

ADVANCES IN ORGANIC CHEMISTRY

METHODS AND RESULTS

VOLUME 3

Editors

Ralph A. Raphael, The University, Glasgow, Scotland

Edward C. Taylor, Princeton University, Princeton, New Jersey

Hans Wynberg, The University, Groningen, The Netherlands

1963

INTERSCIENCE PUBLISHERS
A DIVISION OF JOHN WILEY & SONS
INC., NEW YORK • LONDON

УСПЕХИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ТОМ 3

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО

канд. хим. наук Я. Ф. КОМИССАРОВА

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

академика И. Л. КНУНЯНЦА

МОСКВА 1966

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

ПРИМЕНЕНИЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Р. И. РИД

Книга представляет собой третий том серии сборников по актуальным вопросам органической химии. В книге помещены четыре обзорные статьи, в которых описаны применение масс-спектрометрии для установления строения органических соединений, методы фосфорилирования, проблемы химии пептидов.

Книга предназначена для широких кругов химиков-органиков.

ВВЕДЕНИЕ И КОНСТРУКЦИЯ ПРИБОРОВ

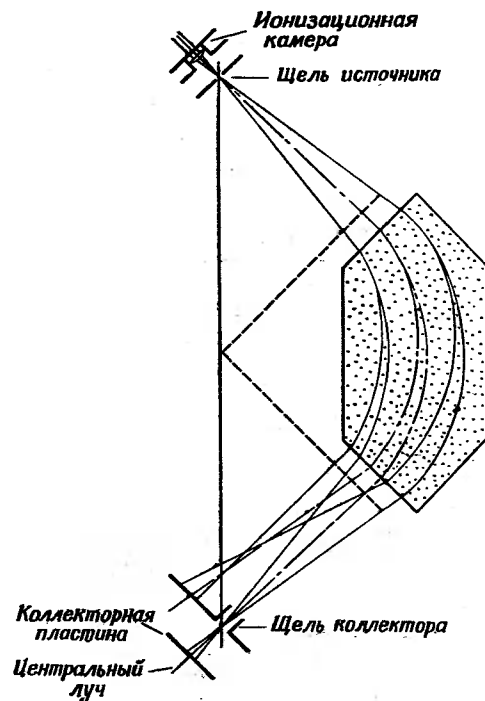
Проведенные Томсоном исследования [99] положительно заряженных пучков ионов, приведшие к разделению изотопов химических элементов, были продолжены Астоном [5], который создал первый масс-спектрограф и определил изотопный состав различных соединений фотографическим методом. Примерно в тот же период были разработаны методы определения относительной распространенности изотопов Демпстером [23] и другими исследователями, особенно Ниром [76], которому удалось значительно повысить точность и надежность масс-спектрометра.

В настоящее время для разделения изотопов и определения их относительной распространенности обычно используют следующий метод [77]. Исследуемое вещество вводят в прибор в парообразном состоянии и при низком давлении. Молекулы подвергают бомбардировке пучком электронов различной энергии, обычно 50 или 70 эв.

В результате бомбардировки образуются как отрицательные, так и положительные ионы, но объектом масс-спектрометрических исследований обычно являются положительные ионы. Пучок положительных ионов подвергается действию электростатического поля в системе фокусирующих и формирующих пучок пластин, после чего поступает в поле, создаваемое электромагнитом.

Электростатическое отталкивание ускоряет ионы в соответствии с уравнением $\frac{1}{2} Mv^2 = eV$, где M — масса иона, e — заряд электрона, V — потенциал отталкивающего ионы поля и v — скорость иона. Заряженные частицы, движущиеся в магнитном поле, отклоняются от своего направления движения в соответствии с уравнением $Mv^2/r = HeV$, где H — напряженность магнитного поля и r — радиус круговой орбиты иона. Суммарное действие электростатического и магнитного полей на положительно заряженные ионы, определяемое уравнением $M/e = H^2 r^2 / 2V$, приводит к тому, что первоначальный пучок частиц разлагается на ряд таких пучков,

в которых все заряженные частицы, имеющие одно и то же отношение массы к заряду (M/e), движутся по одной и той же траектории, а различные пучки ионов имеют в приборе разные траектории. Пучок определенных ионов фокусируют на пластине коллектора



Р и с. 1.

путем изменения магнитного поля или напряжения электростатического поля, которое ускоряет ионы, поступающие затем в магнитное поле. Приборы различных конструкций отличаются друг от друга траекторией ионных пучков. Так, в масс-спектрометре Демпстера [24] отклонение ионного пучка составляет 180° , а в других приборах — 60° или 90° [49, 50, 66] (см. рис. 1). При попадании положительно заряженных ионов на отрицательно заряженную пластину коллектора возникает ток, который пропорционален количеству ионов, достигших коллектора. Таким образом, величина тока является непосредственной мерой количества ионов данного вида. Передаваемые на коллектор очень слабые токи перед измерением, как правило, усиливают. Используя масс-спектрометры с обычными усилителями, удается измерить ток порядка $1 \cdot 10^{-16}$ а.

В последнее время в масс-спектрометрах применяются электронные умножители, позволяющие измерять ток порядка $1 \cdot 10^{-18}$ а и ниже.

Разрешающая способность таких приборов зависит от длины траектории и силы магнитного поля, а также от ширины фокусирующих щелей, используемых для коллимирования ионного пучка. Хотя полное разрешение соседних ионных пучков и желательно, в большинстве случаев применение масс-спектрометрии в органической химии подобное разрешение не является необходимым. Поэтому масс-спектрометры обычного типа пригодны для исследования соединений значительно большего молекулярного веса, чем этого можно было бы ожидать при необходимости полного разрешения соседних пучков. Аналогичным образом во многих случаях относительные количества различных ионных пучков с сильно отличающейся интенсивностью могут быть определены с точностью не выше 0,5% от самого слабого пучка, хотя для специальных целей разрабатаны значительно более точные приборы [22].

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Применение масс-спектрометра для определения строения органических соединений является настолько разнообразным и широким, что материал по этому вопросу рассматривается в нескольких разделах данной статьи. Первый раздел посвящен важному с исторической точки зрения анализу смесей алифатических углеводов.

Смеси углеводов [95]

Хотя вполне вероятно, что масс-спектрометрический анализ смесей углеводов в дальнейшем можно будет применять в сочетании с другими методами анализа, например газожидкостной хроматографией [44, 47], этот анализ является первым важным методом идентификации молекул по осколкам, образующимся при бомбардировке электронами. Определение относительной распространенности изотопов в изотопном анализе основано на измерении интенсивности соответствующих молекулярных ионных пучков. В ходе анализа углеводов большая часть молекул каждого из присутствующих соединений распадается при бомбардировке электронами, поэтому определение компонентов смеси основано на изучении характера распада, а не на измерении относительных количеств молекулярных ионов.

При масс-спектрометрическом анализе необходимо, чтобы чувствительность масс-спектрометра была постоянной для любого данного соединения независимо от присутствия других соединений. Более того, интенсивности всех осколочных ионов при определенном характере распада исследуемого соединения должны нахо-

даться в постоянном отношении друг к другу и должны быть прямо пропорциональны количеству исследуемого соединения в образце. Это значит, что вклады различных соединений в образование любого осколочного иона строго аддитивны и что с помощью анализа интенсивностей соответствующих пиков можно установить строение и относительную концентрацию различных молекул в исследуемом образце. Первое из указанных условий, как правило, соблюдается, по крайней мере при кратковременной работе, тогда как при работе в течение недели и более отклонения составляют около 5% [75]. Второе условие выполняется; но часто не точно, и для точного анализа масс-спектрометр нужно калибровать по эталону — известной смеси, по составу близкой к анализируемому образцу. В результате соответствующего математического анализа характера распада неизвестной смеси удастся установить тип и относительное содержание компонентов смеси [33].

В связи с успехами газо-жидкостной хроматографии появился более многообещающий метод анализа. По этому методу исследуемую смесь предварительно разделяют на колонке и измеряют количество каждого компонента в смеси. Выходящий из колонки газ поступает в масс-спектрометр, и его идентифицируют по продуктам распада. Поскольку для масс-спектрометрии требуется образец весом лишь 0,01 мг, а иногда и меньше [94, 103], сочетание масс-спектрометрии с хроматографией, обеспечивающее эффективный метод анализа малых количеств смесей, было с успехом использовано для определения веществ, заключенных в пузырьки в стекле. Указанный метод позволяет анализировать газообразные образцы в количестве 0,05 мкл-атом с точностью до 10% [74].

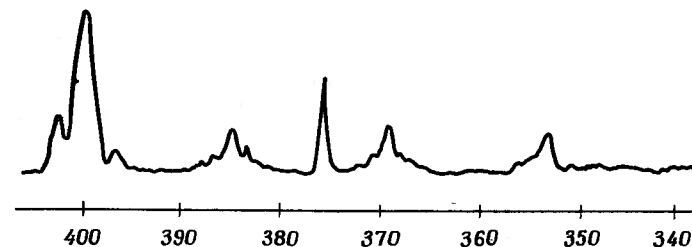
Очевидно, что метод газо-жидкостной хроматографии удастся применить для анализа более высококипящих веществ, чем это возможно в настоящее время. В связи с этим открываются перспективы использования масс-спектрометра, рассчитанного для работы с высококипящими веществами [98], для идентификации чистых веществ по характеру их распада, а также для установления строения исходных молекул по продуктам распада.

Определение молекулярного веса

Определение молекулярного веса во многих случаях должно предшествовать установлению строения молекулы. Это является необходимой предпосылкой определения молекулярной формулы. В дальнейшем (см. разделы «Спирты», стр. 25, и «Алифатические альдегиды», стр. 29) показано, что интенсивность пучка молекулярных ионов часто мала, если исследуемая молекула имеет большие размеры, но, как правило, не исчезает. Наличие в молекуле углеродных атомов является причиной того, что исходному молеку-

лярному иону будут соответствовать по крайней мере два иона. Из них один образован молекулой, содержащей только атомы углерода-12, а в другом, имеющем массу на единицу больше, один атом углерода-12 заменен атомом углерода-13. Отношение интенсивностей пучков указанных ионов удастся рассчитать, если исследуемое вещество имеет нормальное содержание изотопа C^{13} .

Известно несколько соединений, не образующих иона, масса которого соответствует массе исходного молекулярного иона. Некоторые из этих соединений имеют относительно простое строение, например диметилацеталь и диборан. Углеводороды,



Р и с. 2.

например 3,3-диметилпентан, содержащие четвертичный атом углерода, не образуют исходного молекулярного иона. Подобные случаи легко установить, поскольку ион наибольшей массы в масс-спектре часто имеет такую же интенсивность, что и ион, масса которого на единицу меньше, но не в отношении, как можно было бы ожидать на основании относительного содержания изотопов в данном соединении.

Однако для многих соединений, не образующих исходного молекулярного иона, молекулярный вес можно определить с помощью остроумного микроэффузионного метода, разработанного Иденом и сотр. [26]. Этот метод, по-видимому, можно использовать для определения молекулярного веса любого парообразного соединения при условии, что пары не претерпевают ассоциацию и не адсорбируются сильно на поверхности прибора во время измерения. Поэтому при соблюдении надлежащих мер предосторожности молекулярные веса удастся определить с ошибкой менее 1%.

В нормальных масс-спектрах легко идентифицировать пик, соответствующий молекулярному иону, который содержит наиболее распространенный изотоп каждого из элементов, входящих в состав данного соединения. Ионы большей массы соответствуют молекулярным ионам, которые содержат менее распространенные изотопы элементов и пучки которых поэтому имеют меньшую интенсивность.

Так, на рис. 2 пик исходного молекулярного иона, соответствующего молекулярному весу 400, сопровождается двумя более слабыми пиками, обусловленными ионами с молекулярным весом 401 и 402 соответственно.

Такой метод определения молекулярного веса особенно важен при исследовании стероидов и тритерпенов. Для этих соединений, особенно при наличии боковых углеводородных цепей, обычные методы элементарного анализа не позволяют установить особенности строения. Даже в случае соединений, содержащих функциональную группу, например гидроксильную, часто требуется получить ряд производных для того, чтобы установить вероятное строение молекулы. В последнее время проведены обширные исследования указанных соединений с целью установления характера осколков, образующихся обычно при бомбардировке электронами [36], а также использования специфических типов распада для определения длины боковой цепи в исследуемой молекуле [32].

Подобные полициклические соединения особенно пригодны для определения молекулярных весов по характеру ионных пучков, образующихся при действии электронов, так как пик исходных ионов в этих случаях четко выражен, что облегчает установление молекулярной формулы.

Указанный метод дает весьма ценные результаты также при исследовании полициклических ароматических соединений, а также больших молекул общей формулы C_nH_{2n} . В случае полициклических ароматических соединений содержание водорода по сравнению с содержанием углерода настолько мало, что стандартные методы анализа мало пригодны для определения брутто-формулы. Во второй группе соединений, включающей олефины и циклопарафины, отношение углерод/водород постоянно, и обычные методы определения молекулярного веса могут оказаться недостаточно точными.

Таким образом, описанный выше масс-спектрометрический метод следует использовать для определения строения молекул после того, как с помощью других методов установлены элементарный состав и класс, к которому принадлежит исследуемое соединение.

Элементарный анализ. Определение распространенности изотопов

Масс-спектрометрический метод позволяет установить природу многих элементов, входящих в состав изучаемого соединения. Усовершенствование метода возможно осуществить двумя путями. Во-первых, исследования масс-спектров могут охватить пики изотопов, которые, как указывалось выше, сопутствуют исходному молекулярному иону и интенсивность которых находится в опреде-

ленном постоянном отношении к интенсивности исходного иона.

Рассмотрим в качестве простого примера молекулы окиси углерода, азота и этилена, которые все дают исходные молекулярные ионы с массой 28. Если интенсивность пучка наиболее распространенного исходного молекулярного иона принять за единицу, то интенсивность следующего пика, соответствующего иону с большей массой, может быть вычислена на основании данных о нормальной распространенности изотопов элементов, входящих в состав данного соединения, и выражена в процентах от наиболее распространенного изотопа. Так, если масса 28 соответствует соединению $C^{12}O^{16}$, то пик, соответствующий массе 29, т. е. $C^{13}O^{16} + C^{12}O^{17}$, имеет интенсивность 1,12%. Аналогично интенсивности ионных пучков $N^{14}N^{15}$ и $C^{12}C^{13}H_4^+$ равны 0,38 и 2,24% соответственно.

Сравнение с найденными значениями интенсивности ионных пучков, равными 1,16, 0,38 и 2,2%, позволяет установить, какое вещество обусловило появление данного пика. Этот метод применим и к более сложным системам, но с увеличением числа элементов, а также молекулярного веса возрастает число возможных вариантов состава исследуемого соединения. В случае соединений некоторых типов пик изотопа оказывается больше предсказанного из-за присоединения водорода к молекулярному иону (см. раздел «Спектры низкой энергии», стр. 45), но подобный эффект редко бывает достаточно заметным, чтобы затруднить идентификацию.

В случае атомов галогенов идентификация хлорсодержащих систем, в которых соотношение природных изотопов хлора $Cl^{35} : Cl^{37} = 3 : 1$, а также бромсодержащих систем, в которых соотношение изотопов $Br^{79} : Br^{81} = 1 : 1$, не представляет труда. Более того, поскольку распределение обоих изотопов носит статистический характер, число и характер присутствующих атомов галогена можно легко установить путем биномиального разложения.

В качестве примера приложения этого правила рассмотрим спектр трихлорпропана. Для простоты концентрацию молекул, содержащих C^{13} , не будем учитывать. Тогда молекула, содержащая три атома хлора, для которого известны два изотопа, может иметь четыре состава: $C_3H_5Cl_3^{37}$, $C_3H_5Cl_2^{37}Cl^{35}$, $C_3H_5Cl^{37}Cl_2^{35}$ и $C_3H_5Cl_3^{35}$, молекулярные веса которых равны соответственно 152, 150, 148 и 146. Относительное содержание этих изотопных соединений дается коэффициентами биномиального разложения $(Cl^{35} + Cl^{37})^n$. В рассматриваемом случае $n = 3$, так как молекула содержит три атома хлора, и, поскольку биномиальное разложение дает лишь относительное содержание различных изотопных соединений, приведенное выше выражение можно переписать в виде

$$[(Cl^{35}/Cl^{37}) + 1]^3 = (Y + 1)^3 = Y^3 + 3Y^2 + 3Y + 1$$

Для природных изотопов хлора $Y \sim 3$, поэтому относительное содержание всех четырех изотопных соединений равно

$$C_3H_5Cl_3^{35} : C_3H_5Cl_2^{37}Cl^{35} : C_3H_5Cl_2^{35}Cl^{37} : C_3H_5Cl_3^{37} = 27 : 27 : 9 : 1$$

Точное определение массы

Второй метод определения элементарного состава соединения основан на весьма точном определении массы молекулярного иона. Использование для этой цели масс-спектрометров с двойной фокусировкой представляет собой исключительно важное достижение [7].

В одном из известных методов определения молекулярного веса с помощью масс-спектрометра с одной фокусировкой магнитное поле прибора поддерживают постоянным, а соответствующие ионные пучки фокусируют, изменяя потенциал отталкивающей пластины. В идеальном случае масса иона, сфокусированного на коллекторе, обратно пропорциональна ускоряющему ионы потенциалу, т. е. $(M_n/e) [\alpha (1/V_n)]$, где M_n — масса иона единичного электронного заряда, а V_n — ускоряющий ионы потенциал. В соответствии с этим $M_1/M_2 = V_1/V_2$. Если величины ускоряющих потенциалов V_1 и V_2 могут быть точно измерены, а величина M_1 точно известна, то M_2 удастся определить с большой точностью. Однако на практике при использовании обычных масс-спектрометров с одной фокусировкой проблема, как правило, значительно усложняется, в основном вследствие существования других потенциалов в ионном источнике, необходимых для фокусирования ионного пучка и формирования ионов в трубку. В общем указанные потенциалы не претерпевают равномерных изменений при варьировании ионизационного потенциала, поэтому описанные выше простые измерения становятся недостаточно точными. Эту трудность удастся преодолеть путем выведения всех небольших градиентов потенциала из ионного источника, как это делается при точных измерениях ионизационного потенциала [102]. Однако это сопряжено с понижением чувствительности прибора, так что исследуемый ионный пучок удастся обнаружить лишь с трудом. Кроме того, для многих соединений высокого молекулярного веса напряжения, ускоряющие ионы, должны быть по возможности малыми. В некоторых случаях также понижается чувствительность секторных приборов при низких ускоряющих потенциалах, что в сочетании с указанным выше эффектом часто мешает использованию рассматриваемого метода.

Второй метод заключается в исследовании ряда соединений известного молекулярного веса вместе с неизвестным соединением близкого молекулярного веса и построении графика, на ординате которого откладывают массы известных молекулярных ионов, а на абсциссе — ускоряющие напряжения, требуемые для фокусировки соответствующих ионов на коллекторе. Массу неизвестного иона

определяют интерполяцией. Этот метод является более трудоемким, но его преимущество заключается в том, что масс-спектрометр работает в режиме максимальной чувствительности.

Некоторое дополнительное повышение чувствительности за счет разрешающей способности может быть достигнуто путем увеличения ширины формирующей и собирающей щелей. При правильной фокусировке ионного пучка это приводит к появлению пика с плоской трапецевидной вершиной. Если полученный пик изобразить на графике, на абсциссе которого отложено ускоряющее напряжение, а на ординате — интенсивность ионного пучка, то истинное значение ускоряющего напряжения дается величиной абсциссы, соответствующей центру пика.

Точный молекулярный вес, соответствующий сумме атомных весов наиболее распространенных изотопов каждого элемента, может быть использован для установления элементов, входящих в состав исследуемого соединения. Рассмотрим снова в качестве примера систему, состоящую из CO, N₂ и C₂H₄, для которой получены молекулярные веса, равные соответственно 27,990, 28,00 и 28,30 *. Поскольку масс-спектрометрическим методом удастся определить молекулярный вес с точностью до 0,02 единицы массы, по результатам измерений можно установить, является ли исследуемое соединение этиленом или же оно представляет собой азот или окись углерода. Отличить азот от окиси углерода лучше всего можно по интенсивности пиков изотопов.

Этот метод может быть распространен и на соединения более сложного состава. Например, молекулярный вес дифенилметана с учетом наиболее распространенных изотопов равен 168,09, а дифенизофурана — 168,05. Таким образом, указанные соединения можно отличить одно от другого путем точного определения молекулярных весов. Практическая применимость метода зависит от наличия таблицы точных молекулярных весов, вычисленных по атомным весам наиболее распространенных изотопов ($H^1 = 1,0075$, $C^{12} = 12,0000$ и т. д.). В настоящее время такие таблицы составляются [9]. В общем можно утверждать, что сочетание описанных выше двух методов — точного определения молекулярного веса и измерения интенсивности ионных пучков менее распространенных изотопов — позволит решить многие структурные аналитические проблемы. Даже в тех случаях, когда указанные методы не дают однозначного ответа, получаемые результаты позволяют значительно ограничить число возможных вариантов строения.

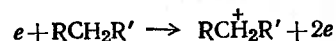
Этот метод точного определения молекулярного веса не может быть распространен на осколочные ионы, по крайней мере при работе с обычными масс-спектрометрами, поскольку подобные вторичные

* Принято, что молекулярный вес C¹² равен 12,00000.

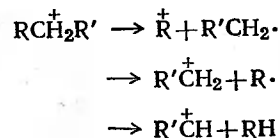
ионы в процессе образования могут приобрести кинетическую энергию [7]. Чтобы преодолеть эту трудность, используют масс-спектрометры с двойной фокусировкой; однако такие приборы еще не нашли широкого применения. Указанные недостатки метода не имеют особого значения при установлении молекулярной структуры, так как типичные молекулярные системы дают характерные картины распада, как это показано ниже.

ХАРАКТЕР РАСПАДА

Характерная картина распада обычно наблюдается при бомбардировке молекул электронами с энергией 50—70 эв. При этом образуются молекулярные ионы:



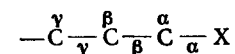
Далее молекулярные ионы претерпевают распад, образуя осколочные ионы, радикалы, а в некоторых случаях и молекулы, причем молекулы появляются в результате переноса водорода или реакции отщепления:



Масс-спектрометр регистрирует лишь те из образовавшихся осколков исходной молекулы, которые несут положительный заряд; на основании полученных данных делаются выводы о структуре исходной молекулы. Несмотря на это ограничение, в последнее время достигнуты значительные успехи в установлении взаимосвязи между характером распада соединений и структурными особенностями молекул. За последние шесть лет было исследовано очень много соединений, особенно Мак-Лафферти и Фриделем с их сотрудниками. Рассматриваемая проблема является одной из наиболее сложных, тем не менее на основании имеющихся данных можно сделать некоторые общие выводы. Мак-Лафферти [60] исследовал и охарактеризовал влияние функциональных групп на место разрыва связей в исходной молекуле. Установлены зависимости между местом разрыва связей в молекуле и электроноакцепторными и электронодонорными свойствами различных групп, входящих в состав молекулы.

При рассмотрении характера распада исходной молекулы пользуются следующими обозначениями. Углеродные атомы цепи, соединенной с функциональной группой X, обозначают α , β , γ и т. д.,

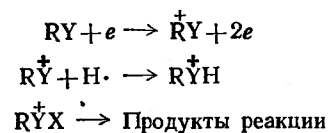
а соответствующие связи называют α -, β -, γ -связью и т. д.:



Возможно образование осколочных ионов трех основных типов:

1. Осколочные ионы, содержащие функциональную группу X в молекуле RX. Установлено, что электроотрицательные заместители благоприятствуют разрыву α -связи (т. е. связи R—X в молекуле RX) или разрыву β -связи, сопровождающемуся перемещением водорода.

Выше указаны наиболее часто встречающиеся типы диссоциации органических молекул при действии электронов. Даже соединения, содержащие электроположительную группу, особенно если один атом в группе имеет неподеленную пару электронов, могут диссоциировать таким образом в результате последовательных превращений, включающих присоединение водорода и распад образовавшегося ониевого иона:



Влияние функциональных групп в ряде случаев изменяется за счет их взаимного влияния, как, например, в алкоксиспиртах [80], и реже в зависимости от характера углеводородного остатка.

2. Ионы, образующиеся при расщеплении углеводородного остатка. Ионы этого типа образуют большую часть масс-спектра в случае спиртов, сложных эфиров и жирных кислот с длинными цепями.

3. Ионы, присутствующие в значительных количествах, но образующиеся не за счет распада исходных молекул, а в результате перегруппировки молекулярного иона или первого осколочного иона, который образовался из молекулярного иона. При использовании обогащенных изотопом молекул, например *o*-дейтеро-2-фенилэтанола [42], установлено, что во многих случаях могут происходить заметные перегруппировки и что пики осколочных ионов, появившихся в результате этих перегруппировок, часто характеризуются высокой интенсивностью. Подобные пики, как правило, не затрудняют идентификацию данного вещества, но могут послужить основанием для предположения о наличии примесей, которые фактически отсутствуют. Иногда образующиеся при перегруппировке ионы могут оказаться полезными для идентификации определенных элементов структуры. В настоящем обзоре рассмотрение таких ионов будет ограничено случаями, когда идентификация исследуемого соединения затрудняется или облегчается их присутствием.

Мак-Лафферти [60] изучал перегруппировки, затрудняющие определение строения исследуемых соединений.

Наконец, прежде чем подробно рассматривать масс-спектры молекул различного строения, следует подчеркнуть, что осколочные ионы образуются в результате расщепления молекулярного иона, а не исходной нейтральной молекулы. Именно по этой причине распад исследуемого соединения часто происходит не тем путем, которого можно было бы ожидать на основании изучения обычных химических реакций, характерных для данного соединения.

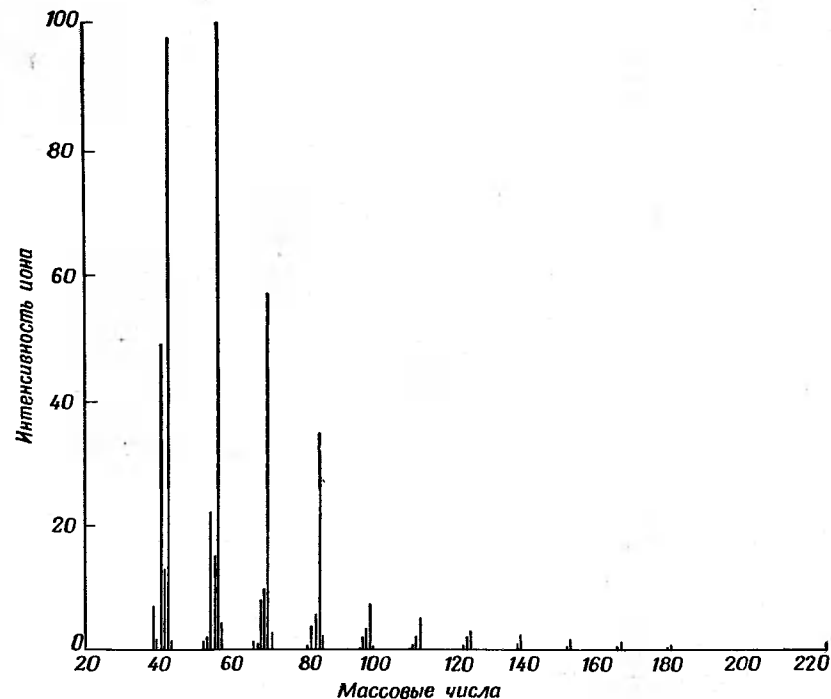
Характер распада углеводородов

Как отмечалось ранее, характер распада, наблюдаемый при расщеплении молекул органических соединений, обусловлен разрывом углеродного скелета. Соответственно интерпретация масс-спектра в значительной степени будет зависеть от умения распознать осколки, образовавшиеся при разрыве углеродного скелета. Хотя в масс-спектрометрии углеводороды являются наиболее изученным классом соединений, интерпретация их масс-спектров нередко представляет наибольшую трудность. Углеродный скелет соединений удобно рассматривать, как это сделано ниже, отдельно для алканов (включая алкены и алкины), алициклических углеводородов и ароматических соединений.

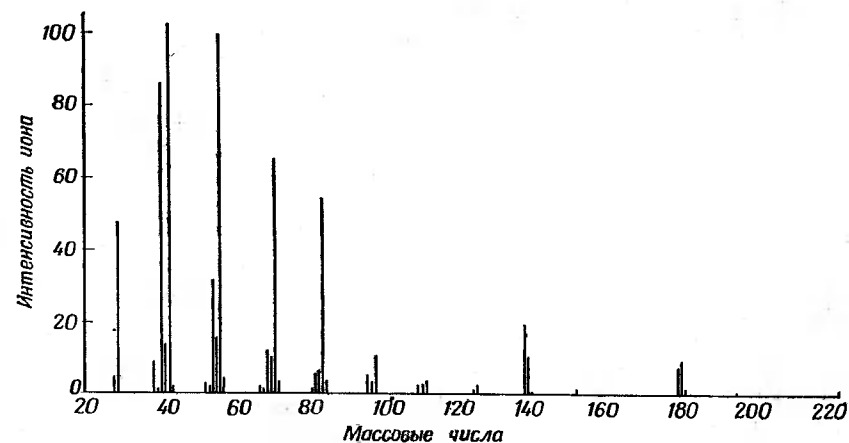
А л к а н ы

В результате детальных исследований алканов [78, 79] был сделан общий вывод, что с увеличением длины цепи распределение осколочных ионов, образующихся при расщеплении алканов нормального строения, изменяется незначительно. В этом гомологическом ряду наиболее интенсивным осколочным ионом является ион C_3 или C_4 , а интенсивность молекулярного иона уменьшается [18]. Кроме того, образование ионов характеризуется большей распространенностью ионов с нечетным значением массы по сравнению с ионами с четным значением массы [64, 65, 101]. Авторы указанных работ дали теоретическое объяснение этого факта, исходя из расщепления молекулярного иона. Следует отметить хорошее совпадение между наблюдаемой распространенностью различных ионов, образующихся при диссоциации *n*-октана в результате бомбардировки электронами, и вычисленной вероятностью образования этих осколочных ионов [28, 100]. Подобные исследования можно распространить и на другие члены гомологического ряда.

Общий характер распада насыщенных углеводородов нормального строения иллюстрируется на рис. 3 частным примером распада *n*-гексадекана. Как можно видеть, наиболее распространен осколочный ион с $M/e = 43$ и распространенность ионов ряда C_nH_{2n+1} ,



Р и с. 3. *n*-Гексадекан



Р и с. 4. 7-*n*-Пропилтридекан.

основных осколочных ионов в масс-спектре, уменьшается при $n > 3$. Осколочный ион, соответствующий Р-15, имеет чрезвычайно малую распространенность, хотя исходный молекулярный ион присутствует в масс-спектре (см. рис. 3).

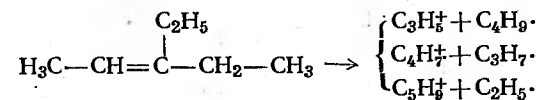
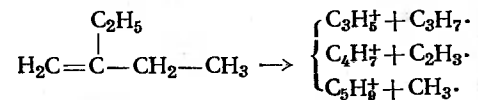
Данные, относящиеся к алканам с разветвленными цепями и к алкильным группам, удаленным более чем на три атома углерода от места разветвления, свидетельствуют о том, что разветвление облегчает расщепление связей. Эта тенденция особенно ясно выражена при наличии третичных и четвертичных атомов углерода, как было показано Блумом с сотрудниками для октанов [14] и нонанов [70]. Интенсивность исходного иона очень мала для соединений с разветвленными цепями, особенно если они содержат четвертичный атом углерода. Авторы считают, что это обусловлено распадом молекулы с образованием устойчивого третичного иона; при этом часто не требуется повышения температуры.

