, 5, 9, 10-триметил- и 5, 6, 9, 10-тетраметил-1, 2-бенз-антрацены реагируют аналогичным образом.

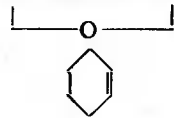
<sup>2)</sup> Образование тетрола из антрацена объясняется следующим образом. В результате присоединения двух оксигрупп в положении 1, 2 образуется соединение с истинной двойной связью<sup>1)</sup> в положении 3, 4), которое затем легко реагирует с окислителем.

### Окисление четырехокисью осмия и солями хлорноватой кислоты

Четырехокись осмия применялась также в качестве катализатора гидроксирования. Гофман [67] впервые сообщил, что водные растворы хлората натрия и хлората калия при добавлении небольшого количества четырехокси осмия становятся сильными окислителями, способными гидроксировать атомы углерода, связанные между собой двойной связью. Браун [16] установил, что выходы диолов возрастают при использовании хлората бария и хлората серебра, которые в дальнейшем нашли широкое применение. Реакция протекает в водной среде при температурах в пределах 0—50°; иногда для завершения реакции требуется несколько суток или даже недель. Наиболее удовлетворительные результаты получены в случае соединений, обладающих хотя бы слабой растворимостью в воде. Несмотря на эти ограничения, метод оказался вполне удовлетворительным. Он особенно пригоден для окисления алифатических этиленовых соединений с короткой цепью, например для соединений, приведенных в табл. 7, в которой указаны выходы гликолей и применявшиеся хлораты.

Таблица 7

Олефины, окисленные хлоратами в присутствии OsO<sub>4</sub> в качестве катализатора

Олефин	Хлорат калия		Хлорат бария		Хлорат серебра	
	выход гликоля, %	литература	выход гликоля, %	литература	выход гликоля, %	литература
RCH <sub>2</sub> CH=CHCOOH						
R=H	17	54	48	16	83	16
R=OH <sup>1)</sup>			64	16	66—70	52
R=Cl			78	17	75	16
R=Br			75	53		
R=CH <sub>3</sub>			70	19		
R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>					80	18
HOOCCH=CHCOOH	97	97			86	18
(цис- и транс-формы)	(97 <sup>2)</sup>	97				
O=C—CH=CH—C=O			100	16	70	16
	(46 <sup>2)</sup>	26				

<sup>1)</sup> В виде лактона.

<sup>2)</sup> Олефин окисляли хлоратом натрия.

Помимо этих опытов и ранних исследований Гофмана [67, 68], данный метод применялся для окисления 1,2-диоксициклогексена-3 [116], а также для получения гексита и пентита из ненасыщенных многоатомных спиртов [79].

Полученные продукты реакции образуются несомненно в результате цис-гидроксирования. В связи с этим было высказано предположение, что реакция протекает через присоединение четырехокси осмия к олефину и распад образовавшегося эфира осмиевой кислоты с последующей регенерацией четырехокси при действии хлората [12, 30]. Согласно другой точке зрения, происходит образование хлорноватистой кислоты, которая и является источником гидроксильных радикалов [167].

### Окисление смесью четырехокси осмия, перекиси водорода и трет-бутилового спирта (реактив Миласа)

Милас и Сасмен [94] приготовили безводные растворы перекиси водорода в трет-бутиловом спирте (Магден и Янг [100] сомневаются в необходимости этого) и нашли, что такие растворы сохраняются длительное время при комнатной температуре и не взаимодействуют с олефинами. Однако в присутствии подходящего катализатора, например четырехокси осмия, реагент способен гидроксировать различные этиленовые соединения с образованием *цис*-диолов. Реакция протекает при температуре, близкой к 0°, в течение нескольких часов или суток. Таким путем были окислены соединения, перечисленные в табл. 8 [94—96, 140], и, кроме того, изучено превращение цикlopentадиена в диоксициклопентен [93, 108]. Из некоторых стероидов с межуглеродной двойной связью в результате взаимодействия с реактивом Миласа получена смесь диола с кетолом [69, 86].

Таблица 8

Соединения, окисленные реактивом Миласа

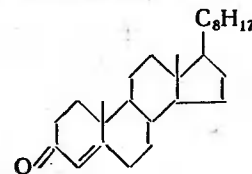
Исходное вещество	Выход гликоля, %	Исходное вещество	Выход гликоля, %
Углеводороды		Кислоты и их эфиры	
CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	88—97	HOOCCH=CHCOOH ( <i>цис</i> )	30
CH <sub>3</sub> CH=CH <sub>2</sub>	68	HOOCCH=CHCOOH ( <i>транс</i> )	48
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	38	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOCCH=CHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( <i>цис</i> )	41
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CHCH <sub>3</sub>	38—40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOCCH=CHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( <i>транс</i> )	58
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>3</sub>	26—30	CH <sub>3</sub> CH=CHCOOH	54
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=CHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	36	CH <sub>3</sub> CH=CHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	56
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	45—51	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCOOH	56
Циклопентадиен <sup>1)</sup>	61	Олеиновая кислота	60
Метиленциклобутан	39	Спирты и другие соединения	
Циклогексен	58	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH	60
Диаллил <sup>1)</sup>	45	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> OH	12
Стирол	50	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CHCOCH <sub>3</sub>	23
(+)-Лимонен <sup>1)</sup>	35	CH <sub>3</sub> COOCH=CH <sub>2</sub> <sup>2)</sup>	60
Цетен	77—82	CH <sub>2</sub> =CHOCH=CH <sub>2</sub> <sup>2)</sup>	96

<sup>1)</sup> Эти соединения превращаются при окислении в тетролы.

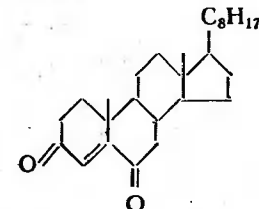
<sup>2)</sup> При окислении этих соединений образуется CH<sub>2</sub>OHCHO.

Кук и Шентол [29] изучили действие реактива Миласа на полициклические ароматические соединения, растворенные в ацетоне. Из фенантрена и 1,2-бензантрацена наряду с хинонами и кислотами, образовавшимися в результате расщепления кольца, были получены *цис*-диолы; из других соединений получены только хиноны и кислоты. Эти результаты отличаются от результатов, полученных при использовании четырехокси осмия, эфира и пиридина (см. выше раздел «Реакция с ароматическими соединениями»). Это представляет некоторый интерес в связи с предположением о том, что окисление реактивом Миласа, как и окисление по методу Криги, протекает через стадию омыления промежуточно образующихся циклических эфиров осмиевой кислоты [29, 100].

Способ гидроксирования некоторых  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных кетонов действием перекиси водорода и четырехокси осмия в других растворителях (в эфире, бензоле) был использован для гидроксирования ряда стероидов, из которых типичными являются следующие соединения:



Выход 60% [24]

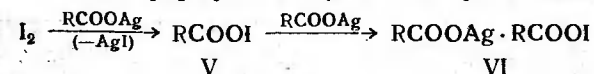


Выход количественный [24]

### ГАЛОГЕНЫ И СЕРЕБРЯНЫЕ СОЛИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Продукты взаимодействия галогенов и серебряных солей карбоновых кислот реагируют с олефинами; эта реакция лежит в основе *цис*-гидроксирования по Вудворду и *транс*-гидроксирования по Прево соответственно.

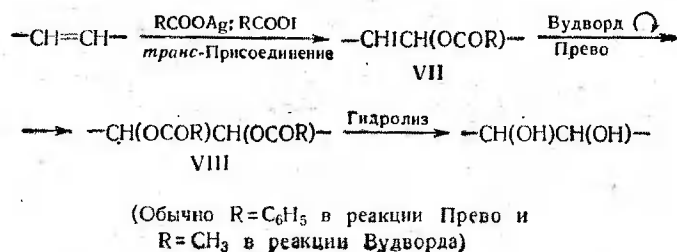
При реакции эквимольных количеств иода и серебряной соли карбоновой кислоты образуется ацилгипоидит V, при молярном отношении 1:2 реакция протекает дальше, и образуется комплекс Симонини. Строение этого комплексного соединения точно не установлено, но, по-видимому, лучше всего оно соответствует формуле VI ([71, 74]; ср., однако, [9]):



Прево [128] показал, что при реакции комплексного соединения, полученного из серебряной соли бензойной кислоты,

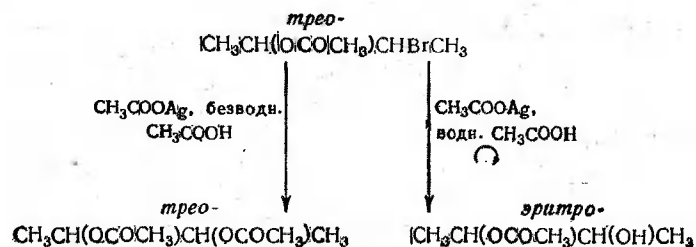


с олефинами образуются дибензоаты соответствующих гликолей. Он предположил, что реакция протекает в две стадии с промежуточным образованием ацилированного иодгидрина VII. В настоящее время установлено, что суммарная реакция представляет собой *транс*-присоединение. Вудворд [179], опираясь на ранние исследования Уинштейна и Баклса [174], показал, как превращение ацилированного иодгидрина VII в ацилированный гликоль VIII может протекать с обращением конфигурации. В этом случае суммарная реакция представляет собой *цис*-присоединение и может быть выражена следующей схемой:



### *цис*-Гидроксирование по Вудворду

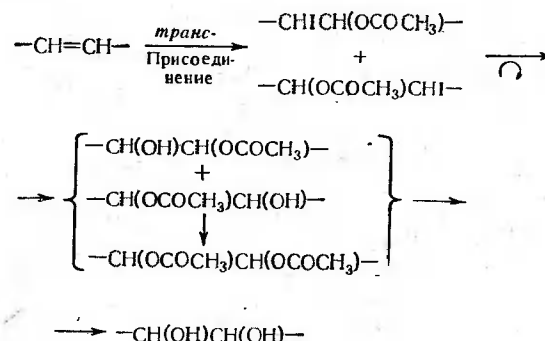
Уинштейн и Баклс [174] установили, что при превращении  $\alpha$ -ацетоксигалогенидов в ацилированные гликоли действием уксуснокислого серебра в уксусной кислоте в безводной среде конфигурация сохраняется, при наличии же по крайней мере эквимолярного количества воды наблюдается полное обращение конфигурации. Например,



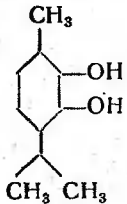
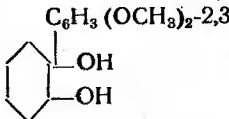

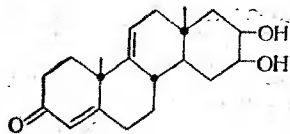
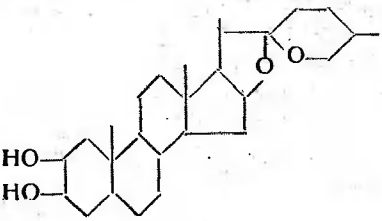
Эти результаты были объяснены авторами на основании представлений о взаимодействии ацетильной группы с соседней группой. Вудворд и сотр. [178, 179] показали, что эти данные можно использовать для такой модификации реакции Прево, при которой за начальным *транс*-присоединением следует за-

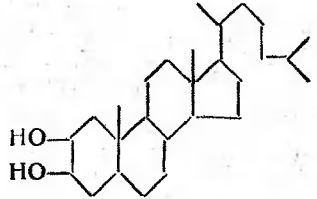
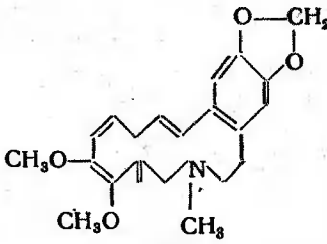
мещение с обращением конфигурации, что в конечном итоге приводит к *цис*-присоединению.

Гидроксирование галогенами и серебряными солями карбоновых кислот по Вудворду осуществляется в три стадии [72]. При взаимодействии иода с уксуснокислым серебром образуется продукт, который превращает олефин в результате *транс*-присоединения в иодацетат. Для этого реагенты встряхивают в безводной уксусной кислоте при комнатной температуре. Иногда иод вводят в реакцию постепенно, однако необходимость в этом вызывает сомнения. Вторая стадия — замещение галогена оксигруппой, которая в дальнейшем может подвергнуться ацетилированию, проводится с уксуснокислым серебром в уксусной кислоте, содержащей достаточное количество воды, при нагревании смеси в течение 3 час при 100° или 1 час при температуре кипения. Наконец, смесь моно- и диацетатов выделяют и гидролизуют.

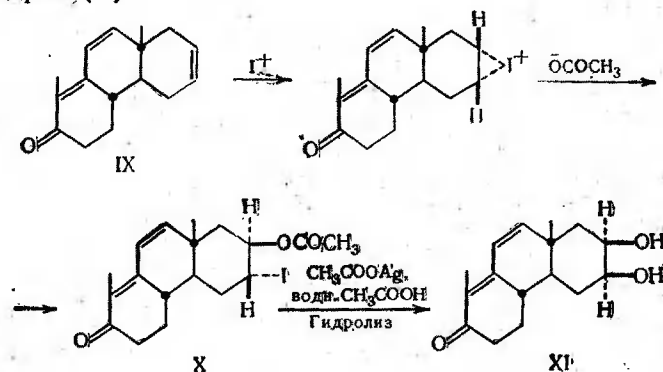


Таким образом, реакция Вудворда, так же как и окисление перманганатом калия или четырехокисью осмия, ведет к *цис*-гидроксированию, однако она свободна от недостатков, характерных для других методов. Гидроксирование по Вудворду пока нашло лишь ограниченное применение, но перспективность метода не вызывает сомнений. Интерес к реакции еще больше возрос в связи с тем, что, по имеющимся данным, в некоторых случаях она приводит преимущественно к *цис*-изомеру, противоположному тому, который получается при использовании четырехокси осмия. Так, в результате гидроксирования по Вудворду образуются  $\beta$ -*цис*-гликоли XI, XII, XIII, а при использовании четырехокси осмия —  $\alpha$ -*цис*-гликоли. Вудворд и Братчер [179] объясняют образование  $\beta$ -стереоизомера тем, что при атаке I<sup>+</sup> со стороны, где

Гликоль	Выход, %	Литература
	73	70
	56	51
	60	3
	67	6
	?	35

Гликоль	Выход, %	Литература
	α	62
	0	143

меньше сказываются пространственные сдвиги, с последующей реакцией с  $\text{O}=\text{C}(\text{OCH}_3)$  образуется ацетилированный подгидрин (X):



Выход 71% [179]

Выход 74% [75]

Метод Вудворда был успешно использован для получения алициклических гликолей, перечисленных в табл. 9, где

указаны их выходы. В случае ангидрометилтетрагидроберберина-А (XIV) [143] реакцию не удалось осуществить, вероятно, из-за внутримолекулярного пространственного влияния соседних групп.

Ганстон и Моррис [57] показали, что метод Вудворда чрезвычайно эффективен для гидроксирования олефинов с длинной цепью. Некоторые результаты этих опытов приведены в табл. 10. Получение эритро-9, 10-диоксистеариновой кислоты непосредственно из оливкового масла по этому методу представляет собой, по-видимому, самый лучший путь для получения указанного гликоля.

Таблица 10

Олефины с длинной цепью, окисленные по методу Вудворда

Олефин	Выход гликоля, %	
	неочищенного	в чистом виде
Индивидуальные соединения		
Метилловый эфир олеиновой кислоты . . . . .	99	89
Метилловый эфир элаидиновой кислоты . . . . .	97	91
Элаидиновая кислота . . . . .	89	85
Олеиновый спирт . . . . .	100	81
Элаидиновый спирт . . . . .	94	79
Технические продукты		
Оливковое масло . . . . .	87	83 <sup>2)</sup>
Оливковое масло <sup>1)</sup> . . . . .	94	97 <sup>2)</sup>
Касторовое масло . . . . .	95	30 + 7 <sup>3)</sup>
Метилловый эфир ундециленовой кислоты . . . . .	49	42
Метилловый эфир гексадеценовой кислоты . . . . .	93	62
Метилловый эфир линолевой кислоты . . . . .	95	12 + 14 <sup>4)</sup>
Олеиновая кислота . . . . .	95	56

<sup>1)</sup> Окислению обычно подвергали 0,01 моля олефина; в данном случае использовали 0,1 моля.

<sup>2)</sup> Принималось, что содержание олеиновой кислоты в оливковом масле составляет 75%.

<sup>3)</sup> Данные относятся соответственно к низкоплавкому и высокоплавкому изомерам; принималось, что в касторовом масле содержится 90% рицинолевой кислоты.

<sup>4)</sup> Данные относятся соответственно к низкоплавкой и высокоплавкой тетраокстеариновым кислотам.

Окислением эруковой кислоты иодом и уксуснокислым серебром в водной уксусной кислоте Раман [133] получил эритро-гликоль с выходом 70%, тогда как в безводной уксусной

кислоте образуется преимущественно *трео*-изомер с выходом 25%.

Моррис [99] описал *цис*-гидроксирование при действии иода и азотнокислого серебра на метиловые эфиры олеиновой (выход гликоля 68%) и элаидиновой кислот в безводном или влажном ацетонитриле.


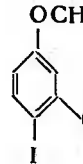
В работе [181] дается характеристика продуктов окисления холестерина четырехокисью осмия. Братчер и Ивенс [182] описали новый синтез *цис*-циклогександиола-1, 2.

## Реакция Прево

Реакция Прево применяется не столь широко, как этого можно было ожидать, тем не менее она представляет собой эффективный метод *транс*-гидроксирования олефинов и во многих случаях приводит к вполне удовлетворительным результатам [173].

Таблица 11

Продукты гидроксирования олефинов по методу Прево

Гликоль или дибензоат	Выход, %	Литература
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{COOH}$	69 <sup>1)</sup> 75 <sup>2)</sup>	175 175
$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$		
$n = 13$	33	104
$n = 15$	73	104
$n = 17$	70	104
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOC}_6\text{H}_5)\text{CH}_2(\text{OCOC}_6\text{H}_5)$	85	64
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$	44	83
 $(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	70 <sup>3)</sup>	81

<sup>1)</sup> эритро-Гликоль из метилового эфира элаидиновой кислоты.

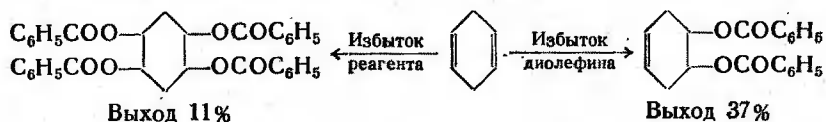
<sup>2)</sup> *трео*-Гликоль из метилового эфира олеиновой кислоты.

<sup>3)</sup> Гидроксирование сопровождается иодированием активированного бензольного ядра.

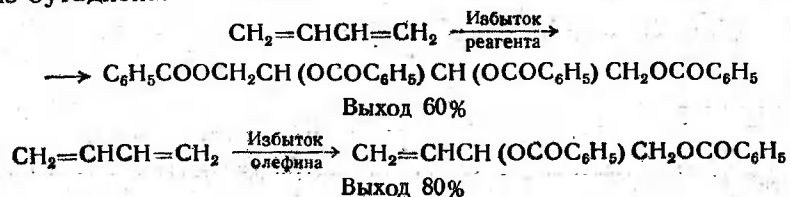
При обработке моноолефинов (1 моль) серебряной солью бензойной кислоты (2 моля) и иодом (1 моль) в сухом бензоле образуются дибензоаты соответствующих гликолей. В зависимости от реакционной способности олефина реакция проводится при комнатной температуре или при длительном кипячении с обратным холодильником (до 50 час) [128]. Хотя нет необходимости в выделении серебряного комплекса VI, Гершберг [64] все же предложил удобный метод извлечения этого комплекса из гилезы в приборе Сокслета в кипящий бензольный раствор олефина. Указанные выше реагенты наиболее употребительны, но иод можно заменить хлором или бромом, вместо серебряной соли бензойной кислоты можно использовать соли уксусной, пропионовой, *n*-масляной, *m*-нитробензойной и 3,5-динитробензойной кислот, а вместо бензола — четыреххлористый углерод, хлороформ или эфир. Однако самые лучшие выходы достигаются при использовании серебряной соли бензойной кислоты, причем дибензоаты гликолей хорошо кристаллизуются и легко омыляются.

Таким путем осуществлялось гидроксирование многих соединений с межуглеродной двойной связью. Типичные продукты реакции, полученные из соответствующих олефинов с хорошими выходами, указаны в табл. 11.

При действии избытка окислителя на диолефины образуются тетрабензоаты; при избытке диолефина образуется ненасыщенный дибензоат, как это наблюдалось в опытах Мак-Кесленда и Хорсвилла с циклогексадиеном-1,4 [183]; ср. [3].



Этим авторам не удалось выделить какие-либо индивидуальные вещества после окисления изомера с сопряженными двойными связями — циклогексадиена-1,3. Однако Прево и Лутц [130] описали получение тетрабензоата эритрита и соответствующего ненасыщенного 1,2-дибензоата гликоля с очень незначительной примесью дибензоата бутен-2-диола-1,4 из бутадиена.

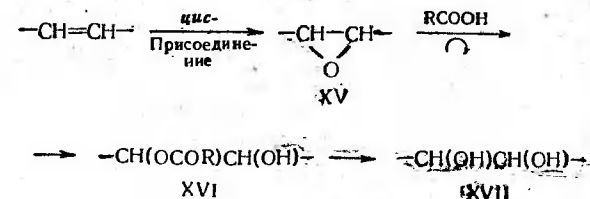


Как уже отмечалось, реакция Прево протекает в две стадии и в модифицированном виде представляет собой удобный метод получения промежуточных ацилированных галогенгидринов VII. Для этого требуется молярное отношение серебряной соли к галогену, равное 1:1; в качестве растворителей применяют четыреххлористый углерод и хлороформ, так как при этом замедляется вторая стадия реакции Прево [1, 11, 39, 59, 165, 166].

### НАДКИСЛОТЫ АРОМАТИЧЕСКОГО И АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДОВ

После первого сообщения Прилежаева [131] об окислении олефинов надбензойной кислотой с его именем связывают образование эпоксисоединений и гидроксирование олефинов при действии любых надкислот. Окислению надкислотами — очень эффективному методу во многих областях органической химии — посвящены обзоры Суэрна, опубликованные в 1949 г. [153] и в 1953 г. [154].

По-видимому, со всеми надкислотами сначала образуется эпоксисоединение XV, которое при определенных условиях можно выделить. В кислой среде реакционноспособное эпоксисоединение более или менее легко переходит в моноацилированное производное XVI гликоля XVII. Цикл в эпоксисоединении XV может раскрыться самопроизвольно в реакционной смеси или процесс можно осуществить с предвзвешенно выделенным эпоксисоединением. Образование эпоксисоединения и гидроксирование при действии надкислот настолько тесно связаны между собой, что нельзя рассматривать одну из этих реакций отдельно от другой.



Из надкислот наиболее широко применяются надбензойная, надфталевая, надуксусная и надмуравьиная кислоты. При действии первых двух кислот легко образуются эпоксисоединения. Хотя в случае применения надкислот жирного ряда реакция обычно идет дальше, разработаны вполне удовлетворительные способы получения эпоксисоединений,

так как надкислоты жирного ряда более доступны и обладают некоторыми преимуществами при использовании их в промышленном масштабе [37, 38, 49, 50]. Недавно введенная в употребление для гидроксирования надтрифторуксусная кислота, видимо, станет еще одним эффективным реагентом для этой реакции. Имеются отдельные сообщения о применении надидной [55] и надсерной [102] кислот.

### Механизм и стереохимия реакций с надкислотами

Суэрн [151] сопоставил результаты окисления многих ненасыщенных соединений надкислотами и показал, что реакция облегчается при наличии электронодонорных групп по соседству с двойной связью и затрудняется в случае электронооттягивающих заместителей в том же положении. Это иллюстрируется данными табл. 12, в которой приведены скорости образования эпоксисоединений ( $k \times 10^3$ ) при использовании надуксусной и надбензойной кислот соответственно. Результаты свидетельствуют о реакции между нуклеофильным олефином и электрофильной надкислотой и позволяют понять трудность окисления  $\Delta^1$ -олефинов и  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных кислот и сложных эфиров [44, 155, 156].

Таблица 12

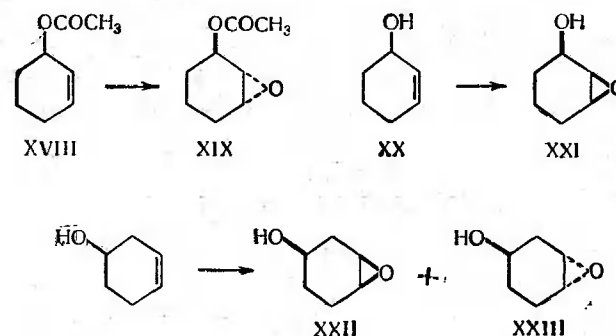
Скорости окисления надкислотами

Олефин	$k \times 10^3$ (надуксусная кислота)	Олефин	$k \times 10^3$ (надбензойная кислота)
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	0,19	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$	203
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$	4,2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCHO}$	4,7
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	93	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOOH}$	0,13
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	92		
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	~1000		
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	Очень высокая, не поддается измерению		

Однако даже эти наименее реакционноспособные соединения были превращены в соответствующие эпоксисоединения и гликоли, причем наилучшие результаты были получены с надтрифторуксусной кислотой. Подробный механизм этой реакции не вполне ясен [62, 153, 168]. С другой стороны, стерео-

химия реакции, очевидно, достаточно выяснена [152]. Окись образуется в результате *цис*-присоединения, но, так как раскрытие цикла в эпоксисоединениях по обычным методам сопровождается вальденовским обращением, суммарная реакция получения гликоля из олефина соответствует *транс*-присоединению. Это было подтверждено многими примерами. Бхаруча и Ганстон ([10]; ср. [174]) описали метод превращения эпоксисоединения в гликоль с двумя инверсиями, т. е. в конечном счете с сохранением конфигурации.

На основании изучения реакции циклических олефинов с надбензойной кислотой Хенбест и сотр. [61, 63] пришли к выводу, что окислитель обычно приближается с наименее пространственно затрудненной стороны молекулы, за исключением того случая, когда молекула содержит аллильную оксигруппу. Таким образом, из ацетата XVIII образуется главным образом соединение XIX с *транс*-расположением ацетокси- и эпоксигрупп, тогда как из циклогексен-2-ола-1 (XX) получен эпоксиспирт XXI с *цис*-положением друг к другу; циклогексен-3-ол-1 дает смесь двух эпоксисоединений — XXII и XXIII. Измерения скоростей реакций показали, что в отличие от ацильных (OCOR) и алкильных (OR) производных аллильный гидроксил способствует реакции. Предполагается, что водородная связь обуславливает ассоциацию реагентов, благоприятствующую взаимодействию между электрофильным атомом кислорода в надкислоте и олефином.



### Ароматические надкислоты

Реакция надкислот ароматического ряда с олефинами была впервые изучена на примере надбензойной кислоты [131]. С тех пор надбензойная кислота стала широко использоваться

для получения эпокси соединений из олефинов. В большинстве случаев реакция протекает настолько легко, что было предложено использовать ее для обнаружения и количественного определения межуглеродной двойной связи [115]. Эпоксисоединения образуются при комнатной или более низкой температуре в течение нескольких часов. В качестве растворителя применяется хлороформ, эфир, бензол, ацетон или диоксан. Данные о различных соединениях, окисленных таким путем, были проанализированы Суэрном [153, 154]. Надбензойную кислоту обычно получают взаимодействием перекиси бензоила с метилатом [154] или этилатом [161] натрия либо взаимодействием хлористого бензоила с перекисью натрия [17] или перекисью водорода [73]. Надбензойная кислота образуется также при окислении бензальдегида кислородом воздуха. Эта реакция была положена в основу нового метода получения эпокси соединений совместным окислением бензальдегида и олефина [158, 159].

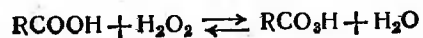
Мононадфталевая кислота, которую получают взаимодействием фталевого ангидрида с перекисью водорода в щелочной среде [13, 14], также использовалась для превращения многих олефинов в соответствующие эпокси соединения [15, 153, 154]. Этот окислитель имеет некоторые преимущества по сравнению с надбензойной кислотой; в частности, он более стоек, что важно в случае очень медленных реакций, и, кроме того, образующаяся фталевая кислота менее растворима в хлороформе, чем бензойная кислота, и поэтому легче отделяется. Мононадфталевая кислота применяется почти в тех же условиях, что и надбензойная кислота.

Применялись также надкамфарная [88, 90] и надслизевая [91, 92] кислоты, которые, однако, не имеют преимуществ перед более обычными надбензойной и надфталевой кислотами.

### Алифатические надкислоты

Хотя известно большое число надкислот алифатического ряда и некоторые из них использовались для получения эпокси соединений из олефинов [109, 110, 137], здесь будут рассмотрены лишь надмуравьиная, надуксусная и надтрифторуксусная кислоты.

Наиболее удобный метод получения алифатических надкислот состоит во взаимодействии карбоновой кислоты с перекисью водорода:



Образующаяся надкислота быстро реагирует с любым олефином, введенным в реакционную смесь [32, 33]. Описан [112] метод получения чистой надуксусной кислоты, основанный на окислении ацетальдегида.

**Надуксусная кислота.** В случае уксусной кислоты равновесие устанавливается медленно; реакция олефинов с уксусной кислотой и перекисью водорода длится несколько часов или суток, причем за это время может произойти разложение перекиси водорода [34, 66]. Однако в присутствии такого катализатора, как серная кислота, равновесие достигается примерно через 10 час при 25°, что обеспечивает наиболее удобный метод получения надуксусной кислоты. Константа равновесия такова, что в случае эквимольных количеств уксусной кислоты и 50%-ной перекиси водорода 40% перекиси расходуется на превращение уксусной кислоты в надуксусную. При молярных отношениях 2:1 и 10:1 выход надкислоты увеличивается до 57 и 90% соответственно. Следовательно, для экономичного использования перекиси водорода требуется большой избыток уксусной кислоты.

Приготовленные таким образом растворы надуксусной кислоты представляют собой один из лучших реагентов для гидроксирования олефинов, так как первоначально образующееся эпокси соединение легко гидролизует в оксиацетат (XVI; R=CH<sub>3</sub>), щелочной гидролиз которого приводит к диолу. Предварительного образования надуксусной кислоты не требуется; достаточно поддерживать смесь олефина, уксусной кислоты, перекиси водорода и катализатора при температуре 40°. В этих условиях перекись водорода расходуется почти количественно и диол образуется с высоким выходом [37, 155].

Кроме того, разработаны методы с применением предварительно полученной надуксусной кислоты для превращения олефинов в эпокси соединения. В этом случае необходимо удалить кислотный катализатор добавлением уксуснокислого натрия и вести процесс окисления при температурах не выше 20—25° обычно в течение 3—4 час [37, 48, 156]. Ионообменные смолы, представляющие собой полистиролсульфокислоты, например амберлит IR-120 и дауэкс 50-X-80, облегчают образование надкислоты и не действуют при этом на эпокси соединение. В связи с этим при использовании таких катализаторов можно работать при высокой температуре (до 80°) и нет необходимости в предварительном получении надкислоты. При этом содержание уксусной кислоты можно снизить до 0,5 моля на 1 моль олефина [38, 49, 50].

**Надмуравьиная кислота.** Сама муравьиная кислота — настолько сильная кислота, что равновесие в смеси с перекисью водорода устанавливается быстро, и не требуется кислотного катализатора. Смеси 90—98%-ной муравьиной кислоты и 25—30%-ной перекиси водорода при 40° превращают олефины без побочных реакций обычно в течение 2—4 час в оксиформилсипроизводные (XVI; R = H). Поскольку нет необходимости выделять или предварительно получать надкислоту, меньшая стойкость надмуравьиной кислоты по сравнению с надуксусной кислотой не имеет значения. Затем формилованный гликоль гидролизуют щелочью или даже водой (при перегонке с паром) [21, 37, 135, 155, 156]. Надмуравьиновую кислоту также можно использовать для получения эпоксисоединений; при этом следует брать меньшие количества муравьиной кислоты (0,25—0,5 моля на 1 моль олефина), но увеличивать продолжительность реакции [103].

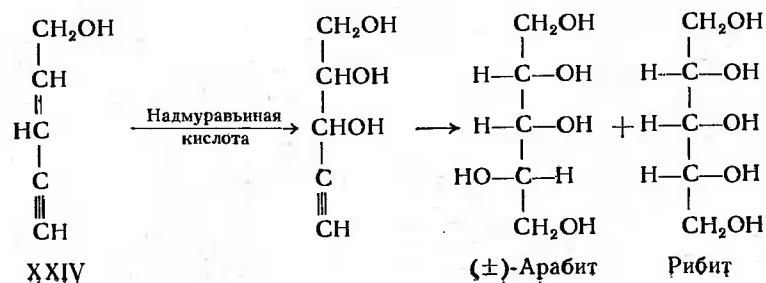
Гидроксирование 30%-ной перекисью водорода в муравьиной кислоте при 40° считается наиболее эффективным методом гидроксирования надкислотами [154]. Вторым по эффективности является раствор 30%-ной перекиси водорода в уксусной кислоте, содержащей каталитические количества серной кислоты. Более концентрированная перекись водорода (90%-ная) имеет преимущества только в случае олефинов, трудно гидрокслируемых надкислотами [44].

**Надтрифторуксусная кислота.** Этот окислитель, получаемый из ангидрида трифторуксусной кислоты и 90%-ной перекиси водорода, является очень эффективным реагентом для превращения олефинов в эпоксисоединения и гидроксирования. Он более реакционноспособен, чем надмуравьиная кислота, и гидроксiliрует с хорошими выходами (60—95%) не только простые олефины, но и  $\alpha, \beta$ -ненасыщенные кислоты и сложные эфиры, а также другие олефины, несущие отрицательные заместители. Кроме того, надтрифторуксусная кислота имеет некоторые преимущества при синтезе водорастворимых гликолей [42]. В обычных условиях образуется окситрифторацетат (XVI; R = CF<sub>3</sub>), который метанолизом, применяя кислотный катализатор, превращают в гликоль. В присутствии подходящего буфера, например углекислого натрия или кислот динатриевой соли фосфорной кислоты, образуются эпоксисоединения с выходом 70—90% [43]. По имеющимся данным [101], надтрифторуксусная кислота окисляет ароматические углеводороды в хиноны.

### Общие замечания

1. Окисление полиенов надкислотами изучено гораздо менее подробно. Когда двойные связи расположены далеко друг от друга, они не оказывают взаимного влияния, и при окислении таких соединений образуются моно- и диэпоксисоединения, а также диолы и тетролы [15, 176]. Окисление диенов с сопряженными связями изучено недостаточно. В случае 1,4-диенов, содержащихся, например, в некоторых природных жирных кислотах, были получены неожиданные результаты. Образование из линолевой кислоты диэпоксисоединения и дальнейшее превращение этого соединения в ацилированный гликоль протекают нормально, но при последующем гидролизе тетраоксикислоты были получены с низкими выходами. Вероятно, при этом образуются в основном гетероциклические соединения, содержащие кислород, что объясняется наличием оксигрупп в положениях 1,4 и 1,5 ([84, 157]; см. также [111]). Бхаруча и Ганстон [10] сообщают, что при окислении 12,13-диоксиолеиновой кислоты образуется с низкими выходами 9,10,12,13-тетраоксистерариновая кислота; удовлетворительные результаты были получены при использовании в качестве исходного вещества 12,13-диэтоксисолеиновой кислоты. Описано [160] также превращение линолевой кислоты в эпоксисоединение.

2. С ацетиленовыми соединениями надкислоты взаимодействуют медленнее, чем с этиленовыми. Это важное наблюдение [134] было использовано как при синтезе [15, 135], так и при расщеплении соединений сложного строения [174]. В качестве примера, показывающего использование этого наблюдения при синтезе, можно привести получение ( $\pm$ )-арабита и рибита по Рафаэлю гидроксированием транс-енина XXIV по двойной связи с последующим превращением ацетиленовой группы в диол другим путем после частичного гидрирования [135].



3. Хотя окисление моноолефинов с образованием эпокси соединений и гидроксирование, как правило, протекают вполне удовлетворительно, в некоторых случаях были получены необычные результаты. а) При действии надмуравьиной кислоты на соединения, содержащие группировку  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}=\text{CH}-$ , например, на продукты аутоокисления метилового эфира олеиновой кислоты, образуется только 50% ожидаемого триола наряду со значительными количествами продуктов кислотного расщепления [142]. Описано окисление  $\alpha$ -оксиолефинов [63] и  $\beta$ -оксиолефинов [61, 155]. б) При окислении циклооктена надмуравьиной кислотой наряду с ожидаемым *транс*-1,2-дионом образуются *цис*-1,4-диол (с лучшим выходом) и соединения другого типа. Раскрытие цикла в эпоксисоединении сопровождается перегруппировкой, объясняемой трансаннуляльными эффектами [118]. Такие же результаты наблюдались в случае  $\text{C}_9$ - [119],  $\text{C}_{10}$ - [118] и  $\text{C}_{11}$ -циклоалкенов [120] и в меньшей степени в случае  $\text{C}_6$ - [121] и  $\text{C}_7$ -циклоалкенов [122, 123]. в) 2,4,4-Триметилпентен-1 и 2,4,4-триметилпентен-2 реагируют с надбензойной кислотой нормально, но с надмуравьиной и надуксусной кислотами помимо ожидаемых диолов образуются ненасыщенные одноатомные спирты, карбонильные соединения и производные диоксана [25].

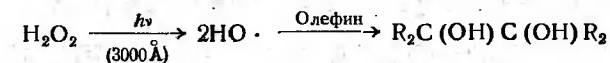
#### ПЕРЕКИСЬ ВОДОРОДА

Для превращения олефина в гликоль необходимо присоединение двух атомов водорода и двух атомов кислорода к каждой молекуле олефина. Поэтому нет ничего удивительного в том, что были сделаны попытки осуществить указанное превращение с помощью перекиси водорода. Изучено окисление олефинов перекисью водорода в следующих условиях: а) при облучении ультрафиолетовым светом; б) в присутствии органической кислоты, в особенности муравьиной или уксусной (см. стр. 140—142); в) в присутствии некоторых окислов металлов или солей надкислот, способных служить катализаторами окислительного процесса, в органическом растворителе или без растворителя и г) в присутствии щелочи.

#### Присоединение перекиси водорода, катализируемое ультрафиолетовым светом

Перекись водорода при действии ультрафиолетовых лучей с длиной волны около 3000 Å распадается на свободные радикалы, которые могут гидроксировать ненасыщенные

соединения [89]:



Оптимальные результаты получены с 10%-ной перекисью водорода; однако скорость реакции мала (5—7 суток), реакция протекает с небольшими выходами и, видимо, нестереоспецифична [29]. По этим причинам метод не находит практического применения.

#### Перекись водорода в присутствии окислов металлов, используемых в качестве катализаторов

При попытке заменить четырехокись осмия (см. стр. 128—129) другими катализаторами было установлено, что некоторые окислы достаточно эффективны и заслуживают более подробного исследования. Тем не менее ни один из этих окислов не нашел такого широкого применения, как хорошо изученная четырехокись осмия. Окиси молибдена, селена и вольфрама представляют некоторый интерес, но окиси хрома, титана, тантала и ванадия менее удовлетворительны [100].

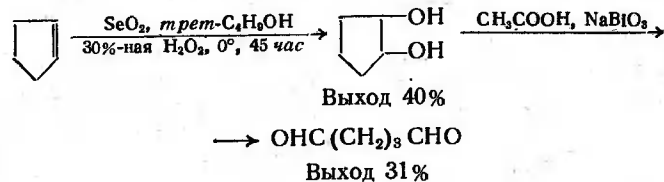
Трейбс рекомендовал применять перекись водорода и надванадиевую кислоту для получения эпоксисоединений и гликолей и считал ацетон наиболее подходящим растворителем ([164]; ср. [87]). С другой стороны, Магден и Янг [100] после систематического исследования различных катализаторов для окисления аллилового спирта в водной среде пришли к выводу, что в присутствии надванадиевой кислоты олефины окисляются медленнее, чем с четырехокисью осмия, что образуются большие количества побочных продуктов и что органические растворители в большинстве случаев окисляются.

Эти авторы считают, однако, что трехокись вольфрама может с успехом заменить четырехокись осмия. При комнатной температуре реакция протекает медленно, но скорость ее заметно возрастает при повышенных температурах и в присутствии следов серной кислоты. К преимуществам трехокиси вольфрама относятся ее нетоксичность и доступность, и, кроме того, с ней гораздо удобнее работать, чем с четырехокисью осмия. При окислении ряда олефинов и некоторых ненасыщенных кислот и спиртов по этому способу были получены удовлетворительные результаты.

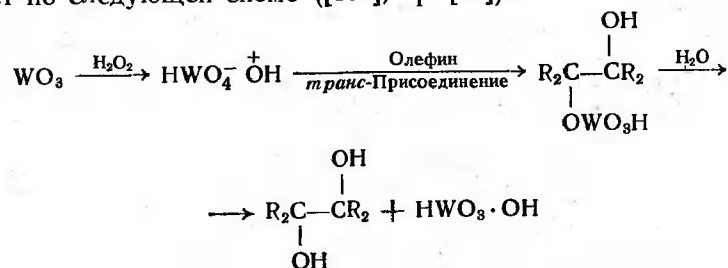
Некоторые исследователи предпочитают использовать селенистый ангидрид в *трет*-бутиловом спирте, диоксане, ацетоне или в водной среде [100, 144, 149]. Так, селенистый



ангидрид используется как катализатор в реакции, приводящей к образованию глутарового диальдегида [149].



Наиболее интересной особенностью окисления перекисью водорода, катализируемого окислами металлов, является то, что в присутствии четырехоксида осмия происходит *цис*-присоединение, тогда как другие окислы вызывают *транс*-присоединение. Это свидетельствует о различии в механизме реакции в зависимости от природы катализатора. Магден и Янг считают, что при реакции с четырехокисью осмия промежуточно образуются циклические эфиры осмиевой кислоты (см. стр. 121, 124), а реакция с надвольфрамовой кислотой протекает по следующей схеме ([100]; ср. [80]):

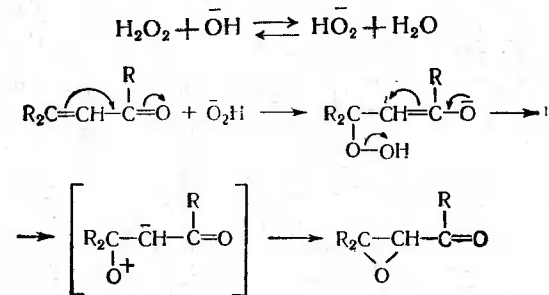


Различие в стереохимии этих в остальном аналогичных реакций означает, что в большинстве случаев они не представляют собой различные пути получения одного и того же стереоизомера.

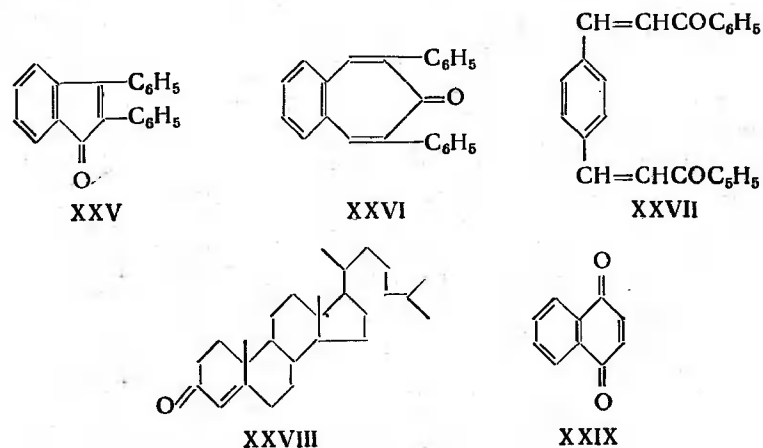
### Перекись водорода в щелочной среде

Как впервые показали Вейц и Шеффер [169], при окислении  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных кетонов в водном метиловом спирте, этиловом спирте, ацетоне или пиридине примерно при комнатной температуре щелочными растворами перекиси водорода легко образуются соответствующие эпокси соединения. Насыщенные кетоны, олефины и  $\alpha, \beta$ -ненасыщенные кислоты в этих условиях не изменяются, тогда как  $\alpha$ -дикетоны расщепляются.

Кинетические исследования показали, что стадией, определяющей скорость реакции, является атака со стороны нуклеофильного гидроперекисного иона; это соответствует механизму реакции, приведенному ниже [22]. Вейц и Шеффер получили таким путем эпокси соединения из ряда халконов ( $\text{ArCH}=\text{CHCOC}_6\text{H}_5$ ), окиси мезитила и соединений XXV—XXVII, причем из соединений XXVI и XXVII были получены диэпо-



кисо соединения. Этот метод использовался также для получения эпокси соединений из холестерина (XXVIII) [113] и ряда 1,4-нафтохинонов общей формулы XXIX [46, 162]. Этот метод



представляет интерес, так как надбензойная кислота (стр. 139—140) и четырехокись осмия в эфире (стр. 121, 124) не реагируют с  $\alpha, \beta$ -ненасыщенными кетонами [148].

В работах [183, 184] описаны стереохимия эпоксилирования, катализируемого основаниями, и стереоселективность при эпоксилировании в щелочной среде соответственно.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

## Гидроксирование действием перманганата

*Окисление олеиновой кислоты в разбавленном водно-щелочном растворе [178]*

5 г олеиновой кислоты нагревают с раствором 5 г едкого натра в 500 мл воды до образования прозрачного раствора, затем раствор разбавляют 4 л воды, охлажденной льдом, перемешивают при 10° и быстро приливают к нему 400 мл 1%-ного раствора перманганата. Через 5 мин жидкость обесцвечивают сернистым газом и подкисляют 150 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавший осадок диокстеариновой кислоты отфильтровывают, промывают 50 мл петролейного эфира (т. кип. 60—80°) для ускорения последующего высушивания и переносят в вакуум-эксикатор. Высушенный осадок измельчают, обрабатывают 100—150 мл петролейного эфира (т. кип. 60—80°) для удаления насыщенных кислот, содержащихся в олеиновой кислоте в качестве примесей, и нерастворимую диокстеариновую кислоту очищают кристаллизацией из спирта; выход почти количественный, т. пл. 132°.

Описаны [177] подробные экспериментальные условия окисления по этому методу этилацетата акролеина в этилацеталь ( $\pm$ )-глицеринового альдегида.

*Окисление циклогексена в водно-спиртовом растворе [26]*

К взвеси 26 г циклогексена в 600 мл спирта приливают постепенно при энергичном перемешивании в течение 1,5 час раствор 40 г перманганата калия и 30 г сульфата магния в 800 мл воды, поддерживая температуру смеси в пределах от —15 до —20°. Полученный раствор фильтруют, упаривают до небольшого объема, насыщают поваренной солью и экстрагируют хлороформом 12 г *цис*-диола; выход 33%, т. пл. 98°.

*Окисление бицикло-[2, 2, 1]-гептена-2 в водном трет-бутиловом спирте [170]*

Охлажденный до 0° раствор 23,4 г перманганата калия и 5 г едкого натра в 800 мл воды приливают быстро при энергичном перемешивании к охлажденной до —10° смеси 1 л трет-бутилового спирта, 200 мл воды, 500 г толченого льда и 9,42 г бицикло-[2, 2, 1]-гептена-2. Через 3—5 мин окраска перманганата почти исчезает, но для полного восстановления перманганата пропускают сернистый газ. Выпавшую в оса-

док двуокись марганца отфильтровывают через складчатый фильтр, большую часть трет-бутилового спирта отгоняют при атмосферном давлении и раствор упаривают на водяной бане в вакууме до объема около 250 мл. Полученный раствор обрабатывают эфиром в течение 48 час в аппарате для непрерывной экстракции, эфириую вытяжку сушат безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя остается 5,77 г белого кристаллического *экзо-цис*-бицикло-[2, 2, 1]-гептандиола-2, 3; выход 45%. После возгонки при 105—110° и 18 мм рт. ст. получают 5,38 г вещества; выход 40%, т. пл. 139,5—140,5°.

По этой же методике осуществлено гидроксирование циклопентена, циклогексена и циклогептена.

## Гидроксирование действием четырехокси осмия

*Окисление циклогептена [31]*

1,92 г циклогептена, 5,10 г четырехокси осмия и 3,5 мл пиридина в 100 мл абсолютного эфира смешивают при 0°. Почти сразу же начинают выпадать кристаллы бурого цвета, которые через 30 мин отфильтровывают и промывают эфиром; получают 10 г кристаллов, выход 98,5%.

9,5 г аддукта циклогептена, четырехокси осмия и пиридина смешивают с 10 г маннита в 100 мл 10%-ного водного раствора едкого кали. Вскоре образуется прозрачный раствор, который после стояния в течение 12 час экстрагируют хлористым метиленом. После отгонки растворителя перегоняют *цис*-диол; т. кип. 90—100° при 0,1 мм рт. ст., выход почти количественный, т. пл. 48°.

*Окисление канцерогенных углеводов [28]*

К раствору (или взвеси) 2,5 ммолья углеводорода в 15 мл чистого сухого бензола добавляют 2,5 ммолья четырехокси осмия и 5 ммольей чистого пиридина. Постепенно окраска становится более глубокой, и выпадает темно-коричневый микрокристаллический комплекс. С 3, 4-бензпиреном и 1, 2-бензантраценом и его гомологами при комнатной температуре реакция заканчивается через 24—48 час. В случае менее реакционноспособных или менее растворимых углеводов (например антрацена, 1, 2, 5, 6-добензантрацена) для завершения реакции при комнатной температуре требуется несколько суток или даже недель. Окисление хризена заканчивается через неделю при 35°.

Образовавшийся комплекс отфильтровывают, растворяют в хлористом метилене и полученный раствор встряхивают механически с 1%-ным раствором едкого кали, содержащим

10% маннита. Окраска раствора в хлористом метиле бледнеет, водный раствор окрашивается в розовый цвет осмином калия. В некоторых случаях (пирен, 3,4-бензпирен, 1,2,5,6-добензантрацен) органический слой сохраняет слабую окраску вследствие образования хинонов. Большинство образующихся диолов плохо растворимо и выпадает из раствора в виде осадка. Осадок отфильтровывают, а остальное количество диола получают после отгонки хлористого метилена. Диолы, полученные с хорошими выходами, перекристаллизовывают из бензола, хлороформа или метанола или очищают хроматографированием в бензольном растворе на окиси алюминия с последующим вымыванием хлороформом. В большинстве случаев диолы кристаллизуются плохо, некоторые из них выпадают в виде гелей. Диацетаты диолов, образующиеся при непродолжительном нагревании диолов с уксусным ангидридом, содержащим небольшое количество пиридина, представляют собой хорошо кристаллизующиеся бесцветные соединения.

*Окисление 4-хлоркотоновой кислоты четырехокисью осмия и хлоратом бария [17]*

Раствор (частично взвесь) 120 г 4-хлоркотоновой кислоты (т. пл. 81,5°) в 1,5 л воды, содержащей 0,5 г осмиевой кислоты и 60 г хлората бария, оставляют стоять при комнатной температуре, но вначале часто встряхивают. При этом следят, чтобы температура смеси не превышала 30°. Кислота растворяется полностью примерно через 4—5 час, через 20 час вступает в реакцию весь хлорат, и раствор становится темным. Затем к раствору добавляют еще 4 г хлората бария и смесь оставляют стоять 18 час. Полученный прозрачный раствор дважды экстрагируют бензолом порциями по 500 мл и водный раствор упаривают в вакууме при температуре не выше 50° до образования густого сиропа. Этот сироп растворяют в 1,5 л эфира, отфильтровывают неорганический осадок и раствор тщательно сушат сульфатом натрия. После отгонки растворителя остается густой, бесцветный сироп, из которого вскоре начинает выпадать полукристаллический осадок. Продукт реакции кристаллизуется из смеси 100 мл этилацетата и 50 мл хлороформа при —15°. Кристаллы отфильтровывают и промывают холодной смесью эфира и хлороформа (1:3 по объему). Маточный раствор упаривают в вакууме и остаток снова кристаллизуют. После трех последовательных перекристаллизаций получают 109 г кристаллов с т. пл. 97—98° и 7 г кристаллов из остатка после повторной обработки эфиром и последующей кристаллизации. После перекристалли-

зации 116 г осадка из 250 мл этилацетата получают 105 г диола; выход 68%, т. пл. 100°.

Если при окислении хлорат бария добавляют постепенно, а избыток его восстанавливают сернистым ангидридом, то выход продукта реакции составляет 78%.

*Окисление аллилового спирта реактивом Миласа [94]*

Смесь 100 мл 30%-ной перекиси водорода и 400 мл трет-бутилового спирта при добавлении небольших порций безводного сульфата натрия разделяется на два слоя. Спиртовый слой, содержащий большую часть перекиси водорода (93,8%), сушат безводным сульфатом натрия и затем безводным сульфатом кальция. Полученный раствор с концентрацией перекиси водорода 6,32% можно концентрировать без потери перекиси перегонкой в вакууме при комнатной температуре в стеклянном приборе. После стояния раствора больше 6 месяцев при комнатной температуре наблюдается лишь незначительное уменьшение концентрации перекиси.

Четырехокись осмия хорошо растворяется в трет-бутиловом спирте, причем раствор вполне стоек в отсутствие в смеси изобутилена. В присутствии изобутилена большая часть четырехокиси осмия легко восстанавливается в нерастворимую черную коллоидальную окись, которая является чрезвычайно активным катализатором разложения перекиси водорода.

К 6,1 г аллилового спирта приливают 54,6 мл реагента, содержащего 6,3% перекиси, и 1 мл раствора четырехокиси осмия в качестве катализатора. Реакционная смесь сильно разогревается, и ее необходимо охлаждать. Через 3 час перекись оказывается полностью израсходованной, после чего реакционную смесь разгоняют для удаления растворителя, катализатора и непрореагировавшего аллилового спирта (1,7 г). Получают 4,2 г глицерина с выходом 60%, который можно идентифицировать в виде его трибензоата (т. пл. 69°).

**Гидроксирование по Вудворду**

*Окисление dl-анти-транс-4, 4a, 4b, 5, 8, 8a-гексагидро-1, 8a-диметил-2 (3H)-фенантрона (IX) ([179]; ср. [75])*

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и термометром, приливают раствор 10 г ненасыщенного кетона IX в 200 мл 99,5%-ной ледяной уксусной кислоты (ч. д. а). После добавления 16,43 г ацетата серебра в реакционную смесь постепенно при энергичном перемешивании в течение 30 мин при комнатной температуре вводят 11,69 г

тонкоизмельченного иода. После того как весь иод вступит в реакцию (через 30 мин), приливают 19,7 мл раствора уксусной кислоты. Раствор уксусной кислоты приготавливают из 48 мл ледяной уксусной кислоты и 2,0 мл воды. Реакционную смесь нагревают при энергичном перемешивании в течение 3 час при 90—95°. После этого смесь охлаждают, добавляют избыток поваренной соли и отфильтровывают нерастворившиеся соли. Осадок тщательно промывают горячим бензолом и фильтрат упаривают в вакууме. Полученный остаток растворяют в метаноле, раствор фильтруют, нейтрализуют несколькими миллилитрами метанольного раствора едкого кали и затем приливают к нему раствор 3,1 г едкого кали в метаноле. Для гидролиза смесь оставляют на ночь при комнатной температуре в атмосфере азота. На следующий день продукт реакции тщательно нейтрализуют разбавленной соляной кислотой при охлаждении льдом. Метанол отгоняют в вакууме, создаваемом сначала водоструйным, а затем масляным насосом. Оставшийся загрязненный кристаллический гликоль (12,2 г) растворяют в большом объеме этилацетата, раствор упаривают до начала выпадения осадка и постепенно охлаждают до 0°; при этом из него выпадает рыхлая масса красивых игольчатых кристаллов. После отделения 7,48 г  $\beta$ -цис-гликоля (выход 65%, т. пл. 184—185°) из маточных растворов получают дополнительно 0,71 г гликоля (выход 6%, т. пл. 181—183°). После нескольких перекристаллизаций из этилацетата чистый  $\beta$ -цис-гликоль плавится при 184,6—185,2°. Из маточных растворов после отделения двух порций  $\beta$ -цис-гликоля и внесения затравки  $\alpha$ -цис-гликоля получено небольшое количество (0,28 г) этого изомера (выход 2,5%, т. пл. 156—157°).

#### Окисление олефинов с длинной цепью [57]

Для окисления ненасыщенных сложных эфиров можно использовать следующий метод. 0,01 моля олефина, 0,022 моля ацетата серебра и 0,01 моля иода в 65 мл ледяной уксусной кислоты встряхивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем к смеси приливают 10 мл уксусной кислоты, содержащей 0,2 мл (0,011 моля) воды, и кипятят смесь с обратным холодильником 1 час. После этого смесь охлаждают, отфильтровывают выпавшие соли серебра и осадок промывают небольшим количеством уксусной кислоты. Фильтрат и промывные жидкости объединяют и отгоняют растворитель нагреванием при 100° в вакууме. Остаток разбавляют водой, экстрагируют эфиром, вытяжку промывают концентрирован-

ным водным раствором аммиака и затем водой. Растворитель отгоняют, продукт реакции гидролизуют кипячением в течение 1 час с избытком 3 н. водно-спиртового раствора едкого кали, затем смесь разбавляют и подкисляют соляной кислотой. Выпавший после подкисления загрязненный продукт окисления сушат в вакуум-эксикаторе над концентрированной серной кислотой и едким кали и перекристаллизовывают, обычно из метанола.

При окислении кислот с двойной углерод-углеродной связью образующийся как побочный продукт (частично) ацетилированный гликоль нельзя отмыть водным раствором аммиака, поэтому после удаления уксусной кислоты и приливания воды и эфира добавляют разбавленную соляную кислоту. Выпавшие соли серебра отделяют и промывают эфиром. Эфирные растворы объединяют, промывают водой, отгоняют растворитель и гидролизуют остаток.

В случае образования продуктов нейтрального характера нет необходимости подкислять конечный гидролизат; продукт реакции выпадает обычно при охлаждении разбавленного раствора.

#### Реакция Прево

##### Окисление метилового эфира олеиновой кислоты ([175]; см. также [173])

Смесь 45,8 г высушенного в сушильном шкафу бензоата серебра (содержание Ag 46%), 25,4 г иода и 300 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин на водяной бане, защищая от попадания влаги. Затем к смеси добавляют 29,7 г 96%-ного метилового эфира олеиновой кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 24 час. Выпавший осадок иодистого серебра отфильтровывают, фильтрат последовательно промывают водой, разбавленным раствором бикарбоната натрия и снова водой. Бензолный раствор сушат сульфатом натрия. После отгонки растворителя в вакууме остается 43,5 г красноватого маслянистого вещества; выход 81%.

К части полученного продукта (10 г) приливают 50 мл 10%-ного водного раствора едкого натра и нагревают раствор на водяной бане, периодически его перемешивая. Горячий раствор при механическом перемешивании подкисляют концентрированной соляной кислотой. Вверх всплывает слой диоксикислоты в виде масла, из водного слоя кристаллизуется бензойная кислота. После затвердевания верхний слой отделяют и растирают с разбавленной кислотой и затем с водой. Промывные воды присоединяют к водному слою;

из них при нагревании выделяется еще небольшое количество маслянистого вещества, которое присоединяют к основному продукту реакции и сушат на пористой пластинке. Продукт окисления растворяют в абсолютном спирте. При стоянии из раствора выпадают кристаллы. Получают пять порций кристаллов общим весом 5,9 г, которые после двух перекристаллизаций из этилацетата плавятся при 93—94°. Упаривая первоначальный маточный раствор, получают смесь бензойной и диоксистеариновой кислот. Эти кислоты можно разделить путем обработки техническим гексаном, в котором растворяется только бензойная кислота. После перекристаллизации нерастворимого продукта из спирта получают еще 0,5 г диоксистеариновой кислоты. Общий выход составляет 93% (5,5 г) в расчете на бензоксилированный продукт, подвергнутый омылению.

#### Гидроксирование действием надкислот

В обзоре Сверна [154] приводится следующее предупреждение:

«Препаративное получение надкислот и реакции с их участием всегда следует проводить с предохранительным щитом, так как в некоторых случаях реакция протекает очень бурно и не поддается регулированию. Если действие надкислоты на олефин неизвестного строения или на олефин, содержащий по крайней мере три электронодонорные группы, расположенные у атомов углерода с двойной связью или в непосредственной близости от них, изучается впервые, то следует работать с небольшими количествами реагентов (не больше 0,1 моля) и при хорошем охлаждении. Смеси с надкислотами, используемыми в качестве окислителей, нельзя перегонять, если анализом не установлено, что активный кислород отсутствует либо присутствует, но в незначительных концентрациях. При низком содержании надкислоты уксусную и муравьиную кислоты можно безопасно и полностью отгонять из реакционной смеси в вакууме при комнатной или более низкой температуре. Надкислоты и другие перекисные соединения можно легко разрушить добавлением сульфата закиси железа, бисульфита натрия или других восстановителей».

#### Окисление циклогексена перекисью водорода и муравьиной кислотой ([20], ср. [2,141])

В трехгорлую колбу емкостью 3 л, снабженную мешалкой, термометром, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 1500 г муравьиной кислоты (уд. вес 1,20), за-

тем в колбу добавляют 375 г очищенного циклогексена. Циклогексен для очистки встряхивают с насыщенным раствором бисульфита натрия, сушат сульфатом натрия и перегоняют. Температуру смеси повышают до 45°, пропуская пар в водяную баню, в которой находится реакционный сосуд. В течение 1,5 час при перемешивании вводят на поверхность раздела двух фаз 585 г (100 об. %) перекиси водорода, при этом смесь охлаждают, чтобы температура ее поддерживалась в пределах 55—60°. Постепенно смесь становится однородной. Большую часть муравьиной кислоты отгоняют в вакууме, создаваемом водоструйным насосом. Оставшийся загустевший моноэфир муравьиной кислоты гидролизуют, перегоняя его с паром до отгонки 750 мл водной муравьиной кислоты. Оставшиеся растворители отгоняют в вакууме; остается светло-желтый сироп, который вскоре затвердевает. После перекристаллизации получают 426 г бесцветного диола; выход 82%, т. пл. 96—97° (по литературным данным т. пл. 103,5—104°). Полученный диол достаточно чист для дальнейшего использования.

Способ выделения более чистого продукта описан Ребуком и Адкинсом [141].

#### Окисление олеиновой кислоты перекисью водорода и муравьиной кислотой [155]

К раствору 14,1 г 99,5%-ной олеиновой кислоты в 42,3 мл муравьиной кислоты при перемешивании сразу приливают 6,9 г 25,3%-ной перекиси водорода при 25°. Примерно через 5 мин начинается энергичная реакция. Смесь поддерживают при 40°, охлаждая ее водой в начале реакции и нагревая на водяной бане к концу реакции. Примерно через 20 мин смесь становится однородной. Расход перекиси водорода прекращается примерно через 2 час, когда в реакцию вступает почти теоретическое количество перекиси. Продукт реакции выделяют одним из трех способов.

В опытах с указанными количествами реагентов после отгонки в вакууме муравьиной кислоты остаются оксиформил-оксистеариновые кислоты. Можно также выливать реакционную смесь в холодную воду и экстрагировать продукт реакции эфиром. После упаривания эфирного слоя, промытого водой, оксиформилоксистеариновые кислоты остаются в виде нелетучего осадка. В опытах с большими количествами реагентов (не меньше 100 г) реакционную смесь выливают в три или больше объемов воды, водный слой сливают, а маслянистый слой многократно промывают водой. По всем трем способам оксиформилоксистеариновые кислоты можно

получить в виде низкоплавкого твердого вещества с количественными выходами.

Полученные оксиформилоксистеариновые кислоты нагревают в течение 1 час с избытком 3 н. водного раствора едкого натра. Бледно-желтый раствор выливают при перемешивании в избыток горячей 3 н. соляной кислоты. После затвердевания выделившегося маслянистого вещества водный слой сливают. Белый твердый продукт расплавляют в горячей воде и смесь перемешивают для удаления остатков солей и растворимых кислот. Полученную таким образом диоксистеариновую кислоту (15,6 г, выход 99% т. пл. 90—92°) сушат на воздухе. Часть продукта (5 г) тонко измельчают, трижды промывают декантацией техническим гексаном (т. кип. 63—70°), фильтруют и получают 4,7 г диоксистеариновой кислоты; выход 93%, т. пл. 92°. После перекристаллизации другой части (5 г) диоксикислоты из 25 мл 95%-ного спирта получают 4,0 г более чистого продукта; выход 79%, т. пл. 94°.

Аналогичные результаты получены при замене 90%-ной муравьиной кислоты 98%-ной кислотой, но в этом случае реакционная смесь не становится однородной.

**Окисление олеиновой кислоты перекисью водорода, уксусной кислотой и серной кислотой [155]**

Раствор 14,4 г 98,1%-ной олеиновой кислоты в 43,2 мл ледяной уксусной кислоты, содержащей 1,1 г концентрированной серной кислоты, нагревают до 40° и окисляют при этой температуре 6,75 г 25,8%-ной перекиси водорода. Реакция не сильно экзотермическая, продолжительность реакции 6 час. Из полученной с количественным выходом оксиацетоксистеариновой кислоты после омыления, подкисления и перекристаллизации получают 9,10-диоксистеариновую кислоту с несколько меньшим выходом, чем при окислении перекисью водорода и муравьиной кислотой.

**Окисление пентена-2 надтрифторуксусной кислотой [42]**

К охлажденной льдом эмульсии 6 мл 90%-ной перекиси водорода в 50 мл хлористого метилена приливают при перемешивании 37,2 мл трифторуксусного ангидрида и образовавшийся раствор перемешивают при охлаждении еще 10 мин. Холодный раствор переносят в капельную воронку с отводной трубкой для выравнивания давления. Раствор надкислоты приливают по каплям в течение 30 мин к раствору 14 г пентена-2 и 21,4 г трифторацетата триметиламмония в 50 мл хлористого метилена. При этом наблюдается бурное кипение

растворителя вследствие протекания экзотермической реакции. После приливания всей надкислоты смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре. Летучие растворители отгоняют в вакууме, остаток перегоняют и получают 50,5 г окситрифторацетата (т. кип. 38—60° при 2 мм рт. ст.); трифторацетат триметиламмония остается в перегонной колбе. Окситрифторацетат кипятят с обратным холодильником в течение 2 час с 300 мл 3%-ного раствора хлористого водорода в метаноле, затем растворитель отгоняют в вакууме и получают 15,1 г бесцветного пентандиола-2,3; выход 74%, т. кип. 58—59° при 0,5 мм рт. ст.

ЛИТЕРАТУРА

- Abbott D. C., Arcus C. L., J. Chem. Soc., 1952, 1515.
- Adkins H., Roebuck A. K., J. Am. Chem. Soc., 70, 4041 (1948).
- Ali M., Owen L. N., J. Chem. Soc., 1958, 1066.
- Badger G. M., J. Chem. Soc., 1949, 456, 2497; 1950, 1726, 1809.
- Badger G. M., Quart. Rev. (London), 5, 160 (1951); The Structure and Reactions of the Aromatic Compounds, Cambridge University Press, 1954, p. 157—161.
- Barkley L. B., Farrar M. W., Knowles W. S., Raffelson H., Thompson Q. E., J. Am. Chem. Soc., 76, 5014 (1954).
- Bartlett P. D., Bavelly A., J. Am. Chem. Soc., 60, 2416 (1938).
- Barton D. H. R., Elad D., J. Chem. Soc., 1956, 2085.
- Beattie I. R., Bryce-Smith D., Nature, 179, 577 (1957).
- Bharucha K. E., Gunstone F. D., J. Chem. Soc., 1956, 1611.
- Birckenbach L., Goubeau J., Berninger E., Ber., 65, 1339 (1932).
- Böeseken J., Rev. trav. chim., 41, 199 (1922).
- Böhme H., Ber., 70, 379 (1937); Böhme H., Steinke G., Ber., 70, 1709 (1937).
- Böhme H., Org. Syntheses, 3, 619 (1955).
- Bohlmann F., Sinn H., Ber., 88, 1869 (1955).
- Braun G., J. Am. Chem. Soc., 51, 228 (1929).
- Braun G., J. Am. Chem. Soc., 52, 3176 (1930).
- Braun G., J. Am. Chem. Soc., 52, 3188 (1930).
- Braun G., J. Am. Chem. Soc., 54, 1133 (1932).
- Brooks B. T., Brooks W. B., J. Am. Chem. Soc., 55, 4309 (1933).
- Brown J. B., Henbest H. B., Jones E. R. H., J. Chem. Soc., 1950, 3634.
- Bunton C. A., Minkoff G. J., J. Chem. Soc., 1949, 665.
- Butenandt A., Schmidt-Thomé J., Paul H., Ber., 72, 1112 (1939).
- Butenandt A., Wolz H., Ber., 71, 1483 (1938).

25. Byers A., Hickinbottom W. J., J. Chem. Soc., 1948, 284, 1328.
26. Clarke M. F., Owen L. N., J. Chem. Soc., 1949, 315.
27. Coleman J. E., Ricciuti C., Swern D., J. Am. Chem. Soc., 78, 5342 (1956).
28. Cook J. W., Schoental R., Nature, 161, 237 (1948); J. Chem. Soc., 1948, 170.
29. Cook J. W., Schoental R., J. Chem. Soc., 1950, 47.
30. Criegee R., Ann., 522, 75 (1936).
31. Criegee R., Marchand B., Wannowius H., Ann., 550, 99 (1942).
32. D'Ans J., Frey W., Ber., 45, 1845 (1912).
33. D'Ans J., Kneip A., Ber., 48, 1136 (1915).
34. Davies G. G., Heilbron I. M., Owens W. M., J. Chem. Soc., 1930, 2542.
35. Djerassi C., High L. B., Grassnickle T. T., Ehrlich R., Moore J. A., Scott R. B., Chem. and Ind., 1955, 474.
36. Dupont G., Dulou R., Cohen J., Bull. soc. chim. France, 1956, 819.
37. Du Pont Booklet A-6282, Epoxidation and Hydroxylation with Organic Peracids, Wilmington, Delaware.
38. Du Pont Bulletin P 61-454, Hydrogen Peroxide-Resin Technique for Epoxidation of Unsaturated Fats, Oils, and Derivatives, Wilmington, Delaware.
39. Edwards W. G. H., Hodges R., J. Chem. Soc., 1954, 761.
40. Ehrenstein M., Decker M. T., J. Org. Chem., 5, 544 (1940).
41. Einhorn A., Sherman P., Ann., 287, 35 (1895).
42. Emmons W. D., Pagano A. S., Freeman J. P., J. Am. Chem. Soc., 76, 3472 (1954).
43. Emmons W. D., Pagano A. S., J. Am. Chem. Soc., 77, 89 (1955).
44. English J., Jr., Gregory J. D., J. Am. Chem. Soc., 69, 2120 (1947).
45. Fairbourne A., Foster G. E., J. Chem. Soc., 1926, 3146.
46. Fieser L. F., Campbell W. P., Fry E. M., Gates M. D., Jr., J. Am. Chem. Soc., 61, 3216 (1939).
47. Fieser M., Quilico A., Nickon A., Rosen W. E., Tarlton E. J., Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., 75, 4066 (1953).
48. Findley T. W., Swern D., Scanlan J. T., J. Am. Chem. Soc., 67, 412 (1945).
49. Gall R. J., Greenspan F. P., Ind. Eng. Chem., 47, 147 (1955).
50. Gall R. J., Greenspan F. D., J. Am. Oil Chemists' Soc., 34, 161 (1957).
51. Ginsburg D., J. Am. Chem. Soc., 75, 5746 (1953).
52. Glattfield J. W. E., Chittum J. W., J. Am. Chem. Soc., 55, 3663 (1933).
53. Glattfield J. W. E., Riétz E., J. Am. Chem. Soc., 62, 974 (1940).
54. Glattfield J. W. E., Woodruff S., J. Am. Chem. Soc., 49, 2309 (1927).

55. Graber R. P., Snoddy C. S., Jr., Arnold H. B., Wendler N. L., J. Org. Chem., 21, 1517 (1956).
56. Green T. G., Hilditch T. P., Biochem. J., 29, 1552 (1935).
57. Gunstone F. D., Morris L. J., J. Chem. Soc., 1957, 487.
58. Gunstone F. D., Russell W. C., J. Chem. Soc., 1955, 3782.
59. Halperin B. I., Donahoe H. B., Kleinberg J., Vanderwerf C. A., J. Org. Chem., 17, 623 (1952).
60. Harries C., Pappos, Ber., 34, 2979 (1901).
61. Henbest H. B., Nicholls B., J. Chem. Soc., 1957, 4608.
62. Henbest H. B., Smith M., J. Chem. Soc., 1957, 926.
63. Henbest H. B., Wilson R. A. L., J. Chem. Soc., 1957, 1958.
64. Hershberg E. B., Helv. Chim. Acta, 17, 351 (1934).
65. Heuberger O., Owen L. N., J. Chem. Soc., 1952, 910.
66. Hilditch T. P., J. Chem. Soc., 1926, 1828.
67. Hofmann K. A., Ber., 45, 3329 (1912).
68. Hofmann K. A., Ehrhart O., Schneider O., Ber., 46, 1657 (1913).
69. Hogg J. A., Lincoln F. H., Jackson R. W., Schneider W. P., J. Am. Chem. Soc., 77, 6401 (1955).
70. Jefferies P. R., Milligan B., J. Chem. Soc., 1956, 2363.
71. Johnson R. G., Ingham R. K., Chem. Revs., 56, 219 (1956).
72. Kenner G. W., Ann. Repts. on Progr. Chem. (Chem. Soc. London), 51, 178 (1954).
73. Kergomard A., Bigou J., Bull. soc. chim. France, 1956, 486.
74. Kleinberg J., Chem. Revs., 40, 381 (1947).
75. Knowles W. S., Thompson Q. E., J. Am. Chem. Soc., 79, 3212 (1957).
76. LaBudde J. A., Heidelberger C., J. Am. Chem. Soc., 80, 1225 (1958).
77. Ladbury J. W., Cullis C. F., Chem. Revs., 58, 408 (1958).
78. Lapworth A., Mottram E. N., J. Chem. Soc., 127, 1628 (1925).
79. Lespieau R., Advances in Carbohydrate Chemistry, Vol. II, Academic Press, New York, 1946, p. 107.
80. Linstead R. P., Owen L. N., Webb R. F., J. Chem. Soc., 1953, 1225.
81. Loev B., Dawson C. R., J. Am. Chem. Soc., 80, 643 (1958).
82. Lynch B. M., Pausacker K. H., J. Chem. Soc., 1955, 1525.
83. McCasland G. E., Horswill E. C., J. Am. Chem. Soc., 76, 1654 (1954).
84. McKay A. F., Levitin N., Jones R. N., J. Am. Chem. Soc., 76, 2383 (1954).
85. Marker R. E., Rohrman E., J. Am. Chem. Soc., 62, 516 (1940).
86. Miescher K., Schmidlin J., Helv. Chim. Acta, 33, 1840 (1950).
87. Milas N. A., J. Am. Chem. Soc., 59, 2342 (1937).
88. Milas N. A., Cliff I. S., J. Am. Chem. Soc., 55, 352 (1933).

89. Milas N. A., Kurz P. F., Anslow W. P., Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 543 (1937).
90. Milas N. A., McAlevy A., *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 349 (1933).
91. Milas N. A., McAlevy A., *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1219 (1934).
92. Milas N. A., McAlevy A., *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1221 (1934).
93. Milas N. A., Maloney L. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1841 (1940).
94. Milas N. A., Sussman S., *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1302 (1936).
95. Milas N. A., Sussman S., *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 2345 (1937).
96. Milas N. A., Sussman S., Mason H. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1844 (1939).
97. Milas N. A., Terry E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 1412 (1925).
98. Morgan E. D., Polgar N., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3780.
99. Morris L. J., *Chem. and Ind.*, **1958**, 1291.
100. Mugdan M., Young D. P., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2988.
101. Musgrave W. K. R., *Chem. and Ind.*, **1958**, 881; *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1804.
102. Naudet M., Carrera F., *Revue Française des Corps Gras.*, **1**, 478 (1954); *C. A.*, **49**, 12283 (1955).
103. Niederhauser W. D., Koroly J. E., *пат. США* 2485160 (1949); *C. A.*, **44**, 7346 (1950).
104. Niemann C., Wagner C. D., *J. Org. Chem.*, **7**, 227 (1942).
105. Owen L. N., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 241.
106. Owen L. N., Saharia G. S., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2582.
107. Owen L. N., Smith P. N., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4026.
108. Owen L. N., Smith P. N., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4035.
109. Parker W. E., Ricciuti C., Ogg C. L., Swern D., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4037 (1955).
110. Greenspan, Gall R. J., MacKellar D. G., *J. Org. Chem.*, **20**, 215 (1955).
111. Paul R., Tchelitcheff S., *C. R.*, **239**, 1504 (1954).
112. Phillips B., Frostick F. C., Jr., Starcher P. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5982 (1957).
113. Plattner Pl. A., Heusser H., Kulkarni A. B., *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1822 (1948).
114. Pode J. S. F., Waters W. A., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 717.
115. Polgár A., Jungnickel J. L., in *Organic Analysis*, Vol. III, Interscience Publishers, New York — London, 1956, p. 271.
116. Rosternak Th., Friedli H., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 251 (1953).
117. Prelog V., Ruzicka L., Wieland P., *Helv. Chim. Acta*, **28**, 250 (1945).
118. Prelog V., Schenker K., *Helv. Chim. Acta*, **35**, 2044 (1952).
119. Prelog V., Schenker K., Kung W., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 471 (1953).
120. Prelog V., Boarland V., *Helv. Chim. Acta*, **38**, 1776 (1955).
121. Cope A. C., Johnson H. E., Stephenson J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5599 (1956).
122. Cope A. C., Liss T. A., Wood G. W., *Chem. and Ind.*, **1956**, 823.

123. Cope A. C., Liss T. A., Wood G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6287 (1957).
124. Cope A. C., Fenton S. W., Spencer C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5884 (1952).
125. Cope A. C., Keough A. H., Peterson P. E., Simmons H. E., Jr., Wood G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3900 (1957).
126. Cope A. C., Fournier A., Jr., Simmons H. E., Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3905 (1957).
127. Prelog V., Schenker K., Günthard H. H., *Helv. Chim. Acta*, **35**, 1598 (1952).
128. Prévost C., *C. R.*, **196**, 1129 (1933).
129. Prévost C., *C. R.*, **197**, 1661 (1933).
130. Prévost C., Lutz R., *C. R.*, **198**, 2264 (1934).
131. Прилежаев Н., *Ber.*, **42**, 4811 (1909).
132. Prins D. A., Reichstein T., *Helv. Chim. Acta*, **25**, 300 (1942).
133. Raman P. S., *Current Sci. (India)*, **26**, 52 (1957).
134. Raphael R. A., *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*, Butterworths, London, 1955, p. 33.
135. Raphael R. A., *J. Chem. Soc.*, **1949**, S44.
136. Reich H., Sutter M., Reichstein T., *Helv. Chim. Acta*, **23**, 170 (1940).
137. Ricciuti C., Silbert L. S., Port W. S., *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, **34**, 134 (1957).
138. Riiber C. N., *Ber.*, **48**, 827 (1915).
139. Rigby W., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2452.
140. Roberts J. D., Sauer C. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3925 (1949).
141. Roebuck A., Adkins H., *Org. Syntheses*, **3**, 217 (1955).
142. Ross J., Gebhart A. I., Gerecht J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 282 (1949).
143. Russell P. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3115 (1956).
144. Seguin P., *C. R.*, **216**, 667 (1943).
145. Serini A., Logemann W., *Ber.*, **71**, 1362 (1938).
146. Serini A., Logemann W., Hildebrand W., *Ber.*, **72**, 391 (1939).
147. Shoppee C. W., Shoppee E., in Rodd E. H., Ed., *Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier, Amsterdam, 1953, p. 876—982.
148. Spring F. S., *Ann. Repts. on Progr. Chem. (Chem. Soc., London)*, **40**, 107 (1943).
149. Stoll A., Lindenmann A., Jucker E., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 268 (1953).
150. Straus F., Rohrbacher A., *Ber.*, **54**, 69 (1921).
151. Swern D., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1692 (1947).
152. Swern D., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1235 (1948).
153. Swern D., *Chem. Revs.*, **45**, 1 (1949).
154. Органические реакции, сб. 7, ИЛ, 1956, стр. 476.



155. Swern D., Billen G. N., Findley T. W., Scanlan J. T., J. Am. Chem. Soc., **67**, 1786 (1945).
156. Swern D., Billen G. N., Scanlan J. T., J. Am. Chem. Soc., **68**, 1504 (1946).
157. Swern D., Dickel G. B., J. Am. Chem. Soc., **76**, 1957 (1954).
158. Swern D., Findley T. W., J. Am. Chem. Soc., **72**, 4315 (1950).
159. Swern D., Findley T. W., Scanlan J. T., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1925 (1944).
160. Swern D., Parker W. E., J. Org. Chem., **22**, 583 (1957).
161. Синтезы органических препаратов, **1**, 422 (1932).
162. Tishler M., Fieser L. F., Wendler N. L., J. Am. Chem. Soc., **62**, 2866 (1940).
163. Traunard J. C., Bull. soc. chim. France, **1952**, 323.
164. Treibs W., Ber., **72**, 7, 1194 (1939).
165. Ушаков М. И., Чистов В. О., Ber., **68**, 824 (1935).
166. Ушаков М. И., Чистов В. О., Шлосберг М. А., ЖОХ, **5**, 1391 (1935).
167. Waters W. A., Ann. Repts. on Progr. Chem. (Chem. Soc. London), **42**, 152 (1945).
168. Waters W. A., in Gilman H., Ed., Organic Chemistry, An Advanced Treatise, Vol. IV, John Wiley and Sons, New York, 1953, p. 1165.
169. Weitz E., Scheffer A., Ber., **54**, 2327 (1921).
170. Wiberg K. B., Saegerbarth K. A., J. Am. Chem. Soc., **79**, 2822 (1957).
171. Wieland H., Benend W., Ber., **75**, 1708 (1942).
172. Wieland H., Behringer H., Ann., **549**, 209 (1941).
173. Органические реакции, сб. 9, ИЛ, 1959, стр. 445.
174. Winstein S., Buckles R. E., J. Am. Chem. Soc., **64**, 2780, 2787 (1942).
175. Wittcoff H., Miller S. E., J. Am. Chem. Soc., **69**, 3138 (1947).
176. Wittcoff H., Roach J. R., Miller S. E., J. Am. Chem. Soc., **71**, 2666 (1949).
177. Witzemann E. J., Evans W. L., Hass H., Schroeder E. F., Org. Syntheses, **2**, 307 (1943).
178. Woodward R. B., пат. США 2687435; C. A., **49**, 14809 (1955).
179. Woodward R. B., Brutcher F. V., Jr., J. Am. Chem. Soc., **80**, 209 (1958).
180. Coleman J. E., Swern D., J. Am. Oil Chemists' Soc., **35**, 675 (1958).
181. Eastham J. F., Miles G. B., Krauth C. A., J. Am. Chem. Soc., **81**, 3114 (1959).
182. Brutcher F. V., Jr., Evans G., J. Org. Chem., **23**, 618 (1958).
183. House H. O., Ro R. S., J. Am. Chem. Soc., **80**, 2428 (1958).
184. Zimmerman H. E., Singer L., Thyagarajan B. S., J. Am. Chem. Soc., **81**, 108 (1959).

## СЕЛЕКТИВНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ БЕЛКОВ

Е. О. ТОМПСОН

### ВВЕДЕНИЕ

За последние 15 лет наши представления в области химии белков существенно изменились. Так, если в 1944 г. последовательность сцепления аминокислот в белках была известна лишь для нескольких полипептидов, выделенных из продуктов частичного гидролиза белков [304], то в настоящее время представляется возможным изобразить последовательность аминокислотных остатков во многих крупных полипептидах, в том числе в инсулине [264], который по своей природе находится на границе между полипептидами и белками. В результате недавно проведенных исследований точно установлено различие между инсулинами, выделенными из животных различных видов [46, 143]. Более того, методы расщепления, оказавшиеся столь удачными применительно к инсулину, с исключительным успехом используются наряду с другими методами исследования для изучения ряда белков. Объектом детальных исследований явилась рибонуклеаза — белок, содержащий 124 аминокислотных остатка; химическое строение этого белка почти полностью установлено [9, 218]. Значительные успехи достигнуты в изучении строения лизоцима (мол. вес 14 700) [311, 313] и папаина (мол. вес 20 340) [296]. Следует отметить, что точные молекулярные веса бычьего инсулина [270] и рибонуклеазы [218], равные соответственно 5732 и 13 683, были установлены только на основании данных об их строении. Эти успехи в исследованиях структуры белковых соединений знаменуют собой важный этап развития биохимии.

В органической химии обычным методом определения строения сложных соединений является расщепление их на более простые составные части, которые могут быть выделены в чистом виде и идентифицированы. По строению осколков устанавливается структура исходного соединения, что подтверждается, если это возможно, синтезом.

Для определения строения белков разработан ряд методов, которые еще 20 лет тому назад были неизвестны, — хроматография, противоточное распределение и ионофорез в неподвижной среде. Благодаря указанным методам удалось получить белки в чистом виде и выделить их составные части — пептиды, аминокислоты и их производные. Эти методы характеризуются не только высокой эффективностью, но позволяют работать с количествами вещества порядка нескольких микрограмм. Следующим этапом явилась разработка химических методов идентификации аминокислот и пептидов, полученных расщеплением полипептида [266, 277, 320].

Возможности синтеза, появившиеся в результате установления последовательности аминокислотных остатков, были незамедлительно осуществлены на практике. После определения строения окситоцина [85] и вазопрессина [243] методом последовательного расщепления Дю Виньо с сотрудниками изящно подтвердили их строение прямым синтезом [20, 82, 84]. Описаны другие методы синтеза окситоцина [34, 35, 258, 330]. Синтезированы также другие природные полипептиды — грамицидин S [280] и гипертенсин [256, 279].

Биохимикам удалось создать еще более интересные соединения. Так, блестящим доказательством широких теоретических и практических возможностей, открытых достижениями химии пептидов, явился синтез первого гормона с заданной структурой — оксипрессина [172], в молекуле которого сочетаются структурные особенности окситоцина и вазопрессина и который обладает биологическими свойствами обоих указанных гормонов.

Применительно к белкам с более высоким молекулярным весом существующие методы не позволяют полностью установить последовательность аминокислотных остатков, но делаются попытки свести проблему к выяснению природы «активного центра» молекулы. Например, папаин, содержащий 178 аминокислотных остатков, удается подвергнуть ферментативному расщеплению и удалить  $\frac{2}{3}$  аминокислотных остатков при полном сохранении ферментной активности (в расчете на 1 моль) [148]. Установлено, что ферментная активность связана с сульфгидрильной группой, входящей в состав активного центра. Трипсин и химотрипсин приобретают ферментную активность при разрыве лишь одной пептидной связи в исходных неактивных молекулах [224, 225, 257].

В результате определения концевых групп большого количества белков установлено, что многие простые белковые соединения содержат цепи, в состав которых входит свыше 100 аминокислот. В этом отношении цепи молекулы инсулина,

содержащие 21 и 30 аминокислот, представляют исключение, хотя, как показал Мидом [214], химотрипсин состоит из трех цепей, две из которых содержат 13 и 50 аминокислотных остатков соответственно. В подобных коротких цепях некоторые аминокислоты встречаются лишь по одному разу, и строение исследуемого соединения удастся установить путем идентификации пептидов с короткой цепью, получаемых сравнительно неспецифическими методами расщепления, например частичным кислотным гидролизом.

В более длинных цепях аминокислотные остатки крайне редко встречаются по одному разу, обычно же в таких цепях имеется не меньше пяти одинаковых аминокислотных остатков. В этих случаях для изучения соединений с длинной цепью требуются более селективные методы гидролиза, и для установления последовательности аминокислот необходимо выделять полипептиды с более длинной цепью. Однако такие полипептиды с трудом поддаются фракционированию; для каждого выделенного полипептида должны быть определены количественный состав и последовательность сцепления аминокислот.

Эта проблема значительно упростилась бы, если бы нам были известны методы специфического разрыва ограниченного числа пептидных связей, например связей, в которых участвует какая-либо одна аминокислота или родственные ей аминокислоты. Для химика, работающего в области химии пептидов, селективное расщепление белковых молекул является заветной мечтой, которая в настоящее время еще далека от осуществления.

Идеальный реагент для селективного расщепления белков должен отвечать следующим требованиям: 1) вызывать расщепление в условиях, исключающих расщепление связей между другими аминокислотами, и по возможности не приводить к рацемизации; 2) расщепление должно протекать с хорошим выходом каждого из искомым аминокислотных остатков; 3) полученные в результате расщепления осколки должны быть пригодны к фракционированию и очистке.

Природные ферменты наиболее близки к идеальным реагентам специфического расщепления белков. Трипсин является наиболее специфичным; в отношении других протеиназ установлены отклонения от специфичности, которой следовало бы ожидать на основании изучения их взаимодействия с синтетическими субстратами. Однако известно, что трипсин расщепляет пептидные связи, в которых участвует карбоксильная группа лизина или аргинина, имеющих положительно заряженную боковую цепь. До сих пор не обнаружено

расщепления трипсином других типов связей, но в то же время установлено несколько случаев, когда трипсин не вызывает гидролитического расщепления связей, в которых участвуют указанные выше остатки с положительным зарядом.

Ферменты способны также катализировать образование связей, которые первоначально отсутствовали в изучаемой молекуле [131, 333]. В структурных исследованиях все большее применение находят протеолитические ферменты, однако при этом не было получено никаких доказательств образования новых связей в сколько-нибудь заметных количествах. Тем не менее по крайней мере для двух ферментов с различной специфичностью — трипсина и химотрипсина, которые вряд ли способны вызвать образование одной и той же связи, потребовалось доказать отсутствие образования новых связей.

Химики-органики до настоящего времени не достигли существенных успехов в разработке методов селективного расщепления белков, однако имеющиеся данные о последовательности сцепления аминокислот и стандартизация методов определения концевых групп при расщеплении пептидных связей создают основу для исследования новых методов. Доступность инсулина с точно установленным количественным составом [223] и других белков в сравнительно чистом виде должна послужить стимулом для дальнейшего изучения проблемы селективного расщепления.

К сожалению, химики, изучающие новые реакции пептидов, обычно пользуются только простыми модельными соединениями, в том числе ди- и трипептидами, которые имеются в продаже. Это отчасти объясняется тем, что при переходе к более сложным полипептидам или белкам затрудняется контроль за ходом реакции. Другая причина заключается в малой доступности этих более сложных соединений, которые удается выделить в сравнительно небольших количествах, в связи с чем их строение устанавливалось на очень небольших образцах. Таким образом, желательнее добиться такого положения, чтобы исследователь мог приобрести образцы полипептидов известного строения и высокой степени чистоты, как это в настоящее время делается с образцами инсулина через Комиссию по белкам Международного союза теоретической и прикладной химии.

В настоящем обзоре обобщены химические и ферментные методы селективного расщепления полипептидных цепей. Автор не ставил перед собой задачи дать ссылки на все работы по данной теме, считая более необходимым привести ссылки на обзорные и итоговые статьи.

## НОМЕНКЛАТУРА И ТИПЫ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ

Полипептидные цепи состоят из аминокислот, соединенных между собой пептидными связями, т. е. связями между  $\alpha$ -аминогруппами и  $\alpha$ -карбоксильными группами. Существуют открытые, циклические и разветвленные полипептидные цепи. Как правило, открытые полипептидные цепи имеют на одном конце свободную  $\alpha$ -аминогруппу, а на другом свободную  $\alpha$ -карбоксильную группу, которые могут быть обнаружены различными методами определения концевых групп [114, 277, 320]. В разветвленной полипептидной цепи одна из групп в зависимости от характера разветвления может отсутствовать. Большая часть белков представляет собой соединения с открытой цепью [265, 277].

Общепринятая номенклатура пептидов основана на предложениях Сэнджера и Таппи [271]. Остатки, имеющие свободную  $\alpha$ -аминогруппу, называются N-концевыми, а остатки со свободной  $\alpha$ -карбоксильной группой — C-концевыми группами. С целью упрощения изображения последовательности расположения аминокислот пользуются сокращенными названиями аминокислотных остатков, состоящими обычно из трех первых букв названия [41]. N-Концевые и C-концевые остатки отличаются от остатков внутри цепи, добавляя к сокращению соответственно H— и —OH.

Если порядок расположения аминокислот в пептиде известен, то при написании структурной формулы сокращения разделяются точками. Например, H. Гли. Ала. OH обозначает дипептид глицилаланин. Сокращение H. Гли. (Ала. Лей.) OH соответствует пептиду, в котором N-концевая группа представляет собой глицин (гликокол), а порядок расположения аланина и лейцина не известен [266]. Если нет оговорки, то все оптически активные аминокислоты относятся к L-ряду.

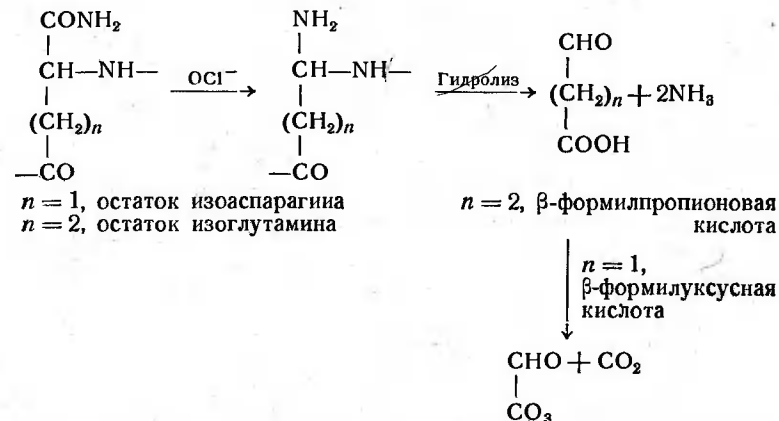
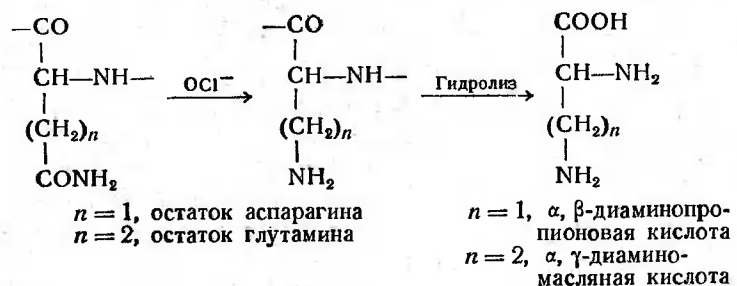
Следует иметь в виду, что в ряде случаев N- или C-концевые аминокислотные остатки не могут быть обнаружены потому, что существующие методы их определения недостаточно совершенны. Известны также случаи, когда в полипептиде с открытой цепью N-концевой, C-концевой остаток или оба остатка маскируются ковалентно связанной ацильной или амидной группой. Так, окситоцин [85, 326], вазопрессин [243] и  $\alpha$ -меланофоростимулирующий гормон [139] имеют C-концевые амидные группы. В вирусе табачной мозаики [38],  $\alpha$ -меланофоростимулирующем гормоне [139] и полимиксине B<sub>1</sub> [144] концевая аминокислотная группа маскируется заместителем.

Белки не так часто имеют циклическую структуру, как считалось несколько лет тому назад. Более тонкие методы

определения концевых групп позволили обнаружить новые концевые группы. Так, химотрипсиноген имеет N-концевой полуцистиновый остаток [29, 214], а овальбумин — C-концевой пролиновый остаток [230]. Бычий гормон роста содержит два N-концевых остатка и только один C-концевой остаток, что дает возможность предположить наличие разветвленной цепи, в то время как гормоны роста обезьяны и человека содержат лишь один N-концевой и один C-концевой остаток [197]. Коллаген [36, 126] и кератин [40, 317, 344] — единственные белковые соединения, в которых не удалось установить наличия концевых групп в стехиометрических количествах. В этой связи следует указать на существование циклических полипептидов, например грамицидина S [64], тироцидина A [232], тироцидина B [180] и фаллоидина [215, 342].

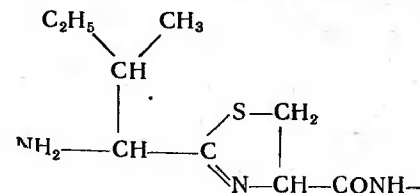
На протяжении многих лет обсуждался вопрос о том, как соединены между собой полипептидные цепи [53, 305]. Наиболее часто встречающейся ковалентной связью, соединяющей полипептидные цепи, является дисульфидный мостик цистина. В последнее время в мостиках между полипептидными цепями обнаружены также фосфатные группы [237]. Установлено наличие как дизфирных, так и пирофосфатных связей, причем по аналогии с дисульфидными мостиками фосфатный мостик может связывать две различные полипептидные цепи (межцепочечный мостик) или соединять два остатка в одной и той же цепи, давая цикл (внутрицепочечный мостик).

Возможны и другие типы связей, приводящие к образованию полипептидов трехмерной структуры, но их существование не получило еще экспериментального подтверждения. Так, имеются основанные на реакции Гофмана данные [170, 183] о наличии связей между полипептидными цепями инсулина, глиадина и химотрипсина за счет аминогрупп и ω-карбоксильных групп изоглутаминового или изоаспарагинового остатка. В случае инсулина существование подобных связей



не было подтверждено [269]. Однако при реакции Гофмана с полипептидом из *B. subtilis* были получены кристаллические производные β-формилпропионовой кислоты [48], что согласуется с наличием связей полиглутаминовой кислоты в γ-положении, и незначительные количества α, γ-диаминомасляной кислоты. Поскольку синтетический поли-*l*-глутамин легко дает последнее соединение [47], был сделан вывод, что природный поли-*d*-пептид, вероятно, содержит лишь γ-глутаминовые связи; это подтверждается проведенной в последнее время работой [59].

Наличие в полипептидах необычных типов связей свидетельствует о существовании биологического механизма их образования, а также о том, что они могут присутствовать в белках. Трудности исследования белков делают маловероятным обнаружение одиночного аминокислотного остатка, например ε-аминогруппы лизина, участвующего в образовании необычного типа связи. Однако для низкомолекулярных полипептидов, например бацитрацина A и полимиксина B, имеются данные, свидетельствующие о наличии связей необычного типа. Так, в бацитрацине A ε-аминогруппа лизина и β-карбоксильная группа аспарагиновой кислоты участвуют в образовании пептидной связи, приводящей к появлению



в молекуле цикла [145, 205]. Имеются также данные [206, 337] о пониженной реакционной способности  $\alpha$ -аминогруппы изолейцинового остатка и —SH-группы в соседних остатках, что, по-видимому, объясняется образованием тиазолинового цикла (I). В полимиксине В<sub>1</sub> цепь разветвляется за счет аминокислотной группы  $\alpha$ ,  $\gamma$ -диаминамасляной кислоты [144].

### РАЗЪЕДИНЕНИЕ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ

Разрыв мостиков между полипептидными цепями, образующими белок, по-видимому, является наиболее селективным методом расщепления и необходимым предварительным этапом разделения полипептидных цепей.

#### Окисление дисульфидных связей

Связи —S—S— легко окисляются до групп —SO<sub>3</sub>H под действием многих окислителей, но побочные реакции в меньшей степени протекают при использовании надкислот, например надмуравьиной и надуксусной кислот.

Надмуравьиная кислота, легко образующаяся при взаимодействии муравьиной кислоты и перекиси водорода [322], была использована Сэнджером [263] для разъединения полипептидных цепей инсулина. Все аминокислотные остатки глицильной цепи окисленного инсулина были выделены в стехиометрических количествах [149] в результате обработки лейцинаминопептидазой, что свидетельствует об *l*-конфигурации и отсутствии рацемизации при окислении. Надмуравьиная кислота в последнее время использовалась при изучении многих полипептидов и белков, причем ни в одном случае не наблюдалось разрыва пептидной связи. Помимо цистина и цистеина изменения под действием надмуравьиной кислоты претерпевают только метионин, превращающийся в сульфон [150] с выходом 90%, и триптофан, который поглощает три атома кислорода [322]. Белки, содержащие триптофан (например лизоцим), при окислении надмуравьиной кислотой темнеют, но ни в лизоциме [319], ни в папаине [179] пептидные связи не разрываются. При окислении в определенных условиях может происходить потеря тирозина [150], а в присутствии хлорид-ионов тирозин частично превращается в 3-хлортирозин и реже в 3,5-дихлортирозин [315]. При соблюдении особых мер предосторожности, не допускающих создания высоких концентраций перекиси водорода и хлорид-ионов, удается избежать образования хлорпроизводных тирозина [222, 315].

При использовании надмуравьиной кислоты в качестве окислителя выход [157, 179, 185, 316] цистеиновой кислоты из цистеина, цистина и белков с известным содержанием цистина не количественный ( $90 \pm 2\%$ ) [276], причем данные о побочных продуктах реакции окисления отсутствуют. В инсулине для разъединения полипептидных цепей необходимо окислить два дисульфидных мостика между цистеиновыми остатками различных цепей, т. е. максимальный выход составит  $0,9 \times 0,9$ , или 81% разъединенных цепей с сульфогруппами. При учете окисления внутрицепочечного дисульфидного мостика максимальный выход разъединенных и полностью окисленных цепей будет еще ниже. В этой связи необходимо указать, что данные о почти количественном выходе разъединенных цепей инсулина [240] нельзя считать надежными [316].

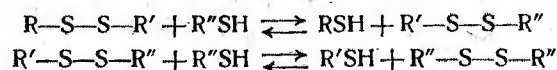
В промышленности для обработки шерсти [5] вместо надмуравьиной кислоты предпочитают применять надуксусную кислоту, так как она устойчива к действию воды и не растворяет шерсть. Надмуравьиная кислота разлагается водой и растворяет значительное, но не постоянное количество шерсти [33]. По специфичности надуксусная кислота не отличается от надмуравьиной; но точная количественная характеристика процесса окисления не установлена.

При изучении строения белков предварительное окисление исследуемого соединения не только высвобождает полипептидные цепи, но и разрушает внутрицепочечные циклы, делая тем самым полипептидную цепь более восприимчивой к ферментативному гидролизу. Например, при действии трипсина на нативную рибонуклеазу фрагментация исходного белка составляет всего 10% фрагментации предварительно окисленной рибонуклеазы трипсином [150], вызывающим разрыв большинства связей, на которые он действует, на 85—100%.

По другому методу цистиновые межцепочечные мостики окисляются бромом или бромной водой, что также приводит к образованию сульфогрупп. В случае цистина выход цистеиновой кислоты количественный. Однако при попытках окислить цистин инсулина и папаина бромом без предварительного частичного гидролиза продукты окисления были получены с невысокими выходами [316]. Для повышения степени завершенности окисления белки предварительно можно подвергать денатурации или восстановлению. Из окситоцина — одного из низших полипептидов, при окислении бромной водой образуется цистеиновая кислота с хорошим выходом; одновременно наблюдается специфическое расщепление тирозилизолейциновой связи (см. ниже раздел «Бромная вода»).

### Восстановление дисульфидных связей

Восстановление дисульфидных связей является более специфической реакцией, чем окисление, в том отношении, что реагенты не затрагивают триптофана и метионина. В качестве восстановителей обычно используются такие простые тиоловые соединения, как тиогликолевая кислота, меркапто-



этанол и цистеин. Равновесные реакции можно сдвигать в требуемом направлении, применяя избыток восстановителя.

В отличие от окисления надкислотами реакционная способность цистиновых связей [109, 201, 238] по отношению к различным восстановителям неодинакова, и полное восстановление, как правило, достигается лишь в определенных условиях. Благодаря легкости окисления —SH-групп, особенно в щелочной среде, восстановленный белок обычно стабилизируют реакцией с иодуксусной кислотой, иодацетамидом или другими реагентами, блокирующими тиоловые группы:

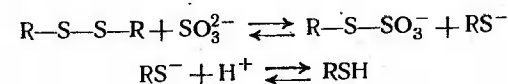


Для полного восстановления обычно необходимо использовать тиол и реагент, вызывающий разрыв водородных связей, а следовательно, и разделение пептидных цепей. Так, инсулин полностью восстанавливается только тиогликолятом в присутствии 8 M раствора мочевины [202], а электрофорез на бумаге в 8 M растворе мочевины позволяет разделить две полипептидные цепи. В отсутствие мочевины цистин восстанавливается не более чем на  $\frac{2}{3}$ . Степень восстановления дисульфидных связей рибонуклеазы [282] также определяется концентрацией мочевины. Тиогликолят при pH 7 в отсутствие поверхностно-активного вещества [209] или гуанидина [171] восстанавливает только одну цистиновую связь из 17 связей, имеющих в альбуминах человека и быка (мол. вес 65 000). В 0,2 M растворе натриевой соли децилсульфата при pH 7 в течение 1 час при комнатной температуре восстанавливаются все цистиновые связи.

Желатинизация белков в присутствии мочевины объясняется [158] взаимным превращением тиоловых и дисульфидных групп соседних белковых молекул. Путем разрыва водородных связей и выпрямления цепей белковых молекул мочевины создает условия для разрыва внутривещных цистино-

вых мостиков за счет действия небольшого количества —SH-групп и возникновения новых межцепочечных цистиновых мостиков, так что образуется более развитая трехмерная структура. Аналогичная реакция обуславливает взаимное превращение в пептидах, содержащих цистин, при гидролизе инсулина [260] в щелочной и кислой средах. При этом удалось выделить большее количество подобных пептидов, чем этого можно было ожидать, исходя из данной структуры белковой молекулы. Очевидно, что реакция протекает по различным механизмам, а перегруппировка блокируется ингибиторами и связывающими —SH-группы реагентами в щелочной среде и тиолами в кислой среде.

Для восстановления цистина в белках можно использовать большое количество кислых и щелочных восстановителей, но обычно предпочтение отдается тиолам, которые восстанавливают в мягких условиях и не дают побочных реакций. Широко применяются также сульфит и бисульфит, которые с цистином дают эквимолярные количества цистеина и соли цистеин-S-сульфокислоты [61, 208]. Сесил и Макфи [52, 212], изучая кинетику реакции сульфита с простыми дисульфидами, показали, что при pH > 9 протекает бимолекулярная реакция:



При pH < 9 порядок реакции более сложен. Установлено, что реакционноспособным компонентом является  $SO_3^{2-}$ , а не  $HSO_3^-$ , и что на скорость реакции заметное влияние оказывают электрохимические факторы. Так, наличие отрицательно заряженных групп —COO<sup>-</sup> рядом с дисульфидными связями связывается со снижением скорости реакции, а положительно заряженных групп — с повышением скорости реакции.

Реакция  $SO_3^{2-}$  с инсулином может служить примером зависимости реакции от условий [51]. Так, при pH 2,8—5,5 реакция протекает медленно и происходит разрыв только одной дисульфидной связи; при pH 6,2—7,2 реакция протекает значительно быстрее и разрываются две дисульфидные связи, а при pH > 7,2 благодаря ионизации тиоловых групп реакция становится обратимой; при pH 9 происходит разрыв только 0,4 эквивалента дисульфидных связей. Реакция восстановления может быть доведена до конца при pH 6,5—7,0 в 8 M растворе мочевины и 3 M растворе хлористого гуанидиния, а при pH 7,0—9,0 — в присутствии гидроксида фенола (II).



цистина [161], тогда как в авидине, который имеет три N-концевых аланиновых остатка [115], содержится только один остаток цистина [323]. Очевидно, указанные белки должны обладать разветвленной структурой или содержать другие типы межцепочечных мостиков.

В настоящее время установлено, что многие нативные белки устойчивы к действию различных реагентов, что можно объяснить только мощным взаимодействием различных групп в одной и той же пептидной цепи или взаимодействием полипептидных цепей разных молекул. Влияние водородной связи на повышение стабильности может быть значительным [187], и для разделения двух неполярных боковых цепей в водном растворе требуется больше энергии, чем это следует из расчета вандерваальсовых сил. Это можно отнести за счет энергии, необходимой для разделения молекул воды, удерживаемых вместе водородными связями, которые разрываются во время установления равновесия между неполярными группами и водой [174, 175]. Взаимодействия между небольшими молекулами и белками [182] и между белковыми молекулами [335] рассмотрены в недавно опубликованном обзоре и могут быть проиллюстрированы на примере поведения инсулина в растворе.

Молекулярный вес молекулы инсулина равен 5732 [261, 270], но мономер инсулина удается получить в растворе только в особых условиях, например в водном растворе хлоргидрата гуанидина [184], в органических растворителях [134, 251] и при низких концентрациях инсулина в растворах с малой ионной силой, когда белок имеет высокий суммарный заряд [116, 135]. По мере увеличения ионной силы раствора и уменьшения суммарного заряда постепенно происходит ассоциация мономера, приводящая в конечном итоге к образованию нерастворимого изоэлектрического осадка (рН 5,3—6,1). Кроме того, при нагревании инсулина в кислом растворе образуется осадок, состоящий из ассоциации инсулиновых фибрилл, которые появляются также в 6 M растворе мочевины [335]. По-видимому, взаимодействие неполярных остатков — основной фактор, обуславливающий стабильность фибрилл, из которых, однако, удается регенерировать кристаллический инсулин путем обработки щелочью [334].

Гемоглобин лошади, не содержащий цистина, представляет особый интерес, так как методом измерения поверхностного натяжения удалось показать [129], что его молекулярный вес равен 12 000. Гидродинамические методы определения дают молекулярный вес около 68 000, который при работе с растворами мочевины снижается примерно вдвое [345]. Если

ассоциация обусловлена вторичными валентными силами, то следует ожидать, что лишь такие сильно действующие реагенты [307], как мочевины, фенолы, гуанидиниевые соединения, поверхностно-активные вещества и органические растворители типа диметилформамида, могут вызвать диссоциацию, для чего могут потребоваться также очень низкие или высокие значения рН среды. Данные по указанной проблеме являются недостаточными.

### Методы разделения

После разъединения полипептидных цепей белка удается выделить отдельные цепи в чистом виде, что сложнее сделать в случае длинных полипептидных цепей [306], чем коротких цепей, для выделения которых в чистом виде можно применять различные методы, например хроматографию на бумаге [320] и на колонке [219, 277], противоточное распределение [331] и ионофорез [10, 266]. В окисленном инсулине, в котором обе цепи сильно различаются по кислотности из-за неодинакового аминокислотного состава, разделение цепей удается осуществить фракционированием солей [263], ионофорезом [143, 263], распределительным хроматографированием [6] или противоточным распределением [190, 240]. Окисленный химотрипсин, содержащий три пептидные цепи, дает три фракции с характерными свойствами, позволяющими разделять их комбинацией метода осаждения при рН 6 и ионообменного хроматографирования растворимого вещества.

### РЕАГЕНТЫ, РАСЩЕПЛЯЮЩИЕ СВЯЗИ В ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ

Реагенты, подобные концентрированным кислотам, которые неизбирательно атакуют все пептидные связи, имеют лишь ограниченное значение для расщепления полипептидов с длинной цепью, так как состав гидролизата по мере удлинения цепи значительно усложняется. Общие вопросы гидролиза полипептидов подробно рассмотрены в обзоре Сэнджера [266]. Следует отметить, что до начала работы по разделению полученной в результате гидролиза смеси пептидов и аминокислот необходимо, чтобы продолжительность гидролиза исследуемого белка или полипептида была оптимальной.

### Ферменты

При использовании ферментов оптимальная продолжительность гидролиза определяется чистотой ферментного препарата и относительной скоростью расщепления различных



связей. Скорость расщепления тех или иных связей другими протеиназами, присутствующими в препарате в виде примесей, из-за их малой концентрации, как правило, значительно ниже, чем скорость расщепления связей, по отношению к которым основной компонент ферментного препарата обладает специфичностью. Прекращая инкубирование в тот момент, когда скорость увеличения количества аминокрупп становится постоянной, удается свести к минимуму неспецифическое расщепление связей. Следует избегать загрязнения реакционной смеси бактериями, особенно при длительном инкубировании; это достигается добавлением консервирующих средств, например мертиолата (1 : 10 000 частей). Обычные методы контроля за протеолизом подробно описаны [70]; дополнительно можно указать на применение рН-стата [164] и метод анализа концевых групп [114], который позволяет следить за расщеплением индивидуальных связей, в то время как другие методы дают лишь общее число расщепленных связей.

В настоящее время известны только две эндопептидазы, которые специфичны в такой степени, что, зная аминокислотный состав субстрата, можно предсказать вероятное число расщепляемых связей. Оба эти фермента — трипсин и химотрипсин — имеются в продаже в довольно чистом виде, но, поскольку они выделяются из экстрактов поджелудочной железы, в препарате одного фермента возможно присутствие небольших количеств другого. Химотрипсин ингибируется индометрином или  $\beta$ -фенилпропионатом и, кроме того, легче инактивируется кислотами [249] и мочевиной ([137]; см. также [227]), поэтому до инкубирования трипсин рекомендуется предварительно обрабатывать одним из указанных веществ. Трипсин специфически ингибируется рядом низкомолекулярных белков; этому вопросу посвящен специальный обзор [128]. Только в случае высокой специфичности примеси могут возникнуть сомнения относительно причины неожиданного расщепления связей.

Ферментативный гидролиз нативных белков, как правило, протекает менее полно, чем гидролиз денатурированных белков и белков с разделенными цепями в аналогичных условиях [128]. Во многих случаях в результате такого более специфического расщепления получают более крупные обломки исходной молекулы. Ранее отмечалось, что после окисления рибонуклеаза в большей степени подвержена ферментативному гидролизу.

Ферменты устойчивы при низких температурах, и ферментативный гидролиз часто проводят при 25°. Однако, как и в случае большинства химических реакций, при повышении

температуры резко возрастает скорость реакции. Поэтому для ускорения гидролиза связей, медленно расщепляемых ферментом, температуру инкубирования часто повышают до 37—40°. Другим способом увеличения скорости протеолиза является повышение отношения фермент/субстрат.

В данном разделе специфичность протеолитических ферментов рассматривается применительно к селективному расщеплению полипептидов и белков с известным порядком расположения аминокислот. Следует, однако, иметь в виду, что порядок расположения аминокислотных остатков в цепи не определяет полностью пространственные взаимодействия. При свертывании цепи и появлении, например, структуры  $\alpha$ -спирали боковые цепи последовательно расположенных аминокислотных остатков выступают из спирали через определенные промежутки и повернуты друг к другу на угол, равный примерно 100° по отношению к оси спирали. Свобода вращения боковых цепей обуславливает значительное разнообразие занимаемых ими положений: они могут быть удалены от другой боковой цепи или пептидной связи, расположенных на расстоянии нескольких аминокислотных остатков в главной цепи, на такое же расстояние, как и от своего аминокислотного остатка или пептидной связи. Кроме того, возможно взаимодействие между боковыми цепями и пептидными связями, расположенными рядом геометрически, но принадлежащими к значительно удаленным друг от друга в цепи аминокислотным остаткам или даже к другой полипептидной цепи молекул. Таким образом, знание пространственной конфигурации может оказаться столь же важным при решении рассматриваемого вопроса, как и знание последовательности расположения аминокислот.

Важно также знать, что исследуемое вещество содержит остатки аспарагиновой или глутаминовой кислоты, а не аспарагина или глутамина.

### Трипсин

Свойства трипсина подробно рассмотрены в ряде работ [128, 228, 294], что позволяет ограничиться кратким изложением основных данных.

Активный фермент (молекулярный вес 23 000—24 000) [128] образуется из неактивного трипсиногена при действии на него трипсина [228] или энтерокиназы [346], приводящих к разрыву связи — Лиз. Илей — и отщеплению пептида состава Н.Вал. (Асп)<sub>4</sub>.Лиз.ОН [69, 76] от N-концевого участка полипептидной цепи. Таким образом, N-концевыми группами трипсиногена и трипсина являются соответственно валин и изолейцин



к концам цепи связям с образованием дилизина и трилизина, но концевые пептидные связи во всех случаях являются относительно прочными, поэтому образуются лишь небольшие количества лизина. В последнее время Уэйли и Уотсон [333] отказались от ранее высказанной ими точки зрения, согласно

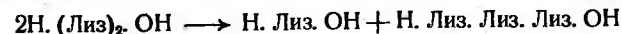
Таблица 1

## Действие трипсина на различные белки

Пептид или белок	Легко расщепляемые связи	Частично расщепляемые связи	Устойчивые связи остатков лизина и аргинина
Окисленный инсулин, цепь Б	Арг. Гли <sub>22</sub> Лиз. Ала <sub>23</sub> Лиз. Ала <sub>29</sub> Лиз. Ала <sub>30</sub>		
Глюкагон	Арг. Арг <sub>17</sub> Лиз. Тир <sub>12</sub> NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Арг. Ала <sub>18</sub> Ала <sub>19</sub>	
Вазопрессин	Арг. Гли <sup>1)</sup> <sub>8</sub> Лиз. Гли. <sup>2)</sup> <sub>9</sub>		
Окисленная рибонуклеаза	Арг. Сер <sub>10</sub> Лиз. Фе <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	Арг. ЦиSO <sub>3</sub> N <sub>39</sub> Ци <sub>40</sub>	Н. Лиз. Глу <sub>1</sub> Глу <sub>2</sub> Лиз. Про <sub>41</sub> Про <sub>42</sub>
	Арг. Асп <sub>33</sub> Лиз. Сер <sub>31</sub> Арг. Глу <sub>85</sub> Лиз. Асп <sub>37</sub> Лиз. Асп (NH <sub>2</sub> ) <sub>61</sub> Лиз. Асп (NH <sub>2</sub> ) <sub>62</sub> , а также 66 67 Лиз. Тир <sub>91</sub> Лиз. Тир <sub>92</sub> Лиз. Тре <sub>98</sub> Лиз. Тре <sub>99</sub> Лиз. Гис <sub>104</sub> Лиз. Гис <sub>105</sub>		
Кортикотропин	Арг. Три <sub>8</sub> Лиз. Лиз <sub>15</sub> Лиз. Вал <sub>21</sub> Лиз. Вал <sub>22</sub>	Арг. Арг <sub>17</sub> Арг <sub>18</sub> Лиз. Арг <sub>16</sub> Лиз. Арг <sub>17</sub>	Арг. Про <sup>3)</sup> <sub>18</sub> Про <sub>19</sub> Лиз. Про <sub>11</sub> Про <sub>12</sub> Лиз. Про <sub>11</sub> Про <sub>12</sub>
α-МСГ	Арг. Три <sub>8</sub> Лиз. Лиз <sub>15</sub>		Лиз. Про <sub>11</sub> Про <sub>12</sub>
β-МСГ	Арг. Три <sub>11</sub> Лиз. Мет <sub>6</sub> Лиз. Мет <sub>7</sub>		Лиз. Асп. ОН <sub>17</sub> Асп. ОН <sub>18</sub>
Гипертенсин	Арг. Вал <sub>2</sub> Лиз. Вал <sub>3</sub>		

1) Бык.  
2) Свиньи.  
3) См. текст.

которой дилизин вполне устойчив к действию трипсина. При более высоких концентрациях фермента реакция происходит, но лизин и трилизин образуются по механизму транспептидирования (ср. [193]):



Установлено [217], что салмин, молекула которого содержит периодически повторяющиеся аргиниларгинильные группы, при гидролизе трипсином также образует свободный аргинин. Это может происходить при разрыве аргинильных связей на N-концевых участках или аргиниларгининовых связей на C-концевых участках, которые появляются в результате гидролиза под действием трипсина. Аналогично этому при гидролизе лизоцима под действием трипсина [310] образуются свободные аргинин (0,4 моль/моль) и лизин (0,9 моль/моль), хотя в гидролизате окисленного лизоцима аргинин не был найден [311]. Свободный лизин может образоваться из N-концевого лизильного остатка; по имеющимся данным, молекула лизоцима содержит аргиниларгинильные [313] и лизиларгинильные группы [311].

В табл. 1 и на рис. 1—9 показано, какие связи расщепляются трипсином в полипептидах и белках, для которых известен порядок расположения аминокислот. Из табл. 1 видно, что, как правило, трипсин действует на различные белковые цепи так, как этого можно ожидать на основании изучения гидролиза синтетических субстратов под действием трипсина. Ниже будут рассмотрены только случаи, отклоняющиеся от общих правил.

**Окисленный инсулин.** Трипсин не действует на фракцию А [267] окисленного инсулина (рис. 1); его действие на фракцию Б [272] показано на рис. 2. Имеются данные о разрыве связи между остатками в положениях 16 и 22. При этом остатки аргинина и лизина не затрагиваются [102], но не исключена возможность загрязнения трипсина какой-либо другой протеазой. В присутствии незначительной примеси химотрипсина может произойти разрыв тирозиллейцильной связи. На неокисленный инсулин трипсин действует довольно медленно [49]. При низких отношениях фермент/субстрат [140] C-концевой аланин освобождается быстрее, чем гептапептид. По-видимому, при целостности дисульфидных мостиков аргинил-глицильная связь более устойчива к действию фермента.

**Глюкагон.** Глюкагон (рис. 3) содержит два находящихся рядом остатка аргинина — Арг. Арг. Ала [43]. Аргиниларгинильная связь под действием трипсина в течение 2 час



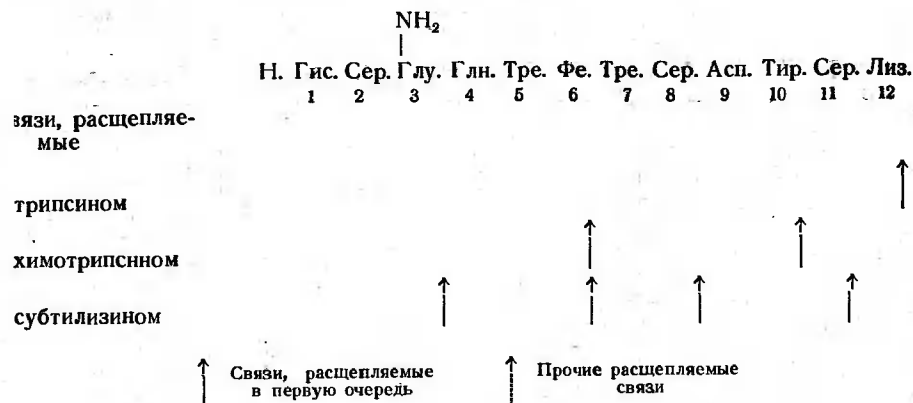
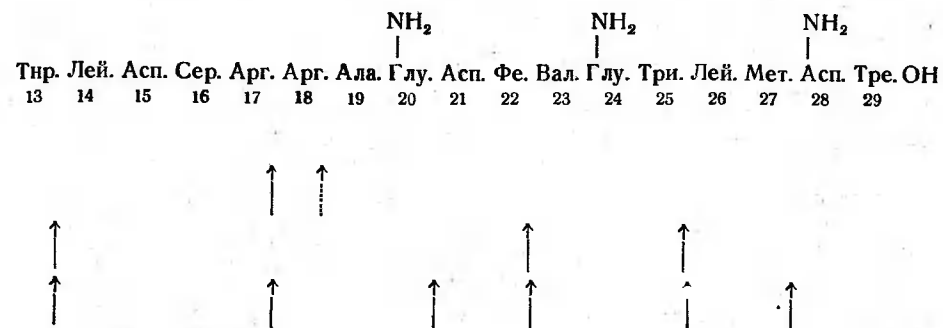


Рис. 3. Порядок расположения аминокислот в глюкагоне и связи

расщепляется в большей степени (на 70%), чем аргинилаланильная связь (на 20%) [44]. Если бы аргиниларгинильная связь разрывалась раньше аргинилаланильной связи, то следовало бы ожидать подавления гидролиза аргинилаланильной связи вследствие образования свободной  $\alpha$ -аминогруппы. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о медленном разрыве этой связи; 80% свободного аргинина образуется через 50 час при 25° и рН 7,8.

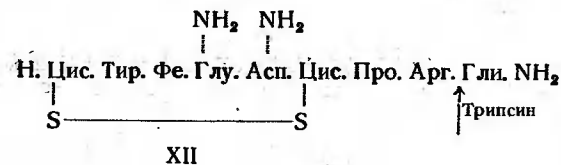
Кроме того, разрываются и другие связи, в том числе связи ароматических аминокислот. Разрыв этих связей затрудняет фракционирование гидролизата, и в настоящее время не установлено, обусловлен ли гидролиз ароматических аминокислотных остатков специфической активностью трипсина или наличием примеси другой протеазы, например химотрипсина. В этой связи представляет интерес сообщение [210] о химотриптической активности, свойственной трипсину. Эти данные подтверждаются близостью химического состава и последовательностью расположения аминокислот в пептидах, выделенных из прилегающих к активным центрам трипсина и химотрипсина участков и содержащих диизопропилфосфатный остаток ингибитора — диизопропилфторфосфата [225]. Возможность загрязнения ферментного препарата химотрипсином не была исключена, но все связи, на которые действует химотрипсин, не расщеплялись, а введение в реакцию смесь  $\beta$ -фенилпропионата — ингибитора химотрипсина — не предотвращало разрыва связей в положениях 6—7 и 25—26, о которых идет речь. К сожалению, из опубликованного сообщения не ясно, проводилось ли термостатирование фермента



в нем, гидролизуемые протеолитическими ферментами.

в присутствии ингибитора до введения субстрата. Если этого не было сделано, то нельзя считать, что химотрипсин удалось полностью инактивировать.

**Вазопрессин.** Вазопрессин содержит одну аминокислоту основного характера, которая в вазопрессине быка (XII) представляет собой аргинин, а в гормоне свиньи — лизин. Трипсин в обоих случаях вызывает выделение глициламида [83]. Некоторый интерес представляет тот факт, что в вазо-



прессине, как и в инсулине, перед основной группой в цепи находится пролильный остаток, который не ингибирует фермент, в то время как разрыв лизилпролильной или аргинилпролильной связи подавляется (см. табл. 1). В кортикотропине, рассмотренном ниже, лизилпролильная и аргинилпролильная связи оказались устойчивыми.

**Окисленная рибонуклеаза.** Молекула рибонуклеазы содержит десять остатков лизина и четыре остатка аргинина [153]. При количественном разрыве всех связей, в которых участвуют карбоксильные группы указанных аминокислот, под действием трипсина следует ожидать образования пятнадцати

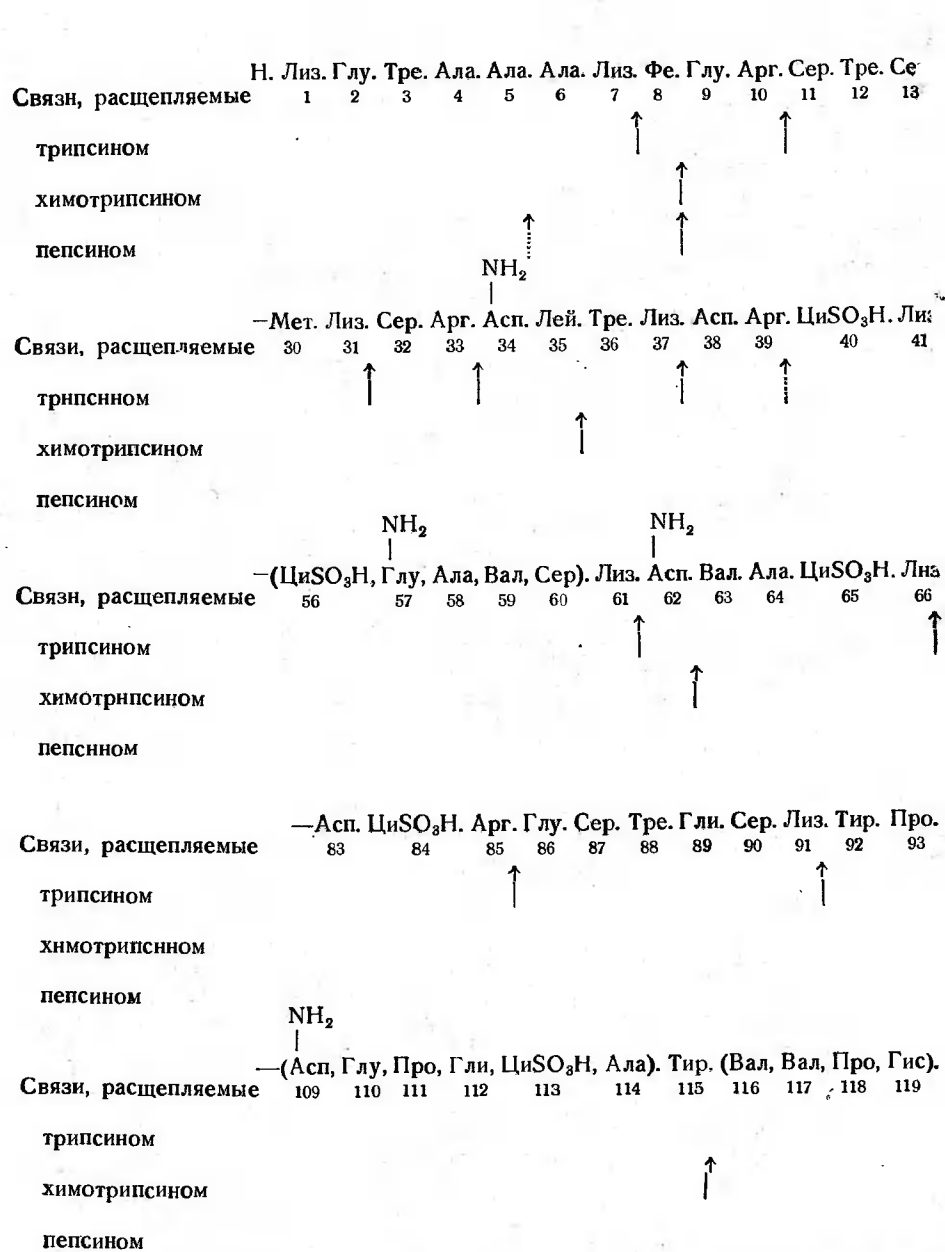
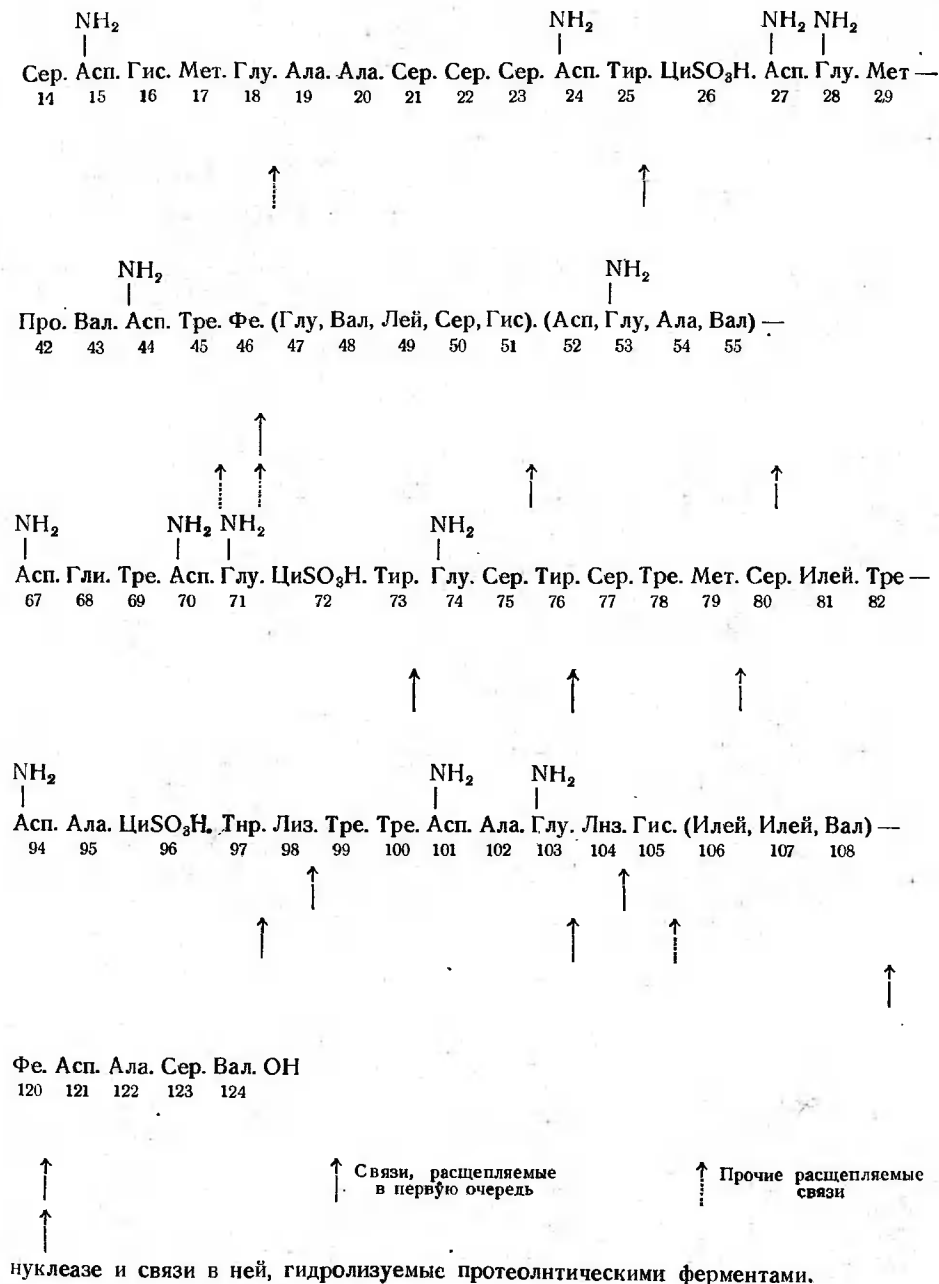


Рис. 4. Частичный порядок расположения аминокислот в окисленной рибо



фрагментов исходной цепи. Однако в полипептидной цепи рибонуклеазы не происходит ни отщепления N-концевого остатка лизина [11], ни разрыва лизилпролильной связи —Лиз.Про— (рис. 4). Методом ионообменной хроматографии было выделено только тринадцать пептидов (рис. 5) с выходами 50—100% [152]. Эта работа Хёрза, Мура и Стейна может служить образцом для будущих исследований других

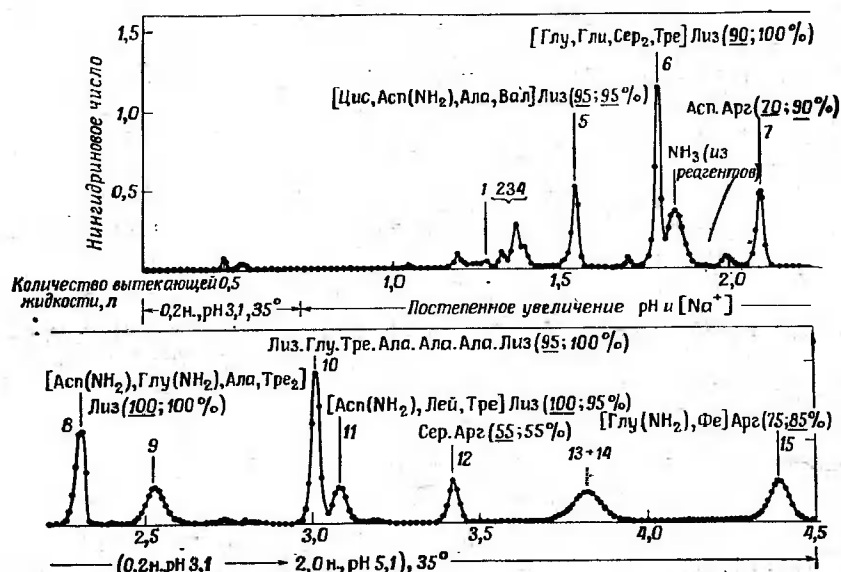


Рис. 5. Пептиды гидролизата, полученного в результате гидролиза 200 мг окисленной рибонуклеазы под действием трипсина в течение 20 час [152].

Хроматографирование гидролизата проводилось на колонке с сульфированным полистиролом (смола дауэкс 50-X2, 150 x 2 см). Промывная жидкость собиралась порциями по 10 мл. Для анализа нингидриным способом отбирались аликвотные части (0,5 мл). Цифры в скобках указывают выход после гидролиза в течение 3 и 20 час.

белков с длинными полипептидными цепями. Авторы тщательно определили оптимальное время гидролиза и установили, что оно оказывает заметное влияние на выход трех пептидов, два из которых являются продуктами распада третьего пептида (остатки 38—61), содержащего трудно гидролизующуюся связь —Арг.ЦиSO<sub>3</sub>H—. Выход другого пептида (остатки 67—85) резко уменьшается со временем (с 50% через 3 час до 15% через 20 час), но характер расщепления этого пептида не удалось установить, так как в реакционной смеси не было обнаружено продуктов расщепления.

Тринадцать основных пептидов, выделенных при гидролизе рибонуклеазы, содержат все аминокислотные остатки, входящие в состав этого фермента; исследование осколков позволило точно определить количество остатков двух аминокислот [152]. Порядок соединения пептидов между собой в исходном белке был установлен по результатам исследования пептидов, полученных из рибонуклеазы под действием химотрипсина [154].

Другой метод специфического гидролиза окисленной рибонуклеазы предложен Редфилдом и Анфинзеном [249]. Он заключается в защите ε-аминогрупп лизина динитрофенильными группами, что препятствует разрыву связей, в которых участвуют эти остатки лизина, под действием трипсина. Поскольку на 1 моль рибонуклеазы приходится только 4 моля аргинина, в этих условиях можно было ожидать образования всего пяти фрагментов. Это подтверждается результатами анализа. Разрываются только те связи, в которых участвуют остатки аргинина (рис. 4). Связь —Арг.ЦиSO<sub>3</sub>H— разрывалась значительнее медленнее, чем остальные связи. Из пяти крупных пептидных фрагментов тот фрагмент, который не содержит аргинина, очевидно, образуется из C-концевого участка окисленной рибонуклеазы, а пептид, полученный при отщеплении N-концевого участка исходной цепи, идентифицируется по его N-концевому остатку. Относительный порядок расположения трех остальных фрагментов может быть установлен путем выделения и идентификации содержащих аргинин пептидов из кислотных и ферментных гидролизатов. Эти пептиды легко обнаружить по даваемым ими специфическим цветным реакциям [320].

Определенная таким образом частичная структура рибонуклеазы совпадает со структурой, предложенной Хёрзом и сотр. [154].

Последовательность расположения аминокислот, приведенная на рис. 4, установлена на основании данных обеих групп исследователей [9, 10, 151, 154, 155].

**Кортикотропин.** Последовательность расположения аминокислот в аденокортикотропном гормоне (кортикотропине) свиньи была установлена двумя группами исследователей. Они работали с исходными веществами, которые отличались только по количеству амидных групп, поскольку во время выделения гормона возможно дезамидирование. Кортикотропин свиньи легко теряет амидные группы [79]; так, при pH 9 и 25° за 18—22 час происходит дезамидирование единственного глутаминового остатка (в положении 30 на рис. 6), а за

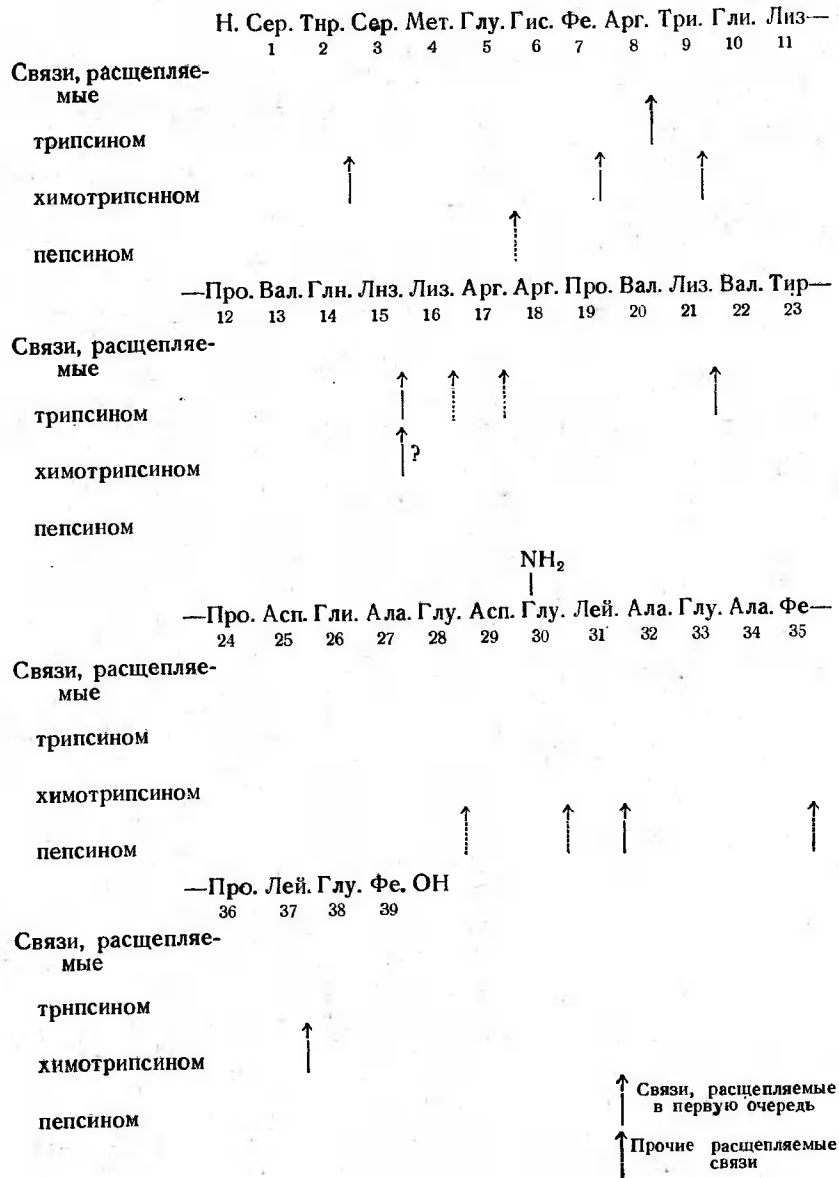


Рис. 6. Порядок расположения аминокислот в кортикотропине свиньи и связи в нем, гидролизуемые протеолитическими ферментами.

2—3 суток дезамидирование происходит до конца, причем гормон не теряет активности [283]. Подобное дезамидирование, по-видимому, происходило при выделении Уайтом и сотр. [338] кортикотропина А. Последовательность аминокислот в кортикотропине свиньи показана на рис. 6. Единственным участком цепи, в отношении которого имеются расхождения по вопросу последовательности расположения аминокислотных остатков, является участок 25—28. Эти расхождения, возможно, вызваны техническими трудностями при расщеплении по Эдману (см. стр. 237), которое широко использовалось для изучения строения кортикотропина [284]. В одной из предложенных структур кортикотропина [341] последовательность расположения остатков 10—14 и 19—20 не указана. По-видимому, гормональная активность кортикотропина обусловлена той частью цепи, которая ограничена аминокислотными остатками в положениях 1—24 [23, 340], поскольку частичный гидролиз кортикотропина под действием пепсина приводит к отщеплению одиннадцати остатков от С-концевого участка цепи, а при гидролизе разбавленной кислотой этого гидролизата отщепляется еще несколько остатков без потери активности.

Расщепление трипсином быстро инактивирует молекулу; необычная группировка из четырех остатков основного характера —Лиз.Лиз.Арг.Арг.— приводит к появлению большого числа продуктов распада за счет разрыва связей на этом участке. Связи —Лиз.Про— и —Арг.Про— оказались устойчивыми к действию трипсина. Выходы пептидных осколков, выделенных методом противоточного распределения, свидетельствуют о том, что связи —Арг.Три—, —Лиз.Лиз— и —Лиз.Вал— разрываются не менее чем на 90% [284]. Частичный разрыв связей —Лиз.Арг— и —Арг.Арг— происходит не более чем на 20%, при этом образуется еще четыре пептидных осколка с выходом 10—20%. При быстром расщеплении связи —Лиз.Лиз— рядом со связью —Лиз.Арг— появляется свободная аминогруппа, стабилизирующая эту связь по отношению к трипсину. Аналогично этому молекулы, расщепление которых протекает сначала по связи —Лиз.Арг—, в дальнейшем лишь с трудом претерпевают расщепление по связи —Арг.Арг—.

Таким образом, за счет расщепления молекулы кортикотропина на указанном участке удалось выделить следующие

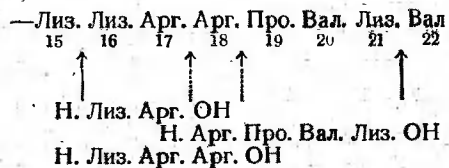


пептиды с выходом 93 вес. % (ср. с рис. 6):

90%	Н. Три. Гли. Лиз. Про. Вал. Гли. Лиз. ОН
10% (макс.)	Н. Три. Гли. Лиз. Про. Вал. Гли. Лиз. Лиз. ОН
70%	Н. Лиз. Арг. Арг. Про. Вал. Лиз. ОН
20% (макс.)	Н. Арг. Арг. Про. Вал. Лиз. ОН
20% (макс.)	Н. Арг. Про. Вал. Лиз. ОН
10% (макс.)	Н. Лиз. Арг. ОН

Вопреки ожиданиям, в гидролизате не было обнаружено свободных лизина и аргинина.

Кортикотропин овцы проявляет видовую особенность, которая заключается в том, что вместо аминокислотных остатков — Лей.Ала — он содержит —Ала.Сер— [199] и, кроме того, на участке 25—28 аминокислоты имеют иную последовательность: —Ала.Гли.Глу.Асп—. Гидролиз под действием трипсина на участке —Лиз.Лиз.Арг.Арг— кортикотропина овцы также происходит иначе:



Таким образом, гидролизат не содержал пептидов с лизил-лизинильной связью, а также пептидов с N-концевым аргинил-аргинильным остатком, но пептид с С-концевой аргиниларгинильной группой был найден. Присутствия пептида Н.Про.Вал.Лиз.ОН не было установлено, хотя выделение пептида Н.Лиз.Арг.Арг.ОН свидетельствует о разрыве связи —Арг.

Про—. Условия гидролиза кортикотропина овцы (рН 9,3, 38°, 6 час) отличались от условий, в которых гидролизировался кортикотропин свиньи (рН 7,8—9,0, 25°, 4 час), но это обстоятельство не может объяснить совершенно иного хода гидролиза гормона трипсином. Возможно, что причиной этого являются реакции транспептидирования [193, 333], как и в случае полилизина (см. стр. 181—183).

**Меланофоростимулирующие гормоны.** Кортикотропин помимо кортикотропной активности обладает также меланофоростимулирующей активностью, равной примерно  $1/100$  активности чистого меланофоростимулирующего гормона (МСГ), выделенного из гипофиза свиньи [120, 192, 198]. Гипофиз свиньи содержит два активных меланофоростимулирующих

гормона. Основной компонент гормона ( $\alpha$ -МСГ) [192] и второй компонент ( $\beta$ -МСГ) [25, 120, 192, 244] были выделены в

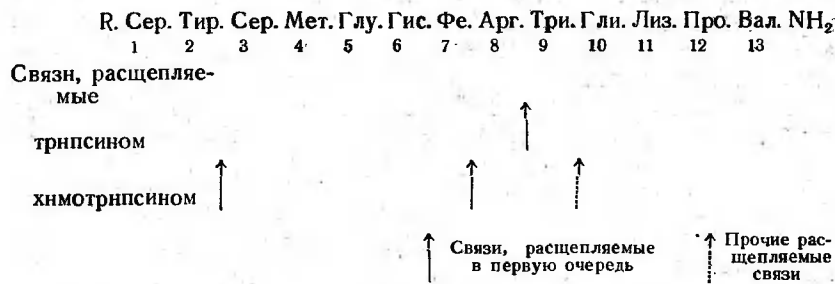


Рис. 7. Порядок расположения аминокислот в  $\alpha$ -МСГ и связи в нем, гидролизуемые трипсином и хмотрипсином.

чистом виде. Последовательность аминокислот в  $\alpha$ -МСГ [139] и  $\beta$ -МСГ [120, 142] была определена на очень небольших количествах вещества.

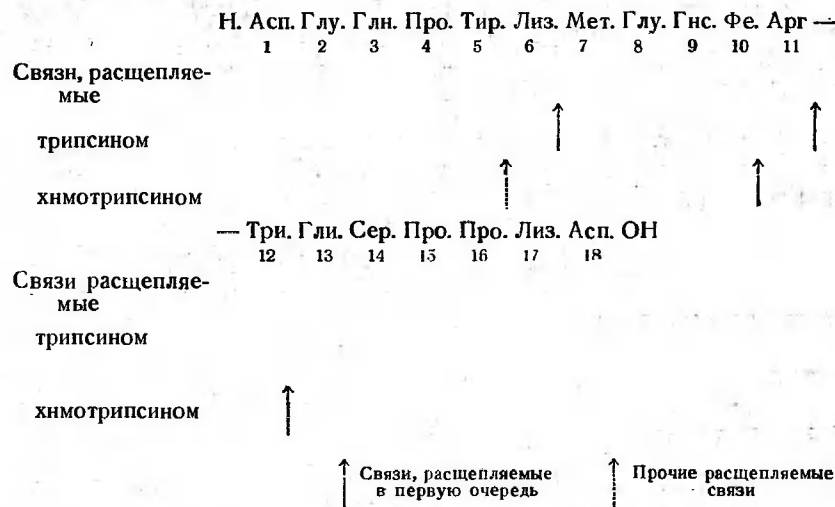


Рис. 8. Порядок расположения аминокислот в  $\beta$ -МСГ и связи в нем, гидролизуемые трипсином и хмотрипсином.

$\alpha$ -МСГ (рис. 7) имеет тот же порядок расположения первых тринадцати аминокислот N-концевого участка цепи, что и кортикотропин, но его  $\alpha$ -аминогруппа содержит неизвестный

заместитель. Кроме того,  $\alpha$ -МСГ имеет С-концевую амидную группу.  $\beta$ -МСГ (рис. 8) характеризуется такой же последовательностью аминокислот в положениях 7—13, как  $\alpha$ -МСГ и кортикотропин в положениях 4—10, но имеет другую последовательность расположения аминокислот на N- и С-концевых участках цепи.

Гидролиз  $\alpha$ -МСГ под действием трипсина дал только два осколка [139], соответствующих разрыву связи —Арг.Три—.

Как и в случае кортикотропина, связь —Лиз.Про— оказалась устойчивой.

Из  $\beta$ -МСГ под действием трипсина образовалось три осколка [120, 142], при этом связь —Лиз.Асп.ОН оказалась устойчивой. Выход всех пептидных осколков превышал 80%. Поскольку в инсулине С-концевая связь —Лиз.Ала.ОН разрывалась трипсином, устойчивость связи —Лиз.Асп.ОН в  $\beta$ -МСГ, по-видимому, обусловлена комбинированным эффектом  $\alpha$ - и  $\gamma$ -карбоксильных групп аспарагиновой кислоты, так как в обоих случаях перед указанными С-концевыми группами находится пролильный остаток. Установлено [241], что лизиновая связь устойчива в Н.Тир.Лиз.Глу.ОН, но не в Н.Тир.Лиз.Глу.Тир.ОН. В рибонуклеазе (рис. 4) связи —Арг.Глу— и —Лиз.Асп— легко разрывались.

**Гипертенсии.** При действии реннина на белок сыворотки крови образуется несколько веществ, повышающих кровяное давление [236, 279, 291]. Порядок расположения аминокислот

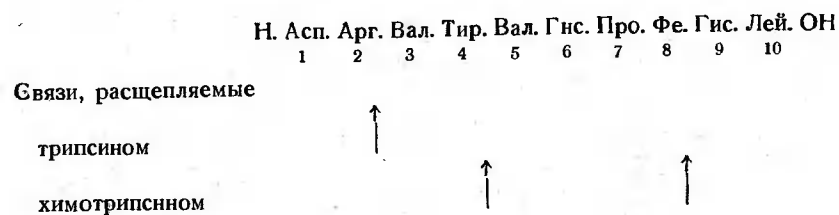


Рис. 9. Порядок расположения аминокислот в гипертенсине и связи в нем, гидролизуемые трипсином и химотрипсином.

в основном компоненте, получаемом из сыворотки крови быка, — гипертенсине I, который является декапептидом [98], показан на рис. 9.