Имеющиеся данные указывают также на то, что при достаточно длинных боковых цепях распад происходит в месте разветвления цепи с предпочтительным отщеплением более длинной цепи, как это показано на рис. 4 для 7-н-пропилтридекана. Эти закономерности, а также увеличение легкости расщепления в ряду соединений с первичными, вторичными, третичными и четвертичными атомами углерода часто во многом способствуют определению строения исследуемого соединения.

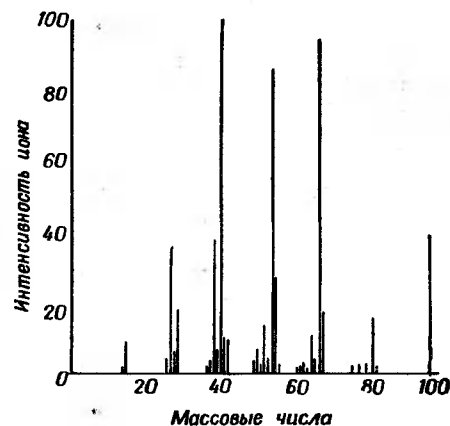
Следует подчеркнуть, что однозначная идентификация любого исследуемого соединения может быть осуществлена только при полном совпадении масс-спектра неизвестного соединения с масс-спектром известного чистого соединения. Тем не менее такое частичное доказательство, как приведенное выше, позволяет свести к минимуму число вероятных структур, что можно показать на следующем примере. Углеводород с молекулярным весом 128 дает масс-спектр, в котором наиболее интенсивные осколочные ионы, расположенные в порядке убывания распространенности, имеют массы 57, 43, 29, 71, 99, затем следует исходный молекулярный ион. Высокая интенсивность иона $C_3H_7^+$ ($M/e = 43$) обычно обусловлена наличием в исследуемом соединении изопропильной группы. Далее, присутствие иона, масса которого соответствует этильному иону ($M/e = 29$), а также иона с массой 99, который представляет собой исходный молекулярный ион минус этильная группа, приводит к предположению, что эта группа присутствует как боковая цепь алкана. Осколочный ион $C_2H_5^+$ ($M/e = 29$) редко присутствует в значительных количествах, если он является частью алкильной цепи нормального строения. Углеводороду с молекулярным весом 128 соответствуют две эмпирические формулы — C_9H_{20} и $C_{10}H_8$, но наличие в масс-спектре этильного и изопропильного осколочных ионов говорит в пользу первой формулы.

Ненасыщенные углеводороды

Известно, что алкены претерпевают расщепление атомов углерода, находящихся в аллильном положении по отношению к двойной связи [19]. Имеющиеся данные свидетельствуют также о том, что расщепление легко происходит у атомов углерода, от которых отходят боковые цепи, даже в том случае, когда эти атомы находятся у двойной связи. Большое количество осколочных ионов, соответствующих указанным направлениям распада, образуется при расщеплении 2-этилбутена-1, 3-этилпентена-2 и других соединений.



Данные подобного рода часто оказываются полезными при установлении строения довольно больших молекул (рис. 5), но



Р и с. 5. 3-Этилпентен-2.

столь же часто они не пригодны для интерпретации относительно простых структур. Так, для 3,4,4-триметилгексена-2 $CH_3CH=C(CH_3)C(CH_3)_2CH_2CH_3$ пик максимальной интенсивности соответствует иону с массой 97, который образуется в результате отщепления C_2H_5 -группы при разрыве у аллильной связи; масс-спектр содержит также довольно интенсивный пик массы 29. Масса 55

Осколки некото

Соединение	Массовые								
	26	27	29	38	39	40	41	43	53
Ацетилен	100 ^в			28,5	78,1	100 ^в			
Пропин					76,1				43,4
Бутин-1		41,5							43,4
Бутин-2		44,0							
Пентин-1		67,5			85,1	89,0	31,5		51,7
Пентин-2		40,5 ^а			47,4		40,0		90,6
Гексин-1		63,8			47,8		66,7	50,1	
Гексин-2		66,7			61,7		61,7		85,1
Гексин-3		33,6			62,6		92,5		
Гептин-1		61,7	86,7		61,7		100		
Октин-1		67,1	52,8		56,6		95,9	100	
Октин-3		64,1			64,1		95,7		51,2
Октин-4		61,2			46,2		70,0		52,6
Нонин-1		67,7	52,4				97,4	100	
Децин-1		63,3	61,4		48,2	100	65,6		
Додецин-1		55,3	62,5		39,0	100	86,7		

^а Данные взяты из работы [1].^б Наиболее интенсивный ион с массой 100.^в Исходный молекулярный ион.

соответствующая иону $\text{CH}_3\text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3)^+$, тоже дает весьма интенсивный пик, и образование этого иона можно объяснить отщеплением самого большого осколка от четвертичного атома углерода. Другие пики высокой интенсивности труднее интерпретировать. Наличие в масс-спектре интенсивного осколочного иона с $M/e = 69$ не удается объяснить без постулирования миграции групп или других структурных изменений в молекулярном ионе. Подобные трудности в интерпретации масс-спектров сильно мешают установлению строения молекул исследуемых соединений, и преодолеть их можно только после накопления обширного материала по масс-спектрам соединений аналогичного или близкого строения.

В табл. 1 приведены данные, относящиеся к некоторым простым алкинам, которые в настоящее время играют важную роль в качестве промежуточных продуктов органического синтеза. Как следует из таблицы, масс-спектры всех членов ряда алкинов содержат интен-

Таблица 1

рых алкинов ^{а, б}

числа											
54	55	67	68	81	82	95	96	110	124	138	166
100 ^в											
100 ^в											
		100									
		31,1	100								
		100			0,84 ^в						
45,4		100			95,3 ^в						
		100			93,5 ^в						
35,4	52,1			93,3			0,14 ^в				
	50,5	47,6		96,1				0,14 ^в			
		100	61,3	72,4				12,5 ^в			
		100	29,5	66,0				44,3 ^в			
	53,7	58,4		68,9		34,8			0,00 ^в		
	73,3	66,7		78,2		32,0				0,04 ^в	
36,7	63,1	64,9		79,9		34,7					0,00 ^в

сивные пики, соответствующие осколочным ионам с массами 27 и 39. Кроме того, эти осколочные ионы, как правило, имеют почти одинаковую интенсивность, что позволяет отличить алкины от изомерных соединений. Например, на основании не очень полных экспериментальных данных для диолефинов можно предположить, что интенсивность осколочного иона с массой 39 приблизительно вдвое больше интенсивности осколочного иона с массой 27, в то время как в соединениях, содержащих кольцо и двойную связь, интенсивность иона с массой 29 обычно высокая по сравнению с интенсивностью пиков, обусловленных ионом с массой 29 в масс-спектрах алкинов и диенов. Бициклические алканы с конденсированными циклами также дают масс-спектры, которые характеризуются высокой интенсивностью ионов с массой 29 и сравнительно малой интенсивностью ионов с массой 39. Таким образом, алкины удается довольно легко идентифицировать.

Данные о существовании интенсивного иона с массой 53 отсутствуют, хотя образования подобного иона можно было бы ожидать, если бы первой стадией распада ацетиленового молекулярного иона являлось образование аллиниловой системы с последующим разрывом γ -связи в исходной молекуле.

Ароматические углеводороды

Ароматические соединения являются важной и подробно исследованной методом масс-спектрометрии группой соединений. На основании имеющихся данных Кинни и Кук [52] высказали предположение, что в случае бензола и его гомологов интенсивность молекулярного иона значительно выше, чем интенсивность ионов, образуемых аналогичными ациклическими или алициклическими системами. Это предположение было подтверждено О'Нилом и Вейбом [78].

Помимо высокой интенсивности молекулярного иона, масс-спектры ароматических соединений характеризуются довольно низкой интенсивностью всех осколочных ионов, что позволяет обнаруживать ароматические системы, например, при определении углеводородов в загрязненном воздухе [69]. Полициклические ароматические соединения в той или иной степени ведут себя аналогично бензолу и его гомологам. По сравнению с фенильными соединениями производные нафталина менее устойчивы и могут претерпевать расщепление кольца с образованием осколочных ионов. Лестер [54] изучал распад циклических ароматических систем с отщеплением ионов с массой 26 и дал теоретическое истолкование этого процесса. Рид также исследовал пути распада некоторых полициклических и полифенильных ароматических соединений и по интенсивности осколочных ионов установил различие между этими двумя рядами соединений. Интенсивность осколочного иона, образующегося в результате отщепления 26 единиц массы ($P-26$), выраженную в процентах от интенсивности исходного иона (P), предложено использовать для установления характера полициклического ароматического соединения [84].

При введении алкильных групп в бензойные соединения снижается устойчивость молекулярного иона. Связи в β -положении к кольцу легко разрываются, особенно в алкилированных производных бензола; например, толуол легко отщепляет атом водорода, образуя ион с массой 91. Причиной такой реакции считается перегруппировка ароматической системы в ион тропилия. Подобной перегруппировкой также можно объяснить разрыв α -связи в изомерных ксилолах, установленный Райлендером, Мейерсоном и Граббом [89].

Ароматические соединения

В отличие от алифатических и алициклических систем введение гетероатомов в ароматические углеводороды, как правило, не влияет существенно на устойчивость молекулярного иона. Поскольку диссоциация таких гетероциклов очень напоминает распад соответствующих углеводородов, гетероциклические соединения ароматического характера рассматриваются в данном разделе после ароматических углеводородов.

Тиофен и его гомологи напоминают бензол и его гомологи [52], а многие азотсодержащие соединения, например хинолин, изохинолин, акридины и карбазол, по характеру распада очень напоминают соответствующие углеводороды. Кроме того, полифенилы и фторированные полифенилы сходны в том отношении, что их масс-спектры содержат интенсивные пики исходных молекулярных ионов и довольно слабо выраженные пики осколочных ионов [15]. Метильные производные, например метилхинолин, подобно толуолу проявляют тенденцию к потере атома водорода.

Наличие кислородной функции, например в хинонах, ослабляет молекулярный ион и приводит к образованию осколочных ионов. Как установил Лестер [54], два самых крупных осколочных иона (помимо молекулярного иона) образуются путем отщепления сначала одной, а затем двух молекул окиси углерода. Бейнон и сотр. [10] с помощью масс-спектрометра с двойной фокусировкой получили доказательство, что отщепляется действительно окись углерода, а не этилен. Остаток должен претерпеть глубокую перегруппировку, так как он не распадается даже после отщепления обеих групп $C-O$ от хиноидного кольца.

Еще более наглядная иллюстрация превращений кислородсодержащих соединений получена Бейноном и сотр. [10] на примере дифенилового эфира и Уилсоном [104] для целого ряда подобных соединений. Во всех этих случаях основной осколочный ион (помимо исходного молекулярного иона) образуется в результате отщепления нейтральной молекулы окиси углерода и перегруппировки углеводородного остатка с образованием одной частицы. Бейнон и сотр. [10] установили также, что характер распада этого иона очень напоминает характер распада иона бензотропилия. Из результатов, полученных Уилсоном, можно сделать общий вывод, что интенсивность иона, образующегося путем отщепления окиси углерода, уменьшается по сравнению с интенсивностью исходного молекулярного иона с увеличением размера заместителей в ряду диарилловых эфиров.

Однако некоторые простые гетероциклические соединения ароматического характера образуют осколочные ионы в больших коли-

чествах. Так, масс-спектр пиридина наряду с исходным молекулярным ионом значительной интенсивности содержит осколочный ион с $M/e = 52$. Та же картина наблюдается и в случае алкилиндолов [11]. Пиррол даёт масс-спектр, отличающийся интенсивностью и сложностью пиков.

Алициклические углеводороды

Алициклические системы изучены меньше других классов соединений, хотя в последнее время опубликована работа [90] по выделению и идентификации стероидов и тритерпеноидов в остатках продуктов нефтепереработки. Исследований [83] стероидов ряда холестана и эргостана, а также тритерпеноидов ланостена-9(-11) и стигмастadiens-22(-23) привели к выводу, что при распаде этих соединений происходит разрыв аллильных связей. Кроме того, от *гем*-диметильной группы легко отщепляется метил. Таким образом происходит отщепление одной группы от четвертичного атома углерода, и в частном случае ланостена-9(-11) этот осколочный ион (P-15) имеет максимальную интенсивность в масс-спектре.

Анализ масс-спектра α -амирина показывает, что расщепление может происходить и другим путем. Наиболее интенсивные пики в той части масс-спектра, которая соответствует ионам с большой массой, отделены друг от друга 16 единицами массы (рис. 2). На основании этого можно предположить, что распад осуществляется путем постепенной ароматизации кольцевой системы с одновременным отщеплением атомов водорода и метильных групп.

Все масс-спектры соединений этого класса характеризуются интенсивным осколочным ионом с $M/e = 43$, что может быть связано с наличием изопропильной группы в боковой цепи. Однако подобные данные не имеют большой ценности, так как существует много возможных путей отщепления группы, содержащей три атома углерода.

Интересной особенностью этих масс-спектров, полученных при действии электронного пучка высокой энергии, является то, что, за исключением стигмастadiens, спектр не содержит пиков высокой интенсивности, соответствующих как иону, образующемуся из целой боковой цепи, так и ядру исследуемого соединения. Как отмечалось ранее, Фридленд и сотр. [36] исследовали большую группу стеролов и установили, что во всех случаях молекулярный ион имеет высокую интенсивность и что все соединения этого типа, содержащие гидроксильную группу, легко отщепляют воду. Таким образом, большая часть наблюдаемого масс-спектра обусловлена расщеплением углеводородной части молекулярного иона.

Исследование монотерпеноидов [40] позволяет сделать вывод, что пути распада этих соединений определяются не только легким

отщеплением *гем*-диметильных и винильных групп, но и жесткостью молекулярной структуры. Трициклен распадается легче, чем ациклические и моноциклические изомеры.

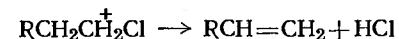
Подобно алканам, алициклические соединения дают масс-спектры, в которых ионы с массами 55 и 57 имеют высокую интенсивность.

МОЛЕКУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ГРУППУ

Галогенопроизводные

Алкилгалогениды

Этот ряд соединений характеризуется разрывом α -связи [58], который часто сопровождается отщеплением галогеноводорода:



Другие заместители, если только они не расположены у того же атома, что и галоген, или у соседнего атома, незначительно влияют на отщепление галогена. Получение перфторированного производного замещением всех атомов водорода фтором с целью сравнения путей распада исходного и конечного соединений было осуществлено Молером и сотр. [68]. Авторы показали, что характер распада не совсем одинаков, например ион CF_3^+ образуется легче, чем ион CH_3^+ , но в общем между масс-спектрами обычных и перфторированных соединений имеется большое сходство.

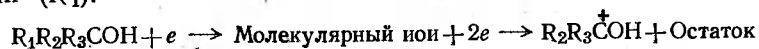
Арилгалогениды

Моминьи [71] провел аналогичное, хотя и менее широкое, исследование ряда соединений общей формулы C_6H_5X , где $X = H, F, Cl, Br$ и I . Характер масс-спектров этих соединений при различных энергиях электронного пучка позволяет разделить их на две группы: соединения, в которых $X = H$ или F , и соединения, в которых $X = Cl, Br$ или I .

Спирты

На основании имеющихся данных о масс-спектрах спиртов можно сделать вывод, что как в первичных, так и во вторичных спиртах происходит разрыв α -связи с отщеплением воды при условии, что перед атомом углерода в γ -положении нет боковых цепей. Отщепление воды облегчается по мере увеличения молекулярного веса спиртов. Для молекул одинакового молекулярного веса от вторичных спиртов вода отщепляется легче, чем от первичных. Третичные спирты при бомбардировке электронами не отщепляют воду, и наи-

более интенсивный осколочный ион, полученный из карбинола $R_1R_2R_3COH$, соответствует отщеплению самой длинной боковой цепи (R_1):



Природа отщепленного от молекулярного иона остатка не может быть установлена из-за возможности перегруппировки, дальнейшего расщепления или отщепления водорода с образованием олефина [97]. Эта неопределенность в отношении состава продуктов распада спиртов не позволяет установить состав нейтральной частицы или частиц.

Во всех спиртах, содержащих более трех атомов углерода, интенсивность исходного иона мала по сравнению с интенсивностью самого большого осколочного иона, которому соответствует основной пик масс-спектра [35]. Содержание молекулярного иона уменьшается в ряду спиртов с увеличением молекулярного веса, а также при переходе от первичных к вторичным и далее к третичным спиртам, причем в случае третичных спиртов содержание молекулярного иона часто становится исчезающе малым. Стероиды представляют собой интересный и не подчиняющийся указанным выше закономерностям класс соединений (см. раздел «Анализ спектров», стр. 56—61).

В случае первичных спиртов, если не считать низших представителей ряда, наиболее интенсивный пик масс-спектра соответствует массе, которая на 33 единицы меньше массы исходного молекулярного иона. Это обусловлено, по-видимому, потерей одного атома водорода, метиленовой группы и одной молекулы воды. Первичные, вторичные и третичные спирты различить довольно легко; тщательный анализ масс-спектров позволяет также определить положение вторичной гидроксильной группы в цепи исследуемого углеводорода (подробнее см. [92]).

Трудность работы с высшими спиртами, связанная с их малой летучестью, была остроумно преодолена путем использования триметилсилиловых эфиров (см. ниже). Ароматические спирты в отличие от фенолов ведут себя аналогично алканолам. Фенолы, подобно большинству других ароматических систем, не претерпевают сильного распада с образованием осколочных ионов, но они легко отщепляют окись углерода:



Алифатические диолы [63] в общем ведут себя аналогично спиртам, особенно если гидроксильные группы разделены тремя или большим числом углеродных атомов. Потеря более чем одной гидроксильной группы может произойти при разрыве углерод-углеродной связи в β -положении. Известны также случаи отщепления воды от диолов.

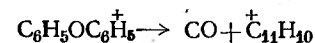
Алифатические и ароматические простые эфиры

Алифатические эфиры

Мак-Лафферти убедительно показал, что в случае первичных алкильных цепей расщепление происходит предпочтительно с разрывом β -связи, если алкильные цепи имеют нормальное строение вблизи кислородного атома. Если же алкильные цепи имеют разветвленное строение, как, например, в случае диизопропилового эфира, то происходит разрыв α -связи. Исключение также составляет распад метиловых эфиров, при котором не только отщепляется водород в β -положении, но и облегчается разрыв α -связи с образованием осколка с $M/e = 31$ (CH_3O). В алифатических эфирах место разрыва связей, по-видимому, в большей степени определяется строением алкильной цепи, чем это наблюдается в соединениях с другими функциональными заместителями.

Ароматические эфиры

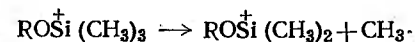
Как отмечалось выше, диарилловые эфиры типа дифенилового эфира теряют молекулу окиси углерода, образуя ион ароматического углеводорода:



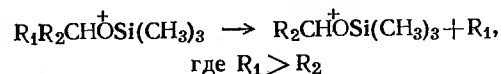
Смешанные алкиларилловые эфиры проявляют свойства как алкиловых, так и ариловых эфиров.

Метилсилиловые эфиры

Использование триметилсилиловых эфиров позволило избежать опасности дегидратации высших спиртов в парах [92]. Триметилсилиловые эфиры не только значительно более летучи, чем спирты, из которых они получены, но превосходят по летучести даже соответствующие алканы. Применение триметилсилиловых эфиров имеет еще и то преимущество, что их молекулярные веса настолько велики, что значительная часть масс-спектра оказывается смещенной, в результате чего исключается влияние продуктов распада возможных примесей алкана. Характер распада эфиров отличается от путей распада исходных спиртов, так как отщепление воды больше невозможно. В случае эфиров с углеродной цепью нормального строения исходный молекулярный ион имеет низкую интенсивность, но пик P-15 весьма интенсивен и соответствует распаду



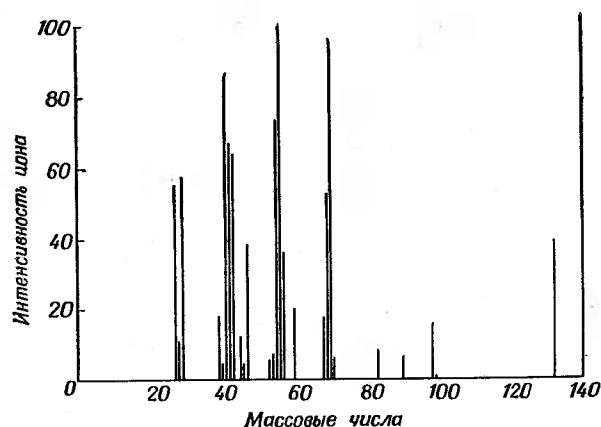
Первичные силиловые эфиры низкого молекулярного веса, содержащие разветвленный алкильный остаток, дают масс-спектр, который очень напоминает спектр изомерного силилового эфира с алкильным остатком нормального строения. Исключение составляют силиловые эфиры, в которых углеводородная цепь разветвлена у γ -атома углерода; эти эфиры образуют весьма интенсивный осколочный ион, соответствующий исходному молекулярному иону, от которого отщеплено два атома водорода. При распаде вторичных силиловых эфиров основной пик соответствует иону с массой исходного вещества, от которого отщеплена более длинная боковая алкильная цепь.



По характеру распада довольно трудно отличить вторичные метил-силиловые эфиры от третичных.

Меркаптаны и сульфиды

Алифатические меркаптаны и сульфиды исследованы Леви и Шталем [55]. Они установили, что в меркаптанах нормального строения с длиной цепи C_4 и более и в сульфидах, содержащих



Р и с. 6. Гептантиол-1.

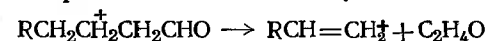
алкильную группу с большим числом атомов углерода, разрыв связи в β -положении к атому серы происходит легче, чем разрыв α -связи.

Пути распада меркаптанов можно объяснить, полагая, что исходная молекула теряет следующие четыре структурные единицы: C_nH_{2n+1} (при разрыве алкильной цепи), $SH(CH_2)_n$, $SH_2(CH_2)_n$

и $SH_3(CH_2)_n$. Исходный молекулярный ион обладает довольно высокой интенсивностью в масс-спектрах соединений обоих рядов, что будет облегчать определение молекулярного веса анализируемых соединений (рис. 6).

Алифатические альдегиды

В алифатических альдегидах обычно происходит разрыв связи в β -положении к альдегидной группе, сопровождающийся перемещением атома водорода:



Если, однако, алкильная цепь разветвлена у β -атома углерода, то в альдегидах низкого молекулярного веса происходит разрыв связи в α -положении. Типичные осколочные ионы в масс-спектре альдегидов соответствуют отрыву групп с массой 18 и 28 от молекулярного иона.

Как и в большинстве гомологических рядов, в ряду алифатических альдегидов наблюдается быстрое уменьшение интенсивности исходного молекулярного иона с увеличением длины цепи алкильной группы. У высших членов ряда в масс-спектре отсутствует исходный молекулярный ион (например, в масс-спектре ундеканальдегида), но зато присутствует ион, масса которого равна массе исходного молекулярного иона плюс единица. Это объясняется отрицательным характером функциональной группы.

Алифатические кетоны

Как и в случае альдегидов, в ряду алифатических кетонов молекулярный ион обычно распадается путем разрыва β -связи с последующим переносом водорода:



В принципе молекула кетона может распадаться в любой из алкильных групп. В случае кетона, содержащего два алкильных остатка нормального строения, направление распада зависит от относительной длины цепей R и R' . Как правило, разрыв связи происходит легче в более длинной из цепей и тормозится, если алкильный остаток имеет разветвленное строение.

При масс-спектрометрическом анализе кетонов проявляется отрицательное влияние перегруппировки, которое заключается в появлении интенсивного иона с той же массой, что и низший гомолог ряда кетонов. Шарки и сотр. [91] обратили внимание на эту трудность и разработали эмпирические методы анализа. Однако при надлежащей чистоте исследуемого вещества указанная труд-

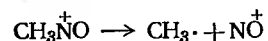
ность устраняется. Величину эффекта, связанного с перегруппировкой, можно оценить на примере масс-спектра нонанона-5. Интенсивность иона с $M/e = 58$ составляет 69,35% интенсивности основного пика с $M/e = 57$. При том же давлении образец ацетона образует ион с $M/e = 58$, интенсивность которого составляет 33% интенсивности иона с массой 57 в масс-спектре нонанона-5.

Нитросоединения

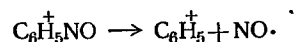
Нитросоединения сравнительно мало исследованы масс-спектрометрическим методом. Имеющиеся данные не позволяют сделать каких-либо общих выводов.

Нитрозосоединения [20]

Ограниченные данные, полученные при исследовании нитрозометана, свидетельствуют в пользу распада молекулярного иона с отщеплением метильной группы:



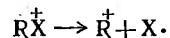
В масс-спектре нитрозобензола, как и в масс-спектрах большинства чисто ароматических соединений, присутствует интенсивный осколочный ион с $M/e = 77$, образующийся при распаде молекулярного иона по схеме



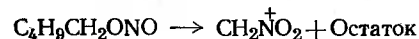
Однако в связи с тенденцией к образованию димерных ионов, молекулярный вес которых выше, чем молекулярный вес исходного молекулярного иона, могут встретиться трудности.

Нитриты

Алкилнитриты распадаются в основном по следующей схеме [59]:



Разрыв может происходить также внутри алкильной группы, и в этом случае проблема сводится к установлению характера распада алкильных цепей. Кроме того, следует отметить, что разрыв β -связи может не сопровождаться перемещением атома водорода. Так, в случае изоамилнитрита в результате распада

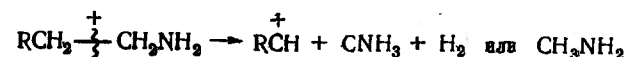


ион с $M/e = 60$ образуется в умеренных количествах.

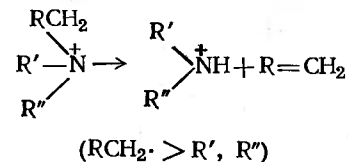
Алифатические и ароматические амины

Алифатические амины

Алифатические амины, как показал Коллин [20], представляют собой интересный пример расщепления связи, находящейся в β -положении по отношению к замещающей группе. В указанном ряду соединений наибольшую интенсивность, как правило, имеет осколочный ион, содержащий азот и образующийся за счет разрыва связи в β -положении к аминогруппе:



В случае вторичных и третичных аминов отщепляются преимущественно цепи, содержащие наибольшую группу:

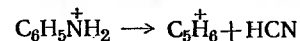


Подобный характер распада присущ соединениям с электроотрицательной группой. Авторы считают, что происходит распад ониевого соединения $\text{RR}'\text{R}''\text{NH}$, а не амина. Это подтверждается распадом простых эфиров менее основного характера.

По-видимому, четвертичный ион возникает благодаря атаке первоначально образующегося иона амина на присутствующую нейтральную молекулу.

Ароматические амины

В отличие от алифатических аминов образование осколочных ионов в случае ароматических аминов, склонных к отщеплению нейтральной молекулы HCN от молекулярного иона [10], незначительно:



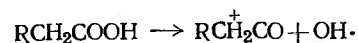
Стабильность этих ароматических соединений свойственна большинству ароматических систем, а также ароматическим простым эфирам и хинонам, которые отщепляют окись углерода.

КИСЛОТЫ И ИХ ПРОСТЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

В данном разделе наряду с кислотами рассмотрены также их производные — сложные моно- и диэфиры, лактоны, амиды, нитрилы и т. д. Кроме того, приведены данные о некоторых фосфатах.

Карбоновые кислоты

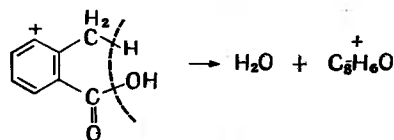
Карбоновые кислоты изучали Хепп и Стюарт [48] и другие авторы [46, 47]. Основные ионы в масс-спектрах карбоновых кислот образуются в результате разрыва ацильной связи:



Масс-спектры содержат также продукты перегруппировки. Эти авторы установили, что в масс-спектрах карбоновых кислот нормального строения присутствует интенсивный пик иона с $M/e = 60$, соответствующий массе уксусной кислоты.

Разветвленная углеродная цепь также оказывает влияние на характер распада карбоновых кислот. Так, в случае кислот, в которых место разветвления достаточно удалено от карбоксильной группы, легче происходит отрыв более длинного алкильного остатка.

Масс-спектры ароматических карбоновых кислот подробно изучены Мак-Лафферти и Голке [45, 62]. Они установили, что в этих соединениях, как и в алифатических карбоновых кислотах, происходит разрыв ацильной связи. Были обнаружены также другие ионы, дающие интенсивные пики и обусловленные различными комбинациями указанных разрывов связи или влиянием пространственных факторов. Примером влияния пространственных факторов может служить распад *o*-толуиловой кислоты, характеризующийся легким отщеплением молекулы воды:

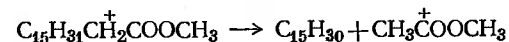


Сложные эфиры

Алифатические сложные эфиры

Метиловые эфиры карбоновых кислот с длинной углеродной цепью были исследованы Стенхагеном и сотр. [4, 86, 87], которые пришли к следующим общим выводам. Продукты распада содержат

два ряда осколочных ионов, причем более интенсивные пики соответствуют осколочным ионам, в которых сохранена метоксигруппа. Метиловый эфир гексакозановой кислоты с нормальной углеродной цепью образует интенсивный ион с $M/e = 74$, т. е. происходит разрыв α -связи и атом водорода перемещается к меньшему осколку с образованием метилацетата:

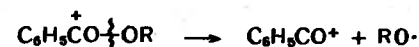


Если в сложных эфирах у атома углерода, находящегося в α -положении, имеется заместитель, например в метиловом эфире α -метилгексакозановой кислоты, то масс-спектр содержит интенсивный пик, соответствующий осколочным ионам другой массы, в данном случае осколочному иону с $M/e = 88$.

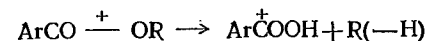
Стенхаген с сотрудниками установил также интересный факт, что в ряду метиловых эфиров карбоновых кислот распространенность молекулярного иона низка для $C_6H_{13}COOCH_3$ и $C_7H_{15}COOCH_3$, но увеличивается при переходе к метиловому эфиру гексакозановой кислоты. Для этого эфира интенсивность пика молекулярного иона достигает почти половины интенсивности основного пика масс-спектра.

Ароматические сложные эфиры

Исследования ароматических сложных эфиров [45, 62] привели к выводу, что в этом ряду соединений пути распада обычно совпадают с путями, наблюдаемыми в случае алифатических сложных эфиров. Основные ионы образуются в результате разрыва ацильной связи



или алкокси-связи с последующим перемещением одного или двух атомов водорода:



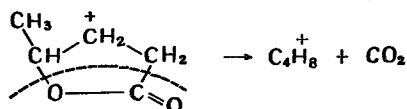
Сложные диэфиры [96]

Стенхаген с сотрудниками исследовал также диметиловые эфиры некоторых дикарбоновых кислот нормального строения. Было установлено, что пики, отвечающие исходным молекулярным ионам, имеют сравнительно низкую интенсивность и что наиболее интенсивный пик в той части спектра, которая соответствует большим массам, обусловлен отщеплением одной метоксигруппы.