Аналогичная последовательность аминокислот, но с изолейцином вместо валина, была установлена для декапептида,

выделенного из сыворотки крови лошади [292]. Этот декапептид под действием присутствующего в плазме крови фермента отщепляет гистидиниллейцин от С-концевого участка и превращается в октапептид гипертенсин II.

Трипсин, как этого следовало ожидать на основании данных о его специфичности действия, разрывает в молекуле связь —Арг.Вал—.

**Другие белки.** При изучении последовательности расположения аминокислот в других белках с помощью гидролиза трипсином получены результаты, которые согласуются с имеющимися данными о специфичности действия трипсина. Однако в тех случаях, когда точное расположение аминокислот в исследуемом веществе неизвестно, влияние последовательности аминокислот на гидролиз данного белкового соединения трипсином оценить не удается.

К белкам, которые исследовались методом гидролиза под действием трипсина, относятся папаин [298], лизоцим [311], цитохром [325], протамин [217], химотрипсиноген [225, 257], трипсиноген [76, 225], вирус табачной мозаики [111, 274] и гемоглобин [163]. В цитохроме с трипсин разрывает связь —Лиз.ЦиSO<sub>3</sub>H— [325, 327].

**Заключение.** В заключение следует отметить, что для проявления специфичности трипсина необходимо, чтобы гидролизуемая молекула содержала положительно заряженную боковую цепь соответствующих размеров, которая способствует сближению карбоксильной группы с чувствительной к гидролизу связью. Однако при наличии положительно заряженной группы соседняя связь не всегда становится чувствительной к гидролизу. Действительно, как указывалось выше, остатки пролина, благодаря которым иминогруппа сближается с соседней связью, обуславливают устойчивость к гидролизу. Несколько расположенных рядом остатков основного характера изменяют чувствительность связи. Соседние свободные  $\alpha$ -аминогруппы или комбинированное влияние  $\alpha$ - и  $\gamma$ -карбоксильных групп также могут предотвратить гидролитический разрыв связи.

В настоящее время наиболее специфическим из известных методов гидролиза для изучения последовательности расположения аминокислот в полипептидах и белках, особенно в случае окисленной рибонуклеазы, является гидролиз под действием трипсина. При этом следует иметь в виду, что в нативных белках многие связи могут оказаться недоступными действию фермента, но они претерпевают разрыв после раз-

вертывания молекулы путем денатурации, окисления и т. д. Гидролиз трипсином в сочетании с другими ферментами, в первую очередь химотрипсином, позволяет получить важные данные о последовательности расположения аминокислот. Основной проблемой является фракционирование пептидов, полученных в результате гидролиза трипсином. Трудности работы с динитрофенильными (ДНФ) производными пептидов обусловлены их нерастворимостью и сильной адсорбцией бумагой и в ионообменных колонках. Эти трудности можно преодолеть, если вместо ДНФ-производных использовать карбо-бензоксипроизводные [12], от которых карбобензоксигруппа легко отщепляется при действии безводного бромистого водорода в муравьиной кислоте [26]. После отщепления защитной группы проблема сводится к выбору метода исследования более крупных пептидных осколков. Так, в зависимости от размеров получаемых осколков исходного вещества и трудностей, связанных с фракционированием этих осколков, можно использовать гидролиз трипсином окисленного белка или гидролиз ацилированного окисленного белка. Полипептиды, которые надежно фракционируются на колонке со смолой дау-экс 50-X2, имеют в своей цепи не больше 20—30 аминокислотных остатков [219].

При работе с пептидами, содержащими цистин и метионин, без предварительного окисления необходимо учитывать дополнительные факторы, например их нерастворимость и склонность к окислению.

### Химотрипсин

$\alpha$ -Химотрипсин представляет собой один из протеолитических ферментов, которые могут быть получены из неактивного предшественника — химотрипсиногена. Химотрипсиноген активируется небольшими количествами трипсина. Субтилизин [45] также способен активировать химотрипсин. Ферментная активность обусловлена специфическим действием трипсина, которое заключается в разрыве только одной пептидной связи, а именно связи —Арг.Илей—, хотя химотрипсиноген содержит двенадцать остатков лизина и четыре остатка аргинина [128]. Изучение N- и C-концевых остатков химотрипсиногена и различных продуктов его распада позволило полностью выявить химические превращения, которые претерпевает химотрипсиноген при активировании. Данные, полученные в ряде работ [224, 225, 257], представлены на рис. 10. Процессы активирования химотрипсиногена можно представить следующим образом:



Неохимотрипсиногены и химотрипсины, указанные на рис. 10, не единственные представители этих родственных групп белков. Имеются косвенные доказательства [257] существования других соединений подобного типа. Данные, приведенные на рис. 10, являются результатом многолетней работы в нескольких лабораториях, в первую очередь в лабораториях Денюеля и Нейрата, и служат наглядной иллюстрацией успехов в технике эксперимента, достигнутых за этот период.

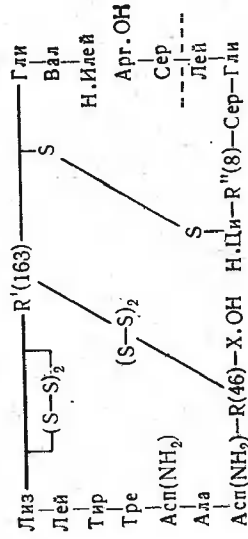
C-Концевая аминокислота химотрипсиногена оказалась неактивной по отношению к карбоксипептидазе при гидролизе [225]. Однако при действии карбоксипептидазы на денатурированный мочевиной химотрипсиноген образуются аминокислоты; C-концевой участок имеет состав (Ала, Вал). Лей [118]. По данным работ [214, 224], этот участок характеризуется другим составом, поэтому на рис. 10 он изображен как X.ОН.

Активность химотрипсина проявляется при pH 7—9, но она несколько меняется в зависимости от субстрата [128]. Максимальный гидролиз некоторых синтетических субстратов, например бензоил-*l*-тирозиламида, наблюдается при pH 7,8.

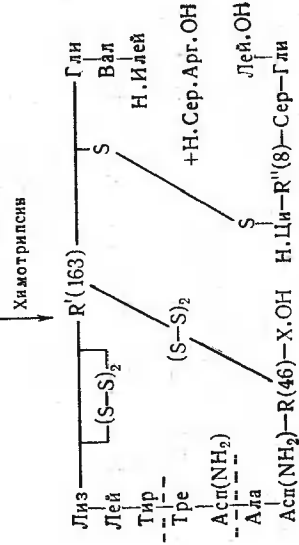
При оптимальной величине pH химотрипсин устойчивее трипсина, но в концентрированном растворе при pH 7,8 он претерпевает аутолиз без потери активности, превращаясь в две новые формы —  $\beta$ - и  $\gamma$ -химотрипсины.

Исследования химотрипсина на синтетических субстратах показали, что специфичность фермента проявляется несколько шире, чем специфичность трипсина. Как правило, пептидные связи, гидролизующиеся химотрипсином, образованы карбоксильными группами аминокислот, имеющих боковые цепи ароматического характера, например тирозина, фенилаланина или триптофана. Кроме того, атаке подвергаются соединения, содержащие метионин и лейцин, но гидролиз протекает гораздо медленнее [128, 228].

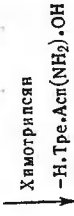
АКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ



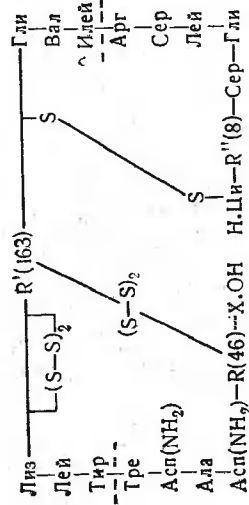
π-Химотрипсин



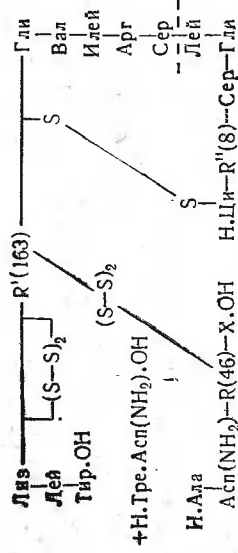
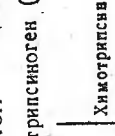
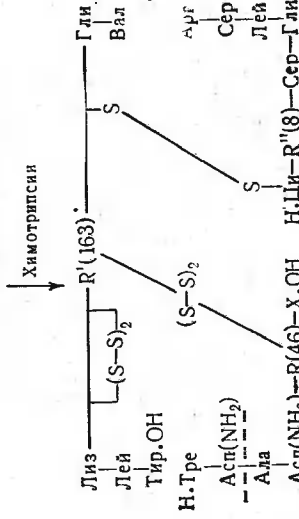
δ-Химотрипсин



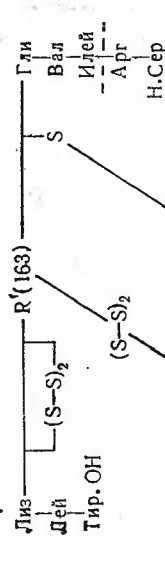
НЕАКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ



Химотрипсиноген



Неохимотрипсиноген (-Ала)



Неохимотрипсиноген (-Ала,Сер)

Рис. 10. Химические превращения, связанные с активированием химотрипсиногена.

Цифры в скобках показывают число аминокислотных остатков на данном участке полипептидной цепи. Химотриптическая активность появляется сразу после разрыва связи — Арг.Илей — под действием трипсина. При дальнейшем действии химотрипсина образуются другие активные молекулы. Все неохимотрипсиногены активируются в результате расщепления трипсином связи — Арг.Илей —, но на схеме показано только активирование неохимотрипсиногена (Ала, Сер). Сохранения в скобках показывают, что N-концевыми остатками являются аланин и серин, и позволяют отличать различные неохимотрипсиногены.

Химотрипсин использовался для гидролиза полипептидов и белков до выделения пептидов с целью изучения последовательности аминокислот. Полученные до настоящего времени данные о том, какие типы связей подвергаются разрыву под

Таблица 2

## Действие химотрипсина на различные белки

Пептид или белок	Связи остатков тирозина, фенилаланина и триптофана			Другие расщепляемые связи
	легко расщепляемые	частично расщепляемые	устойчивые	
Окисленный инсулин				
цепь А	Тир. Глу (NH <sub>2</sub> ) 14 15		Тир. Ци SO <sub>3</sub> H 19 20	Ци SO <sub>3</sub> H. Сер 11 12
цепь Б	Фе. Тир 25 26	Тир. Лей 16 17 Три. Тре 26 27	Лей. Тир 15 16	Фе. Фе 24 25
Глюкагон	Фе. Тре 6 7 Фе. Вал 22 23 Три. Лей 25 26	Тир. Сер 10 11 Тир. Лей 13 14		
Окисленная рибонуклеаза	Фе. Глу 8 9 Фе. ? 46 47 Фе. Асп 120 121	Тир. Ци SO <sub>3</sub> H 25 26 Тир. Глу (NH <sub>2</sub> ) 73 74 Тир. Сер 76 77 Тир. Лиз 97 98 Тир. ? 115 116		Тир. Про 92 93 Глу. Ала 18 19 Лей. Тре 35 36 Асп (NH <sub>2</sub> ). Вал 62 63 Мет. Сер 79 80 Глу (NH <sub>2</sub> ). Лиз 103 104 Гис. Илей или Вал 105 106
Кортикотропин	Фе. Арг 7 8 Три. Гли 9 10	Тир. Сер 2 3		Тир. Про 23 24 Фе. Про 35 36 Лиз. Лиз 15 16 Лей. Глу 37 38
α-МСГ	Фе. Арг 7 8	Тир. Сер 2 3	Три. Гли 9 10	
β-МСГ	Фе. Арг 10 11		Три. Гли 12 13	Тир. Лиз 5 6
Гипертенсин	Фе. Гис 8 9	Тир. Вал 4 5		

действием этого фермента (табл. 2), подтверждают, что обычно происходит разрыв связей, в которых участвуют остатки фенилаланина и тирозина, но иногда именно эти связи оказываются устойчивыми, а разрываются другие типы связей.

При активировании химотрипсина тирпсином, в ходе которого наблюдается также аутолиз или действие химотрипсина на химотрипсинаген, помимо ожидаемого гидролиза связи —Тир.Тре— происходит разрыв связей —Лей.Сер— и —Асп(NH<sub>2</sub>).Ала—, т. е. связей, образованных остатками, не содержащими боковых цепей ароматического характера. Таким образом, связь —Тир.Тре— представляет собой единственную связь, в которой участвует аминокислота с ароматическим заместителем в боковой цепи, хотя белок содержит четыре остатка тирозина, шесть остатков фенилаланина и шесть остатков триптофана. Это является еще одним доказательством устойчивости нативного белка к ферментативному гидролизу.

**Окисленный инсулин.** Глицильная цепь окисленного инсулина содержит два остатка тирозина. Обе связи, в которых участвуют эти остатки, претерпевают гидролиз [267]. Связь —Тир.Глу(NH<sub>2</sub>)— гидролизуется гораздо быстрее и полнее, чем связь —Тир.ЦиSO<sub>3</sub>H—. Так, через 5 мин разрывается только связь между остатками в положении 14—15 и образуются лишь два пептида, а через 16 час из гидролизата можно выделить еще четыре компонента [143], которые образуются при разрыве связи 19—20, а также, вопреки ожиданиям, связи —ЦиSO<sub>3</sub>H.Сер— (см. рис. 1).

При частичном разрыве связей в положениях 11—12 и 19—20 состав гидролизата становится более сложным, что затрудняет последующее фракционирование. Аналогичные трудности возникают и при частичном изменении какого-либо аминокислотного остатка цепи. Например, превращение части остатков тирозина во время окисления в хлортирозин приводит к тому, что наряду с тирозинсодержащими пептидами образуется такое же число хлортирозинпроизводных. Частичное дезамидирование при получении ряда белков [54, 55, 133] приводит к образованию параллельных рядов амидосодержащих и дезамидированных пептидов [269]. Другой трудностью, встречающейся при работе с концевыми глутаминилпептидами, является их способность отщеплять аммиак от остатка глутамина с образованием соответствующего пироглутамилпептида, что наблюдается в случае окисленного инсулина [267, 269] и рибонуклеазы [154].

Неожиданным явился разрыв связи —ЦиSO<sub>3</sub>H.Сер— под действием химотрипсина. В контрольных опытах с химотрипсином, который предварительно инкубировался со специфическим ингибитором — диизопропилфторфосфатом, разрыва

связи в глицильной цепи не наблюдалось. Расщепление той же связи  $\alpha$ -химотрипсином происходило в меньшем по размерам пептиде, содержащем остатки 1—13 глицильной цепи, но простая модель — аммониевая соль карбоксамида N-ацетил-L-цистеиновой кислоты — не гидролизовалась [220].

Имеются данные [228], что наличие отрицательного заряда вблизи чувствительной к гидролизу связи может препятствовать разрыву связи химотрипсином. Однако этому противоречит расщепление связей —ЦиSO<sub>3</sub>H.Сер— и —Тир.ЦиSO<sub>3</sub>H—, которые имеют сильные отрицательные заряды благодаря соседней —SO<sub>3</sub><sup>-</sup>-группе, или других связей, например —Фе.Асп— (см. табл. 2).

В фенилаланильной цепи инсулина разрыва связи рядом с N-концевым фенилаланильным остатком не происходило, что, по-видимому, обусловлено влиянием соседней положительно заряженной группы. Можно ожидать, что гидролиз группировки —Фе.Фе.Тир— в этом полипептиде протекает сложно. В основном разрывается связь 26—27, в которой участвует остаток тирозина [272]. Устойчивость C-концевой группы —Фе.Фе— в образующемся пептиде позволяет предположить, что расположенный рядом с этой связью отрицательный заряд  $\alpha$ -карбоксильной группы замедляет гидролиз связей, которые обычно легко расщепляются.

**Окисленная рибонуклеаза.** Действие химотрипсина на рибонуклеазу менее специфично, чем действие на этот субстрат трипсина. Об этом свидетельствуют более низкие выходы полипептидов при разделении гидролизата методом ионообменной хроматографии [154]. В выделенных полипептидах установлено наличие 151 аминокислотного остатка, в то время как в полипептидах, полученных в результате расщепления трипсином, обнаружено всего 124 остатка. По-видимому, это объясняется тем, что некоторые участки полипептидной цепи появляются более чем в одном из пептидных обломков. О более сложном составе гидролизата можно судить по небольшим количествам примесей (как правило, не выше 15%), присутствующих в большинстве основных фракций. Эти примеси не мешали определению аминокислотного состава фракций, но их присутствие еще раз подчеркивает трудности, которые встречаются при фракционировании смесей пептидов, полученных менее специфическими методами гидролиза. Гидролизаты рибонуклеазы были получены инкубированием в течение 24 час с ферментом при pH 7. При более кратковременном инкубировании гидролизат содержал дополнительно

несколько пептидов, так как происходил только частичный разрыв некоторых связей, и продукты гидролиза (пептиды) содержались в меньших, чем при полном гидролизе, количествах. Выход основных пептидов составлял 40—80%. Связи, разрываемые химотрипсином, показаны на рис. 4. Если бы какие-либо другие связи гидролизовались более чем на 10%, то в гидролизате были бы обнаружены продукты гидролиза. Например, наличие пептида примерного состава ЦиSO<sub>3</sub>H.Глу.Асп.Мет<sub>2</sub> с выходом около 20% следует рассматривать как доказательство частичного разрыва связи —Мет.Лиз—.

Только связь, содержащая тирозин или фенилаланин, например связь —Тир.Про—, оказалась гидролитически полностью устойчивой. Расщепленные химотрипсином связи показаны в табл. 2. Разрыв 15% связей —Лиз.Фе—, возможно, вызван присутствием следов трипсина в химотрипсине.

**Глюкагон.** При гидролизе глюкагона химотрипсином не наблюдается никаких отклонений, причем все связи разрываются не менее чем на 80% (см. рис. 3).

**Кортикотропин.** Действие химотрипсина на кортикотропин [284] представлено на рис. 6. Устойчивыми к гидролизу оказались связи —Тир.Про— и —Фе.Про—.

Наличие положительно заряженной группы на участке —Фе.Арг— не мешает количественному разрыву этой связи.

Точно так же отсутствие боковой цепи ароматического характера или наличие соседнего отрицательного заряда не препятствует количественному разрыву связи —Лей.Глу—. Однако разрыва связей —Мет.Глу— и —Лей.Ала— не происходит. Расщепление связи —Лиз.Лиз— химотрипсином, которое оказалось совершенно неожиданным, возможно, вызвано присутствием примеси трипсина.

**Меланофоростимулирующие гормоны (МСГ).** Расщепление этих полипептидов произошло в тех местах, где этого следовало ожидать (см. рис. 7 и 8). Связь, в которой участвует остаток триптофана, не была полностью гидролизована в условиях проведения опытов [120, 192]. Так, связь —Три.Гли— в  $\alpha$ -МСГ не разрывалась количественно в течение 30 мин при 30° и pH 8,2, но через 16 час, по-видимому,

происходил полный гидролиз. Участок —Три.Гли— в  $\beta$ -МСГ также расщеплялся не полностью [120, 142]. Даже через 18—24 час при рН 8 и 38° из гидролизата было выделено несколько более крупных пептидов (остатки 12—18) [120].

Связь —Тир.Лиз— (см. рис. 8) при действии химотрипсина в течение 20 мин при 30° и рН 8 разрывалась лишь частично. При этом из участка цепи 1—10 выделены три пептида, два из которых являются продуктами дальнейшего распада третьего пептида [142]. Присутствие основной группы в боковой цепи остатка лизина в этом случае вряд ли существенно сказывалось на скорости гидролиза, поскольку звено —Фе.Арг— в  $\alpha$ - и  $\beta$ -МСГ претерпевает быстрый и полный гидролиз. Возможно, что при этом затрагивается соседний остаток пролина.

Как и в случае соответствующего участка цепи кортикотропина, связь —Мет.Глу— устойчива к действию химотрипсина.

**Заключение.** Действие химотрипсина по отношению к субстратам с длинной пептидной цепью достаточно специфично, что позволяет использовать его для селективного расщепления белков. Если пролильный остаток расположен за аминокислотой с ароматической боковой цепью, то пептидная связь устойчива к гидролизу.

Соседние  $\alpha$ -аминогруппы или  $\alpha$ -карбоксильные группы заметно замедляют скорость гидролиза. Другие боковые цепи кислотного или основного характера оказывают меньшее влияние. Действие химотрипсина не ограничивается связями, в которых участвует карбоксильная группа ароматической аминокислоты, так как происходит частичный гидролиз связей, в образовании которых принимают участие самые разнообразные аминокислоты (см. табл. 2).

#### Другие ферменты

Для расщепления полипептидов и белков использовались и другие ферменты. Однако их действие оказалось недостаточно специфичным, поэтому они не рассматриваются подробно. Для оценки потенциальных возможностей этих ферментов следует указать на некоторые особенности их действия. Несмотря на относительную неспецифичность, эти ферменты исключительно важны для расщепления природных белковых соединений на мелкие осколки с целью получения данных

о распределении в молекуле амидов [269], установления природы амидов (например, содержит ли исследуемая молекула остатки аспарагина или глутамина, а не изоаспарагина или изоглутамина [188]), определения положения дисульфидных мостиков [259] или участков цепи, содержащих аминокислотные остатки, которые легко удается обнаружить специфическими цветными реакциями, например участки, содержащие аргинин [249]. В результате дальнейшего гидролиза крупных полипептидов под действием трипсина можно получать простые пептиды, которые удается идентифицировать [272].

**Пепсин.** При рН < 5 пепсиноген аутокаталитически превращается в пепсин по следующей реакции:



Аминокислотный состав пепсиногена, пепсина и ингибитора пепсина известен [328, 329]. На основании данных о строении N- и C-концевых участков можно сделать вывод, что пепсин образуется из C-концевого участка пепсиногена, поскольку пепсин и пепсиноген имеют одинаковые C-концевые, но разные N-концевые участки [147, 329].

Имеется доказательство того, что пепсин менее однороден, чем трипсин и химотрипсин [128]. Этим отчасти объясняется широкий спектр действия пепсина в отношении пептидных связей. Результаты изучения действия пепсина на синтетические субстраты показывают, что пепсин вызывает разрыв связей, в которых участвует аминокислота с боковой цепью ароматического характера.

Типичным синтетическим субстратом может служить карбобензоксиглутамилтирозин. Наличие аминокислотной группы рядом с гидролизуемой пепсином связью подавляет действие фермента. Если одна из карбоксильных групп этого субстрата защищена амидной группой, то активность фермента также снижается, а при защите обеих карбоксильных групп подавляется полностью [27].

Максимальная активность пепсина по отношению к большинству синтетических субстратов наблюдается при рН 4. В случае белковых субстратов и синтетических субстратов с последовательно расположенными ароматическими аминокислотными остатками, например ацетилфенилаланилфенилаланина, максимальная активность пепсина проявляется при рН  $\approx$  2. Однако при такой высокой кислотности среды пепсин вследствие аутолиза неустойчив. Пепсин максимально устойчив при рН 5—5,5 и быстро денатурируется при рН 6.

Действие пепсина на цепи А [267] и Б [272] окисленного инсулина (рис. 1 и 2), на кортикотропин [23] (рис. 6) и окисленную рибонуклеазу [17] (рис. 4) изучено довольно подробно.

Таблица 3  
Действие пепсина на различные белки

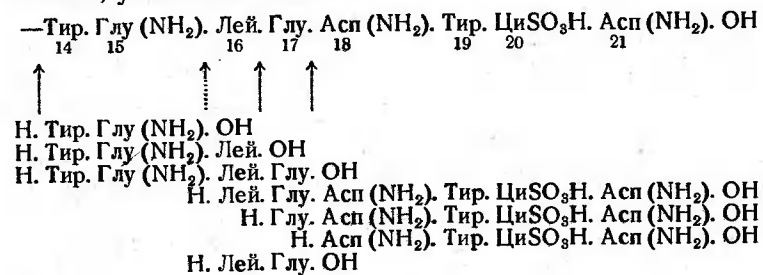
	Расщепляемые связи		Устойчивые связи, в образовании которых участвует амногруппа тирозина или фенилаланина	
Окисленный инсулин цепь А	Глу. Глу (NH <sub>2</sub> ) 4 5	Глу (NH <sub>2</sub> ). Лей 15 16	Асп(NH <sub>2</sub> ). Тир 18 19	
	Лей. Тир 13 14	Лей. Глу 16 17		
цепь Б	Тир. Глу (NH <sub>2</sub> ) 14 15	Глу. Асп (NH <sub>2</sub> ) 17 18		
	Н. Фе. Вал 1 2	Лей. Тир 15 16		
	Глу (NH <sub>2</sub> ). Гис 4 5	Тир. Лей 16 17		
	Лей. Вал 11 12	Гли. Фе 23 24		
	Глу. Ала 13 14	Фе. Фе 24 25		
	Ала. Лей 14 15	Фе. Тир 25 26		
Кортикотропин	Глу. Гис 5 6	Глу. Ала 33 34	Н. Сер. Тир 1 2	
	Глу. Асп 28 29	Фе. Про 35 36	Гис. Фе 6 7	
	Асп. Глу (NH <sub>2</sub> ) 29 30	Глу. Фе. ОН 38 39	Вал. Тир 22 23	
	Глу (NH <sub>2</sub> ). Лей 30 31			
Окисленная рибонуклеаза	Ала. Ала 5 6	Фе. ?	Лиз. Фе 7 8	Лиз. Тир 91 92
	Фе. Глу 8 9	Связи 51—52, 55—56, 108—109	Сер. Тир 24 25	Ци SO <sub>3</sub> H. Тир 96 97
	Тре. Фе 45 46		Ци SO <sub>3</sub> H. Тир 72 73	Ала. Тир 114 115
	Фе. Асп 120 121		Сер. Тир 75 76	? Фе 119 120

В табл. 3 показаны связи, разрывающиеся пепсином, а также те связи, на которые пепсин должен был бы действовать, судя по его специфичности, установленной на синтетических суб-

стратах. Попытка четко разграничить легко гидролизующиеся и частично гидролизующиеся связи оказалась безуспешной, поскольку во многих случаях разрыв некоторых связей влияет на гидролиз соседних связей, которые обычно легко разрываются. Кроме того, следует отметить, что данные по расщеплению рибонуклеазы неполны, так как до сих пор точный порядок расположения некоторых аминокислотных остатков не известен.

Однако, как показывает табл. 3, многие связи, в которых не участвуют остатки ароматических аминокислот, гидролизуются, в то время как многие связи, которые должны были бы разрываться в данных условиях, оказались устойчивыми. По-видимому, это можно объяснить тем, что субстрат фактически подвергается действию нескольких ферментов, или тем, что до настоящего времени недостаточно выяснены особенности структуры, необходимой для осуществления атаки со стороны пепсина.

Принятый метод обозначения мест атаки фермента на субстрат порядковыми номерами остатков не может передать всю сложность состава гидролизатов. Например, в случае цепи А окисленного инсулина инкубирование с пепсином приводит к образованию семи пептидов за счет разрыва четырех связей, указанных ниже:



Сложность состава этого гидролизата до некоторой степени можно объяснить ингибированием пепсина соседними с гидролизуемой связью аминокислотными группами. Так, молекула, разрывающаяся сначала по связи в положении 16—17, с трудом будет гидролизываться по связи 17—18 и т. д.

Несмотря на низкую специфичность пепсина, из гидролизата цепи А инсулина был выделен большой N-концевой пептид, состоящий из тринадцати аминокислотных остатков, что в сочетании с данными по составу пептидов, образующихся в результате частичного кислотного гидролиза, позволило установить последовательность аминокислот в цепи А инсулина [267].



Кортикотропин свињи расщепляется под действием пепсина аналогичным образом, давая три крупных активных обломка [23], состоящих из остатков 1—28, 1—30 и 1—31. Большое количество мелких пептидов получено из хвостового участка цепи кортикотропина, легко подвергающегося гидролизу [23, 196].

В противоположность далеко идущему гидролизу окисленной рибонуклеазы при действии пепсина в определенных условиях на нативный белок гидролизуется только одна пептидная связь с отщеплением от С-концевого участка тетрапептида и образованием вещества, лишённого ферментной активности [8].

**Папаин.** Этот внутриклеточный фермент в настоящее время получают в исключительно чистом кристаллическом виде из экстрактов продажного сухого латекса дынного дерева (*Carica papaya*) [178]. Активность фермента зависит от наличия одной сульфгидрильной группы [296]. В присутствии восстановителя (например, цистеина или цианида) и комплексобразующего реагента (например, этилендиаминтетраацетата) получают воспроизводимые активности ферментного препарата.

Молекулярный вес папаина равен примерно 20 500; его молекула содержит приблизительно 180 остатков аминокислот, но при инкубировании с лейцинаминопептидазой от N-концевого участка цепи папаина отщепляется до двух третей остатков аминокислот без потери исходной ферментной активности [148].

Максимальная активность папаина проявляется при рН 5—7,5; при более высоких значениях рН возможны химические превращения и реакции переноса [117, 178].

Установлено [27], что частично очищенный папаин способен атаковать синтетические субстраты амидного и пептидного типа. Аналогичными свойствами обладает и кристаллический фермент [178], который вызывает расщепление, хотя и с весьма различными скоростями, всех синтетических субстратов для трипсина, пепсина, химотрипсина, карбоксипептидазы и пептидаз. Из известных в настоящее время субстратов папаина наиболее чувствительным оказался бензоил-*l*-аргиниламид. Атака фермента на фракцию А окисленного инсулина свидетельствует о широком спектре гидролитического действия, напоминающем действие пепсина, хотя степень разрыва различных связей этими ферментами весьма различна.

Связи, атакуемые папаином, показаны на рис. 1. Представляет интерес тот факт, что в незатронутой фракции А

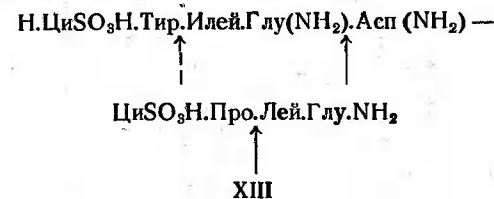
расщепляется связь — $\text{ЦиSO}_3\text{H.Сер}$ —, а в пептидном осколке, состоящем из остатков 1—13 этой цепи, вместо этой связи разрывается связь — $\text{Сер.Вал}$ —. Это также показывает, что разрыв чувствительной к гидролизу связи определяется не только характером остатков, участвующих в образовании связи, но и другими факторами.

**Протеаза плесени и субтилизин.** Протеаза плесени, выделенная в кристаллическом виде из фильтратов культуры *A. oryzae*, оказалась во много раз активнее папаина при гидролизе казеина и гемоглобина [66]. Найдено, что этот фермент приводит к более глубокому гидролизу цепей окисленного инсулина, чем все рассмотренные выше ферменты [269]. Связи, разрываемые протеазой плесени, показаны на рис. 1 и 2.

Субтилизин был получен в кристаллическом виде Гунтлебергом и Оттезенем [130] из среды, в которой выращивался штамм *B. subtilis*. Первоначально этот протеолитический фермент был обнаружен по его способности вызывать ограниченный гидролиз нативного овальбумина, сопровождающийся образованием другого способного кристаллизоваться белка — плакальбумина [200] — и гексапептида Ала.Гли.Вал.Асп.Ала.Ала [231].

Специфичность разрыва этой связи весьма примечательна, если учесть разнообразие пептидных связей, разрываемых этим ферментом в других белковых соединениях. Вообще субтилизин характеризуется таким же широким диапазоном специфичности, как и плесневая протеаза. Оба фермента при кристаллизации выпадают в виде кристаллов одинаковой формы, но они имеют разные изоэлектрические точки [130], поэтому их вряд ли можно считать идентичными.

Окисленный окситоцин (XIII) расщепляется субтилизином по указанным ниже связям [326]:



В цепи В окисленного инсулина (см. рис. 2) из 29 связей субтилизин гидролизует 18 связей [324], а в природном инсулине свињи [213] в цепи В гидролизуется только 13 связей, что свидетельствует о влиянии структурных факторов на ход

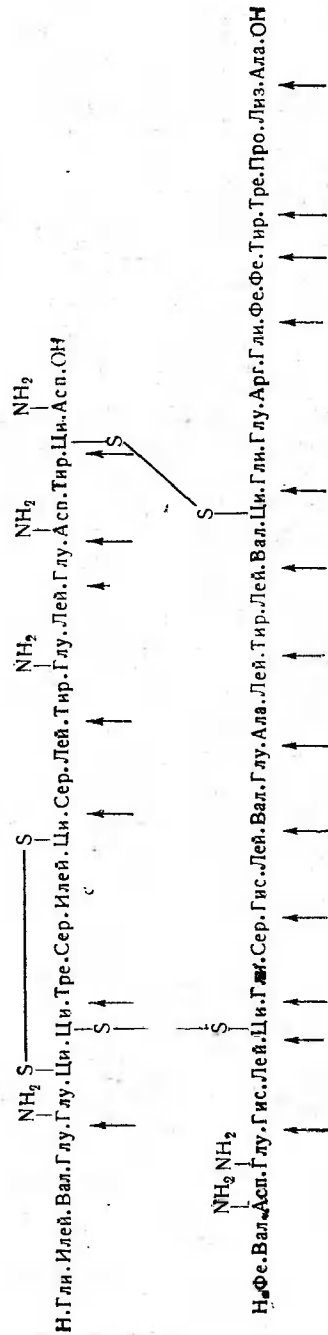


Рис. 11. Порядок расположения аминокислот в инсулине свиный и связи в нем, гидролизуемые субтилизином.

протеолиза. Связи, разрываемые субтилизином в инсулине свиный, показаны на рис. 11, а соответствующие связи глюкогона — на рис. 3. В обзоре Анфинзена и Редфилда [10] приводятся имеющиеся данные по действию субтилизина на рибонуклеазу.

Вряд ли имеет смысл делать какие-либо обобщения, касающиеся специфичности этого фермента. В случае инсулина наблюдается избирательное действие на связи, образованные карбоксильной группой лейцина, тогда как в отношении глюкогона это не ясно [287]. Поэтому создается впечатление, что в образовании гидролизуемых субтилизином связей могут принимать участие все аминокислотные остатки, за исключением, по-видимому, пролина.

**Легочная протеиназа I и реннин.** Очищенная протеиназа, выделенная из легкого быка, разрывает в цепи B окисленного инсулина те же связи, что и пепсин [67]. Синтетические субстраты для легочной протеиназы до сих пор не найдены.

Изучено также действие кристаллического реннина на окисленный инсулин [103]. Найдено, что он гидролизует некоторые связи, атакуемые пепсином. В условиях, в которых исключена возможность загрязнения препарата реннина пепсином, было установлено, какие связи разрывает этот фермент (см. рис. 2).

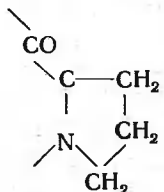
**Тромбин.** Превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина является примером ограниченного протеолиза, затрагивающего только две или три связи примерно из 3000 связей фибрина и приводящего к образованию двух полипептидов, которые были охарактеризованы [18, 30]. Оба полипептида содержат аргинин. Поскольку тромбин гидролизует синтетические субстраты, например метиловый эфир толуолсульфонил-*l*-аргинина [285], был сделан вывод, что в фибриногене происходит расщепление аргинильных связей. Однако лизин в одном из пептидов может участвовать в образовании разрываемой связи, так как субстратами тромбина являются как этиловый эфир лизина, так и лизилаланиновая связь в цепи B окисленного инсулина [95]. Протеолитического действия тромбина на овальбумин и миозин кролика не было обнаружено [18].

**Химические методы**

Химический метод селективного расщепления пептидной цепи должен быть основан на использовании боковой цепи аминокислоты, обладающей характерной реакционной способностью. Поэтому простые боковые цепи алифатического

Таблица 4

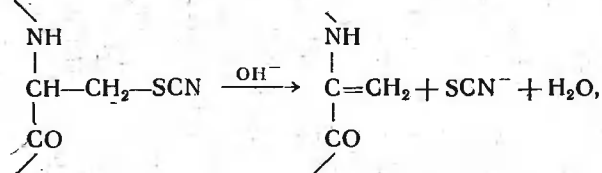
Аминокислоты с реакционноспособными боковыми цепями

Аминокислота	Боковая цепь
Цистеин	$-\text{CH}_2\text{SH}$
Цистин	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{SCH}_2-$
Метионин	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$
Серин	$-\text{CH}_2\text{OH}$
Треонин	$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$
Аспарагиновая кислота	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
Аспарагин	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$
Глутаминовая кислота	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
Глутамин	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$
Пролин	
Гистидин	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})=\text{CH}-\text{N}(\text{NH})-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}$
Лизин	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
Аргинин	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCNH}_2$
Тирозин	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
Фенилаланин	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
Триптофан	$-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2$

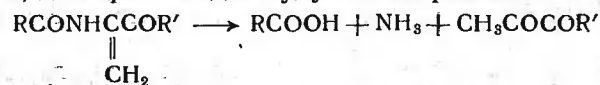
характера таких аминокислот, как гликокол, аланин, валин и лейцины, не пригодны для этой цели.

В табл. 4 приведены различные реакционноспособные боковые цепи аминокислот. В пролине такими группами являются иминогруппа и карбоксильная группа. Пролин (а также оксипролин) представляет собой исключение в ряду аминокислот в том отношении, что он не содержит в пептидной цепи группы  $-\text{NH}-$ , способной образовывать водородную связь. Геометрия замкнутого пирролидинового кольца позволяет предположить, что пространственная структура белковой цепи не является непрерывной [93, 203]. Метод химического воздействия на пролиновые остатки, если его удастся разработать, будет иметь большое значение для исследования белков.

Выше были рассмотрены попытки использовать для селективного расщепления боковые цепи цистина и цистеина, образующиеся при восстановлении цистина (см. стр. 172 и сл., 179—198). Другая возможность селективного расщепления [303] — превращение этих остатков в группы  $-\text{CH}_2\text{SCN}$ , которые под действием щелочи разлагаются с образованием остатков дегидроаланина ( $\alpha$ -аминоакриловой кислоты). Это приводит к появлению в пептидной цепи реакционноспособных участков



которые под действием разбавленных кислот и щелочей или, возможно, дегидропептидаз будут легко расщепляться:



Попытки использования оксиаминокислот более подробно описаны в следующем разделе. Как указывалось выше, расщепление аминокислот основного характера проводилось только при действии трипсина (см. стр. 179—198). Известны работы, посвященные селективному расщеплению пептидных связей в ароматических аминокислотах путем облучения белка светом соответствующей длины волны. В большинстве случаев исследования имели эмпирический характер и принимались главным образом с целью изменения свойств белков, часто обладающих ферментативными или иммунологи-

ческими свойствами. Полученные результаты изложены в ряде обзоров [80, 101, 211].

Исследования возможности специфических расщеплений сравнительно немногочисленны. Хотя известно, что при облучении белков происходит разрыв пептидных связей, в случае лизоцима [286] низкомолекулярные пептиды или свободные аминокислоты не были обнаружены.

Действие бромной воды на белки (см. стр. 224) является еще одним примером расщепления пептидных связей, затрагивающего остатки тирозина.

Триптофан быстро разрушается кислотами, но не известно, происходит ли разрыв пептидной цепи по остаткам триптофана так же быстро, как разрушение боковой цепи в триптофане. При окислении триптофана надмуравьиной кислотой потребляется три атома кислорода и наблюдается потемнение реакционной смеси, но разрыва пептидной связи не происходит (см. стр. 170—171). Однако вполне возможно, что удастся разработать метод более быстрого расщепления пептидной цепи по остаткам предварительно окисленного триптофана.

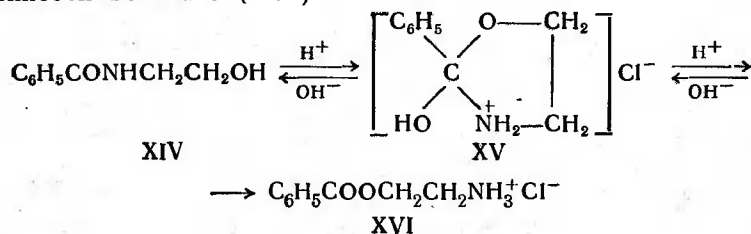
Предпринимались также попытки использовать для селективного расщепления белков реакционноспособную боковую цепь остатков аспарагиновой или глутаминовой кислоты. Полученные результаты рассматриваются ниже (стр. 227—229).

В табл. 4 приведены различные реакционноспособные боковые цепи аминокислот, функциональные группы которых можно использовать для селективного расщепления соединенной с ними пептидной цепи.

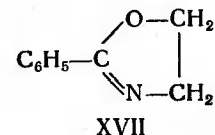
#### Миграция ацильной группы от N к O

В 1924 г. Бергман и Майкели [28] обнаружили, что под действием безводных кислотных реагентов ацильная группа N-ациламинспирта мигрирует с образованием O-ацильного аналога. Под действием щелочи реакция идет в обратном направлении.

В качестве простого примера рассмотрим перегруппировку этаноламида бензойной кислоты (XIV) в солянокислую соль аминоэтилбензоата (XVI).

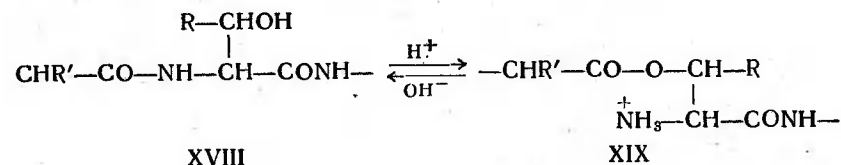


Филипс и Бальци [239] установили, что при этой реакции промежуточно образуется неустойчивое оксикасазолиновое соединение XVI. При этом в результате побочной реакции отщепляется вода и образуется оксазолиновое производное XVII, которое иногда удается выделить. Водные растворы кислот превращают соединение XVII в сложный эфир XVI.



Филипс и Бальци осуществили миграцию ацильной группы от N к O в следующих условиях. Этаноламид бензойной кислоты обрабатывался 3,3 н. раствором хлористого водорода в абсолютном спирте в течение 1 недели при комнатной температуре. Выход солянокислой соли аминоэтилбензоата составил 65%. В отличие от неполной и медленной миграции ацила от N к O обратная реакция протекает мгновенно и практически количественно. Так, через 2 мин после титрования соединения XVI до pH 10 и обратного титрования до pH 5 95% сложного эфира перегруппировывается в амид. Попытка провести ацильную перегруппировку в разбавленной соляной кислоте (0,04 н.) оказалась неудачной.

В белках те же реакции могут происходить с гидроксильными группами остатков серина и треонина, при этом обычная пептидная связь (XVIII) превращается в O-пептидильную связь (XIX).



Миграция ацильной группы от N к O при гидролизе пептидов концентрированными кислотами подтверждается результатами анализа [74, 124], согласно которым содержание оксиаминокислотного азота (определялось периодатным методом или переводом в динитрофенильное производное) увеличивалось быстрее, чем аминокислотного азота (определялось по Ван-Слайку). При низких температурах перегруппировка происходила более полно. Исследования относительных

скоростей гидролиза N-бензоилаланина, N-бензоилсерина и O-бензоилсерина при 30° в 10н. соляной кислоте [78] показали, что за 4 суток гидролиз указанных соединений прошел на 6, 27 и 58% соответственно. Более высокая стойкость к гидролизу N-бензоилсерина по сравнению с O-бензоилсеринном указывает на то, что в данных условиях быстрой миграции ацильной группы от N к O не происходит, так как в противном случае степень гидролиза N- и O-ацильных производных была бы одинаковой. Дальнейшие опыты [72] показали, что селективностью гидролиза эдестина, овальбумина и гемоглобина в спиртовом растворе хлористого водорода, 10н. серной кислоте или после предварительной обработки хлористым тиоилом была не выше, чем при гидролизе 12н. соляной кислотой. Однако после предварительной обработки безводной серной кислотой и гидролиза белка 6н. соляной кислотой при 18° в течение 6 час с целью расщепления O-пептидных связей специфичность расщепления повышается. Наиболее показательные результаты получены с эдестином, в котором 72% сериновых и 33% треониновых связей гидролизовались соответственно в 70 и 32 раза быстрее, чем другие пептидные связи.

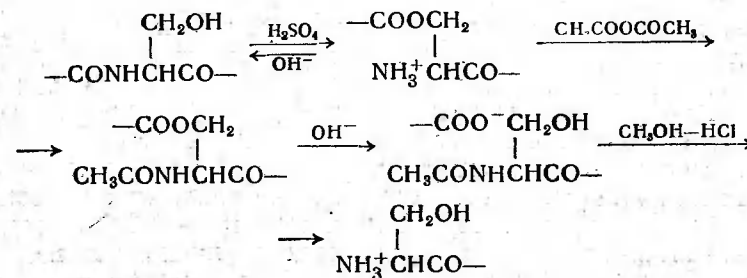
При действии концентрированной серной кислоты на белки, содержащие спиртовые группы, образуются соответствующие моноэфиры серной кислоты. При повышении температуры реакционной смеси от -35 до 20° происходит частичное сульфирование циклических групп [253]. Инсулин при обработке серной кислотой не теряет биологической активности [123]. При длительном воздействии увеличивалось содержание аминного азота и образовывалось большее количество диализуемого вещества при разбавлении реакционной смеси водой со льдом. Этим результатам и следовало ожидать, если в указанных условиях происходила миграция ацильной группы от N к O и последующий гидролиз возникших в пептидах эфирных связей водным раствором кислоты.

При взаимодействии между серной кислотой и реакционноспособными участками белков образуется вода, поэтому, для того чтобы среда оставалась безводной, необходимо принимать особые меры предосторожности. Однако при сравнении результатов, полученных с концентрированной и дымящей серной кислотой, заметного различия в степени перегруппировки не было обнаружено [72].

В результате обработки концентрированной серной кислотой в течение 3 суток при 21° в фибрине шелка максимально 62% пептидных связей превращается в O-пептидные связи [96, 97]. Хотя вследствие изменений в скручивании пеп-

тидных цепей обратная реакция белков может оказаться более медленной, как это ранее отмечалось в отношении аминокислоты этилбензоата, было установлено, что выдерживание белкового соединения при pH 9 в течение нескольких часов значительно снижает содержание аминного азота.

Для повышения специфичности расщепления сложноэфирной связи по сравнению со специфичностью кислотного гидролиза Эллиот ацилировал свободные аминогруппы при pH 5. В результате обработки ацилированного белка 0,01н. щелочью при комнатной температуре в течение 1,5 час значительно увеличивается количество диализуемого азота, что согласуется с гидролизом эфирной связи с образованием смеси ацетил- или формилсерилпептидов. От этих пептидов ацильные группы были отщеплены обработкой на холоду раствором хлористого водорода в метаноле; окисление периодатом продукта реакции позволило установить, что из общего числа остатков серина в цепи 62% составляют концевые свободные остатки. Описанные выше реакции, которые Эллиот [96] использовал для селективного расщепления пептидных цепей по остаткам серина и треонина, протекают по следующей схеме:



В фибрине шелка количество остатков треонина очень невелико по сравнению с остатками серина, поэтому в продуктах расщепления не было обнаружено свободных концевых групп треонина. Однако впоследствии были исследованы белки, содержащие большее количество остатков треонина, причем часть остатков серина оказалась устойчивой, а остатки треонина — гораздо менее реакционноспособны, чем остатки серина [247, 343]. В лизоциме, например, приблизительно 80% остатков серина претерпевают миграцию ацильной группы, в то время как подобная перегруппировка затрагивает всего 30% остатков треонина [97].

Обработка безводной серной кислотой глютена [343] и глиаина [247] сопровождалась миграцией ацильной группы у остатков серина (соответственно на 100 и 70%); у остатков

треонина подобной миграции не наблюдалось (при окислении периодатом образовался ацетальдегид). В глютене и глиадине на каждые три остатка серина приходится примерно один остаток треонина, так что различие в реакционной способности этих аминокислотных остатков весьма существенно.

По предложенному Эллиотом [96] методу эти белки после обработки серной кислотой были подвергнуты ацилированию, омылению и частичному дезацилированию хлористым водородом в метаноле. Попытки фракционировать продукты ионофорезом и хроматографированием не имели успеха (были получены только отдельные пики). Возможно, эти неудачи частично объясняются введением в молекулы сульфогрупп. Для блокирования свободных аминогрупп глиадина был предложен другой метод [247], заключающийся в дезаминировании действием азотистой кислотой. При этом N-концевые остатки серина превращаются в остатки глицериновой кислоты, и в гидролизатах обработанного подобным образом белка было обнаружено меньшее количество серина. К сожалению, работ, посвященных омылению дезаминированных белков и последующему фракционированию продуктов гидролиза, не опубликовано, так что до сих пор не ясно, можно ли осуществить выделение ожидаемых пептидных фрагментов. Денуэль [71] отметил трудности деметилирования и дезаминирования аминогрупп (ср. [167]) других белков, оказавшихся свободными в результате воздействия на белки серной кислоты.

Рамачандран и Макконнел [247] изучали изменение содержания аминного азота белков в зависимости от времени воздействия на белок серной кислоты. При  $-35$  и  $0^\circ$  содержание аминного азота достигало максимума и затем падало, что, возможно, объясняется реакцией аминогрупп с образованием сульфаматов. Это уменьшение содержания аминного азота не позволяет установить оптимальную продолжительность обработки белка серной кислотой. Рейц и сотр. [253] не обнаружили признаков взаимодействия аминогрупп с серной кислотой, но продолжительность реакции в их опытах составляла всего около 30 мин, тогда как другие авторы проводили реакции в течение 2 суток и более.

Обычно все же содержание аминного азота служит наиболее точным показателем степени ацильной перегруппировки. Аминогруппы в белке, в котором произошла подобная перегруппировка, становятся сравнительно малодоступными для различных реагентов. Так, попытки [57, 96] ввести динитрофторбензол (ДНФБ) в реакцию со свободными аминогруппами привели к получению ожидаемого ДНФ-серина (и

ДНФ-треонина из лизоцима [97]), но выходы оказались значительно ниже, чем этого можно было ожидать на основании данных о содержании аминного азота. Реакция в щелочной среде осложняется обратной перегруппировкой, которая, как указывалось выше, протекает чрезвычайно быстро. При pH 5 реакция с ДНФБ протекает медленнее, но миграция ацильной группы от O к N не наблюдается. При pH 8,5 и  $20^\circ$  в течение 2,5 час в фиброине шелка в реакцию с ДНФБ вступило только 4,5% азота серина, а при pH 5 и той же температуре за 4 час прореагировало 23%. Всего в реакцию может вступить 62% азота серина, что установлено на основании данных о снижении содержания аминного азота при стоянии белка в щелочной среде (pH 9) в течение нескольких часов [96].

В другой работе [167], посвященной исследованию лизоцима, в котором ацильная группа мигрирует от N к O, сообщается, что после взаимодействия белка с ДНФБ при pH 5 в течение 8 час не было обнаружено ни ДНФ-серина, ни ДНФ-треонина. Однако при разрыве O-пептидильной связи можно получить ожидаемые результаты, используя периодатный метод определения концевых оксиаминокислотных остатков [97] или динитрофенилирование [247].

Несколько неожиданным является то, что ацетилирование или формилирование при pH 5 дает гораздо лучшие результаты, чем динитрофенилирование. Этот вывод основан на косвенных данных, так как ацетилсерин не может быть выделен, так как он, подобно ДНФ-серину, легко гидролизует. Кроме того, белок, содержащий ДНФ-сериновый остаток, вследствие неустойчивости ДНФ-групп [96] не удалось расщепить разбавленной щелочью подобно тому, как расщепляется белок, содержащий ацетилсериновую группу. Расхождение данных могло быть вызвано увеличением степени разложения ДНФ-серина при гидролизе, как это наблюдалось в случае других белков [42, 119].

Помимо того, что перегруппировка происходит незначительно, недостатком миграции ацильной группы от N к O как предварительного этапа исследования строения пептидов является изменение некоторых аминокислот глиадина под действием серной кислоты [247]. Изменения претерпевают амидные группы, метионин, аргинин, тирозин, фенилаланин и цистин.

Помимо краткого сообщения о фракционировании продуктов расщепления лизоцима [97, стр. 139], обработанного серной кислотой, методом ионофореза известен только один случай, когда полученную таким методом пептидную фракцию

удалось охарактеризовать после выделения (фиброин шелка). После обработки химотрипсином был получен остаток, состоявший в основном из остатков серина, глицина и аланина и небольшого количества остатков тирозина [81]; этот остаток соответствовал 60% исходного фиброина. Затем остаток обрабатывали при 27° серной или, что лучше, фосфорной кислотой (содержащей фосфорный ангидрид, чтобы кислота оставалась безводной) при 40°, охлаждали, разбавляли и вводили в реакцию с ДНФБ при значении рН, которое ступенчато повышали примерно до 9. В ходе такой обработки сложноэфирные связи гидролизировались и освобожденные аминокруппы переводились в ДНФ-производные. Из растворимых в воде ДНФ-пептидов была выделена и охарактеризована фракция ДНФ-Сер.Гли.Ала.Гли.Ала.Гли.ОН, которая по весу соответствовала 36% остатка после гидролиза под действием химотрипсина. Эта фракция представляет собой периодически повторяющееся звено в молекуле фиброина [207].

О возможности миграции ацильной группы в разбавленных водных растворах кислот высказывались различные предположения. Тенфорд [308] изучал кривые титрования нескольких подробно охарактеризованных белков (инсулин, рибонуклеаза, лизоцим,  $\beta$ -лактоглобулин, овальбумин и альбумин сыворотки крови человека). Он установил, что по крайней мере для указанных белков отсутствуют данные, свидетельствующие об увеличении количества аминокрупп при рН 2 — самом низком значении, достигнутом в ходе титрования. Приведенные выше данные показывают, что перегруппировка легче происходит в концентрированных водных растворах кислот.

В случае применения безводных органических растворителей, содержащих кислоту, возможна миграция ацильных групп, находящихся у определенных остатков оксиаминокислот. Так, при определении концевых групп по методу Эдмана (см. стр. 237—245), согласно которому производные пептида обрабатывают нитрометаном и HCl [87], уксусной кислотой и HCl [88] или диоксаном и HCl [186] для циклизации N-концевого остатка, установлено [2, 314], что на последующих стадиях отщепления обнаруживаются небольшие количества N-концевых остатков серина или треонина. В одном случае это привело к неправильному выводу о последовательности аминокислотных остатков [2, 186]. Обычно исследуемое соединение обрабатывают  $C_6H_5NCS$  или динитрофторбензолом при рН 8,5. Если же белок находится в среде с такой величиной рН до добавления реагента, то свободные аминокруппы, появляющиеся в результате миграции ацильной группы от N к O, вновь образуют пептидные связи. Предварительную

обработку щелочью следует считать нужной мерой предосторожности при ступенчатом расщеплении в тех случаях, когда миграция ацильной группы может явиться осложняющим фактором.

Кроухолл и Эллиот [65] изучали возможность использования хлористого водорода в абсолютном метаноле или в нитрометане в качестве агента, вызывающего миграцию ацильной группы от N к O в простых пептидах. Ни в одном случае перегруппировка не была количественной и сопровождалась побочными реакциями. Ни дымящая серная кислота в нитрометане, ни ледяная уксусная кислота при 100° не вызывали появления аминного азота. Как показал Бейли [14], метанольные растворы HCl или  $BF_3$  также не пригодны, но перегруппировку простых пептидов на 80% удалось осуществить, действуя на них смесями  $BF_3$  или  $SnCl_4$  с муравьиной или уксусной кислотой в течение 1—4 час при 60—80°. Более высокие выходы (85—96%) были получены через промежуточные циклические соединения — оксазолины (XVII), образующиеся при действии хлорокиси фосфора в течение 3 час при комнатной температуре; оксазолины размыкаются в присутствии воды или разбавленной кислоты.

При действии аналогичного реагента ( $POCl_2F$ ) на инсулин 50% связей серина и треонина претерпевают ацильную перегруппировку. В случае этерифицированного инсулина перегруппировка происходит почти количественно, о чем можно судить по содержанию аминного азота [13].

Установлено [56, 57, 216], что при этерификации белков 0,1 н. раствором HCl в метаноле увеличивается содержание аминного азота, но в щелочной среде вследствие обратной ацильной перегруппировки содержание аминного азота падает. В инсулине [56] наименее устойчивым остатком оказался остаток треонина.

Другим примером миграции ацильной группы от N к O под влиянием безводного кислотного реагента является обратимое инактивирование лизоцима безводной муравьиной кислотой при комнатной температуре [167]. В этом случае ход перегруппировки контролировался путем определения содержания аминного азота и измерения активности фермента. Полное инактивирование наступало через 16 час. Помимо увеличения содержания аминного азота изменение белка выразилось также в появлении повышенного суммарного положительного заряда, что сказалось на подвижности молекулы белка при электрофорезе. В водной среде при рН 8,5 происходили обратные изменения; при рН 7,5 обращение было неполным, если судить по электрофорезу и поглощению щелочи,

хотя активность фермента восстановилась полностью. Количество пептидных связей, у которых произошла ацильная перегруппировка от N к O, не установлено, но по крайней мере одиннадцать остатков из девяти остатков серина и семи остатков треонина были затронуты перегруппировкой [312].

### Бромная вода

В ходе исследований строения окситоцина [84, 221, 255] была сделана попытка окислить этот полипептид бромной водой. В отличие от окисления окситоцина надуксусной кислотой, когда образуется один продукт реакции, при окислении бромной водой были получены два пептидных обломка. При действии бромной водой на полипептид, предварительно окисленный надмуравьиной кислотой, образуются те же самые обломки. Расщепление окситоцина представлено на рис. 12.

При действии бромной воды на окситоцин происходят окисление обеих половин цистиновых остатков в β-сульфоаланильные остатки, бромирование тирозина и расщепление тирозилизoleyцильной связи. Направление реакции с бромной водой не зависит от присутствия в цепи окситоцина остатка изолейцина, так как в вазопрессине, который вместо изолейцина имеет фенилаланин, окисление бромной водой приводит к тем же результатам [242]. При расщеплении вазопрессина происходит заметное разложение и удается выделить только один крупный пептидный фрагмент.

Бромная вода содержит около 3,5% брома и имеет величину pH, равную примерно 2. В работах, посвященных изучению необычного расщепляющего действия бромной воды [254], сообщается, что бромирование тирозина в предварительно окисленном надмуравьиной кислотой окситоцине в ледяной уксусной кислоте или в водном растворе может не сопровождаться разрывом связи, если концентрация раствора составляет 0,5 н. по HBr. Дальнейшая обработка этого бромированного и окисленного окситоцина 0,05%-ной уксусной кислотой при комнатной температуре в течение 24 час, 1 н. раствором HBr или слабым водным раствором NH<sub>3</sub> при температуре от -5 до -10° в течение 45 мин не привела к расщеплению молекулы. Однако в результате обработки продукта бромной водой при температуре от -5 до -10° получают два пептидных обломка. Расщепление обусловлено чувствительностью ароматического кольца тирозина к галогенированию. Это подтверждается тем, что ДНФ-производное окисленного окситоцина, содержащее вместо фенольной группы динитрофенильную группу, при обработке бромной водой

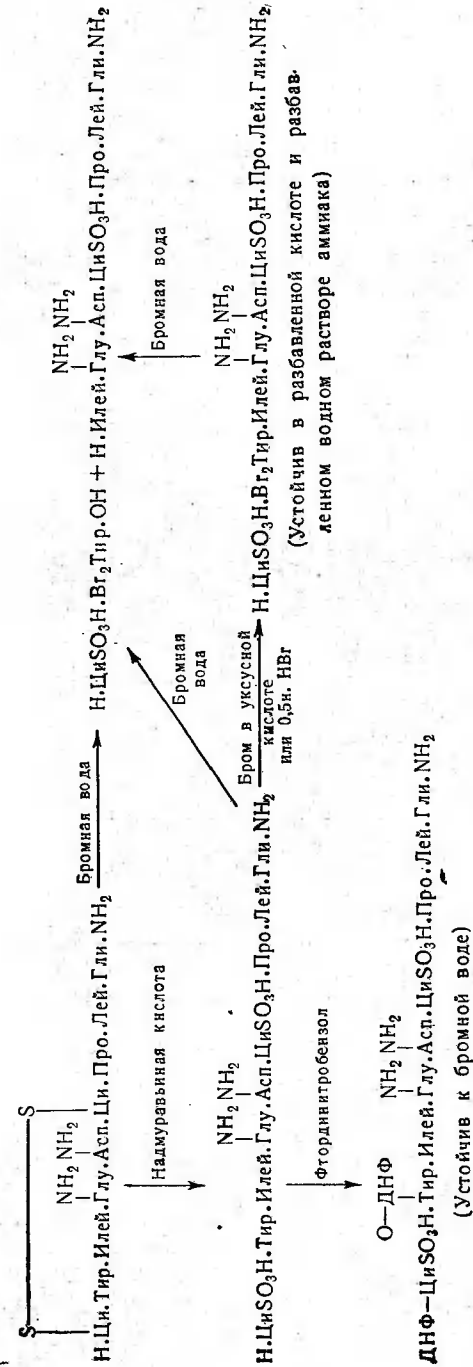


Рис. 12. Селективное расщепление производных окситоцина бромной водой.  
Val<sup>2</sup>Tyr — остаток 3,5-дибромированного.



не претерпевает ни расщепления, ни замещения в бензольном кольце.

Подобное образование фрагментов является одним из немногих известных примеров селективного расщепления химическими методами, однако для теоретического обоснования этой реакции пока еще недостаточно фактических данных. Возможно, что лабильность связи, в которой участвует карбоксильная группа тирозина, обусловлена близостью бромированного остатка тирозина и остатка  $\beta$ -сульфоаланина.

Представляет интерес исследовать действие бромной воды на окисленную рибонуклеазу, в которой присутствуют обе рассмотренные в случае окситоцина группировки: —ЦиSO<sub>3</sub>H.Тир.Лиз—<sup>96 97 98</sup> и —Тир.ЦиSO<sub>3</sub>H.Асп(NH<sub>2</sub>)—<sup>25 26 27</sup>. В окисленном инсулине в цепи А имеется группировка —Асп(NH<sub>2</sub>).Тир.ЦиSO<sub>3</sub>H.Асп(NH<sub>2</sub>).ОН,<sup>18 19 20 21</sup> и как окисленный инсулин, так и выделенная из него цепь А при обработке бромной водой при температурах от —5 до —10° дают пептид ЦиSO<sub>3</sub>H.Асп(NH<sub>2</sub>), что указывает на разрыв связи за остатком тирозина [319]. Количественная сторона этого расщепления еще требует изучения.

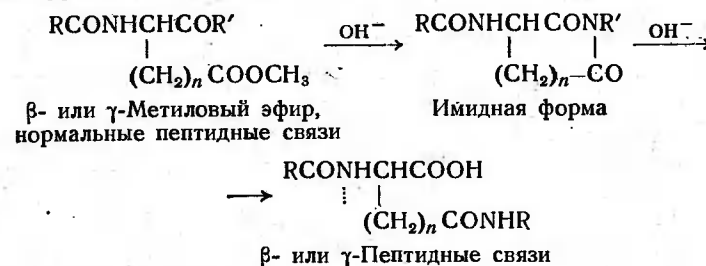
#### Селективное расщепление, затрагивающее остатки аспарагиновой и глутаминовой кислот

**Селективное выделение из белков аспарагиновой кислоты.** Пептидные связи по обеим сторонам остатка аспарагиновой кислоты в молекуле белка особенно легко гидролизуются разбавленными кислотами [233], причем степень гидролиза зависит от pH раствора, а не от концентрации используемой кислоты [32, 189]. Так, из альбумина сыворотки крови быка за 18 час при 100° и pH 2,14 выделяется 44% остатков аспарагиновой кислоты в виде аминокислоты, в то время как при pH 3,15 освобождается всего 26% остатков кислоты [189]. При экстракции эластина 0,25 М щавелевой кислотой при 100° был получен растворимый белок; единственной выделенной свободной аминокислотой оказалась аспарагиновая кислота [235]. Однако присутствие в продукте реакции пептидов с короткой цепью и результаты определения концевых групп [24, 234] указывают на значительную степень гидролиза и других пептидных связей. Исследования, проведенные на модельных соединениях [73], позволили сделать вывод о лабильности связей остатков серина и треонина. Применение описанного выше метода гидролиза для исследования цепи А окисленного

инсулина [268] позволило установить, что связи, в которых участвуют остатки цистеиновой кислоты и аминокислоты серина и треонина, также разрываются. Аспарагиновая кислота выделяется не количественно, и, кроме того, получаются различные пептиды с низкими выходами.

Шредер [278] также сообщает, что в указанных условиях пептиды образуются с низкими выходами. Таким образом, специфичность этого метода не столь велика, как этого можно было бы ожидать на основании данных о выделении свободных аминокислот, и этот метод безусловно непригоден для селективного расщепления белков.

**Перегруппировка пептидов, содержащих остатки аспарагиновой и глутаминовой кислот.** При обработке пептидов, содержащих остатки  $\beta$ -эфиров ациласпарагиновой или  $\gamma$ -эфиров ацилглутаминовой кислоты, разбавленной щелочью, происходит перегруппировка этих эфиров через промежуточно образующийся имид в ацилированный пептид, в котором связи остатка аспарагиновой или глутаминовой кислоты находятся соответственно в  $\beta$ - или  $\gamma$ -положении [21]. Поскольку подобные изомеры содержат  $\alpha$ -карбоксыльную группу, аналогичную С-концевому остатку, было сделано предположение, что использование одного из методов последовательного отщепления С-концевого остатка приведет к селективному расщеплению по связям, в которых участвуют аминокислоты перегруппированных остатков аспарагиновой или глутаминовой кислоты. Ход перегруппировки показан на приведенной ниже схеме. Обозначенная пунктирной линией связь аналогична связи С-концевого остатка и поэтому должна расщепляться реагентами, вызывающими селективное отщепление С-концевых групп.



Из модельных соединений, например, этилового эфира N-бензоил- $\alpha$ -аспарагилглицил-*n*-гексиламида, при обработке 0,28 н. раствором соды в течение 4 час при 40° образуется смесь, состоящая из 75% изомерного пептида с  $\beta$ -аспарагиль-

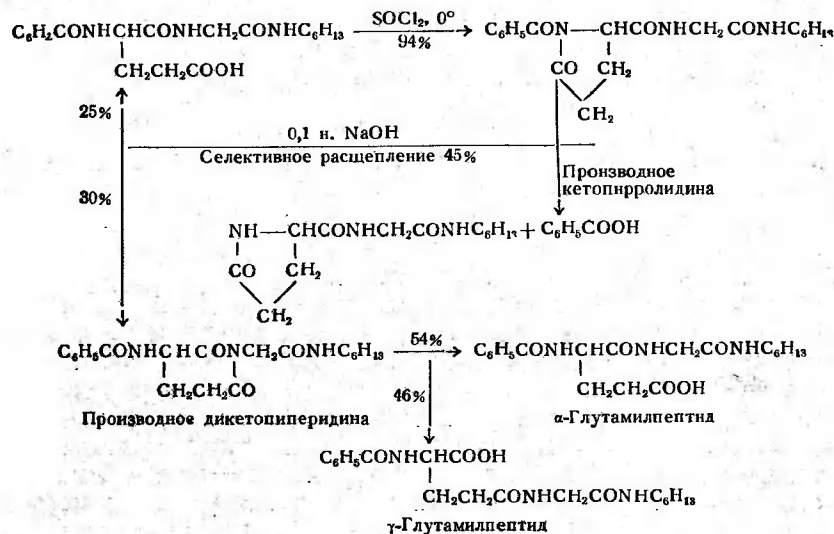
ным остатком и 25% нормального пептида (омыленное исходное вещество). Стадией, определяющей суммарную скорость изомеризации, в случае соединений, содержащих остатки аспарагиновой кислоты, является гидролиз имида, который удается выделить при небольшой продолжительности реакции. Соответствующее аспарагинильное соединение изомеризуется лишь в незначительной степени.

Соединения, содержащие остаток глутаминовой кислоты, реагируют в более жестких условиях. Так, этиловый эфир *N*-бензоил- $\alpha$ -глутамилглицил-*n*-гексиламида оказался сравнительно устойчивым в растворе соды при 50°; за 7 час 64% исходного вещества осталось неизменным. Однако под действием 0,1 н. NaOH при комнатной температуре была получена смесь 57%  $\gamma$ -глутамилпептида и 43%  $\alpha$ -глутамилпептида. В ряду соединений, содержащих глутаминовую кислоту, суммарная скорость изомеризации определяется стадией замыкания цикла с превращением сложного эфира в имид, что отличает эти соединения от пептидов, содержащих аспарагиновую кислоту.

Вторая стадия изомеризации — разрыв пептидной связи — для этих модельных соединений не описана. Однако, поскольку методы селективного отщепления С-концевых групп не дают высоких выходов в случае простых соединений, можно полагать, что общий выход при селективном расщеплении пептидных связей модельных соединений будет низким, а полученная смесь пептидов — довольно сложной по составу.

**Конденсация  $\gamma$ -карбоксылной группы  $\alpha$ -глутамилпептидов с пептидной цепью.** Эта реакция изучалась двумя группами исследователей [22, 62]. Взаимодействием эфиров *N*-ацилглутаминовой кислоты с хлористым тионилом при 0° были получены соответствующие 1-ацилпирролидоны-2 с высокими выходами. Ход реакции для *N*-бензоил- $\alpha$ -глутамилглицил-*n*-гексиламида показан на приведенной ниже схеме [22]. При обработке разбавленным раствором щелочи происходит селективное расщепление цепи по связи, в которой участвует аминогруппа остатка глутаминовой кислоты, но выход значительно снижается за счет конкурирующих реакций, приводящих к восстановлению первоначальной структуры, а также вследствие образования  $\gamma$ -глутамильного аналога. Наоборот, в случае *n*-толуолсульфонилглицил- $\alpha$ -глутамилфенилаланилциклоксимида выход циклического соединения — производного кетопирролидина — был очень высоким, но гидролиз щелочью привел только к регенерации исходного  $\alpha$ -соединения (выход 90%) [62].

В некоторых условиях может образоваться шестичленный циклический имид — производное дикетопиперидина, которое под действием щелочи дает в качестве основного продукта  $\gamma$ -глутамильный изомер исходного глутамилпептида.



Хотя в результате реакций в указанных сравнительно мягких условиях удается добиться частичного расщепления пептидной цепи, совершенно ясно, что течение реакции в значительной степени определяется порядком расположения аминокислот в исследуемом соединении. Перегруппировка в  $\gamma$ -глутамильные изомеры и сравнительно низкие выходы позволяют сделать вывод, что в настоящее время этот метод непригоден для селективного расщепления длинных пептидных цепей.

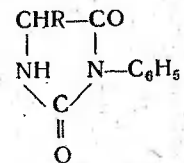
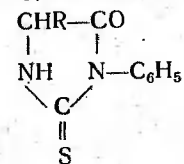
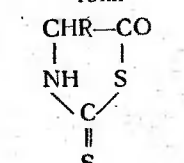
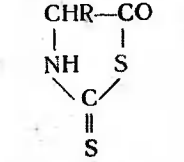
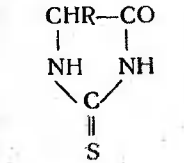
## РЕАГЕНТЫ, СЕЛЕКТИВНО ОТЩЕПЛЯЮЩИЕ КОНЦЕВЫЕ ОСТАТКИ

### Ферменты

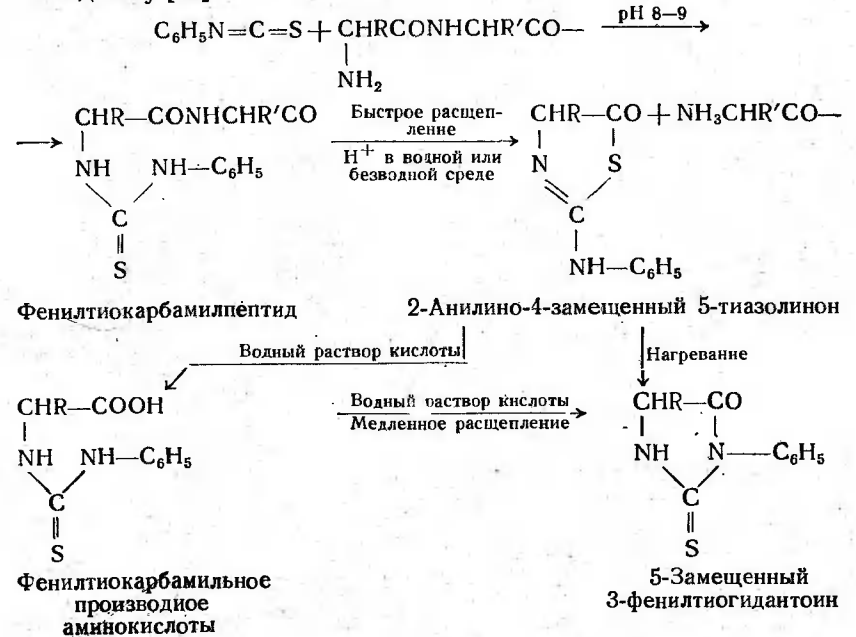
Известны ферментативные методы определения *N*- и *C*-концевых остатков. Преимуществом этих методов является возможность осуществления реакции в мягких условиях и использования небольших количеств белков, так как отщепленные аминокислоты можно определять в микроколичествах

Таблица 5

Реакции последовательного расщепления пептидов путем конденсации реагента с α-аминогруппой

Реагент	Продукт конденсации	Циклическое производное	Литература
Фенилизотиоцианат C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCONHCHRCO—	 <p>5-Замещенный 3-фенилгидантоин</p>	1
Фенилизотиоцианат C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCS	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCSNHCHRCO—	 <p>5-Замещенный 3-фенилтиогидантоин</p>	87
Сероуглерод CS <sub>2</sub>	—SCSNHCHRCO—	 <p>4-Замещенный 2-тиотиазолидон-5</p>	191
Метилметоксидитиокарбамат (диметилксантогенат) CH <sub>3</sub> OCSNHCHRCO—	CH <sub>3</sub> OCSNHCHRCO—	 <p>4-Замещенный тиазолидон-2,5</p>	176
Метил-N-апетилдитиокарбамат CH <sub>3</sub> CONHCSNHCHRCO—	CH <sub>3</sub> CONHCSNHCHRCO—	 <p>5-Замещенный 2-тиогидантоин</p>	99

применение при изучении природных веществ. Пользуясь методом Эдмана, удалось получить данные о последовательности аминокислотных остатков на N-концевых участках белков, а также пептидных обломков. В связи с этим в дальнейшем будут рассмотрены только примеры использования фенилизотиоцианатного метода. Реакции, протекающие при последовательном расщеплении пептидов фенилизотиоцианатом по Эдману [89]:



Вместо фенилизотиоцианата было предложено применять замещенные изотиоцианаты, например 3,5-динитро-4-диметиламинофенилизотиоцианат [252] и *n*-азофенилфенилизотиоцианат [248], которые имеют то преимущество, что образуют окрашенные производные. В качестве реагента был предложен также *n*-иодфенилизотиоцианат [50], так как в этом случае можно использовать меченые атомы. Указанные реагенты до сих пор не нашли широкого применения. Кроме того, из данных, приведенных различными авторами, не ясно, циклизуются ли производные этих реагентов быстрее, чем производные незамещенного фенилизотиоцианата.

Реакция фенилизотиоцианата с amino- или α-aminoгруппой гладко протекает при pH 8—9 и 40° обычно в смеси пиридин — вода или диоксан — вода. Требуемая величина pH

хроматографированием реакционной смеси на бумаге [114, 320]. В ряде случаев удается определить последовательность расположения аминокислот, так как отщепление N-или C-концевого остатка «обнажает» новую концевую группу, которая также может быть отщеплена действием фермента. Скорость отщепления последующих концевых групп может меняться в очень широких пределах: от скорости отщепления первой концевой группы до значительно более низкой скорости.

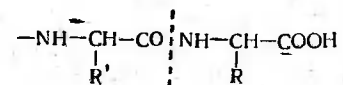
Поскольку при ферментативном отщеплении концевых групп не происходит ни рацемизации, ни денатурации, продукты расщепления биологически активных субстратов пригодны для выяснения вопроса о влиянии отщепления этих групп на биологическую активность [10].