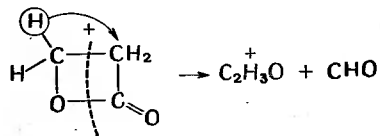
Лактоны

Лактоны — гетероциклические системы, часто связанные с алициклическими соединениями, — представляют некоторый интерес. Ограниченные данные о масс-спектрах лактонов, имеющиеся в настоящее время и полученные Фридманом и Лонгом [37], показывают, что осколочные ионы образуются при разрыве связей, находящихся по отношению друг к другу в β -положении, с отщеплением CO_2 .

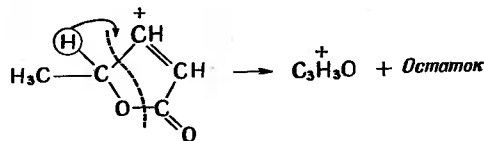
Масс-спектры лактонов содержат также большое количество перегруппированных ионов. Данные, полученные на небольшом числе примеров, свидетельствуют о преимущественном образовании подобных ионов из ненасыщенных лактонов по сравнению с насыщенными лактонами.



В случае иона γ -валеролактона не происходит перегруппировки, приводящих к появлению интенсивных пиков. Однако β -пропиолактон претерпевает перегруппировки: после отщепления, указанного на схеме, происходит перемещение водорода, причем образующиеся перегруппированные ионы дают весьма интенсивные пики.



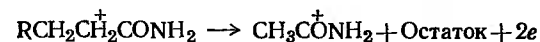
Указанная тенденция, обусловленная, по-видимому, присутствием в лактоне рядом с кислородом метиленовой группы, еще более резко выражена в ненасыщенных лактонах, хотя при этом должна отщепляться винильная группа, как при распаде молекулярного иона β -ангеликалактона:



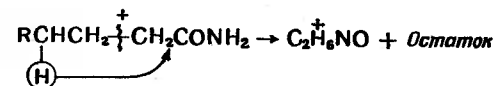
Амиды

Важнейшие работы [60], посвященные масс-спектрам соединений этого класса, касаются только алифатических амидов, для

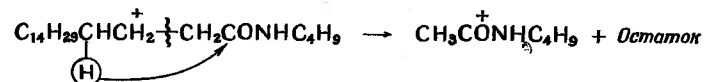
которых характерным является разрыв β -связи, сопровождающийся перемещением водорода:



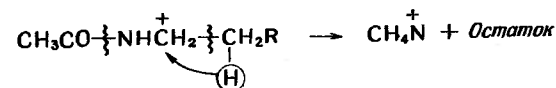
На основании более подробного анализа масс-спектров Гилпин [43] пришел к некоторым общим выводам. Первичные амиды диссоциируют преимущественно по схеме



В случае вторичного амида — N-бутилоктадекамида — происходит аналогичный распад:



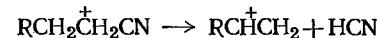
Масс-спектры вторичных амидов обычно содержат интенсивные пики, соответствующие осколочному иону с $M/e = 30$ (CH_4N^+). Этот ион, как полагают, появляется в результате распада с последующим перемещением атома водорода:



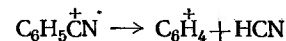
Третичные амиды обладают свойствами как первичных, так и вторичных амидов.

Нитрилы

Алифатические нитрилы [59] распадаются преимущественно путем разрыва α -связи с последующим перемещением атома водорода:



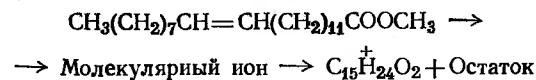
Ароматические нитрилы мало изучены. К числу исследованных соединений относятся бензонитрил и изомерные толунитрилы, для которых характерно незначительное образование осколочных ионов. Наиболее интенсивные пики во всех случаях соответствуют осколочным ионам, образующимся при отщеплении нейтральной молекулы синильной кислоты:



Кроме того, толунитрилы образуют интенсивный осколочный ион, соответствующий потере 28 единиц массы.

Для расщепления этих соединений характерны следующие закономерности. Масс-спектры не содержат больших количеств исходного молекулярного иона, но в них присутствует интенсивный осколочный ион, масса которого на 32 единицы меньше массы молекулярного иона. Кроме того, в масс-спектрах присутствует весьма интенсивный пик, соответствующий иону, который образуется при

разрыве винильной связи, наиболее удаленной от карбоксильной группы, с потерей трех атомов водорода. В случае эруковой кислоты подобное расщепление приводит к появлению осколочного иона с массой 236:



Рюхаге и Стенхаген [86] считают, что этот интенсивный и легко идентифицируемый осколочный ион может оказаться полезным для определения положения этиленовой связи в ненасыщенных жирных кислотах. Исследование метиловых эфиров смоляных кислот, проведенное Генге [39], является ценным вкладом в масс-спектрометрию соединений этого класса.

Сложные эфиры аминокислот

Краткие сведения о масс-спектрометрии этого класса соединений сообщаются Андерссоном [3], но на основании имеющихся в настоящее время данных нельзя сделать общих выводов.

Полипептиды и аминокислоты

Биман, Гепп и Сейбл [12] провели определение порядка связей в некоторых простых полипептидных системах путем восстановления полипептидов в соответствующие более летучие аминокислоты. Характер расщепления аминокислот позволяет установить последовательность исходных аминокислот в пептидах.

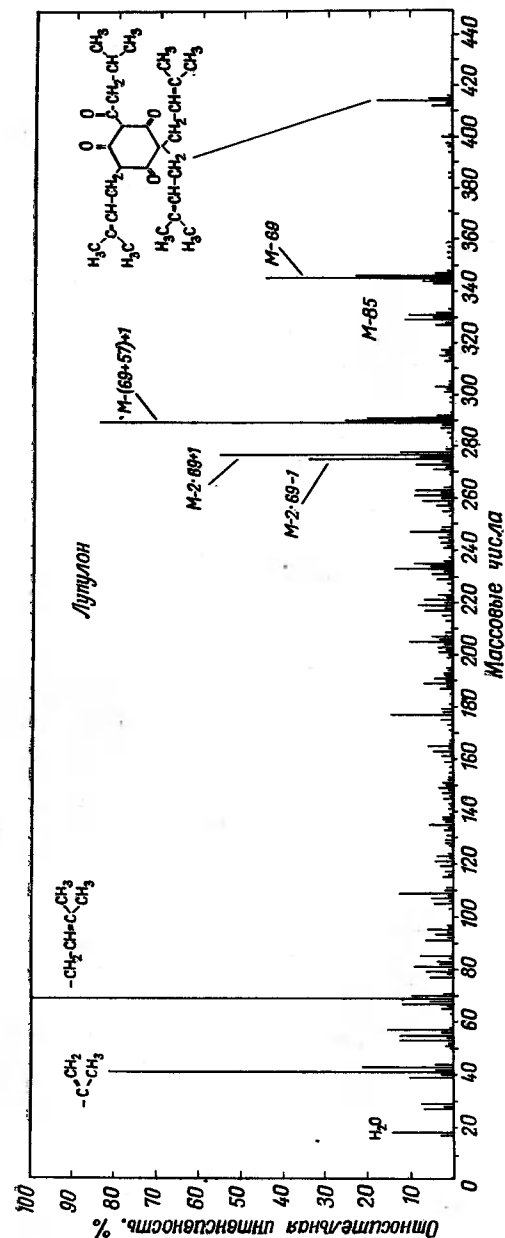
Эти же авторы исследовали масс-спектры некоторых алкалоидов.

Углеводы

В литературе кратко описаны [30] масс-спектрометрические исследования сахаров. Проведено также предварительное исследование полисахарида метилламинарина [31].

Полимеры

Для анализа полимеров Диллер и Роу [25] использовали систему с подогревом, в которой нелетучие органические соединения переводят в парообразное состояние и вводят в ионизационный источник [98]. Полимерное соединение испаряется с проволоки, через которую пропускают сильный ток; образующиеся продукты распада подвергают анализу.



Р и с. 7. Массовые числа.

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПРОБЛЕМЫ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В связи со все возрастающим количеством данных о характере распада молекулярных ионов делаются попытки сопоставить наблюдаемый характер распада со строением и составом исходной молекулы. В некоторых случаях [7] удалось добиться блестящих успехов, но имеющийся опыт позволяет сделать вывод, что по крайней мере до широкого использования масс-спектрометров с двойной фокусировкой основное назначение масс-спектрометрического метода анализа будет заключаться в установлении строения в сочетании с другими методами анализа. Именно таким путем Рюхаге, Стенхаген и Сидов [87] использовали масс-спектры фтиоцерола для установления его строения. Брохулт и сотр. [17] устанавливали строение DL-эйкозанола-2 и лупулона также по продуктам их распада (рис. 7).

Геометрическая изомерия

Были проведены также исследования влияния пространственного геометрического строения циклических систем на характер распада. Опубликованные данные [2] свидетельствуют о существенном различии путей распада *цис*- и *транс*-декагидронафталина (рис. 8).

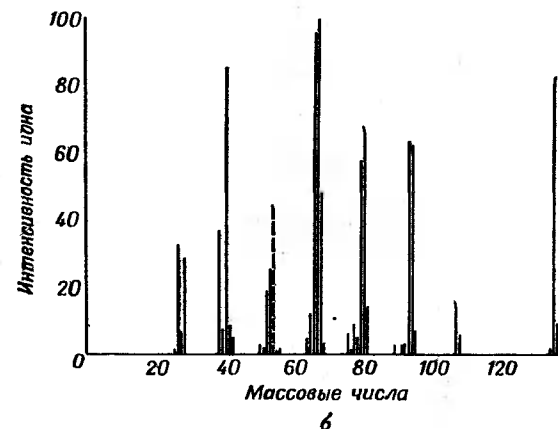
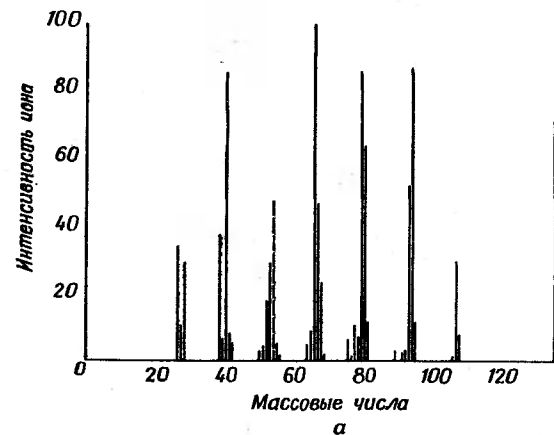
Установлено [85], что пути распада *цис*- и *транс*-3α-метилгексагидроиндана различаются аналогичным образом, и наблюдаемые различия могут быть связаны со степенью напряжения в циклических системах. Подробное исследование распада *цис*- и *транс*-1,2-диалкилциклопентанов, проведенное Натали и Моминьи [72, 73], показало различия путей распада. Авторы пришли также к выводу, что различия в масс-спектрах *цис*- и *транс*-изомеров уменьшаются с увеличением энергии бомбардирующих электронов. Как указывалось выше, Биман и Сейбл [13] установили, что в случае эпимерных циклических спиртов интенсивность молекулярного иона среди продуктов распада зависит от степени замещения исследуемой системы. Чем больше число заместителей, тем меньше интенсивность исходного молекулярного иона.

В ряду стероидов Стенхагеном [96] было показано, что масс-спектры 5β-андростана и его изомера удается различить. 5β-Андростан легче, чем изомерное соединение, образует ион путем отщепления 15 единиц массы, т. е. путем отрыва метильной группы у C₁₀ (рис. 9).

Перегруппировки

Одна из трудностей, еще больше усложняющая использование масс-спектров для определения строения неизвестных веществ, связана с возможностью перегруппировок. Часто ионы, соответствующие

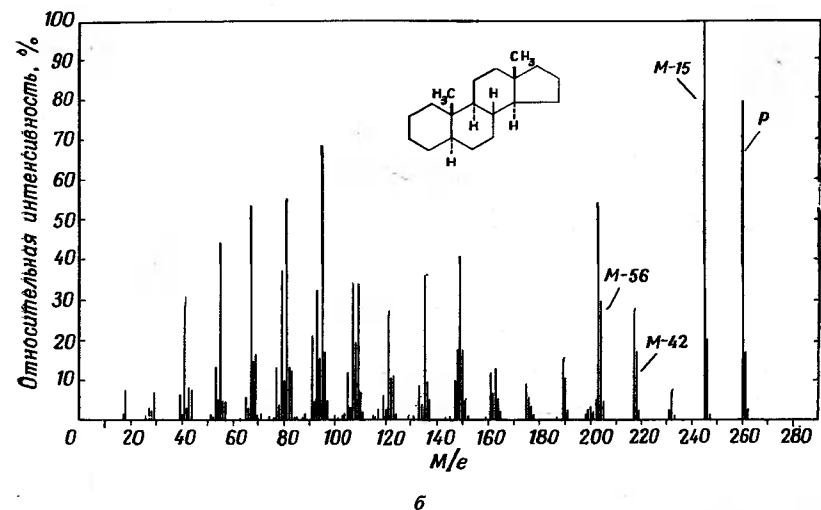
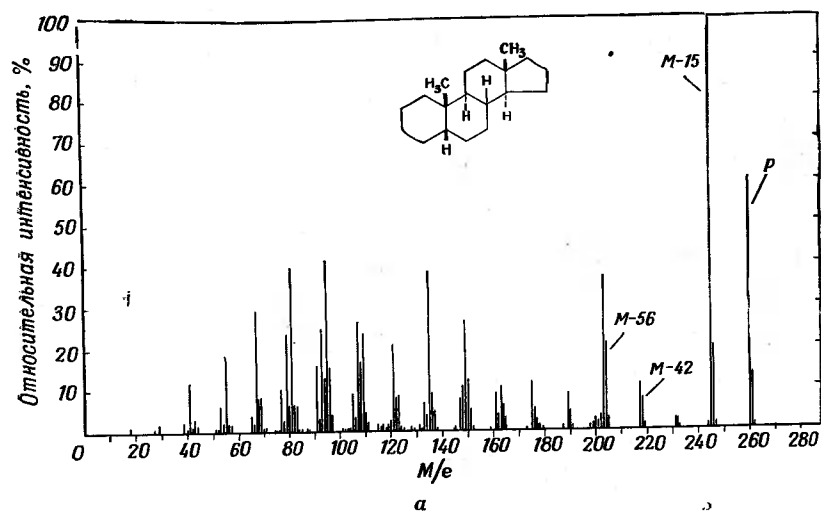
щие интенсивным пикам в масс-спектре, не могут быть получены непосредственно из исследуемой молекулы. Поэтому при анализе в неизвестном веществе может быть установлено наличие таких



Р и с. 8. Массовые числа.

а — *цис*-декалин; б — *транс*-декалин; — — — метастабильный ион.

группировок, которые в действительности отсутствуют. Простым примером является образование иона C₂H₅⁺ при распаде молекулярного иона неопентана с C(CH₃)₄. Путем использования меченного изотопами изопентана было показано, что образование этил-иона обусловлено взаимодействием двух метильных групп [29].



Р и с. 9. Интенсивность ионов.
а—5-β-андростан (этиохолан); б—5-α-андростан.

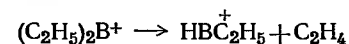
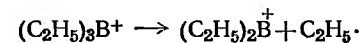
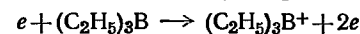
В углеводородах, не содержащих функциональных групп, часто наблюдаются случайные перегруппировки. Райлендер и Мейерсон [88] исследовали некоторые третичные углеводороды, содержащие изотопную метку, и рассчитали распределение изотопа в продуктах распада. Согласно их теории, молекулярный ион перед распадом

на осколочные ионы образует положительно заряженное циклопропановое кольцо. Филд и Франклин [28] разработали более общую теорию, которая напоминает изложенную выше, но не позволяет произвести расчет распределения изотопов.

Второй тип перегруппировки характеризуется преобладанием какой-либо одной формы перестройки молекулы над всеми остальными. На эту особенность процессов перегруппировки указал Мак-Лафферти [61]; в литературе приведено несколько подобных примеров [10].

Фридман и Лонг [37] обратили внимание на тот факт, что наиболее распространенные осколочные ионы имеют четное число электронов, как, например, в масс-спектрах углеводородов, в которых ионы с нечетной массой более интенсивны, чем ионы с четной массой. Отсюда следует, что устойчивость продуктов распада определяет их распространенность. Мейерсон и Райлендер [67] сделали предположение, что распад фенил-*n*-гексилкетона может происходить с отщеплением пентена, что согласуется с изложенной выше теорией. Мак-Лафферти считает, что процесс отщепления олефина является энергетически выгодным, так как в молекулярном ионе происходит разрыв одной связи, а вторая связь образуется в нейтральном осколке. Энергия разрыва связи в ионе часто меньше, чем в молекуле. Аналогичное предположение было высказано Лестером [54], который считает, что потеря 26 единиц массы ароматическими углеводородами с конденсированными кольцами соответствует отщеплению ацетилена.

Устойчивость продуктов диссоциации была положена Мак-Лафферти [61] в основу подробного обзора и классификации процессов перегруппировки. Выводы, сделанные в этой работе, свидетельствуют о том, что такой подход является наиболее плодотворным. Более того, исходя из устойчивости продуктов диссоциации, автор предложил механизмы перегруппировок нескольких общих классов соединений. Так, наиболее интенсивный пик в масс-спектре $(C_2H_5)_3B$ имеет $m/e = 41$, что соответствует иону $HC_2H_5^+$. Предложен следующий механизм перегруппировки:



где $(C_2H_5)_3B$ представляет собой ион с нечетным числом электронов, который при диссоциации образует смесь $(C_2H_5)_2B^+$ и $C_2H_5^+BH$, причем каждый из этих двух ионов содержит четное число электронов.

Различные примеры перегруппировок, относящихся как к этому, так и к другим классам соединений, описаны в работе Мак-Лафферти.

Теоретические соображения

Помимо полуэмпирических выводов, вопрос о характере распада получил подробную теоретическую трактовку. Принимается [28], что молекулярный ион, образовавшийся при электронном ударе, остается в ионном источнике в течение 10^{-6} сек. Этого времени достаточно для того, чтобы сообщенная иону энергия распределилась между всеми возможными колебательными направлениями и вызвала диссоциацию.

Подобное описание процесса образования осколков на основе квазиравновесной теории было дано Эйрингом с сотрудниками, которые рассмотрели этот вопрос с количественной точки зрения. Характер продуктов диссоциации зависит от ряда факторов, в том числе от энергии диссоциации разорвавшихся связей и коэффициентов передачи в различных переходных состояниях. Таким образом, количественный расчет даже простых молекул может представить очень большие трудности.

Однако проблему часто можно упростить, делая некоторые разумные допущения и исследуя гомологические ряды. Такие расчеты были выполнены для ряда первичных спиртов, причем получены хорошие результаты [38]. Успешным оказалось также исследование ряда сложных эфиров простого строения [53]. Для анализа более сложных молекул, по-видимому, потребуется эмпирическое приложение принципа квазиравновесия.

Практическое приложение

Практическая ценность имеющихся экспериментальных данных в значительной мере не зависит от теоретических выводов. В обычных масс-спектрометрах [8] масса осколочных ионов не может быть определена с очень высокой точностью, так как ионы могут обладать кинетической энергией. Следовательно, если осколочный ион с массой 57 получен из кислородсодержащего соединения, то вывод о том, является ли ион $C_3H_5O^+$ или $C_4H_9^+$, может быть сделан на основании данных о строении исходной молекулы. При использовании масс-спектрометров с двойной фокусировкой высокого разрешения можно будет различить эти ионы, что очень важно для понимания механизма диссоциации. Однако присутствие среди продуктов распада интенсивного иона с массой 57 будет указывать на определенное строение молекулы, которое окончательно может быть установлено лишь по идентичности исследуемого масс-спектра с масс-спектром известного чистого образца.

СПЕКТРЫ НИЗКОЙ ЭНЕРГИИ

Большая часть исследований распада молекул под действием электронного удара проведена с использованием электронных пучков с энергией 50—70 эв. Это имеет ряд важных преимуществ, к которым относятся главным образом воспроизводимость спектра при переходе от одного образца или прибора к другому и высокая чувствительность спектрометра в указанных условиях. Основным недостатком работы с такими электронными пучками заключается в сложности получаемого спектра, в котором присутствуют более или менее интенсивные ионные пучки почти со всеми целыми, а иногда и дробными массовыми числами. Менее жесткие условия ионизации должны приводить к более простым спектрам, содержащим лишь более интенсивные пики осколочных ионов. Это будет способствовать идентификации характерных группировок в исследуемой молекуле и облегчать их классификацию.

Подобные результаты описаны в работах [25, 57]. Одна из наиболее интересных возможностей, открывающихся при применении электронных пучков низкой энергии, заключается в получении масс-спектра, в котором наиболее интенсивный ион представляет собой исходный молекулярный ион. В этом случае можно определить точный молекулярный вес, как это описано выше, и установить строение молекулы, что в сочетании с величиной ионизационного потенциала позволяет идентифицировать соединение.

Прайс и сотр. [81] показали, что для углеводородов ионизационный потенциал изменяется в зависимости от ряда факторов. В любом гомологическом ряду ионизационный потенциал падает с увеличением длины цепи, а также до некоторой степени уменьшается при разветвлении цепи.

Насыщенные углеводороды имеют более высокий ионизационный потенциал, чем соответствующие ненасыщенные соединения. Например, циклогексан (ионизационный потенциал 9,88 эв) легко отличить от всех изомерных олефинов, ионизационные потенциалы которых ниже указанной величины, а также от метилциклопентана (ионизационный потенциал 10,0 эв). Поскольку в любом гомологическом ряду разность между ионизационными потенциалами соседних соединений уменьшается с увеличением молекулярного веса, для указанного метода требуется знание точных величин ионизационного потенциала. В связи с этим в последнее время велась разработка более точных ионизационных источников. Один из таких методов заключается в использовании вместо существующего источника почти моноэнергетического электронного пучка [34], а во втором методе для получения истинно моноэнергетического источника применяется ультрафиолетовое ионизирующее

щее излучение от отражательной решетки [56]. Оба метода позволяют получить значительно менее интенсивный пучок ионов, чем в случае обычных ионизационных источников, поэтому требуется более высокая степень усиления. В приведенных выше работах указано и на другие трудности, возникающие при работе с этими ионизационными источниками. Независимо от используемого метода ионизации в масс-спектре можно ожидать появления наиболее интенсивных ионов, поскольку далеко не полные данные, имеющиеся по этому вопросу, свидетельствуют о том, что потенциалы многих образующихся ионов отличаются от молекулярного ионизационного потенциала на 0,1—0,3 эв. Несколько подобных примеров получено Стивенсоном [97] в ряду предельных углеводородов нормального строения. Филд и Франклин [29] рассмотрели эту проблему применительно к неопентану. По данным Барнарда [6], основной недостаток использования электронных пучков низкой энергии состоит в том, что при отсутствии очень точного контроля за энергией электронов интенсивность образующихся ионов будет меняться в широких пределах.

Другой недостаток, замеченный рядом исследователей, в том числе Брандом и Ридом [16] на примере формальдегида, заключается в том, что в соединениях с электроотрицательными заместителями пик, отвечающий молекулярному иону ($R\dot{X}$), сопровождается пиком, имеющим ту же интенсивность, но соответствующим иону, масса которого больше массы молекулярного иона на одну единицу ($R\dot{X}H$).

Зная характер функциональных групп, присутствующих в исследуемом соединении, можно предвидеть такие осложнения и избежать ошибки учитывать их при определении молекулярного веса. Правда, возможность подобной ошибки сводится к минимуму путем анализа верхней части спектра по мере увеличения энергии электронного пучка. В этих условиях пик, отвечающий иону ($R\dot{X}H$), обычно становится менее интенсивным при энергии электронов около 15 эв, в то время как интенсивность пика, соответствующего молекулярному иону, продолжает возрастать.

Недавно появилась работа [21], посвященная интересному и важному приложению масс-спектрометрии с использованием электронных пучков низкой энергии к анализу ароматических соединений. Ароматические соединения были идентифицированы этим методом как по массе, так и по чувствительности исходного молекулярного иона. Чувствительность исходного молекулярного иона представляет собой отношение интенсивности исходного иона к парциальному давлению этого иона в анализируемой смеси. В работе Крейбла и сотр. [21] было установлено, что чувствительность возрастает по мере увеличения степени алкилирования ароматического кольца (табл. 2).

Таблица 2
Повышение чувствительности при алкилировании
ароматического ядра [21]

Соединение	Относительная молярная чувствительность	Относительная чувствительность объема жидкости
Бензол	0,35	49
Толуол	0,83	97
Этилбензол	1,00	100
<i>n</i> -Пропилбензол	1,05	91
<i>o</i> -Ксилол	1,51	154
<i>m</i> -Ксилол	1,69	168
<i>p</i> -Ксилол	1,73	172
1-Метил-3-этилбензол	1,97	172
1-Метил-4-этилбензол	2,09	176
1,2,3-Триметилбензол	3,43	219
1,3,5-Триметилбензол	2,48	216

Опубликованы также данные о влиянии на чувствительность других заместителей, причем установлено соответствие влияния заместителей на чувствительность исходных молекулярных ионов и ориентирующего действия этих заместителей. Более подробно этот вопрос освещен в оригинальной работе.

В благоприятных условиях метод масс-спектрометрии с использованием электронных пучков низкой энергии может найти применение для обнаружения и установления длины боковых цепей в некоторых стероидах и тритерпеноидах [83]. Положительные результаты получены при определении боковых цепей в холестеране, эргостане и других соединениях.

Рассматриваемый метод применяют также при анализе смесей, особенно в тех случаях, когда содержание отдельных компонентов столь незначительно, что количественное разделение и определение методом распределительной хроматографии затруднены [93]. Анализ смеси углеводов можно будет осуществлять, не прибегая к сложному математическому расчету, который необходим в настоящее время.

Как указывалось раньше [51], различия в масс-спектрах соединений, отличающихся друг от друга только конформацией, при использовании электронных пучков относительно низкой энергии увеличиваются. В связи с этим данный метод может приобрести большое значение для идентификации соединений такого типа.

АНАЛИЗ СПЕКТРОВ

В начале данного обзора было установлено соответствие известных особенностей строения исследуемых соединений наличию некоторых осколочных ионов в масс-спектрах. Делаются попытки произвести обратную корреляцию, хотя это сопряжено с многочисленными трудностями, особенно в связи с наличием перегруппированных ионов и сложностью установления природы нейтральных осколков. Эта область масс-спектрометрии сравнительно мало изучена, но за последнее время достигнуты выдающиеся успехи в установлении строения некоторых соединений по их масс-спектрам.

Высокая чувствительность масс-спектрометрического метода обеспечивает надежную идентификацию исследуемых веществ, имеющих даже в очень малых количествах. Более того, тонкая структура получаемых обычно масс-спектров при условии правильного ее анализа позволит глубже понять процессы образования осколочных и перегруппированных ионов.

В этом разделе приведены результаты анализа строения нескольких соединений по их масс-спектрам. В некоторых случаях, как это будет ясно из последующего изложения, полный анализ невозможен без дополнительных данных; в других случаях строение исследуемого вещества не может быть установлено вследствие ненадежного определения состава наблюдаемых в масс-спектре ионов. Установление строения некоторых простых молекул представляет значительные трудности, в то время как масс-спектры более сложных молекул легче интерпретировать.

Определить интенсивность осколочных ионов очень трудно из-за отсутствия соответствующей простой шкалы сравнения. Осколочные ионы с $M/e = 41, 43, 55, 57$ и т. д. почти всегда присутствуют в масс-спектре при условии, что в анализируемом соединении имеется соответствующее количество связанных друг с другом атомов углерода. С другой стороны, отщепление метильной группы, которое происходит лишь в особых условиях, будет иметь значение в том случае, если интенсивность соответствующего иона равна примерно 10% интенсивности основного пика. Ниже будет сделана попытка оценить роль соответствующего иона в процессе образования осколочных ионов.

Цинеол [112]

Молекулярный вес цинеола равен 154. Изотопный пик с массой 155 характеризуется интенсивностью 20%, т. е. составляет $1/10$ интенсивности исходного иона. Поскольку нормальная распространенность углерода C^{13} равна 1,1%, исследуемая молекула должна содержать 10 атомов углерода. Далее, исследуемое вещество содер-

жит один гетероатом, на что указывают валентности углерода, водорода и т. д. Те же соображения в сочетании с данными об атомных весах входящих в состав молекулы элементов показывают,

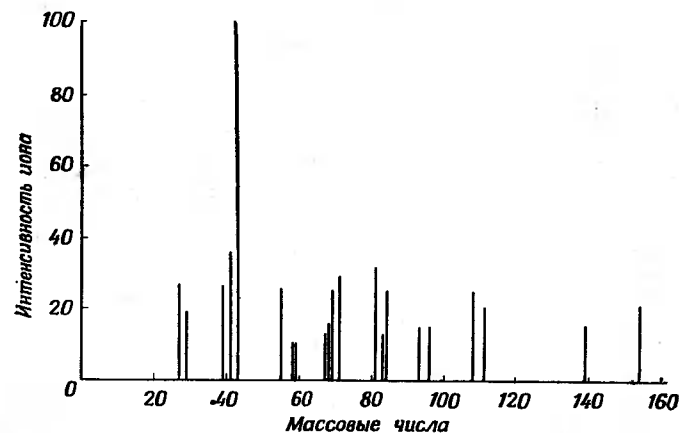
Таблица 3



M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
27	27,0	59	10,2	84	25,0
29	17,8	67	12,9	93	15,1
39	26,6	68	16,3	96	14,9
41	36,2	69	25,2	108	24,7
43	100,0	71	30,0	111	21,5
55	25,4	81	32,7	139	14,9
58	10,4	83	13,1	154	20,4 ^a

^a Исходный молекулярный ион.

что гетероатом представляет собой, вероятнее всего, азот или кислород. Нечетное число атомов азота в молекуле требует нечетного молекулярного веса. Отсюда следует, что гетероатомом является



Р и с. 10. Цинеол.

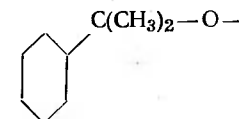
кислород, и тогда исследуемое соединение имеет эмпирическую формулу $C_{10}H_{18}O$ (см. табл. 3 и рис. 10).

Характер кислородсодержащей функции может быть установлен следующим путем. Если эта функция представляет собой первич-

ный или вторичный спирт, то масс-спектр должен содержать осколочный ион, соответствующий отщеплению воды, в то время как в случае третичного спирта должна происходить потеря 17 единиц массы [11]. В действительности подобных превращений исходной молекулы не наблюдается. Можно допустить, что кислородсодержащая функция, если она концевая, представляет собой альдегид, который будет терять 29 единиц массы (CHO), или циклический кетон, молекула которого при распаде должна терять 28 единиц массы (карбонильная группа). Ранее отмечалось, что ациклические кетоны склонны к отщеплению ацетона [91]. Поскольку ни одна из указанных выше возможностей не реализуется, наиболее вероятным становится предположение, что молекула содержит кислород в виде эфирной функции. Этой функцией не может быть метоксигруппа так как в масс-спектре отсутствуют пики, отвечающие ионам с $M/e = 123$ или 31, которые могли бы появиться в результате отщепления метоксигруппы. Поскольку характер кислородной функции теперь известен, ясно, что молекула исследуемого соединения содержит два кольца, две двойные связи или одно кольцо и одну двойную связь. Наличие в спектре интенсивного пика, соответствующего иону с $M/e = 139$, обусловлено отщеплением метильного радикала. В случае ациклических систем подобный распад наблюдается только в особых случаях [14, 105], но в соединениях, содержащих метильную и особенно *гем*-диметильную группу в кольцевой системе, он происходит довольно легко. Поэтому исследуемая молекула представляет собой, вероятно, карбоциклическую кольцевую систему, содержащую метильный или *гем*-диметильный заместитель.

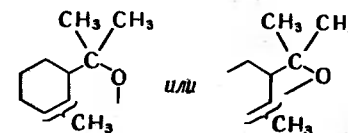
Наиболее интенсивный осколочный пик соответствует иону с $M/e = 43$, который в принципе может иметь формулу C_3H_7 или $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$. Последняя формула должна быть исключена по той причине, что кислород, как известно, входит в эфирную группу, и, если бы эта эфирная группа представляла собой виниловый эфир, можно было бы также ожидать присутствия в масс-спектре интенсивного иона гомолога $\text{CH}_2=\text{CHOCH}_2-$, так как эфирный кислород благоприятствует разрыву β -связи, сопровождающемуся или не сопровождающемуся перемещением водорода. Поэтому группировка должна иметь формулу C_3H_7 . Интенсивность этого иона в сочетании с тем фактом, что интенсивность иона с $M/e = 41$ примерно втрое меньше, убедительно свидетельствует в пользу образования изопропильного иона, в то время как присутствие иона с массой 41 дает основания полагать, что он появился в результате перегруппировки. Далее, по аналогии с изоалканами метильная группа, наличие которой уже установлено, не может появиться в результате распада изопропильного остатка. Таким образом, установлено, что молекула содержит четыре атома углерода и эфирный кислород.

Следующий этап анализа заключается в определении размера кольца, присутствие которого установлено в исследуемом соединении. Существуют надежные данные, что шестичленные карбоциклические системы часто образуют интенсивный ион с $M/e = 55$. В масс-спектре исследуемого соединения подобный ион имеется, и можно принять, что молекула этого соединения содержит циклогексановое кольцо. Однако всех данных, которыми мы располагаем на данном этапе анализа, недостаточно для установления строения, так как, если метильная и изопропильная группы присоединены по отдельности к циклогексановому кольцу, все 10 атомов углерода налицо и валентные требования атомов углерода и водорода удовлетворяются при отсутствии кислорода. Отсюда следует, что метильная группа является частью осколка из трех атомов углерода, который в данном случае должен быть *гем*-диметильной группировкой. Далее, в связи с тем, что эта группа может быть оторвана от циклогексанового кольца без нарушения углеродного скелета, две метильные группы присоединены к циклогексановому кольцу не непосредственно, а через один атом углерода. Таким образом, частичное строение исследуемого соединения может быть представлено в виде

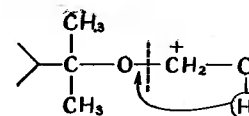


Положение одного атома углерода не установлено. Атом кислорода входит в циклическую эфирную структуру и соединен с *гем*-диметильной группировкой.

Пути распада простых эфиров были рассмотрены раньше [106]. В данном случае возможны лишь две структуры:

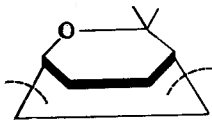


Первая структура в соответствии с обычными путями распада должна давать очень интенсивный ион с $M/e = 59$. Однако если этот ион и присутствует среди продуктов распада, то его интенсивность довольно низкая, так что более правильна, по-видимому,

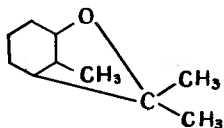


вторая структура. Эта структура требует образования второго кольца, откуда следует, что атом углерода, положение которого остается пока неясным, должен входить в метильную группу, соединенную с карбоциклической системой.

Далее следует установить место присоединения второго кольца. Поскольку исходный молекулярный ион устойчив, циклическая система должна быть по крайней мере пятичленной, что в свою очередь влечет за собой замещение в циклогексановом кольце в положении 1,3 или 1,4, причем кислородсодержащая группа должна образовывать мостик. Наличие подобного мостика влечет за собой необходимость конформации карбоциклического кольца типа ванны, если второе кольцо присоединено к этому кольцу в положении 1,4. Как известно, подобное строение благоприятствует разрыву мостиков с отщеплением двух углеродных осколков:

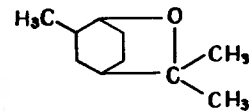


В масс-спектре присутствует интенсивный ион с $M/e = 27$, а также менее интенсивный ион с $M/e = 29$. При таком разрыве мостиков действительный процесс часто происходит с отщеплением осколка четной массы за счет разрыва двух связей с последующим перемещением водорода. Отщепляющийся осколок должен представлять собой C_2H_4 , что согласуется с наличием шестичленного кислородсодержащего кольца. Приведенные данные недостаточно убедительны для подтверждения наличия пятичленного кольца, так как только при указанном ниже положении последней метильной группы следует ожидать того же результата.

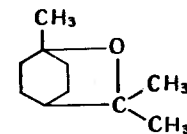


Если принять, что правильна первая из предложенных структур, то образование ионов с массами 27 и 29 в значительно больших относительных количествах, чем иона с $M/e = 42$, который по существу отсутствует в масс-спектре, означает, что циклогексановое кольцо расположено симметрично по отношению к заместителям и что третья метильная группа находится у одного из мостиков, а не у одного из атомов углерода циклогексана, которые при расщеплении входят в состав двухуглеродного осколка, т. е. струк-

тура не может быть такой, как показано ниже, или ее изомером:



Решить вопрос о том, к какому мостику присоединена эта метильная группа, можно на основании следующих соображений. *гем*-Диметильная группа при распаде исследуемой молекулы образует ион с $M/e = 43$. Следовательно, она должна иметь вицинальный атом водорода, а метильный заместитель должен находиться на удаленном от *гем*-диметильной группы конце мостика рядом с кислородом:



Дальнейший анализ структуры исключает возможность наличия пятичленного кольца, которое по аналогии с производным фурана должно давать масс-спектр, отличающийся от масс-спектра, характерного для пиранового кольца.

Пинан [112]

Масс-спектр соединения указывает на молекулярный вес 138 и наличие 10 атомов углерода, что соответствует эмпирической формуле $C_{10}H_{18}$ (см. табл. 4). Как и в случае цинеола, анализируе-

Таблица 4

 $C_{10}H_{18}$

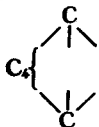
M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
27	58,7	55	86,2	82	57,2
28	12,6	67	49,4	83	53,9
29	34,1	68	33,7	95	74,4
39	59,2	69	49,3	96	29,1
41	100,0	79	10,5	123	20,0
53	24,3	81	44,9	138	4,5 ^a

^a Исходный молекулярный ион.

мое соединение содержит два кольца или две двойные связи и т. д. Низкая интенсивность исходного молекулярного иона свидетельствует о том, что молекулярный ион относительно неустойчив и, поскольку молекула сравнительно мала, должен быть сильно разветвленным или напряженным.

Присутствие в масс-спектре интенсивного пика, отвечающего иону с $M/e=55$, указывает на наличие в исследуемом соединении шестичленного кольца или группы C_4H_7 . Присутствие иона с $M/e=53$ подтверждает первое предположение, тем более что в масс-спектре присутствуют также осколочные ионы с $M/e=83$ (что соответствует осколку C_4H_7), 82 и 81, интенсивность которых тоже высокая. Ранее указывалось, что разрыв двух связей приводит к перемещению водорода в любом из возможных направлений. Таким образом, отщепленная группа получена из кольцевой системы путем отрыва группы C_4H_8 от циклогексанового кольца.

Легкое отщепление метильной группы, приводящее к образованию иона с $M/e=123$, указывает на наличие в исследуемом соединении метильной группы, присоединенной к кольцу, *гем*-диметильной группы или олефиновой группы особого строения. Таким образом, можно считать установленным положение по крайней мере семи из десяти атомов углерода, имеющих в молекуле. Далее следует рассмотреть ион с $M/e=82$ и эмпирической формулой C_4H_{10} , присутствие которого в масс-спектре отмечалось выше. Этот ион должен содержать часть циклогексанового кольца, и тогда при условии наличия групп C_4H_8 и CH_3 предположительною частичную структуру можно представить в виде

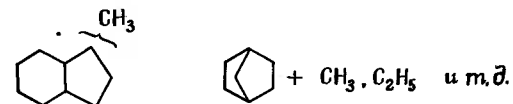


так как разрыв двух связей чаще всего происходит в местах сочленения колец.

Расщепление подобного типа особенно легко происходит в том случае, если система напряжена в том или ином месте замещения или если разрыв кольца уменьшает «скученность» молекулы. Эмпирическая формула соединения требует наличия в молекуле двойной связи или кольца. Поэтому для подтверждения приведенной выше частичной структуры необходимо кольцевое строение. Следовательно, молекула представляет собой бициклическую систему, содержащую одну метильную группу, которая может легко отщепляться.

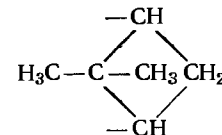
Прежде чем установить характер заместителей, необходимо решить вопрос о размерах колец, входящих в бициклическую систему.

Одно кольцо должно быть шестичленным, поэтому второе кольцо может быть не более чем пятичленным. Имеется несколько вариантов построения бициклической системы этого типа, в том числе структуры

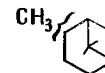


Пути распада соединений первой группы, изученные достаточно полно [1], резко отличаются от картины, наблюдаемой в масс-спектре исследуемого соединения. Таким образом, молекула должна относиться ко второй из приведенных выше групп. В этом случае оба цикла могут быть одинаковыми по размеру, как это показано, шести- и четырехчленными или семи- и трехчленными. На основании приведенных ниже соображений присутствие в масс-спектре иона с $M/e=55$ не может быть использовано для решения вопроса о размерах циклов.

Выяснению этого вопроса способствует факт потери исходным молекулярным ионом 43 единиц массы, что не всегда происходит с молекулярными ионами такой массы. Поскольку изопропильная группа, если бы она имелась в исходной молекуле, несомненно давала бы весьма интенсивный соответствующий ион, то речь может идти о группе, содержащей три атома углерода и не являющейся изопропильным остатком. В связи с тем что циклопропановое кольцо может быть исключено из рассмотрения, интересующая нас группа должна быть *гем*-диметильной, что объясняет источник столь легко отщепляющегося метильного осколка. *гем*-Диметильная группа должна составлять часть одного из двух колец бициклической системы, а также входить в состав интенсивного иона с $M/e=82$. Таким образом, исследуемая молекула имеет следующее строение, причем не выясненным остается положение трех атомов углерода:



Как было указано выше, в исследуемой молекуле основной цикл представляет собой шестичленное кольцо, так что молекула должна иметь следующее строение:

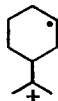
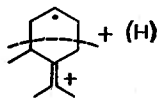


Наконец, наличие в масс-спектре интенсивных ионов с $M/e=27$ и 29, а также менее интенсивного иона с $M/e=28$ требует отщепления осколка C_2H_4 .

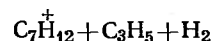
На основании приведенных выше соображений строение исследуемого вещества окончательно можно представить следующим образом:



Анализ структур, подобных рассмотренной, часто осложняется возможностью перегруппировки, что происходит, по-видимому, и в случае пинана. Если предположить, что одним из результатов ионизации является раскрытие циклической системы по общей связи, сопровождающееся сначала образованием двойной связи и затем расщеплением кольца в обоих аллильных положениях, то атом



водорода будет отрывать также атом водорода для образования молекулы — энергетически выгодного процесса, приводящего к появлению осколков



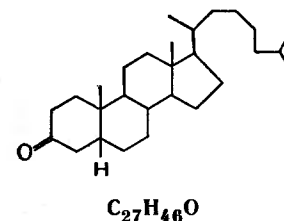
Тем самым убедительно подтверждается наличие интенсивных ионов с $M/e=41$ и 95.

Во всех случаях, когда можно предполагать существование бициклической системы, для выявления указанных путей распада рекомендуется анализировать масс-спектр.

3-Копростанон (см. также [113])

Молекулярный вес исследуемого соединения равен 386, а данные об относительной распространенности изотопов свидетельствуют о наличии в молекуле одного атома кислорода. Это приводит к эмпирической формуле $C_{27}H_{46}O$ (см. табл. 5). Высокая интенсивность исходного молекулярного иона показывает, что исследуемая система имеет циклическую структуру, а общее сходство масс-спектра с масс-спектрами стероидов свидетельствует о принадлежности исследуемого соединения к классу стероидов. Как обычно наблюдается в случае стероидов, при отщеплении метильной группы образуется довольно интенсивный ион. Кроме того, в масс-спектре присутствуют

Таблица 5



M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
117	7,0	163	23,9	233	20,0
118	8,0	164	8,7	246	23,3
119	22,0	165	15,5	315	9,0
120	15,7	175	21,5	316	44,4
121	33,8	176	33,3	317	12,1
122	32,2	177	10,2	329	10,5
123	33,7	213	22,2	353	22,8
124	22,8	214	18,4	354	7,6
159	24,9	215	17,6	371	19,0
160	15,4	217	15,8	386	100,0 ^a
161	40,4	231	100,0		
162	32,2	232	48,7		

^a Исходный молекулярный ион.

ионы, обусловленные отщеплением $OH-$ или H_2O ; это приводит к предположению, что кислород присутствует в молекуле в виде гидроксильной группы. Однако имеется много масс-спектрометрических данных, на основании которых можно предположить, что таким путем отщепляются кетогруппы в кетостероидах и кетотерпеноидах [107]. По аналогии с известными представителями класса стероидов в исследуемом соединении образование одного осколочного иона соответствует отрыву кольца A. В данном случае это приводит к появлению интенсивного иона с $M/e=316$. Распад происходит легче, а перемещение водорода менее вероятно, чем обычно. Это напоминает распад *цис*-декалина по сравнению с распадом *транс*-декалина и свидетельствует о том, что исследуемый стероид принадлежит к ряду копростана и о наличии карбонильной группы в положении 1, 2, 3 или 4. Отщепляться может только группа C_4H_8O , причем она должна отрываться от насыщенной системы. Остается

не выясненным вопрос о длине боковой цепи. По правилу Фитчса и Уолдрона [32], длина боковой цепи может быть определена по массе наиболее интенсивного осколочного иона, близкого к иону с массой 218, с соответствующими поправками на присутствие гетероатомов. Известно, что исследуемая молекула содержит один атом кислорода, который находится не в боковой цепи.

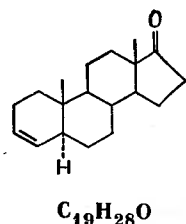
В данном случае рассматривается интенсивный ион с $M/e = 231$, что доказывает наличие насыщенной боковой цепи, состоящей из восьми атомов углерода.

Точное положение 3-кетогруппы может быть установлено только путем сравнения масс-спектров 1, 2, 3 и 4-кетокостанонов, хотя легкое отщепление атома углерода в положении 4 согласуется с наличием кетогруппы в положении 2 или 3, так как при этом создаются благоприятные условия для разрыва β -связи.

5 α -Андрост-3-ен-17-он

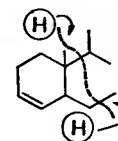
Характер распада указывает на то, что исследуемая система является конденсированной; наличие исходного молекулярного иона с $M/e = 272$ и анализ изотопных пиков позволяют приписать

Таблица 6



M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
147	28,6	214	8,5
148	20,2	215	40,0
149	15,1	216	26,0
150	16,5	229	12,5
162	20,4	230	14,0
176	13,0	244	25,8
187	11,2	258	48,7
201	15,7	272	100,0
213	20,2		

соединению формулу $C_{19}H_{28}O$ (см. табл. 6). Общий характер распада напоминает характер распада стероидов. Основной пик в масс-спектре также соответствует молекулярному иону, откуда следует, что боковая цепь небольшая. Масс-спектр содержит интенсивный ион с $M/e = 215$; на основании правила, указанного в предыдущем примере, боковой цепи нет, но один из атомов углерода в кольце D входит в кетофункцию. Таким образом, остается не выясненным положение одной двойной связи. При обычном расщеплении кольца отрываются четыре атома углерода от кольца A, т. е. происходит потеря 56 единиц массы. Подобное расщепление наблюдается и в данном случае, но затрагивает кольцо D, от которого отрывается осколок той же массы. Однако опыт изучения аналогичных систем свидетельствует о том, что при разрыве кольца A также образуются ионы, соответствующие отрыву 55 или 57 единиц массы в результате перемещения водорода. Первый из этих ионов присутствует, но его интенсивность очень мала, и это доказательство, имеющее отрицательный характер, показывает, что двойная связь находится в положении 1, 3, 4 или 5 и претерпевает разрыв или является винильной связью по отношению к разрывающейся связи. Двойная связь в положении 2 исключена, так как подобная двойная аллильная структура способствовала бы отрыву осколка из четырех атомов углерода. Более прямое доказательство положения двойной связи вытекает из рассмотрения второй обычной формы разрыва кольца:



Именно при таком разрыве образуется ожидаемый ион с $M/e = 162$, что соответствует отрыву C_8H_{14} , т. е. осколку, содержащего одну двойную связь.

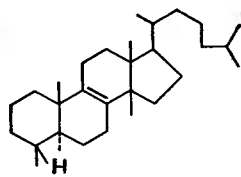
Легко происходящий отрыв 28 единиц массы от молекулярного иона служит дополнительным доказательством наличия кетогруппы в циклической системе.

Еще одна характерная особенность распада исследуемого соединения заключается в легком отщеплении метильной группы. Это обусловлено ангулярностью этой группы, которая, кроме того, должна находиться в аллильном положении по отношению к двойной связи или кетогруппе. Без эталонных масс-спектров не может быть окончательно установлено положение метильной группы. В действительности оба положения справедливы.

$\Delta^{8,9}$ -Ланостен

Исследуемое соединение имеет молекулярный вес 412 и представляет собой углеводород формулы $C_{30}H_{52}$ (см. табл. 7). Распад по характеру напоминает распад стероидов, что свидетельствует

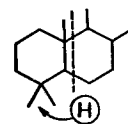
Таблица 7

 $C_{30}H_{52}$

M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
189	20,8	273	17,7
191	10,1	274	13,31
203	13,6	275	13,12
215	11,8	287	10,8
217	14,1	298	9,1
229	11,1	301	12,7
243	16,3	397	100,0
257	16,2	398	34,1
259	12,5	412	7,0

в пользу тетрациклического строения. Обычные методы определения длины боковой цепи в данном случае непригодны. Наиболее интенсивный ион в области с $M/e = 217$ позволяет сделать вывод, что боковая цепь содержит 11 атомов углерода. На основании известных свойств аналогичных соединений наличие цепи такой длины невероятно. Анализ масс-спектра показывает, что в отличие от стероидов имеется последовательность пиков, отвечающих массам 217, 229, 243, 257, 273, 287 и 301, с максимумом при массе 257. Используя эту величину при определении длины боковой цепи, получим C_8H_{17} , что является правильным результатом. Поэтому в отличие от стероидов исследуемая молекула содержит три дополнительных атома углерода, присоединенных к кольцевой системе. В масс-спектре имеется другой пик почти такой же интенсивности, который соответствует иону с $M/e = 273$. Образование подобного иона лучше всего можно объяснить отщеплением метильной группы с одновременным перемещением водорода.

Метильная группа отщепляется очень легко, и основной пик в масс-спектре соответствует иону с $M/e = 397$. Это указывает на присутствие метильной группы в аллильном положении. Кроме того, эта метильная группа расположена у четвертичного атома углерода в кольце или входит в состав *гем*-диметильной группировки или же занимает оба положения. В порядке убывания интенсивности следующее место занимает ион с $M/e = 301$, который соответствует отрыву группы C_8H_{17} . Этот осколок не может появиться в результате отрыва части кольца *A* или даже всего кольца, так как эта часть молекулы имеет недостаточное количество атомов водорода. Кроме того, как указывалось выше, разрыв двух соседних связей приводит к перемещению водорода в любом из возможных направлений, но в рассматриваемом случае этого не происходит. Следовательно, эта группа должна представлять собой боковую цепь. Анализ масс-спектров стероидов не указывает на аналогичное расщепление. В данном случае расщепление можно объяснить особенностью строения молекулы, обусловленной присутствием дополнительной метильной группы у атома углерода [14]. Так, ион с $M/e = 287$ имеет довольно значительную интенсивность для молекул такой степени сложности и соответствует отрыву C_9H_7 . Относительно низкое количество атомов водорода и различные интенсивности ионов подтверждают предположение, что указанный ион образуется в результате разрыва двух связей; при этом происходит отрыв кольца *A* и части кольца *B*:

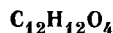
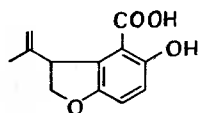


Отсюда следует, что двойная связь не может находиться в кольце *A* или *B* и, кроме того, не должна быть в аллильном положении к любой из разрывающихся связей. Двойная связь должна находиться между атомами углерода 11—14 или между одним из этих атомов углерода и атомом углерода в положении 8. В действительности двойная связь находится в положении 8,9. Исследования разветвленных олефинов дали некоторые доказательства того, что расщепление может происходить далеко от двойной связи. Предположение, что аллильная связь является более слабой, а винильная — более сильной, чем ординарная связь, сделано на основании относительных ионизационных потенциалов молекулы и радикала. Несмотря на то что сказанное выше часто справедливо [19], в ряду стероидов и тритерпеноидов известны исключения из этого общего правила.

Тубовая кислота

Присутствие в масс-спектре молекулярного иона с массой 220 свидетельствует о высокой устойчивости исследуемого соединения, а изотопные пики показывают, что молекула содержит четыре атома кислорода. Эти данные приводят к эмпирической формуле $C_{12}H_{12}O_4$ (см. табл. 8). Характер масс-спектра говорит о ясно выраженной

Таблица 8

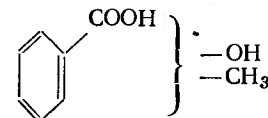


M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
115	11,5	147	11,5	186	11,4
117	12,4	159	27,6	187	100,0
123	11,5	160	19,0	188	17,8
128	11,3	161	38,3	202	40,9
129	11,3	173	24,8	203	11,1
131	22,5	174	70,0	205	11,2
132	10,8	175	15,1	220	88,4 ^a
145	17,6	176	10,3	221	19,3
146	35,6	185	23,7	222	4,6

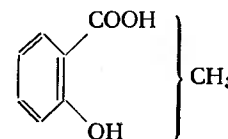
^a Исходный молекулярный ион.

ароматической природе соединения, поэтому формула $C_{11}H_{23}O_4$ исключается. Потеря молекулы воды приводит к иону с $M/e = 202$, а потерей 33 единиц массы объясняется основной пик, который отвечает иону с $M/e = 187$. Очевидно, 33 единицы массы равны сумме двух осколков — воды и метильной группы. Присутствие интенсивного иона с $M/e = 174$ свидетельствует о потере CH_2O_2 , а не C_2H_6O , так как отрыв последней группы маловероятен, если судить по свойствам анализируемой молекулы. Группа CH_2O_2 обязана своим появлением карбоновой кислоте, которая в связи с наличием в отщепляющейся группе лишнего атома водорода, вероятнее всего, присоединена непосредственно к ароматическому ядру, содержащему легко доступный атом водорода. Метильная

группа, упомянутая выше ($M/e = 205$), не может содержаться в исходной молекуле ни в виде сложного метилового эфира, ни в виде метоксигруппы. Последний вариант строения исключается из-за отсутствия в масс-спектре иона с $M/e = 31$. По тем же соображениям исследуемая молекула не содержит оксиметильной группы. Метильная группа не присоединена непосредственно к ароматическому ядру, так как имеющиеся данные свидетельствуют о трудности отщепления подобных групп [1]. На основании имеющихся данных можно предложить следующее частичное строение молекулы:

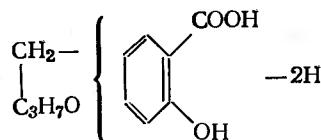


Гидроксильная группа может быть непосредственно присоединена к ароматическому ядру, и в этом случае, судя по легкости отщепления молекулы воды, гидроксильная группа должна находиться в *орто*-положении к карбоксильной группе. Это наиболее вероятное строение, так как ни третичный спирт, ни изолированная фенольная группа обычно не отщепляют воду. Как следует из дальнейшего, вторичный спирт также должен быть исключен из рассмотрения. Система *о*-оксикарбоновой кислоты с метильной группой устанавливает положение девяти атомов углерода и трех атомов кислорода. Таким образом, остаются еще три атома углерода и один атом кисло-



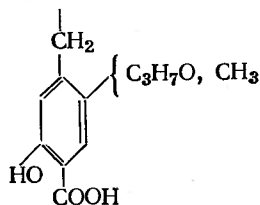
рода. В связи с отсутствием данных об отщеплении осколка с массой 28 или 29 исключено, что кислород входит в карбонильную группу. Против присутствия еще одной гидроксильной группы говорят приведенные выше доводы. Наиболее вероятно, что четвертый атом кислорода входит в состав простой эфирной группы, но не метилового эфира. Рассмотрение молекулярной формулы показывает, что из общего числа эквивалентов двойной связи, равного семи, оставшаяся часть молекулы должна содержать два эквивалента двойной связи. Однако эта часть молекулы (C_3O) не может содержать две двойные связи, так как, по приведенным выше соображениям, атом кислорода должен находиться непосредственно у ароматического ядра или отделен от него лишь одним атомом углерода. Кроме того, масс-спектр не дает оснований допустить наличие в молекуле ацетиленовых остатков. Поэтому оставшаяся неидентифицированная часть молекулы также имеет циклическую структуру, в которой кислород

находится в эфирной группе. Возможно несколько вариантов строения, но дополнительные масс-спектрометрические данные резко снижают их число. Так, масс-спектр содержит интенсивный пик, отвечающий иону с $M/e = 161$, который образуется в результате потери молекулярным ионом 59 единиц массы, т. е. группы C_3H_7O .

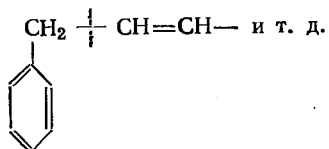


Поскольку от ароматических систем легко отщепляется бензильная группа, необходима молекулярная перегруппировка. Если один из атомов углерода группы C_3H_7O входит в состав неидентифицированной метильной группы, то эта метильная группа не может стоять у бензильного атома углерода, так как группа C_3H_7O отщепляется целиком. Далее, рассмотрение возможного числа атомов углерода во втором кольце приводит к предположению, что основное кольцо исследуемой системы соединено со вторым кольцом в *орто*-положении. Два атома или две группы, непосредственно присоединенные к ароматическому ядру, будут с ним копланарны, а их связь самое большее с тремя остающимися атомами, но не атомами водорода, обусловит появление напряженной циклической структуры. Это противоречит присутствию интенсивного молекулярного иона в масс-спектре.

Отсюда следует, что анализируемое соединение имеет следующее строение (без уточнения взаимного расположения групп):

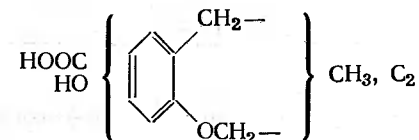


Эта система должна содержать еще одну двойную связь, которая не может быть сопряжена через углеродный скелет с ароматическим ядром. В случае сопряжения не происходило бы отщепления группы, содержащей двойную связь. Даже в соединении типа

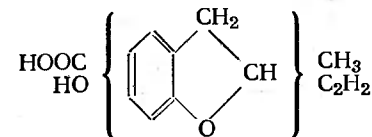


может не происходить разрыва отмеченной связи, так как винильная группа в цепи нормального строения находится в β -положении к ароматическому ядру. Согласно имеющимся данным [108], сопряжение затруднено при наличии атома кислорода, а в случае, когда атом кислорода непосредственно соединен с ароматическим ядром, нарушается взаимодействие частично сопряженных систем.

Таким образом, наиболее вероятно следующее частичное строение тубовой кислоты:



При отсутствии данных о размере второго кольца приведенные соображения почти полностью исчерпывают возможности структурного анализа. Поскольку соединение должно содержать двойную связь, можно показать, что эта связь находится не в кольце, так как тогда она, как отмечено выше, будет являться аллильной по отношению к ароматическому ядру (винильной по отношению к бензильному остатку) или структурным элементом замещенного винилового простого эфира, масс-спектр которого характеризуется специфическими перегруппированными ионами [109]. Оба эти варианта невозможны, поэтому второе кольцо должно представлять собой замещенный фурановый цикл, т. е. строение молекулы можно представить следующим образом:

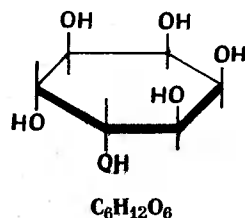


Подробное сопоставление масс-спектров родственных соединений различного строения с масс-спектром тубовой кислоты позволяет окончательно установить ее строение.

Аллоинозит

Масс-спектр не содержит исходного молекулярного иона, но в нем присутствует чувствительный к изменению давления ион. масса которого равна массе исходного иона плюс единица [110]. На основании этого установлено, что молекулярный вес анализируемого соединения равен 180. Анализ масс-спектра показывает, что молекула имеет шесть атомов кислорода и формулу $C_6H_{12}O_6$ (см. табл. 9).

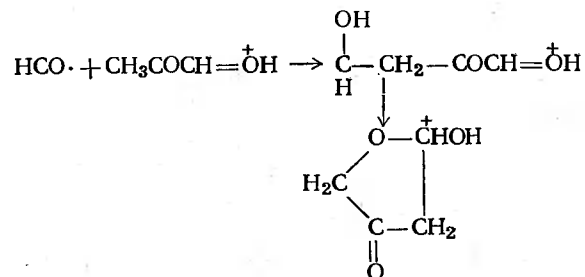
Таблица 9



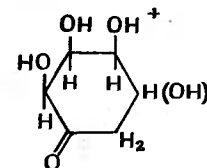
M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
43	10,4	102	10,9
60	20,2	180	Исходный молекулярный ион отсутствует
73	100,0		

Наиболее интенсивный пик в масс-спектре соответствует иону с $M/e = 102$, отвечающему отрыву 78 единиц массы. Очевидно, отрыв 78 единиц массы соответствует отщеплению двух различных групп. Вероятно, одной из них соответствует очень интенсивный ион с $M/e = 60$ и формулой $C_2H_4O_2$, а второй — молекулярная вода.