К недостаткам ферментативных методов относится то, что область их применения ограничивается только аминокислотными остатками с *l*-конфигурацией и свободными  $\alpha$ -аминоили  $\alpha$ -карбоксыльными группами. Кроме того, пептидные связи, образованные некоторыми аминокислотными остатками, не разрываются под действием ферментов, а влияние предшествующих остатков может оказаться достаточным для того, чтобы воспрепятствовать гидролитическому отщеплению остатков, которые, судя по данным о специфичности действия фермента, могли бы отщепляться. Наиболее важным условием успешного применения рассматриваемых ниже ферментов является отсутствие примесей эндопептидаз. Небольшие количества этих примесей приводят к разрыву внутренних пептидных связей, в результате чего появляются новые субстраты для фермента. Субстрат также должен быть настолько чистым, чтобы примеси не могли помешать истолкованию полученных результатов.

#### Карбоксипептидаза

Этот фермент может быть выделен из экстрактов поджелудочной железы в чистом виде [128], но до использования для определения последовательности аминокислот его рекомендуется инкубировать с диизопропилфторфосфатом, чтобы инактивировать возможные примеси химотрипсина, трипсина и субтилизина [122, 267, 300]. Основные свойства и специфичность действия карбоксипептидазы подробно рассмотрены в ряде работ [228, 293]. В других работах [114, 136, 226, 320] приводятся данные об использовании фермента для определения последовательности аминокислот в белках. Карбоксипептидаза специфична в отношении C-концевых аминокислот

в пептидах и белках, содержащих свободную  $\alpha$ -карбоксыльную группу строения



C-Концевые амидные остатки, подобные остаткам в окситоцине и вазопрессине [85], устойчивы к действию фермента.

Скорость отщепления C-концевых остатков определяется в основном характером боковой цепи R, но боковая цепь R' соседнего остатка также может оказывать влияние на скорость реакции. Наиболее быстро отщепляются ароматические аминокислоты (именно поэтому так важно, чтобы в ферментном препарате отсутствовал химотрипсин), затем следуют концевые аминокислотные остатки с большими алифатическими боковыми цепями. По мере уменьшения размеров боковой неполярной цепи или повышения полярности боковой цепи скорость расщепления уменьшается.

Так, гликокол и аспарагиновая и глутаминовая кислоты отщепляются медленно, а скорость отщепления аргинина и лизина зависит от степени чистоты фермента. В последнее время в препаратах карбоксипептидазы низкой степени чистоты обнаружена новая основная карбоксипептидаза [104, 105], специфически расщепляющая C-концевые пептидные связи, в образовании которых участвуют аминокислоты лизина и аргинина.

Пролин и оксипролин полностью устойчивы к действию фермента. Цистеин в продуктах расщепления не был обнаружен. Полуцистин, если он присутствует в продуктах расщепления, мог образоваться за счет разрыва пептидной связи; при этом связь с полипептидной цепью дисульфидным мостиком сохраняется. Окисление остатков цистина в цистеиновую кислоту не должно давать способную отщепляться под действием карбоксипептидазы группу, так как она содержит заряженную боковую цепь, но восстановление и алкилирование до  $\text{---SCH}_2\text{CONH}_2$ -групп приводит к образованию нейтрального остатка. Такой остаток был недавно обнаружен [198] в гидролизатах, полученных при действии карбоксипептидазы на восстановленный и алкилированный пролактин, что свидетельствует о присутствии C-концевого полуцистинового остатка.

Влияние предшествующего аминокислотного остатка на скорость отщепления концевой группы лучше всего можно показать на примере соединений, содержащих остаток про-

лина. Так, в инсулине, цепь Б которого содержит С-концевой участок состава —Про.Лиз.Ала.ОН, быстро отщепляется аланин, тогда как отщеплению лизина препятствует сочетание полярной боковой цепи остатка лизина и предшествующего пролильного остатка [136, 267]. В вирусе табачной мозаики с С-концевым участком —Про.Ала.Тре.ОН [37, 229] отщепляется только треонин [138], в то время как в кортикотропине, С-концевой участок которого имеет состав —Про.Лей.Глу.Фе.ОН, скорость отщепления уменьшается в порядке фенилаланин, глутаминовая кислота, лейцин [136, 284, 339], и реакция прекращается, когда остаток пролина становится С-концевым.

Определение числа пептидных цепей в белке путем количественного измерения скорости отщепления аминокислот может оказаться ненадежным, если два соседних аминокислотных остатка отщепляются почти с одинаковой скоростью. Это наблюдается в случае ростового гормона быка, в котором два остатка фенилаланина быстро отщепляются карбоксипептидазой, после чего происходит отщепление аланина, лейцина и серина. В этом белке имеются два N-концевых остатка, но расщепление гидразином позволило обнаружить только один С-концевой остаток фенилаланина. Полученные при расщеплении белка карбоксипептидазой результаты объясняются тем, что С-концевой участок имеет состав —Фе.Фе.ОН [198].

Данные, полученные при отщеплении концевых групп, как правило, легче истолковать, если более или менее точно известно, что белок состоит из одной открытой полипептидной цепи. Если аминокислотные остатки располагаются в порядке уменьшения скорости гидролиза, начиная от С-концевого остатка, то часто можно сделать правильные предположения о последовательности расположения аминокислот. Представление о трудностях, с которыми приходится сталкиваться в ходе подобных исследований, можно составить на примере рибонуклеазы, которая, как известно [249], содержит одну подпептидную цепь с С-концевым участком —Асп. Ала. Сер. Вал. ОН. На основании результатов первоначальных опытов [11] по расщеплению рибонуклеазы карбоксипептидазой сделан вывод, что С-концевой участок имеет строение —Мет.Тир.Ала(Лей или Илей, Фе).Вал.ОН, однако только при использовании препарата карбоксипептидазы, тщательно обработанной диэтилопропилфторфосфатом, получены данные, свидетельствующие, что С-концевой участок в действительности имеет строение — (Ала,Сер).Вал.ОН [249].

Следует отметить, что в таких белках, как овальбумин [230], пролактин [198], дрожжевая триозофосфатдегидроге-

наза [132], химотрипсинаген, трипсин и трипсиноген [225], окситоцин и вазопрессин [85],  $\alpha$ -меланофоростимулирующий гормон [139] и карбоксипептидаза [320], имеются С-концевые остатки, но они устойчивы к действию фермента.

В случае  $\alpha$ -лактальбумина и  $\beta$ -лактоглобулина [226], инсулина [267], вируса табачной мозаики [138] и лизоцима [166, 318] действие фермента весьма четко выражается в том, что отщепляются только С-концевые остатки, а последующие концевые остатки более устойчивы благодаря характеру боковой цепи или соседнего остатка.

Карбоксипептидаза не инактивируется 6 М раствором мочевины при рН 8. Хотя скорость отщепления фенилаланина из карбобензоксиглицилфенилаланина составляет всего 25—50% скорости отщепления в отсутствие мочевины, в тех же условиях отщепление аминокислот от дрожжевой триозофосфатдегидрогеназы происходит быстро [132]. В отсутствие мочевины этот субстрат не гидролизуется ферментом.

#### Лейцинаминопептидаза

Этот фермент часто, но в очень незначительных количествах, встречается в тканях млекопитающих. После того как было обнаружено, что  $Mg^{2+}$  значительно повышает стабильность фермента, стало возможным получение [149, 299] препаратов лейцинаминопептидазы высокой степени чистоты. Максимальная активность наблюдается в присутствии  $Mn^{2+}$  при рН 9,1—9,3, но при рН > 9 фермент быстро инактивируется. Опыты продолжительностью в несколько часов проводятся при рН 8,0—8,5 и 40° в присутствии  $Mg^{2+}$  или  $Mn^{2+}$  в качестве активатора. Лейцинаминопептидаза действует на пептидные связи N-концевого остатка полипептидных цепей подобно тому, как карбоксипептидаза отщепляет С-концевые остатки. Очищенный препарат фермента не имеет эндопептидазной активности и, поскольку на него не действует диэтилопропилфторфосфат, предварительное инкубирование фермента этим ингибитором подавляет возможные примеси протеиназы.

В ряде обзоров [293, 295, 297] подробно рассмотрено действие фермента на синтетические субстраты. Фермент гидролизует не только лейцинсодержащие соединения, как это можно предположить по его наименованию. Скорость гидролиза различных соединений в основном определяется характером остатка, несущего свободную аминогруппу. Как правило, скорость гидролиза алифатических соединений с нормальной цепью является максимальной в случае соединений

с наиболее длинной боковой цепью, т. е. лейциламида, и падает с уменьшением размера боковой цепи. Ароматические соединения расщепляются медленнее, чем алифатические соединения с длинной цепью. Соединения с полярными группами в боковой цепи остатка, несущего свободную аминогруппу, гидролизуются сравнительно медленно.

Активность лейцинаминопептидазы, выражаемая числом молей субстрата, расщепляемых в минуту весовой единицей фермента, значительно выше активности карбоксипептидазы, которая в свою очередь активнее папаина — одной из наиболее эффективных протеиназ [297]. Вследствие высокой активности лейцинаминопептидазы даже менее чувствительные связи в полипептидных цепях могут гидролизываться с заметной скоростью. Кроме того, специфичность действия лейцинаминопептидазы не ограничивается остатками определенного типа, как в случае карбоксипептидазы. Так, фермент освобождает полуцистиновые остатки из пептидных связей. Пролин и аминокислоты с полярными боковыми группами также отщепляются, хотя скорости гидролиза могут быть небольшими. В некоторых случаях подобный широкий спектр активности выгоден, но он увеличивает трудности при попытках установить последовательность сцепления аминокислот на основании данных о скорости отщепления аминокислот при разрыве пептидных связей [149].

При исследовании субстратов с длинной цепью [149] было установлено, что некоторые нативные белки устойчивы к действию фермента, в то время как белок с развернутыми цепями, а также окисленный или денатурированный белок легко гидролизуются. Например, цинковый комплекс инсулина почти не расщепляется ферментом, но удаление цинка облегчает ступенчатый гидролиз. В этом случае гидролиз не затрагивает дисульфидных мостиков. Разделенные цепи А и В окисленного инсулина легко гидролизуются. Аминокислотный анализ свидетельствует о гидролизе всех связей в цепи А, в то время как более медленный гидролиз цепи В позволил установить последовательность первых шести остатков в этой цепи.

Нативные  $\beta$ -лактоглобулин и гормон роста медленно гидролизуются лейцинаминопептидазой; нативные альбумины плазмы крови человека и быка, лизоцим и рибонуклеаза оказались устойчивыми к гидролизу. Однако предварительное окисление альбумина плазмы крови человека, лизоцима и рибонуклеазы надмуравьиной кислотой привело к тому, что указанные субстраты гидролизывались ферментом и аминокислоты отщеплялись в той последовательности, которая была

установлена ранее для N-концевых участков. Денатурация альбумина человека 8 M раствором солянокислой соли гуанидина в течение 24 час при pH 8,5 не повышает гидролизуюмость данного субстрата по сравнению с нативным белком.

Окситоцин лейцинаминопептидазой гидролизуетс довольно медленно, что, возможно, обусловлено наличием N-концевого полуцистинового остатка, поскольку гипертенсин [98] (см. рис. 9) примерно такого же молекулярного веса быстро расщепляется до аминокислот. Глюкагон (см. рис. 3) — полипептид с открытой цепью — также полностью гидролизуетс до свободных аминокислот [149].

Полное расщепление субстратов этим ферментом свидетельствует о *l*-конфигурации всех аминокислот, входящих в состав субстрата, так как фермент не отщепляет аминокислот *d*-конфигурации.

Примером наиболее полного расщепления белковой цепи при действии лейцинаминопептидазы является гидролиз меркурипапаина. При низких концентрациях фермента первые девятнадцать аминокислотных остатков отщепляются за 24 час в примерно стехиометрических количествах. Реакция, по-видимому, прекращается тогда, когда остаток аргинина становится N-концевым. При более высоких соотношениях фермент/субстрат расщепление происходит в большей степени, пока  $\frac{2}{3}$  белка не расщепится до свободных аминокислот. Белковый остаток после активации полностью сохраняет активность (в расчете на 1 моль) по отношению к бензиларгиниламиду. Это свидетельствует о том, что активный центр молекулы находится на C-концевом участке цепи.

Данные об аминокислотах, отщепляющихся при глубоком гидролизе меркурипапаина, до сих пор отсутствуют, однако известно, что среди первых девятнадцати остатков нет пролина. Присутствие свободного пролина в гидролизатах представляет интерес в связи с наблюдениями Ли и сотр. [121] о действии лейцинаминопептидазы на субстраты известного строения, содержащие пролин. Они нашли, что при инкубировании с ферментом меланофоростимулирующих гормонов быка и свиньи (см. рис. 8) из бычьего гормона, N-концевой участок которого имеет строение Н.Асп.Глу.Гли.Про—, выделяется большее количество аспарагиновой кислоты (1,0 моль), чем из меланофоростимулирующего гормона свиньи (0,43 моля), имеющего последовательность аминокислотных остатков Н.Асп.Сер.Гли.Про—. От меланофоростимулирующего гормона быка глицин отщепляется лишь в небольших количествах, а от гормона свиньи совсем не отщепляется, что свидетельствует о влиянии различных

соседних аминокислот на скорость отщепления одних и тех же N-концевых остатков. Низкое содержание глицина в обоих гидролизатах объясняется влиянием соседних остатков пролина. Это предположение, которое не согласуется с фактом полного гидролитического расщепления гипертенсина (см. рис. 9), подтверждается только данными об отщеплении валина от пептида с N-концевым участком Н.Вал.Тир.Про— в результате гидролиза в течение 24 час. Однако при отщеплении валина и тирозина по методу Эдмана N-концевым становится остаток пролина, который отщепляется лейцинаминопептидазой. N-Концевой пролин в протаминах также отщепляется [7]. Окисленный надмуравьиной кислотой пролактин с N-концевым участком Н.Тре.Про.Вал— не отщепляет аминокислот под действием фермента.

В связи с повышенной гидролизуемостью развернутых белковых молекул представляет интерес то, что лейцинаминопептидаза сохраняет некоторую активность в 8 M растворе мочевины и 6 M растворе ацетамида и что происходящее инактивирование имеет полностью обратимый характер. Однако в растворах хлоргидрата гуанидина инактивирование протекает быстро и необратимо.

### Химические методы

В настоящем разделе рассматриваются только те методы, которые обеспечивают ступенчатое отщепление аминокислотных остатков, так что пептидная цепь после отщепления концевого остатка остается незатронутой. Таким образом, из рассмотрения исключается 2,4-динитрофторбензольный метод, предложенный Сэнджером [262]. Этот метод, использовавшийся для получения большей части сведений о N-концевых группах пептидов и белков, подробно рассмотрен в ряде обзоров [114, 277, 320]. Не рассматривается также метод расщепления гидразином Акабори и сотр. [3, 4, 230], позволяющий определять C-концевые аминокислоты. Этот метод в последнее время был усовершенствован [39], так что он стал пригоден для идентификации всех обычно встречающихся аминокислот.

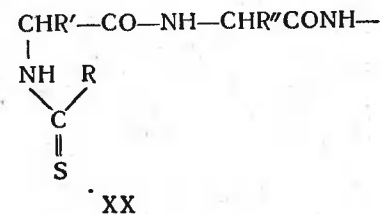
Совершенно ясно, что требованиями, предъявляемыми к любому методу ступенчатого отщепления концевых групп, являются высокий выход продукта отщепления на каждой стадии и отсутствие одновременного расщепления других пептидных связей. Рассмотрение наиболее удачного метода отщепления концевых групп — метода Эдмана — приводит к выводу, что оптимальные условия расщепления еще оконча-

тельно не установлены. Метод более пригоден для отщепления концевых групп пептидов, выделенных из белковых гидролизатов, чем для отщепления концевых групп исходного белкового соединения. В любом случае предварительная фрагментация белковой молекулы и идентификация полученных осколков являются источником данных, необходимых для установления полной последовательности расположения аминокислот в исследуемом белке.

Время от времени предлагались различные методы определения концевых групп пептидов, основанные на использовании тонких химических реакций. Как правило, эти методы [106, 320] дают лишь низкие выходы или недостаточно разработаны, чтобы их с успехом можно было использовать для исследования природных полипептидов и белков, характеризующихся многообразием реакционноспособных боковых цепей.

### Метод определения N-концевых групп

**Фенилизотиоцианатный и аналогичные методы.** Для селективного отщепления N-концевого остатка пептидной цепи предложен ряд методов, основанных на образовании N-замещенного соединения типа XX.



Обработка этих производных кислотой приводит к разрыву первой пептидной связи и образованию циклических тиагидантоиновых или родственных соединений. Эти циклические соединения можно экстрагировать органическими растворителями и идентифицировать химическими методами или из них можно вновь получить аминокислоту.

Реагенты, используемые для этой реакции, указаны в табл. 5. Все эти реагенты в мягких условиях (рН 8,5, низкая температура) образуют производные, отличающиеся друг от друга по скорости циклизации и растворимости в кислотных реагентах, вызывающих циклизацию. Указанные реагенты успешно применялись для исследования простых пептидов, но только фенилизотиоцианатный метод Эдмана нашел широкое

поддерживается добавлением небольших количеств едкого натра или триметиламина. Измеряя расход щелочи в зависимости от времени, легко определить конец реакции; по расходу щелочи можно также судить о количестве вступивших в реакцию групп [231].

Циклизация производных фенилтиокарбамила (ФТК) проводилась в различных условиях кислотности. При переходе от аминокислот к пептидам с длинными цепями возникают трудности.

Производные аминокислот обычно циклизуются труднее, особенно в случае глицина, чем те же аминокислоты, входящие в состав пептидов. Для синтеза производных фенилтиогидантоина (ФТГ) [86, 91] или количественного определения N-концевых остатков ФТК-производные часто циклизуют в 1 н. растворе HCl в течение 1 час при 100°. Однако в этих условиях ФТГ-производные серина, треонина и цистина нестабильны, поэтому их не удается выделить и количественно определить. Кроме того, все ФТГ-производные в кислой среде разлагаются, причем степень разложения возрастает с увеличением кислотности и повышением температуры [114, 317]. В водной среде максимальный выход ФТГ-производных достигается при действии сильной кислоты при сравнительно низких температурах и по возможности меньшей продолжительности реакции. При низкой температуре реакционной смеси и применении концентрированных кислот (1—5 н.) удалось синтезировать ФТГ-производные серина, треонина и цистина в водной среде [159, 195]. Кроме того, эти соединения легко получаются в среде уксусная кислота — HCl [289].

Для ступенчатого расщепления пептидов разработан метод [113, 114], по которому ФТК-пептид растворяют в 3 н. HCl при комнатной температуре и определяют конец циклизации по изменению поглощения в диапазоне длин волн 235—275 мкм. По мере образования ФТГ-производного N-концевой аминокислоты максимум поглощения смещается приблизительно от 240 до 262,5 мкм при минимуме около 240 мкм (рис. 13). Если реакция протекает медленно, то ее проводят при более высокой температуре (например, при 40°). Обычно продолжительность реакции при комнатной температуре составляет 1,5—24 час. После завершения циклизации ФТГ-производное экстрагируют этилацетатом, а водный раствор выпаривают досуха при низкой температуре, чтобы избежать нежелательного действия кислоты и возможного гидролиза пептидных связей.

Выход ФТГ-производного вычисляют по максимальной оптической плотности кислого раствора (если отсутствуют

ароматические аминокислоты), а также по максимальной оптической плотности экстрагированного ФТГ-производного в спирте (максимум поглощения обычно при 267,5 мкм), пользуясь коэффициентами экстинкции идентифицированных

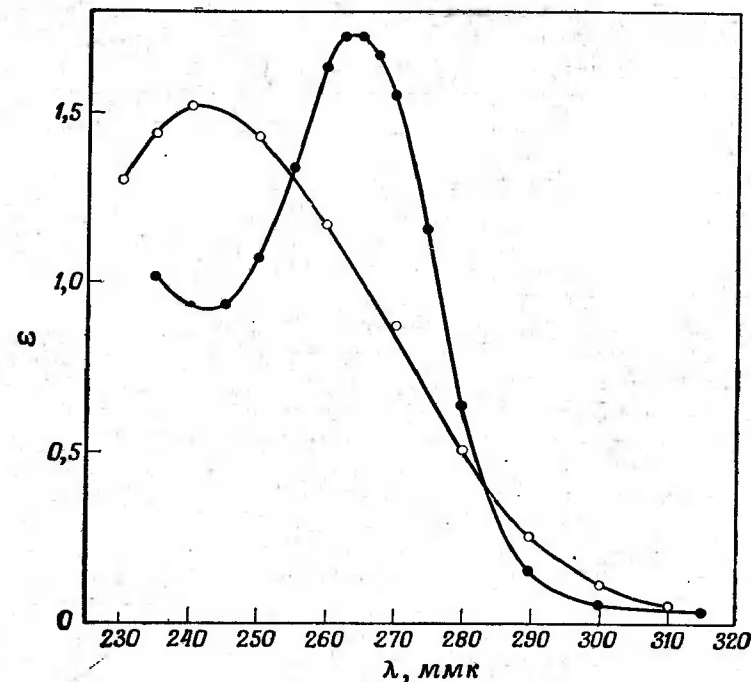


Рис. 13. Кривая поглощения в ультрафиолетовой области ФТК-лейцилглицилаланина и ФТГ-производного лейцина, полученного из него в 3 н. HCl при комнатной температуре через 4 час [114].

○ ФТК-лейцилглицилаланин (0,13 ммоль/л); ● ФТГ-производное лейцина.

ФТГ-производных [114, 195, 289]. ФТГ-Производные аргинина и гистидина не экстрагируются из кислого раствора, но производное гистидина можно экстрагировать из нейтрального раствора. Присутствие ФТГ-производного аргинина обнаруживают по его максимуму поглощения (268 мкм) в нейтральном водном растворе и хроматографированием на бумаге.

Этот метод нашел лишь ограниченное применение для расщепления некоторых растворимых пептидов с длинной цепью, например окситоцина, цепи А окисленного инсулина [113] и



гипертенсина [98]. Экспериментальные трудности встретились в случае окситоцина после пяти последовательных отщеплений N-концевого остатка на втором полуцистиновом остатке, а при исследовании цепи А инсулина — после пяти стадий отщепления на β-сульфоаланильном остатке, соответствующем цистеиновой кислоте. В гипертенсине, который не содержит цистина, отщепляются только первые четыре аминокислотных остатка, после чего выходы снижаются. Наблюдениям за ходом циклизации путем периодического измерения поглощения мешало поглощение ароматических аминокислот и их производных.

ФТГ-Производные можно идентифицировать хроматографированием на бумаге [92, 186, 288] и на распределительной колонке [290]. Последний метод пригоден для количественных определений, но можно выполнять также быстрые полуколичественные определения путем элюирования пятен хроматограмм на бумаге. Пятна проявляются иод-азидным реактивом, специфичным на двухвалентную серу, а при количественных определениях обнаруживаются по сильному поглощению в УФ-области ФТГ-производных [92].

Аминокислоты из ФТГ-производных обычно регенерируют действием гидроокиси бария [86] при 140° в течение 48 час (по другим данным [284], в течение 2 час) или 6 н. HCl при 150° в течение 16 час [194]. Другие авторы [98, 275] предпочитают проводить регенерацию действием иодистого водорода при 140°. ФТГ-Производные желателно идентифицировать непосредственно, так как триптофан, аргинин, серин, треонин, цистеин и цистин разрушаются или лишь частично регенерируются из них кислотами и щелочами, причем при такой обработке образуются другие вещества, дающие положительную реакцию с нингидрином. Другие аминокислоты можно регенерировать количественно кислотами ([194], но см. также [108]) или щелочами [284].

По предложенной Эдманом методике [87] пользоваться водными растворами кислот не рекомендуется во избежание случайного разрыва пептидных связей. При действии таких безводных реагентов, как растворы хлористого водорода в нитрометане, диоксане и ледяной уксусной кислоте [88], при комнатной температуре ФТК-пептиды расщепляются практически мгновенно. В случае высших ФТК-пептидов и ФТК-белков эти реагенты дают низкие выходы ФТГ-производных [114, 284, 320], что, возможно, обусловлено нерастворимостью ФТК-производных или слишком жесткими условиями реакции.

Резкое различие между скоростями расщепления ФТК-пептидов в водных растворах кислот и в безводных кислотах

навели Эдмана на мысль о необходимости исследования механизма реакции расщепления [89].

Скорость расщепления в безводных средах определялась по содержанию аминного азота, а не по выходу ФТГ-производного. Хроматографирование на бумаге показало, что соединение, быстро образующееся из ФТК-лейцилглицина, представляет собой не лейцин-ФТГ, а 2-анилино-4-изобутилтиазолинон-5 с максимумом поглощения при 252 мкм (см. схему на стр. 239). Нагревание (например, при перекристаллизации) оказывается достаточным, чтобы это соединение превратилось в лейцин-ФТГ. С другой стороны, в безводной кислой среде ФТК-лейцилглицин непосредственно превращается в лейцин-ФТГ, в то время как в водной среде это превращение проходит через стадию образования ФТК-лейцина и с гораздо меньшей скоростью. Таким образом, различие в скоростях расщепления в водных и безводных средах невелико, но скорости циклизации в ФТГ-производные в этих двух системах заметно отличаются.

Для ступенчатого расщепления ФТК-производных высших пептидов и белков, по-видимому, лучше применять безводные кислотные реагенты, так как при этом снижается вероятность разрыва связей внутри пептидной цепи при многократном последовательном отщеплении концевых остатков. Ступенчатое расщепление ФТК-инсулина в водной среде в присутствии хлоргидрата гуанидина, который удерживает белок в растворе, действием 1 н. HCl при 36° [112] или 0,1 н. HCl при 75° [60] на начальных стадиях происходит нормально. Однако при использовании разбавленных кислот помимо ожидаемых ФТГ-производных на последующих стадиях отщепления образуются все возрастающие количества других фенилтиогидантоинов, что свидетельствует о расщеплении других пептидных связей.

Наиболее удачной из всех описанных методик расщепления крупных молекул ФТК-пептидов и белков является методика Френкель-Конрата [110, 114]. По этой методике с целью устранения трудностей, связанных с нерастворимостью указанных соединений, все реакции проводятся на полоске бумаги, что обеспечивает доступ летучих реагентов к большой поверхности белка.

Циклизация осуществляется в парах смеси 6 н. HCl и ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 4—16 час. Все ФТГ-производные можно экстрагировать из бумаги, но ФТГ-производное полуцистина, если оно образуется, остается соединенным с пептидной цепью. Выходы фенилтиогидантоинов на последовательных стадиях расщеп-

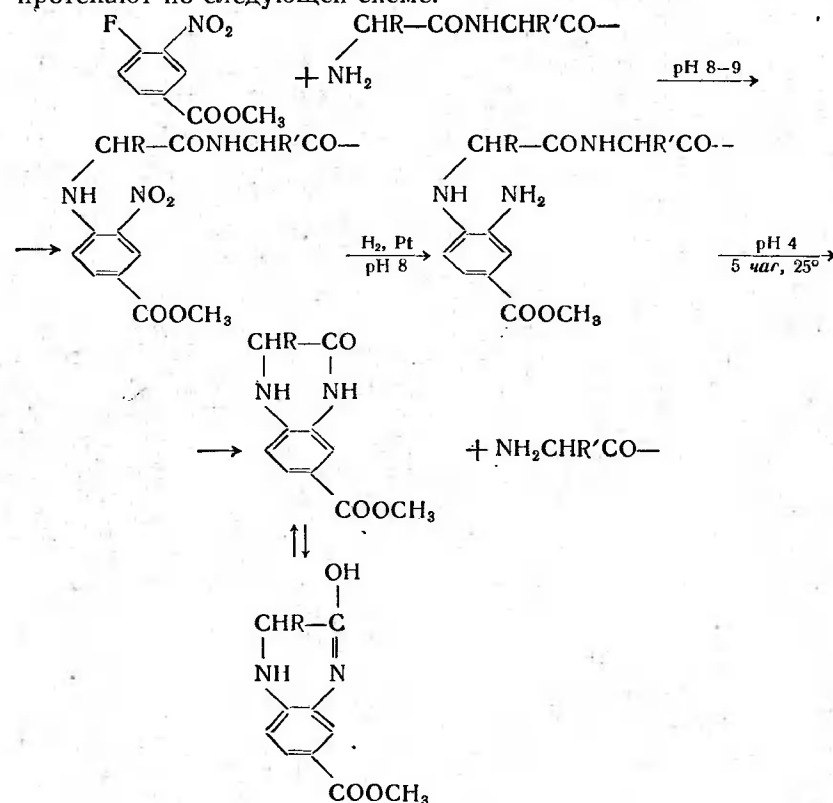
ления обычно высоки и в среднем составляют около 80% (по данным измерения максимальной оптической плотности). Однако имеются сообщения [121], что выходы являются более низкими, если они определяются по выделенным соединениям.

Наиболее успешное применение этот метод нашел для определения последовательности расположения аминокислот гептапептидного участка Н.Сер.Тир.Сер.Мет.Глу.Гис.Фе— в кортикотропине овцы [141], декапептидного участка Н.Асп.Глу.Гли.Про.Тир.Лиз.Мет.Глу.Гис.Фе— в меланофоростимулирующем гормоне [120, 142] и пентапептидного участка Н.Тре.Про.Вал.Тре.Про— в пролактине [63].

Другой метод, основанный на использовании безводной трифторуксусной кислоты [100], которая очень хорошо растворяет белки [173], успешно применялся для циклизации (5 мин при 0°) ФТК-производных при последовательном расщеплении в пепсине участка Н.Илей.Глу.Асп.Глу— [90]. Этот метод можно применять также для обработки ФТК-производных других белков. Вследствие быстрого образования промежуточного реакционноспособного тиазолинона (см. схему на стр. 239), по-видимому, это соединение лучше экстрагировать после кратковременного проведения реакции и завершить циклизацию в 3н. HCl, которая не разрушает ФТГ-производных серина и треонина. Представляет интерес тот факт, что очень низкие выходы, полученные Шефердом и сотр. [284] при тщательном изучении расщепления пептидов из кортикотропина, обусловлены потерями (50—70%) на стадии циклизации в среде ледяная уксусная кислота—HCl при 75—80° в течение 15 мин. Поскольку тиазолинон образуется быстро и имеет высокую реакционную способность, подобные условия циклизации являются, по-видимому, слишком жесткими. На основании экспериментальных результатов этих авторов можно предположить, что критическая фаза разложения наблюдается во время расщепления и циклизации или одного из этих процессов, так как в более мягких условиях выход аминокислот при регенерации из ФТК-пептидов оказался ниже, чем выход аминокислоты из ФТГ-производного аланина в аналогичных условиях. Этим можно объяснить, почему некоторые исследователи [108, 151, 242] предпочитают пользоваться методом вычитания, согласно которому N-концевая аминокислота обнаруживается по ее исчезновению. Несмотря на низкие выходы и случайное расщепление связей, Шеферду и сотр. [284] удалось обнаружить N-концевой остаток, так как его количество обычно в 5—10 раз превышает содержание других аминокислот в реакционной смеси. Однако в случае неустойчивой, неэкстрагируемой или встречающейся в пеп-

тидной цепи несколько раз аминокислоты низкие выходы не являются надежным критерием и могут привести к неправильным выводам.

**Другие методы.** Замещенные *o*-нитрофенильные соединения вводят в свободную аминогруппу действием соответствующего фторпроизводного. Последующее восстановление нитрогруппы позволяет легко осуществить циклизацию аминокислоты в лактам в мягких условиях. Р. Холли и А. Холли [156] при разработке этого метода исследования простых пептидов применяли 1-фтор-2-нитро-4-карбометоксибензол, но другие исследователи [162, 169] предпочитали работать с более доступным 1-фтор-2,4-динитробензолом. Реакции при ступенчатом расщеплении по методу Р. Холли и А. Холли [156] протекают по следующей схеме:

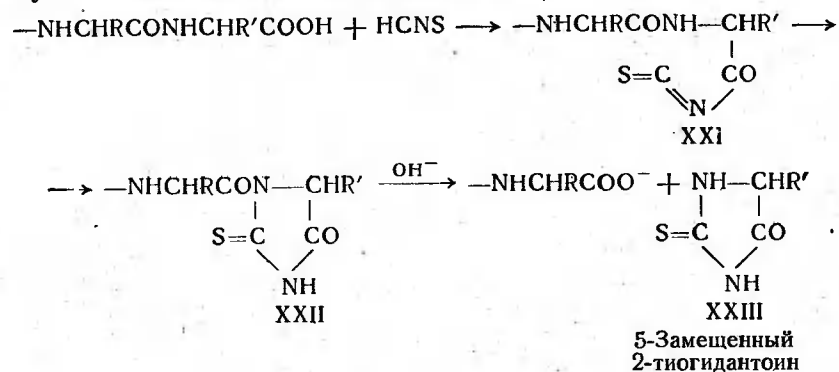


В случае динитрофенилпептидов (ДНФ-пептиды) во избежание вторичных реакций необходимо работать в отсут-

ствии кислорода. Продукты реакции стабилизируют динитрофенилированием. ДНФ-Аминодиоксиинноксалины можно идентифицировать хроматографическим методом, а N-концевую аминокислоту определять в виде ДНФ-производного путем гидролиза части нового ДНФ-пептида. Преимущество этого метода заключается в возможности расщепления в мягких условиях, при которых неспецифичное расщепление пептидной связи маловероятно. Однако при работе с нативными белковыми веществами [162, 169] до сих пор удалось получить только низкие выходы. Описано [281] дальнейшее усовершенствование метода расщепления, заключающееся в селективном восстановлении *o*-нитрогруппы. При этом получают окрашенные продукты, которые более устойчивы и легко могут быть идентифицированы хроматографированием на бумаге. Подробно применение этого метода расщепления к пептидам еще не описано.

#### Методы определения C-концевых остатков

**Расщепление изотиоцианатами.** Превращение C-концевого остатка в ацилизотиоцианат XXI облегчает самопроизвольную циклизацию в ацилтиогидантоин XXII [273].



Тиоциановую кислоту обычно получают, действуя уксусным ангидридом (который блокирует N-концевую группу) на тиоцианат аммония. Конденсация происходит при кратковременном осторожном нагревании [19, 301]. Смешанные ангидриды тиоциановой и других кислот [177, 302], например  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{PONCS}$  [177], обеспечивают более мягкие условия проведения реакции.

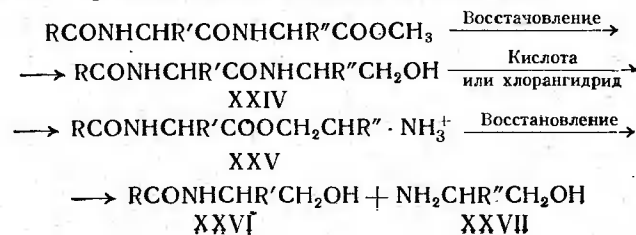
5-Замещенный 2-тиогидантоин (XXIII) легко дезацилируется разбавленными щелочами, например, 0,01 н. раствором

NaOH [177] или кислотами [301]; дезацилирование можно контролировать спектрофотометрически [177, 181].

Тиогидантоины удается идентифицировать хроматографированием на бумаге [68, 94] или путем регенерации из них аминокислоты [19], как это описано выше для фенилтиогидантоинов, полученных по методу Эдмана (см. стр. 237—245).

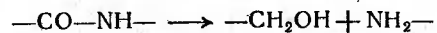
Эта реакция не пригодна для отщепления C-концевых остатков пролина, так как они не образуют тиогидантоин, остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот, которые образуют циклические ангидриды, а не тиогидантоины (аспарагин и глутамин, наоборот, дают тиогидантоины [301]), а также остатков серина, треонина, цистина, аргинина и лизина [19, 301], которые неустойчивы при циклизации или регенерации аминокислоты из тиогидантоинового производного. Таким образом, этот метод находит весьма ограниченное применение для прямого определения строения пептидов и белков. Для определения C-концевого остатка по разности [107] реакция может оказаться более полезной, но ее все же нельзя использовать для определения аспарагиновой и глутаминовой кислот и пролина. Однако путем микробиологического анализа [107], специфичного для остатков *l*-аминокислот, эти аминокислоты могут быть определены по потере оптической активности на 50% вследствие рацемизации в том случае, когда они являются C-концевыми.

**Этерификация, восстановление и миграция ацильной группы C-концевых остатков.** Предложена [15, 65] представляющая интерес схема последовательного отщепления C-концевых остатков путем этерификации и восстановления карбоксильной группы гидридом металла. Миграция ацильной группы от N к O в продукте восстановления XXIV дает C-концевой остаток с легко гидролизующейся сложноэфирной, а не пептидной связью (XXV). Дальнейшее восстановление приводит к его отщеплению в виде β-аминоспирта XXVII, в результате чего у пептида появляется C-концевой β-оксиамидный остаток XXVI, способный к ацильной перегруппировке [14]. Описанный процесс можно проводить повторно.



Подобный метод мог бы оказаться особенно пригодным для расщепления пептидов, не содержащих остатков серина или треонина (помимо N-концевых остатков), например пептидов, которые образуются при расщеплении белков методом, связанным с миграцией ацильной группы (см. стр. 216—224).

При проведении исследования этим методом на стадии восстановления и перегруппировки встречаются трудности. Так, при восстановлении крупных пептидов, не растворимых в реакционной среде, для получения удовлетворительных результатов требуется повышенная температура. Кроме того, восстановительное расщепление пептидных связей, особенно связей, образованных карбоксильными группами глицина и алапина, может протекать другим путем:



Подобное течение реакции считается [58] причиной наблюдавшихся ранее отклонений при определении C-концевых аминокислот в этерифицированном инсулине.

Трудности, которые встречаются при ацильной перегруппировке от N к O, рассматривались выше (стр. 216—224). Однако в случае небольших пептидов, растворимых в органических растворителях, в разработанных Бейли [15] условиях реакции, по-видимому, можно успешно осуществить эту перегруппировку.

Разработаны методы выделения и определения β-аминоспиртов в микроколичествах, основанные на хроматографическом разделении и спектрофотометрическом исследовании ДНФ-производных аминосиртов [65, 127, 165, 168] или самих аминосиртов, которые удается количественно определить путем окисления периодатом до формальдегида [250].

#### ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Некоторые из описанных в данном обзоре методов селективного расщепления играют важную роль в определении последовательности расположения аминокислот в пептидах и белках. В настоящее время только наиболее перспективные из этих методов находят практическое применение в той мере, в какой они пригодны для установления связи между строением и биологической активностью белковых соединений. Однако для исследования более сложных белков могут потребоваться другие методы. Можно надеяться, что проблемы, которые возникнут в связи с изучением этих белков, будут стимулировать изыскание новых методов селективного рас-

щепления. Для этих исследований знание последовательности аминокислот во все возрастающем количестве пептидов является особенно важным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abderhalden E., Brockmann H., *Biochem. Z.*, **225**, 386 (1930).
2. Acher R., Laurila U. R., Thaureaux J., Fromageot C., *Biochim. et Biophys. Acta*, **14**, 151 (1954).
3. Akabori S., Ohno K., Ikenaka T., Okada Y., Hanafusa H., Haruna I., Tsugita A., Sugae K., Matsushima T., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **29**, 507 (1956).
4. Akabori S., Ohno K., Narita K., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **25**, 214 (1952).
5. Alexander P., Hudson R. F., Fox M., *Biochem. J.*, **46**, 27 (1950).
6. Anderson W., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **29**, 385 (1955).
7. Ando T., Nagai Y., Fujioka H., *J. Biochem. (Tokyo)*, **44**, 779 (1957).
8. Anfinsen C. B., *J. Biol. Chem.*, **221**, 405 (1956).
9. Anfinsen C. B., *Federation Proc.*, **16**, 783 (1957).
10. Anfinsen C. B., Redfield R. R., *Advances in Protein Chem.*, **11**, 1 (1956).
11. Anfinsen C. B., Redfield R. R., Choate W. L., Page J., Carrol W. R., *J. Biol. Chem.*, **207**, 201 (1954).
12. Anfinsen C. B., Sela M., Tritch H., *Arch. Biochem. Biophys.*, **65**, 156 (1956).
13. Bailey J. L., см. Chibnall A. C. in Stoop R., Ed., *Les Proteines Rapports et Discussions, Institut Intern. de Chimie Solvay: Brussels*, 1953, p. 119.
14. Bailey J. L., *Biochem. J.*, **60**, 170 (1955).
15. Bailey J. L., *Biochem. J.*, **60**, 173 (1955).
16. Bailey J. L., *Biochem. J.*, **67**, 21P (1957).
17. Bailey J. L., Moore S., Stein W. H., *J. Biol. Chem.*, **221**, 143 (1956).
18. Bailey K., Bettelheim F. R., *Biochem. et Biophys. Acta*, **18**, 495 (1955).
19. Baptist V. H., Bull H. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1727 (1953).
20. Bartlett M. F., Jöhl A., Roeske R., Stedman R. J., Stewart F. H. C., Ward D. N., du Vigneaud V., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2906 (1956).
21. Battersby A. R., Robinson J. C., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 259.
22. Battersby A. R., Robinson J. C., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2076.
23. Bell P. H., Howard K. S., Shepherd R. G., Finn B. M., Meisenhelder J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5059 (1956).

24. Bendall J. R., *Biochem. J.*, **61**, 31 (1955).
25. Benfey B. J., Purvis J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5167 (1955).
26. Berger A., Ben-Ishai D., *J. Org. Chem.*, **17**, 1564 (1952).
27. Bergmann M., Fruton J. S., in Nord F. F., Ed., *Advances in Enzymology*, Vol. I, Interscience Publishers, New York, 1941, p. 63
28. Bergmann M., Miekeley A., *Z. physiol. Chem.*, **140**, 128 (1924).
29. Bettelheim F. R., *J. Biol. Chem.*, **212**, 235 (1955).
30. Bettelheim F. R., *Biochem. et Biophys. Acta*, **19**, 121 (1956).
31. Bier M., Nord F. F., *Arch. Biochem. Biophys.*, **33**, 320 (1951).
32. Blackburn S., Lee G. R., *Biochem. J.*, **58**, 227 (1954).
33. Blackburn S., Lowther A. G., *Biochem. J.*, **49**, 552 (1951).
34. Bodansky M., Szelki M., Tömörkény E., Weisz E., неопубликованные данные; ср. Bodansky M., *Record of Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lab.)*, **18**, 187 (1957).
35. Boissonas R. A., Guttmann St., Jaquenoud P. A., Walter J. P., *Helv. Chim. Acta*, **38**, 1491 (1955).
36. Bowes J. H., Moss J. A., *Biochem. J.*, **55**, 735 (1953).
37. Braunitzer G., *Naturwiss.*, **12**, 371 (1955).
38. Braunitzer G., *Biochim. et Biophys. Acta*, **19**, 574 (1956).
39. Bradbury J. H., *Nature*, **178**, 912 (1956).
40. Bradbury J. H., *Biochem. J.*, **68**, 482 (1958).
41. Brand E., Edsall J. T., *Ann. Rev. Biochem.*, **16**, 223 (1947).
42. Bromer W. W., Sinn L. G., Behrens O. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2798 (1957).
43. Bromer W. W., Sinn L. G., Behrens O. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2807 (1957).
44. Bromer W. W., Staub A., Sinn L. G., Behrens O. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2801 (1957).
45. Bronfenbrenner A., Linderstrøm-Lang K., Ottesen M., *Biochim. et Biophys. Acta*, **20**, 408 (1956).
46. Brown H., Sanger F., Kitai R., *Biochem. J.*, **60**, 556 (1955).
47. Bruckner V., Kovács J., Kovács K., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1512.
48. Bruckner V., Kovács J., Nagy H., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 148.
49. Butler J. A. V., Dodds E. C., Phillips D. M. P., Stephen J. M. L., *Biochem. J.*, **44**, 224 (1949).
50. Buyle R., Léonis J., *Arch. intern. physiol.*, **62**, 286 (1954).
51. Cecil R., Loening U. E., *Biochem. J.*, **66**, 18P (1957).
52. Cecil R., McPhée J. R., *Biochem. J.*, **60**, 496 (1955).
53. Chibnall A. C., *Proc. Roy. Soc.*, **B131**, 136 (1942).
54. Chibnall A. C., Haselbach C., Mangan J. L., Rees M. W., *Biochem. J.*, **68**, 122 (1958).
55. Chibnall A. C., Mangan J. L., Rees M. W., *Biochem. J.*, **68**, 111 (1958).
56. Chibnall A. C., Mangan J. L., Rees M. W., *Biochem. J.*, **68**, 114 (1958).

57. Chibnall A. C., Rees M. W., in Wolstenholme G. E. W., Cameron M. P., *The Chemical Structure of Proteins*, Churchill, London, 1953, p. 70.
58. Chibnall A. C., Rees M. W., *Biochem. J.*, **68**, 105 (1958).
59. Chibnall A. C., Rees M. W., Richards F. M., *Biochem. J.*, **68**, 129 (1958).
60. Christensen H. N., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **28**, 265 (1952).
61. Clarke H. T., *J. Biol. Chem.*, **97**, 235 (1932).
62. Clayton D. W., Kenner G. W., Sheppard R. C., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 371.
63. Cole R. D., Geschwind I. I., Li C. H., *J. Biol. Chem.*, **224**, 399 (1957).
64. Cosden R., Gordon L. H., Martin A. J. P., Syngé R. L. M., *Biochem. J.*, **41**, 596 (1947).
65. Crawhall J. C., Elliott D. F., *Biochem. J.*, **61**, 264 (1955).
66. Crewther W. G., Lennox F. G., *Nature*, **165**, 680 (1950).
67. Dannenberg A. M., Smith E. L., *J. Biol. Chem.*, **215**, 55 (1955).
68. Dautrevaux M., Biserte G., *C. R.*, **240**, 1153 (1955).
69. Davie E. W., Heurath H., *J. Biol. Chem.*, **213**, 515 (1955).
70. Davis N. C., Smith E. L., in Glick D., Ed., *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. II, Interscience Publishers, New York—London, 1955, p. 215.
71. Desnuelle P., Wolstenholme G. E. W., Cameron M. P., Eds., *The Chemical Structure of Proteins*, Churchill, London, 1953, p. 140.
72. Desnuelle P., Bonjour G., *Biochim. et Biophys. Acta*, **7**, 451 (1951).
73. Desnuelle P., Bonjour G., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 356 (1952).
74. Desnuelle P., Casal A., *Biochim. et Biophys. Acta*, **2**, 64 (1948).
75. Desnuelle P., Fabre C., *Bull. soc. chim. biol.*, **36**, 181 (1954).
76. Desnuelle P., Fabre C., *Biochim. et Biophys. Acta*, **18**, 49 (1955).
77. Desnuelle P., Gabeloteau C., *Arch. Biochem. Biophys.*, **69**, 475 (1957).
78. Desnuelle P., Rovey M., Bonjour G., *Biochim. et Biophys. Acta*, **2**, 134 (1948).
79. Dixon H. B. F., Stack-Dunne M. P., *Biochem. J.*, **61**, 483 (1955).
80. Doty P., Geiduschel E. P., in Neurath H., Bailey K., Eds., *The Proteins*, Vol. I, Academic Press, New York, 1953, Part A, p. 393.
81. Drucker B., Hainsworth R., Smith S. G., *J. Textile Inst.*, **44**, T420 (1953).
82. du Vigneaud V., Gish D. T., Katsoyannis P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4751 (1954).
83. du Vigneaud V., Lawler H. C., Popenoe E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4880 (1953).

84. du Vigneaud V., Ressler C., Swan J. M., Roberts C. W., Katsoyannis P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3115 (1954).
85. du Vigneaud V., Ressler C., Trippett S., *J. Biol. Chem.*, **205**, 949 (1953).
86. Edman P., *Acta Chem. Scand.*, **4**, 277 (1950).
87. Edman P., *Acta Chem. Scand.*, **4**, 283 (1950).
88. Edman P., *Acta Chem. Scand.*, **7**, 700 (1953).
89. Edman P., *Acta Chem. Scand.*, **10**, 761 (1956).
90. Edman P., *Proc. Roy. Australian Chem. Inst.*, **24**, 434 (1957).
91. Edman P., Lauber K., *Acta Chem. Scand.*, **10**, 466 (1956).
92. Edman P., Sjoquist J., *Acta Chem. Scand.*, **10**, 1507 (1956).
93. Edsall J. T., *J. Cellular and Comp. Physiol.*, **47**, Suppl. I, 163 (1956).
94. Edward J. T., Nielsen S., *Chem. and Ind.*, **1953**, 197.
95. Ehrenpreis S., Leach S. J., Scheraga H. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6086 (1951).
96. Elliott D. F., *Biochem. J.*, **50**, 542 (1952).
97. Elliott D. F., in Wolstenholme G. E. W., Cameron M. P., Eds., *The Chemical Structure of Proteins*, Churchill, London, 1953, p. 129.
98. Elliott D. F., Peart W. S., *Biochem. J.*, **65**, 246 (1957).
99. Elmore D. T., Toseland P. A., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 4533.
100. Elmore D. T., Toseland P. A., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 188.
101. Errera M., *Progress Biophys.*, **3**, 88 (1953).
102. Feitelson J., Partridge S. M., *Biochem. J.*, **64**, 607 (1956).
103. Fish J. C., *Nature*, **180**, 345 (1957).
104. Folk J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3541 (1956).
105. Folk J. E., Gladner J. A., Laki K., *Federation Proc.*, **16**, 181 (1957).
106. Fox S. W., *Advances in Protein Chem.*, **2**, 155 (1945).
107. Fox S. W., Hurst T. L., Griffith J. F., Underwood O., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3119 (1955).
108. Fox S. W., Serat W., Hurst T. L., Trapp O. U., Lutjens D., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2846 (1957).
109. Fraenkel-Conrat H., *J. Biol. Chem.*, **142**, 119 (1942).
110. Fraenkel-Conrat H., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3606 (1954).
111. Fraenkel-Conrat H., *Federation Proc.*, **16**, 810 (1957).
112. Fraenkel-Conrat H., Fraenkel-Conrat J., *Acta Chem. Scand.*, **5**, 1409 (1951).
113. Fraenkel-Conrat H., Harris J. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6058 (1954).
114. Fraenkel-Conrat H., Harris J. I., Levy A. L., in Glick D., Ed., *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. II, Interscience Publishers, New York — London, 1955, p. 359.
115. Fraenkel-Conrat H., Porter R. R., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 557 (1952).
116. Fredericq E., *Arch. Biochem. Biophys.*, **65**, 218 (1956).

117. Fruton J. S., Johnston R. B., Fried M., *J. Biol. Chem.*, **190**, 39 (1951).
118. Gabeloteau C., de Vernejoul P., Rovey M., Desnuelle P., *C. R.*, **245**, 1347 (1957).
119. Geschwind I. I., Li C. H., *Arch. Biochem. Biophys.*, **63**, 316 (1955).
120. Geschwind I. I., Li C. H., Barnafi L., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1620 (1957).
121. Geschwind I. I., Li C. H., Barnafi L., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6394 (1957).
122. Gladner J. A., Neurath H., *J. Biol. Chem.*, **205**, 345 (1953).
123. Glendenning M. B., Greenberg D. M., Fraenkel-Conrat H., *J. Biol. Chem.*, **167**, 125 (1947).
124. Gordon A. H., Martin A. J. P., Synge R. L. M., *Biochem. J.*, **35**, 1369 (1941).
125. Gorini L., *Biochim. et Biophys. Acta*, **7**, 318 (1951).
126. Grassman W., Hörmann H., *Z. physiol. Chem.*, **292**, 24 (1953).
127. Grassman W., Hörmann H., Endres H., *Z. physiol. Chem.*, **296**, 208 (1954).
128. Green N. M., Neurath H., in Neurath H., Bailey K., Eds., *The Proteins*, Vol. 2, Academic Press, New York, 1954, Part B, p. 1057.
129. Guastalla J., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **208**, 1078 (1939).
130. Guntleberg A. V., Ottesen M., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **29**, 36 (1954).
131. Halsey Y. D., in Neurath H., Bailey K., Eds., *The Proteins*, Vol. 2, Academic Press, New York, 1954, Part B, p. 1135.
132. Halsey Y. D., Neurath H., *J. Biol. Chem.*, **217**, 247 (1955).
133. Harfenist E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5528 (1953).
134. Harfenist E. J., Craig L. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3087 (1952).
135. Harrap B., *Proc. Intern. Wool Textile Research Conf. Australia*, 1955, Vol. B, 1956, p. B98.
136. Harris J. I., *Symposium on Peptide Chemistry, Special Publication № 2, Chem. Soc., London*, 1955, p. 71.
137. Harris J. I., *Nature*, **177**, 471 (1956).
138. Harris J. I., Knight C. A., *J. Biol. Chem.*, **214**, 215 (1955).
139. Harris J. I., Lerner A. B., *Nature*, **179**, 1346 (1957).
140. Harris J. I., Li C. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2945 (1952).
141. Harris J. I., Li C. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3607 (1954).
142. Harris J. I., Roos P., *Nature*, **178**, 90 (1956).
143. Harris J. I., Sanger F., Naughton M. A., *Arch. Biochem. Biophys.*, **65**, 427 (1956).
144. Hausmann W., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3663 (1956).
145. Hausmann W., Weisiger J. R., Craig L. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 723 (1955).

146. Heirwegh K., Edman P., *Biochim. et Biophys. Acta*, **24**, 219 (1957).
147. Herriot R. M., in McElroy W. D., Glass B., Eds., *The Mechanism of Enzyme Action*, John Hopkins Press, Baltimore, 1954, p. 24.
148. Hill R. L., Smith E. L., *Biochim. et Biophys. Acta*, **19**, 376 (1956).
149. Hill R. L., Smith E. L., *J. Biol. Chem.*, **228**, 577 (1957).
150. Hirs C. H. W., *J. Biol. Chem.*, **219**, 611 (1956).
151. Hirs C. H. W., *Federation Proc.*, **16**, 196 (1957).
152. Hirs C. H. W., Moore S., Stein W. H., *J. Biol. Chem.*, **219**, 623 (1956).
153. Hirs C. H. W., Stein W. H., Moore S., *J. Biol. Chem.*, **211**, 941 (1954).
154. Hirs C. H. W., Stein W. H., Moore S., *J. Biol. Chem.*, **221**, 151 (1956).
155. Hirs C. H. W., Stein W. H., Moore S., *Intern. Union Pure Appl. Chem., Symposium on Protein Structure, Paris, 1957*, John Wiley and Sons, New York, 1958, p. 211.
156. Holley R. W., Holley A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5445 (1952).
157. Hommes F. A., Drinkwaard J. S., Huisman T. H. J., *Biochim. et Biophys. Acta*, **20**, 564 (1956).
158. Huggins C., Tapley D. F., Jensen E. V., *Nature*, **167**, 592 (1951).
159. Ingram V. M., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3717.
160. Ingram V. M., *Biochim. et Biophys. Acta*, **16**, 599 (1955).
161. Ingram V. M., *Biochem. J.*, **59**, 653 (1955).
162. Ingram V. M., *Biochim. et Biophys. Acta*, **20**, 577 (1956).
163. Ingram V. M., *Nature*, **180**, 326 (1957).
164. Jacobsen C. F., Léonis J., Linderstrøm-Lang K., Ottesen M., in Glick D., Ed., *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. IV, Interscience Publishers, New York—London, 1957, p. 171.
165. Jatzkewitz H., Tam N., *Z. physiol. Chem.*, **296**, 188 (1954).
166. Jollès P., Thureauux J., Fromageot C., *Arch. Biochem. Biophys.*, **69**, 290 (1957).
167. Josefsson L., Edman P., *Biochim. et Biophys. Acta*, **25**, 614 (1957).
168. Jutisz M., Privat de Garilhe M., Suquet M., Fromageot C., *Bull. soc. chim. biol.*, **36**, 117 (1954).
169. Jutisz M., Ritschard W., *Biochim. et Biophys. Acta*, **17**, 548 (1955).
170. Kandel I., Kandel M., Kovács J., Bruckner V., *Naturwiss.*, **41**, 281 (1954).
171. Katchalski E., Benjamin G. S., Gross V., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4096 (1957).
172. Katsoyannis P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 109 (1957).
173. Katz J. J., *Nature*, **169**, 708 (1952).

174. Kauzmann W., in McElroy W. D., Glass B., Eds., *The Mechanism of Enzyme Action*, John Hopkins Press, Baltimore, 1954, p. 70.
175. Kauzmann W., *J. Cellular and Comp. Physiol.*, **47**, Suppl. 1, 113 (1956).
176. Kenner G. W., Khorana H. G., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2076.
177. Kenner G. W., Khorana H. G., Stedman R. J., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 673.
178. Kimmel J. R., Smith E. L., *J. Biol. Chem.*, **207**, 515 (1954).
179. Kimmel J. R., Thompson E. O. P., Smith E. L., *J. Biol. Chem.*, **217**, 151 (1955).
180. King T. P., Craig L. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6627 (1955).
181. Kjaer A., Eriksen P., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 448 (1952).
182. Klotz I., in Neurath H., Bailey K., Eds., *The Proteins*, Vol. I, Academic Press, New York, 1953, Part B, p. 727.
183. Kovács J., Kandel I., Kandel M., Bruckner B., *Experientia*, **11**, 96 (1955).
184. Kupke D. W., Linderstrøm-Lang K., *Biochim. et Biophys. Acta*, **13**, 153 (1954).
185. Laki K., Kominz D. R., Symonds D., Lorand L., Seegers W. H., *Arch. Biochem. Biophys.*, **49**, 276 (1954).
186. Landmann W. A., Drake M. P., Dillaha J., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3638 (1953).
187. Laskowski M., Jr., Scheraga H. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6305 (1954).
188. Lawler H. C., Taylor S. P., Swan A. M., du Vigneaud V., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, **87**, 550 (1954).
189. Leach S. J., *Proc. Intern. Wool Textile Research Conf. Australia*, 1955, Vol. C, 1956, p. C181.
190. Leach S. J., Scheraga H. A., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **30**, 271 (1958).
191. Léonis J., Levy A. L., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **29**, 57 (1954).
192. Lerner A. B., Lee T. H., *J. Biol. Chem.*, **221**, 943 (1956).
193. Levin T., Berger A., Katchalski E., *Biochem. J.*, **63**, 308 (1956).
194. Levy A. L., *Biochim. et Biophys. Acta*, **15**, 589 (1954).
195. Levy A. L., Chung D., *Biochim. et Biophys. Acta*, **17**, 454 (1955).
196. Li C. H., *Advances in Protein Chem.*, **11**, 101 (1956).
197. Li C. H., *Federation Proc.*, **16**, 775 (1957).
198. Li C. H., *Advances in Protein Chem.*, **12**, 269 (1957).
199. Li C. H., Geschwind I. I., Cole R. D., Raacke I. D., Harris J. I., Dixon J. S., *Nature*, **176**, 687 (1955).
200. Linderstrøm-Lang K., Ottesen M., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim.*, **26**, 403 (1948).
201. Lindley H., *Biochem. J.*, **42**, 481 (1948).

202. Lindley H., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4927 (1955).
203. Lindley H., Biochem. et Biophys. Acta, **18**, 194 (1955).
204. Lindley H., Nature, **178**, 647 (1956).
205. Lockhart I. M., Abraham E. P., Biochem. J., **58**, 633 (1954).
206. Lockhart I. M., Abraham E. P., Newton G. G. F., Biochem. J., **61**, 534 (1955).
207. Lucas F., Shaw J. T. B., Smith S. G., Biochem. J., **66**, 468 (1957).
208. Lugg J. W. H., Biochem. J., **26**, 2144 (1932).
209. Markus G., Karush F., J. Am. Chem. Soc., **79**, 134 (1957).
210. McFadden M. L., Laskowski M., Jr., Abstracts, 130th Meeting, American Chemical Society, Atlantic City, September 1956, p. 71C.
211. McLaren A. D., Advances in Enzymol., **9**, 75 (1949).
212. McPhee J. R., Biochem. J., **64**, 22 (1956).
213. Meedom B., Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim., **29**, 403 (1955).
214. Meedom B., Acta Chem. Scand., **10**, 881 (1956).
215. Meloun B., Šorm F., Collection Czechoslov. Chem. Commun., **20**, 265 (1955).
216. Meyer D., Jutisz M., Li C. H., Bull. soc. chim. biol., **38**, 615 (1956).
217. Monier R., Jutisz M., Biochim. et Biophys. Acta, **15**, 62 (1954).
218. Moore S., Hirs C. H. W., Stein W. H., Federation Proc., **15**, 840 (1956).
219. Moore S., Stein W. H., Advances in Protein Chem., **11**, 191 (1956).
220. Mower H. F., Niemann C., Biochim. et Biophys. Acta, **25**, 420 (1957).
221. Mueller J. M., Pierce J. G., du Vigneaud V., J. Biol. Chem., **204**, 857 (1953).
222. Mueller J. M., Pierce J. G., Davoll H., du Vigneaud V., J. Biol. Chem., **191**, 309 (1951).
223. Nature, **179**, 567 (1957).
224. Neurath H., Advances in Protein Chem., **12**, 320 (1957).
225. Neurath H., Dixon G. H., Federation Proc., **16**, 791 (1957).
226. Neurath H., Giadner J. A., Davie E. W., in McElroy W. D., Glass B., Eds., The Mechanism of Enzyme Action, John Hopkins Press, Baltimore, 1954, p. 50.
227. Neurath H., Rupley J. A., Dreyer W. S., Arch. Biochem. Biophys., **65**, 243 (1956).
228. Neurath H., Schwert G. W., Chem. Revs., **46**, 69 (1950).
229. Niu C., Fraenkel-Conrat H., Biochim. et Biophys. Acta, **16**, 597 (1955).
230. Niu C., Fraenkel-Conrat H., J. Am. Chem. Soc., **77**, 5882 (1955).
231. Ottesen M., Wollenberger A., Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim., **28**, 463 (1953).

232. Paladini A., Craig L. C., J. Am. Chem. Soc., **76**, 688 (1954).
233. Partridge S. M., Davis H. F., Nature, **165**, 62 (1950).
234. Partridge S. M., Davis H. F., Biochem. J., **61**, 21 (1955).
235. Partridge S. M., Davis H. F., Adair G. S., Biochem. J., **61**, 11 (1955).
236. Peart W. S., Biochem. J., **62**, 520 (1956).
237. Perlmann G. E., Advances in Protein Chem., **10**, 1 (1955).
238. Phillips H., Symposium on Fibrous Proteins, Soc. Dyers Colourists, Bradford, 1946, p. 39.
239. Phillips A. P., Baltzy R., J. Am. Chem. Soc., **69**, 200 (1947).
240. Pierce J. G., J. Am. Chem. Soc., **77**, 184 (1955).
241. Plentl A. A., Page I. H., J. Biol. Chem., **163**, 49 (1946).
242. Popenoe E. A., du Vigneaud V., J. Biol. Chem., **205**, 133 (1953).
243. Popenoe E. A., du Vigneaud V., J. Biol. Chem., **206**, 353 (1954).
244. Porath J., Roos P., Landgrebe F. W., Mitchell G. M., Biochim. et Biophys. Acta, **17**, 598 (1955).
245. Porter R. R., Sanger F., Biochem. J., **42**, 287 (1948).
246. Ram J. S., Terminiello L., Bier M., Nord F. F., Arch. Biochem. Biophys., **52**, 464 (1954).
247. Ramachandran L. K., McConnell W. B., Can. J. Chem., **33**, 1638 (1955).
248. Ramachandran L. K., McConnell W. B., J. Am. Chem. Soc., **78**, 1255 (1956).
249. Redfield R. R., Anfinsen C. B., J. Biol. Chem., **221**, 385 (1956).
250. Rees M. W., Biochem. J., **68**, 118 (1958).
251. Rees E. D., Singer S. J., Nature, **176**, 1072 (1955).
252. Reith W. S., Waldron N. M., Biochem. J., **56**, 116 (1954).
253. Reitz H. C., Ferrel R. E., Fraenkel-Conrat H., Olcott H. S., J. Am. Chem. Soc., **68**, 1024 (1946).
254. Ressler C., du Vigneaud V., J. Biol. Chem., **211**, 809 (1954).
255. Ressler C., Trippett S., du Vigneaud V., J. Biol. Chem., **204**, 861 (1953).
256. Rittel W., Iselin B., Kappeler H., Riniker B., Schwyzzer R., Helv. Chim. Acta, **40**, 614 (1957).
257. Röver M., Poilroux M., Yoshida A., Desnuelle P., Biochim. et Biophys. Acta, **23**, 608 (1957).
258. Rudinger J., Honzl J., Zavral M., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **21**, 202 (1956).
259. Ryle A. P., Anfinsen C. B., Biochim. et Biophys. Acta, **24**, 633 (1957).
260. Ryle A. P., Sanger F., Biochem. J., **60**, 535 (1955).
261. Ryle A. P., Sanger F., Smith L. E., Kitai R., Biochem. J., **60**, 541 (1955).
262. Sanger F., Biochem. J., **39**, 507 (1945).
263. Sanger F., Biochem. J., **44**, 126 (1949).



264. Sanger F., Proc. Intern. Wool Textile Research Conf. Australia, 1955, Vol. C, 1956, p. C396.
265. Sanger F., in Brown R., Danielli J. F., Fibrous Proteins and Their Biological Significance, Cambridge University Press, 1955, p. 10.
266. Sanger F., Advances in Protein Chem., 7, 1 (1952).
267. Sanger F., Thompson E. O. P., Biochem. J., 53, 366 (1953).
268. Sanger F., Thompson E. O. P., неопубликованные данные.
269. Sanger F., Thompson E. O. P., Kitai R., Biochem. J., 59, 509 (1955).
270. Sanger F., Thompson E. O. P., Tuppy H., Symposium Hormones Protéiques et Dérivées des Protéines, 11<sup>e</sup> Congr. intern. biochim., Paris, 1952, p. 26.
271. Sanger F., Tuppy H., Biochem. J., 49, 463 (1951).
272. Sanger F., Tuppy H., Biochem. J., 49, 481 (1951).
273. Schlack P., Kumpf W., Z. physiol. Chem., 154, 125 (1926).
274. Schramm G., Anderer F. A., Naturwiss., 3, 74 (1955).
275. Schramm G., Braunitzer G., Schneider J. W., Nature, 176, 456 (1955).
276. Schramm G., Moore S., Bigwood E. J., Biochem. J., 57, 33 (1954).
277. Schroeder W. A., Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 11, 240 (1954).
278. Schroeder W. A., in Wolstenholme G. E., Cameron M. P., The Chemical Structure of Proteins, Churchill, London, 1955, p. 184.
279. Schwarz H., Bumpus F. M., Page I. H., J. Am. Chem. Soc., 79, 5697 (1957).
280. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, 40, 624 (1957).
281. Scoffone E., Vianello E., Lorenzini A., Gazz. chim. ital., 87, 354 (1957).
282. Sela M., White F. H., Anfinsen C. B., Science, 125, 691 (1957).
283. Shepherd R. G., Howard K. S., Bell P. H., Cacciola A. R., Child R. G., Davies M. C., English J. P., Finn B. M., Meisenhelder J. H., Moyer A. W., Van der Scheer J., J. Am. Chem. Soc., 78, 5051 (1956).
284. Shepherd R. G., Willson S. D., Howard K. S., Bell P. H., Davies D. S., Davis S. B., Eigner E. A., Shakespeare N. E., J. Am. Chem. Soc., 78, 5067 (1956).
285. Sherry S., Troll W., J. Biol. Chem., 208, 95 (1954).
286. Shugar D., Biochim. et Biophys. Acta, 8, 302 (1952).
287. Sinn L. G., Behrens O. K., Bromer W. W., J. Am. Chem. Soc., 79, 2805 (1957).
288. Sjöquist J., Acta Chem. Scand., 7, 447 (1953).
289. Sjöquist J., Arkiv Kemi, 11, 129 (1957).
290. Sjöquist J., Arkiv Kemi, 11, 151 (1957).

291. Skeggs L. T., Kahn J. R., Shumway N. P., J. Exptl. Med., 103, 295 (1956).
292. Skeggs L. T., Lentz K. E., Kahn J. R., Shumway N. P., Woods K. R., J. Exptl. Med., 104, 193 (1956).
293. Smith E. L., in Nord F. F., Ed., Advances in Enzymology, Vol. XII, Interscience Publishers, New York — London, 1951, p. 191.
294. Smith E. L., in Sumner J. B., Myrbäck K., Eds., The Enzymes, Vol. I, Academic Press, New York, 1951, Part 2, p. 793.
295. Smith E. L., Proc. Intern. Wool Textile Research Conf. Australia, 1955, Vol. C, 1956, p. C407.
296. Smith E. L., Federation Proc., 16, 801 (1957).
297. Smith E. L., Davis N. C., Adams E., Spackman D. H., in McElroy W. D., Glass B., Eds., The Mechanism of Enzyme Action, John Hopkins Press, Baltimore, 1954, p. 291.
298. Smith E. L., Kimmel J. R., Proc. Intern. Wool Textile Research Conf. Australia, 1955, Vol. C, 1956, p. C199.
299. Spackman D. H., Smith E. L., Brown D. M., J. Biol. Chem., 212, 255 (1955).
300. Steinberg D., J. Am. Chem. Soc., 75, 4875 (1953).
301. Swan J. M., Australian J. Sci. Res., A5, 711 (1952).
302. Swan J. M., Australian J. Sci. Res., A5, 728 (1952).
303. Swan J. M., Nature, 180, 643 (1957).
304. Synge R. L. M., Chem. Revs., 32, 135 (1943).
305. Synge R. L. M., Bull. soc. chim. biol., 27, 286 (1954).
306. Synge R. L. M., in Stoop R., Ed., Les Proteines: Rapports et Discussions, Institut Intern. de chimie Solvay, Brussels, 1953, p. 153.
307. Synge R. L. M., Proc. Intern. Wool Textile Research Conf. Australia, 1955, Vol. B, 1956, p. B9.
308. Tanford C., J. Am. Chem. Soc., 77, 1912 (1955).
309. Tarbell D. S., Harnish D. P., Chem. Revs., 49, 1 (1951).
310. Thureaux J., Jollès P., C. R., 243, 1685 (1956).
311. Thureaux J., Jollès P., C. R., 243, 1926 (1956).
312. Thompson A. R., Biochem. J., 60, 507 (1955).
313. Thompson A. R., Biochem. J., 61, 253 (1955).
314. Thompson E. O. P., J. Biol. Chem., 208, 565 (1954).
315. Thompson E. O. P., Biochim. et Biophys. Acta, 15, 440 (1954).
316. Thompson E. O. P., Proc. Intern. Wool Textile Research Conf. Australia, 1955, Vol. C, 1956, p. C102.
317. Thompson E. O. P., Australian J. Biol. Sci., 10, 225 (1957).
318. Thompson E. O. P., Biochim. et Biophys. Acta, 25, 210 (1957).
319. Thompson E. O. P., неопубликованные данные.
320. Thompson E. O. P., Thompson A. R., Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 12, 270 (1955).
321. Tietze F., Gladner J. A., Folk J. E., Biochim. et Biophys. Acta, 26, 659 (1953).

322. Toennies G., Homiller R. P., J. Am. Chem. Soc., **64**, 3054 (1942).
323. Tristram G. R., in Neurath H., Bailey K., Eds., The Proteins, Vol. I, Academic Press, New York, 1953, Part A, p. 181.
324. Tuppy H., Monatsh., **84**, 996 (1953).
325. Tuppy H., Bodo G., Monatsh., **85**, 1024 (1954).
326. Tuppy H., Michl H., Monatsh., **84**, 1011 (1953).
327. Tuppy H., Paléus S., Acta Chem. Scand., **9**, 353 (1955).
328. Van Vunakis H., Herriot R. M., Biochim. et Biophys. Acta, **22**, 537 (1957).
329. Van Vunakis H., Herriot R. M., Biochim. et Biophys. Acta, **23**, 600 (1957).
330. Velluz L., Amiard G., Bartos J., Goffinet B., Heymes R., Bull. soc. chim. France, **1956**, 1464.
331. Von Tavel P., Signer R., Advances in Protein Chem., **11**, 237 (1956).
332. Waley S. G., Watson J., Biochem. J., **55**, 328 (1953).
333. Waley S. G., Watson J., Biochem. J., **57**, 529 (1954).
334. Waugh D. F., J. Am. Chem. Soc., **70**, 1850 (1948).
335. Waugh D. F., Advances in Protein Chem., **9**, 325 (1954).
336. Weil L., Telka M., Arch. Biochem. Biophys., **71**, 473 (1957).
337. Weisiger J. R., Hausmann W., Craig L. C., J. Am. Chem. Soc., **77**, 3123 (1955).
338. White W. F., J. Am. Chem. Soc., **75**, 503 (1953).
339. White W. F., J. Am. Chem. Soc., **75**, 4877 (1953).
340. White W. F., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4691 (1955).
341. White W. F., Landmann W. A., J. Am. Chem. Soc., **77**, 1711 (1955).
342. Wieland T., Schön W., Ann., **593**, 157 (1955).
343. Wiseblatt L., Wilson L., McConnell W. B., Can. J. Chem., **33**, 1295 (1955).
344. Woodin A. M., Biochem. J., **63**, 576 (1956).
345. Wyman J., Advances in Protein Chem., **4**, 407 (1948).
346. Yamashina I., Acta Chem. Scand., **10**, 739 (1956).

## ДИСПЕРСИЯ ОПТИЧЕСКОГО ВРАЩЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В. КЛАЙН

### ВВЕДЕНИЕ

Целью настоящего обзора является изложение основных сведений по вопросу использования для структурных и стереохимических исследований вращательной дисперсии, т. е. изменения вращения плоскости поляризации в зависимости от длины волны света. Теоретическая сторона этой проблемы получит лишь беглое освещение (подробности см. в работах [138, 174, 178, 187, 210, 161], а также [91, гл. 12], так как в настоящее время в этой области более важен эмпирический подход. Нет сомнения, что в свое время эмпирический и строго теоретический подходы к решению этой проблемы будут объединены в единое целое, но на современном этапе лучшей помощью со стороны исследователей эмпирического направления исследователям-теоретикам является накопление разнообразных данных, подлежащих последующей обработке и обобщению.

Основные принципы, связывающие оптическое вращение веществ с их строением, известны уже давно. Вкратце можно сказать, что для соединения, которое не поглощает света в изучаемом диапазоне длин волн, оптическое вращение обычно возрастает с уменьшением длины волны. Кривые, характеризующие вращательную способность соединений, поглощающих свет в изучаемом диапазоне, являются гораздо более сложными и часто имеют один или несколько максимумов и минимумов вблизи полос поглощения.

Широкое использование измерений дисперсии вращения плоскости поляризации в структурных исследованиях началось совсем недавно. Толчком послужило появление доступной модели фотоэлектрического спектрополяриметра, допускающего быстрое определение большого количества кривых дисперсии вращения за короткий промежуток времени.

Исследователи, работавшие ранее в этой области, испытывали серьезные трудности, связанные с фотографическими измерениями. Достаточно вспомнить, что для определения одной кривой дисперсии вращения требовалась примерно трехнедельная работа. Можно надеяться, что создание модели автоматического регистрирующего поляриметра будет способствовать достижению еще больших успехов в этой области.

Данный обзор в значительной части посвящен проведенному в самое последнее время комплексу работ [1—31] с целью выяснения зависимости между дисперсией оптического вращения и строением соединений нескольких строго определенных классов. Более ранние работы рассматриваются менее подробно по той простой причине, что большие экспериментальные трудности не позволили сделать широких обобщений. Однако это ни в коей мере не умаляет заслуг ученых, которые провели трудоемкие и тщательные исследования (подробные обзоры этих работ даны Лоури [178], Левеном и Ротеном [174]).

Изучение наиболее интересных особенностей дисперсионных кривых возможно только в том случае, когда удастся измерить величину вращения плоскости поляризации какого-либо соединения в пределах всей полосы поглощения [160, 162]. Это вполне осуществимо экспериментально, если полоса поглощения лежит в доступной части спектра, а коэффициент экстинкции мал. До настоящего времени карбонильная группа ( $\lambda_{\text{макс}}$  при 280—300 мкм;  $\epsilon_{\text{макс}}$  50) является наиболее удобной поглощающей группой, которая отвечает сформулированным выше требованиям. Соединения, содержащие кетонную или альдегидную группу по соседству с асимметрическими центрами (но не в кислотах, сложных эфирах и лактонах), дают кривые дисперсии вращения с очень резко выраженными «максимумами» и «минимумами» (называемыми также «пиками» и «впадинами»).