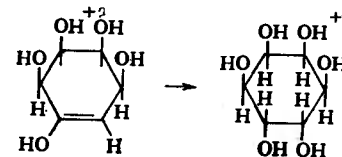
Ион с $M/e = 102$ претерпевает распад путем отрыва формильной группы, давая ион с $M/e = 73$. В масс-спектре отсутствуют интенсивные ионы с массой меньше 73, по крайней мере с массами от 72 до 39. Ион с массой 73 имеет формулу $C_3H_5O_2$ и, по аналогии с другими молекулами подобного типа, по всей вероятности, имеет строение $CH-CO-CH=OH^+$. Чтобы установить строение исходной молекулы по составу осколков, к указанному иону с массой 73 должна быть присоединена формильная группа. Формильная группа может присоединиться к любому концу иона, но только в одном случае произойдет замыкание цикла. Поэтому следует при-
нять, что



Группа $C_2H_2O_2$ может присоединяться к протонизованному атому кислорода с размыканием фуранового кольца и образованием структуры следующего типа:



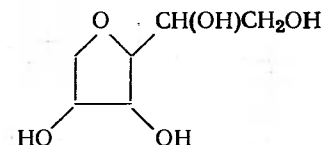
Далее к молекулярному иону, находящемуся, по-видимому, в енольной форме, присоединяется вода:



Установить, к какой таутомерной форме в действительности происходит присоединение воды, можно лишь путем сравнения с рядом масс-спектров известных соединений.

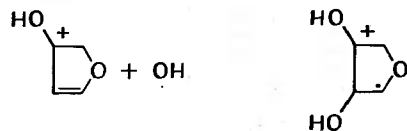
1,4-Ангидроманнит

Определение массы иона, чувствительного к изменению давления, приводит к молекулярному весу 164. Анализ масс-спектров показывает, что анализируемое соединение имеет пять атомов кислорода и формулу $C_6H_{12}O_5$ (см. рис. 11).

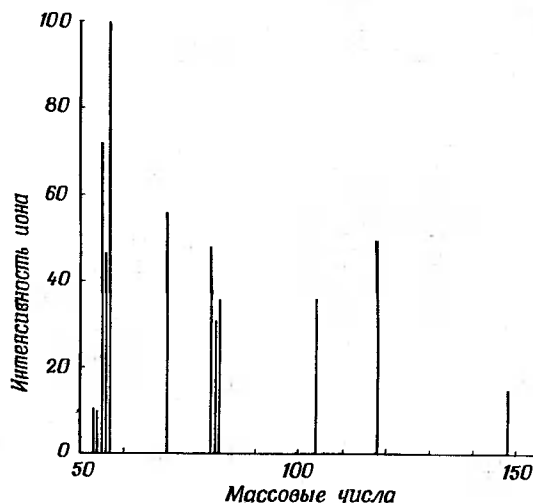


В масс-спектре наибольшую массу имеет интенсивный ион с $M/e = 103$, образующийся в результате потери соединением 61 единицы массы. Поскольку молекула имеет высокое содержание кислорода, осколок с массой 61 отвечает составу $C_2H_5O_2$. Отрыв 17 единиц массы от иона с массой 103 приводит к осколочному иону с $M/e = 86$. Дальнейший распад идет по обычному пути, характерному для 2,3-дигидро-3-оксифурана.

Теперь можно установить строение исходной молекулы:

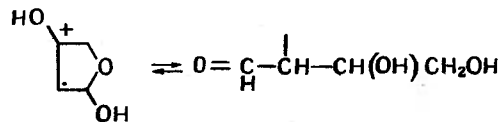


Если бы гидроксильная группа находилась в положении 2, то анализируемое соединение было бы таутомером альдегида ацикли-

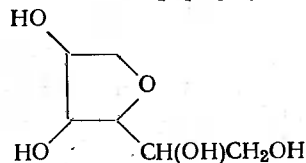


Р и с. 11. Ангидро-D-маннит.

ческого ряда, способным к отщеплению формильного радикала,



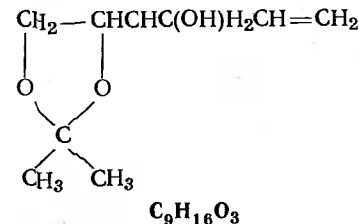
но этого не наблюдается. Остаток $C_2H_5O_2$ присоединился бы к ненасыщенному атому углерода. Группа подобного состава скорее всего может иметь строение $-CH(OH)CH_2OH$, откуда следует, что анализируемое соединение имеет формулу



2,2-Диметил-4-(1'-оксибутиленил-3')-диоксолан

Исходный молекулярный ион отсутствует в масс-спектре анализируемого соединения (см. табл. 10). Измерения, произведенные при сравнительно высоком давлении, приводят к молекулярному весу, равному 172. Первый интенсивный ион с $M/e = 157$

Таблица 10



$C_9H_{16}O_3$

M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
44	11,1	72	15,6	141	9,5
55	37,5	73	26,4	157	75,6
59	93,5	79	16,7	158	10,8
60	4,9	83	24,4	177	1,2
61	15,1	97	18,3	204	1,2
67	9,7	102	12,4		
69	18,3	131	24,4		

свидетельствует о легком отщеплении метильной группы, что говорит в пользу *гем*-диметильной системы. Отрыв 41 единицы массы и образование иона с $M/e \approx 131$ согласуются с разрывом кольца в двух местах или отщеплением аллильной группы. Тем самым удастся идентифицировать четыре из девяти атомов углерода, имеющих в молекуле. Наиболее интенсивный пик в масс-спектре отвечает иону с $M/e = 59$, который по аналогии с описанными выше процессами расщепления имеет формулу C_3H_7O или $C_2H_5O_2$. Установление строения этого осколка, как и в предыдущем примере, позволит описать строение одного концевой участка исследуемой молекулы. Ион с $M/e = 42$, также имеющий высокую интенсивность, вряд ли образуется из предыдущего иона. Его строение тоже не может быть точно установлено, но состав C_3H_6 наиболее вероятен. Сумма масс двух последних осколочных ионов дает величину 101, в то время как в масс-спектре в значительном количестве присутствует ион с $M/e = 102$. Без дополнительных данных дальнейший анализ

строения на основании масс-спектра не представляется возможным. Трудность возникает в связи с тем, что имеющихся данных недостаточно для решения вопроса о том, появился ли ион с $M/e = 42$ в результате отрыва осколка с массой 41, так как может происходить перемещение водорода.

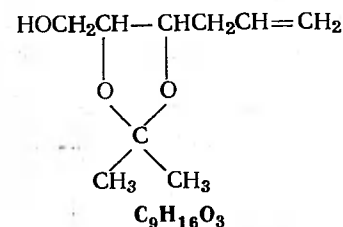
В действительности ионы с массой 41 и 42 не связаны друг с другом и сумма их масс плюс масса иона с $M/e = 59$ отличается от молекулярного веса исследуемого соединения на 29 единиц. Поскольку известно, что присутствуют восемь атомов углерода, остается установить группу, в состав которой входит последний, девятый атом углерода. Этой системой должна быть СНО-группа, которая не может занимать концевое положение, так как отрыв ее затруднен. Отсюда следует, что СНО-группа расположена в центральной части

молекулы и имеет строение >CONH . Одним концом она присоединена к аллильной группировке $\text{—C(OH)—CH}_2\text{—CH=CH}_2$, так что остаток с массой 102 присоединен к другому ее концу. Система, масса которой равна 42, должна содержать *гем*-диметильную группу $(\text{CH}_3)_2\text{C}$. Присоединение этой группы к остатку $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ приводит к образованию одновалентной системы. Эта система должна быть относительно неустойчивой, так как исходный молекулярный ион отсутствует, в то время как частично установленная выше структура сравнительно устойчива. Одной из немногих возможностей одновременного удовлетворения этих противоречивых требований является образование диоксолановой системы, которая действительно отражает строение исследуемого вещества. Однако установление строения другого остатка, имеющего состав $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ плюс $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$, представляет значительные трудности.

2,2-Диметил-4-оксиметил-5-аллилдиоксолан

В масс-спектре отсутствует исходный молекулярный ион, но может быть получен ион, масса которого на единицу больше массы исходного иона. Поэтому молекулярный вес равен 172 (табл. 11). Присутствие интенсивного иона с $M/e = 15$ говорит в пользу аллильной или *гем*-диметильной системы, а иона с $M/e = 31$ — метокси- или оксиметильной группы. Основной пик соответствует иону с $M/e = 43$; ион с $M/e = 41$ также имеет высокую интенсивность. Поскольку интенсивность иона с $M/e = 42$ низкая, можно предположить, что имеется группа C_3H_6 , присоединенная двойной связью к остальной части молекулы. Далее, аномальное распределение интенсивностей ионов, характеризующееся значительно более высоким содержанием иона с массой 43 по сравнению с ионом с массой 41, приводит к предположению, что первый ион может образоваться в результате различных типов распада.

Таблица 11

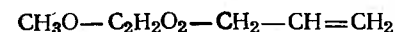


M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
27	19,5	42	11,2	80	16,4
28	13,9	43	100,0	84	44,6
29	17,9	55	34,3	98	19,8
31	31,6	59	72,9	131	44,6
39	25,7	68	10,3	141	36,8
41	38,4	70	19,6	157	64,2

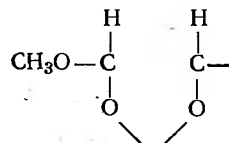
Присутствие в масс-спектре интенсивного иона с $M/e = 131$ указывает на отрыв 41 единицы массы, и этому может соответствовать только аллильная группа.

Таким образом, установлены три различные группы, а именно группа с массой 42, имеющая формулу C_3H_6 или $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ (причем более вероятна первая формула), группа C_3H_5 и группа CH_3O . Эти группы содержат семь из девяти атомов углерода и один атом кислорода, и недостающая группа, если она представляет собой единое целое, будет иметь формулу $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$. Эта группа не может быть альдегидной, так как характер распада молекулы не дает оснований для подобного утверждения. Исключена также возможность присутствия кетона или вторичного спирта, так что эту группу следует рассматривать как структурную единицу. Все идентифицированные осколки устойчивы к электронному удару, поэтому, чтобы установить строение молекулы низкой устойчивости, последний осколок или какой-либо другой осколок должны быть соединены с остальными устойчивыми группами специфическим образом.

Аллильная и метокси- (или оксиметильная) группы должны быть концевыми, и, так как ни одна из указанных групп не способна к легкому отщеплению метильной группы, остаток C_3H_6 должен представлять собой *гем*-диметильную группу. Если допустить (что, впрочем, неправильно) наличие метоксигруппы, то можно прийти к следующему строению молекулы:

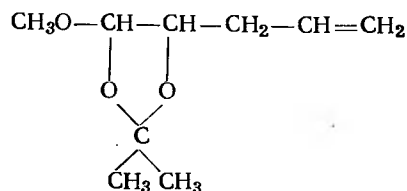


В подобной структуре не может присутствовать *гем*-диметильная группа, так как нет свободных валентностей. Для присоединения группы $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ необходимо иметь молекулу следующего строения:

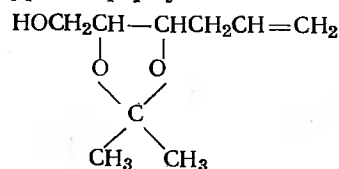


Только такая структура соответствует аналитическим данным и еще имеет две свободные валентности для присоединения *гем*-диметильной группы.

Следовательно, анализируемое соединение может иметь формулу

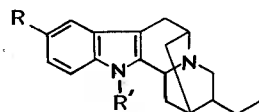


Однако на основании этой формулы нельзя объяснить появление интенсивного гидроксильного иона с $M/e=17$, что подтверждает правильность структурной формулы



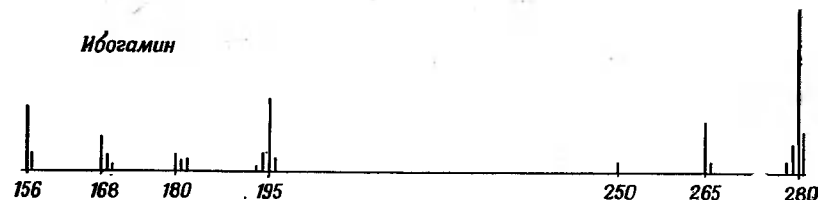
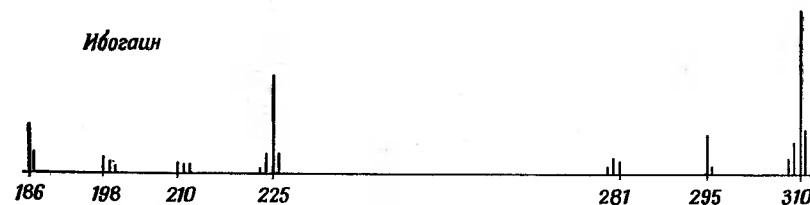
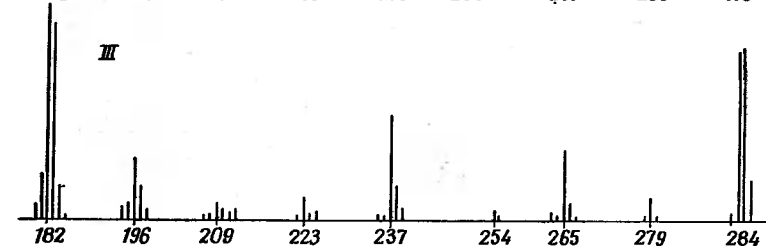
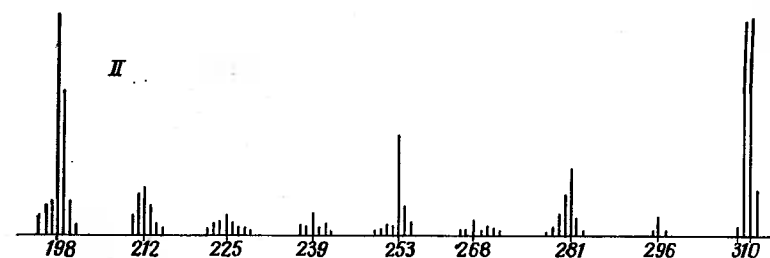
Сарпагин [111; см. также 114]

Масс-спектрометрические исследования молекул родственного сарпагину типа явились ценным вкладом в установление строения этого соединения. Сравнение О-метилдезоксидигидросарпагина и дезоксаямалана (рис. 12) показывает удивительное сходство этих соединений, которые должны иметь аналогичный скелет. Скелет аймалина известен, и по аналогии с ним может быть установлено строение сарпагина. Эти два соединения имеют следующее строение:



$\text{R}=\text{CH}_3\text{O}, \quad \text{R}'=\text{H} \quad \text{Сарпагин}$

$\text{R}=\text{H}, \quad \text{R}'=\text{CH}_3 \quad \text{Аймалин}$

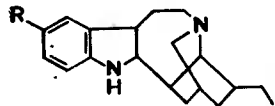


Р и с. 12. Спектрометрические данные.

II — О-метилдезоксидигидросарпагин; III — дезоксаямалан.

В качестве дальнейшего подтверждения этой структуры были изучены масс-спектры ряда соединений, которые содержат семичленную кольцевую систему. Спектры оказались отличными от приведенных выше; таким образом подтверждается, что сарпагин

не относится к числу соединений с семичленным кольцом в скелете.

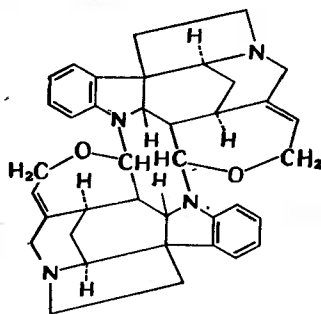


R=CH₃O Ибогаин
R=H Ибогамин

Каракурин V

При структурном анализе столь сложных соединений, как каракурин, не удается детально установить даже общий характер строения молекулы. Исключение составляют лишь некоторые соединения, которые по тем или иным причинам легче поддаются анализу. Тем не менее масс-спектрометрический анализ позволяет получить некоторые ценные данные (табл. 12). В случае каракурина молекулярный вес установлен равным 584. В масс-спектре интенсивные ионы отсутствуют, пока не достигается значение $M/e = 203$. Подобный осколок должен содержать устойчивое ядро, которое по анало-

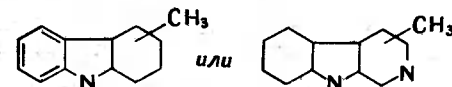
Таблица 12



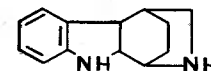
Каракурин V

M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона	M/e	Интенсивность иона
128	15,2	158	13,6	177	15,1
129	13,0	159	14,5	187	7,9
133	12,9	172	10,1	188	21,5
144	11,1	173	15,6	189	22,6
145	37,5	174	14,1	202	112,0
146	12,5	175	17,1	203	30,8
157	10,1	176	11,2	317	11,1
				591	22,5

гии с другими алкалоидами представляет собой систему типа индола или карболина. Такое строение подтверждается наличием в спектре очень интенсивных ионов с $M/e = 189$ и 188 , которые соответствуют структуре



Таким образом, возможны два варианта строения, причем в обоих случаях присутствует индольное ядро. Исследуемая молекула имеет настолько сложный состав, что не исключено присутствие обеих структур, но, поскольку многие высокомолекулярные алкалоиды указанного типа характеризуются симметричным строением, каждая половина молекулы может содержать обе структуры в следующем сочетании:



Такая структура имеет молекулярный вес 201, которому (с учетом возможности перемещения водорода) соответствует упомянутый выше интенсивный ион. Удвоение молекулярного веса дает величину 404—406, так что для установления полной структуры необходимо идентифицировать ионы, отвечающие остатку в 178—180 единиц. Масс-спектр содержит интенсивные ионы с $M/e = 175$, 177 и 91, но количество возможных вариантов образования этих ионов очень велико, и присутствие подобных ионов вряд ли может служить убедительным доказательством того, что неизвестный остаток представляет собой единое целое или состоит из двух эквивалентных остатков.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Petroleum Institute Research Project 44, Mass Spectral Data, National Bureau of Standards, Washington, D. C., № 37, 38, 72, 73, 271, 332, 353, 354, 433, 532—534, 537, 739, 849.
2. American Petroleum Institute Research Project 44, Mass Spectral Data, National Bureau of Standards, Washington, D. C., № 411, 412, 912.
3. Andersson C. O., Acta Chem. Scand., 12, 1353 (1958).
4. Asselineau J., Ryhage R., Stenhagen E., Acta Chem. Scand., 11, 196 (1957).
5. Aston F. W., Phil. Mag., 38, 709 (1919).
6. Barnard G. P., Modern Mass Spectrometry, 1st ed., Institute of Physics, London, 1953, p. 193.
7. Beynon J. H., Nature, 735 (1954); Mikrochim. Acta, 1956, 437.
8. Beynon J. H., Anal. Chem., 29, 1378 (1957).
9. Beynon J. H., частное сообщение.

10. Beynon J. H., Lester G. R., Williams A. E., J. Phys. Chem., **63**, 1861 (1959).
11. Beynon J. H., Williams A. E., Appl. Spectroscopy, **13**, 101 (1959).
12. Biemann K., Gapp F., Seible J., J. Am. Chem. Soc., **81**, 2274 (1959).
13. Biemann K., Seible J., J. Am. Chem. Soc., **81**, 3149 (1959).
14. Bloom E. G., Mohler F. L., Lengel J. H., Wise C. E., J. Res. Nat. Bur. Stand., **41**, 129 (1948).
15. Bradt P., Mohler F. L., Anal. Chem., **27**, 875 (1955).
16. Brand J. C. D., Reed R. I., J. Chem. Soc., **1957**, 2386.
17. Brohult S. et al., частное сообщение.
18. Brown R. A., Anal. Chem., **23**, 430 (1951).
19. Brown R. A., Gillans E., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 2nd Annual Meeting, New Orleans, 1954.
20. Collin J., Bull. soc. chim. Belges, **63**, 500 (1954); Bull. soc. roy. sci. Liège, **21**, 446 (1952); **23**, 377 (1954).
21. Crable G. F., Kearns G. L., Norris M. S., Anal. Chem., **32**, 13 (1960).
22. Davis C. E., Hunt R. H., O'Neal M. J., Anal. Chem., **29**, 1720 (1957).
23. Dempster A. J., Phys. Rev., **11**, 316 (1908).
24. Dempster A. J., Proc. Am. Phil. Soc., **75**, 755 (1932).
25. Diller D. E., Rowe H. E., Anal. Chem., **29**, 1378 (1957).
26. Eden J., Burr B. E., Pratt A. W., Anal. Chem., **23**, 1735 (1951).
27. Field F. H., Hastings S. H., Anal. Chem., **28**, 1248 (1956).
28. Field F. H., Franklin L. J., Electron Impact Phenomena and the Properties of Gaseous Ions, 1st ed., Academic Press, New York, 1957, p. 168.
29. Field F. H., Franklin L. J., Electron Impact Phenomena and the Properties of Gaseous Ions, 1st ed., Academic Press, New York, 1957, p. 173.
30. Finan P. A. A., Reed R. I., Snedden W., Chem. and Ind., **1958**, 1172.
31. Finan P. A. A., Reed R. I., Nature, **184**, 1866 (1959).
32. Fitches H. J. M., Waldron J. D., частное сообщение.
33. Fox L., J. Roy. Statist. Soc., **B12**, 120 (1950).
34. Fox R. E., Hickam W. M., Kjeldaaas T., Jr., Grove D. J., Phys. Rev., **84**, 859 (1951).
35. Friedel R. A., Schultz J. L., Sharkey A. G., Anal. Chem., **28**, 926 (1956).
36. Friedland S. S., Lane G. H., Longman R. T., Train K. E., O'Neal M. J., Anal. Chem., **31**, 169 (1959).
37. Friedman L., Long F. A., J. Am. Chem. Soc., **75**, 2832 (1953).
38. Friedman L., Long F. A., Wolfsberg M., J. Chem. Phys., **27**, 613 (1957).
39. Genge C. A., Anal. Chem., **31**, 1750 (1959).
40. Gilchrist T., Reed R. I., в печати.
41. Gilpin J. A., McLafferty F. W., Anal. Chem., **29**, 990 (1957).
42. Gilpin J. A., J. Chem. Phys., **28**, 521 (1958).
43. Gilpin J. A., Anal. Chem., **31**, 935 (1959).
44. Gohlke R. S., Anal. Chem., **31**, 535 (1959).
45. Gohlke R. S., McLafferty F. W., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 3rd Annual Meeting, San Francisco, 1955.

46. Hallgren B., Ryhage R., Stenhagen E., Acta Chem. Scand., **11**, 1064 (1957).
47. Hallgren B., Stenhagen E., Ryhage R., Acta Chem. Scand., **12**, 1351 (1959).
48. Happ G. P., Stewart D. H., J. Am. Chem. Soc., **74**, 4404 (1952).
49. Hipple J. A., J. Appl. Phys., **13**, 551 (1942).
50. Hipple J. A., Grove D., Hickam W., Rev. Sci. Instr., **16**, 69 (1945).
51. Hoogendonk W. P., Porsche F. W., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 7th Annual Meeting, Los Angeles, 1959.
52. Kinney I. W., Jr., Cook G. L., Anal. Chem., **24**, 391 (1952).
53. King A. B., Long F. A., J. Chem. Phys., **29**, 374 (1958).
54. Lester G. R., Advances in Mass Spectrometry, Pergamon Press, New York, 1959, p. 287.
55. Levy E. J., Stahl W. H., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 5th Annual Meeting, New York, 1957.
56. Lossing F. R., Tanaka I., J. Chem. Phys., **25**, 1031 (1956).
57. Lumpkin H. E., Anal. Chem., **30**, 321 (1958).
58. McLafferty F. W., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 3rd Annual Meeting, San Francisco, May 1955.
59. McLafferty F. W., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 4th Annual Meeting, Cincinnati, May 1956.
60. McLafferty F. W., Anal. Chem., **28**, 306 (1956).
61. McLafferty F. W., Anal. Chem., **31**, 82 (1959).
62. McLafferty F. W., Gohlke R. S., Anal. Chem., **31**, 2076 (1959).
63. McLafferty F. W., Peard W. J., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 5th Annual Meeting, New York, May 1957.
64. Magat M., Disc. Faraday Soc., **10**, 113 (1951).
65. Magat M., Viillard R., J. chim. phys., **48**, 385 (1951).
66. Metropolitan Vickers Electrical Co. Ltd., General Purpose Mass-Spectrometer Type M. S. 2, краткое описание.
67. Meyerson S., Rylander P. N., J. Am. Chem. Soc., **79**, 1058 (1957).
68. Mohler F. L., Bloom E. G., Lengel J. H., Wise C. E., J. Am. Chem. Soc., **71**, 337 (1949).
69. Mohler F. L., Bradt P., Dibeler V. H., Anal. Chem., **29**, 1379 (1957).
70. Mohler F. L., Williamson L., Wise C. E., Wells E. J., Dean H. M., Bloom E. G., J. Res. Nat. Bur. Stand., **44**, 291 (1950).
71. Momigny J., Bull. soc. chim. Belges, **64**, 144, 166 (1955).
72. Momigny J., Natalis P., Bull. soc. chim. Belges, **66**, 26 (1957).
73. Natalis P., Bull. soc. chim. Belges, **66**, 5 (1957).
74. Neerman J. C., Bryan F. R., Anal. Chem., **31**, 532 (1959).
75. Nicholson D. L., Mass Spectrometry Conference, Institute of Petroleum, London, 1952, p. 99.
76. Nier A. O., Phys. Rev., **50**, 1041 (1936); **52**, 933 (1937).
77. Nier A. O., Preparation and Measurement of Isotopic Tracers, Edwards, Ann Arbor, Mich., 1946, p. 11.
78. O'Neal M. J., Weir P., Anal. Chem., **23**, 830 (1951).
79. O'Neal M. J., U.S. Nat. Bur. Stand., Circ. No 522, 217 (1953).
80. Peard W. J., McLafferty F. W., Associated Society for Testing

- Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 5th Annual Meeting, New York, 1957.
81. Price W. C., Bralsford R., Harris P. V., Ridley R. G., Group Conference on Molecular Spectroscopy, Institute of Petroleum, Pergamon Press, London, 1957.
 82. Quayle A., *Advances in Mass Spectrometry*, Pergamon Press, New York, 1959, p. 365.
 83. Reed R. I., *J. Chem. Soc.*, 1958, 3432.
 84. Reed R. I., Third International Conference on Coal Science, Valkenburg, April 1959.
 85. Reed R. I., в печати.
 86. Ryhage R., Stenhagen E., *Arkiv Kemi*, 13, 523 (1959).
 87. Ryhage R., Stenhagen E., von Sydow E., *Acta Chem. Scand.*, 11, 180 (1957).
 88. Rylander P., Meyerson S., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5799 (1956).
 89. Rylander P., Meyerson S., Grubb H. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 842 (1957).
 90. Schissler D. O., Stevenson D. P., Moore R. J., O'Donnell G. J., Thorpe R. E., *Anal. Chem.*, 29, 1378 (1957).
 91. Sharkey A. G., Jr., Schultz J. L., Friedel R. A., *Anal. Chem.*, 28, 934 (1956).
 92. Sharkey A. G., Jr., Friedel R. A., Langer S. H., *Anal. Chem.*, 29, 770 (1957).
 93. Sharkey A. G., Jr., Schultz J. L., Wood G., Friedel R. A., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 7th Annual Meeting, Los Angeles, 1959.
 94. Smits F., Zahring J., *Z. angew. Phys.*, 7, 313 (1955).
 95. Snedden W., неопубликованные данные.
 96. Stenhagen E., частное сообщение.
 97. Stevenson D. P., *Trans. Faraday Soc.*, 49, 867 (1953).
 98. Thomas B. W., Seyfried W. D., *Anal. Chem.*, 21, 1022 (1949).
 99. Thompson J. J., *Rays of Positive Electricity and their Application to Chemical Analysis*, 1st ed., Longman's Green, London, 1913.
 100. Thompson R., Conference on Applied Mass Spectrometry, Institute of Petroleum, London, October 1953.
 101. Viillard R., Magat M., *C. R.*, 228, 1118 (1949).
 102. Waldron J. D., Wood K., *Mass Spectrometry*, Institute of Petroleum, London, 1950, p. 16.
 103. Warmoltz N., *Applied Mass Spectrometry*, Institute of Petroleum, London, 1954, p. 94.
 104. Wilson J. M., в печати.
 105. Бейнон Дж., *Масс-спектрометрия и ее применение в органической химии*, изд. «Мир», 1964.
 106. McLafferty F. W., *Anal. Chem.*, 29, 1782 (1957).
 107. Reed R. I., Associated Society for Testing Materials, Committee E-14 on Mass Spectrometry, 8th Annual Meeting, Atlantic City, June 1960.
 108. Reed R. I., в печати.
 109. McLafferty F. W., *Anal. Chem.*, 31, 2072 (1959).
 110. Biemann K., *Tetrahedron Letters*, № 15, 9 (1960).
 111. Manufacturing Chemists Association Research Project, Mass Spectral Data, Chemical and Petroleum Research Laboratory, Carnegie Institute of Technology, Pittsburgh 13, Pa, № 46 and 103.
 112. Djerassi C. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1430 (1962); *Tetrahedron Letters*, 1962, 263.
 113. Djerassi C. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1501, 2161 (1962); *Tetrahedron Letters*, 1962, 59, 235, 271.

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

Д. М. БРАУН

ВВЕДЕНИЕ

Фосфорилирование * представляет собой частный случай процесса ацилирования. Поэтому нет ничего удивительного в том, что многие методы фосфорилирования очень близки к некоторым методам, применяемым в химии карбоновых кислот. Однако по ряду соображений синтез органических фосфатов заслуживает особого обсуждения. Во-первых, поскольку фосфорная кислота трехосновна, известны ортофосфаты и полифосфаты различных типов. Во-вторых, органические фосфаты были обнаружены в самых разнообразных видах в живых организмах, что послужило толчком к разработке ряда методов фосфорилирования. Фосфаты обычно относятся к числу полифункциональных соединений и часто отличаются нестойкостью. Поэтому введение защитных групп и их удаление в мягких условиях играют первостепенную роль в химии эфиров фосфорных кислот. Часто основные проблемы, от разрешения которых зависит успех синтеза органических фосфатов, связаны с их растворимостью.

Химия фосфатов весьма разнообразна и интересна, но теоретически гораздо меньше изучена, чем химия эфиров карбоновых кислот. Разработка методов фосфорилирования и изучение химии фосфатов развивались в значительной степени параллельно. Кинетические и другие методы, позволяющие детально изучать механизмы реакций с участием фосфатов, стали применять только в последнее время. Многие представления в химии фосфатов основаны на аналогиях из других областей органической химии, но общая картина становится все более ясной.

Целесообразно обсудить препаративные методы фосфорилирования, так как в настоящее время возможен надежный синтез всех (за исключением самых сложных) известных природных орга-

* Clark V. M., Hutcheson D. W., Kirby A. J., Warren S. G. [*Angew. Chem.*, 76, № 16, 704—712 (1964)] недавно опубликовали обзор, посвященный новым методам фосфорилирования. — *Прим. перев.*

нических фосфатов. Синтез в любой области органической химии обычно осуществляется с двумя целями: для подтверждения строения неизвестного соединения и для препаративного получения соединения известного строения. Для этого часто требуется применять самые разнообразные методы. Некоторые из наиболее изящных методов фосфорилирования связаны с первой из указанных целей. Позднее были предложены простые методы фосфорилирования, недостаток которых состоит в том, что в результате образуются сравнительно сложные смеси. Тем не менее такие методы нашли применение, в особенности для получения соединений, имеющих биологическое значение, так как стало доступно тонкое разделение смесей. Особенно важное значение имеет ионообменная хроматография.

В этой главе рассматриваются работы последнего времени, посвященные фосфорилированию, причем основное внимание уделяется синтезу более сложных соединений, имеющих биологическое значение. Более ранние работы подробно рассмотрены в монографии Косолапова [204].

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ ФОСФАТОВ

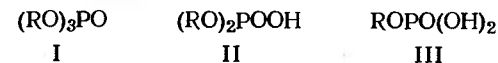
Перед подробным обсуждением препаративных методов получения органических фосфатов целесообразно вкратце рассмотреть химию таких сложных эфиров, уделив особое внимание их устойчивости в различных условиях. После такого вступления тонкости, касающиеся синтеза фосфатов, будут более понятны.

Полные эфиры фосфорной кислоты

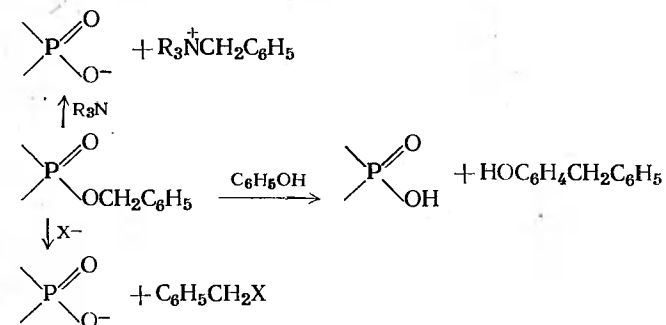
Фосфорная кислота является кислотой «средней силы». В связи с этим, как указали Хадсон и Харпер [170], возникает вопрос, близки ли полные эфиры фосфорной кислоты по своим свойствам к эфирам сильных кислот (например, толуолсульфонокислоты) или слабых кислот (например, карбоновых). На самом деле эти эфиры по свойствам напоминают оба указанных типа эфиров, так как проявляют заметную тенденцию к реакциям замещения у атома углерода, но часто происходит нуклеофильное замещение у фосфора, в особенности гидроксильными и алкоксигруппами. Простейшие трифосфаты сравнительно устойчивы. Например, триметилфосфат (I; R = CH₃) гидролизует в щелочной среде со скоростью реакции второго порядка; при этом разрывается связь P—O и образуется диметилфосфат, анион которого очень устойчив к дальнейшему гидролизу. В слабокислой среде триметилфосфат медленно гидролизует с разрывом связи C—O без кислотного катализа [49]. Как и ожидалось, фениловые эфиры гидролизуются в щелочной среде легче, чем алкиловые эфиры. Действительно, трифенилфосфат

может быть полностью омылен концентрированным раствором щелочи, хотя вторая и третья фенильные группы отщепляются значительно медленнее [255, 256]. Нитрофенильная группа отщепляется с еще большей легкостью [90, 279]. Бензиловые и фениловые эфиры расщепляются при комнатной температуре и атмосферном давлении путем гидрогенолиза над палладиевым и платиновым катализаторами соответственно [11, 62]. Отщепление только одной бензильной группы можно осуществить гидрогенолизом в присутствии ингибитора основного характера [111]. Дебензилирование может происходить также при восстановительном действии натрия в жидком аммиаке. Этот метод особенно пригоден при наличии серосодержащих заместителей, так как в этом случае нельзя применять каталитические методы. Бензиловые эфиры подвергаются также сольволизу при действии фенолов. Эта реакция, катализируемая кислотами, приводит к образованию 2- и 4-бензилфенолов [182].

Разработаны способы избирательного отщепления одной из алкильных групп в триалкилфосфатах, что имеет очень большое значение



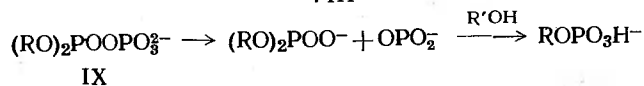
для синтетических исследований. Этот вопрос подробнее рассматривается в разделе «Бензилхлорфосфаты» (стр. 100). Здесь следует отметить, что при действии различных третичных аминов, например N-метилморфолина, на фосфаты I в мягких условиях количественно отщепляется одна алкильная группа. Очень легко отщепляются также бензильная [19] и метильная [84] группы. Многие соли тоже вызывают монодеалкилирование, причем наиболее эффективны те, анионы которых X⁻ отличаются высокой нуклеофильностью [99,



113, 124, 245, 320]. Очевидно, электрофильный характер α-атома углерода в алкильной группе возрастает под влиянием фосфорильной группы; однако ион гидроксила атакует обычно только атом фосфора [170].

Полифосфаты

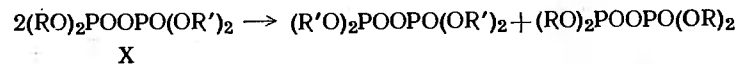
Пирофосфорная кислота представляет собой ангидрид кислоты с двумя высокими и двумя низкими константами диссоциации. Пирофосфорная кислота легко превращается в ортофосфорную кислоту при действии кислот и с трудом — при действии оснований [300]. Сравнительная устойчивость замещенных пирофосфатов различного типа мало изучена; все же можно сделать вывод, что реакционная способность повышается с увеличением степени замещения. По-видимому, два фактора играют большую роль в реакциях замещения при действии нуклеофильных анионов с разрывом пирофосфатных связей. Анионный заряд пирофосфата определяет легкость атаки со стороны нуклеофильного агента и, кроме того, влияет на легкость образования аниона замещенного фосфата, так как диалкилфосфат ($pK \sim 2$) должен легче замещаться, чем двухзарядный моноалкилфосфат ($pK \sim 2$ и 7). По устойчивости замещенные пирофосфаты располагаются в следующем порядке: тетраалкил-, триалкил-, P^1, P^2 -диалкилпирофосфат. Но моноалкиловые эфиры, например АДФ (VIII; R = аденозин-5'), менее устойчивы, чем можно было ожидать, если бы имел значение только заряд [83а, 168 а, 217а]. Кроме того, P^1, P^2 -диалкилпирофосфат (IX; $R = C_2H_5$) очень неустойчив [66]. Возможно, в этих случаях происходит изменение механизма и образуется метафосфат, как это предполагалось для моноанионов моноалкилфосфатов и амидофосфорных



кислот. Ионы металлов, например Ba^{2+} , Mg^{2+} и в некоторых случаях Mn^{2+} , значительно повышают скорость гидролиза полифосфатов [168а, 217а] и скорость перефосфорилирования [220а].

Тетраалкилпирофосфаты представляют собой умеренные фосфорилирующие агенты по отношению к спиртам, аминам, а также другим анионам фосфатов в присутствии основания. Тетраариловые эфиры очень неустойчивы и фосфорилируют без основного катализатора [13, 225]. С полностью этерифицированными несимметричными соединениями X следует обращаться осторожно, особенно в полярных растворителях, так как очень легко протекают реакции обмена с образованием двух симметричных эфиров. Это происходит, по-видимому, в результате последовательных реакций нуклеофильного замещения с участием основания или

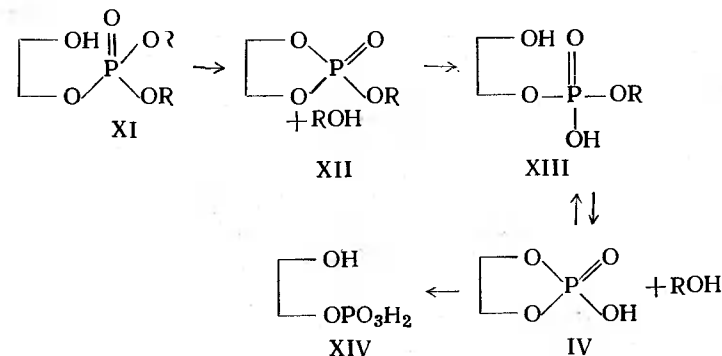
другого аниона в качестве катализатора [116]. Неполностью этерифицированные пирофосфаты имеют гораздо меньшую склонность.



к диспропорционированию, поэтому в последние годы их используют в синтезе органических полифосфатов.

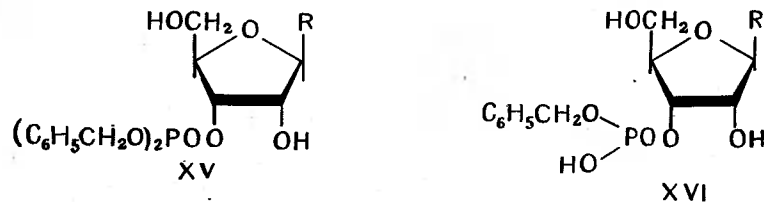
Влияние соседних функциональных групп

Наличие соседней функциональной группы может резко изменить устойчивость фосфатов. Как показали многие исследования, вицинальная гидроксильная группа увеличивает скорость гидролиза третичного фосфата XI и вторичного фосфата XIII как в кислой, так и в щелочной среде; при этом обычно промежуточно образуются циклические фосфаты. Очевидно, эти реакции представляют собой



реакции переэтерификации, причем образующийся циклический фосфат в каждом случае легко гидролизуеться, так что конечным продуктом реакции может быть оксиалкилфосфат XIV. Если циклические фосфаты XII и IV несимметричны, то обычно в результате их гидролиза образуются два изомера [74]. Так, уридин-3'-дибензилфосфат (XV; R = остаток урацила) разлагается в воде при комнатной температуре (максимальная устойчивость при pH 2—3 [76]) с образованием уридин-2' (и -3')-монобензилфосфата, например XVI. Монобензиловые эфиры более устойчивы при pH ~ 2—10, но при других pH быстро гидролизуются. Так, фосфат XVI в 1 н. растворе щелочи в течение нескольких часов при комнатной температуре и 1 н. кислоте в течение нескольких минут гидролизуеться с образованием двух изомерных уридинмонофосфатов [74]. Эти свойства противоположны большой устойчивости

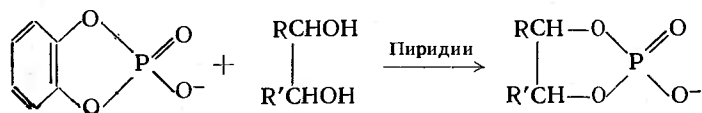
диалкилфосфатов, не содержащих вицинальных гидроксильных групп. Несомненно, существенное значение имеют стереохимия соседней функциональной группы и природа замещенного спирта. Гидролиз происходит также, если гидроксильная группа находится в боковой цепи и в шестичленном кольце. В реакцию могут вступать



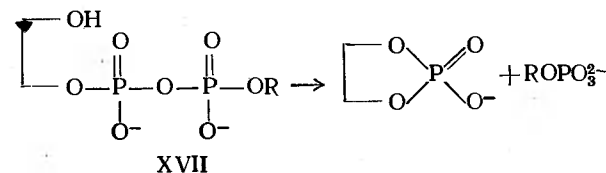
функциональные группы как в *цис*-, так и в *транс*-положении [67, 72], причем в последнем случае медленнее. Диалкилфосфаты, у которых оба заместителя несут вицинальные гидроксильные группы, очень неустойчивы и легко гидролизуются [67, 226].

Упомянутая выше катализируемая кислотами, миграция фосфатной группировки в полиолфосфатах с двумя свободными кислотными группами представляет собой родственное явление. Очевидно, миграция связана со стадией образования циклического промежуточного соединения. В присутствии катализаторов основного характера миграции не происходит, вероятно, из-за неспособности соседней функциональной группы атаковать остаток фосфата с двойным зарядом и еще потому, что в этом случае не имеется группы, способной замещаться, на противоположной стороне по отношению к атакующей гидроксильной группе (ср. [74]).

Алкоголиз циклических фосфатов IV в безводной среде может происходить при действии алкоголятов или спиртов в присутствии кислотных катализаторов с образованием алкилового эфира XIII [48, 125, 284]. Вряд ли этот метод может иметь общее значение для фосфорилирования спиртов; однако применение циклических фосфатов, полученных из 1,2-дифенилэтандиола-1,2, было рекомендовано для указанной цели [299]. Особенно реакционноспособный циклический фосфат пирокатехина этерифицирует спирты с образованием оксифенилалкилфосфатов [247a]. Интересно отметить, что при нагревании циклического фосфата пирокатехина и 1,2-диола в пиридине образуется циклический фосфат диола с хорошими выходами, причем эта реакция может иметь практическое значение [2976].



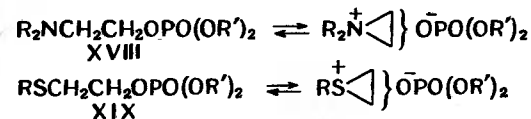
Алкилпирофосфаты XVII, содержащие соседнюю гидроксильную группу, также неустойчивы к действию щелочи. Так, при действии водного раствора аммиака на динуклеотид флавина и аденина на холоду образуется циклический фосфат рибофлавина-4',5' [143]; аналогичная чувствительность к щелочи обнаружена у кофермента А [24]. При этом происходит внутримолекулярное фосфорилирование. Неизвестно, участвует ли циклический сложный эфир в процессе кислотного гидролиза. Более полно



этерифицированные системы, включающие структуру XVII, чрезвычайно неустойчивы (см. раздел «Бензилхлорфосфаты сложного строения», стр. 104).

Указанные положения необходимо учитывать в опытах фосфорилирования, например нуклеотидов, фосфолипидов и фосфатов сахаров, так как во многих случаях имеются соседние гидроксильные группы. Очевидно, промежуточные соединения типа XI или соответствующие полностью этерифицированные пирофосфаты непригодны для дальнейших превращений.

β -Амино- или β -алкилмеркаптогруппа придает неустойчивость полностью этерифицированным фосфатам, например соединениям XVIII и XIX, по существу по той же причине, по которой β -хлор-



этилсульфиды и β -хлорэтиламинами дают имминиевые или сульфониевые соли в результате обратимого внутримолекулярного замещения (см., например, [77, 147, 164]). Триалкилфосфаты, несомненно, способны алкилировать ариламины, но только при повышенных температурах [283].

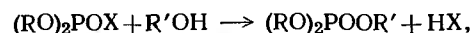
ОБЩИЙ ОБЗОР МЕТОДОВ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

Прежде всего следует подчеркнуть, что тип применяемого фосфорилирующего агента должен быть в известных пределах обусловлен природой продукта реакции. Для получения первичных фосфатов $ROPO_3H_2$ и симметричных сложных эфиров $(RO)_2POOH$,

$(RO)_3PO$, $ROPO(OH)OP(OH)OR$ и $(RO)_2POOP(OH)OR$ можно применять сравнительно простые методы фосфорилирования. Осложнения, обусловленные различными функциональными группами в R-группах, обычно можно устранить путем введения соответствующих защитных групп. Основные успехи в разработке препаративных методов фосфорилирования, достигнутые в течение последних лет, связаны с применением несимметрично замещенных фосфатов и полифосфатов. Если рассмотрение ограничить в основном ионизированными биологически важными соединениями, то к числу фосфорилирующих агентов следует отнести эфиры следующего типа: $ROPO(OH)OR'$, $ROPO(OH)OP(OH)OR'$, $ROPO(OH)OP(OH)_2$ и $ROPO(OH)OP(OH)OP(OH)_2$, где R и R' могут быть сложными полифункциональными остатками. Нейтральные промежуточные продукты также могут быть рассмотрены. Кроме того, следует рассмотреть меньший класс соединений со связью P — N, так как, помимо того что они являются эффективными фосфорилирующими агентами, некоторые из них (например, фосфокреатин и фосфоаргинин) имеют большое значение *in vivo*.

Фосфорилирование спирта или другого фосфатного остатка в принципе очень сходно, и многое, что относится к спиртам, вполне применимо и к фосфатным остаткам. Действительно, анион фосфата, как правило, фосфорилируется гораздо легче, чем спирт; однако устойчивость продуктов фосфорилирования обычно имеет обратный порядок. Ценность системы, предназначенной для получения полифосфатов, определяется не столько ее фосфорилирующей способностью, сколько устойчивостью промежуточно образующихся соединений, например отсутствием склонности к диспропорционированию, и их способностью к дальнейшим превращениям. С другой стороны, для реакции со спиртами фосфорилирующая способность является решающим фактором.

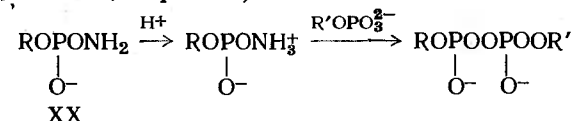
Как и при синтезе эфиров и ангидридов карбоновых кислот, для получения фосфатов и пиропосфатов требуется активация того или другого реагирующего вещества. В большинстве случаев фосфорилирование зависит от активации фосфорильной группы в соответствии с общим уравнением



где X — обычно группа, легко претерпевающая нуклеофильное замещение с образованием устойчивого аниона. В общем фосфорилирование происходит, если кислота HX сильнее, чем кислый фосфат $(RO)_2POOH$. Фосфорилирующими агентами этой группы являются соединения типа хлорокиси фосфора и эфирохлорангидриды фосфорной кислоты (см. раздел «Применение хлорфосфатов», стр. 90), некоторые ацилфосфаты и полифосфаты, в том числе фосфорный

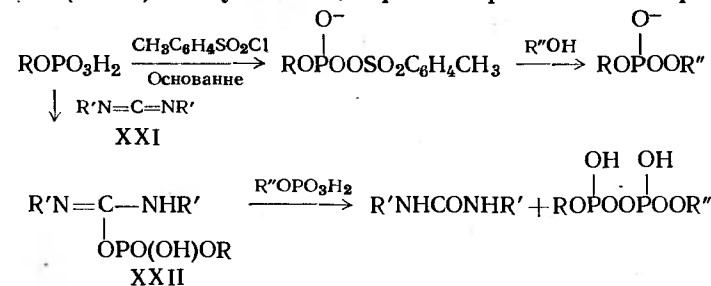
ангидрид, полифосфорная кислота и полные эфиры пиропосфорной кислоты (см. раздел «Применение ангидридов», стр. 109).

Гетеролитическое расщепление связи P — X может происходить также при активации группы X во время реакции. Так, амидоэфиры XX устойчивы как анионы, но после протонизации становятся мягкими фосфорилирующими агентами (см. раздел «Применение амидофосфатов», стр. 125). Активацию может вызвать также удаление электронов от X, т. е. окисление (см. раздел «Окислительное фосфорилирование», стр. 139).



Методы фосфорилирования, которые основаны на активации известных алкилфосфатов, имеют явные преимущества. Так, например, природный фосфат можно использовать непосредственно для получения более сложных производных. Это может быть выполнено путем превращения фосфата *in situ* в смешанный ангидрид с сильной кислотой, например реакцией с *n*-толуолсульфохлоридом или дифенилхлорфосфатом с последующим добавлением спирта или другого аниона фосфата (см. раздел «Применение ангидридов», стр. 109).

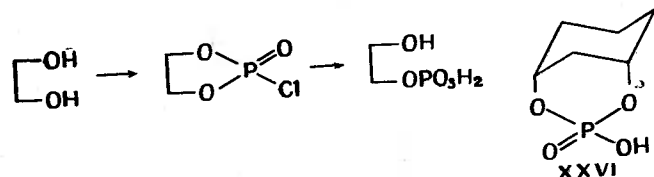
Известна другая группа конденсирующих агентов, широко применявшихся в последние годы с этой целью, из которых дициклогексилкарбодиимид (XXI; R' = C₆H₁₁) является одним из наиболее универсальных. При действии дициклогексилкарбодиимида фосфаты могут превращаться в пиропосфаты или этерифицироваться далее, по-видимому, с промежуточным образованием изомочевинофосфата (XXII). В условиях, при которых обычно проводится



фосфорилирование, как и в случае применения амидофосфатов, для реакции необходима активация соединения XXII путем протонизации, причем движущей силой процесса служит выделение производного мочевины с разрывом связи P — O (раздел «Карбодиимиды», стр. 117). Родственные имидоил- и енолфосфаты также пригодны

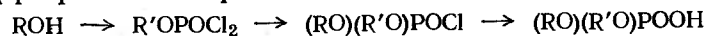
этой реакции основан очень важный метод синтеза эфиров пиррофосфорной кислоты, который рассматривается ниже [295]. Применялась также хлорокись фосфора во влажном пиридине, причем в этом случае, помимо полимерных продуктов, могли образоваться такие соединения, как Cl_2POOH и $\text{ClPO}(\text{OH})_2$ [47, 143, 163]. Пиррофосфорилхлорид $\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{POCl}_2$ был использован для фосфорилирования спиртов, включая нуклеозиды [1566].

Фосфорилирование диолов хлорокисью фосфора в пиридине часто протекает с очень хорошими выходами. Из 1,2-диолов, очевидно, промежуточно образуется циклический фосфат, который в некоторых случаях был выделен [298, 299]. Гидролиз продуктов реакции в мягких условиях ведет к образованию монофосфата диола. Из 1,3-диолов, как правило, образуются циклические фосфаты, например XXVI [72]. Фишер и Пфелер [139] установили, что после фосфорилирования этиленгликоля и гидролиза в мягких

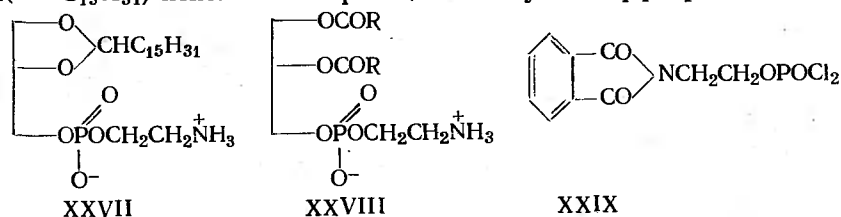


условиях образуется 2-хлорэтилфосфат. Это интересное наблюдение, сделанное и другими авторами [15], по-видимому, может быть объяснено замещением промежуточно образующегося циклического фосфата хлор-ионом.

Несимметричные дизфиры синтезированы путем взаимодействия дихлорфосфатов со спиртами по общей схеме



Таким образом был получен плазмалоген (XXVII) из гексадецилденглицерина (ROH) и N-2-оксипропальмита (R'OH) [132]. В дальнейшем для получения фосфатидилэтаноламина (XXVIII; R = $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$) использовали реакцию между дихлорфосфатом XXIX,

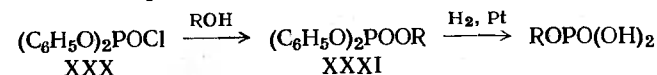


который можно выделить, и 1,2-дипальмитоилглицерином [167]. Недавно по этой же схеме был синтезирован ненасыщенный лецитин с хорошим выходом [32, 265].

Таким образом, хлорокись фосфора можно применять в синтезе разнообразных сложных фосфорорганических соединений, но предложенные позднее фосфорилирующие агенты, содержащие защитные группы, в значительной мере вытеснили хлорокись фосфора.

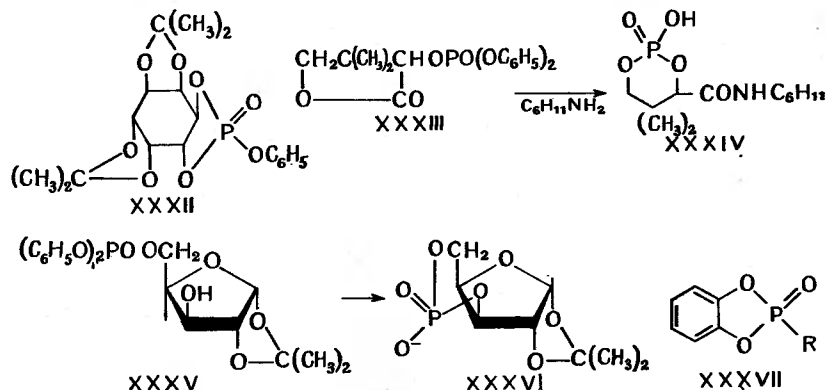
Дифенилхлорфосфат

Дифенилхлорфосфат (XXX), который образуется при реакции фенола с хлорокисью фосфора, можно легко отделить фракционной перегонкой от трифенилфосфата и фенилдихлорфосфата [62, 324]. Дифенилхлорфосфат применяется чаще других реагентов в синтезе моноалкилфосфатов. Дифенилхлорфосфат в пиридине быстро реагирует со спиртами, часто при низких температурах. Обе фенильные группы в промежуточно образующихся полных эфирах XXXI, которые часто хорошо кристаллизуются, могут быть отщеплены



путем гидрирования над платиной. Бригль и Мюллер [62] впервые использовали дифенилхлорфосфат для синтеза фосфатов глицерина и фруктозы, и с тех пор этот реагент с успехом применяют для получения природных эфиров фосфорных кислот, особенно в ряду фосфатов сахаров [140, 274]. Так, Ларди и Фишер [211] фосфорилировали 1,2,3,4-тетра-О-ацетилглюкозу и после удаления фенильных остатков и последующего деацетилирования получили D-глюкозо-6-фосфат с высоким общим выходом. Описаны сравнительные синтезы D-глюкозо-2-, 3- и 4-фосфатов [69, 135, 264] и многих других фосфатов сахаров [216]. Дифенилхлорфосфат применяли также для синтеза 2-фосфата миоинозита [172], 3-фосфата D-глицеринового альдегида и фосфата диоксиацетона [45, 46], 1,3-дифосфата D-глицеринового альдегида [36] и 2,3-дифосфата D-глицериновой кислоты [28]. Кроме того, этот реагент применяли для получения фосфата холина, причем обе фенильные группы удобно было отщеплять гидролизом в жестких условиях в растворе гидроокиси бария [30]. Существенная особенность всех перечисленных выше синтезов заключается в полной защите функциональных групп. Присутствие гидроксильной группы по соседству с дифенилфосфатным остатком приводит к неустойчивости и возможности образования циклического фосфата или к перемещению фосфатной группировки. Действительно, после фосфорилирования диизопропилиден-(—)-инозита был выделен циклический фенилфосфат XXXII [197]. При реакции 2'-дифенилфосфата пантолактона (XXXIII) с циклогексиламином был получен 2,4-дифосфат циклогексиламида — аналога пантотеновой кислоты (XXXIV) [25]. При реакции кристаллического 5-дифенилфосфата 1,2-О-изопропилиден-D-ксилозы (XXXV) [155]

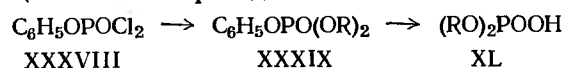
с разбавленной щелочью количественно образуется 3,5-циклический эфир XXXVI (нитрофениловый аналог циклизуется самопроизвольно). После гидролиза в кислой среде были получены 3- и 5-фосфаты ксилиты, причем оба фосфата могут быть выделены [241].



Циклический хлорфосфат XXXVII ($R = Cl$) был предложен [260] в качестве эффективного фосфорилирующего агента, но подробно фосфорилирование не было описано. Было установлено, что защитная пирокатехиновая группировка в эфире XXXVII ($R =$ алкоксил) отщепляется уже при действии воды. По данным других исследователей [8, 82, 82a], в результате быстрого начального гидролиза образуется только *о*-оксифенилалкилфосфат, который при гидрировании расщепляется с образованием моноалкилфосфата.

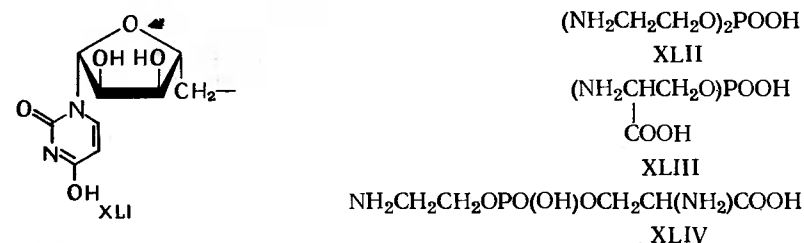
Фенилдихлорфосфат (XXXVIII)

Дифенилхлорфосфат часто применяют в качестве реагента для получения многих моноалкилфосфатов, а соответствующий дихлорфосфат [62]— для синтеза симметричных диалкилфосфатов, конечно, при условии, что другие части молекулы не затрагиваются при отщеплении фенильного остатка путем гидрирования над платиной или гидролиза в щелочной среде. Реакция дихлорфосфата XXXVIII с 2 молями спирта легко протекает в присутствии третичного амина. Реакцию можно проводить также с алкоголями [250].

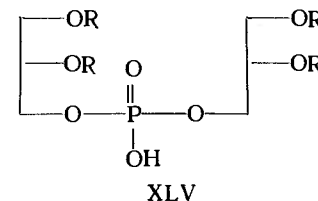


Гулланд и Смит [157] из дихлорфосфата XXXVIII и 2 молей 2',3'-О-изопропилиденуридина синтезировали диуридин-5'-фосфат (XL; $R = \text{XLI}$) [70]. При действии основания от промежуточно образующегося полного эфира отщепляется фенильная группа и затем

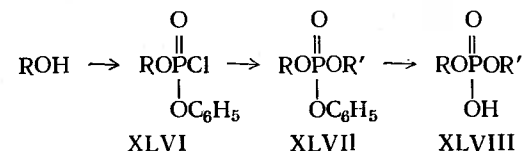
в результате кислотного гидролиза удаляются изопропилиденные группы. Джонс и Липкин [176] фосфорилировали *N*-бензилокси-карбонильные производные 2-аминоэтанола и сложный эфир серина действием фенилдихлорфосфата (XXXVIII). После удаления защитных групп путем гидрирования были получены соответствующие диэфиры XLII и XLIII, родственные выделенному из мышцы черепахи соединению XLIV, которое они также синтезировали.



Описаны синтезы ди-*L*-α-глицерилфосфата XLV ($R = H$) из изопропилиденглицерина [34] и некоторых *бис*-фосфатидокислот, например XLV ($R =$ стеароил), из соответствующего 1,2-диацилглицерина [31].



Фенилдихлорфосфат широко применяли для синтеза несимметричных диэфиров XLVIII, особенно Баэр с сотрудниками в ряду фосфолипидов. Эти работы обсуждаются в обзорах [32, 33]. Промежуточно образующийся фенилхлорфосфат XLVI без выделения вводили в реакцию с другим спиртом. Например, были синтезированы некоторые *L*-α-лецитины (XLIX) [35, 38—40] и *L*-α-кефалины (XXVIII) [41, 42] с выходом 30—50%. При этом всегда

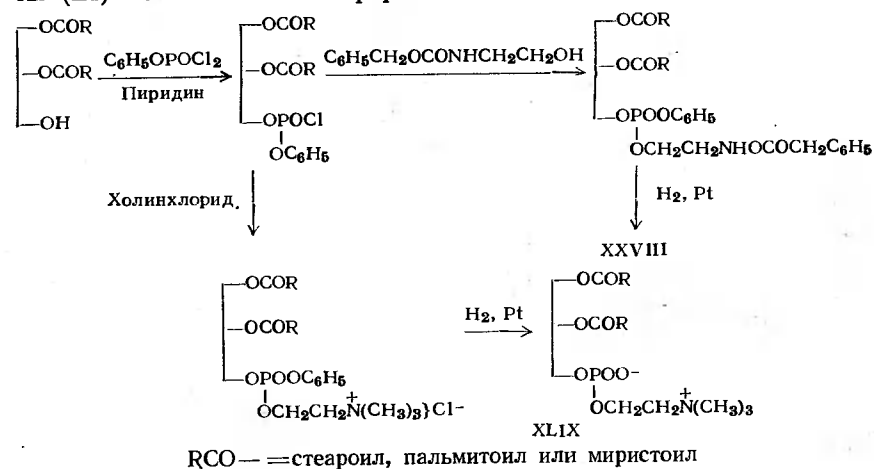


образуется в небольшом количестве симметричный диалкилфенилфосфат XLVII ($R = R' =$ диацилглицерил), но он обычно легко удаляется [38]. Тем не менее первый атом галогена в фенилдихлор-

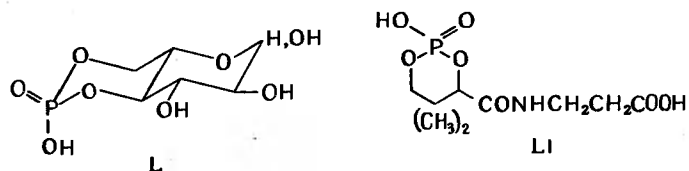
фосфате (XXXVIII) замещается легче, чем второй, причем этот эффект проявляется заметнее при использовании в качестве катализатора хинолина, а не пиридина [37, 139]. Фенилдихлорфосфат применяли также для более сложных синтезов фосфатидилсерина [41] и фосфатидилтрипептида [32].