Новый фотоэлектрический спектрополяриметр Рудольфа [225] до настоящего времени широко использовался в структурных исследованиях только одной школой — школой профессора Стэнфордского университета К. Джерасси [1—31]. По указанным выше соображениям исследования этой школы проводились в основном с циклическими кетонами. Автор данного обзора пользуется случаем выразить глубокую признательность проф. Джерасси за личное участие в обсуждении обзора и сообщении многих неопубликованных данных. Джерасси опубликовал два обзора своих работ [11, 90], а в 1959 г. выпустил монографию [91].

Совершенно ясно, что в случае поглощающих соединений положение и интенсивность максимумов и минимумов будет иметь несравненно большее значение для структурных исследований, чем данные «монокроматических» определений (обычно для *D*-линии натрия), которыми пользовались раньше. Эти данные обобщены в ряде обзоров [154, 156, 191]. Для соединений, не поглощающих свет, картина не столь ясна. Возможно, что форма кривых или отношение величин оптического вращения при двух длинах волн ( $[\phi]_1/[\phi]_2$ )<sup>1)</sup> и даже одно значение вращательной способности для какой-либо длины волны, кроме *D*-линии натрия, могут оказаться более важными для структурных исследований, чем классическая величина  $[\phi]_D$ . Однако до проведения более широких исследований непоглощающих соединений окончательный вывод по этому вопросу сделать нельзя.

Из-за недостатка места в данном обзоре не рассматриваются вопросы дисперсии вращения высокомолекулярных соединений, в том числе белков (см. [107, 108, 136, 149, 196, 199], особенно [251]; см. также [91, гл. 17]).

## ПРИБОРЫ

### Классические методы

Почти все приборы, которыми пользовались до 1950 г. для определения вращательной дисперсии, были сложны по конструкции, причем требовалась трудоемкая работа по фотографированию и фотометрированию спектров. Кроме того, приборов почти не было в продаже, поэтому неудивительно, что работы в этой области были выполнены только теми специалистами, которые сами изготовили для себя приборы. Если бы даже ранние модели спектрополяриметров оказались более доступными, их все равно нельзя было бы применять в структурных и аналитических работах, так как для снятия только одной кривой дисперсии вращения потребовалось бы слишком много времени.

Различные модели таких приборов, использовавшихся в классических исследованиях, подробно описаны в обзорах Хеллера [127] и Лоури [178], а ссылки на основные работы и оборудование можно найти в статьях Куна и Левена [159], Лоури [181] и Харгривса [120].

<sup>1)</sup> В настоящее время для обозначения молекулярного вращения предпочитают пользоваться величиной  $[\phi]$ , а не  $[M]$ .

### Современные спектрополяриметры

Рудольф [225] ввел в практику в 1955 г. фотоэлектрический спектрополяриметр, который представляет собой обычный поляриметр высокой точности (с кварцевой оптикой), в котором вместо натриевой лампы использован монохроматор — источник света с различными длинами волн, а угол вращения плоскости поляризации определяется не визуально, а с помощью фотозлемента и фотоумножителя. Подобный спектрополяриметр позволил Джерасси с сотрудниками за шесть лет снять кривые дисперсии вращения более чем 2000 соединений, что, вероятно, превышает количество дисперсионных кривых, полученное до него за всю историю поляриметрии. В настоящее время в употреблении находятся более 50 фотоэлектрических спектрополяриметров.

Разрабатываются приборы с усовершенствованной оптической схемой и автоматическими регистрирующими устройствами (см. следующий раздел), но, какими бы преимуществами ни обладали подобные приборы, честь создания первого спектрополяриметра, пригодного для повседневного применения химиком-органиком в лабораторных исследованиях, принадлежит проф. Брандту (Колумбийский университет) и фирме «Рудольф» [64].

Приведенное ниже описание конструктивных особенностей фотоэлектрического спектрополяриметра Рудольфа и порядка работы с ним заимствовано в основном из статьи Джерасси [1]. Фотоэлектрический спектрополяриметр Рудольфа модель 200S-80, состоит из четырех основных частей: высокоточного поляриметра Рудольфа с круговой шкалой (модель 80), кварцевого монохроматора Бекмана, источников тока и фотоумножительного фотометра фотовольт (модель 520-M) с фотоумножителем для ультрафиолетовой области (RCA IP28). Джерасси использовал в качестве источников света циркониевую лампу Сильвания К-100 с концентрированной дугой и стеклянным кожухом (для области 700—300 мкм) и ксеноновую дуговую лампу Гановия 10-C-1 мощностью 150 вт, которая работала от специального источника постоянного тока (для области ниже 300 мкм).

Снятие кривых дисперсии вращения может быть значительно ускорено, если использовать осцилляционный поляризатор Рудольфа № 200А [226]. Опытный исследователь в настоящее время снимает подобную кривую за  $1/2$ —1 час.

Использовалась поляриметрическая трубка с заливкой через центральное отверстие и с окнами из плавленого кварца, закрепленными на цементе (длина трубки 10 мм, ем-

кость  $< 2$  мл). Концентрация растворов обычно составляет 1 или 0,1%, а в случае сильно поглощающих соединений еще меньше.

Показания для каждой точки снимаются дважды, причем обычно методом симметричных углов; холостые показания прибора с наполненной чистым растворителем трубкой снимаются ежедневно. В качестве растворителей при работе с алициклическими кетонами применяют обычно метанол и диоксан и реже хлороформ, этанол и октан.

При исследовании соединений, не поглощающих свет с длиной волны более 400 мкм, измерения удобно проводить при следующих длинах волн: 700, 650, 620, 589 (*D*-линия натрия), 550, 520—400 (через интервалы в 20 мкм) и 400—250 мкм (через интервалы в 5 или 10 мкм). В области пиков и впадин отсчеты надлежит производить через интервалы не больше 2,5 мкм.

Два отчета одного и того же показания прибора должны, как правило, совпадать с точностью до  $\pm 0,002^\circ$ , за исключением области более коротких волн. В этой области наблюдаются большие отклонения, поэтому следует производить более двух отчетов. Данные, полученные при определении оптической активности двух растворов, приготовленных из одного и того же образца, должны совпадать с точностью не меньше 3% (только в случае сильно разбавленных растворов допускаются расхождения до 10%).

В лаборатории автора недавно был установлен поляриметр Рудольфа с монохроматором Уинкам SP500 вместо монохроматора Бекмана и с ксеноновой лампой Сименса мощностью 375 вт в качестве источника света.

Существует также другой тип прибора — спектрополяриметр Кестона фирмы «Стандарт поляриметр». Этот прибор, по-видимому, может работать только в области 400—700 мкм и поэтому находит лишь ограниченное применение для структурных исследований. Он может использоваться в качестве приставки к спектрофотометру Бекмана (модель DU).

### Приборы, находящиеся в стадии разработки и усовершенствования

Ниже дается лишь краткое описание приборов, предназначенных для измерения вращения плоскости поляризации, так как многие из этих приборов существуют пока в виде моделей или опытных образцов. Все приборы подразделяются на три группы.

1. Приборы с механическим движением одного из компонентов оптической системы. В двух автоматических регистрирующих поляриметрах использован принцип механического вращения поляризатора или анализатора. В регистрирующем спектрополяриметре Рудольфа для компенсации оптической активности образца вращается поляризатор, и угол поворота поляризатора регистрируется механическим путем как функция длины волны. В приборе Уникам (основан на том же принципе, что и прибор фирмы Глаксо, см. ниже) для компенсации оптической активности происходит вращение одной призмы Волластона.

2. Приборы, использующие для компенсации оптической активности образца эффект Фарадея. В поляриметрах нескольких типов для компенсации вращения плоскости поляризации образцом используется кювета Фарадея, в которой электромагнитное поле вызывает одинаковое по абсолютной величине и обратное по знаку вращение плоскости поляризации. Необходимый для этого ток связан с углом вращения плоскости поляризации исследуемым веществом. Подобные приборы описаны Гилхэмом [115], Гейтсом [112], Гросджином и сотр. [118]. К ним относятся поляриметры, намеченные к выпуску фирмами Кэри и Цейсса, а также регистрирующий поляриметр, разрабатываемый в Национальной физической лаборатории Гейтсом и Кингом.

3. Приборы, основанные на принципе симметричных углов (различие в интенсивности двух лучей, поляризованных в различных плоскостях). Если два луча, поляризованные в различных плоскостях (углы  $\pm \theta$  к нулевой плоскости), пропустить через оптически неактивное вещество, а затем через анализатор, установленный в нулевой плоскости, то интенсивности обоих лучей будут одинаковы. Если же вместо оптически неактивного вещества использовать оптически активное вещество, то плоскости колебания прошедших через этот образец поляризованных лучей будут  $(+\theta + \alpha)$  и  $(+\theta - \alpha)$ . После пропускания этих лучей через анализатор в нулевой плоскости интенсивности лучей не будут равны. Отношение интенсивностей подобных лучей зависит от  $\alpha$  — оптического вращения образца. Таким образом, измерение сводится к определению отношения двух токов, возникающих при попадании двух лучей света на фотозлемент. Несколько новейших моделей поляриметров основаны на этом принципе измерения, причем оба луча могут быть разделены «во времени» (при попеременном пропускании через исследуемый образец

лучей с плоскостью поляризации  $+\theta$  и  $-\theta$ ) или «в пространстве» (при пропускании лучей через два одинаковых образца).

К приборам, основанным на первом принципе, относятся приборы Бюрера, Колера и Гюнтарда ([71]; Цюрих), а также Фордайса, Паркера и Грина [109]; на втором принципе работают поляриметр фирмы «Перкин — Элмер» [227] и прибор Волдбая [247].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Классификация кривых

#### Кривые дисперсии вращения с простым и сложным эффектами Коттона

Для многих соединений, которые не поглощают свет в диапазоне измеряемых длин волн, зависимость между  $[\alpha]$  и  $\lambda$  выражается простым уравнением

$$[\alpha] = A_0/(\lambda^2 - \lambda_0^2),$$

где  $A_0$  и  $\lambda_0$  — константы для данного соединения. Подобное выражение называется одночленным уравнением Друде,

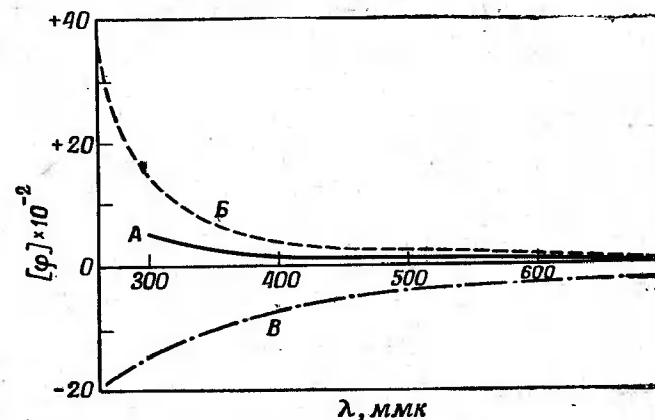


Рис. 1. Плавные кривые.

A — 5 $\alpha$ -холестан-3 $\beta$ -ол (II) в диоксане; B — метил-3 $\beta$ -окси-5 $\alpha$ -этианат в метаноле; B — 5 $\alpha$ -спиростан (XX) в диоксане.

а дисперсия вращения — простой [178]. Из уравнения следует, что графически зависимость  $[\alpha]$  от  $\lambda$  выражается плавной кривой, и  $[\alpha]$  возрастает при уменьшении  $\lambda$  (рис. 1).

В других случаях зависимость  $[\alpha]$  от  $\lambda$  выражается более сложным уравнением

$$[\alpha] = A_0/(\lambda^2 - \lambda_0^2) + A_1/(\lambda^2 - \lambda_1^2) + \dots,$$

которое называется двухчленным, трехчленным или многочленным уравнением Друде;  $[\alpha]$  как функция  $\lambda$  изображается

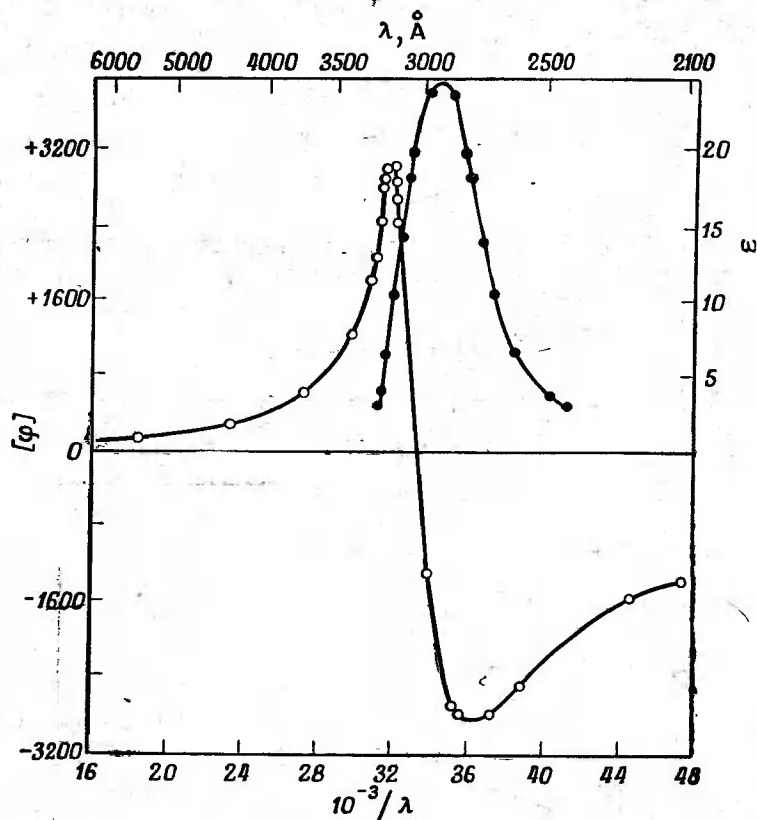


Рис. 2. Поглощение и молекулярное вращение камфоры (I) в гексане [166].

○ молекулярное вращение  $[\varphi]$ ; ● коэффициент молекулярной экстинкции  $\epsilon$ .

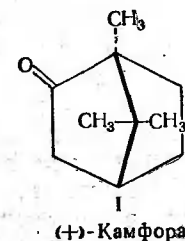
кривой сложной формы, которая может иметь максимумы, минимумы и перегибы. Такая кривая дисперсии вращения называется сложной, причем максимумы и минимумы кривой часто соответствуют длинам волн, при которых вращение максимально.

Другая интерпретация кривых дисперсии вращения дана Янгом и Доти [251], а также Геллером [128].

#### Нормальные и аномальные кривые дисперсии вращения

Для классификации кривых дисперсии вращения предложены два дополнительных термина — «нормальные» и «аномальные» кривые. Нормальная кривая характеризуется отсутствием максимума (или минимума), нулевого значения и точки перегиба; аномальная же кривая имеет одну или несколько указанных особенностей [178]. Следует подчеркнуть, что термины «нормальная» и «плавная» кривые не являются синонимами, и в понятие нормальной кривой входит плавная кривая. Точно так же не идентичны термины «аномальная» и «сложная» кривые. Термин сложная кривая шире и включает в себя понятие аномальной кривой.

Классическим примером связи между максимумом поглощения и ходом кривой дисперсии вращения, изученным Куном и Гором [166], является камфора (I) (рис. 2).



#### Эмпирическая классификация кривых и номенклатура, использовавшаяся в работах последнего времени<sup>1)</sup>

Многие из экспериментальных кривых дисперсии вращения, полученных в проведенных в университете штата Уэйн исследованиях [3], с трудом поддавались математической обработке. По этой причине в последнее время основные усилия были направлены на эмпирические исследования формы кривых, что представляет большую ценность для изучения проблем строения и стереохимии. Учитывая это, мы сознательно

<sup>1)</sup> Данный раздел почти полностью заимствован из статьи Джераси и Клайна [96] с разрешения Комитета публикации Химического общества. Некоторые изменения были внесены в соответствии с предложениями, которые находятся на рассмотрении Комиссии по молекулярной спектроскопии МСЧПХ.

остановили свой выбор на ряде новых терминов, позволяющих описать характер кривых, не воспроизводя их графически. Если в дальнейшем удастся осуществить математический анализ кривых поглощения, то, возможно, появится и другая, более точная терминология.

На современном уровне наших знаний необходимо рассмотреть три типа кривых дисперсии вращения (сокращенно кривые ДВ), каждый из которых существует в двух антиподных (энантиомерных, или зеркальных) формах (рис. 1, 4 и 9).

В каждой статье (или серии статей), посвященной рассматриваемой проблеме, надлежит указывать, через какой интервал длин волн производились отсчеты [2] и какова величина вероятной ошибки [8, сноска 34]. В начале экспериментального раздела следует также указывать растворитель, концентрацию раствора и температуру, при которой производились измерения.

**Плавные кривые** (рис. 1). Кривые первого типа не имеют ни максимумов, ни минимумов<sup>1)</sup> и характерны для соединений, которые в изучаемом диапазоне длин волн не имеют оптически активных полос поглощения. Название «плавная» кривая предложено независимо от того, может ли такая кривая быть описана одночленным уравнением Друде. В настоящее время основная ценность этих кривых заключается в том, что они соответствуют соединениям (бесцветным), оптическое вращение которых в УФ-области всегда больше, чем вращение для D-линии натрия. Поэтому сравнение соединений с малым  $[\alpha]_D$  лучше проводить в области более коротких длин волн, которые можно выбрать по кривой дисперсии. Плавные кривые дисперсии могут быть названы *положительными* или *отрицательными* в зависимости от того, поднимаются они или падают с уменьшением длины волны. Эти кривые удается точно описать, не прибегая к графикам, пользуясь терминами удельное  $[\alpha]$  или молекулярное  $[\phi]$  оптическое вращение при следующих длинах волн: 1) при максимальной длине волны, при которой произведено измерение, — обычно 700 мкм; 2) при 589 мкм (D-линия натрия), как почти во всех прежних определениях зависимости между оптическим вращением и структурой и 3) при минимальной длине волны, при которой произведено измерение. В случае необходимости могут быть указаны величины оптического вращения при других длинах

<sup>1)</sup> Или только широкий максимум или минимум, не связанный с полосой поглощения. Некоторые кривые пересекают ось нулевого вращения, т. е. меняют знак.

волн, обычно через интервалы в 100 мкм. Следует также указывать растворитель и концентрацию, если это не было сделано в вводной части.

Пример 1. 5 $\alpha$ -Холестан-3 $\beta$ -ол (II) [3], кривая ДВ в диоксиде (с 1,0), 23—25°; положительная плавная кривая:  $[\alpha]_{700} + 17^\circ$ ,  $[\alpha]_{589} + 24^\circ$ ,  $[\alpha]_{290} + 130^\circ$  (1).



**Кривые с простым эффектом Коттона.** Для структурных и стереохимических исследований наибольший интерес представляют аномальные кривые дисперсии вращения, для которых характерны два типа (см. рис. 4 и 9). На рис. 4 показаны типичные кривые с простым эффектом Коттона [84]. Каждая такая кривая имеет один геометрический «максимум» и один геометрический «минимум». Участок кривой, включающий максимум и минимум, более или менее точно совпадает с полосой поглощения. Кривую называют кривой с положительным или отрицательным эффектом Коттона в зависимости от того, находится ли участок кривой в начале волны при движении в сторону более коротких длин волн над или под осью абсцисс. Чтобы термины максимум и минимум кривой дисперсии вращения не спутать с максимумами и минимумами поглощения в видимой и ультрафиолетовой областях спектра, целесообразно пользоваться терминами пик и впадина.

Прелог и Хейльброннер предложили немецкие эквиваленты (*Gipfel, Tal*) терминов пик и впадина, а Уриссон — французские (*sommet, creux*). Расстояние по вертикали между пиком и впадиной (*a* на рис. 4) называется амплитудой волны.

При описании кривой с простым эффектом Коттона следует указывать величины оптического вращения при максимальной длине волны (например 700 мкм), 589 мкм и при

<sup>1)</sup> В США длина волны обычно указывается нижним индексом, в то время как в Англии длину волны принято указывать в скобках обычным курсивом, а температуру — верхним индексом, например,  $[\alpha]_{(700\text{ мкм})}^{23-25}$   $+ 17^\circ$ ,  $(589) + 24^\circ$ ,  $(290) + 130^\circ$  (см. [255]).

минимальной длине волны, при которой произведены измерения. Кроме того, необходимо приводить величины вращения, соответствующие каждому заметному изменению направления кривой, т. е. пику, впадине и менее важным участкам кривой — плечу и перегибу. Все величины оптического вращения надлежит располагать в порядке уменьшения длины волны.

Пример 2. 5 $\alpha$ -Холестан-3-он (III) [5], кривая ДВ в метаноле ( $c$  0,1), 29—31°;  $[\alpha]_{700} + 37^\circ$ ,  $[\alpha]_{589} + 55^\circ$ ,  $[\alpha]_{507} + 959^\circ$ ;  $[\alpha]_{207} - 740^\circ$ ,  $[\alpha]_{245} - 362^\circ$  (кривая А на рис. 4).

Следует подчеркнуть, что приведенные данные не указывают, через какие интервалы длин волн производились отсчеты [1].

**Кривые со сложным эффектом Коттона.** Третий тип кривых дисперсии вращения усложнен в области поглощения тем, что имеет не меньше двух пиков и соответствующее число впадин. Такие кривые называются кривыми со сложным эффектом Коттона (см. рис. 9). Классическим примером может служить кривая оптического вращения октилнитрита, изученная Куном и сотр. [167]. В некоторых случаях при описании кривой необходимо отметить широкие пики и впадины, а также плечи и перегибы, как это сделано в приводимом ниже примере.

Пример 3. Холест-4-ен-3-он (IV) [8]; кривая ДВ в диоксане ( $c$  1,0), 29—31°;  $[\alpha]_{700} + 53^\circ$ ,  $[\alpha]_{589} + 73^\circ$ ,  $[\alpha]_{425-410} + 145^\circ$  (широкий пик),  $[\alpha]_{366} - 93^\circ$ ,  $[\alpha]_{359} - 51^\circ$ ,  $[\alpha]_{352} - 164^\circ$ ,  $[\alpha]_{340-337} + 265^\circ$  (плечо),  $[\alpha]_{325} + 1000^\circ$  (перегиб),  $[\alpha]_{311} + 1480^\circ$  (перегиб),  $[\alpha]_{275} + 2100^\circ$ .

**Экстремумы.** В связи с необходимостью ввести термин, объединяющий понятия пика и впадины, Моффитом был предложен термин «экстремум». Иногда возникает необходимость в обозначении пика или впадины, появляющихся на длинноволновой стороне области эффекта Коттона, например пика или впадины при 310 мкм в случае насыщенного кетона; для подобных случаев предложен термин «первый экстремум».

#### Использование кривых молекулярной дисперсии вращения

Почти все данные, приведенные в статьях Джерасси и сотрудников, представляют собой величины удельного вращения. Как отметил профессор Джерасси (частное сообщение), это было сделано с целью подчеркнуть, что величины  $[\alpha]$  в области поглощения очень велики по сравнению с небольшими величинами удельного вращения  $[\alpha]_D$ , с которыми привыкли иметь дело химики-органики.

По мнению автора данного обзора, настало время использовать для кривых дисперсии вращения величины молекулярного вращения  $[\varphi]$ , выражаемого уравнением

$$[\varphi] = [\alpha] \times \text{мол. вес}/100.$$

Это позволит количественно сравнивать родственные соединения и использовать метод инкрементов для кривых дисперсии вращения [97, 155]. По этой причине все цифровые данные и кривые, приведенные в настоящем обзоре (за немногими исключениями), относятся к  $[\varphi]$ , а не к  $[\alpha]$ . В настоящее время символ  $[\varphi]$ , предложенный Моффитом, чаще используется для обозначения молекулярного вращения, чем  $[M]$ .

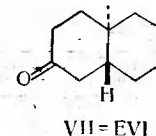
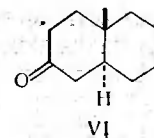
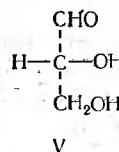
#### Другие методы графического изображения данных

В классических исследованиях дисперсии вращения был использован ряд методов графического изображения данных для проверки возможности их выражения уравнением. В области пропускания наиболее ценным для структурных исследований, по-видимому, является выражение *обратной величины* вращения  $1/[\varphi]$  как функции квадрата длины волны  $\lambda^2$ . Соединения, которые во всей изученной области спектра или в ее части описываются одночленным уравнением Друде, дают прямые линии на графике в координатах  $1/[\varphi] - \lambda^2$  (примеры и более подробное рассмотрение приведены в работе [178]).

Янг и Доти [251] в последнее время предложили выразить  $\lambda^2[\varphi]$  как функцию  $[\varphi]$ , что также дает прямую линию для соединений, подчиняющихся одночленному уравнению Друде. По этому вопросу см. также работу Геллера [128].

#### Формулы и обозначения

При отсутствии особых оговорок все формулы изображают установленную абсолютную конфигурацию. Формулы ациклических соединений даны в виде проекции по Фишеру (в настоящее время известно, что эти проекции правильно передают абсолютную конфигурацию), например, формула V для *d*-глицеринового альдегида.





## Перечень классических работ по дисперсии вращения

Формулы циклических соединений даны в соответствии с правилами изображения стероидов (принятые обозначения также являются правильными и отображают абсолютную конфигурацию), например, VI для метилдекалона, от которого может быть произведен 5 $\alpha$ -холестан-3-он (III). Связи над и под плоскостью бумаги обозначены жирными и пунктирными линиями соответственно.

**Энантиомеры.** Для облегчения сравнения в дальнейшем часто будут применяться такие обороты речи, как «А показал, что кривая дисперсии вращения соединения (+)-X была...», хотя в действительности А изучал не соединение (+)-X, а его (—)-энантиомер, и знаки всех величин оптического вращения были изменены на обратные.

Для обозначения энантиомера какого-либо соединения используется буква E; например, соединение VII можно обозначить как EVI.

## Классические исследования

До введения в лабораторную практику фотоэлектрических спектрополяриметров кривые дисперсии вращения многих органических соединений самых разнообразных типов определялись с помощью поляриметров старых моделей. Значительная часть классических исследований в этой области включена в монографию Лоури [178], а также в обзор Левена и Ротена [174] (см. также материалы двух симпозиумов Фарадеевского общества [239, 240]). В связи с экспериментальными трудностями, обусловленными несовершенством первых моделей приборов, один исследователь в течение года мог изучить очень небольшое число соединений. По этой причине на раннем этапе дисперсию оптического вращения изучали главным образом физико-химики. Они использовали в своих исследованиях всего несколько соединений и на них устанавливали основные закономерности дисперсии вращения. При всей важности этих исследований для разработки и проверки теоретических основ рассматриваемой проблемы, по мнению автора, они не привели к результатам, которые представляли бы интерес для структурных и стереохимических исследований.

В частности, попытки связать одночленное и двухчленное уравнения Друде с экспериментальными данными не всегда оказывались успешными. Во многих ранних работах было установлено, что одночленное уравнение справедливо для видимой области спектра, но последующие исследования в

Соединение или класс соединений	Литературные ссылки		
	Лоури [178], стр.	Левен и Ротен [174], стр.	оригинальные работы
Углеводороды насыщенные . . . . .	127	1805—1807	142, 173
Углеводороды ненасыщенные . . . . .			
Углеводороды ароматические, непланарные . . . . .			
Галогенопроизводные <sup>1)</sup> (см. также стр. 282)		1824—1828	172
Спирты первичные (RR'CHCH <sub>2</sub> OH)	265—266		142
Спирты вторичные <sup>2)</sup>			
Общие данные . . . . .	265—267	1805—1807	146
Гептанол-2 . . . . .	130	1810—1811	120, 162
Октанол-2 . . . . .		1805	
Октанол-4 . . . . .		1810—1811	162
Циклогексилметилкарбинол . . . . .			
Ментол и другие спирты терпенового ряда . . . . .	128—129		
Алкиларилкарбинолы и родственные спирты . . . . .	265—266	1810—1811	44, 104, 114, 121, 147, 162
Гетероциклические спирты ароматического характера . . . . .			37, 38, 45
Различные спирты . . . . .			34, 46, 145
Спирты ненасыщенные . . . . .		1813	53, 54 <sup>3)</sup> , 141
Эфиры простые (в том числе бензиловые) . . . . .	263, 267	1806	46
Альдегиды <sup>1)</sup> (см. также стр. 287)			
2-Метилбутаналь и 3-метилпентаналь . . . . .		1820—1822	133, 171
Цитронеллаль . . . . .			119
Кетоны <sup>1)</sup>			
Алифатические . . . . .			144, 207
Ацетон . . . . .			179
3-Метилциклогексанон . . . . .			111
Пулегон, карвон . . . . .	128		
Ментон, карвоментон . . . . .			184

Продолжение табл. 1

Соединение или класс соединений	Литературные ссылки		
	Лоури [178], стр.	Левен и Ротен [174], стр.	оригинальные работы
<b>Кетоны</b>			
Камфора и ее производные . . .	128—129, 141, 146, 305—312, 405—407		166, 230 118
Метиленкамфора . . . . .	128		118
Оксиметиленкамфора . . . . .	119		
Оксиметиленкамфора, металли- ческие производные . . . . .	156		
Камфорхинон . . . . .	134—135, 145, 156, 309—310		
Сантонины . . . . .			195, 249
Дибезилиденметилциклогексан- оны . . . . .			205, 206
Кислоты и их сложные эфиры (в том числе 2-метилбутановой и 3-метилпентановой кислот) . . .	265—268	1814—1817, 1819—1820 1817—1819	170 <sup>5)</sup> 142—146 <sup>1)</sup> 39, 40, 173, 204, 208 39
Фенилзамещенные <sup>1, 6)</sup> . . . . .			39
(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) (CH <sub>3</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CCOON <sup>4)</sup> . . .			39
Дикарбоновые кислоты . . . . .			232
Галогенозамещенные карбоновые кислоты (в частности α-галогено- пропионовые кислоты, сложные эфиры и диметиламиды) . . . . .	269, 439—440	1835—1840	163—165
Оксикислоты и их производные . . .			139
Молочная кислота . . . . .	298—301		162 <sup>7)</sup>
Яблочная кислота . . . . .	295—298		
Винная кислота (в том числе ее боратные комплексы) . . . . .	108, 136—140, 144, 286—293		124, 248 <sup>8)</sup>

Продолжение табл. 1

Соединение или класс соединений	Литературные ссылки		
	Лоури [178], стр.	Левен и Ротен [174], стр.	Оригинальные работы
Оксикислоты и их производные			
Металлические производные <sup>9)</sup>	154—156		
Миндальная кислота, производ- ные <sup>1, 10)</sup> . . . . .		1819—1820	
Тиокислоты . . . . .	269	1831—1834	
Амины (C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) (CH <sub>3</sub> ) (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CNH <sub>2</sub> . . . . .			39 110
Аминоксид . . . . .			64, 125, 140, 162 <sup>7)</sup>
Аминокислоты (см. стр. 279—281)			
Медные производные (см. стр. 336— 338) . . . . .			245
Шиффовы основания (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=NCHRR') . . . . .			57, 203 64
Пептиды . . . . .			
Ксантогенаты и другие производные тиоугольной кислоты <sup>1)</sup> (см. также стр. 287—288) . . . . .	318—325, 398, 401, 403, 445, 447		183, 241
Азиды . . . . .		1822—1823	173
Азиды карбоновых кислот <sup>1, 11)</sup> (см. также стр. 282) α-Азидопропионовая кислота и ее производные <sup>12)</sup> . . . . .	269, 397, 434, 439	1829—1831	164
Карбоксисульфокислоты . . . . .	269	1831—1834	
Нитриты <sup>1)</sup> (см. также стр. 285, 287)			
Нитриты октанола-2 и нонан- ола-3 . . . . .	145, 441—444	1810—1811	167, 162 <sup>13)</sup>
Нитриты циклогексил- и фенил- метилкарбинолов . . . . .		1810—1811	162
Нитрозиты . . . . .	157—158		192, 193 <sup>14)</sup> 194
Динитрокамфен . . . . .			

Продолжение табл. 1

Соединение или класс соединений	Литературные ссылки		
	Лоури [178], стр.	Левен и Ротен [174], стр.	оригинальные работы
Нитрокамфора, металлические производные . . . . .	156		
Углеводы <sup>1)</sup> (см. также стр. 282)			
Альдегидсахара . . . . .	133—134, 283—285		42, 133
Галактоновая кислота и лактон Сахароза . . . . .	281—282 131, 279—280		
Азофенилгликозиды . . . . .			61
Нитрилы и тиокетали . . . . .			42
Аденозин и его производные			169
Гетероциклические соединения			
О-Производные яблочной и винной кислот . . . . .	290, 297		
Эпоксисоединения . . . . .			46, 123
Никотин и его производные . .	329—333		
Тетрапирролидины (пигменты желчи) . . . . .			117
Цитохром с (асимметрический атом Fe) . . . . .			102
Спиран (4-метилциклогексилденуксусная кислота) . . . . .	334		
Непланарные ароматические углеводороды . . . . .			122
Кобальтовые комплексы этилендиамина . . . . .			188
Сульфоксиды и сульфилимины			132

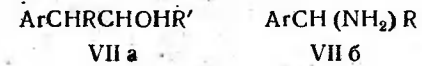
1) См. также табл. 2.  
 2) Во многих работах описаны сложные эфиры.  
 3) В этих работах дается описание фотоспектрополяриметра, который сконструирован, по-видимому, на основании схемы прибора Коттона и Дешама [85].  
 4) Четвертичное соединение.  
 5) Рассмотрено влияние расстояния группы —COOH от асимметрического центра.  
 6) Полоса поглощения при 260 мкм неактивна (в отличие от полосы поглощения этилового эфира мандальной кислоты).  
 7) Сравнение алаина и молочной кислоты.  
 8) Проблемы, связанные со сложным характером дисперсии вращения, рассмотрены Лоури [178, стр. 291—293].  
 9) Включена оригинальная работа Коттона с калиевохромовой солью винной кислоты [84].  
 10) Полоса поглощения при 260 мкм активна.  
 11) Полоса поглощения при 288 мкм неактивна.  
 12) Полоса поглощения при 288 мкм активна.  
 13) В этой статье приводится детальный анализ данных.  
 14) Следует отметить влияние температуры.

ультрафиолетовой области показали, что для описания наблюдаемых явлений необходимо использовать более сложное уравнение. Иногда константы ( $\lambda_0, \lambda_1, \lambda_2$ ), найденные для уравнений Друде, были тесно связаны с максимумами поглощения функциональных групп исследуемого соединения, в других же случаях такая связь отсутствовала.

По указанным выше соображениям в данный обзор не включены подробные данные о кривых дисперсии вращения непоглощающих соединений, полученные в ранних исследованиях. В табл. 1 приведены изученные соединения и классы соединений, а также ссылки на монографию Лоури, обзор Левена и Ротена и наиболее важные или выполненные в последнее время оригинальные работы. Нет сомнения в том, что через несколько лет, когда современные быстрые методы позволят накопить значительно более полные данные по непоглощающим соединениям, эти первые работы в рассматриваемой области получат должную оценку.

Опубликованные в последнее время работы по плавным кривым дисперсии вращения содержат данные об арилалкильных соединениях типа VIIa [186] и VIIб [185] (некоторые из этих соединений проявляют эффект Коттона), монооксистероидам и их сложным эфирам [137].

В числе проводимых в лаборатории автора работ следует указать исследования лигнанов (совместно с Эрдтманом, Стокгольм), а также уреидоаминокислот и сульфоксидов (совместно с Кьером, Копенгаген).



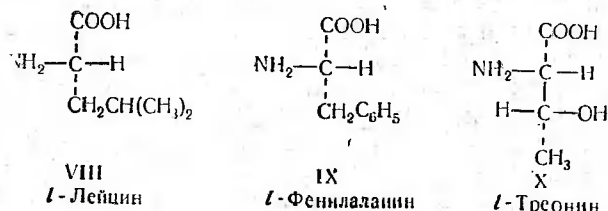
В обзор помимо работ школы Джерасси включены для полноты ссылки на несистематические работы в области спектрополяриметрии.

Единственным классом соединений, дающих плавные кривые, достаточно изученным для использования кривых при стереохимических исследованиях, является класс  $\alpha$ -аминокислот.

**Аминокислоты**

Паттерсон и Броуд [211] в результате исследования ряда природных аминокислот при 660—440 мкм установили некоторые общие положения, которые могут быть использованы для установления конфигурации. Гринстейн и сотр. [134, 135, 209] продолжили эти исследования и изучили оптическое вращение 42 l-аминокислот в диапазоне длин волн 589—365 мкм.

Изученные *l*-аминокислоты можно подразделить на три группы, каждой из которых соответствует кривая на рис. 3 (по Паттерсону и Броуду [211]) в координатах  $1/[\varphi] - \lambda^2$ . Кривая *A* (хлоргидрат *l*-лейцина) является типичной нормальной положительной кривой дисперсии вращения, которая пересекает ось абсцисс сверху ( $200 \text{ мкк}$ )<sup>2</sup>. Большинство неароматических *l*-аминокислот и их солей дают аналогичные кривые. Кривая *B* [*l*-лейцин (VIII) в воде] представляет собой нормальную отрицательную кривую дисперсии вращения, которая пересекает ось абсцисс снизу<sup>1)</sup> ( $160 \text{ мкк}$ )<sup>2</sup>. Такие кривые характерны примерно для 10 аминокислот и оксиаминокислот из числа исследованных соединений. Кривая *B* представляет собой аномальную кривую дисперсии вращения [*l*-фенилаланин (IX) в растворе едкого натра]; вращение изменяется от отрицательной величины до положительной при уменьшении длины волны. Подобная картина наблюдается в случае некоторых ароматических аминокислот.



Кривые дисперсии вращения *d*-аминокислот представляют собой зеркальное изображение кривых, приведенных на рис. 3; поэтому по виду кривой дисперсии вращения какой-либо неизвестной кислоты ей можно приписать *l*- или *d*-конфигурацию.

Гринштейн справедливо отметил [209], что «значениям  $\lambda_0$  вряд ли можно приписать какой-то определенный физический смысл, если экспериментальные данные получены для длин волн, сравнительно далеких от области поглощения, но тем не менее представляет интерес проследить закономерности изменения этой величины».

Кроме того, Гринштейн и сотр. [209] изучили влияние  $\alpha$ -центров в аминокислотах с двумя асимметрическими центрами (например, в соединении X).

<sup>1)</sup> Гринштейн в качестве верхнего предела длин волн для исследования аминокислот группы *B* предлагает  $200 \text{ мкк}$ ; однако только для одной аминокислоты группы *B*  $\lambda_0$  несколько выше  $160 \text{ мкк}$  (например  $198 \text{ мкк}$  в случае *l*-цистина в соляной кислоте). *l*-Цистин во многих отношениях является необычной аминокислотой.

Вычисления производились следующим образом:

Доля  $\alpha$ -центра в *l*-форме =  $[\varphi](\alpha l) = 1/2\{[\varphi](l) + [\varphi](l\text{-алло})\}$ , где  $[\varphi](l)$  и  $[\varphi](l\text{-алло})$  представляют собой молекулярные вращения *l*- и *l*-аллодиастереоизомеров при данной длине

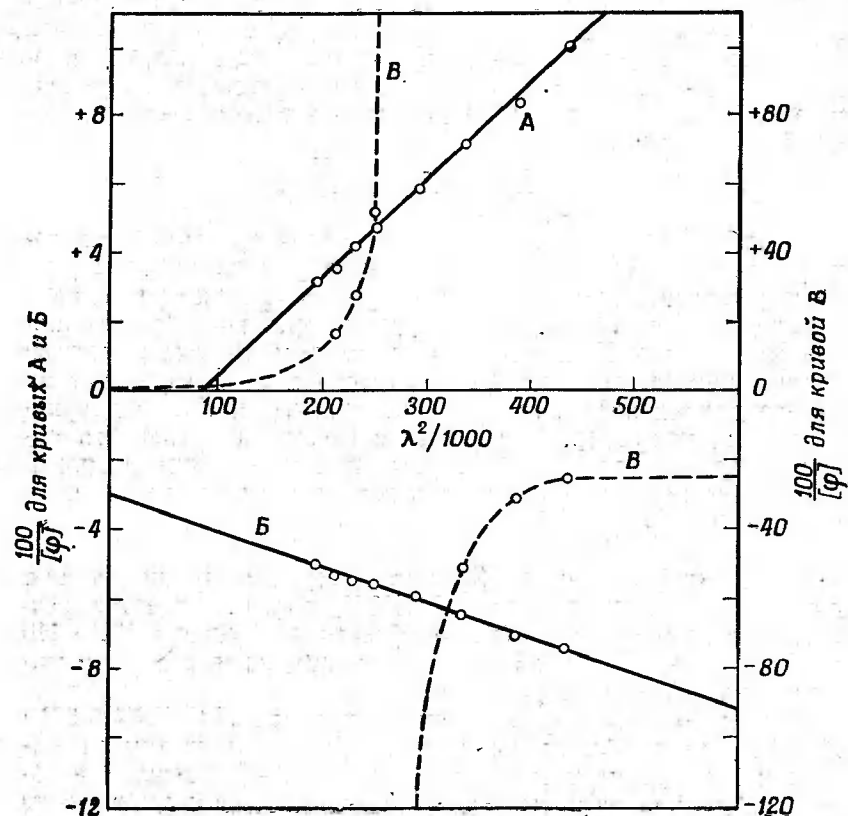


Рис. 3. Дисперсия вращения *l*- $\alpha$ -аминокислот, представленная кривыми Друде [211].

*A* — *l*-лейцин (VII) в HCl; *B* — *l*-лейцин в воде; *B* — *l*-фенилаланин (IX) в NaOH.

волны. Оказалось, что при подобном способе выражения доли  $\alpha$ -центров справедливы видоизмененные правила Паттерсона — Броуда.

Кривые эффекта Коттона для медных производных аминокислот рассмотрены на стр. 336—338.

## Углеводы

Херст, Вуд и другие исследователи Бирмингемской школы провели в 1932—1937 гг. широкие исследования большого количества углеводов [131]. Поскольку при изучении углеводов определения «монокроматического» оптического вращения играют большую роль (следует в первую очередь указать в этой связи на работы Хадсона), можно надеяться, что продолжение этих исследований с более совершенным современным оборудованием окажется плодотворным (см. также ссылки в табл. 1).

## Поглощающие соединения

В табл. 2 указаны и ниже кратко рассмотрены те немногочисленные соединения, для которых в ранних работах удалось проследить ход кривой дисперсии вращения при подходе к области поглощения или движении через нее. Как неоднократно отмечал Кун, попытки определить характер полосы поглощения на основании результатов измерений при далеких от нее длинах волн являются рискованными. Кун подчеркивает (см., например, [162]), что «оптическая активность полосы поглощения может быть установлена только тогда, когда оптическое вращение измеряется внутри самой полосы поглощения» (см. также [43]).

**Галогенопроизводные.** Кривые дисперсии вращения для галогенопроизводных типа  $RCHXCH_3$  характеризуются резким подъемом или падением в области поглощения (220, 240 и 280 мкм для Cl, Br и I соответственно), но максимум и минимум на ней отсутствуют.

Эфиры  $\alpha$ -галогенозамещенных кислот ( $RCHXCOOCH_3$ ;  $X = Cl, Br$ ), наоборот, дают кривые с одним четким максимумом или минимумом примерно при 250—260 мкм. Эта область в настоящее время сравнительно мало доступна, но не исключено, что в будущем соединения такого типа окажутся полезными при структурных исследованиях.

**Азиды и азидокарбоновые кислоты.** Дисперсия вращения этих соединений в общих чертах подобна дисперсии галогенов и галогенозамещенных кислот. В простом азиде ( $C_2H_5CHN_3CH_3$ ) полоса поглощения при 280—290 мкм, по видимому, оптически неактивна, и кривая дисперсии вращения является плавной. Производные азидокислоты  $CH_3CHN_3COOH$  дают кривые с характеристическими волнами.

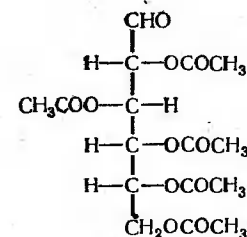
Таблица 2

## Поглощающие соединения, изученные в классических работах

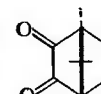
Соединение	Растворитель <sup>1)</sup>	Пики и впадины <sup>2)</sup>		λ <sub>абс. макс.</sub> , мкм	Литература
		[φ]	λ <sub>2</sub> , мкм		
Галогенопроизводные					
α-Хлорпропионовая кислота	УВ	+1 800	250	~220	165
Метилвый эфир . . . . .		-3 500	215		
α-Бромпропионовая кислота	УВ	+3 900	260	~240	164
Этиловый эфир . . . . .		-5 500	220		
Диметиламид . . . . .	УВ	+1 400	295	~240	164
α-Иодпропионовая кислота					
Этиловый эфир . . . . .	УВ	+4 500	260	280	163
Диметиламид . . . . .	УВ	-200	260		
2-Иодоктан . . . . .	УВ	+1 000	300	265	163
Альдегиды и альдегидосахара					
2-Метилбутаналь-1 . . . . .	УВ	+470	320	295	171
		-450	277		
3-Метилпентаналь-1 . . . . .	УВ	-580	320	295	171
		+1 100	273		
Камфолевый альдегид (XI)	X	+1 460	322	295	180
		-770	275		
Пентаацетат альдегида-D-глюкозы (XII)		-1 810	312	292	133
		+2 940	260		
Пентаацетат альдегида-D-галактозы . . . . .	X	-4 250	310	290	133
		+5 540	265		
Пентаацетат альдегида-L-арабинозы . . . . .	X	-3 630	312	290	133
		+3 630	268		



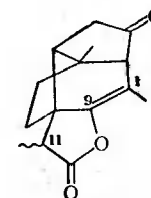
XI  
Камфолевый альдегид



XII  
Пентаацетат альдегида-D-глюкозы



XIII  
Камфорхинон



XIV  
Сантонин

Продолжение табл. 2

Соединение	Растворитель <sup>1)</sup>	Пики и впадины <sup>2)</sup>		$\lambda_{\text{абс. макс.}}$ , м.мк	Литература
		[ $\varphi$ ]	$\lambda$ , м.мк		
<b>Кетоны</b>					
3-Метилциклогексанон . . . . .	УВ	+1 290	319	289	111
		-1 580	263		
Ментон . . . . .	УВ	-242	302	292	184
		-72	271		
Карвоментон . . . . .	УВ	-868	320	288	184
		+1 170	277		
Камфора (I) . . . . .	УВ	+3 950	320	292	182
		-3 340	272		
Камфорхинон (XIII) . . . . .	УВ	-750	494	467	182
		+500	444		
Сантоид (XIV) . . . . .	С	62 700	321	300	195;
		-76 400	275		ср. 249
Парасантонид <sup>3)</sup> . . . . .	С	+78 800	321	300	195;
		-86 000	275		ср. 249
<b>Фенилзамещенные спирты и кислоты</b>					
Метилфенилкарбинол . . . . .	УВ	-650	275	~260	162
Метилфенилкарбинолацетат . . . . .	УВ	-5 000	238	~260	162
Миндальная кислота					
Этиловый эфир . . . . .	С	-13 000	260	~260	162
Нитрил . . . . .	УВ-Э	+1 800	232	~260	162
Простой и сложный метиловый эфиры . . . . .	УВ	-12 500	237	~260	162
Простой метиловый эфир, диметиламид . . . . .	УВ	+21 000	250	~260	162
Атролактиновая кислота					
Простой и сложный метиловый эфиры . . . . .	УВ	+10 400	242	~250	162
Простой метиловый эфир, диметиламид . . . . .	УВ	+17 000	255	~250	162
<b>Азидопроизводные</b>					
$\alpha$ -Азидопропионовая кислота . . . . .	С (?)	-95	310	283	164
Метиловый эфир . . . . .		+320	267		
Диметиламид . . . . .	Э	-3 050	305 <sup>4)</sup>	290	164
		-2 500	278		

Продолжение табл. 2.

Соединение	Растворитель <sup>1)</sup>	Пики и впадины <sup>2)</sup>		$\lambda_{\text{абс. макс.}}$ , м.мк	Литература
		[ $\varphi$ ]	$\lambda$ , м.мк		
<b>Нитриты, нитрозиты и нитросоединения</b>					
(+)-Метил- <i>n</i> -гексилкарбинолнитрит . . . . .	УВ	Четыре пика и четыре впадины			
		-800	375	400-330	162
(+)-Метилциклогексилкарбинолнитрит . . . . .	УВ	Четыре пика и четыре впадины			
		-1 100	375	400-340	162
(-)-Метилфенилкарбинолнитрит . . . . .	УВ	Три пика и три впадины <sup>5)</sup>			
		-820	365	400-350	162
		+550	375		
Борниленнитрозит . . . . .	-(63°) <sup>6)</sup>	+325	640	625	193
		+295	625		
Кариофилленнитрозит . . . . .	С	+6 200	623	680	192
		-1 830	691		
Диинитрокамфан . . . . .	С	-5 930	302	280	194
		+2 960	267		
<b>Ксантогенаты и родственные соединения</b>					
(+)-Борнилметилксантогенат (XV) . . . . .	УВ	-1 200	376	354	183
		+2 260	345		
(+)-Борнилэтилксантогенат . . . . .	УВ	-1 140	380	358	183
		+1 400	352		
(-)-Метилметилксантогенат (XVI) . . . . .	УВ	+1 620	378	353	183
		-5 670	341		
Метиленди-(+)-борнилксантогенат . . . . .	УВ	-2 320	382	355	183
		+1 540	351		
Метиленди-(-)-ментилксантогенат . . . . .	УВ	+4 320	380	355	183
		+5 420	344		

Продолжение табл. 2

Соединение	Растворитель <sup>1)</sup>	Пики и впадины <sup>2)</sup>		$\lambda_{\text{абс. макс.}}$ м.мк.	Литература
		$[\alpha]$	$\lambda$ , м.мк.		
(+) - Борнилдихсантогенат . . .	УВ	-2 230	390	366	183
		+4 950	355		
(-) - Ментилдихсантогенат . . .	УВ	+1 880	390	363	183
		-2 030	344		
(+) - Борилдифенилдитиоуретан . . . . .	УВ	+1 680	578	520	183
		-6 730	436		
(-) - Ментилдифенилдитиоуретан . . . . .	УВ	-2 430	570	515	183
		+6 180	436		

<sup>1)</sup> Растворители: С — спирт; УВ — углеводород (гексан, гептан или циклогексан); Х — хлороформ; Э — эфир.

<sup>2)</sup> Курсивом набраны значения, соответствующие наименьшим длинам волн, при которых проводились измерения.

<sup>3)</sup> Эпимерен сантонду у С-11.

<sup>4)</sup> Отрицательный эффект Коттона наложен на плавную отрицательную кривую.

<sup>5)</sup> Сложный эффект Коттона наложен на плавную отрицательную кривую.

<sup>6)</sup> Плавная кривая пре 14<sup>6)</sup>.

**Фенилзамещенные карбинолы и кислоты.**  $\alpha$ -Фенилпропионовая кислота ( $C_6H_5CH_2CH_2COOH$ ) и алкилфенилкарбинолы ( $C_6H_5CH(OH)R$ ) дают плавные кривые даже в области длин волн около 250 м.мк, где происходит поглощение.

Производные миндальной кислоты ( $C_6H_5CH(OH)COOH$ ) и атролактиневой кислоты [ $C_6H_5C(CH_3)OHCOOH$ ], однако, дают гораздо более крутые плавные кривые (в диапазоне длин волн, в котором можно провести измерения), а во многих случаях обнаруживают четкий максимум.

Однако даже среди небольшого количества исследованных соединений установлены странные аномалии: соединение  $C_6H_5CH(OCH_3)CON(CH_3)_2$  дает положительную кривую дисперсии вращения с пиком приблизительно при 250 м.мк, в то время как кривая соответствующего сложного метилового эфира является отрицательной. Кун [162] считает, что в этом случае перейдены границы приложимости «вицинального правила». В ряду производных атролактиневой кислоты и метиловый эфир и диметиламид дают положительные кривые с эффектом Коттона.

В работе Лайла [185] было охарактеризовано несколько соединений общего типа  $ArCH(NH)_2R$ , причем одни из них проявляют эффект Коттона, а другие нет.

**Карбонильные соединения.** Поскольку большая часть этой главы посвящена проведенным в последнее время исследованиям карбонильных соединений, нет необходимости подробно останавливаться на немногих классических измерениях оптического вращения этой группы соединений.

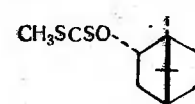
Левен и Ротен [171] изучили ряд альдегидов с разветвленной цепью типа  $R'R''CH(CH_2)_nCHO$  и установили, что некоторые из них дают типичные карбонильные «волны». Как показали Лоури и сотр. [133], альдегидные формы некоторых полиацетатов моносахаридов дают аналогичные кривые дисперсии вращения.

Еще на раннем этапе исследований дисперсии вращения была довольно подробно изучена одна группа кетонов — камфора и ее производные.

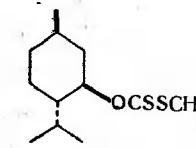
Джерасси и Геллер [24] изучили ряд алифатических альдегидов и кетонов  $[C_2H_5(CH_3)CH(CH_2)_nCHO$  и  $C_2H_5(CH_3)CH(CH_2)_nCOCH_3]$ , в которых изменялась длина цепи между карбонильной группой и асимметрическим атомом.

**Нитриты.** Кун и сотр. [162] весьма подробно изучили азотистокислые эфиры трех родственных карбинолов общей формулы  $RCHONOCH_3$ , где  $R = n-C_6H_{13}$ , циклогексил и  $C_6H_5$ . Эти соединения, полоса поглощения, которых лежит около 365 м.мк, являются лучшими примерами классических исследований кривых со сложным эффектом Коттона. Кун подчеркнул, что для полного понимания полученных кривых требуется определить круговой дихроизм — разность показателей преломления для левого и правого циркулярнополяризованного света.

**Ксантогенаты и родственные соединения.** Чугаев [241] и позднее Лоури [183] провели обширные исследования ксантогенатов ( $ROCSSCH_3$ ) и родственных им производных тиоугольной кислоты, содержащих такие асимметричные остатки терпенов, как борнил (XV) и ментил (XVI).



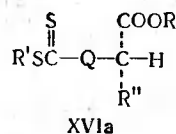
XV  
(+) - Борнилметил-  
ксантогенат



XVI  
(-) - Ментилметил-  
ксантогенат

Чугаев исследовал только область длин волн более 460 мкм, в которой отсутствуют полосы поглощения (исключение составляют немногочисленные дитиоуретаны типа  $\text{ROCSNC}_6\text{H}_5\text{CSC}_6\text{H}_5$ ). Лоури и Хадсону [183], однако, удалось измерить оптическое вращение при более коротких длинах волн (нижний предел измерений около 340 мкм), что позволило охватить в основном полосы поглощения в области около 360 мкм. Полученные кривые являются типичными кривыми с простым эффектом Коттона. Лоури и Хадсон провели сравнение экспериментальных кривых с кривыми, построенными на основании различных уравнений, полученных теоретическим путем.

В последнее время Сьоберг, Фредга и Джерасси [31] показали значение кривых дисперсии вращения ксантогенатов и дитиокарбаматов (XVIa; Q = O или NH) для стереохимии  $\alpha$ -окси- и  $\alpha$ -аминокислот.



### Исследования, посвященные изучению алициклических кетонов и родственных соединений

#### Общие положения

Как уже отмечалось, единственная обширная программа исследований с помощью фотоэлектрического спектрополяриметра была осуществлена Джерасси с сотрудниками [1—31]. Начав с изучения некоторых стероидных гормонов и родственных более простых стероидов, Джерасси вскоре смог выработать следующие рабочие правила.

1. Среди легко доступных алициклических соединений различных типов кетоны насыщенного ряда дают кривые, которые наиболее пригодны для изучения строения соединений и их стереохимии. Слабый максимум поглощения указанных кетонов при 290 мкм обуславливает получение примерно при той же длине волны характеристических кривых с простым эффектом Коттона (рис. 4 и 5).

2.  $\alpha, \beta$ -Ненасыщенные кетоны также дают важные кривые, которые, однако, имеют более сложные формы; множественные эффекты Коттона в области длин волн 380—300 мкм связаны с наличием слабого максимума поглощения при 320—350 мкм.

3. Кетонная группа<sup>1)</sup> является единственной, для которой обычно удается определить кривую дисперсии вращения для полосы поглощения, в которой проявляется оптическая активность. Другие поглощающие группы или не обладают оптической активностью, или поглощают настолько сильно, что

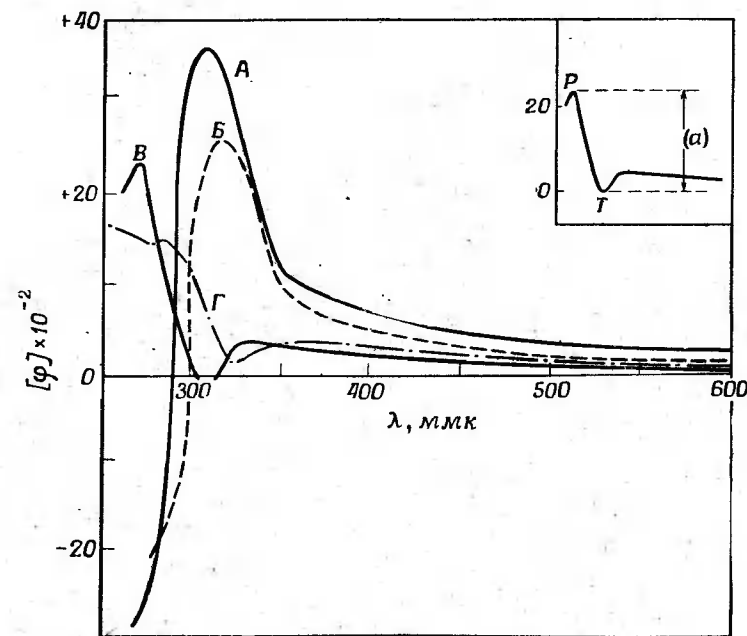


Рис. 4. Кривые с простым эффектом Коттона насыщенных кетонов, иллюстрирующие различия в дисперсии вращения, обусловленные пространственным строением и влиянием растворителей.

A — 5 $\alpha$ -холестан-3-он (XXVI) в метаноле; B — 5 $\alpha$ -холестан-3-он в диоксане; B — метил-3-кето-5 $\beta$ -холанат (XXVII) в метаноле; Γ — лаиостан-3-он (LVII) в метаноле; на вставке в верхнем правом углу показаны пик (P), впадина (T) и амплитуда (a).

вблизи максимума поглощения не удастся определить величины оптического вращения и, следовательно, изучить эффект Коттона.

4. Соединения, не содержащие функциональных групп, вызывающих поглощение света при длине волны выше примерно 260 мкм (например, углеводороды, спирты, сложные

<sup>1)</sup> Проф. К. Джерасси исследовал ряд алифатических нитросоединений. Слабая полоса поглощения при 280 мкм позволяет получить важные кривые дисперсии вращения (частичное сообщение) (см. также [31]).



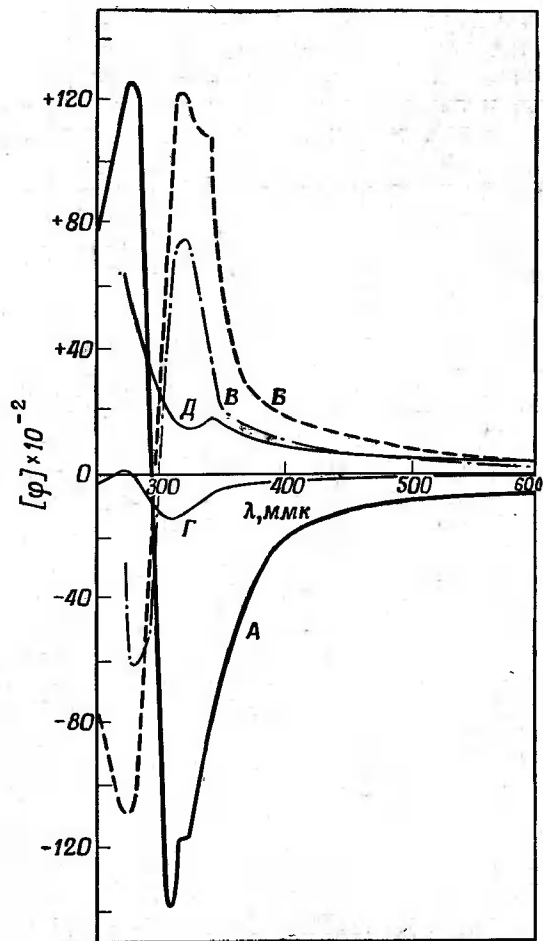


Рис. 5. Кривые с простым эффектом Коттона насыщенных кетонов в метаноле.

А — 3β-окси-5α-андростан-16-он (XLII); Б — 2-кето-5α-А-норхолестан (XLIII); В — 5α-андростан-17-он (XXVIII) в диоксиде; Г — 3β-ацетокси-5α-холестан-7-он; Д — 5α-холестан-1-он (XXIV); кривые А и Б соответствуют оптическим антиподам; кривые В и Г показывают различия в амплитудах, обусловленные положением кетонной группы; кривая Д — аномальная кривая кетона.

эфир, кислоты), дают кривые дисперсии вращения без характерных особенностей. Такие кривые имеют значительно меньшую ценность для исследований строения, чем кривые с эффектом Коттона.

## Общие формулы стероидов

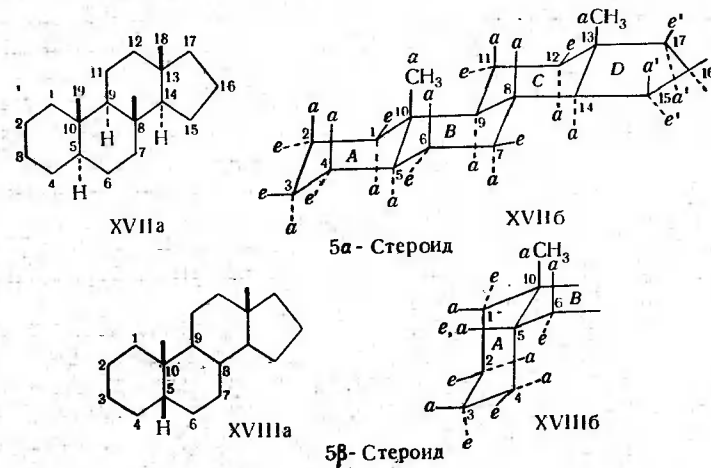


Таблица 3

Число атомов С	Боковая цепь при С-17 (R)	Наименование <sup>1)</sup> по правилам МСЧПХ	Старое наименование	
			5α (XVII)	5β (XVIII)
19	—	Андростан	Андростан	Этиохолан
21	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Прегнан	Аллопрегнан	Прегнан
24	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Холан	Аллохолан	Холан
27	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Холестан	Холестан	Копростан
20	COOH	Этиановая кислота	Аллоэтиохо- лановая ки- слота	Этиохолановая кислота
22	CH(CH <sub>3</sub> )COOH	Диорхо- лановая кислота	бис-Норалло- холановая кислота	бис-Норхола- новая кисло- та
23	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> COOH	Норхола- новая кислота	Нораллохола- новая ки- слота	Норхолановая кислота
24	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	Холановая кислота	Аллохолаи- новая кислота	Холановая ки- слота

<sup>1)</sup> Перед наименованием стероида всегда указывается 5α или 5β, за исключением тех случаев, когда в соединении есть двойная связь 4—5 или 5—6.

Эти плавные кривые лишены характерных особенностей, но их подъем или падение по направлению к коротковолновой части спектра может оказаться достаточным для искажения кривых с эффектом Коттона. Поэтому при истолковании кривых дисперсии вращения кетонов всегда желательнее иметь создающую фон кривую соответствующего углеводорода или спирта, которую при необходимости можно вычестить из кривой, полученной для кетона. Пример подобной обработки кривых см. в разделе «Алгебраическая обработка кривых», стр. 358.

5. Распространение обобщенного метода инкрементов молекулярного вращения на кривые дисперсии.

а) Антиподы характеризуются кривыми дисперсии вращения, которые не обязательно должны являться зеркальными изображениями друг друга.

б) Соединения одного и того же стереохимического типа рядом с карбонильной группой характеризуются кривыми дисперсии одного и того же знака. (Это правило является приложением обобщенного метода инкрементов молекулярного вращения, применявшегося Клайном [150, 151, 157] для установления строения стероидов, тритерпенов, дитерпенов и т. п.)

в) Соединения, являющиеся энантиоморфными в области, прилегающей к карбонильной группе, характеризуются кривыми дисперсии вращения антиподного типа, т. е. одна кривая представляет собой зеркальное изображение другой (примеры см. на стр. 333—349 и на рис. 5).

В последующих разделах, в том числе в таблицах и на рисунках, приводятся данные, полученные школой Джерасси за последние пять лет. Большинство изученных соединений принадлежит к относительно простым типовым соединениям, в частности к стероидам с одной карбонильной группой и всеми кольцами в *транс*-положении. Более сложные примеры, в том числе проблемы, связанные с конформационным анализом, приведены в той мере, в какой это требуется для обоснования материала, помещенного в разделе «Приложения дисперсионного метода», стр. 331.

#### Непоглощающие соединения; плавные кривые

Непоглощающие соединения дают плавные кривые дисперсии вращения, не имеющие никаких характерных особенностей. Для таких соединений оптическое вращение (положительное или отрицательное) возрастает при уменьшении длины волн света. Несколько типичных плавных кривых показаны на рис. 1 (стр. 267), а цифровые данные приведены в табл. 4.

Таблица 4

Соединение	[φ]		Литература <sup>2)</sup>
	589 мμк	~ 300 мμк <sup>1)</sup>	
Насыщенный углеводород (в диоксане)			
5α-Андростан . . . . .	+2	+30	(300)   1.V
Ненасыщенные углеводороды (в диоксане)			
5α-Холест-1-ен . . . . .	+75	+530	(300)   5.XI
5α-Холест-2-ен . . . . .	+250	+1650	(290)   5.XII
5α-Холест-3-ен . . . . .	+180	+1520	(300)   5.XIII
Холест-4-ен . . . . .	+270	+1760	(300)   5.XIV
Холест-5-ен . . . . .	-240	-1200	(300)   5.XV
5α-Холест-6-ен . . . . .	-340	-2960	(290)   5.XVI
Спирты и их сложные эфиры (в диоксане)			
5α-Холестан-3β-ол . . . . .	+92	+520	(290)   3.I
5α-Холестан-3β-олацетат . . . . .	+55	+350	(290)   3.П
Холест-5-ен-3β-ол . . . . .	-150	-970	(290)   3.V
5α-Холест-6-ен-3β-олацетат . . . . .	-380	-2760	(300)   3.VI
5α-Холест-7-ен-3β-олацетат . . . . .	+35	-210	(290)   3.IV
5α-Холест-8(14)-ен-3β-олацетат . . . . .	+40	+75	(320)   3.III
Фенол (в диоксане)			
Эстрадиол-17β (XIX) . . . . .	+270	+1200	(315)   2.IV
Карбоновые кислоты и их сложные эфиры (в метаноле)			
5β-Холаиновая кислота, метиловый эфир . . . . .	+130	+890	(260)   6.I
3α-Окси-5β-холаиновая кислота, метиловый эфир . . . . .	+60	+940	(280)   Неопубликовано
3α-Ацетокси-5β-холаиновая кислота, метиловый эфир . . . . .	+108	+1250	(260)   То же
3α, 12α-Диокси-5β-холаиновая кислота . . . . .	+200	+1850	(250)   6.II
3α, 12α-Диокси-5β-норхолаиновая кислота . . . . .	+200	+1250	(250)   6.III

Продолжение табл. 4

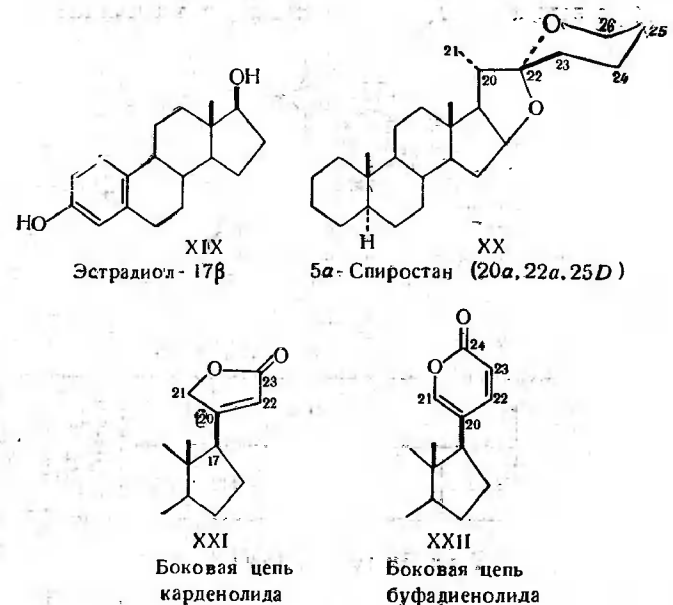
Соединение	[Ф]			Литература <sup>2)</sup>
	589 м.мк	~ 300 м.мк <sup>1)</sup>		
3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Диокси-5 $\beta$ -динорхолановая кислота . . . . .	+110	+650	(255)	6.IV
3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Диокси-5 $\beta$ -этиановая кислота . . . . .	+300	+4740	(250)	6.V
3 $\beta$ -Окси-5 $\alpha$ -этиановая кислота, метиловый эфир . . . . .	+170	+3780	(250)	6.VI
Спиростаны (в диоксане)				
5 $\alpha$ , 22 $\alpha$ , 25D-Спиростан . . . . .	-320	-1440	(290)	4.I
5 $\alpha$ , 22 $\alpha$ , 25D-Спиростан-3 $\beta$ -ол . . . . .	-240	-1030	(300)	4.II
22 $\alpha$ , 25D-Спирост-5-ен-3 $\beta$ -ол . . . . .	-470	-2300	(300)	4.VI
5 $\beta$ , 20 $\alpha$ , 22 $\alpha$ , 25D-Спиростан-3 $\beta$ -ол (смилагенин) (XX) . . . . .	-290	-1200	(300)	4.X
5 $\beta$ , 20 $\alpha$ , 22 $\alpha$ , 25L-Спиростан-3 $\beta$ -ол (сарсасапогенин) . . . . .	-340	-1460	(300)	4.Xa
5 $\beta$ , 20 $\beta$ , 22 $\alpha$ , 25D-Спиростан-3 $\beta$ -ол (цикло- $\psi$ -смилагенин) . . . . .	-260	-1270	(300)	4.—
5 $\beta$ , 20 $\beta$ , 22 $b$ , 25L-Спиростан-3 $\beta$ -ол (цикло- $\psi$ -сарсасапогенин) . . . . .	+150	+815	(300)	4.X6
Лактоны (в диоксане)				
3 $\beta$ , 14 $\beta$ -Диокси-5 $\beta$ -карденолид (как XXI) . . . . .	+4	+1690	(275)	15.I
3 $\beta$ , 14 $\beta$ -Диокси-5 $\beta$ -буфадиенолид (как XXII) . . . . .	-80	-4500	(320)	15.IV

<sup>1)</sup> В скобках указаны длины волн (м.мк) для данной величины оптического вращения. Обычно эта величина представляет собой наименьшую длину волны, при которой производились измерения.

<sup>2)</sup> Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасси и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принятая в данной статье.

В общем случае величины оптического вращения при 300 м.мк в 5—10 раз выше величин вращения, полученных для D-линии натрия (589 м.мк). Для производных этиановой кислоты этот множитель может достигать даже 20. Ненасыщенные лактоны (типа карденолида и буфадиенолида) дают гораздо более крутые кривые ( $[M]_{300}$  в 50 и больше раз превышает  $[M]_{589}$ ). В случае соединений обоих указанных типов нижний предел длин волн, при которых проводились из-

мерения дисперсии вращения, приближается к полосе поглощения.



Джерасси [3] после многочисленных попыток пришел к выводу, что подгонка одно- и двухчленных уравнений Друде к экспериментальным кривым слишком трудоемка, а для установления эмпирических закономерностей потребуются широкие исследования рядов изомеров из числа непоглощающих соединений. Такого рода исследования позволят выявить характеристики, которые наиболее удобны для изучения строения соединений. Подобными характеристиками могут оказаться отношение величин оптического вращения при двух стандартных длинах волн (например  $[\phi]_{300}/[\phi]_{589}$ ) или сама величина  $[\phi]_{300}$  (вместо обычно используемой величины  $[\phi]_{589}$ ) или наклон и точка пересечения с осью абсцисс кривой в координатах  $1/[\phi] - \lambda^2$ .

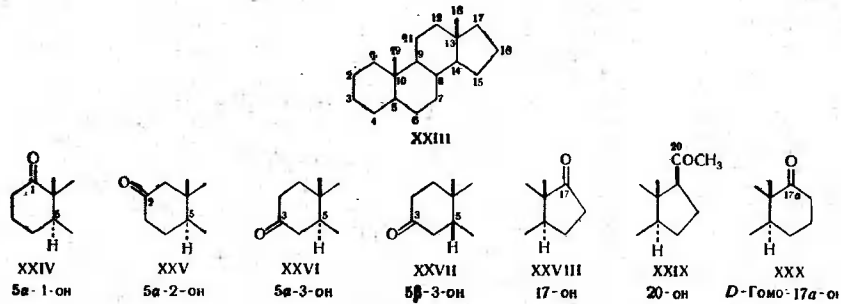
Многочисленные примеры исследования стероидов, не содержащих кетонных групп, приведены в работе Джонса и Клайна [137].

#### Насыщенные кетоны

**Кривые с простым эффектом Коттона. Общие положения.** Все исследованные насыщенные кетоны (за небольшим исключением) дают кривые дисперсии вращения с одним пиком

Таблица 5

Стероидные кетоны  
(Все величины получены для растворов в метаноле)



Соединение	[φ] и λ			Знак и амплитуда волны α × 10 <sup>-2</sup>	Литература <sup>2)</sup>
	589 м.мк	пик <sup>1)</sup>	впадина <sup>1)</sup>		

## Ряд 5α-соединений

5α-Холестан-1-он (XXIV) . . . . .	+440	+1 560 (338)	+1 440 (318) <sup>3)</sup>	—	5.I
5α-Холестан-2-он (XXV) . . . . .	+230	+6 300 (310)	—5 850 (267)	+121	5.II
5α-Холестан-3-он (XXVI) . . . . .	+210	+3 700 (307)	—2 850 (267)	+65	5.III
5α-Холестан-4-он . . . . .	+50	—3 000 (307)	+6 380 (267)	—94	5.IV
5α-Холестан-6-он, 3β-ацетокси- . . . . .	—74	—3 550 (306)	+4 040 (270)	—76	5.VI
5α-Холестан-7-он, 3β-ацетокси- . . . . .	—160	—1 490 (310)	+65 (274)	—16	5.VII
5α-Эргостан-11-он, 3β-ацетокси- . . . . .	+147	+1 300 (322)	+130 (282)	+12	14.V

## Ряд 5β-соединений

5β-Андростан-1-он, 17β-метоксикарбонил . . . . .	—100	—5 570 (318)	+8 000 (285)	—136	15.XI
5β-Холестан-3-он (XXVII) . . . . .	+190	—80 (307)	+2 600 (265)	—27	6.X

Соединение	[φ] и λ			Знак и амплитуда волны α × 10 <sup>-2</sup>	Литература <sup>2)</sup>
	589 м.мк	пик <sup>1)</sup>	впадина <sup>1)</sup>		
5β-Холестан-4-он	+180	+1 230 (300)	+930 (278)	+3	7.LXIV
5β-Холестан-6-он	—19	—3 020 (308)	+4 700 (270)	—77	6.XVI
5β-Холан-7-он, 3α-окси-, -24-овая кислота . . . . .	—100	+360 (312)	—2 540 (264)	+29	6.XIX

## Ряд 5α- и 5β-соединений

5β-Холан-12-он, 3α-ацетокси-, -24-овая кислота (метилловый эфир)	+450	+3 330 (305)	+2 380 (272)	+10	6.XXVI
5α-Холестан-15-он, 3β-окси- . . . . .	+200	+7 180 (316)	—7 400 (275)	+146	5.VIII
5β-Холестан-16-он	—440	—13 300 (317)	+14 600 (276)	—279	5.IX
5α-Андростан-17-он (XXVIII) <sup>4)</sup> . . . . .	+220	+7 500 (318)	—6 500 (279)	+140	7.XV
5α-Прегнан-20-он, 3β-ацетокси- (XXIX) <sup>4)</sup>	+320	+8 950 (308)	—8 780 (262)	+178	15.—
	+260 <sup>4)</sup>	+7 300 (315)	—6 070 (275)	+134	

## Ряд D-гомосоединений

5α-D-Гомоандростан-17α-он, 3β-окси- (XXX) . . . . .	—114	—580 (320)	—500 (312) <sup>3)</sup>		5.X
5α-D-Гомоандростан-17-он, 3β-окси- 17αβ-метил- <sup>4)</sup> . . . . .	—170	—5 480 (315)	+4 150 (275)	—96	7.XXXV

<sup>1)</sup> В скобках указаны длины волн λ (м.мк).

<sup>2)</sup> Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасси и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принятая в данной статье.

<sup>3)</sup> Не истинная «волна».

<sup>4)</sup> В диоксане.

и одной впадиной в области 320—270 мкм, причем так называемая средняя точка волны довольно близка к максимуму поглощения полосы карбонильной группы, лежащему около 290 мкм. Различия в кривых, полученных для отдельных кетонов, по-видимому, обусловлены несущественными особенностями асимметрических группировок, окружающих карбонильную группу.

Некоторые типичные кривые показаны на рис. 4 и 5, а величины, характеризующие пики и впадины кривых, полученных для стероидных кетонов и бициклических аналогов, приведены в табл. 5 и 6. Изучение кривых и содержащихся в таблицах данных наглядно показывает потенциальные возможности использования кривых дисперсии для структурных исследований (необычное поведение 1-кето-5 $\alpha$ -стероидов и 17 $\alpha$ -кето-*D*-гомостероидов, кривые дисперсии вращения которых не имеют настоящих пиков и впадин, рассматривается на стр. 362—365).

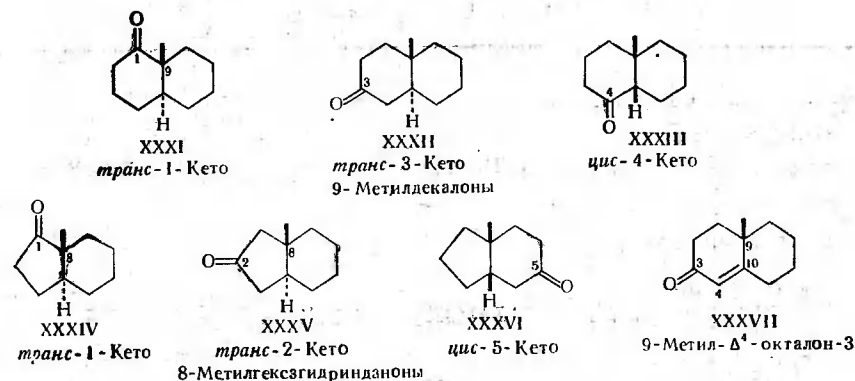
Для определения строения соединения важны следующие характеристики кривых дисперсии вращения: а) амплитуда волны (разность значений  $[\phi]$  для пика и впадины) и б) точная длина волны, соответствующая пику, впадине и средней точке волны. Последняя характеристика обычно рассматривается как величина отклонения  $\Delta$  от стандартной кривой. Как правило, основное внимание уделяется той части волны, которая соответствует большим длинам волн (примерно 300—320 мкм), так как определения у «коротковолнового конца» сопряжены с трудностями. При изложении материала предполагается, что энантиомеры дают кривые дисперсии вращения, которые являются зеркальными изображениями.

Данные, касающиеся более широкого ряда насыщенных кетонов, приведены в табл. 7, 8 и 10. К этим соединениям относятся главным образом бициклические кетоны и полициклические соединения с кетонной группой в концевом кольце. Положение и форма кривой с эффектом Коттона зависят от следующих важных структурных и стереохимических особенностей: 1) размера цикла (циклопентанон или циклогексанон); 2) сочленения колец (*цис*- или *транс*-); 3) положения карбонильной группы по отношению к месту сочленения колец ( $\alpha$ - или  $\beta$ -декалон или гексагидринданон); 4) заместителей у места сочленения колец (водород или метильная группа); 5) наличия или отсутствия заместителей в  $\alpha$ -положении по отношению к карбонильной группе (галоген, гидроксил, алкил); 6) конформации этих  $\alpha$ -заместителей (аксиальная или экваториальная); 7) аномальных конформаций цикла или

Таблица 6

## Бициклические кетоны

(Все величины получены для растворов в метаноле, если нет оговорки)



Соединение	[ $\phi$ ] и $\lambda$		Знак и амплитуда волны $\alpha \times 10^{-2}$	Литература <sup>2)</sup>
	пик <sup>1)</sup>	впадина <sup>1)</sup>		

## Насыщенные кетоны

Производные 9-метилдекалина	[ $\phi$ ] и $\lambda$			Литература <sup>2)</sup>
	пик <sup>1)</sup>	впадина <sup>1)</sup>	Знак и амплитуда волны $\alpha \times 10^{-2}$	
<i>транс</i> -1-кето (XXXI) <sup>3)</sup> . . . .	+2 340 (318)	-840 (277)	+32	7.III
<i>транс</i> -3-кето (XXXII) <sup>3)</sup> . . . .	+2 240 (318)	-2 460 (275)	+47	E.7.IX
<i>транс</i> -4-кето . . . .	-1 340 <sup>4)</sup> (305)	-1 900 <sup>4)</sup> (265)	-32 <sup>4)</sup>	E.16.XI
<i>цис</i> -1-кето . . . .	+2 240 (312)	-2 820 (275)	+51	16.XVIII
<i>цис</i> -3-кето . . . .	-345 (308)	+735 (268)	-11	E.16.VII
<i>цис</i> -4-кето (XXXIII)	+615 (322)	-500 (275)	+11	E.16.X

Соединение	[φ] и λ		Знак и ам- плитуда волны α × 10 <sup>-2</sup>	Литера- тура <sup>2)</sup>
	пик <sup>1)</sup>	впадина <sup>1)</sup>		
Производное 4,4,9-три- метилдекалина <i>транс</i> -3-кето . . .	-850 (320)	+260 (275)	-11	E.16. XXII
Производные 8-метил- гексагидриндана				
<i>транс</i> -1-кето (XXXIV) <sup>3)</sup> . . .	+4 730 (322)	+4 110 (280)	-88	7.VII
<i>транс</i> -2-кето (XXXV) . . . . .	+11 300 (315)	-10 600 (275)	+219	E.7.XI
<i>транс</i> -5-кето . . .	+2 150 (310)	-1 950 (272)	+41	E.19.X
<i>цис</i> -5-кето(XXXVI) <sup>3)</sup>	-290 (316)	+670 (280)	-10	7.XIII <sup>5)</sup>
<i>транс</i> -4-кето <sup>6)</sup> . .	-5 500 (305)	+10 000 (270)	-155	19.XIV
<b>Ненасыщенные кетоны</b>				
Производные 9-метил- окталина				
<i>транс</i> -Δ <sup>1</sup> -3-кето <sup>3)</sup>	-1 670 (380)	+2 800 (322)	-40	E.16.V
Δ <sup>4</sup> -3-кето(XXXVII) <sup>3)</sup>	+960 (362)	+3 400 (308)	-24	E.16.VI
Δ <sup>5(10)</sup> -4-кето <sup>3)</sup> . . .	+150 (362)	-3 080 (312)	-32	E.16.VIII

<sup>1)</sup> В скобках указаны длины волн λ (мкм).  
<sup>2)</sup> Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасса и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принятая в данной статье, буква E отмечено, что знак оптического вращения указан для энантиомера фактически исследованного соединения. Таким образом, все приведенные в таблице кетоны представляют собой соединения с кето-группой в левом кольце. Данные о *цис*- и *транс*-2-кето-9-метилдекалинах с дополнительными метильными группами приведены в работах [97, 252].  
<sup>3)</sup> В диоксане.  
<sup>4)</sup> Вычислено по результатам исследования равновесной смеси *цис*- и *транс*-изомеров.  
<sup>5)</sup> См. [78].  
<sup>6)</sup> С изооктильным заместителем у C-1.

**Насыщенные кетоны; сводные данные**

A. Длины волн, соответствующие первому экстремуму кривых дисперсии вращения, иллюстрирующих влияние химического строения и растворителей

Тип соединения	λ (дисперсия), мкм		λ <sub>макс</sub> (поглощение), мкм	
	диоксан	метанол	диоксан	метанол или этанол

**Циклогексаноны**

Стандартная величина (для бициклических, стероидных и других соединений) . . . . .	312—320	305—312 <sup>1)</sup>	284—292	284—296 <sup>5)</sup>
3-Кето-4,4-диметилпроизводные (ряд ланостана) . . . . .	325—330	315—325 <sup>2)</sup>		
11-Кетостероиды . . . . .	325—328	318—325		298

**Циклопентаноны**

Стандартная величина (для бициклических, стероидных и других соединений) . . . . .	320—325	312—318 <sup>3)</sup>	294—297	290—303
--	---------	-----------------------	---------	---------

**Другие соединения**

Альдегиды				
19-альдостероиды	327—337 <sup>4)</sup>			
20-альдостероиды	312—315	308		

B. Амплитуды «волн», иллюстрирующие влияние строения <sup>6)</sup>

Класс соединений	Подкласс <sup>7)</sup>	Число примеров	Амплитуда α × 10 <sup>-2</sup>	
			диапазон	среднее
<i>транс</i> -α-Гексагидринданоны . . . . .	—	4	66—144	110
<i>транс</i> -β-Гексагидринданоны	—	6	180—279	230

Класс соединений	Подкласс 7)	Число примеров	Амплитуда $a \times 10^{-2}$	
			диапазон	среднее
транс- $\alpha$ -Декалоны . .	Ближняя $\text{CH}_3$	3	14—32	21
транс- $\alpha$ -Декалоны . .	Дальняя $\text{CH}_3$	2	32, 93	—
транс- $\alpha$ -Декалоны . . .	НН	5	50—60	56
цис- $\alpha$ -Декалоны . . . .	Ближняя $\text{CH}_3$	3	50—136	133
цис- $\alpha$ -Декалоны . . . .	Дальняя $\text{CH}_3$	2	3, 11	—
транс- $\beta$ -Декалоны . . . .	Ближняя $\text{CH}_3$	8	77—136	107
транс- $\beta$ -Декалоны . . . .	Дальняя $\text{CH}_3$	18	29—70	48
транс- $\beta$ -Декалоны . . . .	Лан.	12	11—39	24
транс- $\beta$ -Декалоны . . . .	НН	2	63, 90	—
цис- $\beta$ -Декалоны . . . . .	Дальняя $\text{CH}_3$	12	10—46	25

1) 1-Кето-5 $\beta$ -стероид при 320 мк; см. текст, относящийся к 4-кето-5 $\beta$ -стероиду и его бициклическому аналогу.

2)  $\Delta^8$ -Соединения при 300—305 мк.

3) В том числе соединений с мостиком в кольце типа LXIX.

4) Одно значение при 322 мк.

5) 17  $\alpha$ -Альдо-*D*-гомостероид имеет  $\lambda$  (поглощение) 275—277 мк в метаноле; дисперсия весьма необычная (см. текст).

6) В таблицу включены данные, полученные для растворов исследуемых соединений в диоксане и метаиоле, и опущены данные, полученные для соединений, в случае которых можно ожидать аномалий (например, аномалий, обусловленных аксиальными метильными группами, ср. стр. 352).

7) Заместители у сочленения колец между несущим карбонильную группу кольцом и остальной частью молекулы обозначены сокращенно:

Ближняя  $\text{CH}_3$  — ангулярная метильная группа у сочленения кольца около карбонильной группы (XXXVIII).

Дальняя  $\text{CH}_3$  — ангулярная метильная группа у сочленения кольца, удаленного от карбонильной группы (XXXIX).

Лан. — типа ланостана, т. е. аналогично дальней  $\text{CH}_3$ , но с *гем*-диметильными группами около карбонильной группы (XL).

НН — водород в обоих местах сочленения колец.

Циклопентаноны

Соединение	$a \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
Моноциклические кетоны			
3-Метилциклопентанон (XLI)	+ 86		22.III
XLI 3-Метилциклопентанон	XLII 16-Кетостероид	XLIII 2-Кето-5 $\alpha$ -А-норстероид	
Бициклические и полициклические кетоны			
I. транс- $\alpha$ -Гексагидринданоны			
8-Метил-транс-гексагидриндан-1-он	— 88Д		7.VII
17-Кетостероид (XXXVIII)	E — 140Д	Сочленение с кольцом <i>B</i> приводит к увеличению амплитуды (см. стр. 362—364).	7.XV
14- $\alpha$ -Метил-17-кетостероид	E — 66М	Ряд ланана; <i>a</i> меньше, чем для приведенного выше соединения	17.LXXIII
15-Кетостероид	E—144М	СО рядом с Н в месте сочленения колец	5.VIII
II. цис- $\alpha$ -Гексагидринданоны			
17-Кето-14 $\beta$ -стероид	E — 34М	Амплитуда значительно меньше, чем у транс-изомера	7.XVI
3-Кето-А-нор-5 $\beta$ -стероид (XLIV)	+ 133М	СО рядом с Н в месте сочленения колец	7.XIV6
XLIV 3-Кето-А-нор-5 $\beta$ -стероид	XLV Тип 3-кетогваянолида		

Продолжение табл. 8

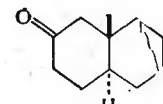
Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
<b>III. транс-β-Гексагидринданоны (А. С одной метильной группой и одним атомом водорода у сочленения колец)</b>			
8-Метил-транс-гексагидриндан-2-он (XXXV)	+ 219 + 206!		E.7.XI 19.VII
2-Кето-А-нор-5α-стероид (XLIII)	+ 234		7.XX
16-Кетостероид (XLII)	E + 264 E + 279		7.XVIII 5.IX
<b>(Б. С двумя метильными группами у сочленения колец)</b>			
14α-Метил-16-кетостероид	E + 180Д	7,9 (11)-Диеновая группировка может оказывать влияние	17.LXXV
<b>(В. С двумя атомами водорода у сочленения колец)</b>			
3-Кетогвайанолиды (XLV) 3)	+ 183, 103!, 132!Д + 136!, 55!, 88!Д + 146М		13.III, Va, Vб 13.IX, X, XI 13.XIX
<b>IV. цис-β-Гексагидринданон</b>			
2-Кето-А-нор-5β-стероид	- 152М		7.XIVa

1) Данные приведены для знаков и амплитуд ( $\alpha \times 10^{-2}$ ) «волн» примерно при 300 мкм; Буква E обозначает энантиомер (см. стр. 274). В качестве растворителей использовались диоксаи (Д) и метанои (М). Восклицательный знак (!) указывает, что для более коротких длин волн экстремум не был достигнут, поэтому амплитуда фактически может быть больше приведенной в таблице.

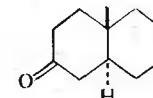
2) Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасси и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принятая в данной статье.

3) Эти соединения, строго говоря, не являются α-гексагидринданонами, так как циклопентановое кольцо сочленено с циклогептановым кольцом, которое можно считать примерно эквивалентным циклогексановому кольцу.

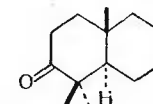
искажений (уточнение этих факторов см. в примечаниях 5 и 6 к табл. 7).



XXXVIII  
„Ближняя CH<sub>3</sub>“



XXXIX  
„Дальняя CH<sub>3</sub>“  
Типы 9-метилдекалонов



XL  
Тип ланостана

Кроме того, рассматриваются некоторые моноциклические кетоны, ациклические (или с кетонной группой в боковой цепи) кетоны, полициклические соединения с кетонной группой в средних кольцах и альдегиды.

Джерасси и Краковер [21] исследовали влияние размера кольца на кривые дисперсии вращения 3-метилциклоалканолонов.

Роль перечисленных выше факторов (1—4), которые определяют так называемые общие стереохимические особенности соединения, иллюстрируется данными, приведенными в табл. 8 и 9. Для удобства сравнения знаки волн кривых для кетонов, указанные в таблицах, даны для левых концевых колец (подобных кольцу А стероидного скелета; например, в соединениях XXXVIII—XL, XLIII—XLIV). В тех случаях, когда исследуемое соединение представляет собой энантиомер, например 16-кетостероид (XLII, для которого вращения фактически равно -264), знак обращается и перед числовым значением ставится буква E (E + 264), что позволяет удобно сравнивать это соединение с А-нор-2-кетосоединением XLIII (+234).

Восклицательный знак (!) при амплитуде означает (за исключением табл. 13), что пик или впадина, соответствующие более короткой длине волны, не определялись и что истинная амплитуда может быть больше приведенного в таблице значения.

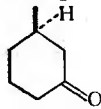
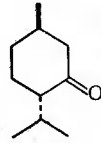
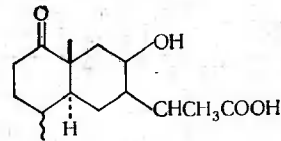
Длины волн, соответствующие первым экстремумам; конститутивные эффекты. Длины волн, соответствующие первым экстремумам для различных классов насыщенных кетонов, не имеют существенных различий; исключение составляют лишь кетоны с α-галоген- или α-оксизаменителями (см. стр. 317—322). Небольшие различия в величинах λ (первая точка поворота), обусловленные конститутивными эффектами, приведены в обобщенном виде в табл. 7 (часть А). Как правило,



Таблица 9

## Циклогексаноны

Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
Моноциклические кетоны			
3-Метилциклогексанон (XLVI)	+ 26M	Ментон	11.22.I
цис-2, 4-Диметилциклогексанон (из актидиона)	+ 29УВ		111
	- 2M		103
транс-3-Метил-6-изопропилгексанон (XLVII)	+ 10Д		8.I

XLVI  
3-Метилцикло-  
гексанонXLVII  
МентонXLVIII  
1-Кето-7-оксисантановая  
кислота

## Бициклические и полициклические кетоны

I. транс- $\alpha$ -Декалоны (А. С метильной группой у сочленения колец рядом с карбонильной группой)

9-Метил-транс-декалон-1	+ 32Д	9,11-втор-Стероид	7.III
2, 5, 5, 9-Тетраметилдекалон-1	+ 141M		E.17.LXXI
9-Метил-2X-декалон-1 3)	+ 62M		E.17.LXXII
1-Кето-7-оксисантановая кислота (XLVIII)	+ 17Д		7.LXIX
1-Кето-5 $\alpha$ -стероид (XXIV)	—	Ярко выраженная аномалия: «волна» отсутствует (см. табл. 5); следует отметить влияние дополнительной метильной группы	5.I
17 $\alpha$ -Кето-D-гомостероид (XXX)	—		5.X
17 $\alpha$ -Метил-17 $\alpha$ -кето-D-гомостероид	- 30		Неопубликованные данные

## Продолжение табл. 9

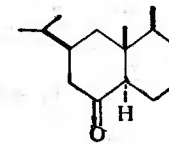
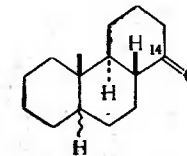
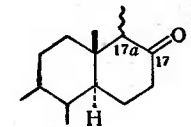
Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
------------	----------------------------	------------	---------------

## (Б. С метильной группой у сочленения колец, удаленного от карбонильной группы)

9-Метил-транс-декалон-4	- 32M	Приближенное значение; вычислено по данным для равновесной смеси транс-Тетрагидроэремофилон	E.16.XI
8, 9-Диметил-2-изопропил-транс-декалон-4 (XLIX)	+ 109M		7.LXI 4)
4-Кето-5 $\alpha$ -стероид	- 93M		5.IV

## (В. С атомами водорода у обоих сочленений колец)

Дез-D-14-кетостероиды (L)	- 60, - 59,		9.V—VII
	- 56M		
	- 50, - 55Д		9.III—IV

XLIX  
транс-Тетрагидро-  
эремофилонL  
14-Кетодез-D-  
стероидLI  
17-Кето-D-гомо-  
стероидII. цис- $\alpha$ -Декалоны (А. С метильной группой у сочленения колец рядом с карбонильной группой)

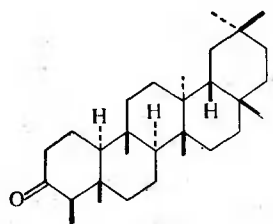
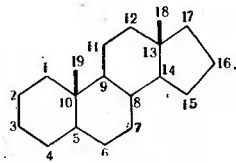
9-Метил-цис-декалон-1	+ 51M	15.XII
1-Кето-5 $\beta$ -стероид	- 136, - 111M	

## (Б. С метильной группой у сочленения колец, удаленного от карбонильной группы)

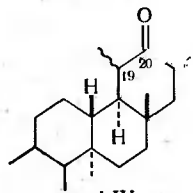
9-Метил-цис-декалон-4 (XXXIII)	+ 11M	E.16.X
8, 9-Диметил-2-изопропил-цис-декалон-4	+ 37M	7.LXIa 4)
4-Кето-5 $\beta$ -стероид	+ 3M	7.LXIV

Продолжение табл. 9

Соединение	$a \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
III. <i>транс</i> - $\beta$ -Декалоны (А. С. ангулярной метильной группой у сочленения колец, расположенного ближе к карбонильной группе; соединения типа «2-кето-5 $\alpha$ -стероида»)			
2-Кето-5 $\alpha$ -стероид (XXV)	+ 121M + 77D		5.II 14.XIX
17-Кето-D-гомостероид с CH <sub>3</sub> -группой в положении 17 $\alpha\beta$ (LI)	E + 96D		7.XXXV
17-Кето-D-гомостероид с CH <sub>3</sub> -группой в положении 17 $\alpha$	E + 21D	Аксиальная метильная группа в положении 17 $\alpha$ вызывает уменьшение амплитуды	7.XXXIV
Фриделин (LII)	E + 110D		7.XXXVI
1-X-5, 5, 9-Триметилдекалоны-2			
Производное эперуиковой кислоты	+ 100!D	[X = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-COOCH <sub>3</sub> ]	12.II6
Производное лабдановой кислоты	E + 80D	[X = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-COOCH <sub>3</sub> ]	12.III6
Производное маноола	E + 136!D	(X = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH)	12.II6
Производное оноцерина	E + 135!D	Указано значение для половины молекулы	12.IV

LII  
Фриделин

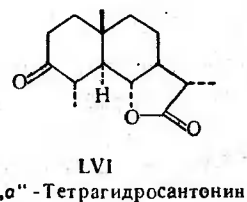
LIII

LIV  
30-Нортараксастан-20-оны

Продолжение табл. 9

Соединение	$a \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
(Б. С ангулярной метильной группой у сочленения колец, удаленного от карбонильной группы; тип «3-кето-5 $\alpha$ -стероида»)			
3-Кето-5 $\alpha$ -стероиды (XXVI)	{ + 65, + 45M + 37, + 46D		5.III, 6.VII 4.XVII, 17.XXIII
Ненасыщенные соединения		Двойные связи не оказывают существенного влияния, за исключением $\Delta^{8(14)}$	17.LXXIX 17.XC
3-Кето-5 $\alpha$ -стероид-7-ен	+ 56M		
3-Кето-5 $\alpha$ -стероид-8-ен	+ 48M		
3-Кето-5 $\alpha$ -стероид-8(14)-ен	+ 72M		17.XCI
3-Кето-5 $\alpha$ -стероид-14-ен	+ 55M		17.XCII
3-Кето-5 $\alpha$ -стероиды с дополнительными алкильными группами			
2 $\alpha$ -Метил-3-кето-5 $\alpha$ -стероид	+ 62M, + 29D		17.XXXV 17.XXXVII
2 $\beta$ -Метил-3-кето-5 $\alpha$ -стероид	+ 73M		17.XXXVI
4 $\alpha$ -Метил-3-кето-5 $\alpha$ -стероид	+ 54!M		17.XXIX
4 $\beta$ -Метил-3-кето-5 $\alpha$ -стероид	+ 7M		17.XXX
6 $\alpha$ -Метил-3-кето-5 $\alpha$ -стероид	+ 33M		17.XXI
6 $\beta$ -Метил-3-кето-5 $\alpha$ -стероид	+ 51M		17.XXII
2, 2-Диметил-3-кето-5 $\alpha$ -стероид	+ 80M		17.XXXVIII
4 $\alpha$ -Этил-3-кето-5 $\alpha$ -стероид	+ 62D		17.XXXI
19 $\beta$ -Метил-30-нортараксастан-20-он (LIV)	+ 29D		17.XXXIV
19 $\alpha$ -Метил-30-нортараксастан-20-он	+ 10D		17.XXXIII
Циклоэйкаленон (4 $\alpha$ -метил-3-кето-9, 19-циклоструктура) (LV)	+ 45M		17.LXII
9-Метил- <i>транс</i> -декалон-3 (XXXII) 5)	+ 47D		E.7.IX
5, 9-Диметил- <i>транс</i> -декалон	+ 32M		

Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
3-Кето-5 $\alpha$ -сантиановая кислота	+ 70M		17.XLV
4 $\alpha$ -Метил-3-кето-5 $\alpha$ -сантианолит (LVI)	+ 33M	« $\alpha$ »- и « $\gamma$ »-Тетрагидросантинины	7.XXXI
4 $\beta$ -Метил-3-кето-5 $\alpha$ -сантианолит (LVI)	+ 20M		7.XXXII

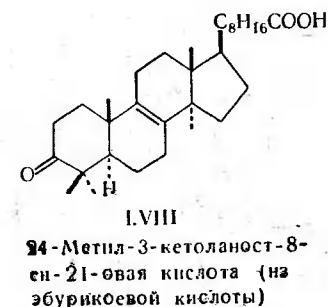
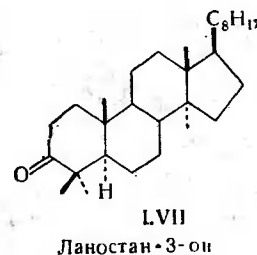


3-Кетосоединение из кафестола (CXVII)	- 49Д	Энантиомерен по отношению к стероиду	7.XLIV
---------------------------------------	-------	--------------------------------------	--------

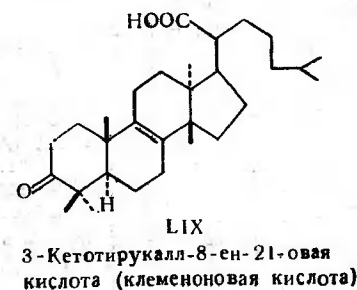
(В. Как и в пункте Б, но с гем-диметильной группой рядом с карбонильной группой, тип «3-кетотритерпена»)

1) Ланостан-3-оны			
Ланостан-3-он (LVII)	- 16M		17.LVII
4,4-Диметил-5 $\alpha$ -стероид-3-он	- 11, - 14, - 12Д		17.XLVI — XLVIII
9,19-Циклоланостан-3-оны	- 39, - 32M	Циклоартенон и циклоауденон	17.LX—LXI
Ланост-7-ен-3-он	- 26M - 30! Д		17.LXXIX
Ланост-7,9(11)-диен-3-он	- 33Д		17.LXXXVI

Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
Эйф-7-ен-3-он	- 30! M	(13 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ ) Дигидробургоспермон	17.LXXXIII
Эйф-7-ен-3-он; 20-эпимер	+ 27! M	Мастикадиеноновая кислота	17.LXXXIV
24-ен-26-овой кислоты	+ 4M		17.LXXX
Ланост-8-ен-3-он	+ 4M	Следует отметить обращение знака	17.LXXXI
Ланост-8-ен-3-он, 24-метил-21-овая кислота (LVIII)	+ 49! M		Производное эбуриковой кислоты

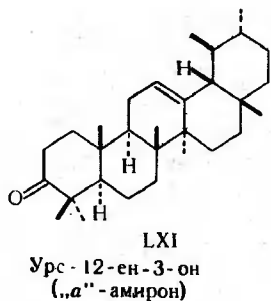
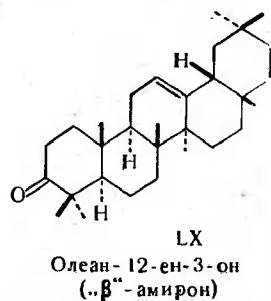


Тирукалл-8-ен-3-он, 21-овая кислота (LIX)	+ 15! Д	(13 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20-изо) Элеменоновая кислота	17.LXXXII
Тирукалл-8-ен-3-он, 24-ен-26-овая кислота	+ 28M		17.LXXXV
4,4,9-Триметилдекалон-3	- 11M		E.16.XXII



Продолжение табл. 9

Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
2) Олеан- и урсан-3-оны			
Олеан-12-ен-3-он (LX)	+ 12M		25.XIX
Урс-12-ен-3-он (LXI)	+ 8M		25.XXXII
Метилловый эфир 3-кето-олеан-12-ен-28-овой кислоты	+ 24M		25.XX
28-Норолеан-17ен-3-он (олеанон)	+ 4I		25.XXV

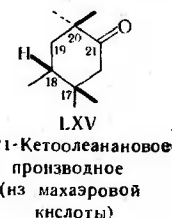
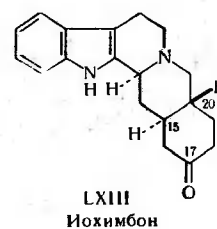
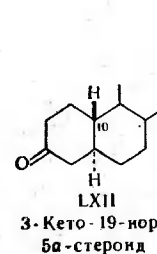


(Г. С двумя атомами водорода у сочленения колец; тип «19-норстероида»)

3-Кето-5α-19-норстероид (LXII)	+ 90! M		17.LII
3-Кето-15α-19-норстероид с метильными заместителями			
1α-Метил-	+ 63M		17.LIV
2, 2-Диметил-	+ 139M		17.LVI
4 4-Диметил-	-20, -15M	Следует отметить обращение знака, как в ряду «обычных» соединений с метильной группой в положении 19	17.LV, LVII
Нохимбон (LXIII)	- 106Д	Вычислено по полувогне	7.LII

Продолжение табл. 9

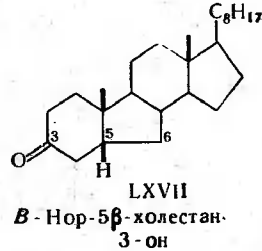
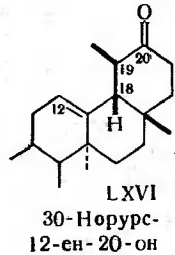
Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
IV. <i>цис</i> -β-Декалоны (А. С ангулярной метильной группой у сочленения колец рядом с карбонильной группой; тип «2-кето-5β-стероида»)			
Продукт деструкции морфина (LXIV)	+ 60M	Вычислено по полувогне	7.LIV
21-Кетотерпен (махаэрат) (LXV)	E + 127Д		25.LVI



(Б. С ангулярной метильной группой у сочленения колец, удаленного от карбонильной группы; тип «3-кето-5β-стероида»)

3-Кето-5β-стероид (XXVII) 6)	$\left\{ \begin{array}{l} -22, -34, \\ -27M \\ -33, -40, \\ -20Д \end{array} \right.$		6.XI, —, X
2β-Метил-5β-стероид			15.VI, VIII, IX
4β-Метил-5β-стероид	- 10Д		17.XL
9-Метил- <i>цис</i> -декалон-3	- 22M		17.XLI
9-Метил- <i>цис</i> -декалон-3 с 8-COOCCH <sub>3</sub>	- 10M		16.VII
3-Кето-5β-сантановая кислота	- 10M		16.XVII
3-Кето-5-сантанолид	- 46Д		17.XLIV
	- 23M	«β»-Тетрагидро-сантонин	7.XXXIII

Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Примечания	Литература 2)
29, 30-Динорурс-12-ен-20-он, 3 $\beta$ -бензоилокси- (LXVI)	- 73Д		17.XLII
30-Норурс-12-ен-20-он, 3 $\beta$ -бензоилокси- (LXVI)	- 66Д		17.XLIII



1) Данные приведены для знаков и амплитуд ( $\alpha \times 10^{-2}$ ) «воли» примерно при 300 ммк; E — энантиомер (см. стр. 274). Растворители: Д — диоксан; М — метанол; УВ — углеводород.

2) Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасси и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принятая в данной статье.

3) X — замещенная циклопентильная группа.

4) Приведенная конфигурация отличается от конфигурации соединения, указанной в работе [7]; конфигурация изменена в соответствии с данными работы [252].

5) Данные для B-нораналога этого соединения: +41 М (E. 19. X).

6) B-Нораналог (LXVII) имеет  $\alpha \times 10^{-2} = -55M$  (19. XIII).

Таблица 10

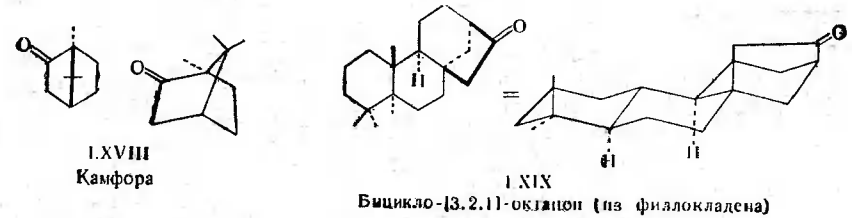
Различные карбонильные соединения

Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Литература 2)
------------	----------------------------	---------------

Различные циклические кетоны

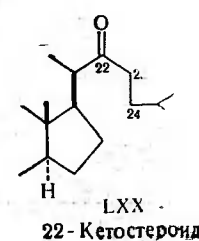
3-Метилциклотетрадеканон	- 12M	11.22.П
Камфора, тип бицикло-[2, 2, 1]-гептана (LXVIII)	+ 80M + 73УВ	14. —, 157

Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ 1)	Литература 2)
Тип бицикло-[3, 2, 1]-октанона (LXIX)		
Из филлокладена	+ 108Д	7.XLII
Из кафестола	+ 113Д	7.XLIII, 67, 116
Энантиомеры		
Из стевииола	- 93M	7.XLVII
Куахихндин	- 19M	7.XLIX
Из гиббереллиновой кислоты	+ 79M	88, 234



Соединения с кетонной группой в боковой цепи

Прегнан-20-он (XXIX)	$\left\{ \begin{array}{l} + 178, 178M \\ + 125, 134! Д \\ - 30! M \\ - 52M \\ - 14! M \end{array} \right.$	15. —
Холестан-22-он (LXX)		Неопубликованная работа
Холестан-23-он		То же
Холестан-24-он		» »



Продолжение табл. 10

Соединение	$\alpha \times 10^{-2}$ , °	Литература <sup>1)</sup>
Альдегиды		
Стероид 18-альдегид <sup>3)</sup> (из хол-арримина)	+64Д	15.XX
Стероид 19-альдегид <sup>3)</sup> (строфантин и т. д.)		
5 $\beta$ (LXXI)	-21, -35, -51Д	15.VI, XVII, XVIII
5 $\alpha$	+24Д	15.XIX

<sup>1)</sup> Данные приведены для знаков и амплитуд ( $\alpha \times 10^{-2}$ ) «волн» примерно при 300 мк. Растворители: Д — диоксан; М — метанол; УВ — углеводород.

<sup>2)</sup> Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасси и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принятая в данной статье.

<sup>3)</sup> Эти величины, по-видимому, зависят от вицинального эффекта.

значения  $\lambda$  изменяются параллельно с величинами  $\lambda_{\text{макс}}$  (поглощение), как этого и следовало ожидать (ср. [1, 17]).

Обращает на себя внимание различие в величинах для 4-кето-5 $\beta$ -стероида ( $\lambda$  300 мк в метаноле) и его бициклического аналога *цис*-9-метил-4-декалона ( $\lambda$  322 мк в метаноле). Джерасси и Маршалл [16] отметили, что эти соединения, по-видимому, имеют различные конформации (ср. [153]).

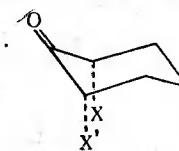
**Амплитуды; конститутивные эффекты.** Числовые значения амплитуд для соединений различных типов можно, очевидно, подразделить на несколько групп (см. табл. 7, часть Б). Следует подчеркнуть, что величины амплитуд для *транс*- $\beta$ -гидринданонов значительно выше соответствующих значений для их *транс*- $\alpha$ -аналогов. Для структурных исследований значительную ценность может представить различие между двумя типами *транс*- $\beta$ -декалонов, если его удастся подтвердить дополнительными данными. Соединения типа XXXIX, к которым относятся 3-кето-5 $\alpha$ -стероиды, имеют водород у сочленения колец С-5 рядом с карбонильной группой, а в соединениях типа XXXVIII, включающих 2-кето-5 $\alpha$ -стероиды, у соответствующего сочленения колец (С-10) находится метильная группа. Соединения последнего типа характеризуются гораздо большей амплитудой. Насколько автору известно, подобное различие не удается обнаружить другими физическими методами. См. также правило октанта (стр. 368).

**$\beta$ -Эффект.** Уместно подчеркнуть влияние конфигурации атомов, находящихся в  $\beta$ -положении по отношению к карбонильной группе, на знак эффекта Коттона. Это наглядно иллюстрируется примером 3-кетостероидов, 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -ряды которых (XXVI, XXVII) дают эффект Коттона противоположного знака. 7-Кетостероиды 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -рядов также характеризуются эффектом Коттона противоположного знака, несмотря на одинаковую конфигурацию группировки в  $\alpha$ -положении (С-8) по отношению к карбонильной группе в обоих рядах соединений. См. также правило октанта (стр. 368).

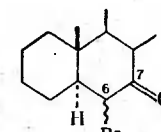
#### $\alpha$ -Галогенкетоны

Кривые дисперсии  $\alpha$ -галогензамещенных циклогексанов свидетельствуют о наличии существенных конформационных эффектов [10, 14]. Фторпроизводные, которые по своему поведению отличаются от хлор- и бромпроизводных, а также  $\alpha$ -галогензамещенные циклопентаноны рассмотрены на стр. 318.

Экваториальные  $\alpha$ -хлор- и  $\alpha$ -бромциклогексаноны дают кривые дисперсии вращения того же знака, что и исходные кетоны без галогенного заместителя. В случае аксиальных кетонов без галогенного заместителя. В случае аксиальных  $\alpha$ -хлор- и  $\alpha$ -бромциклогексанонов подобная закономерность не обязательна, так как для указанных соединений стереохимия группировки С = О — СХ в целом становится определяющей и от нее зависит знак кривой с эффектом Коттона. Знак кривой можно установить заранее при рассмотрении модели соответствующего кетона.



LXXII  
 $\alpha$ -Галогенкетоны



LXXIII  
6-Бром-7-кето-5 $\alpha$ -стероид

Модель циклогексанового кольца поворачивают так, чтобы карбонильный атом углерода находился в «голове» кресла, и рассматривают его по связи О = С, как показано стрелкой в формуле LXXII. Если аксиальный  $\alpha$ -атом хлора или брома находится *справа* от наблюдателя (LXXII; X = Cl или Br), то простой эффект Коттона характеризуется *положительным* знаком; при расположении атома хлора или брома слева (LXXII; X' = Cl или Br) эффект Коттона будет *отрицательным*.

Примеры приложения этого правила, определяющего характер дисперсии вращения  $\alpha$ -галогенокетонов, к задачам установления абсолютной конфигурации рассмотрены на стр. 347—348.

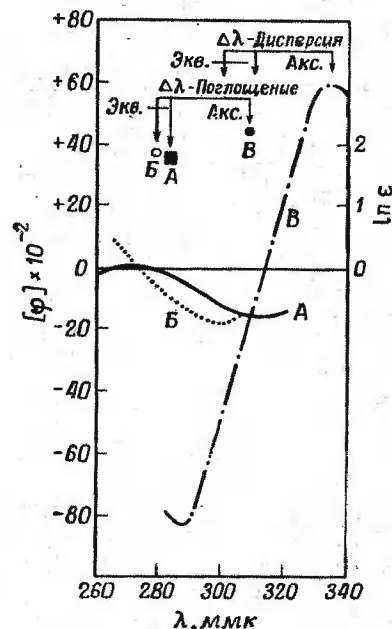


Рис. 6. Характеристики поглощения и дисперсии вращения 7-кето-5 $\alpha$ -стероида и его 6-бромпроизводного (LXIII) [14].

Приведены участки кривых, включающие пики и впадины кривых ДВ; А — незамещенный 7-кетон; В — 6 $\alpha$  [e]-бром-7-кетон; В — 6 $\beta$  [a]-бром-7-кетон; точки в верхней части графика показывают максимумы поглощения; Экв. — экваториальный; Акс. — аксиальный.

кетонов противоположны знакам эффекта Коттона для их хлор- и броманалогов. К настоящему времени единственными изученными  $\alpha$ -бромциклопентанонами являются 16 $\alpha$ - и 16 $\beta$ -бромандростан-17-оны [14], в случае которых термин аксиальный и экваториальный не имеют смысла (см. также [26, 27]).

#### $\alpha$ -Кетоны

Джерасси, Тамму, Шиндлеру и сотр. [15] в результате подробного исследования кривых дисперсии  $\alpha$ -кетолов удалось выявить интересные конформационные эффекты, в отношении

Помимо существенных изменений формы кривых дисперсии вращения, обусловленных аксиальными заместителями, аксиальные и экваториальные  $\alpha$ -атомы хлора и брома вызывают сдвиг длин волн, соответствующих пикам и впадинам кривых с эффектом Коттона (рис. 6). Аксиальные атомы хлора и брома вызывают батохромные сдвиги, которые удается связать со сдвигами в ультрафиолетовом спектре, обусловленными этими группами и изученными Куксоном и сотр. [79, 80]. Соответствующие экваториальные заместители обуславливают небольшие сдвиги длин волн, имеющие обычно гипсохромный характер.

Подробные данные о галогенокетонах, в том числе сопоставление кривых дисперсии с максимумами поглощения в ультрафиолетовой области, приведены в табл. 11.

Найдено, что знаки эффекта Коттона аксиальных  $\alpha$ -фторкетонов противоположны знакам эффекта Коттона для их хлор- и броманалогов. К настоящему времени единственными изученными  $\alpha$ -бромциклопентанонами являются 16 $\alpha$ - и 16 $\beta$ -бромандростан-17-оны [14], в случае которых термин аксиальный и экваториальный не имеют смысла (см. также [26, 27]).

### $\alpha$ -Галогенокетоны

#### А. Изменения длин волн

Кетонная группа	$\lambda_{\text{макс}}$ (незамещенный)		$\Delta\lambda$ (замещенный — незамещенный)					
	Д <sup>1)</sup>	А <sup>2)</sup>	экваториальный $\alpha$ -галоген <sup>3)</sup>			аксиальный $\alpha$ -галоген <sup>4)</sup>		
			заместитель	Д <sup>1)</sup>	А <sup>2)</sup>	заместитель	Д <sup>1)</sup>	А <sup>2)</sup>
3 (5 $\alpha$ )	307	286	2 $\alpha$ -Cl	+3	-7	2 $\alpha$ , 2 $\beta$ -Cl <sub>2</sub>	+18	+15
3 (5 $\alpha$ )			2 $\alpha$ -Br	+4	-4	2 $\alpha$ , 2 $\beta$ -Br <sub>2</sub>	+23	+12
3 (5 $\alpha$ )			4 $\alpha$ -Br	-4				
			2 $\alpha$ , 4 $\alpha$ -Br <sub>2</sub>	-1				
			2 $\alpha$ -Cl, 4 $\alpha$ -Br	-7				
6 (5 $\alpha$ )	306	280				5 $\alpha$ , 7 $\beta$ -Br <sub>2</sub>	+24	+25
6 (5 $\alpha$ )						5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -Br <sub>2</sub>	+56	+60
7 <sup>3)</sup> (5 $\alpha$ )	310	283	6 $\alpha$ -Br	-10	-5	6 $\beta$ -Br	+25	+26
7 (5 $\alpha$ )						8 $\beta$ -Br	+25	
11	322	294				9 $\alpha$ -F	+18	
11	325 <sup>6)</sup>					9 $\alpha$ -Br	+25	
11						12 $\alpha$ -F	+15	+17 <sup>6)</sup>
11						12 $\alpha$ -Cl	+15	+17 <sup>6)</sup>
11						12 $\alpha$ -Br	+20	+23
12	305	280	11 $\alpha$ -Br	-10	-6	11 $\beta$ -Br	+32	

#### Б. Амплитуды $a \times 10^{-2}$

Кетонная группа	Незамещенное соединение	Экваториальный $\alpha$ -галоген <sup>3)</sup>	Аксиальный $\alpha$ -галоген <sup>4)</sup>
2	+77 <sup>6)</sup>		3 $\alpha$ -Br +272
3 (5 $\alpha$ )	+65, +46	2 $\alpha$ -Cl +54	2 $\alpha$ , 2 $\beta$ -Cl <sub>2</sub> +147
3 (5 $\alpha$ )		2 $\alpha$ -Br +62, +52	2 $\alpha$ , 2 $\beta$ -Br <sub>2</sub> +186
3 (5 $\alpha$ )		4 $\alpha$ -Br +33	
3 (5 $\alpha$ )		2 $\alpha$ , 4 $\alpha$ -Br <sub>2</sub> +53, +34	
3 (5 $\alpha$ )		2 $\alpha$ -Cl, 4 $\alpha$ -Br +41	
6 (5 $\alpha$ H)	-76		5 $\alpha$ , 7 $\beta$ -Br <sub>2</sub> -282
6 (5 $\alpha$ H)			5 $\alpha$ , 7 $\beta$ -Br <sub>2</sub> -178
6 (5 $\alpha$ OH)	-110		7 $\alpha$ -Br +95
6 (5 $\alpha$ OCOCH <sub>3</sub> )	-88		7 $\alpha$ -Br +171
7	-15	6 $\alpha$ -Br -27	6 $\beta$ -Br +143

Продолжение табл. 11

Кетонная группа	Незамещенное соединение	Экваториальный α-галоген <sup>3)</sup>	Аксиальный α-галоген <sup>4)</sup>
7			8β-Br -309
11	+12, +15, <sup>6)</sup> +52		9α-F -44
11			9α-Br -253
11			12α-F +117
11			12α-Cl -116
11			12α-Br -148, -182
12	+10	11α-Br +15	11β-Br -188

- <sup>1)</sup> Для определения дисперсии вращения использовались растворы соединений в метаноле, за исключением специально отмеченных случаев [14].  
<sup>2)</sup> Поглощение в спирте или в смеси спирт — хлороформ (80 : 20) [79].  
<sup>3)</sup> В том числе диэкваториальные галогенкетоны типа СХСОСХ.  
<sup>4)</sup> В том числе гем-дигалогенкетоны (СХ<sub>2</sub>СО), в которых один атом галогена должен быть аксиальным, а также аксиально-экваториальные соединения и диаксиальные соединения типа СХСОСХ.  
<sup>5)</sup> Формула LXXIII.  
<sup>6)</sup> В диоксаие.  
<sup>7)</sup> Знаки и значения амплитуд ( $a \times 10^{-2}$ ) волн.

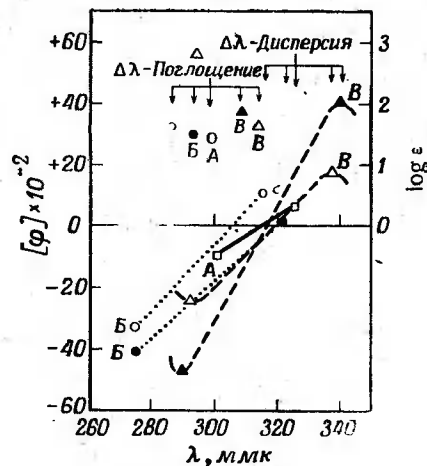


Рис. 7. Характеристики поглощения и дисперсии вращения 11-кетостероида и его 12-окси- и 12-ацетоксипроизводных (LXXIV) [15].

Приведены участки кривых, включающие пики и впадины кривых ДВ; А — незамещенный 11-кетон; В — 12β [ε]-окси- и ацетокси-11-кетоны; В — 12α [α]-окси- и ацетокси-11-кетоны; точки в верхней части графика показывают максимумы поглощения; ○, △ оксикетоны; ●, ▲ ацетоксикетоны.

Таблица 12

11, 12-Кетоны (ряд 14α) <sup>1)</sup>

Кривая <sup>1)</sup>	Растворитель <sup>2)</sup>	λ <sub>макс</sub> (незамещенный)	Δλ (замещенный — незамещенный)			
			ε ОН	ε ОСОСН <sub>3</sub>	α ОН	α ОСОСН <sub>3</sub>

А. Изменения длины волны

11-Кетоны (ср. LXXIV)						
Дисперсия	Д	325	-10	-10	+12	+15
	М	320	-5	-8		+15
Поглощение	Э	298	-12	-5	+15	+10
12-Кетоны						
Дисперсия	Д	312		-2	+20	+22
	М	305	-5		+22	
Поглощение	Э	290	-12	-5	+17	+8

Б. Амплитуды дисперсионных кривых и коэффициенты экстинкции

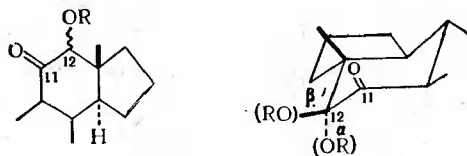
11-Кетоны						
Дисперсия $a \times 10^{-2}$	Д	43	44 <sup>3)</sup>	42 <sup>3)</sup>	42	88
	М	12	14	28		73
Поглощение $\log \epsilon_{\max}$	Э	1,47	1,61	1,48	1,69	1,84
12-Кетоны						
Дисперсия $a \times 10^{-2}$	Д	30 <sup>3)</sup>		41 <sup>3)</sup>	77	162
	М	10	17 <sup>3)</sup>		39	
Поглощение $\log \epsilon_{\max}$	Э	1,69	1,90	1,86	1,84	2,06

- <sup>1)</sup> Дисперсия [15], поглощение [52, 80].  
<sup>2)</sup> Д — диоксаи, М — метанол, Э — этанол.  
<sup>3)</sup> Цифры, набранные курсивом, взяты из данных для дисперсионных кривых, на которых впадина не была достигнута, т. е. истинное значение амплитуды может быть выше приведенного в таблице.

которых наблюдается аналогия с влиянием конформации на максимумы поглощения в ультрафиолете [52, 80]. Результаты, полученные для 11, 12-кетолов (LXXIV) и их ацетатов (ряд 14α-соединений), приведены в табл. 12. Изменения длин волн Δλ свидетельствуют о том, что bathochromные и гипсохромные эффекты обусловлены соответственно аксиальными и экваториальными окси- или ацетоксигруппами. Указанные сдвиги весьма близки к сдвигам длин волн, соответствующих максимумам поглощения и пику кривой дисперсии (рис. 7). Установлена интересная особенность амплитуд кривых дисперсии, заключающаяся в том, что в случае



аксиальных  $\alpha$ -ацетоксикетонов наблюдается значительное увеличение амплитуды (для этих кривых также установлено значительное увеличение  $\log \epsilon_{\text{макс}}$ , но до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные, этот факт, по-видимому, следует рассматривать как случайное совпадение).



LXXIV

12-Окси (или ацетокси)-11-кетостероид

Рассмотрены [15] также кетоны, относящиеся к следующим типам стероидов (первая цифра обозначает положение кетонной группы, а вторая — положение гидроксильной группы): 4,5; 6,5; 16,17; 17,16; 17,17a (*D*-гомо); 17a, 17 (*D*-гомо); 20,17 (боковая цепь); 20,21 (боковая цепь); 20,17 (и 21) (боковая цепь).

#### Различия, обусловленные растворителями

Сравнение величин молекулярного оптического вращения  $[M]_D$  двух или более соединений в различных растворителях всегда приводит к неудовлетворительным результатам, так как часто величина эффекта растворителя неизвестна. Сравнить кривые дисперсии вращения веществ в различных растворителях еще более нежелательно, поскольку растворители могут быть причиной сдвигов: а) в величине оптического вращения при любой длине волны; б) в длинах волн, соответствующих пикам и впадинам; в) в амплитудах одиночных волн и г) в тонкой структуре множественных волн. Фактор (б) иллюстрируется сравнительными данными, приведенными в табл. 7 (часть А).

#### $\alpha$ , $\beta$ -Ненасыщенные кетоны

Кривые со сложным эффектом Коттона, полученные при исследовании  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов [8, 13], на первый взгляд значительно труднее поддаются систематической обработке, чем плавные кривые насыщенных кетонов. В случае насыщенных кетонов «волны» появляются при максимуме поглощения кетонной группы, равном примерно 290 мкм, или вблизи него. Длины волн, соответствующие пикам и впади-

нам, изменяются в зависимости от  $\lambda_{\text{макс}}$  (поглощение), как этого и следовало ожидать (см., например, стр. 317, где приведены примеры, относящиеся к  $\alpha$ -галогенокетонам), так что легко удается установить закономерности изменения амплитуды для различных классов кетонов (см. табл. 7).

Сложный эффект Коттона в случае  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов при длине волны около 350 мкм несомненно связан с максимумами поглощения малой интенсивности в той же области, которые исследовал Куксон [81]. В начале области поглощения (примерно 350—370 мкм) всегда имеется один или несколько экстремумов (пики или впадины). (Величины, рассмотренные в данном разделе, во всех случаях относятся к самым большим пикам и впадинам в этой области.) Соответствующие экстремумы у коротковолнового конца области поглощения (вблизи 300—320 мкм) в некоторых случаях четко выражены, но часто на круто падающей (или поднимающейся) кривой в этой точке заметен лишь слабый перегиб (например, в случае холест-4-ен-3-она). В некоторых исключительных случаях, например для стероида 16-ен-20-она (LXXX), получена кривая с простым эффектом Коттона.

В действительности между этими двумя крайними случаями существуют всевозможные варианты, и небольшие изменения в конфигурации или в характере заместителей могут привести к видоизменению кривой, например к увеличению перегиба или, наоборот, к выравниванию максимума при  $\sim 320$  мкм. Эти факты позволяют сделать предположение о том, что экстремум или перегиб приблизительно при 320 мкм имеет важное значение и что эта характеристика кривой (вместе с четкими элементами кривой при 360 мкм) определяет положение, амплитуду и ширину волны кривых  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов.

**Влияние растворителей.** Вполне возможно, что из-за сложности спектров поглощения не удастся установить четкую связь между величиной  $\lambda_{\text{макс}}$  (поглощение) и средней точкой волны кривой дисперсии. Следует подчеркнуть, что спектры поглощения были сняты для растворов веществ в гексане (Куксон), а кривые дисперсии вращения получены (Джерасси), как правило, для растворов в диоксане.

Куксон [81] отметил, что коротковолновой максимум поглощения примерно при 350 мкм сдвигается в сторону более длинных волн и лучше расщепляется при использовании в качестве растворителя углеводорода, а не спирта. Джерасси и сотр. [8] установили, что один и тот же  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенный кетон в различных растворителях (метанол, диоксан и октан)

дает кривые дисперсии вращения, обнаруживающие существенные различия. Примером такого кетона может служить (—) *транс*-3-кето-9-метил- $\Delta^{1,6}$ -гексалин (LXXXV) (рис. 10).

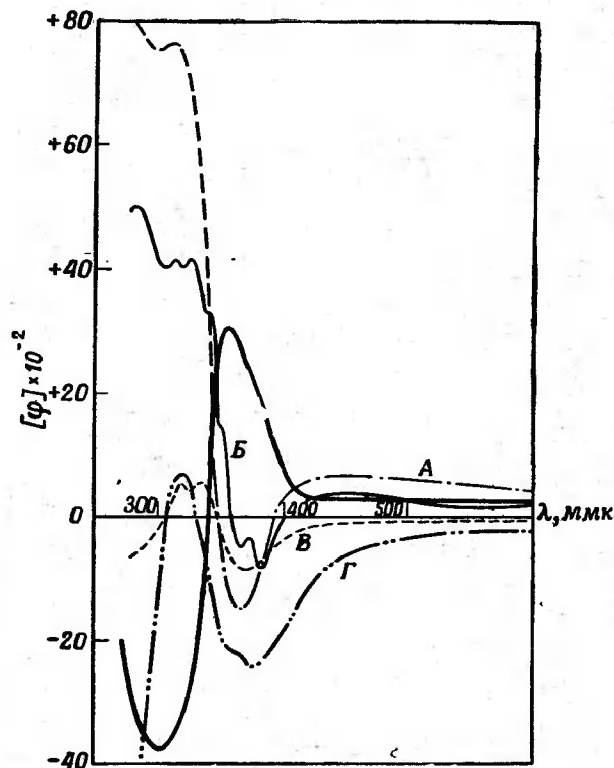


Рис. 8. Полные множественные волны  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов (диоксан).

A — 5 $\alpha$ -холест-2-ен-1-он (LXXVI); B — 5 $\alpha$ -холест-1-ен-3-он (LXXVII); B — метил-3 $\alpha$ -ацетокси-7-кето-5 $\beta$ -хол-8-енат (LXXVIII); Г — 3 $\beta$ -ацетокси-5 $\alpha$ -холест-8(14)-ен-7-он (LXXIX); также одиночная волна, Д — 3 $\beta$ -ацетокси-5 $\beta$ -прегн-16-ен-20-он (LXXX).

В метаноле (наиболее полярном из указанных трех растворителей) кетон дает плавную кривую с одним пиком и одной впадиной. При использовании диоксана кривая дисперсии вращения имеет заметную тонкую структуру, которая еще более усиливается, если применяется раствор кетона в октане. Диоксан более удобен в качестве стандартного растворителя для  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов, чем октан, так как кетоны в нем лучше растворимы.

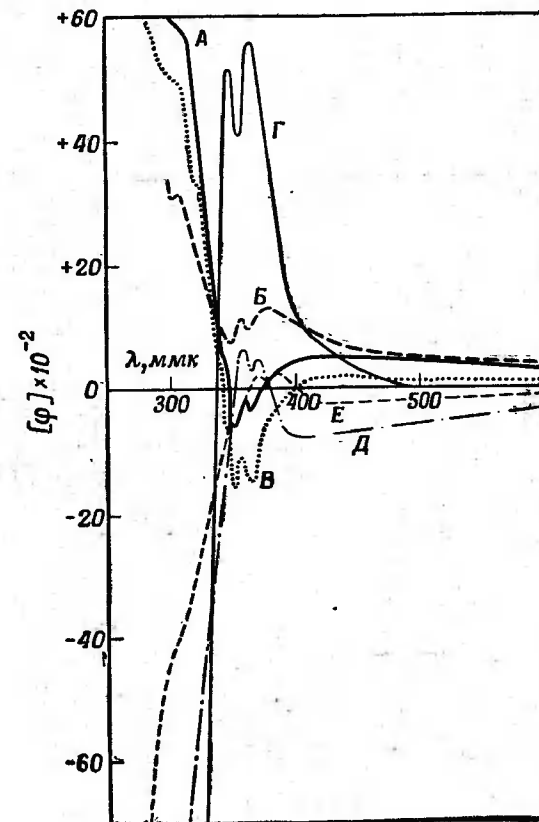


Рис. 9. Неполные множественные волны  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов (диоксан).

A — холест-4-ен-3-он (LXXXI); B — (+)-9-метил- $\Delta^4$ -окталон-3 (LXXXII); B — 17 $\beta$ -окси-19-норандрост-4-ен-3-он; Г — 3 $\beta$ -ацетокси-5 $\alpha$ -эргоста-7,22-диен-6-он (LXXXIII); Д — 3 $\beta$ -ацетокси-холест-5-ен-7-он (LXXXIV); E — 3 $\beta$ -ацетокси-5 $\alpha$ -холест-8-ен-7-он (LXXXVII).

Батохромные сдвиги кривых дисперсии вращения наблюдаются при переходе от полярных растворителей к неполярным. Например, для соединения LXXXV впадине соответствуют длины волн (мμк) 361 (метанол), 362 (диоксан) и 367 (октан), а пику — 319 (метанол), 325 (диоксан) и 330 (октан).

**Предварительная классификация кривых.** В табл. 13 приведены данные для типичных кривых. Указанные ниже обобщения, касающиеся зависимости типа волны от строения

$\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов, носят предварительный характер, но тем не менее в настоящее время ничем более надежным мы не располагаем. Термины «полные» и «неполные» множественные волны временно используются применительно к кривым двух типов, показанных на рис. 8 и 9. (Термин «полная»

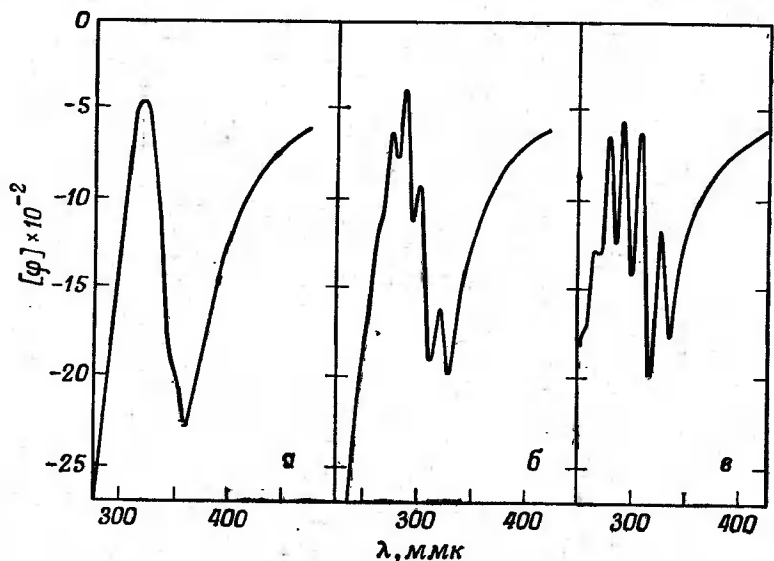


Рис. 10. (—) — *транс*-3-Кето-9-метил- $\Delta^{1,6}$ -гексалин (LXXXV), проявляющий тонкую структуру в неполярных растворителях [8].

Растворители: *а* — метанол; *б* — дioxан; *в* — октан.

кривая означает, что при  $\sim 320$  мкм<sup>к</sup> имеется четкий максимум, а термин «неполная» кривая указывает на то, что этой длине волны в лучшем случае соответствует лишь перегиб.)

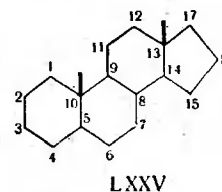
1. Циклопентеноны дают полные множественные волны; родственный циклопентенонам полуциклический 16-ен-20-он (LXXX) составляет исключение в том отношении, что дает лишь единичную волну.

2. Незамещенные циклогексеноны [стероиды 2-ен-1-он и 1-ен-3-он (LXXVI и LXXVII)] дают полные множественные волны.

3. Циклогексеноны, замещенные в положении 3 в конечном кольце [например, важный стероид 4-ен-3-он (LXXXI)], обычно дают неполные множественные волны.

4. Циклогексеноновые группировки в середине полициклической системы не дают однозначного эффекта.

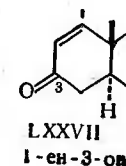
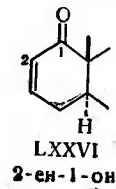
Таблица 18

 $\alpha$ ,  $\beta$ -Ненасыщенные кетоны <sup>1,2)</sup>

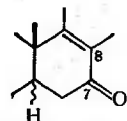
Соединение	[φ] и λ		Знак и амплитуда волны $a \times 10^{-2}$	Литература <sup>4)</sup>
	пик <sup>3)</sup>	впадина <sup>3)</sup>		

## Циклопентеноны и родственные системы

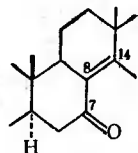
5 $\alpha$ -Холест-14-ен-16-он, 3 $\beta$ -бензоилокси- . . .	+6520 (360)	—4140 (305)	+107	13.XIV
5 $\beta$ -Прегн-16-ен-20-он, 3 $\alpha$ -ацетокси- (LXXX) . . .	+3560 (362)	—3740 (304)	+73	8.XLI
16-Метиландрост-5-ен-17-он, 3 $\beta$ -окси- (LXXXVI) . . . . .	+1630 (394)	—5310 (310)	+69	8.LXV
5 $\alpha$ -Гвай-1-ен-3-он, производное (тенулин) (LXXXVII) . . . . .	—1650 (375)	+1770 (312)	—34	13.IIIa
5 $\alpha$ -Гвай-1-ен-3-он, производное (хеленалин) . . . . .	—3580 (365)	+1270 (320)	—48	13.VI
1 $\beta$ -Гвай-4-ен-3-он, производное (гейгерин) (LXXXVIII) . . . . .	—1650 (345)	+480 (300)	—21	13.XVIII
1 $\beta$ -Гвай-4-ен-3-он, производное (лактон изофотосантоновой кислоты) . . . . .	—200 (370)			13.XX



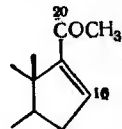
Соединение	[φ] и λ		Знак и амплитуда волны $a \times 10^{-2}$	Литература <sup>4)</sup>
	пик <sup>2)</sup>	впадина <sup>3)</sup>		



LXXVIII.  
8-ен-7-он  
(5α или 5β)



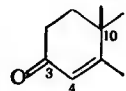
LXXIX  
8(14)-ен-7-он  
(5α)



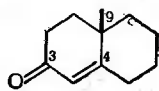
LXXX  
16-ен-20-он

Циклогексеноны

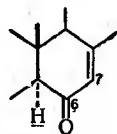
5α-Холест-1-ен-3-он (LXXVII) . . . . .	-810 (382)	+4 170 (312)	-50	8.—
5α-Холест-2-ен-1-он (LXXVI) . . . . .	-1520 (366)	+7 660 (311)	-92	8.XXXVIII
Холест-4-ен-3-он (LXXXI) . . . . .	-630 (352)	+3 840 (325)	-45	3.XI
Андрост-4-ен-3-он, 17β-окси- . . . . .	-810 (352)	+3 860 (325)	-47	8.XIII
19-Норандрост-4-ен-3-он, 17β-окси- . . . . .	-1550 (351)	+4 880 (310)	-64	6.XXI



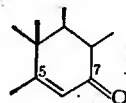
LXXXI  
4-ен-3-он



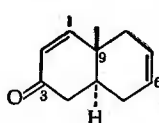
LXXXII  
9-Метил-Δ<sup>4</sup>-окталон-3



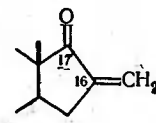
LXXXIII  
7-ен-6-он



LXXXIV  
5-ен-7-он



LXXXV  
транс-9-Метил-Δ<sup>1,6</sup>-гексалон-3

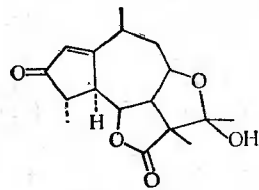


LXXXVI  
16-Метилен-17-он

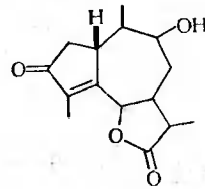
Соединение	[φ] и λ		Знак и амплитуда волны $a \times 10^{-2}$	Литература <sup>4)</sup>
	пик <sup>2)</sup>	впадина <sup>3)</sup>		
8α-Андрост-4-ен-3-он, 17β-окси- . . . . .	+3420 (372)	-1 910 (317)	+53	8.LV
Холест-4-ен-6-он . . . . .	-1670 (359)	+6 180 (305)	-78	7.LVII
Холест-5-ен-4-он . . . . .	+890 (360)	-6 100 (300)	+70	7.LVI
Холест-5-ен-7-он, 3β-ацетокси- (LXXXIV) . . . . .	+660 (357)	-6 450! (315)	+711	8.XXXII
5α-Эргост-7-ен-6-он, 3β-ацетокси-Δ <sup>22</sup> - (LXXXIII) . . . . .	+5600 (362)	-9 100 (320)	+147	8.XXXIV
5α-Холест-8-ен-7-он, 3β-ацетокси- (LXXVIII) . . . . .	+210 (369)	-3 450! (315)	+371	8.XXXVI
5β-Хол-8-ен-7-он, 3α-ацетокси-, 24-овая кислота (метиловый эфир (LXXXVIII) . . . . .	-850 (370)	+570 (332)	-14	8.XXXV
5α-Холест-8(14)-ен-7-он, 3β-ацетокси- (LXXIX) . . . . .	-2440 (375)	+700 (320)	-31	8.XXXVII
5α-Спирост-8-ен-11-он, 3β-окси- . . . . .	-120 (375)	+10 100 (300)	-102	4.XXII
Циклогекс-2-ен-1-он, 3-метил-6-изопропил- (пиперитон) (LXXXIX) . . . . .	-740 (370)	+380 (329)	-11	8.II
(-) 9-Метил-3-кетотранс-Δ <sup>4</sup> -окталин . . . . .	-1670 (380)	+2 300 (322)	-40	E.16.V
(+) 9-Метил-3-кетод <sup>4</sup> -окталин (LXXXII) . . . . .	+960 (362)	+3 400 (308)	-24	E.16.VI
9-Метил-4-кетод <sup>5(10)</sup> -окталин . . . . .	+150 (362)	-3 080 (312)	-32	E.16.VIII
Эйдесм-4-ен-3-он (Δ <sup>11</sup> ) . . . . .	-640 (354)	+3 880 (312)	-45	7.XXIV
7α-Эйдесм-4-ен-3-он (Δ <sup>11</sup> ) . . . . .	-2640 (360)	-320 (322)	+30	7.XXVa
Подокарп-8(14)-ен-13-он, производное (XC) . . . . .	-2290 (352)	+6 950 (312)	-92	7.XXII
Пергидрофенантрон, производное (XCI) . . . . .	-470 (351)	+2 460 (325)	-29	E.7.XXVII

Продолжение табл. 13

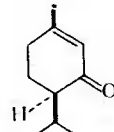
Соединение	[φ] и λ		Знак и амплитуда волны $a \times 10^{-2}$	Литература <sup>4)</sup>
	пик <sup>2)</sup>	впадина <sup>2)</sup>		



LXXXVII  
Тенуллин



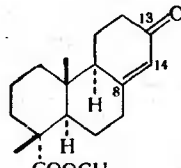
LXXXVIII  
Гейгерин



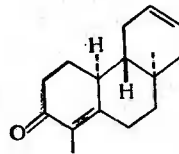
LXXXIX  
Пиперитон

Перекрестно-сопряженные диеноны

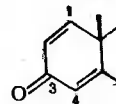
Андроста-1, 4-диен-3-он, 17β-окси- (XCII)	-410 (366)	+910 (315)	-13	8.XLIX
Холеста-1, 4-диен-3-он	-260 (380)	+1 180 (322)	-14	7.XXX



XC  
Подокарпановое  
производное  
(из абетиновой кислоты)



XCI



XCII  
Стероид  
1,4-диен-3-он

Удлиненные диеноны

Эйдесма-4, 6-диен-3-он (β-циперон, XCIII)	+10500 (384)	-2 030 (337)	+125	7.XXXXVII
Холеста-4, 6-диен-3-он	+49900 (389)	+12 500 (315)	+524	7.XXXXIX

Перекрестно-сопряженные триеноны

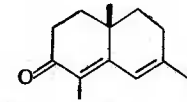
Андроста-1, 4, 6-триен-3-он, 17β-ацетокси- (XCIV)	+5 100 (404)	-12 500 (325)	+173	8.LXVIII
Спироста-1, 4, 6-триен-3-он	+3 950 (405)	-13 300 (335)	+172	4.XXXVI

Продолжение табл. 13

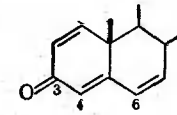
Соединение	[φ] и λ		Знак и амплитуда волны $a \times 10^{-2}$	Литература <sup>4)</sup>
	пик <sup>2)</sup>	впадина <sup>2)</sup>		

Ендионы

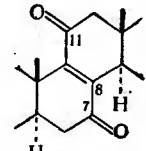
Холест-4-ен-3, 6-дион	-2380 (402)	+6600 (307)	-90	8.LXII
Спирост-8-ен-7, 11-дион, 3β-ацетокси- (XCV)	-180 (450)	+4060 (330)	-42	4.XXVIII



XCIII  
β-Циперон



XCIV  
Стероид 1,4,6-  
триен-3-он



XCV  
Стероид 8-ен-  
7, 11-дион

<sup>1)</sup> В диоксане.  
<sup>2)</sup> Значения, соответствующие изгибам, и вычисленные по ним амплитуды набраны курсивом. Для кривых, не имеющих изгиба даже в диапазоне 310–320 мкм, величина вращения выбрана произвольно при 315 мкм и набрана курсивом с восклицательным знаком (!).

<sup>3)</sup> В скобках указаны длины волн (мкм).  
<sup>4)</sup> Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасси и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принятая в данной статье.

В настоящее время не представляется возможным исчерпывающе охарактеризовать амплитуды волн. Как правило, для соединений типа циклогексанонов величины  $a \times 10^{-2}$  лежат в пределах между 30 и 90.

В конце табл. 13 приведены некоторые величины для соединений с тремя и четырьмя сопряженными двойными связями (диеноны XCII—XCV).

ПРИЛОЖЕНИЯ ДИСПЕРСИОННОГО МЕТОДА

Обнаружение функциональных групп

Присутствие карбонильной группы (даже в тех случаях, когда она химически сравнительно мало реакционноспособна, например, в 11-кетостероидах) удается надежно обнаружить с помощью метода дисперсии вращения. Чаще всего этот метод используется только для подтверждения результатов

исследования строения соединений методом инфракрасной спектроскопии, но известен ряд случаев, когда кривые дисперсии вращения оказались единственным средством установления структуры. Например, карбонильные группы циклопентанов и ацетоксигруппы поглощают почти при одинаковых частотах (1749—1742 и 1742—1735  $\text{см}^{-1}$  соответственно). Многие соединения, содержащие обе функции, дают лишь один пик примерно при 1740  $\text{см}^{-1}$ . К их числу относятся, например, 3-ацетокси-17-кетостероиды Добринер, Кацнельнбоген и Джонс [100]). В аналогичных соединениях, содержащих нерекционноспособную карбонильную группу в циклопентановом кольце, кривая дисперсии вращения может оказаться единственным простым средством обнаружения карбонильной группы.

#### Определение положения функциональных групп (карбонильных групп)

При исследовании рядов соединений, для которых имеются надежные эталонные кривые дисперсии вращения, единственным источником данных, которые не удается получить другими физическими методами, часто может оказаться кривая дисперсии нового соединения. Так, в ряду стероидных кетонов циклогексанового типа почти каждое положение кетонной группы характеризуется определенной «волной», что показывают рис. 4 и 5 и данные табл. 5. Джерасси и Базельская группа исследователей [15] привели пример стероидного монокетона (HPS 50), полученного деструкцией сердечного агликона — тангинигенина. Кривая дисперсии вращения монокетона подтверждает гипотезу, что кетонная группа в этом стероиде (а следовательно, и место присоединения эпоксидного цикла в исходном агликоне) находится при C-7. Другими примерами являются рубиджервин (12-кетостероид [212], «фактор выделения натрия» (20-кетостероид [202]), метагенин (7-кето-5-стероид) и буфоталинин (19-кетостероид) [228].

#### Определение относительной конфигурации

Характер кривых дисперсии вращения полициклических соединений (особенно кетонов) в значительной степени обусловлен их стереохимией, поэтому кривые дисперсии вращения часто можно использовать для определения относительной конфигурации асимметрических центров.

Важным примером подобного использования кривых дисперсии является установление  $\beta$ -конфигурации водородного

атома у C-10 в 19-нор- $\Delta^4$ -3-кетостероидах, так как их кривые дисперсии напоминают соответствующие кривые обычных  $\Delta^4$ -3-кетостероидов [8] (см. рис. 9).

Кривые дисперсии играют важную роль в общем случае дифференциации 3-кетонов  $5\alpha$ - и  $5\beta$ -рядов, например некоторых продуктов восстановления 19-нор- $\Delta^4$ -3-кетостероидов [17].

Поскольку принципы установления относительной конфигурации не отличаются от применяемых при определении абсолютной конфигурации, дальнейшие примеры приведены ниже (стр. 338—340; табл. 15 и 16) при рассмотрении вопроса об абсолютной конфигурации.

Накопление большего количества данных, возможно, позволит по амплитудам «волн» кривых дисперсии вращения кетонов судить об  $\alpha$ - или  $\beta$ -положении кетонной группы в концевом кольце по отношению к сочленению колец (см. табл. 7, часть Б).

В целом приведенные выше материалы дают основания считать метод дисперсии вращения расширенным и значительно улучшенным вариантом метода инкрементов молекулярного вращения (Бартон), поскольку дисперсия оптического вращения определяется при сотнях различных длин волн, а не по одной волне.