Природные фосфатидильные соединения почти всегда содержат остатки ненасыщенных жирных кислот. При попытках синтезировать такие соединения выявилась необходимость в отщеплении фенильной группы до введения ненасыщенных ацильных групп или в применении в качестве фосфорилирующего агента хлорокиси фосфора [32, 35].

Кроме того, фенилдихлорфосфат использовали в синтезе шестичленных циклических фосфатов, например глюкозо-4,6-дифосфата (L) из фенилглюкозида [18] и 2',4'-фосфата пантотеновой кислоты (LI) из бензильного эфира пантотеновой кислоты [23].



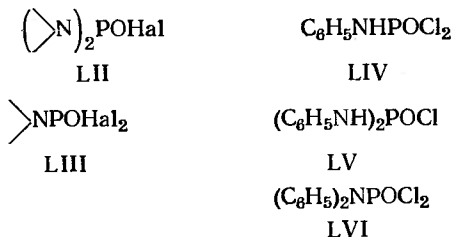
Фенилдихлорфосфат можно с успехом заменить кристаллическим *n*-нитрофенилдихлорфосфатом [296a].



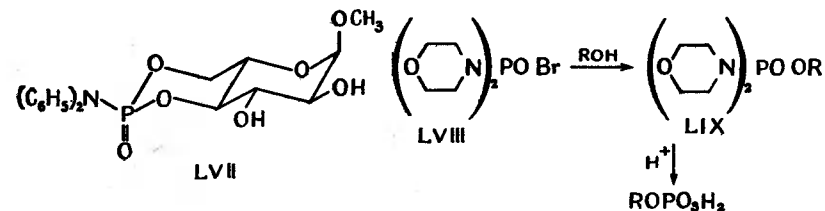
Амиды галогенофосфорных кислот

В продолжительных поисках фосфорилирующих агентов, от которых могут быть легко отщеплены защитные группы, были прове-

дены некоторые исследования с соединениями общих типов LII и LIV. Так, Зечше и Бюттикер [323] получили сложные эфиры из хлорангидридов LIV и LV, а Зейле и Крукенберг [318] провели предварительное исследование соединений LIV и LVI. Например, соединение LVI реагирует с α -метилглюкозидом с образованием циклического сложного эфира, вероятно 4,6-изомера LVII [18]. Образующиеся эфиры могут гидролизаться в кислой среде, но с трудом [59, 318]. По-видимому, самым важным реагентом такого



типа является нестойкий кристаллический ди-N-морфолидилбромфосфат LVIII, который реагирует со спиртами при комнатной температуре в присутствии третичных аминов [244]. При использовании соответствующего хлорангидрида требуется длительное нагревание реакционной смеси. При нагревании сложного эфира LIX с кислотой (или с ионообменной смолой в кислой форме) образуется



первичный фосфат. Эфир LIX может найти некоторое применение для фосфорилирования соединений, для которых лимитирующим фактором является чувствительность к каталитическому гидрированию, а не к кислотам. Маловероятно, что будут найдены эффективные фосфорилирующие агенты этого типа, так как оттягивание электронов от атома азота к атому фосфора должно снижать общую реакционную способность.

Бензилхлорфосфаты

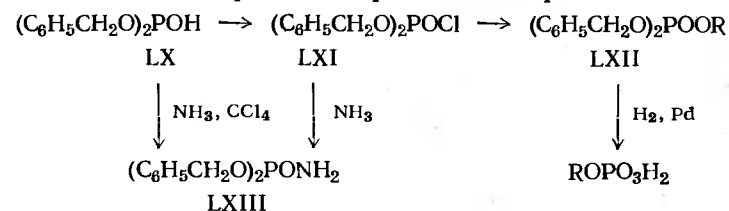
Большая часть исследований, рассматриваемых в этом и последующих разделах, связана с развитием методов фосфорилирования, впервые применявшихся в синтезе нуклеотидов. Исследова-

ния бензилхлорфосфатов, проведенные главным образом Тоддом и его школой, имели целью синтез коферментов нуклеотидов и соединений, родственных нуклеиновым кислотам. Время от времени публиковались обзоры, представляющие собой важный источник информации о разработке различных взаимосвязанных методов синтеза с участием соединений типа $(RO)(R'O)POOH$ и $ROPO(OH)OR'$, где R и R' — сложные полифункциональные остатки [181, 229, 289—294a—в].

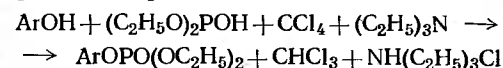
Дибензилхлорфосфат. Выбор бензильной группы в качестве защитной группы обусловлен разнообразием реакций этой группы и особенно легкостью ее отщепления в мягких условиях, поддающегося контролю [11]. Дибензилхлорфосфат (LXI), естественно, пригоден для синтеза моноалкил- и моноарилфосфатов; этот вопрос обсуждается в первую очередь. Реагент LXI нельзя получить взаимодействием бензилового спирта с хлорокисью фосфора, так как он сравнительно неустойчив и не может перегоняться без разложения. Получение дибензилхлорфосфата из дибензилфосфата и пятихлористого фосфора описано Зервасом [319], который считал это соединение слишком неустойчивым для практического применения. Дейч и Ферно [129] получили дибензилхлорфосфат реакцией калиевой соли дибензилфосфата с хлористым тионилем. Эти авторы отметили, что соединение LXI можно успешно использовать в качестве фосфорилирующего агента. Дибензилхлорфосфат стал вполне доступным после того, как было установлено, что диалкилфосфиты реагируют с хлором в безводной среде, часто в четыреххлористом углероде, с образованием чистых хлорфосфатов, причем выделяющийся хлористый водород удалялся током сухого воздуха или связывался карбонатом свинца [11, 222]. Из дибензилфосфита (LX), вполне доступного в настоящее время [7, 146], хлорфосфат получается в виде масла, которое можно хранить на холоду, но лучше готовить непосредственно перед применением. Хлористый сульфурил [9] является немного более мягким хлорирующим агентом, но имеет тот же недостаток, что и хлор, состоящий в выделении хлористого водорода при реакции. Многие более сложные диалкилфосфиты чрезвычайно неустойчивы к действию кислот. Затруднения, связанные с выделением хлористого водорода при получении дибензилхлорфосфата, были устранены применением N-хлорамидов [187]. В настоящее время при получении дибензилхлорфосфата почти всегда используют N-хлорсукцинимид, при взаимодействии которого с дибензилфосфитом в инертном растворителе при комнатной температуре выпадает в осадок имид янтарной кислоты. Диалкилбромфосфаты образуются из диалкилфосфитов при действии брома [150] или лучше N-бромсукцинимидом [153]. Бромангидриды менее устойчивы, чем диалкилхлорфосфаты, но более реакционно-

способны и поэтому могут найти более широкое применение. Диалкилодфосфаты еще менее устойчивы [223].

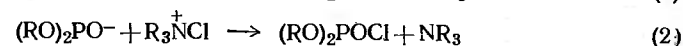
Следует отметить еще один важный метод получения хлорфосфатов. Метод состоит в пропускании газообразного аммиака в раствор дибензилфосфита (LX) в четыреххлористом углероде. При этом, как наблюдали Атертон и сотр. [12], быстро выпадает в осадок дибензиламидофосфат (LXIII). Изучались реакции многих других полигалогеноалканов и аминов [13]. Оказалось, что таким образом действительно можно получать самые разнообразные диалкиламидофосфаты. Предположение о промежуточном образовании реакционноспособного дибензилхлорфосфата (XLI) было подтверждено Штейнбергом [280], получившим ряд хлорфосфатов взаимодействием диалкилфосфитов и 10—15 мол.% третичного амина в четыреххлористом углероде. В присутствии спирта происходит фосфорилирование, в особенности в бромтрихлорметане; однако для O-фосфорилирования этот метод применяют редко. Кеннер и Уильямс [188]



синтезировали ряд арилдиэтилфосфатов очень удобным методом — путем взаимодействия фенола и диэтилфосфита в четыреххлористом углероде, содержащем триэтиламин.



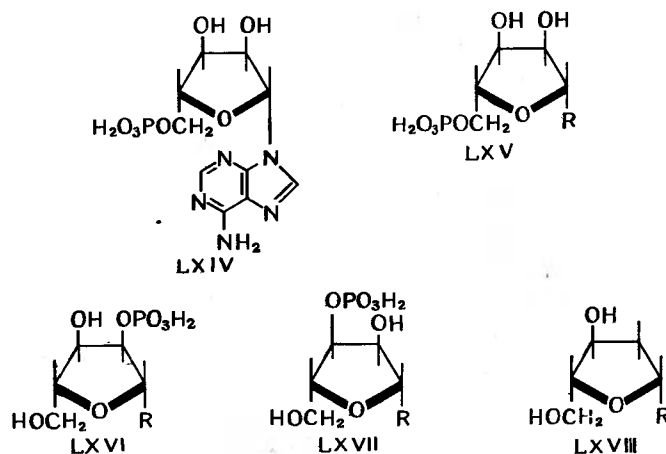
Предполагают, что механизм реакции [280] заключается в атаке со стороны аниона диалкилфосфита полигалогеноалкана [реакция (1)] или промежуточно образующегося N-галогеноамина [реакция (2)] (см. также [253, 254]).



Дибензилхлорфосфат (LXI) реагирует с аминами с образованием амидофосфатов (например, LXIII); они обычно представляют собой устойчивые кристаллические соединения, пригодные для характеристики и косвенного анализа хлорфосфатов. Дибензилхлорфосфат реагирует также со спиртами в присутствии третичного амина, часто при температуре около -40° , образуя третичный фосфат LXII, из которого путем гидрирования над палладиевым катализатором

получают моноалкилфосфат [11]. Фенолы таким образом не реагируют, но их натриевые соли очень легко вступают в реакцию, которая ведет к образованию моноарилфосфатов [11]. В первых опытах фосфорилирования выходы иногда были сравнительно низкими, что объясняется разложением соединения LXI под влиянием применяемого обычно основания — пиридина. Основная причина разложения состоит в дебензилировании, которое можно свести к минимуму, применяя 2,6-лутидин [9].

Впервые дибензилхлорфосфат был применен к природным соединениям в синтезе аденозин-5'-фосфата (LXIV). Фосфорилирование 2',3'-О-изопропилиденаденозина в пиридине, отщепление бензильных групп гидрированием и изопропилиденовой группы кислотой в мягких условиях привело к получению нуклеотида с прекрасным выходом [27]. Фосфорилированием соответствующего



2',3'-изопропилиденнуклеозида были синтезированы уридин-5'- и цитидин-5'-фосфаты (LXV; R = остаток урацила или цитозина) [234]. В результате фосфорилирования 5'-О-трифенилметиладенозина, последующего удаления защитных групп кислотным гидролизом в мягких условиях и гидрирования была получена поддающаяся разделению смесь аденозин-2'- и аденозин-3'-фосфатов (LXVI и LXVII; R = остаток аденина) [78]. Следует отметить, что даже при применении избытка дибензилхлорфосфата происходит только монофосфорилирование. Образующиеся при фосфорилировании незащищенного нуклеозида 2',5'- и 3',5'-дифосфаты аденозина могут быть разделены методом ионнообменной хроматографии [16, 121]. Из дезокси-нуклеозидов пиридина (LXVIII; R = остаток тимина или цитозина) аналогичным путем были получены

3',5'-дифосфаты [126]. Из надлежащим образом защищенных (ацетильной или трифенилметильной группой) дезокси-нуклеозидов получены с хорошими выходами 3'- и 5'-фосфаты тимидина [236] и дезоксицитидина [237] и 5'-фосфат дезоксиаденозина [162].

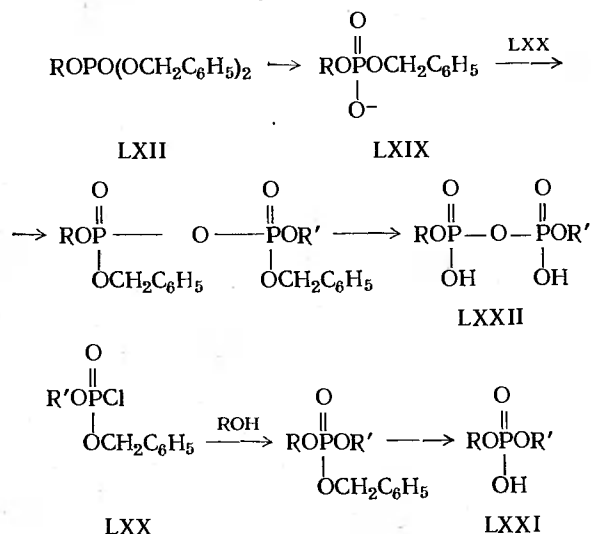
Другие аналогичные случаи применения дибензилхлорфосфата можно найти в работах Баддили и сотр. [21, 26], посвященных коферменту А. Встретившиеся в этом случае трудности при гидрировании из-за присутствия серы в некоторых соединениях были успешно преодолены путем применения для дебензилирования металлического натрия в жидком аммиаке (см. также [61]).

Недавно Зервас и Кацюянис [321] получили кристаллические ди-*n*-нитро- и ди-*n*-иодбензилхлорфосфаты из соответствующих кислот и пятихлористого фосфора в хлороформе (см. также [141]). Поэтому эти соединения, а также ди-*n*-бромпроизводное [240] можно считать конкурентоспособными по отношению к дибензиловым эфирам. В частности, их применяли не только для синтеза N-фосфорилированных аминокислот и пептидов, но и для фосфорилирования спиртов [320, 321]. При гидрогенолизе замещенные бензильные группы отщепляются. В ранних работах с дибензилхлорфосфатом отмечалось, что в некоторых случаях гидрогенолиз полных эфиров происходит медленно и неполностью, что объяснялось присутствием веществ, отравляющих катализатор, возможно следов фосфитов [9]. Хотя это затруднение было в значительной степени преодолено, с этой точки зрения, по-видимому, имеет преимущества метод получения дибензилхлорфосфата, который не включает стадию промежуточного образования фосфитов. При синтезе нуклеотидов широко применялся общий метод, состоявший в некаталитическом частичном дебензилировании с последующим полным отщеплением защитных групп после очистки соли промежуточного соединения. Начальное дебензилирование можно проводить с помощью рассмотренных выше избирательных методов. Другой широко распространенный метод дебензилирования основан на катализируемом кислотами сольволизе при действии фенолов с образованием *o*- и *n*-бензилфенолов [182]. При применении в качестве растворителей для конденсации с участием хлорфосфатов безводных фенолов сольволиз защитных бензильных групп происходит *in situ*.

Несимметричные диэфиры и полифосфаты. Изучено много надежных методов синтеза моноэфиров фосфорной кислоты сложного строения. Выше были рассмотрены методы получения диэфиров, которые дают удовлетворительные результаты в случае симметричных соединений, но не вполне пригодны для синтеза несимметричных эфиров. Большинство встречающихся в природе диэфиров и полифосфатов относится к соединениям второго типа. Проблемы

синтеза эфиров обоих типов в принципе тесно связаны и поэтому будут обсуждаться совместно.

При получении дизфира LXXI по приведенной ниже схеме и полифосфатов с применением хлорфосфатов могут встретиться две основные трудности: при отщеплении одной защитной группы с образованием моноаниона LXXIX и при этерификации несимметричного диалкилхлорфосфата LXX, в котором одна группа R' может быть сложным остатком. В таких синтезах бензильная защитная группа оказалась наиболее удовлетворительной.

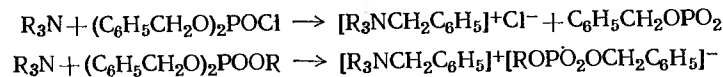


Избирательное дебензилирование. Баддили и Тодд [27] установили, что при частичном кислотном гидролизе 2',3'-О-изопротилденаденозин-5'-дibenзилфосфата образуется с хорошим выходом аденозин-5'-бензилфосфат. Хотя бензиловые эфиры гидролизуются легче, чем большинство других алкиловых эфиров [206], метод имеет лишь ограниченное значение.

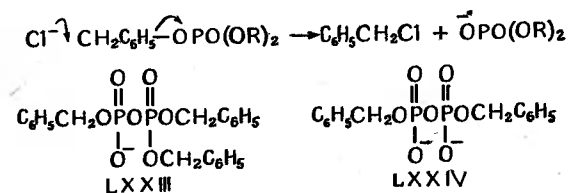
При гидрогенолизе в присутствии ингибитора основного характера также происходит отщепление одной бензильной группы. Этот метод, введенный Атертоном и сотр. [11], впоследствии был более подробно изучен и усовершенствован [111]. Ценность метода заключается в возможности монодебензилирования дибензиламидофосфатов; другие методы оказались менее удовлетворительными.

Разработаны два наиболее общих метода дебензилирования, основанные на способности дибензилфосфата быстро разлагаться в присутствии третичного амина. При этом образуются четвертичная аммониевая соль и, предположительно, бензилметафосфат [9].

Происходит гладкое монодебензилирование различных бензилфосфатов. Реакцию обычно проводят путем нагревания фосфата в



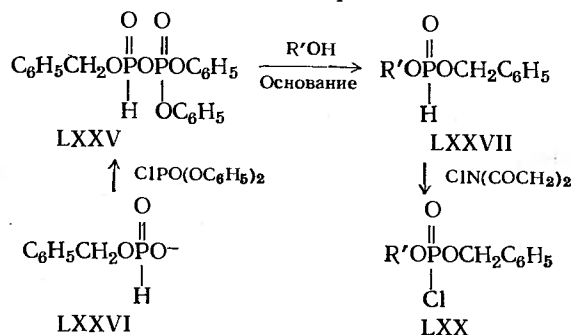
N-метилморфолине, причем образуется бензилметилморфолиниевая соль диалкилфосфата. Тетрабензилпирофосфат превращается в соль трибензилпирофосфата LXXIII, а при нагревании дибензилфосфита с триэтиламином образуется монобензилфосфит $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OPON}(\text{OH})$ [19]. Во всех случаях реакция, как и ожидалось, останавливается на стадии монобензилирования, так как дальнейшая атака моноаниона маловероятна. Кларк и Тодд изучили возможность применения в этой реакции как свободных третичных аминов, так и солянокислых солей аминов. Они показали [112], что бензильная группа подвергается нуклеофильной атаке со стороны как галогенид-ионов, так и оснований, и рассмотрели механизм реакции с теоретической точки зрения. После этого Кларк и Тодд [113] изучили действие некоторых простых солей на третичные бензилфосфаты и установили, что при взаимодействии с хлористым литием в этоксиэтаноле быстро образуется литиевая соль диалкилфосфата и на этом реакция заканчивается. При этом дибензиламидофосфат претерпевает монодебензилирование, хотя с третичными аминами он не реагирует. Из тетрабензилпирофосфата образуется дилитиевая соль P^1, P^2 -дibenзилпирофосфата (LXXIV). Тиоцианаты [245] и иодиды [124, 320] оказались более эффективными,



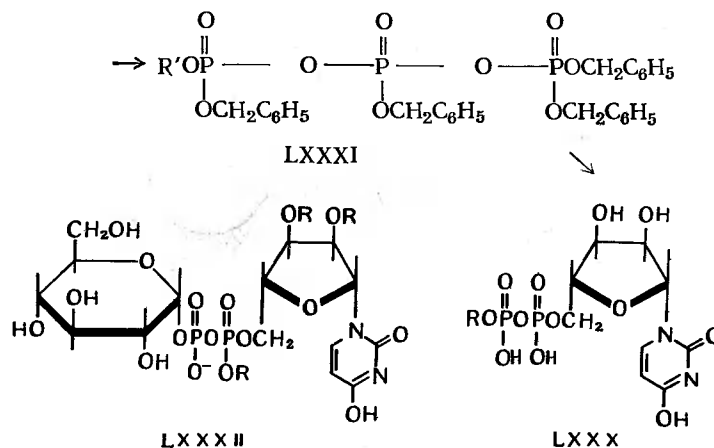
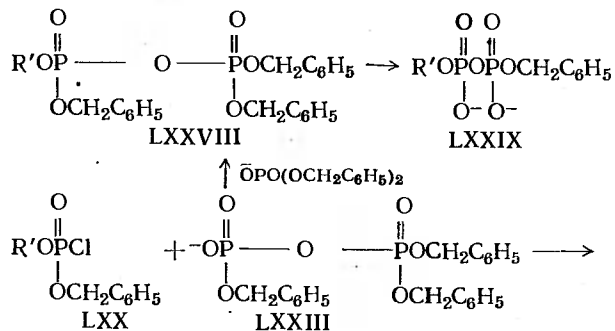
чем хлориды. Многие соли растворимы в органических растворителях, но они имеют недостаток, который заключается в их способности ингибировать действие катализаторов, что может неблагоприятно сказаться на стадии гидрирования. В работах Тодда с сотрудниками, посвященных синтезу нуклеотидов, можно найти много примеров дебензилирования при действии солей.

Другие алкильные группы также могут отщепляться, но обычно значительно медленнее, по типичной реакции $\text{S}_\text{N}2$ [213]. При действии иодистых солей [124] или третичных аминов [84] метильная группа по своей реакционной способности близка к бензильной. Применение CH_3 -группы в качестве защитной заслуживает изучения.

Бензилхлорфосфаты сложного строения. Кеннер и Тодд с сотрудниками разработали методы получения сложных хлорфосфатов LXX в очень мягких условиях. На основании результатов исследований, подробно обсуждаемых в разделе «Применение ангидридов» (стр. 109), они получили смешанный ангидрид О-бензилфосфористой и О,О-дифенилфосфорной кислот (LXXV), считая, что он будет обладать фосфорилирующим действием. Ангидрид, полученный из монобензилфосфита (LXXVI) и дифенилхлорфосфата, действительно, реагирует со спиртами с образованием смешанных вторичных фосфитов LXXVII [117]. Эти соединения, часто неустойчивые к действию кислот, реакцией с N-хлорсукцинимидом на холоду были превращены в хлорфосфаты [187]. После разработки методов регулируемого отщепления защитных групп и методов получения хлорфосфатов сложного строения впервые появилась возможность



надежного синтеза некоторых из более сложных коферментов нуклеотидов. Однако для достижения успеха необходимо было уделить особое внимание факторам, влияющим на растворимость реагентов. Приведенные ниже примеры иллюстрируют методы, применимые в безводной среде в случае соединений, многие из которых обычно хорошо растворимы в воде.

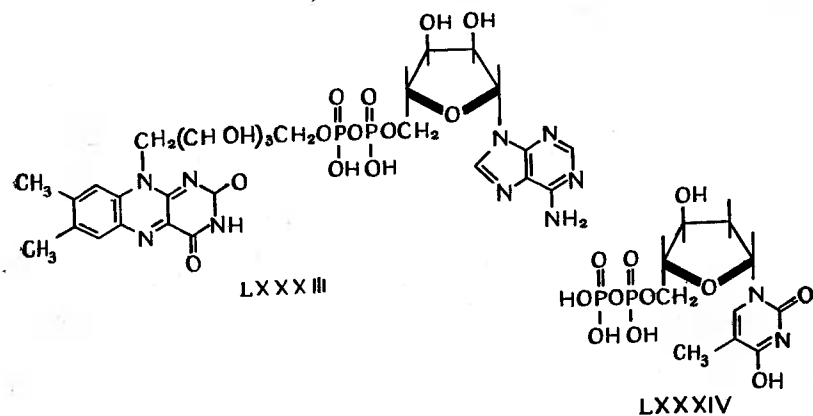


Полифосфаты. Примером применения указанных выше методов для синтеза полифосфатов может служить получение бензилфосфата 2',3'-О-изопропилиденуридина и затем хлорфосфата LXX (R' = изопропилиденуридин-5'). При реакции последнего с дибензилфосфатом триэтиламмония в ацетонитриле получен пирофосфат LXXVIII, от которого действием хлористого лития были отщеплены две бензильные группы. Образовавшееся соединение LXXIX, достаточно стабилизированное, после гидрирования и удаления изопропилиденовой группы действием кислоты в мягких условиях было превращено в уридин-5'-дифосфат (УДФ) (LXXX; R = H) [187]. Можно исключить стадию реакции с хлористым литием, если проводить конденсацию в феноле, вызывающем частичное дебензилирование; при этом повышается выход [186].

Метод был распространен на уридин-5'-трифосфат (УТФ) (LXXX; R = PO₃H₂). При реакции бензилхлорфосфата 2',3'-изопропилиденуридина-5' с трибензилпирофосфатом тетраметиламмония (LXXIII) из промежуточно образовавшегося трифосфата LXXXI при действии м-крезола с последующим гидрированием были отщеплены бензильные группы. После кислотного гидролиза в мягких условиях был получен УТФ (LXXX; R = PO₃H₂) [186].

Конденсацией 5'-бензилхлорфосфата 2',3'-ди-О-бензилируидина (LXX; R = 2',3'-ди-О-бензилируидин-5') с α-D-глюкозо-1-фосфатом получал очень неустойчивый кофермент — уридиндифосфат глюкозы (УДФГ). Последний был превращен в монотри-н-октиламмониевую соль, растворимую в бензоле, который использовался как растворитель. Промежуточно образующееся соединение LXXXII (R = C₆H₅CH₂) путем гидрирования было превращено непосредственно в УДФГ (LXXXII; R = H) [239].

Синтез флавинадениндинуклеотида (ФАД) (LXXXIII) явился определенной вехой в синтетических исследованиях коферментов нуклеотидов. ФАД был получен Кристи и сотр. [108] с умеренным выходом конденсацией 5'-бензилхлорфосфата 2',3'-О-изопропилиденаденозина (LXX; R' = 2',3'-О-изопропилиденаденозин-5') [117] с моноталлиевой солью рибофлавин-5'-фосфата в растворе смеси ацетонитрила с фенолом. Бензильная группа была отщеплена сольволизом в феноле, изопропилиденная группа — кислотой в мягких условиях. Продукт реакции был очищен хроматографически и через серебряную соль. Следует отметить, что при реакции с полностью защищенным 5'-бензилфосфатом триацетилрибофлавина ФАД не был выделен [144].



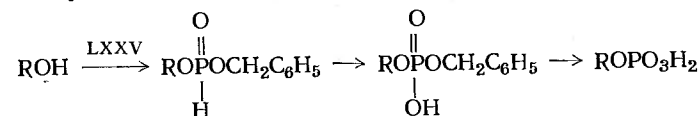
В настоящее время ясно, что снижение выходов в синтезах указанного выше типа можно объяснить двумя причинами. Первая причина заключается в катализируемой основаниями атаке вицинальной гидроксильной группы с разрывом пирофосфатной связи и образованием циклического фосфата. В синтезах ФАД (LXXXIII) и УДФГ (LXXXII) обычно образуются рибофлавин-4',5'-фосфат и глюкозо-1,2-фосфат соответственно (см. раздел «Применение ангидридов», стр. 109). Второй причиной является обсуждаемая в указанном выше разделе реакция обмена, в результате которой несимметрично замещенные пирофосфаты превращаются в два симметричных пирофосфата. Обе реакции протекают с большой легкостью в случае полностью этерифицированных производных и менее легко с ионизированными неполными эфирами пирофосфорной кислоты, хотя ФАД и УДФГ все же вступают в первую реакцию в очень мягких условиях. Кеннер и сотр. [183] в сравнительном исследовании методов синтеза некоторых пирофосфатов установили, что при

конденсации изопропилиденных производных 5'-бензилхлорфосфата аденозина и 5'-бензилфосфата уридина образуются 5'-пирофосфаты диуридина и диаденозина, вследствие чего снижается выход требуемого R¹-уридин-5'-R²-аденозин-5'-пирофосфата (соотношение продуктов реакции 4 : 4 : 11). Таким образом, при реакции наблюдается «обмен» в широком масштабе.

Опираясь на опыт, накопленный при осуществлении описанных выше синтезов, Гриффин и Тодд [156] получили тимидин-5'-пирофосфат (LXXXIV) путем превращения 3'-О-бензилтимидина в его 5'-бензилхлорфосфат и конденсации последнего с триэтиламмониевой солью кислого бензилфосфата с последующим отщеплением защитных групп гидрированием. Пирофосфат LXXXIV выделен с общим выходом 70%; симметричный пирофосфат не образуется. При введении в конденсацию дибензилфосфата выход резко снижается. Конденсация хлорфосфата с солью R¹, R²-дибензилфосфата приводит к получению тимидин-5'-трифосфата с высоким выходом. Основываясь на тех же принципах, Майклсон [228] получил тимидинпирофосфат взаимодействием соли кислого тимидин-5'-фосфата и три-*n*-октиламина с дибензилхлорфосфатом с последующим удалением бензильных групп. Эти синтезы по выходам и легкости выполнения значительно превосходят первоначальные синтезы в этой области, а именно синтезы аденозин-5'-пирофосфата и аденозин-5'-трифосфата, основанные на конденсации серебряной соли с полностью защищенными промежуточными соединениями в гетерогенной среде [22, 27].

Хотя возможность применения хлорфосфатов сложного строения для синтеза смешанных диэфиров фосфорной кислоты представляется достаточно очевидной, имеются некоторые вопросы, подлежащие обсуждению. Некоторые из рассматриваемых синтезов принадлежат к самым сложным в области нуклеотидов.

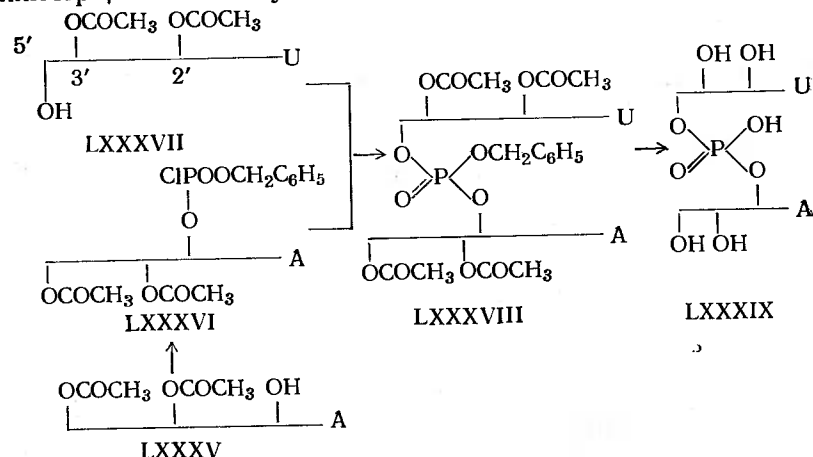
Прежде всего следует отметить, что в некоторых случаях, возможно в связи с пространственными эффектами, смешанный ангидрид LXXV является лучшим фосфорилирующим агентом, чем дибензилхлорфосфат, поэтому ему надо отдать предпочтение. Таким путем из соответствующим образом ацелированных нуклеозидов синтезированы аденозин-2'-фосфат [63], уридин-2'-фосфат [80], 2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат и 2'-дезоксигуанозин-5'-фосфат [162].