### Проблемы абсолютной конфигурации

#### Общие положения

В прошлом метод инкрементов молекулярного вращения (обычно  $\Delta[M]_D$ ) нашел широкое применение для установления абсолютных конфигураций [154, 156, 191]. В будущем сравнение кривых дисперсии вращения явится гораздо более совершенным методом определения абсолютной конфигурации. Действительно, даже в случае плавных кривых дисперсионный метод имеет то преимущество, что при графическом выражении полученных данных инкременты умножаются на 100, что позволяет более четко проследить общий ход кривых. Метод еще более чувствителен при наличии эффекта Коттона; так как кривые дисперсии вращения в этом случае имеют характерную форму. Само собой разумеется, что вицинальные и конформационные эффекты потребуют при использовании кривых дисперсии вращения для установления абсолютной конфигурации гораздо более тщательного анализа, чем при монохроматических исследованиях (см. стр. 351—358).

## Плавные кривые

Ниже приведены три примера использования плавных кривых для установления абсолютной конфигурации.

1. Кривые дисперсии вращения [91] некоторых продуктов расщепления катехинов [60] представляют очень хороший пример использования плавных кривых дисперсии для определения абсолютной конфигурации в тех случаях, когда величины оптического вращения для *D*-линии натрия не позволяют сделать определенных выводов (рис. 11).

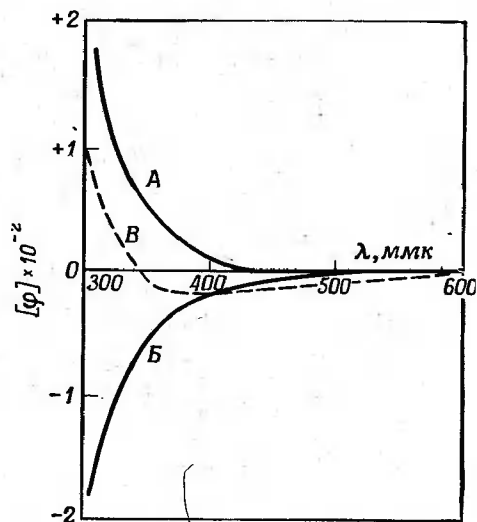
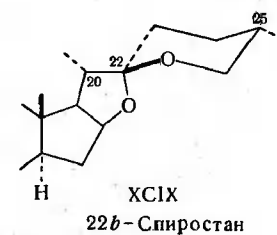
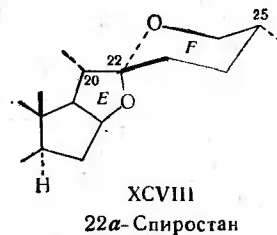
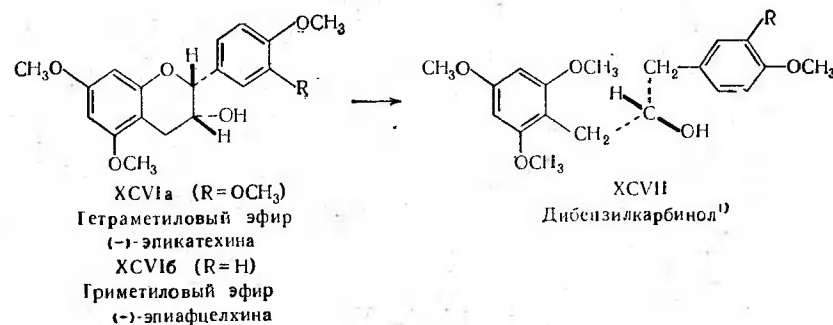


Рис. 11. Дибензилкарбинолы.

A — XCVII ( $R = OCH_3$ ) из тетраметилового эфира (—)-эпикатехина; B — E. XCVII ( $R = OCH_3$ ) из тетраметилового эфира (+)-катехина; B — XCVII ( $R = H$ ) из триметилового эфира (—)-эпиафцелхина.

Замещенный дибензилкарбинол (XCVII;  $R = OCH_3$ ), образующийся при раскрытии кольца тетраметилового эфира (—)-эпикатехина (XCVI;  $R = OCH_3$ ), дает плавную положительную кривую дисперсии вращения. Его энантиомер, полученный из тетраметилового эфира (+)-катехина, характеризуется энантиомерной плавной отрицательной кривой дисперсии вращения, причем ни положительная, ни отрицательная кривые не пересекают оси абсцисс. Карбинол (XCVII;  $R = H$ ), полученный из триметилового эфира (—)-эпиафцелхина (XCVI;  $R = H$ ), характеризуется отрицательной величи-

ной  $[M]_D$ , но в общем его кривая дисперсии (кривая пересекает ось абсцисс при  $\sim 350$  мкм) является положительной и почти параллельна кривой соединения XCVII ( $R = OCH_3$ ). Следовательно, (—)-эпиафцелхин имеет *то же* пространственное строение, что и (—)-эпикатехин.

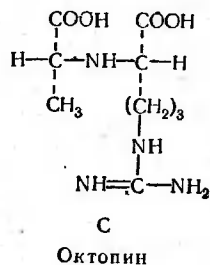


2. Хотя почти все некетонные сапогенины XCVIII характеризуются крутыми отрицательными кривыми (что обусловлено спирокетальными группами в кольцах E и F) [4], соединения подгруппы 22b-сапогенинов, например цикло-φ- или ана-сарсасапогенин (XCVIX), дают крутые *положительные* кривые. По-видимому, причиной этого является обращение конфигурации у асимметрического атома C-22. Характер кривой дисперсии позволяет гораздо точнее установить строение исследуемого соединения, чем одни величины  $[M]_D$ . Spiroкетальные системы рассматриваются в работах [72, 244].

3. Гринстейн и сотр. [134] в последнее время произвели расчеты кривых дисперсии для отдельных асимметрических центров изомеров октопина, пользуясь методом, приведенным

<sup>1)</sup> Важные данные, уточняющие строение соединения XCVII, приведены в статье Дж. Кларк-Льюиса [253].

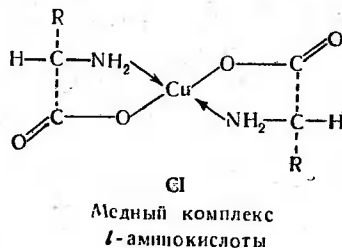
в разделе «Классические исследования», стр. 274. Они установили, что природный изомер состоит из остатков *d*-аланина и *l*-аргинина (С).



4. Другим примером использования плавных кривых дисперсии вращения могут служить исследования эметина [242].

#### Кривые с эффектом Коттона

**Медные комплексы аминокислот.** Прекрасный пример установления конфигурации по кривым с эффектом Коттона содержится в классических исследованиях Пфейфера и Кристелейта [215, 216], посвященных аномальной дисперсии вращения окрашенных в голубой цвет медных комплексов аминокислот, которые поглощают в видимой части спектра. Авторы установили, что три группы «природных» аминокислот, генетическая связь которых в то время еще не была установлена, дают кривые дисперсии одного и того же общего типа, и сделали вывод об *одинаковой* конфигурации изученных кислот у  $\alpha$ -углеродного атома. Кривые дисперсии вращения медных комплексов *l*(+)- и *d*(-)-валина и (-)-фенилаланина, полученные Пфейфером и Кристелейтом, показаны на рис. 12.



Сходство кривых дисперсии вращения (-)-фенилаланина и *l*(+)-валина свидетельствует об *одинаковой* конфигурации этих кислот и служит примером использования кривых дис-

персии вращения, дающих возможность наглядного сравнения. В этом отношении кривые рис. 12 гораздо больше подходят для сравнения, чем несколько точек, полученных при различных величинах длин волн.

Пики кривых всех медных комплексов двух групп  $\alpha$ -аминокислот появляются при 522 мкм, а впадины — при 689 мкм

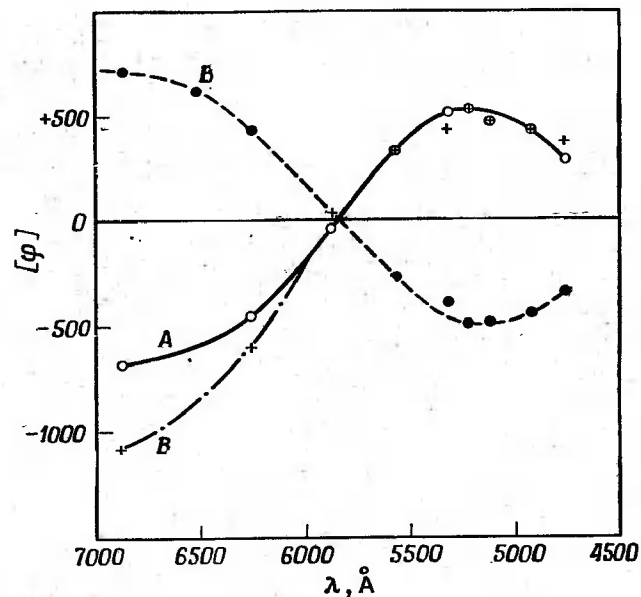


Рис. 12. Медные комплексы  $\alpha$ -аминокислот [215, 216].

A — *l*(+)-валин; B — *d*(-)-валин; B' — *l*(-)-фенилаланин; кривая B' почти совпадает с кривой A в области от 600 до 500 мкм.

(максимальная изученная длина волны) или при более длинных волнах. Амплитуды имели порядок  $10-20 a \times 10^{-2}$ . Медный комплекс (-)-пролина, в котором атом азота входит в цикл и является вторичным, характеризуется четко выраженным гипсохромным эффектом (пик 484 мкм; впадина 572 мкм;  $a \times 10^{-2} 5$ ).

Пфейфер и Кристелейт [216], а также Каррер [140] в результате исследования медных комплексных соединений установили, что (-)-глюкозаминовая кислота имеет  $d_8$ -конфигурацию при C-2. Пфейфер и Кристелейт распространили этот метод на  $\alpha$ -оксикислоты и нашли, что медные соли *d*-глюконовой, *d*-галактоновой и *d*-молочной кислот характеризуются



кривыми дисперсии вращения, в общем сходными с кривой дисперсии вращения *d*-валина.

Группой исследователей, работающих в Бетесда [135], недавно установлено, что для глутаминовой и аспарагиновой кислот и их амидов справедливы общие закономерности, выявленные в работах Пфейфера и Кристелейта. Если рассчитать, какая часть дисперсии оптического вращения приходится на долю  $\alpha$ -центров медных комплексов аминокислот с двумя асимметрическими центрами (треонин, пролин и др.), то окажется, что эти кислоты также подчиняются указанным выше правилам.

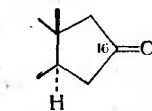
**Кетоны.** Результаты подробного анализа стероидных кетонов (стр. 288—322, табл. 5) навели Джерасси на мысль использовать кривые дисперсии вращения этих соединений для установления их абсолютной конфигурации. Для этого был исследован ряд бициклических кетонов известной абсолютной конфигурации, аналогичных обычным типам стероидных соединений (см. табл. 5). Оказалось, что полученные кривые с простым эффектом Коттона имеют *тот же* знак, что и кривые дисперсии стероидных аналогов (исключение составляет 9-метил-*транс*-декалон-1, стероидный аналог которого ведет себя аномально). На основании полученных данных был сделан вывод, что «характерные особенности кривых дисперсии алициклических монокетонов в целом обусловлены структурой и стереохимией групп, расположенных в непосредственной близости от карбонильной группы». Следовательно, обобщенный метод инкрементов молекулярного вращения [150, 151, 157] можно распространить на кривые дисперсии вращения. Джерасси [7] следующим образом сформулировал принципы метода инкрементов применительно к дисперсии вращения:

а) Концевые циклы одного и того же типа характеризуются инкрементами дисперсии вращения, которые до некоторой степени не зависят от характера остальной части молекулы.

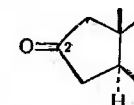
б) Каждый концевой цикл может существовать в двух энантиомерных формах, которые имеют противоположные по знаку инкременты дисперсии вращения.

Убедительной иллюстрацией второго принципа могут служить 16-кето-(CII) и *A*-нор-2-кетостероиды (CIII), кривые дисперсии которых (рис. 5) являются почти точными зеркальными изображениями.

Следует указать еще на одно общее правило, заключающееся в том, что замена водорода на метильную группу в месте сочленения колец не меняет знака кривой с эффектом



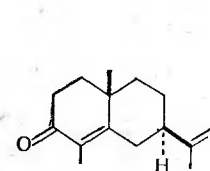
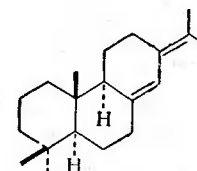
16-Кетостероид

2-Кето-*A*-нор-  
(5а) стероид

Коттона. (Это правило не всегда распространяется на соединения, в которых карбонильная группа находится в  $\alpha$ -положении по отношению к месту цикла, затронутому замещением.) Следует также отметить, что изменения конформации кольцевой системы могут полностью изменить знак кривой с эффектом Коттона (см. раздел «Конформационные факторы», стр. 351).

Таблица 14

Терпен	Стероидный аналог	Литература <sup>1)</sup>
$\alpha$ -Циперон, карриссон (CIV) (сесквитерпены ряда эйдесмана)	Холест-4-ен-3-он	7.XXIV, 7.XXIII, 4.XXXVI

CIV  
 $\alpha$ -ЦиперонCV  
Неоабиегиновая кислота

Тетрагидросантонины, 11 $\beta$ (H)-Аналоги, тетрагидроартемизин Фриделин	5 $\alpha$ -(и 5 $\beta$ -)Холестан-3-оны	7.XXXI, 7.XXXIII (стр. 69, 158, 77, 236)
Ненасыщенный кетон из неоабиегиновой кислоты (CV)		
	19-Нортестостерон	7.XXII, 7.XXI

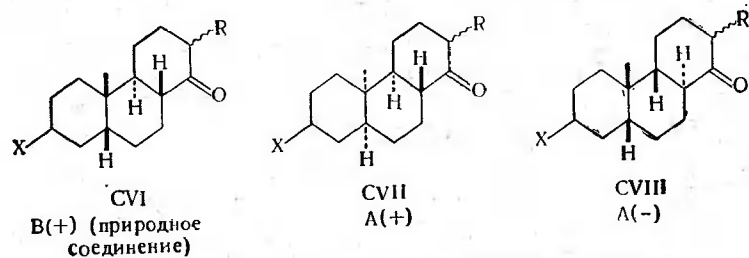
<sup>1)</sup> Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасси и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принята в данной статье.

Сопоставление строения стероидов с одной стороны и три-, ди- и сесквитерпенов с другой, впервые выполненное Клайном на основании монохроматических исследований инкрементов вращения, в дальнейшем получило строгое химическое подтверждение [156, 191]. Соединения, для которых было проведено подобное сопоставление, служат подтверждением метода установления строения на основании кривых дисперсии. В табл. 14 приведены заимствованные из работы Джерасси [7] примеры кривых дисперсии вращения, имеющих ту форму, которая была для них предсказана.

Другие примеры, в которых конфигурации были установлены дисперсионным методом, приведены в табл. 15.

**Некоторые соединения, промежуточно образующиеся при полном синтезе стероидов.** В ходе работ, посвященных полному синтезу стероидов, проведенных в Оксфорде Корнфортом и Робинсоном [83], были выделены и разделены на оптические антиподы некоторые производные *цис-син-транс*-пергидрофенантрена. Двум рядам энантиомерных соединений, обозначенных этими авторами как *A(+)* и *A(-)*, соответствуют формулы CVII и CVIII, но тогда возникает вопрос, какому ряду следует приписать какую формулу. Автором данной статьи сделано несколько попыток установить конфигурацию этих двух рядов соединений методом инкрементов молекулярного вращения, но ни в одном случае полученные данные не оказались вполне надежными, чтобы их можно было опубликовать.

Эту проблему удалось решить [9] путем сравнения кривых дисперсии вращения соединения ряда *A(-)* (неприродные соединения) с соответствующими кривыми соединений ряда *B(+)* (природные соединения; *цис-анти-транс*-), которым соответствует формула CVI, по оптически активным полосам поглощения, обусловленным кетонными группами.



Промежуточные соединения при синтезе стероидов; дез-*D*-14-кетоны

Терпен	Стероидный аналог	Литература <sup>1)</sup>
ψ-Сантонин	9-Метил- <i>транс</i> -декалон-1	7.LXVII (ср. 74) 7.LXIX
7-Оксн-1-кетосантановая кислота		
Иохимбон	3-Кето-19-нор-5α-стероид	7.LII <sup>2)</sup> , 17.LIII 101
Трисноргопанон		
3-Кето-5β, 10β-эстрон, производные	3-Кето- <i>A</i> -нор-5β-стероиды	222
19-Нор-14β, 17α-стероид (4-ен-3-он)	3-Кето-5β-стероиды	
Алантаолктон, производные	Стероид 4-ен-3-он	95
Кадинол	Метилдекалоны и стероиды 4-ен-3-оны	56, 243
4-Метил-6-кетогептановая кислота (из актидиона)	Декалоны	130
Альдегиды с разветвленной цепью (из фитола)	4-Метилгексан-2-он	24, 103
Петазол (сесквитерпен)	Альдегиды с разветвленной цепью	29
Гиббереллиновая кислота	Δ <sup>4(10)</sup> -Окталон-3	28
Гексагидринданоны и декалоны	2- и 3-Кетостероиды и метилгексагидринданоны	88, 235
	Метилированные аналоги	19, 78, 219

#### Относительные конфигурации

2-Кето-19-норстероиды	2-Кетостероиды	106
5-Метил-3-кето-19-норстероиды	3-Кетостероиды	33
10-Окси-3-кето-19-норстероиды	«Обычные» стероиды (4-ен-3-оны)	213
Когагенин	5β-Окси-3-кетостероид	223, 237
18-Нор-17-кетостероиды	«Обычные» 17-кетостероиды	177
18-Нор- <i>D</i> -гомо-17-кетостероиды	3-Кетостероиды	234
Продукт расщепления лумистерола	3-Кето-5β-стероид	73
<i>B</i> -Нор-3-кетостероиды	«Обычные» 3-кетостероиды	105
Середон	Аллоиохимбон	217

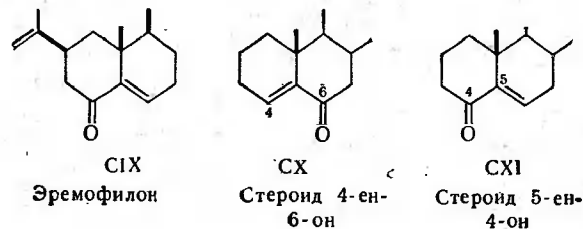
<sup>1)</sup> Арабские цифры — ссылки на статьи Джерасси и сотрудников, римские цифры — нумерация соединений, принятая в данной статье.

<sup>2)</sup> Согласуется с конфигурацией, установленной на основании величин  $[M]_D^{62, 152}$ .

Два соединения ряда  $A(+)$  дали отрицательные кривые с простым эффектом Коттона, которые имеют очень близкое сходство с кривыми дисперсии, полученными для соединений ряда  $B(+)$ , т. е. соединений природного типа. Сравнение этих кривых позволяет с уверенностью утверждать, что соединениям типа  $A(+)$  и  $A(-)$  отвечают формулы CVII и CVIII соответственно. Приведенный пример служит хорошей иллюстрацией того, каким образом метод дисперсии вращения дает четкий и определенный ответ на вопрос о стереохимии исследуемого соединения, в то время как прежний монохроматический метод инкрементов молекулярного вращения не позволяет решить эту проблему.

**Эремофилон.** Этот ненасыщенный кетон ряда сесквитерпенов (в настоящее время известно, что он имеет строение СІХ) представляет особый интерес, так как он является одним из немногих терпенов низкого молекулярного веса, которые не подчиняются изопреновому правилу.

Джерасси и сотр. [7] пытались установить абсолютную конфигурацию эремофилона путем сравнения его кривой дисперсии с соответствующими кривыми 4-ен-6-она (СХ) и 5-ен-4-она (СХІ) и пришли к выводу, что эремофилон является энантиомером соединения СІХ. Однако в дальнейшем



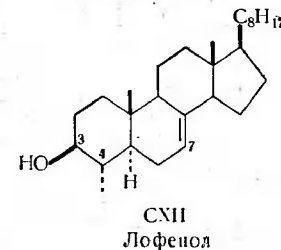
химические исследования эремофилона, также проведенные исследователями школы Джерасси [96, 252], показали, что в действительности он имеет строение СІХ. По-видимому, неудача дисперсионного метода при определении пространственного строения эремофилона обусловлена какими-то аномалиями конформации.

**Лофенол.** Интересным примером, показывающим, как данные метода инкрементов молекулярного вращения и кривые дисперсии вращения дополняют друг друга, является стерол лофенол  $C_{28}H_{48}O$  [98]. В результате реакций лофенола установлено, что он имеет  $\Delta^7$ -структуру, но изменения вели-

чины  $[M]_D$  при замещениях 3-оксигруппы были аномальными. Кривые дисперсии родственных лофенолу кетонов указывают на отсутствие аномалии в стереохимии мест сочленения колец, что заставляет предположить наличие каких-то иных структурных превращений в непосредственной близости к оксигруппе в положении 3.

Поскольку имеются препятствия к образованию гемикетала в положении С-3 (о чем можно судить по отсутствию изменений в кривой дисперсии лофанона в метаноле при введении в раствор соляной кислоты (см. стр. 348)), можно предположить, что замещение происходит у С-2 или С-4; путем прямого сравнения удалось установить, что лофанон является 4 $\alpha$ -метил-5 $\alpha$ -холестан-3-оном. Следовательно, лофенол представляет собой 4 $\alpha$ -метил-5 $\alpha$ -холест-7-ен-3 $\beta$ -ол (СХІІ).

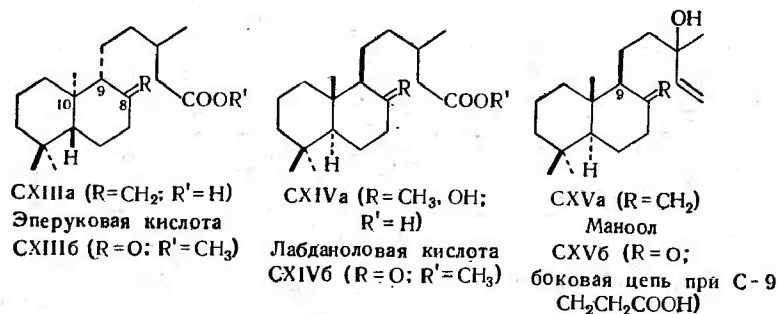
Указанное исследование структуры лофенола интересно с точки зрения использования ряда новых методов, в том числе масс-спектрометрии и парофазной хроматографии, наряду с описанными выше оптическими методами.



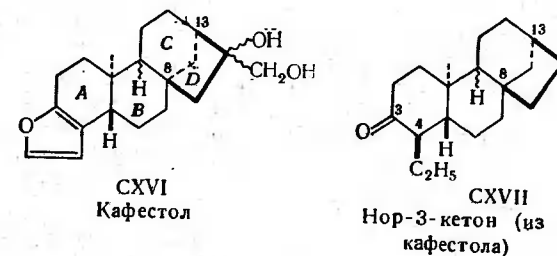
Совершенно очевидным является биогенетическое значение 4-монометилстероида (ср. с циклэйкаленолом [87]) как промежуточного звена между 4,4,14-триметилстероидами типа ланостерола и обычными стероидами [113]. Мазур, Вейцман и Зондхеймер [190] одновременно опубликовали данные о структуре цитростадиенола — 24-этилиденового производного лофенола.

**Терпены аномального пространственного строения; дитерпены (эперуковая и лабданоловая кислоты).** Эперуковая кислота, относящаяся к классу дитерпенов [148], является первым из известных высших терпенов, который при сохранении общих структурных особенностей ди- и тритерпенов и стероидов характеризуется аномальной пространственной конфигурацией у С-10 (по стероидной номенклатуре), как это видно из формулы СХІІа. Кривые дисперсии [12] очень близких по строению кетонов, полученных из эперуковой кислоты

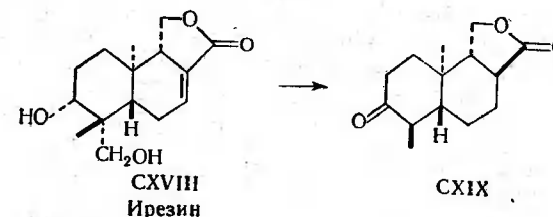
(СХIIIб), с одной стороны, и из лабданолевой кислоты [76] (СХIVб) и манолола (СХVб), с другой стороны, ясно свидетельствуют об аномальной конфигурации эперуковой кислоты у С-10. Соединение СХIIIб дает положительную кривую с эффектом Коттона, в то время как соединения СХIVб и СХVб (абсолютная конфигурация их не установлена) дают отрицательные кривые.



**Кафестол.** Параллельные исследования по расщеплению кафестола, проведенные школами Джерасси [55] и Хеворза [126], показали, что кафестол имеет видоизмененный скелет дитерпена типа СХVI (без уточнения стереохимических особенностей), в котором *гем*-диметильная группа в положении С-4 заменена этильной группой (в дальнейшем эта группа входит в фурановый цикл). Вопрос о том, находится ли углеродная метильная группа в положении С-10 или С-5, оставался открытым до тех пор, пока Джерасси, Кейсу и Митчеру [93] не удалось показать на основании некоторых конформационных соображений, что углеродная метильная группа находится в обычном положении, т. е. у С-10. Дисперсионная кривая 3-кетона СХVII, полученного из кафестола (СХVI), показывает, однако, что по типу строения кафестол должен быть антиподом (+)-*транс*-декалона-3 и 5 $\alpha$ -холестан-3-она или, если прибегнуть к более точной аналогии, антиподом 4 $\alpha$ -этил-5 $\alpha$ -холестан-3-она. Таким образом, кафестол — один из двух дитерпенов, в отношении которых установлено, что по своему пространственному строению они являются антиподами обычных соединений. Конфигурация, приписываемая кольцам С и D, основана на полученных в последнее время данных.

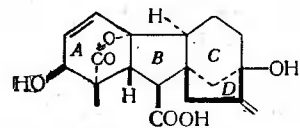


**Ирезин.** Джерасси и Берстейн ([92]; ср. [94]), пользуясь аргументами, аналогичными приведенным выше для кафестола, показали, что сесквитерпен ирезин, являющийся важным звеном биогенеза терпенов, также характеризуется аномальным пространственным строением ( $\alpha$ -метильная группа у С-10), как это видно по формуле СХVIII.

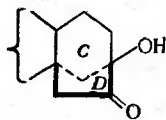


13-Норкетон СХIX дает отрицательную кривую с простым эффектом Коттона, которая является антиподом кривой 4 $\alpha$ -метил-5 $\alpha$ -холестан-3-она, а кривая с эффектом Коттона родственного ирезину 2,6-дибром- $\Delta^4$ -3-кетона представляет собой зеркальное изображение соответствующего производного тестостерона (относительные внутримолекулярные конфигурации рассмотрены в рентгенографической работе Россмана и Липскомба [224]).

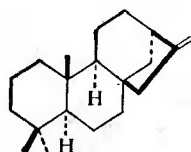
**Гиббереллиновая кислота.** Гров, Сторк и сотр. [88, 235] смогли путем довольно сложных стереохимических доказательств установить, что строение стимулятора роста растений — гиббереллиновой кислоты соответствует формуле СХХ. Норкетоны типа СХХI, полученные из гиббереллиновой кислоты, дают положительные кривые с эффектом Коттона. Эти кривые могут быть использованы для установления пространственного строения представляющих интерес соединений типа бицикло-[3, 2, 1]-октан-6-онов (см. ниже разделы, посвященные филлокладену, стевииолу и др.).



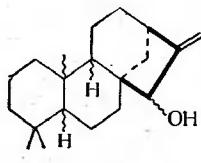
СХХ  
Гиббереллиновая  
кислота



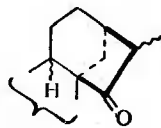
СХХI  
Норкетон из  
гиббереллиновой  
кислоты



СХХII  
Филлокладен



СХХIII  
Стевиол



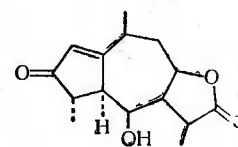
СХХIV  
Изостевиол

**Филлокладен.** Недавно проведенное Грантом и Ходжесом [116] сопоставление строения дитерпена филлокладена и магнола показало, что филлокладен характеризуется нормальным строением в месте сочленения колец *A* и *B*. Положительная кривая с эффектом Коттона, полученная для норкетона LXXIX, напоминает кривые аналогичных бицикло-[3, 2, 1]-октанов, полученных из гиббереллиновой кислоты (СХХI). Таким образом, два углеродных мостика между С-8 и С-13 (кольцо *D*) имеют  $\beta$ -ориентацию, и полное строение филлокладена выражается формулой СХХII. Следует указать на работу Бригса и сотр. [67], в которой приведены дополнительные данные о строении филлокладена, полученные при изучении кетонов, образовавшихся при расщеплении кольца *D*.

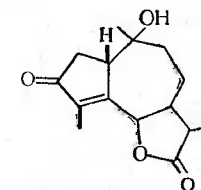
**Стевиол и алкалоиды *Garrya*.** Дитерпен стевиол (СХХIII) может быть превращен в кетон изостевиол (СХХIV), который дает отрицательную кривую с эффектом Коттона [7]. Это свидетельствует о том, что положение бициклооктанового кольца в молекуле соответствует указанному в формулах СХХIII и СХХIV, которые энантиомерны СХХI. В отношении колец *A* и *B*, однако, нельзя сделать каких-либо определенных выводов. Аналогичные аргументы применимы к алкалоидам *Garrya*. Кетон куахицидин [99, 246] также дает отрицательную кривую с эффектом Коттона [7], т. е. его кольца *C* и *D* должны иметь строение, соответствующее формуле СХХIV.

**Сесквитерпены (гуайанолидная группа).** Джерасси, Осеккий и Херц [13] на основании кривых дисперсии вращения смогли предварительно установить абсолютную конфигурацию ряда представителей гуайанолидной группы сесквитерпенов.

Тенулин (LXXXVII) [48, 66] и геланалин (СХХV) [70, 129] представляют собой циклопентеноны. Их кривые дисперсии являются антиподом кривой стероида 14-ен-16-она, поэтому у С-5 их абсолютная конфигурация такова, как это показано на формулах. Однако в этой связи необходимо сделать две оговорки: 1) предполагается, что метильная группа у С-13 стероида и водород у С-5 гуайанолидов эквивалентны (известно, что в случае циклогексенонов это именно так; см. табл. 13 и рис. 9); 2) следует принять, что довольно сильно замещенное циклопентановое кольцо *B* эквивалентно циклогексановому кольцу. Оба эти допущения представляются обоснованными, хотя желательным было бы получить прямые подтверждения конфигурации. Аналогичные данные показывают, что углеродный атом С-1 гейгерина (LXXXVIII) [214] и лактона изофотосантоновой кислоты (СХХVI) имеет  $\beta$ -конфигурацию.



СХХV  
Геланалин



СХХVI  
Лактон изофотосантоновой  
кислоты

Кривые дисперсии вращения показывают также, что ряд насыщенных кетонов (дигидропроизводные), родственных рассмотренным выше ненасыщенным кетонам, имеют структуру типа  $\beta$ -гидринданона с *транс*-сочлененными кольцами (СIII). Все эти кетоны дают положительные кривые с эффектом Коттона.

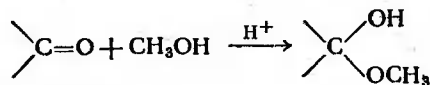
**Возможности применения  $\alpha$ -галогенкетонного правила.** Как известно [10, 14], в аксиально замещенных  $\alpha$ -хлор- и  $\alpha$ -бромкетонах стереохимия галогенкетонной группировки определяет знак кривой с эффектом Коттона. Использование этого правила открывает широкие перспективы для определения абсолютной конфигурации, а также для решения различных структурных проблем,

Абсолютная конфигурация <sup>1)</sup> аксиальных  $\alpha$ -галогенкетон определяется в несколько стадий. Все стадии (за исключением первой стадии, не всегда обязательной) осуществляются с микроколичествами веществ, которые к тому же не расходуются: 1) если замещение можно провести в положения  $\alpha$  и  $\alpha'$ , а точное положение атома галогена не известно, то его положение необходимо установить химическим путем; 2) аксиальная ориентация  $\alpha$ -галогенциклогексанона должна получить подтверждение методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии; 3) должны быть сняты кривые дисперсии вращения.

После указанных определений описанным выше методом (ср. LXXII) можно установить, какая из двух абсолютных конфигураций дает наблюдаемый эффект Коттона (положительный или отрицательный).

Следует отметить еще два случая использования дисперсии вращения в ряду  $\alpha$ -галогенкетон. Если абсолютная конфигурация исходного кетона известна, но не установлено положение ( $\alpha$  или  $\alpha'$ ) аксиального галогена, то об этом можно будет судить по характеру кривой дисперсии вращения. Наоборот, если известны абсолютная конфигурация кетона и положение галогенного заместителя, но спектроскопическое определение ориентации галогена затруднено из-за наличия дополнительных карбонильных групп, то по кривой дисперсии вращения можно установить ориентацию (см. также [23, 26, 27]).

**Образование гемикетала.** По предложенному Джерасси, Л. Митчером и Б. Митчером методу [22] в раствор насыщенного кетона в метаноле вводят небольшое количество соляной кислоты и отмечают изменения характера дисперсионной кривой, обусловленные образованием гемикетала.

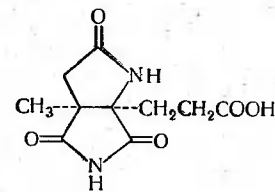


Исчезновение кетонной «волны» свидетельствует о полном образовании гемикетала. При частичном образовании гемикетала уменьшается амплитуда «волны», причем скорость и степень уменьшения амплитуды определяются несколькими структурными факторами, в том числе размером кольца и конформационными факторами (экваториальные заместители в

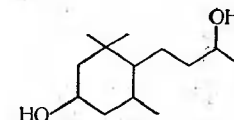
$\alpha$ -положении и аксиальные заместители в  $\beta$ -положении по отношению к карбонильной группе). В качестве примера можно привести лофенол (CXII) (см. также стр. 343).

### Обнаружение оптической активности у соединений с весьма малой величиной молекулярного вращения

Интересной побочной линией спектрополяриметрических исследований явилось «обнаружение» оптической активности тех соединений, которые дают весьма малые величины оптического вращения  $D$ -линии натрия, но при переходе к более коротким длинам волн обнаруживают значительную оптическую активность. Примерами подобных соединений могут служить продукт расщепления витамина  $B_{12}$  [75] (CXXVII) и два тетрагидроионандиола [250], выделенные из мочи животных (CXXVIII).



CXXVII  
Продукт расщепления  
витамина  $B_{12}$



CXXVIII  
Тетрагидроионандиолы

Бициклическое соединение CXXVII имеет величину  $[M]_D + 1^\circ$ , но  $[M]_{365}$  составляет  $-165^\circ$ . Диолы CXXVIII впервые были выделены Прелогом и др. [218] из мочи жеребых кобыл. По данным этих авторов, они не проявляют измеримой оптической активности при  $D$ -линии натрия, что, возможно, объясняется внутренней компенсацией. Однако диацетаты и дибензоаты этих стероидов характеризуются заметным вращением в диапазоне 500—300 мк (дисперсионные кривые диацетатов и бензоатов были сняты проф. Джерасси).

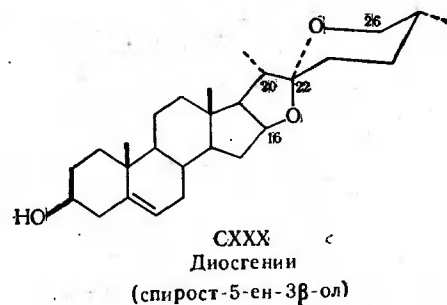
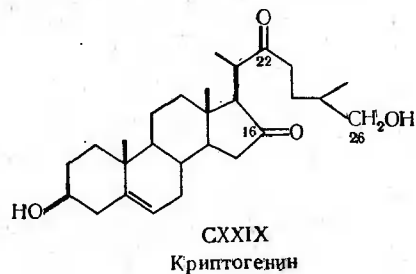
Еще раньше Прукнер, Острейхер и Фишер [220] исследовали производные хлорофилла, которые казались лишенными оптической активности.

### Применение для анализа

Любое свойство какого-либо вещества, которое прямо пропорционально концентрации данного вещества  $X$  в растворе, может быть использовано для аналитических целей.

<sup>1)</sup> Этот и последующий разделы заимствованы из работы [254].

Поскольку величины молекулярного вращения многих соединений в области полосы поглощения могут оказаться значительно выше (до 100 раз) величин вращения для *D*-линии натрия, точность измерений оптического вращения при длинах волн, соответствующих пикам и впадинам дисперсионных кривых, довольно велика. Джерасси [11] в качестве наглядного примера использования оптического вращения для аналитических целей приводит определение криптогенина (СХХХХ), присутствующего в виде примеси в диосгенине (СХХХ) — важном исходном веществе для промышленного получения стероидных гормонов.



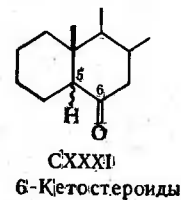
Для *D*-линии натрия разность величин удельных вращений криптогенина и диосгенина определяется как  $[\alpha]_D$  (криптогенин) —  $[\alpha]_D$  (диосгенин) =  $-70^\circ$ , а для длины волны 320 мкм эта разность будет другой:  $[\alpha]_{320}$  (криптогенин) —  $[\alpha]_{320}$  (диосгенин) =  $-2600^\circ$ .

Расчет показывает, что примесь 0,1% криптогенина в диосгенине изменяет величину  $[\alpha]_{320}$  на  $0,026^\circ$ , если определяется вращательная способность 1%-ного раствора диосгенина в поляризметрической трубке длиной 10 мм.

Возможность разработки методов анализа смесей, состоящих более чем из двух компонентов, путем измерения оптического вращения при двух или более подобранных соответ-

ствующим образом длинах волн не вызывает сомнения (детальное рассмотрение спектров поглощения см. в работе [233], а также [41]).

Джерасси [11] предложил использовать определение дисперсии вращения также для изучения кинетики изомеризации кетонов. 5α- и 5β-Холестан-6-оны (СХХХI) различаются по величине  $[\alpha]_D$  всего на  $40^\circ$ , но в случае  $[\alpha]_{310}$  разность удельных вращений превышает  $1400^\circ$ . Поэтому с помощью спектрополяриметра при длине волны 310 мкм можно легко проследить ход изомеризации неустойчивого изомера (5β-холестан-6-она) под действием кислоты или щелочи.



Леви и Кук [175] описали применение фотоэлектрического поляриметра [176] для кинетических исследований ферментов.

Браун и Ингольд [68] использовали определение дисперсии оптического вращения для изучения кинетики реакций октаэдрических комплексов.

## Конформационные факторы

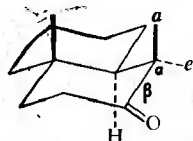
### Насыщенные кетоны

В статье Джерасси, О. Халперна, В. Халперна и Ринкера [17] рассмотрены различные конформационные эффекты в насыщенных и ненасыщенных кетонах типа циклогексана, причем основное внимание обращено на конформационные эффекты, обусловленные алкильными заместителями и двойными связями. Ниже будут рассмотрены только наиболее важные конформационные эффекты.

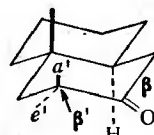
В 1959 г. опубликована представляющая большой интерес статья о тритерпенах [25]. Следует отметить, что значительную часть наблюдаемых конформационных эффектов удается объяснить, пользуясь правилом октанта (см. раздел «Правило октанта», стр. 368).

**Эффект аксиальной метильной группы.** Исследовались эффекты, обусловленные введением метильных групп в α- и β-декалоны при различных положениях и конфигурациях метильных групп по отношению к кетонным группам. При

введении аксиальной метильной группы в  $\beta$ -декалон в  $\alpha$ -положение между кетонной группой и местом сочленения колец ( $a$  в СХХХII) наблюдается один из наиболее резко выраженных эффектов, заключающийся в уменьшении амплитуды кетонной волны. В противоположность этому введение соответствующей экваториальной метильной группы ( $e$  в СХХХII) оказывает лишь слабое влияние (или не дает никакого эффекта) на кетонную волну.



СХХХII  
транс- $\beta$ -Декалон  
(замещение в  
 $\alpha$ -положении)



СХХХIII  
транс- $\beta$ -Декалон  
(замещение в  
 $\beta'$ -положении)

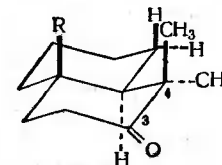
При введении метильной группы (экваториальной или аксиальной) в другое положение рядом с  $\beta$ -кетогруппой ( $a'$  или  $e'$  в  $\beta'$ -положение СХХХIII) наблюдается незначительный эффект или он вообще отсутствует. Введение *гем*-диметильных групп в  $\beta'$ -положение вызывает некоторое увеличение амплитуды кетонной волны. Примеры влияния заместителей приведены ниже (ср. [17]):

Соединение	$a \times 10^{-2}$
5 $\alpha$ -Холестан-3-он	+45
4 $\alpha$ -Метилзамещенный ( $e$ в СХХХII)	+54 <sup>1</sup>
4 $\beta$ -Метилзамещенный ( $a$ в СХХХII)	+7
2 $\alpha$ -Метилзамещенный ( $e'$ в СХХХIII)	+62
2 $\beta$ -Метилзамещенный ( $a'$ в СХХХIII)	+73
2 $\alpha$ , 2 $\beta$ -Диметилзамещенный ( <i>гем</i> -диметильное соединение, $a' + e'$ в СХХХIII)	+80

Другими примерами являются тетрагидросантонины и тетрагидросантоновые кислоты <sup>1)</sup> [31], а также 17 $\alpha$ -метил-17-кето-*D*-гомостероиды [221].

**Эффект 4,4-диметильных групп.** Введение 4,4-диметильных групп оказывает гораздо большее влияние на дисперсионные кривые  $\beta$ -декалонов, как это видно на примере 4,4-диметил-транс-декалонов-3 типа ланостан-3-она (СХХХIV).

<sup>1)</sup> В случае тетрагидросантоновых кислот дисперсионные кривые использовались для определения абсолютной конфигурации (см. стр. 333)



СХХХIV  
транс- $\beta$ -Декалон  
(тип ланостанона с  
4,4-диметильной группой)

«Обычные» 5 $\alpha$ -стероид-3-оны и их бициклические аналоги (СХХХII; R=CH<sub>3</sub>), а также их 19-нораналоги (СХХХII; R=H) во всех случаях дают положительные кривые с простым эффектом Коттона, причем на амплитуду оказывают влияние заместители при С-2 и С-4, как это указано в предыдущем разделе.

4,4-Диметил-5 $\alpha$ -3-оны типа СХХХIV (независимо от того, содержат они обычную угловую метильную группу при С-10 или нет) дают отрицательные кривые с эффектом Коттона, если только картина не осложнена присутствием двойных связей или заместителей в кольце В.

Ниже приведены величины  $a \times 10^{-2}$  для соединений этого типа (ср. [17]):

	Ряд 4,4-Н <sub>2</sub> (СХХХII)	Ряд 4,4-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (СХХХIV)
5 $\alpha$ -Стероид-3-он . . . . .	+65, +45	-12 <sup>1)</sup> , -16 <sup>2)</sup>
19-Нор-5 $\alpha$ -стероид-3-он . . .	+90 <sup>1</sup>	-20, -15
9-Метил-транс-декалон . . .	+47	-11

Причина подобного обращения знака не ясна, но, по-видимому, отчасти оно обусловлено «2-алкилкетонным» эффектом [153] между положениями С-4 и С-3, а отчасти — «перио-» эффектом в положении между С-4 и С-6 (ср. СХХХIV).

Всю сложность факторов, определяющих знак эффекта Коттона, вызываемого 3-кетогруппой в ряду 4,4-диметильных соединений, можно проиллюстрировать также на следующих примерах (см. табл. 9).

1. Введение 8 $\beta$ -метильной группы (отмечена звездочкой в формуле СХХХV), как и в случае обычных пентациклических тритерпенов (например, « $\alpha$ »- и « $\beta$ »-амиронов), приводит к получению *положительной* кривой.

<sup>1)</sup> Без 14 $\alpha$ -метильной группы.

<sup>2)</sup> С 14 $\alpha$ -метильной группой (ряд ланостана).



2. Перемещение двойной связи в соединениях ряда ланостана из положения 7, 8 (отрицательная кривая) в положение 8, 9 также приводит к *положительной* кривой с эффектом Коттона (СХХХVI) (5 $\alpha$ -холест-7-ен-3-он и 5 $\alpha$ -холест-8-ен-3-он дают положительные кривые).

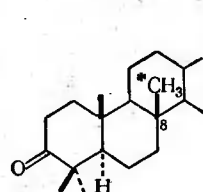
3. Введение двойной связи у С-5 в ряду ланостана и 19-норланостана также обуславливает положительную кривую.

Ценность дисперсионного метода для установления конфигурации соединений этого ряда можно видеть из следующих примеров:

1. Близкое сходство кривых, даваемых ланост-7-ен-3-оном и дигидробутироспермоном (СХХХVII) [89, 168], является веским доказательством в пользу 9 $\alpha$ -Н-конфигурации последнего соединения.

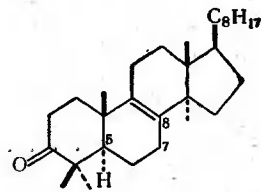
2. Дисперсионные кривые мастикадиеновой кислоты (СХХХVIII) и ее изоислоты [51, 229] связаны таким же образом, как и кривые, даваемые ланост-7(и -8)-ен-3-оном; это также подтверждает 9 $\alpha$ -конфигурацию  $\Delta^7$ -кислоты.

3. Антиподный характер кривых алнузенона и 4, 4-диметил-19-норхолест-5-ен-3-она подтверждает 10 $\alpha$ -Н-конфигурацию (СХХХIX), приписанную алнузенону [86, 231].



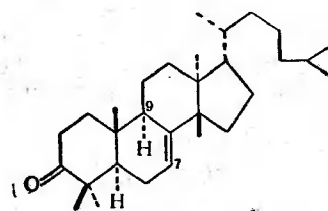
СХХХV

Тип амирона

(с 8 $\beta$ -метильной группой)

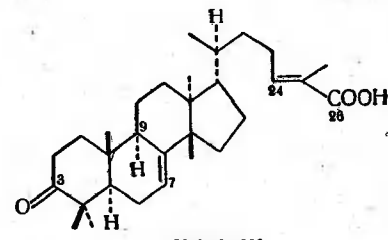
СХХХVI

Ланост-8-ен-3-он

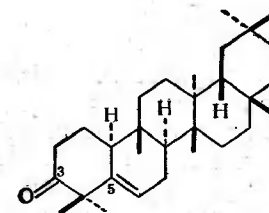


СХХХVII

Дигидробутироспермон

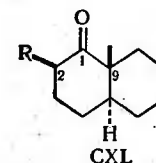


СХХХVIII

Мастикадиеновая кислота  
(3-кетотирюкала-7,24-диен-  
26-овая кислота)

СХХХIX

Алнузенон



СXL

2,9-Диалкил-*транс*-декалон-1

Сделаны первые попытки сопоставить форму кривых с эффектом Коттона различных 4, 4-диметил-3-кетонов со скоростями их конденсации с бензальдегидом, которую Бартон и сотр. [47, 50] изучали в качестве критерия нарушений конформации.

Среди других изученных и представляющих интерес соединений следует указать на 2, 9-диалкилдекалоны-1 (диаксиальный изомер СXL этих декалонов характеризуется обращением знака эффекта Коттона) и 30-нортараксастан-20-он (LXVI), дисперсионные кривые которых свидетельствуют об аномальной стабильности в ряду этих соединений (ср. [36]).

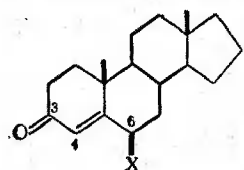
#### $\alpha$ , $\beta$ -Ненасыщенные кетоны

Джерасси и сотр. [17] исследовали большое количество  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов и обнаружили ряд случаев *инверсии* сложного эффекта Коттона, причиной которой должны быть те или иные конформационные (стерические) эффекты.

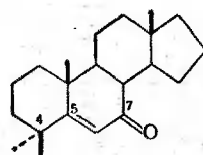
Представляется логичным сначала рассмотреть ненасыщенные аналоги аксиальных  $\alpha$ -метилкетонов, т. е. аксиальные  $\gamma$ -замещенные  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенные кетоны общего типа СXLI. Соединения типа СXLI (6 $\beta$ -замещенные тестостероны), у которых X = Cl, Br или CH<sub>3</sub>, дают положительные кривые со сложным эффектом Коттона, т. е. происходит обращение обычно наблюдаемого отрицательного знака кривых, даваемых стероидами 4-ен-3-онами. 6 $\beta$ -Фтор- и 6 $\beta$ -оксианалоги

(X = F, OH), как и различные  $\beta\alpha$ -замещенные (экваториальные) эпимеры всех типов, дают отрицательные кривые.

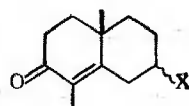
Соединения энантиомерного типа, в которых аксиальная  $\gamma$ -метильная группа вызывает инверсию, являются производными 4,4-диметилхолест-5-ен-7-она (CXLI) (отрицательная кривая; соединения, не содержащие гем-диметильных заместителей, дают положительные кривые). Замена аксиальной метильной группы в  $\alpha$ -положении, например, в 2,2-диметилтестостероне, не вызывает инверсии знака дисперсионной кривой 4-ен-3-она.



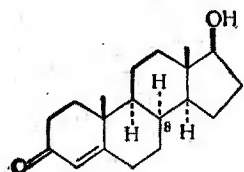
CXLI  
6 $\beta$ ( $\alpha$ )-Замещенный  
4-ен-3-он



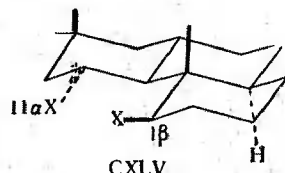
CXLII  
4,4-Диметил-  
5-ен-7-он



CXLIII  
 $\alpha$ -Циперон и  
родственные соединения



CXLIV  
8 $\alpha$ -Тестостерон



CXLV  
Взаимодействие между  
1 $\beta$ - и 11 $\alpha$ -заместителями

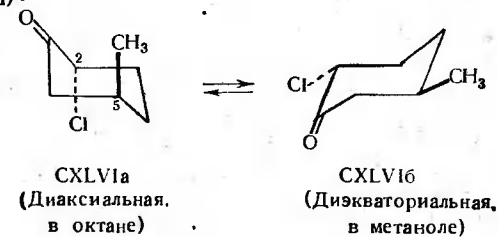
Приведенные ниже примеры иллюстрируют обращение знака дисперсионной кривой, обусловленное более удаленными аксиальными заместителями, например, изопропенильной или какой-либо другой группой у C-7, т. е. в  $\delta$ -положении к карбонильной группе у C-3.  $\alpha$ -Циперон (CXLIII; X =  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2\beta$ , экваториальный) имеет обычную отрицательную кривую, но его 7-эпимер — эпн- $\alpha$ -циперон (CXLIII; X =  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2\alpha$ , аксиальный) [189] характеризуется обращением дисперсионной кривой. Та же картина наблюдается в случае одной из 3-кетосантон-4-еновых кислот, изученных Эбе [32] (CXLIII; X =  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}\alpha$ ), например, 7-эпикислоты, которая характеризуется обращением знака кривой. Однако наличия метильной группы у C-7 недостаточно для обращения знака эффекта Коттона, но при этом изменяется форма дисперсионной кривой.

Другим исключительно наглядным примером инверсии кривой со сложным эффектом Коттона является  $8\alpha$ -тестостерон (CXLIV), в котором одно кольцо (предположительно кольцо B) приобретает форму ванны. Согласно предположению Джерасси [17], в других указанных выше случаях инверсии это явление также обусловлено, вероятно, тем, что кольцо B приобретает искаженную форму ванны. Он особо подчеркивает, что во всех случаях обращения знака изменяется строение соседнего кольца, по отношению к которому  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенный кетон является экзоциклическим. Изменение конфигурации того же кольца (как в случае 2,2-диметил-4-ен-3-она) или соседнего кольца, если сопряженная группа не является по отношению к нему экзоциклической (например, в 4,4-диметил-8-ен-7-оне), не дает существенного эффекта.

К другим изученным примерам обращения знака относятся 1 $\beta$ -метил- и 11 $\alpha$ -метилстероиды (взаимодействие между заместителями в положениях 1 и 11 установлено при изучении различных проблем химии стероидов) и 1,4-диен-3-оны ряда сантонинов.

#### Конформационная подвижность

В работе Джерасси и Геллера [18] весьма наглядно была показана важность кривых дисперсии для изучения подвижных конформаций (ср. [35]). Кривая дисперсии вращений 2-хлор-5-метилциклогексана была снята в нескольких растворителях, причем в октане (неполярный растворитель) эффект Коттона оказался отрицательным, а в метаноле (полярный растворитель) — положительным. Это можно объяснить тем, что в неполярном растворителе соединение существует преимущественно в конформации CXLVIa, в то время как в полярном растворителе преобладает конформация CXLVIb. Указанные выше предположения подтверждаются данными инфракрасной и ультрафиолетовой спектроскопии (ср. [26, 27]).



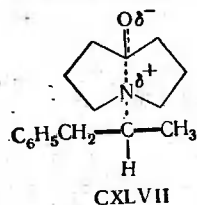
CXLVIa  
(Диаксиальная,  
в октане)

CXLVIb  
(Диэкваториальная,  
в метаноле)

В последнее время Джерасси и сотр. [30] для доказательства формы ванны в 2 $\alpha$ -гомо-2 $\beta$ -метил-5 $\alpha$ -холестан-3-оне стали пользоваться  $\alpha$ -галогенкетонным правилом.

## Трансаннулярное взаимодействие

Леонард, Джерасси и др. [20] обнаружили интересный пример трансаннулярного взаимодействия азота с карбонильной группой в восьмичленном цикле, приводящего к аномальной дисперсии оптического вращения. Кетон CXLVII характеризуется отрицательным эффектом Коттона, который налагается на положительную плавную кривую; его аналог с открытой цепью дает плавную кривую.



## АЛГЕБРАИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА КРИВЫХ

## Эффект «фона»

Важнейшие особенности кривых с эффектом Коттона настолько резко выражены, что они не маскируются даже круто

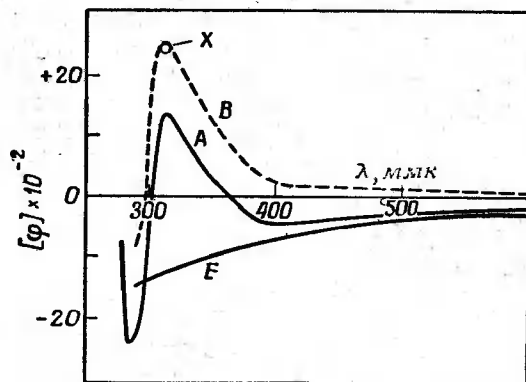


Рис. 13. Вычитание кривой «фона» (диоксан).

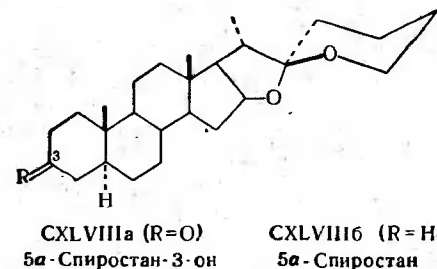
А — 5 $\alpha$ -спиростан-3-он (CXLVIII; R=O); Б — 5 $\alpha$ -спиростан (CXLVIII; R=H<sub>2</sub>); В (=А-Б) — вклад 3-кетогруппы; точка X представляет собой пик кривой ДВ 5 $\alpha$ -андростан-3-она, которая почти одинакова с кривой В.

поднимающимися или падающими участками кривых, обусловленными наличием в составе молекулы непоглощающих групп. Однако для количественного сопоставления амплитуд

иногда из дисперсионной кривой кетона (обозначается СА) требуется вычесть кривую соответствующего дезкетосоединения или спирта (обозначается С — скелет), как показывает уравнение

$$ДВ_A = ДВ_{CA} - ДВ_C.$$

На рис. 13 показаны графически результаты подобного вычитания для 5 $\alpha$ -спиростан-3-она и 5 $\alpha$ -спиростана. Разностная кривая, которая выражает вклад дисперсии вращения, обусловленный только кетонной группой (А) в ее асимметрическом окружении, почти совпадает с кривой дисперсии вращения 5 $\alpha$ -андростан-3-она. Дисперсионная кривая 5 $\alpha$ -андростана проходит очень близко от оси абсцисс.



## Видинальное взаимодействие двух поглощающих функциональных групп

При изучении видинального взаимодействия между двумя функциональными группами одного и того же соединения вычисленная кривая дисперсии вращения бифункционального соединения (АБ) должна быть построена следующим образом. Если ДВ<sub>А</sub> и ДВ<sub>Б</sub> — величины вращения соответствующих монофункциональных соединений, то

$$ДВ_{AB} = ДВ_A + ДВ_B,$$

но не  $1/2(ДВ_A + ДВ_B)$ , как это указывалось ранее [6]. Если вклад дисперсии вращения, обусловленный скелетом С (ДВ<sub>С</sub>), велик, то уравнение принимает вид

$$ДВ_{CAB} = ДВ_{CA} - ДВ_{CB} - ДВ_C.$$

Бартон аналогичным образом вычислял инкременты оптического вращения при монохроматических исследованиях.

На рис. 14 и 15 приведены два примера (ср. [6]). На рис. 14 показана вычисленная кривая 5 $\alpha$ -андростан-3, 17-диона,

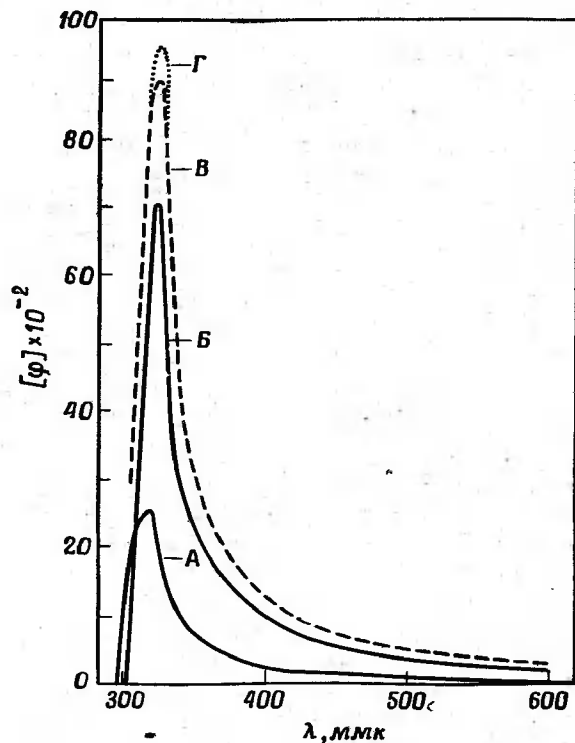


Рис. 14. Вициальный эффект (отсутствует; диоксан) (ср. [6]).

A — 5 $\alpha$ -андростан-3-он; B — 5 $\alpha$ -андростан-17-он; B — 5 $\alpha$ -андростан-3,17-дион (CXLIХ) (экспериментальная кривая); Г — «вычисленная» кривая для 3,17-диона (совпадает с кривой B, на исключением небольшого участка).

которая практически совпадает с экспериментальной кривой, т. е., как и следовало ожидать, вициальное взаимодействие двух значительно удаленных друг от друга карбонильных групп отсутствует. На рис. 15 показана аналогичная кривая для 5 $\alpha$ -холестан-3,6-диона, но в этом случае вычисленная кривая совершенно не похожа на экспериментальную кривую,

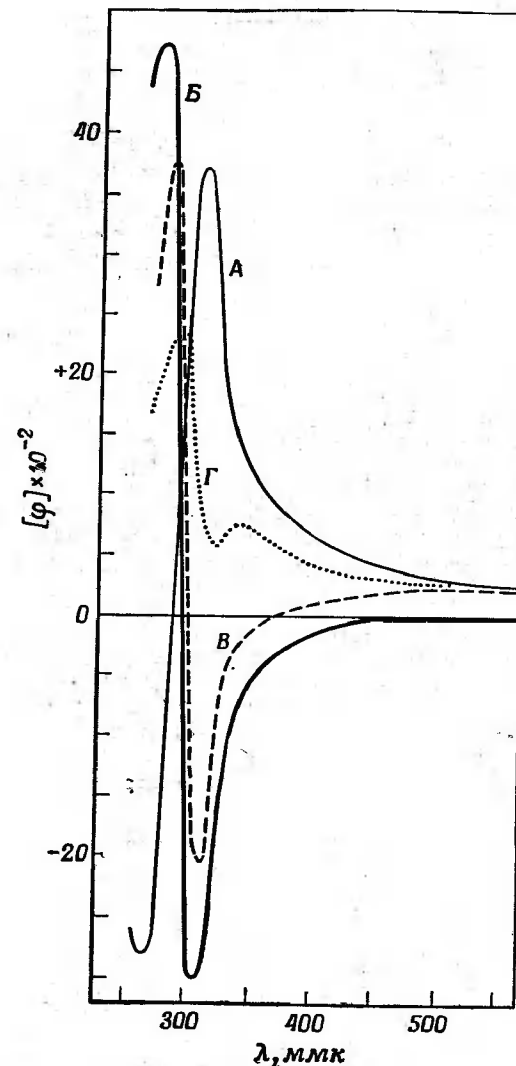
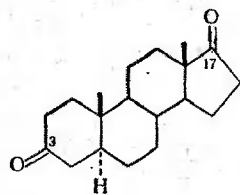


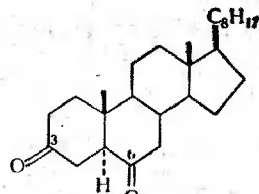
Рис. 15. Вициальный эффект (имеется; метанол) (ср. [6]).

A — 5 $\alpha$ -холестан-3-он; B — 5 $\alpha$ -холестан-6-он; B — 5 $\alpha$ -холестан-3,6-дион (CL) (экспериментальная кривая); Г — «вычисленная» кривая для 3,6-диона.

что свидетельствует о значительном вицинальном взаимодействии.



CXLI  
5α-Андростан-3,17-дион



CL  
5α-Холестан-3,6-дион

### Сравнение полициклических кетонов и их бициклических аналогов (см. также правило октанта)

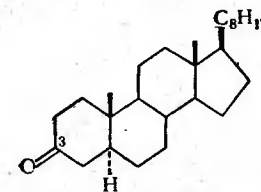
Интересные результаты удается получить путем сравнения дисперсионных кривых полициклических кетонов и их простых бициклических аналогов [155]. Рассмотрим соединения, в которых функциональная группа находится в концевом кольце, как это показано на примере формулы CL. Места



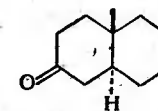
сочленения кольца, несущего функциональную группу, с остальной частью молекулы можно назвать *ближними* асимметрическими центрами, а прочие места сочленения колец молекулы — *дальними* асимметрическими центрами. Сравнение бициклических соединений и их полициклических аналогов показывает, что в некоторых случаях кривая дисперсии вращения полициклического соединения обусловлена главным образом ближними асимметрическими центрами. В других же случаях удаленные асимметрические центры оказывают заметное влияние, что является причиной «аномалий», обнаруженных в предыдущих исследованиях.

Сравнение дисперсионных кривых 3-кетостероида ряда 5α- (CLII) и его бициклического аналога — метил-транс-β-де-

калона (CLIII) — показывает, что эти кривые при наложении друг на друга почти совпадают (рис. 16). На этом основании можно сделать предварительный вывод, что конденсация колец C и D с бициклической системой не оказывает влияния на дисперсию вращения, или, иными словами, дисперсия вращения 5α-3-кетостероида почти целиком обусловлена взаимодействием ближних центров у C-5 и C-10 с карбонильной группой у C-3.

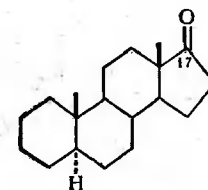


CLII  
5α-Холестан-3-он

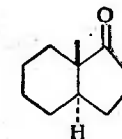


CLIII  
транс-9-Метил-  
декалон-3

В случае 17-кетостероида (CLIV) и его α-гексагидринданового аналога (CLV) картина совершенно иная. Действительно, кривые дисперсии вращения (рис. 17) этих соединений резко различаются по амплитуде, и разностная кривая (Δ-кривая) может быть построена алгебраическим путем (см. работу [41] о спектрах поглощения). Следует иметь в виду, что подразделение суммарного оптического вращения на компоненты, обусловленные отдельными асимметрическими центрами, не является достаточно строгим с физической точки зрения, так как при этом не учитывается вицинальное взаимодействие. Однако, если иметь в виду допущенное упрощение, то можно считать, что Δ-кривая *формально* выражает взаимодействие между удаленными асимметрическими центрами C-8, C-9 и т. д. и карбонильной группой у C-17 в соединении CLIV.



CLIV  
5α-Андростан-17-он



CLV  
транс-8-Метил-  
гексагидриддекан-1-он

Последний пример (рис. 18) относится к одному из тех кетостероидов, которые дают кривые весьма необычного типа, — к 17 $\alpha$ -кето-*D*-гомостероиду (CLIV) и его бициклическому аналогу *транс*- $\alpha$ -декалону (CLVII). Дисперсионная кривая 17 $\alpha$ -кетона аномальна в том отношении, что она не имеет характерной кетонной волны и при 312 мкм на ней заметно лишь небольшое плечо. Если же из дисперсионной кривой *D*-гомостерона вычесть дисперсионную кривую его бициклического аналога, то полученная кривая по существу будет представлять собой кетонную волну, имеющую знак, обратный знаку кривой декалона. Как и в предыдущем

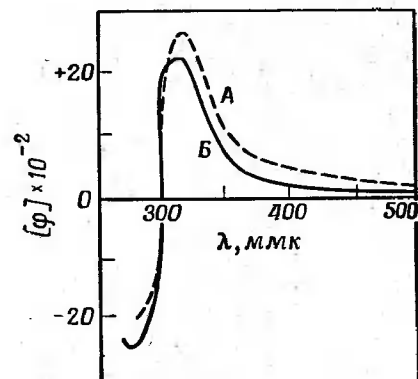


Рис. 16. Сравнение стероидных кетонов с их бициклическими аналогами (диоксан) [97, 155].

A — 5 $\alpha$ -холестан-3-он (CLII); B — (+)-*транс*-9-метилдекалон-3 (CLIII).

примере, можно предположить, что в этом случае полученная  $\Delta$ -кривая формально выражает взаимодействие между удаленными центрами C-8, C-9 и т. д. и 17 $\alpha$ -карбонильной группой в соединении CLVI. Сопоставление аномального 5 $\alpha$ -1-кетосте-

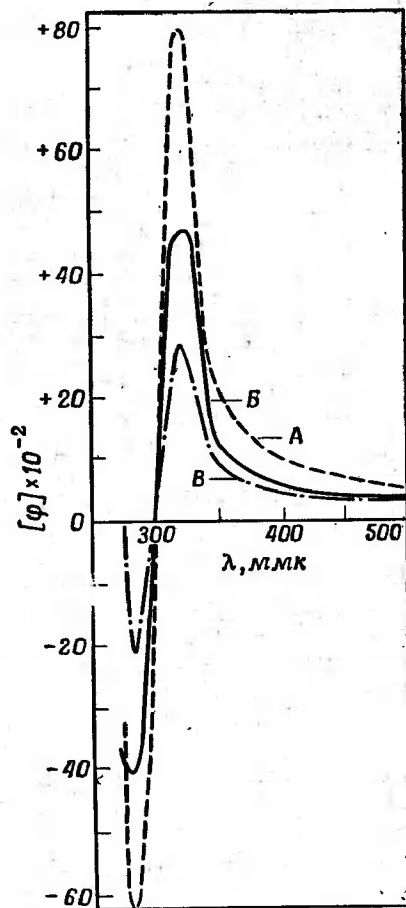


Рис. 17. Сравнение стероидных кетонов с их бициклическими аналогами (диоксан) [97, 155].

A — 5 $\alpha$ -андростан-17-он (CLIV); B — (+)-*транс*-метилгексагидриндан-1 он (CLV); B — разностная кривая (A-B).

роида и *транс*- $\alpha$ -декалона приводит примерно к аналогичным результатам, но  $\Delta$ -волна имеет более сложный характер.

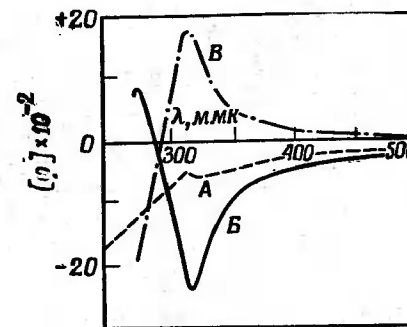
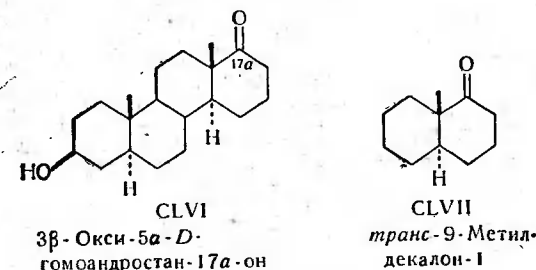


Рис. 18. Сравнение стероидных кетонов с их бициклическими аналогами [97, 155].

A — 3 $\beta$ -окси-5 $\alpha$ -*D*-гомостероид-17 $\alpha$ -он (CLVI) в метаноле; B — (—)-*транс*-9-метилдекалон-1 (CLVII) в диоксане; B — разностная кривая (A-B).

Само собой разумеется, что подобный эмпирический метод требует осторожности, но нет сомнения, что распространение предложенного разностного метода на все большее число доступных бициклических аналогов приведет к ряду интересных результатов.



## ЦИКЛОГЕКСАНОНЫ; НОВЫЙ ОБЩИЙ ПОДХОД

### Введение

В данном разделе кратко излагается содержание статьи Моффита и др. [198]. Некоторые выводы, возможно, носят предварительный характер, но, по мнению автора, эта работа является первой попыткой связать теоретический и эмпирический подходы к рассматриваемой задаче.

До последнего времени совершенно отсутствовала возможность надлежащей проверки теоретических предположений, так как применялась настолько несовершенная аппаратура, что экспериментально можно было изучать весьма ограниченное число соединений. В настоящее время благодаря внедрению в лабораторную практику спектрополяриметра Рудольфа и широкому использованию этого прибора школой Джерасси [1—30] число снятых кривых дисперсии вращения кетонов превышает 2000.

В недавно опубликованной теоретической работе Моффита и Московитца ([197]; ср. [91, гл. 12 и 13]) оптическая активность поглощающих соединений объясняется взаимодействием между поглощающими функциональными группами и связанными с ними атомами и группами. Геометрия более или менее жесткой циклогексановой системы подробно изучена, вследствие чего применение теоретических положений к циклогексанонам не представляет особого труда.

Считается, что лучшей мерой асимметрии групп, окружающих хромофор, является функция эллиптичности, называемая приведенным вращением ( $R_K$ ). Знак приведенного оптического вращения тот же, что и эффекта Коттона. Путем сравнения показано, что в случае соединений, для которых были сделаны подробные расчеты [200], величина  $R_K$  весьма приблизительно пропорциональна амплитуде кривых с эффектом Коттона. В данном обзоре амплитуда рассматривается как сугубо приближенный показатель асимметрии групп, окружающих карбонильную группу, причем полностью учитывается теоретическая ненадежность подобного подхода.

Ниже рассматриваются только частичное вращение насыщенных кетонов, соответствующее полосе поглощения в области 300 мкм, а также влияние алкильных заместителей, которые во многих случаях относятся к циклам, отличающимся от циклогексанового кольца. Все данные, если нет особой оговорки, заимствованы из работ Джерасси и его школы и получены при исследовании метанольных растворов (Д относится к величинам, полученным для раствора в диоксане). Знак и величина эффекта Коттона указаны цифрами в скобках, например (+25). Все величины указаны для  $a \times 10^{-2}$ , т. е. представляют собой молекулярное, а не удельное вращение.

### Геометрия циклогексанонов

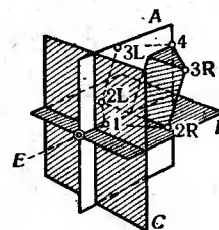
Циклогексаноны могут быть представлены перспективной формулой CLVIII, которая делится на восемь октантов тремя плоскостями:

а) вертикальной плоскостью, проходящей через  $O$ ,  $C_1$  и  $C_4$ ;

б) горизонтальной плоскостью, проходящей через  $C_1$ ,  $C_{2R}$  и  $C_{2L}$  (экваториальные заместители у  $C_{2R}$  и  $C_{2L}$  находятся почти целиком в этой плоскости);

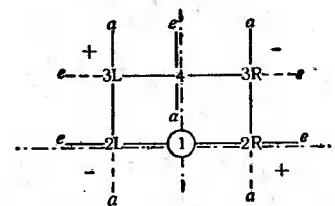
в) вертикальной плоскостью, проходящей через середину карбонильной связи и перпендикулярной плоскости а.

Проекция кольца и его заместителей на вертикальную плоскость правее  $C_4$ , показанная на CLIX, может быть названа октантной проекцией. Атомы в кольце обозначены следующим образом: 1 — карбонильный углерод;  $R_2$ ,  $L_2$  — атомы углерода в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе (правый и левый соответственно);  $R_3$ ,  $L_3$  —  $\beta$ -атомы углерода; 4 —  $\gamma$ -атом углерода.



CLVIII

Циклогексанон



CLIX

Октантная проекция

Связь, соединяющая заместитель с атомом углерода кольца, обозначается номером этого атома, после которого стоит буква  $a$  (аксиальный) или  $e$  (экваториальный). Так, например,  $R2a$  обозначает аксиальную связь у второго атома углерода справа.

### Правило октанта

В простых производных циклогексанона все заместители в кольце находятся в четырех октантах формулы CLVIII, удаленных от наблюдателя, т. е. за вертикальной плоскостью *S*.

Для этих простейших случаев правило октанта может быть сформулировано следующим образом:

1. Вклад атомов, лежащих в *дальнем нижнем правом* и *дальнем верхнем левом* октантах, в парциальном вращении является положительной.

2. Вклад атомов, лежащих в *дальнем нижнем левом* и *дальнем верхнем правом* октантах, в парциальном вращении является отрицательной.

3. Атомы, лежащие в любой из плоскостей, разделяющих октанты, *не влияют* на парциальное вращение.

К группе 1 относятся атомы R2a, L3a, L3e; в группу 2 входят атомы L2a, R3a, R3e, а в группу 3 — атомы R2e, L2e<sup>1)</sup>, 4a, 4e.

В некоторых более сложных случаях часть молекулы может находиться в одном или нескольких из *ближних* октантов, т. е. слева от плоскости *S* в формуле CLVIII. Атомы, находящиеся в каждом из этих *ближних* октантов, вносят в суммарное оптическое вращение свой вклад, который по знаку противоположен вкладу этих же атомов, если бы они находились в *дальних* октантах. Так, атомы в ближнем нижнем правом и ближнем верхнем левом октантах вызывают отрицательное оптическое вращение, а в ближнем нижнем левом и ближнем верхнем правом — положительное.

Правило аксиальных  $\alpha$ -галогенкетонатов, рассмотренное выше [10, 14], по-видимому, является частным случаем общих принципов, сформулированных в настоящем разделе.

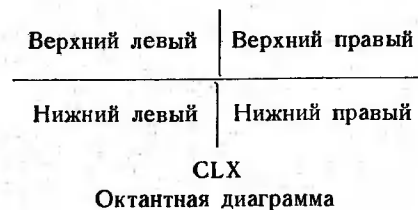
Следует подчеркнуть, что предложенный метод основан на упрощенных представлениях о геометрии циклогексанового кольца [82] и не учитывает некоторые тонкие особенности строения, которые в настоящее время еще не ясны. Более детальное изучение, возможно, позволит установить для каждого из заместителей полуколичественную характеристику его асимметричности.

#### Условное обозначение важных атомов

Те атомы, которые находятся в восьми октантах и существенно влияют на величину оптического вращения, можно приближенно, но удобно представить на крестообразной диа-

<sup>1)</sup> В качестве первого приближения.

грамме CLX. Эта диаграмма по существу представляет собой упрощенный вариант октантной проекции CLIX.

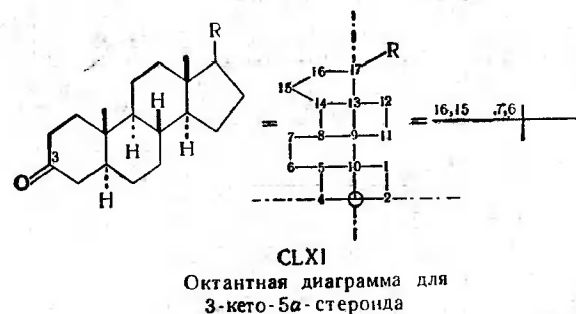


1. Каждый важный для оптического вращения атом обозначается в соответствующем углу диаграммы своим номером (если это атом углерода) или номером и символом (прочие атомы, за исключением водорода, который не указывается).

2. Атомы, находящиеся в четырех дальних октантах (большинство в большей части молекул), обозначаются *арабскими* цифрами, атомы, расположенные в четырех ближних октантах, — курсивом.

3. Атомы, лежащие в любой из плоскостей раздела октантной диаграммы или взаимно компенсирующиеся (попарно) благодаря симметрии относительно плоскости раздела, не указаны на диаграмме.

Примером изображения соединения на октантной диаграмме может служить CLXI.



### Декалоны и стероидные кетоны

В табл. 16—18 знаки эффекта Коттона, предсказанные по правилу октанта, сопоставляются со знаками и величинами экспериментально найденного эффекта Коттона для ряда



Таблица 16

Метилдекалоны<sup>1)</sup>

Положение кетонной группы	Важные заместители <sup>2)</sup>	Эффект Коттона	
		предсказанный	найденный <sup>3)</sup>
<b>9-Метил-транс-декалоны (CLXII)</b>			
1	5,6 9CH <sub>3</sub>	+	+32Д
2	(8CH <sub>3</sub> )6, 7, 8, 9CH <sub>3</sub>	++	+52 <sup>4)</sup>
3	7, 6, 5	+	+47
4	9CH <sub>3</sub> , 8, 7	--	-32 <sup>5)</sup>

## 9-Метил-цис-декалоны

Конформация<sup>6)</sup>

1	C HC; П	8	-	+51
		5,6 9CH <sub>3</sub>	+	
2	C HC	8, 7, 9CH <sub>3</sub>	--	Неизвестен
		8, 9CH <sub>3</sub>	++	
3	C; П HC	5	-	-11
		6,5	++	
4	C HC; П	9CH <sub>3</sub> , 7, 8	++	+11
		9CH <sub>3</sub> 5	+	

<sup>1)</sup> Все величины указаны для соединений с ангулярной β-метильной группой и заместителями в левом кольце (как в соединениях CLXII—CLXIV).

<sup>2)</sup> Атомы, не указанные на диаграммах, находятся в плоскости раздела или взаимно компенсируются (попарно).

<sup>3)</sup> Амплитуда:  $a \times 10^{-2}$

<sup>4)</sup> С дополнительной 8-CH<sub>3</sub>-группой.

<sup>5)</sup> Вычислено по равновесной смеси *цис*- и *транс*-изомеров.

<sup>6)</sup> С — стероидоподобная конформация (CLXIII); HC — нестероидоподобная конформация (CLXIV); П — предпочтительная конформация.

Таблица 17

## Стероидные кетоны (5α, A:B-транс) (CLXV)

Положение кетонной группы	Важные заместители <sup>1)</sup>	Эффект Коттона	
		предсказанный	найденный <sup>2)</sup>
1	6,7 19, 18; 12, 17 <sup>3)</sup> и боковая цепь	?	Не выражен
2	D+C кольца, 7, 19	+++	+121
3	16, 15, 7, 6	+	+65
4	19, C+D кольца	--	-94
6	19, 12, 18, кольцо D	--	-76
7	2, 3 16, 15	-	-16
11	16, 18, 6 2	+	+16
12	2, 3, 4, 5, 6 18 (боковая цепь)	++	+42!
<b>D-Гомокетоны (CLXVI)</b>			
17a	A+B кольца 18	?	Не выражен
17	18, 12, 11, 19, 4, 3, 2	--	-96

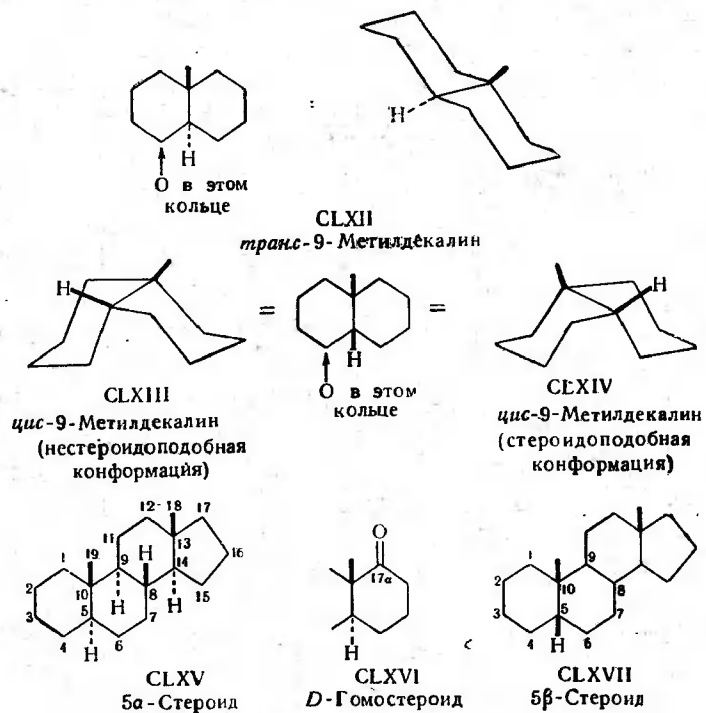
<sup>1)</sup> Цифры, набранные курсивом, обозначают атомы в ближних октантах (ср. стр. 369).

<sup>2)</sup> Амплитуда:  $a \times 10^{-2}$ . Восклицательный знак (!) показывает, что в коротковолновой области экстремум дисперсионной кривой не был достигнут, т. е. истинная величина  $a$ , по-видимому, превышает указанную.

<sup>3)</sup> Атомы 11, 13 и 16 находятся почти, если не точно, в вертикальной плоскости.

9-метилдекалонов и стероидных кетонов (*A:B*-*цис*- и *A:B*-*транс*-). Как видно из таблиц, существенных расхождений между предсказанными и найденными величинами нет.

В случае *цис*-декалонов экспериментальные данные позволяют установить предпочтительную конформацию. Эти выводы можно сопоставить с теоретическими предсказаниями, сделанными на основе конформационных соображений [153].



Следует обратить внимание на некоторые интересные примеры. 2-Кето-5 $\alpha$ -стероид представляет собой соединение, в котором все важные заместители расположены в одном октанте. Это соединение, как и следовало ожидать, характеризуется большим (положительным) эффектом Коттона. 3-Кетостероиды отличаются высокой степенью симметрии относительно плоскости, в которой расположена карбонильная группа и атомы C-10 и C-19. В 5 $\beta$ -изомере число важных заместителей сведено к минимуму за счет того, что складывание молекулы обуславливает перемещение ряда удаленных атомов (7, 8, 9, 11 и 18) в горизонтальную плоскость карбонильной группы.

Таблица 18

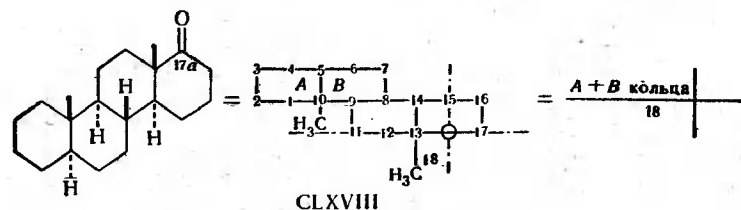
Стероидные кетоны (5 $\beta$ ; *A:B*-*цис*) (CLXVII)

Положение кетонной группы	Важные заместители <sup>1)</sup>	Эффект Коттона	
		предсказанный	найденный <sup>2)</sup>
1	6 <i>C + D</i> кольца	---	-136
2	<i>C + D</i> кольца, 19	---	Неизвестен
3	6 15, 16	-	-27
4	15, 17, 18, 13, 14, 8, 12, 11, 19, 9	++	+3
6	19   12, 18, кольцо <i>D</i> 3,4	---	-77
7	11   4, 3 16, 15	+	+29
11	16, 18   6 4,3	+	+15
12	2, 3, 4, 5, 6   18 (боковая цепь)	+	+10

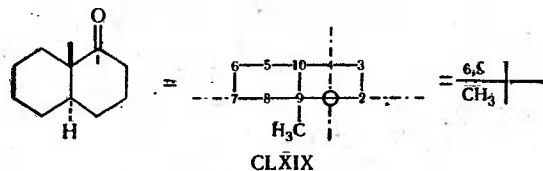
<sup>1)</sup> Цифры, набранные курсивом, обозначают атомы в ближних октантах (ср. стр. 369).

<sup>2)</sup> Амплитуда:  $a \times 10^{-2}$ .

Соединения 17 $\alpha$ -кето-*D*-гомо-5 $\alpha$ - и 1-кето-5 $\alpha$ -рядов обладают той особенностью, что их кривые дисперсии вращения характеризуются отсутствием эффекта Коттона (или слабым эффектом Коттона) [5]. Эта особенность наглядно иллюстрирует сильное влияние удаленных колец, которое сводит на нет эффект заместителей, расположенных ближе к карбонильной группе. *Транс*-9-Метилдекалон (CLXVIII) дает отрицательный эффект Коттона (-32), в то время как 17 $\alpha$ -кето-*D*-гомо-стероид (CLXIX) характеризуется кривой с очень слабым эффектом Коттона. Это явление можно объяснить тем, что все их кольца *A* и *B* (от C-1 до C-10) почти целиком лежат в верхнем левом (положительном) квадранте.



9-Метил-транс-декалон-I



17α-Кето-D-гомогостерон

Правило октанта было проверено на большом количестве кетонов, изученных Джерасси с сотрудниками. За небольшими исключениями все предсказания, относящиеся к соединениям, молекулы которых представляют собой простые сочетания циклогексановых колец, согласуются с экспериментальными данными как по знаку, так в основном и по величине эффекта Коттона.

В отношении кетонов с внутривольцевыми мостиками и циклопентановых картина не столь ясна в настоящее время, и, возможно, для решения поставленной задачи потребуются полуколичественные методы.

#### ЛИТЕРАТУРА<sup>1)</sup>

- Djerassi C., Foltz E. W., Lippman A. E., J. Am. Chem. Soc., 77, 4354 (1955).
- Foltz E. W., Lippman A. E., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., 77, 4359 (1955).
- Lippman A. E., Foltz E. W., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., 77, 4364 (1955).
- Djerassi C., Ehrlich R., J. Am. Chem. Soc., 78, 440 (1956).
- Djerassi C., Closson W., Lippman A. E., J. Am. Chem. Soc., 78, 3163 (1956).

<sup>1)</sup> Ссылки на основные статьи Джерасси с сотрудниками, посвященные изучению дисперсии оптического вращения, приведены в начале в порядке их опубликования (например, ссылки 1—20 соответствуют частям I—XX).

- Djerassi C., Closson W., J. Am. Chem. Soc., 78, 3761 (1956).
- Djerassi C., Riniker R., Riniker B., J. Am. Chem. Soc., 78, 6362 (1956).
- Djerassi C., Riniker R., Riniker B., J. Am. Chem. Soc., 78, 6377 (1956).
- Djerassi C., Klyne W., Chem. and Ind., 1956, 988.
- Djerassi C., Klyne W., J. Am. Chem. Soc., 79, 1506 (1957).
- Djerassi C., Bull. soc. chim. France, 1957, 741.
- Djerassi C., Marshall D., Tetrahedron, 1, 238 (1957).
- Djerassi C., Osiecki J., Herz W., J. Org. Chem., 22, 1361 (1957).
- Djerassi C., Osiecki J., Riniker R., Riniker B., J. Am. Chem. Soc., 80, 1216 (1958).
- Djerassi C., Halpern O., Halpern V., Schindler O., Tamm C., Helv. Chim. Acta, 41, 250 (1958).
- Djerassi C., Marshall D., J. Am. Chem. Soc., 80, 3986 (1958).
- Djerassi C., Halpern O., Halpern V., Riniker R., J. Am. Chem. Soc., 80, 4001 (1958).
- Djerassi C., Geller L. E., Tetrahedron, 3, 319 (1958).
- Djerassi C., Marshall D., Nakano T., J. Am. Chem. Soc., 80, 4853 (1958).
- Leonard N. J., Adamcik J. A., Djerassi C., Halpern O., J. Am. Chem. Soc., 80, 4858 (1958).
- Djerassi C., Krakower G. W., J. Am. Chem. Soc., 81, 237 (1959).
- Djerassi C., Mitscher L. A., Mitscher B. J., J. Am. Chem. Soc., 81, 947 (1959).
- Djerassi C., Fornaguera I., Mancera O., J. Am. Chem. Soc., 81, 2383 (1959).
- Djerassi C., Geller L. E., J. Am. Chem. Soc., 81, 2789 (1959).
- Djerassi C., Osiecki J., Closson W., J. Am. Chem. Soc., 81, 4587 (1959).
- Djerassi C., Geller L. E., Eisenbraun E. J., J. Org. Chem., в печати, 1959.
- Allinger N. L., Allinger J., Geller L. E., Djerassi C., J. Org. Chem., в печати, 1959.
- Aebi A., Djerassi C., Helv. Chim. Acta, 42, 1785 (1959).
- Crabbé P., Djerassi C., Eisenbraun E. J., Liu S., Proc. Chem. Soc., 1959, 264.
- Djerassi C., Finch N., Mauli R., J. Am. Chem. Soc., 81, 4997 (1959).
- Sjöberg B., Fredga A., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., 81, 5002 (1959).
- Abe Y., Harukawa T., Ishikawa H., Miki T., Sumi M., Toga T., J. Am. Chem. Soc., 78, 1416 (1956).

33. Aebi H., Grob C. A., Schumacher E., *Helv. Chim. Acta*, **41**, 774 (1958).
34. Airs R. S., Balfe M. P., Irwin M., Kenyon J., *J. Chem. Soc.*, 1942, 531.
35. Allinger J., Allinger N. L., *Tetrahedron*, **2**, 64 (1958).
36. Ames T. R., Beton J. L., Bowers A., Halsall T. G., Jones E. R. H., *J. Chem. Soc.*, 1954, 1905.
37. Anderson I. G., Balfe M. P., Kenyon J., *J. Chem. Soc.*, 1950, 1866.
38. Anderson I. G., Balfe M. P., Kenyon J., *J. Chem. Soc.*, 1950, 1868.
39. Arcus C. L., Kenyon J., Levin S., *J. Chem. Soc.*, 1951, 40.
40. Arcus C. L., Kenyon J., *J. Chem. Soc.*, 1939, 916.
41. Aulin-Erdtman G., *Chem. and Ind.*, 1955, 581.
42. Baldwin W. C. G., Wolfrom M. L., Lowry T. M., *J. Chem. Soc.*, 1935, 696.
43. Balfe M. P., *J. Chem. Soc.*, 1950, 1871.
44. Balfe M. P., Beaven G. H., Kenyon J., *J. Chem. Soc.*, 1950, 1857.
45. Balfe M. P., Irwin M., Kenyon J., *J. Chem. Soc.*, 1941, 312.
46. Balfe M. P., Hargreaves M. K., Kenyon J., *J. Chem. Soc.*, 1950, 1861.
47. Barton D. H. R., *Experientia*, Suppl. 2, 121 (1955).
48. Barton D. H. R., De Mayo P., *J. Chem. Soc.*, 1956, 142.
49. Barton D. H. R., De Mayo P., Shafiq M., *J. Chem. Soc.*, 1957, 929.
50. Barton D. H. R., Head A. J., May P. J., *J. Chem. Soc.*, 1957, 935.
51. Barton D. H. R., Seoane E., *J. Chem. Soc.*, 1956, 4150.
52. Baumgartner G., Tamm C., *Helv. Chim. Acta*, **38**, 441 (1955).
53. Баженов Н. М., Видревич Т. В., *ЖФХ*, **28**, 1310 (1954).
54. Баженов Н. М., Волькенштейн М. С. В., *ЖФХ*, **28**, 1299 (1954).
55. Bendas H., Djerassi C., *Chem. and Ind.*, 1955, 1481.
56. Benesova V., Sýkora V., Herout V., Sorm F., *Chem. and Ind.*, 1958, 363.
57. Betti M., *Trans. Faraday Soc.*, **26**, 337 (1930).
58. Biellmann J. F., Crabbé P., Ourisson G., *Tetrahedron*, **3**, 303 (1958).
59. Bijvoet J. M., Peerdeman A. F., van Bommell A. J., *Nature*, **168**, 271 (1951); *Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc.*, **54B**, 16 (1951).
60. Birch A. J., Clark-Lewis J. W., Robertson A. V., *J. Chem. Soc.*, 1957, 3586.
61. Bonner W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3348 (1949).
62. Bose A. K., Chatterjee B. G., Iyer R. S., *Indian J. Pharm.*, **18**, 185 (1956).

63. Bottomley W., Cole A. R. H., White D. E., *J. Chem. Soc.*, 1955, 2624.
64. Brand E., Washburn E., Erlanger B. F., Ellenboger E., Daniel J., Lippmann F., Scheu M., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5037 (1954).
65. Brandt C. W., *New Zealand J. Sci. Technol.*, **34B**, 46 (1952).
66. Braun B. H., Herz W., Rabindran K., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4423 (1956).
67. Briggs L. H., Cain B. F., Davis B. R., Wilmshurst J. K., *Tetrahedron Letters*, 1959, № 8, 13.
68. Brown D. D., Ingold C. K., *J. Chem. Soc.*, 1953, 2680.
69. Bruderer H., Arigoni D., Jeger O., *Helv. Chim. Acta*, **39**, 858 (1956).
70. Büchi G., Rosenthal D., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3860 (1956).
71. Bürer T., Kohler M., Günthard H. H., *Helv. Chim. Acta*, **41**, 2216 (1958).
72. Callow R. K., Massy-Beresford R. N., *J. Chem. Soc.*, 1957, 4482.
73. Castells J., Jones E. R. H., Meakins G. D., Williams R. W. J., *J. Chem. Soc.*, 1959, 1159.
74. Chopra N. M., Cocker W., Edward J. T., McMurray T. B. H., Stuart E. R., *J. Chem. Soc.*, 1956, 1828.
75. Clark V. M., Johnson A. W., Sutherland I. O., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, 1958, 2383.
76. Cocker J. D., Halsall T. G., *J. Chem. Soc.*, 1956, 4262; 1957, 4401.
77. Cocker W., Dodds N. J. H., McMurray T. B. H., *Tetrahedron*, **3**, 160 (1958).
78. Conroy H., Cohen E., *J. Org. Chem.*, **23**, 616 (1958).
79. Cookson R. C., *J. Chem. Soc.*, 1954, 282.
80. Cookson R. C., Dandegaonker S. H., *J. Chem. Soc.*, 1955, 352.
81. Cookson R. C., Dandegaonker S. H., *J. Chem. Soc.*, 1955, 1651.
82. Corey E. J., Sneen R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2505 (1955).
83. Cornforth J. W., Robinson R., *J. Chem. Soc.*, 1949, 1855.
84. Cotton A., *Ann. chim. et phys.*, **8**, 347 (1896).
85. Cotton A., Descamps R., *C. R. Acad. Sci.*, **182**, 22 (1926).
86. Courtney J. L., Gascoigne R. M., Szumer A. Z., *Chem. and Ind.*, 1956, 1479.
87. Cox J. S. G., King F. E., King T. J., *Proc. Chem. Soc.*, 1957, 290.
88. Cross B. E., Grove J. F., McCloskey P., Mulholland T. P. C., Klyne W., *Chem. and Ind.*, 1959, 1345.
89. Dawson M. C., Halsall T. G., Jones E. R. H., Meakins G. D., Phillips P. C., *J. Chem. Soc.*, 1956, 3172.
90. Djerassi C., 15th National Organic Chemistry Symposium of the American Chemical Society, 1957, Abstracts of Papers, p. 12.
91. Джерасси К., Дисперсия оптического вращения, ИЛ, 1962.

92. Djerassi C., Burstein S., J. Am. Chem. Soc., **80**, 2593 (1958).
93. Djerassi C., Cais M., Mitscher L. A., J. Am. Chem. Soc., **80**, 247 (1958).
94. Djerassi C., Donovan F. W., Burstein S., Mauli R., J. Am. Chem. Soc., **80**, 1972 (1958).
95. Djerassi C., Ehrenstein M., Ann., **612**, 93 (1958).
96. Djerassi C., Klyne W., Proc. Chem. Soc., **1957**, 55.
97. Djerassi C., Mauli R., Zalkow L. H., J. Am. Chem. Soc., **81**, 3424 (1959).
98. Djerassi C., Mills J. S., Villotti R., J. Am. Chem. Soc., **80**, 1005 (1958).
99. Djerassi C., Smith C. R., Lippman A. E., Figdor S. K., Herran J., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4801, 6633 (1955).
100. Dobriner K., Katzenellenbogen E. R., Jones R. N., The Infrared Absorption Spectra of Steroids—An Atlas, Interscience Publishers, Inc., New York, 1953.
101. Dunstan W. J., Fazakerley H., Halsall T. G., Jones E. R. H., Croat. Chim. Acta, **29**, 173 (1957).
102. Eichhorn G. L., Cairns J. F., Nature, **181**, 994 (1958).
103. Eisenbraun E. J., Osiecki J., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., **80**, 1261 (1958).
104. Ellison L., Kenyon J., J. Chem. Soc., **1954**, 779.
105. Fieser L. F., Fieser M., Steroids, Reinhold Publishing Corp., New York, 1959, p. 209—216.
106. Fishman J., Chem. and Ind., **1953**, 1556.
107. Fitts D. D., Kirkwood J. G., J. Am. Chem. Soc., **78**, 2650 (1956).
108. Fitts D. D., Kirkwood J. G., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **42**, 33 (1956).
109. Fordyce W. B., Green J., Parker A. C., Biochem. J., **68**, 33 (1958).
110. French H. S., Gens C. M., J. Am. Chem. Soc., **59**, 2600 (1937).
111. French H. S., Naps M., J. Am. Chem. Soc., **58**, 2303 (1936).
112. Gates J. W., Chem. and Ind., **1958**, 190.
113. Gautschi F., Bloch K., J. Am. Chem. Soc., **79**, 684 (1957).
114. Gerrard W., Kenyon J., J. Chem. Soc., **1928**, 2564.
115. Gillham E. J., J. Sci. Instr., **34**, 435 (1957).
116. Grant P. K., Hodges R., Tetrahedron Letters, **1959**, № 10, 21.
117. Gray C. H., Nicholson D. C., Klyne W., Jones P. M., Nature, **184**, 41 (1959).
118. Grosjean M., Lacam A., Legrand M., Bull. soc. chim. France, в печати, 1959.
119. Hagenbach A., Z. physik. Chem., **89**, 570 (1915).
120. Hargreaves M. K., J. Chem. Soc., **1953**, 2953.
121. Hargreaves M. K., J. Chem. Soc., **1954**, 1233.
122. Hargreaves M. K., J. Chem. Soc., **1954**, 1781,

123. Hargreaves M. K., J. Chem. Soc., **1957**, 1071.
124. Hargreaves M. K., Richardson P. J., J. Chem. Soc., **1957**, 2260.
125. Hargreaves M. K., Richardson P. J., J. Chem. Soc., **1957**, 3823.
126. Haworth R. D., Johnstone R. A. W., Chem. and Ind., **1956**, 168; J. Chem. Soc., **1957**, 1492.
127. Heller W., in Weissberger A., Ed., Physical Methods of Organic Chemistry, Vol. I of Technique of Organic Chemistry, 2nd ed., Interscience Publishers, Inc., New York, 1949, Pt. II, Chap. XXIII.
128. Heller W., J. Phys. Chem., **62**, 1569 (1958).
129. Herout V., Romaňuk M., Sorm F., Collection Czechoslov. Chem. Commun., **21**, 1359 (1956).
130. Herout V., Sýkora V., Tetrahedron, **4**, 246 (1958).
131. Hirst E. L., Wood C. E. et al., J. Chem. Soc., **1932**, 2108; **1933**, 1564; **1934**, 1151, 1825; **1935**, 295, 1658; **1936**, 1403; **1937**, 848.
132. Holloway J., Kenyon J., Phillips H., J. Chem. Soc., **1928**, 3000.
133. Hudson H., Wolfrom M. L., Lowry T. M., J. Chem. Soc., **1933**, 1179.
134. Izumiya N., Wade R., Winitz M., Otey M. C., Birnbaum S. M., Koegel R. J., Greenstein J. P., J. Am. Chem. Soc., **79**, 652 (1957).
135. Izumiya N., Winitz M., Birnbaum S. M., Greenstein J. P., J. Am. Chem. Soc., **78**, 1602 (1956).
136. James T. W., Levedahl B. H., Biochim. et Biophys. Acta, **17**, 453 (1955).
137. Jones P. M., Klyne W., J. Chem. Soc., в печати, 1960.
138. Kauzmann J., Walter J. E., Eyring H., Chem. Revs., **26**, 339 (1940).
139. Karrer P., Kaase W., Helv. Chim. Acta, **2**, 436 (1919).
140. Karrer P., Meyer J., Helv. Chim. Acta, **20**, 407 (1937).
141. Kenyon J. et al., J. Chem. Soc., **1938**, 312, 2104, 1452; **1939**, 1697; **1942**, 18; **1945**, 273; **1954**, 1366; **1955**, 2051.
142. Kenyon J. et al., J. Chem. Soc., **1938**, 633.
143. Kenyon J. et al., J. Chem. Soc., **1939**, 916.
144. Kenyon J. et al., J. Chem. Soc., **1941**, 263.
145. Kenyon J. et al., J. Chem. Soc., **1949**, 2153.
146. Kenyon J. et al., J. Chem. Soc., **1949**, 2721.
147. Kenyon J. et al., J. Chem. Soc., **1939**, 1156; **1940**, 676; **1951**, 382.
148. King F. E., Jones G., J. Chem. Soc., **1955**, 658.
149. Kirkwood J. G., J. Chem. Phys., **5**, 479 (1937).
150. Klyne W., J. Chem. Soc., **1952**, 2916.
151. Klyne W., J. Chem. Soc., **1953**, 3072.
152. Klyne W., Chem. and Ind., **1953**, 1032.

153. Klyne W., *Experientia*, **12**, 119 (1956).
154. Klyne W., in Braude E. A., Nachod F. C., Eds., *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, Inc., New York, 1955
155. Klyne W., Djerassi C., *Angew. Chem.*, **69**, 683 (1957).
156. Klyne W., Ourisson G., в печати.
157. Klyne W., Stokes W. M., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1979.
158. Kovacs O., Herout V., Horak M., Sorm F., *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **21**, 225 (1956).
159. Kuhn W., *Ber.*, **62**, 1727 (1929).
160. Kuhn W., *Trans. Faraday Soc.*, **26**, 293 (1930).
161. Kuhn W., *Z. Elektrochem.*, **56**, 506 (1952).
162. Kuhn W., Biller H., *Z. physik. Chem.*, **B29**, 1 (1935).
163. Kuhn W., Biller H., *Z. physik. Chem.*, **B29**, 256 (1935).
164. Kuhn W., Braun E., *Z. physik. Chem.*, **B8**, 281 (1930).
165. Kuhn W., Freudenberg K., Wolf I., *Ber.*, **63**, 2367 (1930).
166. Kuhn W., Gore H. K., *Z. physik. Chem.*, **B12**, 389 (1931).
167. Kuhn W., Lehmann H. L., *Z. physik. Chem.* **B18**, 32 (1932).
168. Lawrie W., Hamilton W., Spring F. S., Watson H. S., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 3272.
169. Levedahl B. H., James T. W., *Biochim. et Biophys. Acta*, **21**, 298 (1956); **23**, 442 (1957).
170. Levene P. A., Marker R. E., *J. Chem. Phys.*, **1**, 662 (1933).
171. Levene P. A., Rothen A., *J. Chem. Phys.*, **4**, 48 (1936).
172. Levene P. A., Rothen A., *J. Chem. Phys.*, **4**, 442 (1936).
173. Levene P. A., Rothen A., *J. Org. Chem.*, **1**, 76 (1936).
174. Levene P. A., Rothen A., in Gilman H., *Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1938, Vol. II, Chap. 21.
175. Levy G. B., Cook E. S., *Biochem. J.*, **57**, 50 (1954).
176. Levy G. B., Schwed P., Fergus D., *Rev. Sci. Instr.*, **21**, 693 (1950).
177. Loke K. H., Marrian G. F., Johnson W. S., Meyer W. L., Cameron D. D., *Biochim. et Biophys. Acta*, **28**, 214 (1958).
178. Lowry T. M., *Optical Rotatory Power*, Longmans, Green and Co., New York, 1935.
179. Lowry T. M., Baldwin W. C. G., *J. Chem. Soc.*, **1935**, 704.
180. Lowry T. M., Baldwin W. C. G., *J. Chem. Soc.*, **1937**, 233.
181. Lowry T. M., Coode-Adams W. R. C., *Phil. Trans.*, **A226**, 391 (1927).
182. Lowry T. M., Gore H. K., *Proc. Roy. Soc.*, **A135**, 13 (1932).
183. Lowry T. M., Hudson H., *Phil. Trans.*, **A232**, 117 (1933).
184. Lowry T. M., Lishmund R. E., *J. Chem. Soc.*, **1935**, 709.
185. Lyle G., *Abstr.*, 136th Meeting, Am. Chem. Soc., September 1959, 71P.
186. Mateos J. L., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2756 (1959).

187. Mathieu J. P., *Les Théories Moléculaires du Pouvoir Rotatoire Naturel*, Gautie-Villars, Paris, 1946.
188. Mathieu J. P., *J. Chem. Phys.*, **33**, 78 (1936); *Bull. soc. chim. France*, **3**, 463 (1936).
189. McQuillin F. J., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 528; **1956**, 2670.
190. Mazur Y., Weizmann A., Sondheimer F., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1007 (1958).
191. Mills J. A., Klyne W., in Klyne W., Ed., *Progress in Stereochemistry*, Vol. 1, Butterworths Scientific Publications, London, 1954.
192. Mitchell S., *J. Chem. Soc.*, **1928**, 3258.
193. Mitchell S., Cormack S. B., *J. Chem. Soc.*, **1932**, 415.
194. Mitchell S., Gordon R. R., *J. Chem. Soc.*, **1936**, 853.
195. Mitchell S., Schwarzwald K., *J. Chem. Soc.*, **1939**, 889.
196. Moffitt W., *J. Chem. Phys.*, **25**, 467 (1956).
197. Moffitt W., Moscowitz A., *J. Chem. Phys.*, **30**, 648 (1959).
198. Moffitt W., Moscowitz A., Woodward R. B., Djerassi C., Klyne W., *готовится к печати*.
199. Moffitt W., Yang J. T., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, **42**, 596 (1956).
200. Moscowitz A., Ph. D. Thesis, Harvard University.
201. Mosettig E., Nes W. R., *J. Org. Chem.*, **20**, 884 (1955).
202. Neher R., Desaulles E., Vischer E., Wieland P., Wettstein A., *Helv. Chim. Acta*, **41**, 1667 (1958).
203. Nerdel G., Becker K., Kresze G., *Chem. Ber.*, **89**, 2826 (1956).
204. Nerdel G., Fischer L., *Chem. Ber.*, **87**, 217 (1954).
205. Nerdel G., Gnauck B., Kresze G., *Ann.*, **580**, 35 (1953).
206. Nerdel G., Gnauck B., Kresze G., *Chem. Ber.*, **88**, 1006 (1955).
207. Nerdel G., Henkel E., *Chem. Ber.*, **86**, 1002 (1953).
208. Nerdel G., John U., *Chem. Ber.*, **89**, 1945 (1956).
209. Otey M. C., Greenstein J. P., Winitz M., Birnbaum S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3112 (1955).
210. Partington J. R., *Advanced Treatise on Physical Chemistry*, Vol. 4, Longmans, Green and Co., London, 1953, p. 290—391.
211. Patterson J. W., Brode W. R., *Arch. Biochem.*, **2**, 247 (1943).
212. Pelletier S. W., Locke D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4531 (1957).
213. Pederson R. L., Campbell J. A., Babcock J. C., Epstein S. H., Murray H. C., Weintraub A., Meeks R. C., Meister P. D., Reinecke L. M., Peterson D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1512 (1956).
214. Perold G. W., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 47.
215. Pfeiffer P., Christeleit W., *Z. physiol. Chem.*, **245**, 197 (1937).
216. Pfeiffer P., Christeleit W., *Z. physiol. Chem.*, **247**, 262 (1937).
217. Poisson J., Neuss N., Goutarel R., Janot M. M., *Bull. soc. chim. France*, **1958**, 1195.

218. Prelog V., Führer J., Hagenbach R., Schneider R., *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1799 (1948).
219. Prelog V. et al., *Helv. Chim. Acta*, **41**, 2362, 2379, 2396 (1958); **42**, 1239 (1959).
220. Pruckner F., Oestreicher A., Fischer H., *Ann.*, **546**, 41 (1940).
221. Ramirez F., Stafiej S., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 644 (1956).
222. Rapala R. T., Farkas E., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1008 (1958).
223. Romo A., Perez J., Romo J., *Bol. inst. quim. Mex., univ. nat. auton. Mé.*, **9**, 59 (1957).
224. Rossman M. G., Lipscomb W. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2592 (1958).
225. Rudolph H. C., *J. Opt. Soc. Am.*, **45**, 50 (1955).
226. Rudolph H. C., *Proc. Instr. Soc. Am.*, Paper 56-3-1, September 1956.
227. Savitsky A., Slavin W., Salinger R. E., Pittsburgh Conference on Analytical and Applied Spectroscopy, March 3, 1959.
228. Schröter H., Tamm C., Reichstein T., *Helv. Chim. Acta*, **41**, 720 (1958).
229. Seoane E., *J. Chem. Soc.*, 1956, 4158.
230. Singh B. K. et al., *J. Indian Chem. Soc.*, **34**, 787 (1957).
231. Spring F. S., Beaton J. M., Stevenson R., Stewart J. L., *Chem. and Ind.*, 1956, 1054.
232. Ställberg-Stenhagen S., *Arkiv Kemi*, **3**, 517 (1952).
233. Stearns E. I., in Mellon M. G., Ed., *Analytical Absorption Spectroscopy*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1950, p. 350—398.
234. Stork G., Khastgir H. N., Solo A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6458 (1958).
235. Stork G., Newman H., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3168 (1959).
236. Sumi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4869 (1958).
237. Takeda K., Kubota T., Shimaoka A., *Tetrahedron*, **7**, 62, (1959).
238. Takeda K., Okanishi T., Hamamoto K., Shimaoka A., Maezono N., *J. Pharm. Soc. Japan*, **77**, 175 (1957).
239. *Trans. Faraday Soc.*, **10**, 44 (1914).
240. *Trans. Faraday Soc.*, **26**, 265 (1930).
241. Чугаев Л., Огородников А., *ЖФХ*, **85**, 481 (1913).
242. Van Tamelen E. E., Hester J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 507 (1959).
243. Tsuda K., Tanabe K., Iwai I., Funakoshi K., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5721 (1957).
244. Wall M. E., Serota S., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6481 (1957).
245. Waser E., *Helv. Chim. Acta*, **6**, 206 (1923).
246. Wiesner K., Edwards J. A., *Experientia*, **11**, 255 (1955).
247. Woldbye F., *Acta Chem. Scand.*, в печати, 1959.

248. Wood C. E., Nicholas S. D., *J. Chem. Soc.*, 1928, 1671, 1696, 1712.
249. Woodward R. B., Kovach E. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1009 (1950).
250. Wright A. A., Klyne W., *J. Endocrinol.*, **18**, 32 (1959).
251. Yang J. T., Doty P., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 761 (1957).
252. Zalkow L. H., Markley F. X., Djerassi C., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2914 (1959).
253. Clark-Lewis J. W., *Proc. Chem. Soc.*, 1959, 388.
254. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1506 (10).
255. *Helv. Chim. Acta*, **41**, 250 (1958).

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Азидосоединения, кривые дисперсии вращения 277, 282, 284
- Акридоны, получение с ПФК 53, 63
- Активные центры папанна, трипси-на, химоотрипсина 164
- Алепестовая кислота, синтез 31
- Алифатические дикарбоновые кислоты, кислые эфиры, электролиз 10, 13
- Алифатические кислоты, электролиз 12 и сл.
- Алкалоиды, кривые дисперсии вращения 346
- Алкилгалогениды, взаимодействие с реактивами Виттига 98
- $\alpha$ -Алкилзамещенные кислоты, электролиз 12, 15, 23
- Алкилидентриалкилфосфораны, реакция с карбонильными соединениями 96
- Алкилидентриарилфосфораны 97
- Алкилтрифенилфосфонилгалогениды, получение 108
- Аллиловый спирт, гидроксильрование 151
- Альдегидсахара, кривые дисперсии вращения 283
- Альдегиды, кривые дисперсии вращения 275, 283
- получение по реакции Виттига 167
- с разветвленной цепью, кривые дисперсии вращения 287
- Амиды, получение ацилированным амидов с ПФК 89
- Аминогруппы, влияние на лизин 181
- влияние на трипсин 193
- Аминокислоты, ароматические, медные комплексы 336
- кривые дисперсии вращения 277, 280
- попытки использования при расщеплении белков 215
- с реакционноспособными боковыми цепями 214
- $\alpha$ -Аминокислоты, кривые дисперсии вращения 279, 288
- этерификация с ПФК 81
- Аминооксиды, кривые дисперсии вращения 277
- $\beta$ -Аминоспирты, выделение и определение 248
- S-( $\beta$ -Аминоэтил)цистенновые остатки 181
- Амины, кривые дисперсии вращения 277, 279, 286
- Амплитуда, в дисперсии вращения 271, 302, 316
- Анациклин, синтез по реакции Виттига 107
- Антиподы, кривые дисперсии вращения 292
- Антрахиноны, получение с ПФК 61, 82
- Антрацены, получение с ПФК 62
- $\gamma$ -Арилзамещенные кислоты, циклизация с ПФК 85
- $\gamma$ -Арилмасляные кислоты, циклизация с ПФК 60
- Арилметилентрифенилфосфораны 97
- $\beta$ -Арилпропионовые кислоты, циклизация с ПФК 55
- Аспарагиновая кислота, из эластана 226
- Аценафтенон, получение с ПФК 55
- $\gamma$ -Ацетоксикетоны, кривые дисперсии вращения 322
- $\beta$ -Ацетоксимасляная кислота, электролиз 17
- $\gamma$ -I-Ацетонафтилмасляная кислота, циклизация с ПФК 69
- Ацилирование внутримолекулярное, с ПФК 52 и сл.
- межмолекулярное, получение 4-метилбензофенона 86
- с ПФК 70 и сл., 86
- Ацильные группы, миграция 216 и сл., 247 и сл.
- Бария хлорат 126
- Бацитрацин А, пептидные связи 169
- Бегеноловая кислота, синтез 31
- Бекмана перегруппировка 54, 75—77
- альдоксимов 75
- антрахинондиоксида 78
- без выделения оксима 51
- получение бензанилида 86
- Белки, гидразализ 236
- действие пепсина 208
- дисперсия вращения 263
- молекулярные веса 164
- мостиговые связи 175
- нативные, гидролиз 178
- разъединение полипептидных цепей 170—177
- расщепление изотнацанатами 246
- надмуравьиной кислотой 170, 171
- надуксусной кислотой 171
- селективное 163—248
- Бензанилид, получение с ПФК 51, 87
- Бензиловые эфиры жирных кислот кислые, электролиз 34
- синтез 23
- Бензимидазолы, получение с ПФК 58
- бис-Бензимидазолы, получение с ПФК 58
- Бенвоксазолы 80
- Бензоксазолы, получение с ПФК 58
- Бензосубероны, получение с ПФК 66, 82
- Бензотиазолы, получение с ПФК 58
- Бензофенон 51
- Бензофлавин, получение с ПФК 50
- 10, 11-Бензофлуорантрен, получение с ПФК 60
- Бензофлуореноны, получение с ПФК 56
- Бензофураны, получение с ПФК 57
- Бицикло-[3, 2, 1]-оны-6, кривые дисперсии вращения 345
- Бромная вода при расщеплении белков 171, 224 и сл.
- N-Бутиланилин, превращение в 2, 3-диметиллиндол 57
- Буфадиенолид, кривая дисперсии вращения 294
- Вагнера — Меервейна перегруппировка 59
- Вазопрессин 164, 177, 182
- Вакценовая кислота, синтез 30
- Вирус табачной мозаики 167, 177, 231
- Витамин А, синтез 100
- Витамин D 94
- Виттига реактивы 96
- бифункциональные 100
- получение 108
- реакция с алкилгалогенидами 98
- — водой 97
- — галогеноводородными кислотами 98
- — карбонильными соединениями 108
- — кислородом 97
- — серой 97
- — сложными эфирами 99
- — спиртами 97
- Виттига реакция 94 и сл.
- аномальная 101
- механизм 95
- стереохимия 102
- Вода, взаимодействие с реактивами Виттига 87
- Вольфрама окис 145
- Восстановление дисульфидных связей 172
- полное инсулина 172
- Вудворда метод, гидроксильрование 129
- гексагидродиметилфенантрена 151
- длиннопочечных олефинов 152
- цис-гидроксильрование 130
- окисление оленовой кислоты 152
- Симонины комплекс 129
- $\alpha$ -Галогенкетоны (см. также Кетоны), кривые дисперсии вращения 317
- Галогенокислоты (см. также Кислоты), взаимодействие с реактивами Виттига 98
- $\alpha$ -Галогенокислоты, электролиз 14
- Галогенопроизводные, кривые дисперсии вращения 275, 282
- $\alpha$ -Галокетонное правило 347
- Гейгерин, стереохимия 347
- n-Гексакозан, синтез 37
- Геланамин, кривая дисперсии вращения 347



- Гемикетали, образование и дисперсия вращения 348  
 Гемоглобин 176, 197  
 гидролиз 197, 218  
 лошади 176  
 Гетероциклические соединения, кривые дисперсии вращения 278  
 Гиббереллиновая кислота, кривая дисперсии вращения 345, 346  
 Гидразиолиз белков 236  
 Гидроксиламин, из нитросоединений и ПФК 51  
 Гидроксирование 114 и сл.  
 Гидроксирование надкислотами 154  
 ароматических углеводов 149  
 олеиновой кислоты 155  
 пентена-2 156  
 циклогексена 154  
 циклогептена 149  
 Гипертенсия 164, 196  
 Глиадин, обработка серной кислотой 220  
 цис-Гликоли, получение окислением четырехокисью осмия 132  
 Глутаровый диальдегид 146  
 Глюкагон 182, 202, 205  
 (—)-Глюкозаминная кислота, медный комплекс 337  
 Глютен, обработка серной кислотой 220  
 Гомохроманоны 69  
 Грамицидин S 164, 168  
 Гуанидина производные, возможности использования для диссоциации нативных белков 177  
 Гумулан, синтез 35  
 Гумулен, строение 35  
 Дегидратирование спиртов при действии ПФК 82  
 Дезамидирование 193  
 Декалоны и правило октанта 369  
 «Деспептидоактиномицин» 53  
 4, 9-Диазапирен, получение с ПФК 64  
 Днантранлид 78  
 Диарилметилентрифенилфосфораны 95  
 2, 5-Диарилфураны, синтез из 1,4-дикетонов с ПФК 56  
 Дибензилкарбинолы, абсолютная конфигурация 334  
 Дибензофураны, получение с ПФК 57  
 1, 2, 5, 6-Дибензоциклооктадиен-1, 5-он-3, получение с ПФК 85  
 Дигидробутироспермон, влияние 4, 4-диметильных заместителей 354  
 3, 4-Дигидроизохинолины, получение с ПФК 63  
 Диеноны, кривые дисперсии вращения 330  
 Диизопронилфторфосфат 203  
 Дикарбоновые кислоты алифатические, электролиз 10, 13  
 Дилизин 182, 183  
 Димезитилалкены 70  
 Динитрофенилирование 220 и сл.  
 Дипнон, получение из ацетофенона с ПФК 81  
 Дисперсионный метод, применение 331  
 Дисперсия оптического вращения 261—264  
 приборы 264  
 Дисульфидная связь в пептидах, окисление 170  
 восстановление 172  
 Дитиокарбаматы, кривые дисперсии вращения 298  
 Дифенилметилентрифенилфосфоран, реакция с дифенилкетеном 95  
 — — карбонильными соединениями 95  
 — — фенилизоцианатом 95  
 1, 1-Дифенилэтилен, получение из бензофенона 108  
 3, 5-Дихлортирозин 170  
 Дициклогексилдиэтилаи, получение по реакции Виттига 110  
 Дизифры кислот, получение синтезом Кольбе 19  
 Длина волны «первого экстремума» 298  
 Друде уравнение 267, 273, 274, 295  
 Жирные кислоты насыщенные, синтез 21  
 Изатии и производные, получение с ПФК 58, 59  
 Изофотосаитоновой кислоты лактон, стереохимия 347  
 Инданоны, получение с ПФК 55  
 Инден 82  
 производные, получение с ПФК 62

- Индольный синтез с ПФК 57, 86  
 Инсулин 164, 166, 176  
 обработка серной кислотой 218  
 окисленный 177, 182, 203  
 — — действие трипсина 182  
 точно установленного состава 166  
 Ионофорез, для выделения пептидов 177  
 Ирезин, стереохимия 345  
 α-Казенн 175  
 β-Казенн 175  
 Калия манганат 120  
 перманганат, в водном растворе 116  
 в водных органических растворителях 119  
 гидроксирование 148  
 — олефинов 117, 118  
 — в нейтральных и кислых растворителях 119  
 как гидроксидирующий агент 114—120  
 окисление бицикло-[2, 2, 1]-гептена-2 120, 149  
 — оленовой кислоты 117, 118, 148  
 — циклогексена 149  
 хлорат 126  
 Кальциферол, частичный синтез по реакции Виттига 105  
 Камфора, кривые дисперсии вращения 269, 287  
 Карбоксильные группы в белках, влияние на гидролиз трипсином 197  
 Карбоксипептидаза 230—233  
 Карбометоксиметилентрифенилфосфоран, получение 111  
 Карбонильные группы, взаимодействие с реактивами Виттига 107, 108  
 определение положения методом дисперсии вращения 332  
 Карбонильные соединения (см. также Альдегиды, Кетоны), кривые дисперсии вращения 287  
 Карбоновые кислоты стероидные (см. также Стероиды), кривые дисперсии вращения 293  
 Карбостирилы, получение с ПФК 64  
 Карденолид, кривые дисперсии вращения 294  
 Каротиноиды, синтез по реакции Виттига 106  
 Катехины, абсолютная конфигурация 334  
 Кафестол, стереохимия 344  
 Кератин 168  
 Кетоны, кривые дисперсии вращения 321  
 Кетоны, алициклические, кривые дисперсии вращения 288  
 α-галогенозамещенные 317, 318  
 моноциклические 306  
 насыщенные 275, 283, 287, 338, 351  
 таблицы 296—297, 299—304, 306—316  
 бициклические, аналоги стероидов 338  
 кривые дисперсии вращения 298, 306  
 конформационные факторы 351  
 α, β-ненасыщенные 322  
 полициклические, сравнение с бициклическими аналогами 362  
 кривые дисперсии вращения 298, 306  
 пространственно затрудненные, гидролиз с ПФК 81  
 реакция Шмидта с ПФК 80  
 циклические, получение с ПФК 45, 50—57, 59, 69  
 Кинетические исследования методом дисперсии вращения 351  
 Кислород, взаимодействие с реактивами Виттига 97  
 Кислоты (см. также Аминокислоты, Галогенозамещенные кислоты) кривые дисперсии вращения амина 277, 288  
 окси 277, 288  
 тио 277  
 фенилзамещенных 284, 286  
 синтез  
 ante-изо 25  
 iso 25  
 жирных 22  
 α-окси 25  
 правовращающих 25  
 циклизация  
 γ-арилмасляных 60  
 β-арилпропионовых 55 и сл.  
 электролиз  
 алифатических 12  
 алифатических двухосновных 10, 12

- $\alpha$ -алкил 12, 15, 23  
 $\alpha$ -алкокси 14  
 ароматических 18  
 $\omega$ -галоген 14  
 $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных 17, 18  
 $\beta$ ,  $\gamma$ -ненасыщенных 17, 18  
 $\alpha$ -окси 14  
 $\alpha$ -циан 14  
 Кобальт, этилендиаминовые комплексы, кривые дисперсии вращения 278  
 Коллаген 168  
 Колбы синтеза 9—39  
   методика работы 37  
   механизм 11  
   области применения 12  
   перекрестная конденсация 23  
   приборы 11  
   применение 18  
   растворитель 10, 35  
   симметричные продукты 9  
   сохранение геометрической конфигурации 18, 29  
   — оптической активности 17, 23, 24  
   электрическая цепь 36  
   электроды 36  
   ячейки 11, 31  
 Конфигурация, абсолютная 17  
   определение методом дисперсии вращения 333, 347  
   относительная, определение 332  
 Конформация и дисперсия вращения 298, 303, 351, 357  
 Концевые группы замаскированные 167  
 Кортикотропин 182, 191, 205, 208, 232, 244  
 Коттона эффект 366, 369—374  
   кривые 267, 295, 298, 336  
   со сложным эффектом 272  
   октилнитрит 272  
 Коэффициент экстинкции и дисперсия вращения 262  
 Кривые дисперсии вращения, алгебраическая обработка 358  
   влияние растворителей 323  
   классификация 267—269  
    $\beta$ -эффект 317  
 Ксантен, получение с ПФК 61  
 Ксантогенаты, кривые дисперсии вращения 277, 285, 287  
 Кумарины, синтез по Пехману, с ПФК 62  
 $\alpha$ -Лактальбумин 181  
 Лактоны стероидные, кривые дисперсии вращения 294  
 $\gamma$ -Лактоны, дегидратирование с ПФК 56  
   превращение в циклопентаноны 54  
 Лантионин 174  
 Лейцинаминопептидаза 170, 233  
   влияние пролина на активность 234  
   длинноцепочечные субстраты 235  
   специфичность 233  
 Легочная протеиназа I 213  
 Лигнаны, кривые дисперсии вращения 279  
 Лизин, влияние маскировки  $\alpha$ -аминогрупп 183  
 Лизоцим 170, 197  
 Линдлара катализатор 31, 32  
 (+)- $\alpha$ -Липоевая (тиоктовая) кислота, конфигурация 34  
 Лоссеня перегруппировка 54  
   без выделения гидроксамовой кислоты 51  
   получение  $\beta$ -нафтиламина 87  
 Лофенол, дисперсия вращения 342  
 Максимум на кривых дисперсии вращения 248  
 Масликадиеновая кислота, эффект 4,4-диметильной группы в ней 354  
 Медные производные, кривые дисперсии вращения 277, 281  
 Мезитилден, ацилирование в присутствии ПФК 70  
 Меркаптандисульфид, обменная реакция 172  
 Меркаптогруппу блокирующий агент 172  
 Меркурипапаин 235  
 4-Метилбензофенон, получение с ПФК 86  
 Метилбиксин, получение 111  
 Метилгексагидриндаиноны, кривые дисперсии вращения 300  
 Метилдекалоны, кривые дисперсии вращения 299—300  
 3-Метилэнхолестан, получение 110  
 Метилоткалоны, кривые дисперсии вращения 300  
 Метилолеат, гидроксילирование по реакции Прево 153

- 9-Метилтетрагидрокарбазол, получение с ПФК 59  
 Метилтрифенилфосфонийбромид, получение 109  
 Метионин 170  
 Миколипенная кислота, синтез 24  
 Миласа реактив, окисление ароматических соединений 129  
 Минимум на кривых дисперсии вращения 271  
 Миристиновая кислота, электролиз 22, 37  
 Множественные волны 324  
 Молекулярное вращение 273  
 Молибдена окись (см. также Окиси) 145  
 Моноадфталевая кислота 140  
 Моноксистероиды, кривые дисперсии вращения 279  
 Мочевинные растворы, определение молекулярного веса 177  
 ( $\pm$ )-Мускон, синтез 33  
 Надбензойная кислота 137, 139  
 Надкамфорная кислота 140  
 Надкислоты, применяемые при гидроксильровании и эпоксидировании 137, 139, 140, 154, 155  
 Надмуравьиная кислота 137, 170, 171  
 Надслизевая кислота 140  
 Надукусная кислота 137, 140, 171  
 Надфталевая кислота 137  
 Нафталина производные, получение с ПФК 61  
 $\beta$ -Нафтиламин, получение с ПФК 87  
 1,2-Нафтосуберон, получение с ПФК 65  
 Неохимотрипсиногены 199  
 Нервоновая (селахоланая) кислота, синтез 29, 39  
 Нитрилы, превращение в амиды 80, 87  
   циклизация с ПФК 54  
 Нитриты, кривые дисперсии вращения 277  
 Нитрозиты, кривые дисперсии вращения 277  
 5-Нитроиндолкарбоновой-2 кислоты этиловый эфир, получение с ПФК 86  
 Нитросоединения, кривые дисперсии вращения 277

- Номенклатура, сокращения для аминокислотных остатков 167  
   N- и C-концевых остатков 167  
   кривых дисперсии вращения 269  
   пептидных цепей 167  
 Норгарман, получение с ПФК 46, 63  
 19-Нор- $\Delta^4$ -3-кетостероиды, конфигурация 333  
 Овальбумин 168  
   гидролиз 218  
 Окисление дисульфидных связей 170 и сл.  
 Окиси (см. также Осмия четырехокись) как катализаторы присоединения перекиси водорода по двойным связям 145  
   арсафлуорена, получение с ПФК 59  
   вольфрама 145  
   молибдена 145  
   надванадиевая кислота 145  
   селена 145  
 Оксадиазолы, получение с ПФК 59  
 $\alpha$ -Оксикетоны (см. также Кетоны), кривые дисперсии вращения 318—322  
 $\alpha$ -Оксикислоты, кривые дисперсии вращения 298  
   медные комплексы 337  
   синтез 25 и сл.  
   электролиз 13  
 Оксимов хлоргидраты, перегруппировка с ПФК 50  
 Окситоцин 164, 167  
 4-Оксихинолины, получение с ПФК 62, 63  
 Октанта правило 368 и сл.  
 Октантная проекция 366, 367  
 Олеиновая кислота, гидроксильрование 148, 155  
   синтез 33  
   электролиз 18  
 Олефины, гидроксильрование 114 и сл.  
   надкислотами 137 и сл.  
   перекисью водорода 144 и сл.  
   по реакции Вудворда 130  
   по реакции Прево 235 и сл.  
   получение по реакции Виттнга 104 и сл.

- получение с ПФК 82  
 четырехокись осмия 121 и сл.  
 α- и β-Оноцерацины, синтез 20  
 Осмия четырехокись  
 и хлораты, окисление 126, 127, 150  
 реакция с ароматическими соединениями 124—126, 149—151  
 реакция с алифатическими и алициклическими олефинами 121—124, 149—151
- Папаин 164, 168  
 активный центр 164
- Пентациклические тритерпены, влияние 4, 4-диметильных групп на дисперсию вращения 352
- Пентациклоквален, синтез 20
- Пепсин 175, 207  
 гомогенность 207  
 действие на различные белки 207
- Пепсиноген, амнинокислотный состав 207
- Пептиды  
 дисульфидные связи 168  
 кривые дисперсии вращения 277  
 меланофоростимулирующие гормоны (МСГ) 205  
 содержащие остатки аспарагиновой кислоты, перегруппировка 227  
 — — глутаминовой кислоты 203  
 синтез  
 вазопрессина 164  
 гипертензина 164  
 грамицидина S 164  
 оксипрессина 164  
 окситоцина 164  
 фракционирование на ионообменной колонке 198
- Пептидные цепи, инсулина 164  
 методы разделения 177  
 открытые 167  
 разветвленные 167  
 химоотрипсина 165  
 циклические 167
- Пергидробиксин, синтез 19  
 Пергидрокроцетин, синтез 19  
 Пергидрофенаитреин производные и дисперсия вращения 340
- Перегруппировка кислот 59  
 пептидов 227
- при циклизации арилмасляных хлоргидратов оксимов, с ПФК 50
- Перекись водорода 144
- Перинафтеноны, получение с ПФК 56
- Петроселеновая кислота, синтез 31
- Пехмана синтезы, с ПФК 62
- Пик на кривых дисперсии вращения 272
- Пиридоны, получение с ПФК 63
- Плакальбумин 211
- Поверхностно-активные вещества как агенты, вызывающие диссоциацию коагломератов нативных белков 177
- Поли-*l*-глутамин синтетический 169
- Полиены, синтез по реакции Виттига 106
- Полилизин 181—183
- Полимеры, дисперсия вращения 264
- Полимиксин В 170
- V<sub>1</sub> 167
- Полифосфорная кислота (ПФК) 45—88  
 как реагент, экспериментальные условия 81—88  
 образование 47  
 применение для ацилирования 70—75  
 — — дегидратации 81  
 — — перегруппировок 75—79  
 — — циклизации 54—69  
 — — этерификации 80—81  
 строение 47—49
- Поляризатор осцилляционный 264
- Поляриметр регистрирующий 266
- Померайда — Фрича реакция с ПФК 63
- Правило, определяющее характер дисперсии вращения α-галогенокетонов 317
- Прево реакция 130, 135, 153
- Приборы для определения дисперсии вращения 262 и сл.  
 для электролитического синтеза 35, 36
- Применение дисперсии вращения для анализа 349
- Принцип симметричных углов 266
- Пролактин 244
- Пролин, влияние на активность лейцинаминопептидазы 235  
 влияние на активность химоотрипсина 207

- остатки, влияние на трипсины 197
- Протамины 197
- Протеаза плесени 211
- Противоточное распределение, для разделения пептидных цепей 177
- Птеридины, получение с ПФК 59
- Разделение компонентов белковых цепей 170—177
- Растворители, влияние на кривые дисперсии вращения 321, 323
- Органические как агенты разделения пептидных цепей 177
- Расщепление белков, по Гофману 168  
 по Эдману 193, 223  
 селективное бромной водой 224  
 — белков 163 и сл.  
 ступенчатое, химические методы 236
- Реактивы, Виттига 86  
 для селективного расщепления 165, 229, 237, 246  
 присоединение обратимое 106—107
- Ренин 197, 213
- Рибонуклеаза окисленная 182, 187, 204, 208  
 действие химоотрипсина 204
- Рициоловая кислота, конфигурация 26  
 электролиз 18
- Сапогенины, определение абсолютной конфигурации методом дисперсии вращения 334
- Связи дисульфидные, межпочечные, внутрипочечные 168 и сл.
- Сера, взаимодействие с реактивами Виттига 97
- Сесквитерпены, абсолютная конфигурация на основе кривых дисперсии вращения 347
- Сквален, синтез 100
- Спектрополяриметры 264
- Специфичность, в образовании связи 166  
 трипсина 165
- α-Спираль 179
- Спирал, кривая дисперсии вращения 278
- Спирокетальная группа и дисперсия вращения 334
- Спиростаны, кривые дисперсии вращения 294
- Спирты  
 аллиловый, гидроксирование 151  
 β-амино, выделение и определение 248  
 взаимодействие с реактивами Виттига 98  
 дегидратация в олефины с ПФК 81  
 кривые дисперсии вращения 275, 277  
 стероидные (см. также Стеронды), кривые дисперсии вращения 293  
 фенилзамещенные, кривые дисперсии вращения 284, 286
- Стеариновая кислота, синтез 22
- Стеароловая кислота, электролиз 31
- Стевиол, кривая дисперсии вращения 346
- Стереоспецифические синтезы 17
- Стероиды, кривые дисперсии вращения, таблицы 313—316, 319, 321, 327—331, 339—341
- транс-Стильбен, получение 111
- цис-Стильбен, получение 111
- Сублизин 198, 211
- Сульфоксиды, кривые дисперсии вращения 278
- Таририновая кислота, синтез 31
- Тенулин, кривые дисперсии вращения 346
- Терпены, аномальная стереохимия 343  
 кривые дисперсии вращения 306—314, 329—331, 339—341
- Тетрагидриндаиноны 74
- Тетрагидроизохинолина производные, получение с ПФК 64
- Тетрагидросантонины, влияние аксиальной метильной группы 352
- Тетрагидрофлуоренон 75
- α-Тетралон, получение с ПФК 51, 82, 85, 86
- Тетралоны, получение с ПФК 60
- Тетрафосфорная кислота 46
- Тиадиазолы, получение с ПФК 59
- Тиазолиновый цикл 169
- Тиено-[3, 2-*b*]-пиррол, получение с ПФК 59
- Тиондантоины 247

- Тиогликолевая кислота 172  
 Тионафены, получение с ПФК 59  
 Тиоцианатная группа, отщепление 174  
 Тирозин 170  
 Тироцидин А 168  
 Тироцидин В 168  
 o-Толуамид, получение с ПФК 87  
 Трансаннулярное взаимодействие и аномальная дисперсия вращения 358  
 Триазолы, полученные с ПФК 58  
 Триеноны, кривые дисперсии вращения 330  
 Трипсин 165, 179  
 активный центр 165  
 ацилирование 180  
 действие на белки 182  
 ингибирование 178  
 расщепление пептидных связей 178  
 специфичность 165  
 Трипсиноген 198  
 Триптофан 170, 216  
 Триглицериды, кривые дисперсии вращения 309  
 Трифенилфосфин 109  
 взаимодействие с эпоксидами 96  
 Трифенилэтилен, получение из бензофенона 108  
 Тромбин 213  
 Туберкулостеариновая кислота, синтез 23
- Углеводороды, ароматические  
 гидроксильное 149  
 кривые дисперсии вращения 275, 278  
 насыщенные, кривые дисперсии вращения 275  
 ненасыщенные, кривые дисперсии вращения 276  
 получение электролизом го Кольбе 19
- Углеводы, кривые дисперсии вращения 278, 282  
 Уреидоаминокислоты, кривые дисперсии вращения 279
- Фаллоидин 168  
 Фарадея эффект 266  
 Фенантри, получение с ПФК 61  
 Фенантридин, получение с ПФК 63  
 Фенантридоны 11
- получение бекмаиновской перегруппировкой 77  
 получение с ПФК 64  
 4,5-Фенантриленкетон, получение с ПФК 56  
 2-Фенилбензофуран, получение с ПФК 59  
 Фенилизотиоцианат 236  
 $\gamma$ -Фенилмасляная кислота 51  
 1-Фенил-2-пирролидон, получение с ПФК 64  
 Фенолы, ацилирование, с ПФК 73, 75  
 как агенты диссоциации белков 177  
 Ферменты 169 и сл.  
 $\delta$ -Ферроцилвалериановая кислота, циклизация с ПФК 69  
 $\gamma$ -Ферроцилмасляная кислота, циклизация с ПФК 69  
 $\beta$ -Ферроцилпропионовая кислота, циклизация с ПФК 69  
 Фибрин 213  
 Фибриноген 213  
 Фиброин шелка, обработка серной кислотой 219  
 Филлокладен, кривая дисперсии вращения 346  
 Фитол, конфигурация 340  
 Фишера индольный синтез, с ПФК 57, 86  
 Флуоренилидентрифенилфосфоран 97  
 Флуоренон 51  
 Фосфатные мостики, расщепление 175  
 Фосфаты, получение с ПФК 81  
 Фосфора хлорид 46  
 Фосфорная кислота, дегидратация 46  
 реакция с хлоридом фосфора 47  
 Фосфорный ангидрид 45  
 Фрагментация под действием ферментов 171  
 Фриса перегруппировка 72, 73  
 $\alpha$ -Фторкетоны (см. также Кетоны), кривые дисперсии вращения 318  
 Функциональные группы, обнаруженные методом дисперсии вращения 332  
 определение положения методом дисперсии вращения 332
- Хаульмугровая кислота, синтез 20  
 Химотрипсин 164, 198

- активный центр 165  
 влияние пролина на активность 206  
 действие на окисленную рибонуклеазу 204  
 ингибирование 178  
 окисленный 177  
 специфичность 199  
 Химотрипсиноген 168, 196  
 С-концевая аминокислота в нем 199  
 Хлораты, гидроксильное с четырехокисью осмия 126  
 серебра, натрия 126  
 4-Хлоркетоновая кислота, гидроксильное с четырехокисью осмия 150  
 Хлормезитилены 70  
 2-Хлор-5-метилциклогексанон, кривая дисперсии вращения 357  
 3-Хлортирозин 170  
 Хризена производные, получение с ПФК 61, 62  
 5 $\alpha$ -Холестан-3-он, кривая дисперсии вращения 272  
 5 $\alpha$ -Холестан-3 $\beta$ -ол, кривая дисперсии вращения 271  
 Холестерин, эпоксидирование 147  
 Холест-4-ен-3-он, кривая дисперсии вращения 272  
 Хроманоны 62  
 Хроматография, для разделения коротких полипептидных цепей 177  
 на бумаге 177  
 на колонке 177  
 Хроминданон, получение с ПФК 56  
 Хромоны 62  
 Хромофор, асимметрия 366
- $\alpha$ -Цианокислоты, электролиз 14  
 Циклизация с ПФК, арилзамещенных кислот 85  
 в пятичленные циклы 55  
 в шестичленные циклы 59  
 в семичленные циклы 65  
 транс-Циклогександиол, получение 154  
 цис-Циклогександиол, получение 148
- Циклогексанон, геометрия 366  
 кривые дисперсии вращения 306, 365—366  
 октаэдрическая проекция 367  
 Циклогексен, гидроксильное 148, 154  
 Циклопентен, гидроксильное 149  
 Циклопентадиенилидентрифенилфосфоран 97  
 Циклопентаионы, кривые дисперсии вращения 303  
 Циклотол, синтез по реакции Виттига 106  
 Цистеиновая кислота, выход при окислении цистеина и цистина 171  
 Цитохром 197  
 Цитрастидиенол, строение 343
- Шиффовы основания, кривые дисперсии вращения 277  
 Шмидта реакция кетонов 80
- Эдестин, гидролиз 218  
 (+)-Эйкозанол-2, синтез 27  
 Эйкозен-11-овая кислота 29  
 Экстремумы, длины волн 305  
 Энантетол, синтез по реакции Виттига 106, 107  
 Энантиомеры, кривые дисперсии вращения 292  
 Энтерокиназа 179  
 Эпоксидирование: 137, 141, 142  
 механизм и стереохимия 138  
 Эremoфилон, установление абсолютной конфигурации методом дисперсии вращения 342  
 Эруковая кислота, электролиз 18, 29  
 синтез 29  
 Эстрадиол-17 $\beta$ , кривая дисперсии вращения 293  
 Этерификация, с ПФК 82  
 Эфиры простые, кривые дисперсии вращения 275  
 Эфиры сложные, взаимодействие с реактивами Виттига 99  
 кривые дисперсии вращения 276

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Электролитическая конденсация по Кольбе</b> . . . . .	9
Введение . . . . .	9
Области применения реакции . . . . .	12
Применение . . . . .	18
Насыщенные жирные кислоты . . . . .	22
Разветвленные жирные кислоты . . . . .	23
Оксисоединения . . . . .	25
Неиасыщенные кислоты . . . . .	29
Циклические соединения . . . . .	33
Описание экспериментов . . . . .	35
<i>n</i> -Гексакозан . . . . .	38
Диметилловый эфир $\beta$ , $\beta'$ -диметилсубериновой кислоты . . . . .	38
(+)-3-Метилундекадионовая кислота . . . . .	38
Нервоновая ( <i>цис</i> -тетракозен-15-овая) кислота . . . . .	39
Литература . . . . .	40
<b>Полифосфорная кислота как реагент в органической химии</b> . . . . .	45
Введение . . . . .	45
Строение полифосфорных кислот . . . . .	47
Общий характер реагента и вызываемых им реакций . . . . .	49
Основные типы реакций, вызываемых полифосфорной кислотой . . . . .	55
Циклизация с образованием пятичленных колец . . . . .	55
Циклизация с образованием шестичленных колец . . . . .	59
Циклизация с образованием семичленных колец . . . . .	65
Ацилирование . . . . .	70
Бекмановская перегруппировка . . . . .	75
Другие реакции, вызываемые полифосфорной кислотой . . . . .	79
Описание экспериментов . . . . .	82
Выбор экспериментальных условий . . . . .	82
Примеры синтезов . . . . .	85
Литература . . . . .	88

<b>Реакция Виттига</b> . . . . .	94
Введение . . . . .	94
Механизм реакции . . . . .	95
Области применения реакции . . . . .	96
Трифенилфосфораны . . . . .	96
Альдегиды и кетоны . . . . .	101
Стереохимия образующихся олефинов . . . . .	101
Применение реакции Виттига . . . . .	103
Синтез витамина D . . . . .	104
Полиены . . . . .	106
Синтезы других соединений . . . . .	107
Родственные реакции . . . . .	107
Экспериментальная часть . . . . .	108
Получение алкилтрифенилфосфонийгалогенидов . . . . .	108
Реакция Виттига . . . . .	109
Выводы . . . . .	112
Литература . . . . .	112
<b>Методы гидроксирования</b> . . . . .	114
Введение . . . . .	114
Перманганат калия . . . . .	115
Окисление в щелочной среде . . . . .	116
Окисление в нейтральной и кислой средах . . . . .	119
Маганат калия . . . . .	120
Четырехокись осмия . . . . .	121
Реакция с алифатическими и алициклическими олефинами . . . . .	121
Реакция с ароматическими соединениями . . . . .	124
Окисление четырехокисью осмия и солями хлорноватой кислоты . . . . .	126
Окисление смесью четырехокси осмия, перекиси водорода и <i>трет</i> -бутилового спирта (реагент Миласа) . . . . .	128
Галогены и серебряные соли карбоновых кислот . . . . .	129
<i>цис</i> -Гидроксирование по Вудворду . . . . .	130
Реакция Прево . . . . .	135
Надкислоты ароматического и алифатического рядов . . . . .	137
Механизм и стереохимия реакций с надкислотами . . . . .	138
Ароматические надкислоты . . . . .	139
Алифатические надкислоты . . . . .	140
Общие замечания . . . . .	143
Перекись водорода . . . . .	144
Присоединение перекиси водорода, катализируемое ультрафиолетовым светом . . . . .	144
Перекись водорода в присутствии окислов металлов, используемых в качестве катализаторов . . . . .	145
Перекись водорода в щелочной среде . . . . .	146

Экспериментальная часть . . . . .	148
Гидроксилирование действием перманганата . . . . .	148
Гидроксилирование действием четырехокси осмия . . . . .	149
Гидроксилирование по Вудворду . . . . .	151
Реакция Прево . . . . .	153
Гидроксилирование действием надкислот . . . . .	154
Литература . . . . .	157
<b>Селективное расщепление белков . . . . .</b>	<b>163</b>
Введение . . . . .	163
Номенклатура и типы полипептидных цепей . . . . .	167
Разъединение полипептидных цепей . . . . .	170
Окисление дисульфидных связей . . . . .	170
Восстановление дисульфидных связей . . . . .	172
Расщепление фосфатных мостиков . . . . .	175
Другие типы мостиков . . . . .	175
Методы разделения . . . . .	177
Реагенты, расщепляющие связи в полипептидной цепи . . . . .	177
Ферменты . . . . .	177
Химические методы . . . . .	213
Реагенты, селективно отщепляющие концевые остатки . . . . .	229
Ферменты . . . . .	229
Химические методы . . . . .	236
Заключительные замечания . . . . .	248
Литература . . . . .	249
<b>Дисперсия оптического вращения и исследование строения органических соединений . . . . .</b>	<b>261</b>
Введение . . . . .	261
Приборы . . . . .	263
Классические методы . . . . .	263
Современные спектрополяриметры . . . . .	264
Приборы, находящиеся в стадии разработки и усовершенствования . . . . .	265
Результаты . . . . .	267
Классификация кривых . . . . .	267
Классические исследования . . . . .	274
Исследования, посвященные изучению алициклических кетонов и родственных соединений . . . . .	288
$\alpha$ , $\beta$ -Ненасыщенные кетоны . . . . .	322
Приложения дисперсионного метода . . . . .	331
Обнаружение функциональных групп . . . . .	331
Определение положения функциональных групп (карбонильных групп) . . . . .	332

Определение относительной конфигурации . . . . .	332
Проблемы абсолютной конфигурации . . . . .	333
Обнаружение оптической активности у соединений с весьма малой величиной молекулярного вращения . . . . .	349
Применение для анализа . . . . .	349
Конформационные факторы . . . . .	351
Алгебраическая обработка кривых . . . . .	358
Эффект «фона» . . . . .	358
Видиальное взаимодействие двух поглощающих функциональных групп . . . . .	359
Сравнение полициклических кетонов и их бициклических аналогов (см. также правило октанта) . . . . .	362
Циклогексаноны; новый общий подход . . . . .	365
Введение . . . . .	365
Геометрия циклогексанонов . . . . .	366
Правило октанта . . . . .	368
Декалоны и стероидные кетоны . . . . .	369
Литература . . . . .	374
Предметный указатель . . . . .	384

## ИЗДАТЕЛЬСТВО ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Имеются в продаже книги

### УСПЕХИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Редактор *В. Н. Шеманина*  
Художник *Н. А. Лицин*  
Художеств. редактор *Е. И. Подмарькова*  
Технич. редактор *Е. С. Потапенкова*

Сдано в производство 20/У-1963 г.  
Подписано к печати 3/ХІІ-1963 г.  
Бумага 60×90<sup>1/16</sup> 12,5 бум. л.  
25,0 печ. л.  
Уч.-изд. л. 22,2 Изд. № 3/0515  
Цена 1 р. 75 к. Зак. 1416

\* \* \*

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
Москва, 1-й Рижский пер., 2

\* \* \*

Типография № 2 им. Евг. Соколовой  
УЦБ и ПП Ленсовнархоза  
Ленинград, Измайловский пр., 29.

Алюминийорганические соединения. Перевод с немецкого, 1962, 320 стр., цена 1 р. 56 к.

*Барлоу Р.* Введение в химическую фармакологию. Перевод с английского, 1959, 464 стр., цена 1 р. 76 к.

*Гейлорд Н.* Восстановление комплексными гидридами металлов. Перевод с английского, 1959, 912 стр., цена 5 р. 48 к.

Гетероциклические соединения. Том II. Перевод с английского, 1954, 436 стр., цена 3 руб.

Гетероциклические соединения. Том IV. Перевод с английского, 1955, 538 стр., цена 3 р. 48 к.

Гетероциклические соединения. Том V. Перевод с английского, 1961, 602 стр., цена 3 р. 74 к.

Гетероциклические соединения. Том VI. Перевод с английского, 1960, 610 стр., цена 3 р. 65 к.

*Гольдштейн Р.* Химическая переработка нефти. Перевод со второго расширенного и переработанного английского издания, 1961, 423 стр., цена 2 р. 47 к.

*Карножицкий В.* Органические перекиси. Перевод с французского, 1961, 154 стр., цена 64 коп.

*Ловлейс А., Роч Д., Постельнек В.* Алифатические фторосодержащие соединения. Перевод с английского, 1961, 345 стр., цена 2 р. 01 к.

*Мэррей А., Уильямс Л.* Синтезы органических соединений с изотопами углерода. Ч. II. Перевод с английского, 1962, 626 стр., цена 2 р. 80 к.

*Мэррей А., Уильямс Л.* Синтезы органических соединений с изотопами углерода. Ч. II. Перевод с английского, 1962, 626 стр., цена 2 р. 80 к.

*Мэррей А., Уильямс Л.* Синтезы органических соединений с изотопами водорода. Том II. Перевод с английского, 1961, 619 стр., цена 2 р. 57 к.

*Мэррей А., Уильямс Л.* Синтезы органических соединений с изотопами галогенов, азота, кислорода, фосфора, серы. Перевод с английского, 1962, 483 стр., цена 2 р. 11 к.

Синтезы органических препаратов. Сборник 1. Перевод с английского, 1948, 604 стр., цена 3 р. 11 к.