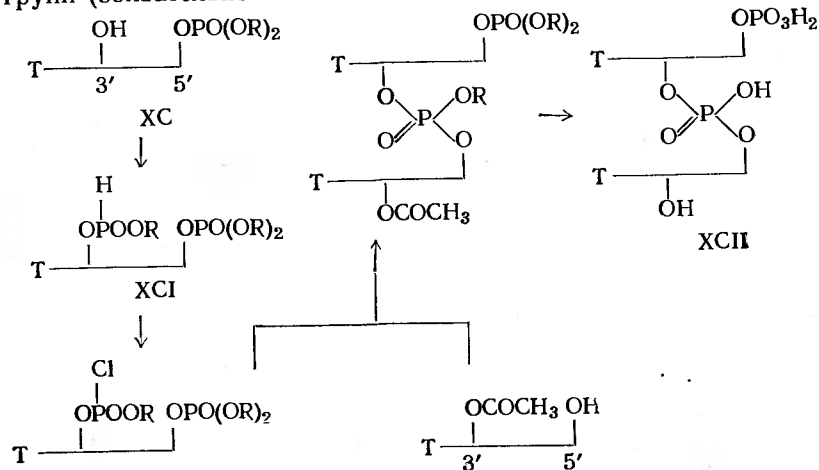
До недавнего времени превращение фосфита в бензилфосфат происходило с промежуточным образованием хлорфосфата и его омылением. Однако прямое окисление фосфитов одним из многих окислителей

лей (например, перманганатом, периодатом или иодатом) может оказаться более эффективным [68, 131, 131a, 283a].

Нуклеиновые кислоты являются по существу диэфирами полифосфорных кислот. Синтезы в ряду полинуклеотидов должны быть основаны на применении хлорфосфатов нуклеотидов, что можно иллюстрировать следующими примерами:



3',5'-Ди-О-ацетиладенозин (LXXXV) через 2'-бензилфосфит был превращен в хлорфосфат LXXXVI [63]. Конденсацией последнего с 2',3'-ди-О-ацетилуридином (LXXXVII) синтезирован фосфат LXXXVIII и после отщепления бензильных и ацетильных групп (обязательно в этой последовательности) получен динуклео-



зидфосфат, а именно аденозин-2'-уридин-5'-фосфат (LXXXIX; A = остаток аденина, U = остаток урацила) [233].

В ряду дезокси-нуклеозидов осуществлен синтез дитимидин-динуклеотида XCII (T = остаток тимина) по приведенной выше схеме (R = бензил) [238].

Заслуживают внимания стадии деацетилирования 3'-О-ацетил-тимидин-5'-дibenзилфосфата в соединение XC без потери бензильной группы в метанольном растворе аммиака и дальнейшее превращение фосфата XC в фосфит-фосфат XCII.

Общие выходы в этих синтезах были довольно низкие. Ясно, что даже следы воды должны приводить к таким результатам; этот вывод подтверждается выделением пирофосфата. Существенную роль играет и другой фактор — сравнительно низкая реакционная способность спиртовой группы по сравнению с анионами фосфатов при фосфорилировании. В сочетании с неустойчивостью бензил-хлорфосфатов это может ограничивать ценность метода, так как высокие выходы являются непременным условием реакций, применяемых для синтеза полимеров.

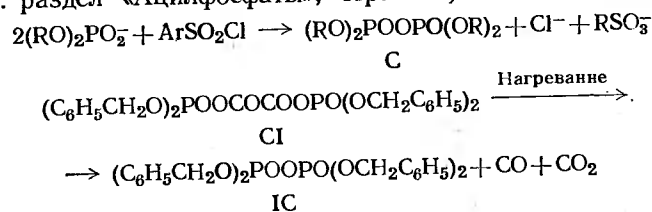
Помимо области нуклеотидов, описанные выше синтезы получили небольшое применение. Однако недавно в ряду фосфолипидов Браун и Хэммонд [68a] провели синтезы, исходя из 2,3-дистеароилглицерил-1-бензилфосфита, и получили 2-аминоэтилфосфат α-кефалиндистеароилглицерила-1 (XXVIII) и его серинового аналога. Как и ожидалось, примеси бис-дистеароилглицерилфосфата не образовывались.

Применение ангидридов

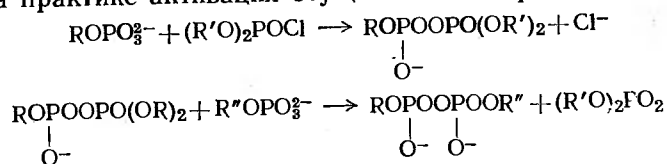
В этом разделе рассматривается применение полифосфатов и смешанных ангидридов фосфатов для фосфорилирования спиртов. В некоторых из первых описанных синтезов органические фосфаты были получены этим методом. Для фосфорилирования спиртов давно применялся фосфорный ангидрид с добавлением разбавителей или без них; продукты реакции — смесь моно- и диалкилфосфатов — удается разделить. Метод непригоден в случае спиртов более сложного строения. Фосфорилирование простых спиртов обсуждается Шербюлье и сотр. [98, 100, 105] и Косолаповым [204].

Более мягкими реагентами являются смеси фосфорного ангидрида с 85%-ной фосфорной кислотой («полифосфорная кислота») или продуктом конденсации, образующимся при нагревании 85%-ной фосфорной кислоты. В обоих случаях образуются соединения (HO)₂P(O)O[P(O)(OH)]_nP(O)(OH)₂, где n ~ 2—4 [266]. Такие смеси были широко использованы также Шербюлье с сотрудниками для получения монофосфатов из многих оксикислот [102] и аминокислот [101, 104]. Следует отметить, что таким же путем

$R = n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$). При действии трифторуксусного ангидрида на уридин-5'-фосфат образуется P^1, P^2 -диуридин-5'-пирофосфат [107], но с дибензилфосфатом получается смешанный ангидрид трифторуксусной кислоты и дибензилфосфата. Мейсон и Тодд [225] установили, что при взаимодействии дибензилфосфата с хлористым тионилом образуется тетрабензилпирофосфат; с хлористым оксалилом был выделен количественно кристаллический ангидрид CI, который при нагревании превращается в пирофосфат. Получены многие смешанные ангидриды кислых фосфатов и карбоновых кислот (см. раздел «Ацилфосфаты», стр. 142).



Коферменты нуклеотидов обычно образуются в природе в результате реакций обмена. Только в последнее время такие реакции были успешно использованы для лабораторного синтеза коферментов. Трудность, заключающаяся в необходимости приостановить реакцию на первой стадии, была преодолена путем проведения реакции триэфира пирофосфорной кислоты (полученного в отсутствие катализаторов основного характера) с моноэфиром в присутствии основания. На практике активация осуществляется при взаимодействии,



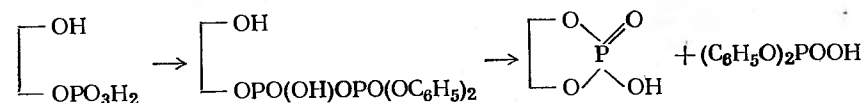
например, с дифенилхлорфосфатом [231a], как было показано выше, или с винилдиалкилфосфатом (см. раздел «Винилфосфаты», стр. 114) [123б] и при реакции обмена, катализируемой пиридином, на второй стадии. Таким методом Майклсон [231a] получил коферменты нуклеотидов с высоким выходом. Например, в синтезе УДФГ (LXXXII) уридин-5'-фосфат вводят в реакцию с дифенилхлорфосфатом и промежуточно образующееся соединение непосредственно обрабатывают α -D-глюкозо-1-фосфатом.

Такие синтезы (см. также раздел «Применение амидов фосфорных кислот», стр. 125) имеют два преимущества. Во-первых, часто нет необходимости использовать защитные группы и, во-вторых, образующиеся P^1, P^2 -диалкилпирофосфаты сравнительно устойчивы и не вступают далее в реакцию обмена.

Фосфорилирование спиртов

В большинстве случаев для фосфорилирования спиртов применяли хлорфосфаты, а не эквивалентные пирофосфаты или смешанные ангидриды фосфатов. Как и предсказывалось, тетра-*n*-нитрофенилпирофосфат оказался очень энергичным фосфорилирующим агентом [116]. Этот фосфат фосфорилирует 2', 3'-О-изопротилденгуанозин даже в отсутствие основания, в то время как другие фосфорилирующие агенты приводили к отрицательным результатам или же гуанозинфосфат получался с низкими выходами. Таким образом можно легко синтезировать гуанозин-5'-фосфат (LXV; R = остаток гуанина) [90, 242]. В недавно выполненном синтезе глюкозо-6-фосфата также был использован этот реагент [161a].

Основное применение пирофосфаты и смешанные ангидриды находят в виде реакционноспособных промежуточных соединений, образующихся из доступных фосфатов. Примером может служить синтез циклических фосфатов. Форрест и сотр. [144] в результате обработки рибофлавин-5'-фосфата тетрафенилпирофосфатом и трифторуксусным ангидридом в обоих случаях получили циклический 4', 5'-фосфат рибофлавина. Очевидно, промежуточно образующийся ангидрид вызывает внутримолекулярное фосфорилирование, конкурирующее с разложением ФАД в слабощелочной среде [143]. Оба реагента успешно использовались для синтеза циклических 2', 3'-фосфатов нуклеозида из 2'- или 3'-фосфата нуклеозида [75, 230].

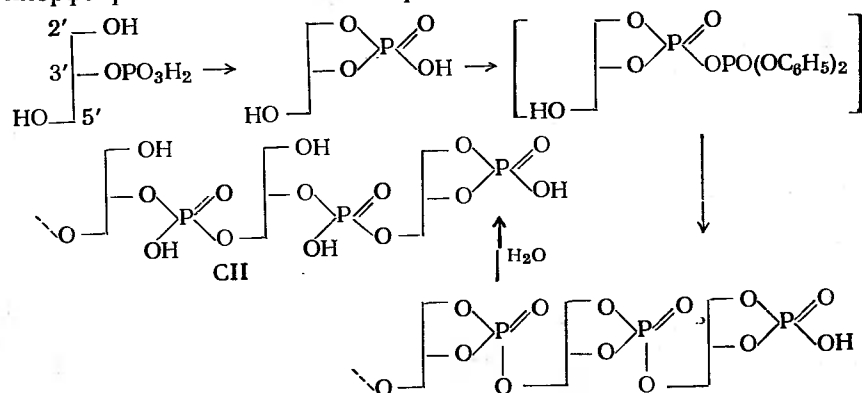


Эти процессы циклизации происходят количественно в водной среде при действии этилхлоругольного эфира [232a]. Можно предположить, что промежуточно образуется крайне неустойчивый ангидрид, так как после этанолиза продукта реакции нуклеотида с трифторуксусным ангидридом были выделены кислые 2'- и 3'-этилфосфаты нуклеозида и диэтилфосфаты [75, 76].

Корана с сотрудниками показал, что при взаимодействии метилфосфата и *n*-толуолсульфохлорида в пиридине с метанолом образуется диметилфосфат. Они пришли к выводу, что реакции можно распространить на более сложные случаи. Путем конденсации тимидин-5'-фосфата с 5'-трифенилметилтимидином в присутствии *n*-толуолсульфохлорида в пиридине был получен тимидин-5'-тимидин-3'-фосфат с хорошим выходом [151a, 194]. При полимеризации самого тимидин-5'-фосфата, по-видимому, промежуточно образуется дитимидинпирофосфат, который при дальнейшей реакции с *n*-толуолсульфохлоридом превращается в политимидинфосфат [285a].

Совершенно аналогично триалкилпирофосфаты фосфорилируют спирты; в случае P^2 -диалкилпирофосфатов P^1 -дезоксирибонуклеозида в присутствии оснований образуются олигонуклеотиды [1236].

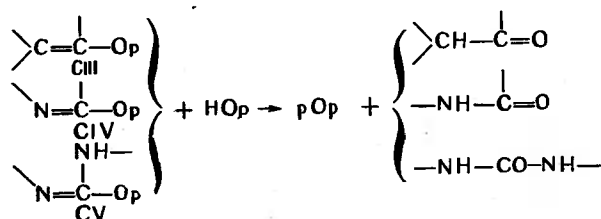
В ряду рибонуклеотидов с целью полимеризации 2'- и 3'-фосфаты нуклеозида были превращены в циклические фосфаты взаимодействием с 1 молем дифенилхлорфосфата. Второй моль дифенилхлорфосфата вызывает полимеризацию в соответствии со схемой



В среднем цепь содержит около 6 нуклеотидных звеньев. В полимере CII содержатся 2',5'-, а также природные 3',5'-межнуклеотидные связи и циклические фосфатные концевые группы [232, 232a]. Глицерил-2-фосфат был полимеризован аналогичным путем. Диализ в 2 M растворе хлористого натрия привел к полимеру, содержащему примерно 12 звеньев [231, 232].

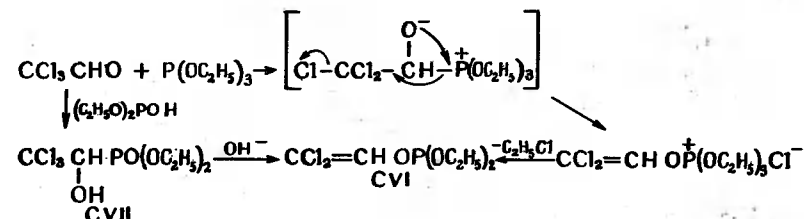
Применение винилфосфатов и родственных соединений

В этом разделе рассматривается вопрос о фосфорилирующем действии винилфосфатов CIII, а также соединений CIV и CV, которые можно выделить в чистом виде или, чаще, допускать их промежуточное образование в процессе фосфорилирования (p = фосфатный остаток).

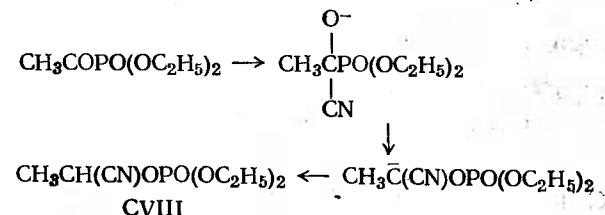


Винилфосфаты

Значение фосфата енольной формы пировиноградной кислоты XCIII как биологического фосфорилирующего агента давно установлено. До недавнего времени применение родственных систем для фосфорилирования оставалось мало изученным. Однако успехи в изыскании фосфорорганических пестицидов вновь оживили интерес к фосфорилированию веществами типа винилфосфатов, что нашло отражение в ценном обзоре Лихтенталлера [216a]. Перков и позднее другие исследователи показали, что при взаимодействии α -галогенкарбонильных соединений с триалкилфосфитами образуются винилфосфаты [1a, 2, 4, 173, 189, 251]. Так, например, из трихлорацетальдегида и триэтилфосфита быстро образуется 2,2-дихлорвинилдиэтилфосфат CVI. Приведенный ниже механизм этой интересной реакции подтверждается образованием винилфосфата при действии очень слабого основания на эфир фосфиновой кислоты CVII, полученный из диэтилфосфита [50, 53]. На основа-



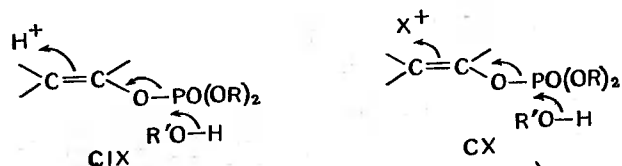
нии образования циангидринфосфата CVIII при взаимодействии эфира α -кетопосфиновой кислоты с цианидом сделано предположение, что отщепление галогенида и перегруппировка при получении винилфосфата CVI могут происходить не одновременно [158].



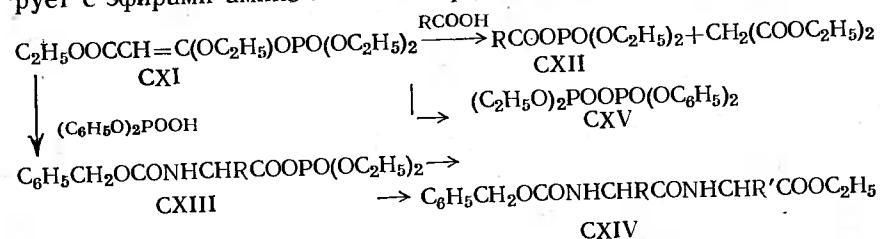
Фосфат енольной формы пировиноградной кислоты XCIII получен при реакции бромпировиноградной кислоты и трибензилфосфита с последующим гидрированием [122a]. По реакции Перкова получено много других винилфосфатов, причем токсичность этих соединений in vivo, несомненно, объясняется их фосфорилирующим действием. По данным о скорости гидролиза в воде винилфосфаты являются слабыми фосфорилирующими агентами и вряд ли пред-

ставляют интерес для фосфорилирования спиртов. Однако возможность введения СХ в реакцию, катализируемую кислотой, в безводной среде не изучена. На основании высокой скорости гидролиза СХ в окислительной среде [275] можно допустить, что винилфосфаты найдут применение для фосфорилирования спиртов (см. раздел «Окислительное фосфорилирование», стр. 139).

Кислоты при действии винилфосфатов фосфорилируются. Один из самых реакционноспособных винилфосфатов (СХI), полученный из диэтилового эфира броммалоновой кислоты и триэтилфосфита, взаимодействует с различными карбоновыми кислотами при комнатной температуре с образованием соответствующих ацилдиэтилфосфатов СХII [118]. При идентификации продукта реакции взаимодействием с аминами были получены с высокими выходами ациламиды, что указывает на отсутствие глубоких превращений реагентов. Это может, несомненно, объясняться отсутствием катализаторов основного характера. Следует отметить, что вторым продуктом реакции является малоновый эфир. При взаимодействии

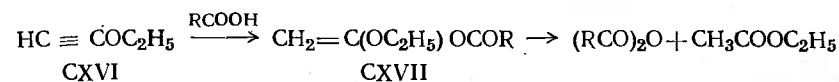


винилфосфата СХI с бензилоксикарбониламинокислотами образуется смешанный ангидрид СХIII, который в свою очередь реагирует с эфирами аминокислот с образованием пептидных производ-



ных СХIV с высоким выходом; при этом не было обнаружено рацемизации [119]. Винилфосфат СХI реагирует с дифенилфосфатом с образованием пирофосфата СХV [118] и со многими моноэфирами фосфорной кислоты с образованием важных триэфиров пирофосфорной кислоты [123a]. На основании приведенных экспериментальных данных можно сделать вывод о необходимости дальнейших исследований в этой области. Заслуживает внимания более подробное изучение химии винилфосфатов, в особенности неполностью этерифицированных соединений.

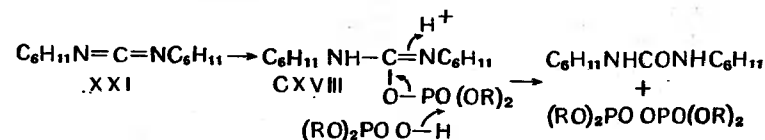
Аренс и Дорнбос [5] показали, что этоксиацетилен (СХVI) как конденсирующий агент превращает диэтилфосфат в тетраэтилпирофосфат. При действии этоксиацетилена на карбоновые кислоты



образуются ангидриды кислот; выделен промежуточный виниловый эфир СХVII [271]. Недавно были выделены аналогичные промежуточно образующиеся винилфосфаты после нагревания этоксиацетилена с диалкил- и диарилфосфатами в присутствии сулемы [304].

Карбодиимиды

Карбодиимиды представляют особый интерес, так как они легко и быстро превращают кислоты в их ангидриды. Химии карбодиимидов посвящен обзор [190]. Для получения эфиров ди- и трифосфорной кислот из карбодиимидов чаще всего применяют дициклогексилкарбодиимид (ДЦК; ХХI) [2a]. Как показали Корана и Тодд

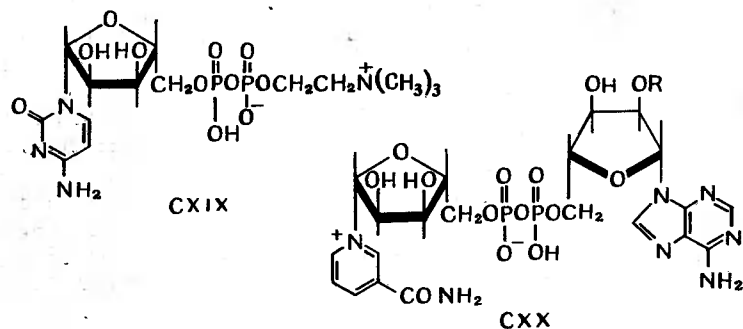


[196], при действии дициклогексилкарбодиимида и ди-*n*-толилкарбодиимида на дибензил-, дифенил- и ди-*n*-нитрофенилфосфаты количественно образуются соответствующие пирофосфаты. Аналогичным путем монофенилфосфат превращается в P^1, P^2 -дифенилпирофосфат. Корана и Тодд выдвинули интересную гипотезу о том, что на начальной стадии реакции образуется аддукт СХVIII, протонизованная форма которого атакуется другим анионом фосфата, в результате чего получаются пирофосфат и мочевины. Попытки выделения аддукта СХVIII, производного изомочевины, оказались безуспешными.

Дициклогексилкарбодиимид можно применять в инертных растворителях, в безводном пиридине или, в оптимальном варианте, в органических растворителях, содержащих воду [196]. Соли диалкилфосфатов с сильными основаниями, например с триэтиламином, не реагируют с ДЦК, вероятно, потому, что при этом не может происходить протонизация ДЦК; моноалкилфосфаты реагируют с ДЦК [273, 273a]. Применение растворов, содержащих воду, имеет явное преимущество, но при этом необходим большой избыток карбодиимида, так как при каталитическом действии кислот

гидратация происходит быстро, хотя карбодиимид в нейтральном водном растворе очень устойчив и не гидратируется. Синтезированы некоторые карбодиимиды, растворимые в воде [270, 273], но удаление большого количества мочевины после реакции может вызывать затруднения.

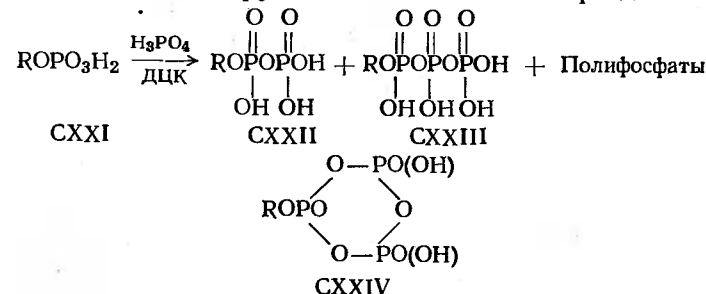
Циклический фосфат XXXII нашел значительное применение для синтезов в области нуклеотидов. Так, конденсацией уридин-5'-фосфата и аденозин-5'-фосфата были легко получены P¹, P²-диуридин-5'-пирофосфат и диаденозин-5'-пирофосфат соответственно [107]. Из этих нуклеотидов и ДЦК были получены оба симметричных соединения, и несимметричный аденозин-5'-уридин-5'-пирофосфат [183]. Последний получается в большем количестве, чего и можно было ожидать, если промежуточный CXVIII образуется с одинаковой скоростью из обоих исходных фосфатов, причем CXVIII реагирует с одинаковой скоростью с любым из исходных соединений. При хаотической, ненаправленной реакции должны были бы образоваться несимметричный и два симметричных продукта реакции в соотношении 2 : 1 : 1. Этого не наблюдалось в двух важных случаях, когда одно из исходных соединений представляло собой фосфат, содержащий четвертичную аммониевую группировку. Так, Кеннеди [180] синтезировал с очень хорошим выходом кофермент цитиндифосфат холина CXIX из цитидин-5'-фосфата и фосфата холина; симметричный дихолинфосфат не образовывался. Во втором случае Хьюзом и сотр. [163, 171] был осуществлен синтез кофермента I' [дифосфопиридиннуклеотида (ДФН) (CXX; R = H)] высокой степени чистоты со сравнительно хорошим выходом, что явилось окончательным доказательством строения этого кофермента. Этот синтез можно рассматривать как вершину достижений как в синтезах нуклеозидов, так и в методах фосфорилирования [292].



Синтетический путь был также распространен на получение кофермента II [трифосфопиридиннуклеотида (ТФН) (CXX; R = PO₃H₂)]. Этим успешным синтезам несимметричных пирофосфатов не было

дано полного объяснения. Очевидно, условия меньше благоприятствовали образованию аддукта ДЦК с биполярным фосфатом, чем с конкурирующим фосфатом, поскольку, как полагают, анион первого (более сильной кислоты) является более слабым нуклеофильным агентом [273a].

Однако в большинстве случаев происходит хаотическая конденсация, и этот метод имел бы лишь очень ограниченное значение для синтеза пирофосфатов, если бы не было ионообменных и других методов разделения. Несимметричные пирофосфаты можно получать с хорошими выходами, применяя большой избыток одного из компонентов. Корана и сотр. [87, 159, 192, 273], изучавшие детально взаимодействие нуклеозид-5'-фосфатов с избытком 85%-ной фосфорной кислоты, синтезировали 5'-пирофосфат (CXXII) и 5'-трифосфат (CXXIII) аденозина, уридина и гуанозина. Вначале в качестве растворителя применяли водный пиридин, но при этом возникли трудности из-за неодинаковой растворимости ДЦК и фосфорной кислоты. Эти трудности недавно были преодолены путем



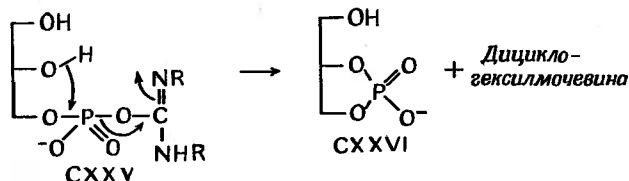
добавления три-*n*-бутиламина, причем выходы, в особенности в случае трифосфатов, были высокими [273]. Преимущественное выделение трифосфатов нуклеозидов CXXIII считалось доказательством того, что в качестве конечного продукта конденсации образуется триметафосфат CXXIV, который при дальнейшей обработке смеси превращается в линейный трифосфат CXXIII. Примерно такая же точка зрения была высказана и раньше [235]. Некоторое подтверждение этих представлений Смит и Корана [273] видели в том, что аденозин-5'-пирофосфат (CXXII; R = аденозин-5') при действии ДЦК превращается в значительной мере в продукты диспропорционирования — монофосфат CXXI и трифосфат CXXIII. Главная трудность этих синтезов заключается в образовании больших количеств неорганических полифосфатов, удалить которые нелегко даже с помощью комбинации методов хроматографии. Основную ценность методов с применением карбодиимидов и родственных конденсирующих агентов составляет возможность получения доступных исходных соединений.

К числу синтезов, выполненных с помощью ДЦК, относятся получение в микроколичествах аденозинполифосфата, меченного P^{32} [220], УДФГ [184], аденозин-5'-фосфосульфата (из АМФ и серной кислоты) [261] и D-рибозо-5'-пиро- и трифосфата [169].

Недавно в качестве конденсирующего агента при получении эфиров полифосфорной кислоты вместо ДЦК был предложен диметилцианамид. Таким путем синтезирован цитидин-5'-пирофосфат (СХХII; R = цитидин-5') [183]. В этом случае можно применять смеси с большим содержанием воды, пригодные в качестве растворителей для нуклеотидов, так что отпадает необходимость в других растворителях. Диметилцианамид гидролизуется медленно и в отличие от цианамидов не проявляет склонности к катализируемой кислотами димеризации, но он менее реакционноспособен, чем ДЦК, и поэтому для осуществления реакции с удовлетворительной скоростью требуется высокая температура. Подобно ДЦК, диметилцианамид вызывает «хаотическую» конденсацию.

Фосфорилирование спиртов. При синтезе пирофосфатов с помощью ДЦК обычно нет необходимости в защите гидроксильных групп, так как склонность к образованию полифосфатов выражена настолько резко, что исключается возможность этерификации. Тем не менее легко происходит внутримолекулярное фосфорилирование подходящим образом расположенных гидроксильных групп с образованием циклических фосфатов. Дициклогексилкарбодиимид является очень эффективным реагентом и для межмолекулярной этерификации фосфатов спиртами [273a].

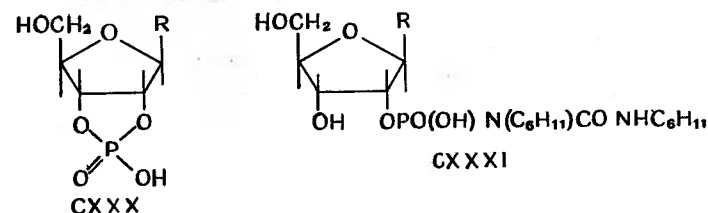
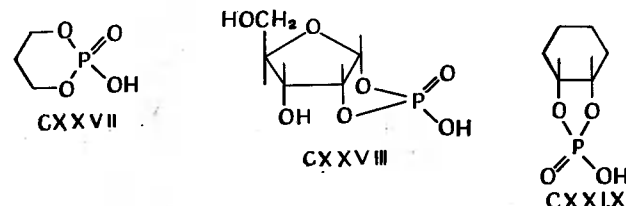
Описаны многие примеры образования циклических фосфатов. По-видимому, их получение зависит от замещения дициклогексилмочевины в аддукте изомочевины, например СХХV, соседней группой, которая, будучи слабо нуклеофильной, расположена так, что может успешно конкурировать с атакой со стороны других анионов



фосфатов. Для характеристики реакции можно ограничиться следующими общими замечаниями.

Пятичленный циклический фосфат образуется легче, чем шестичленный цикл. Например, как α - [67, 297], так и β -глицерилфосфат [195] превращаются в легко гидролизующийся 1,2-фосфат СХХVI, который существенно отличается от устойчивого 1,3-изомера

[44, 73]. 3-Оксипропилфосфат легко циклизуется в циклический фосфат СХХVII. Из бутандиола-1,4 образуется, хотя и с меньшей легкостью, семичленный циклический фосфат; при этом сначала промежуточно образуется диоксибутилпирофосфат [195].



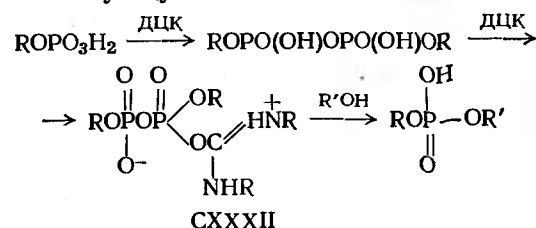
При образовании бициклических соединений замыкание цикла в пятичленном монофосфате 1,2-диола происходит в случае *цис*-, но не *транс*-изомера; из двух D-рибофуранозо-1-фосфатов только α -аномер дает циклический фосфат СХХVIII [286]. Нуклеозид-2',3'-фосфаты СХХХ (R = пуриновое или пиримидиновое основание) быстро образуются из соответствующих 2'- и 3'-нуклеотидов [125, 272]. С другой стороны, как *цис*-, так и *транс*-2-оксициклогексилфосфаты при действии ДЦК превращаются в соответствующие *цис*- или *транс*-конденсированные циклические фосфаты СХХIX [72]. Замыкание цикла происходит в случае как α -, так и β -глюкопиранозо-1-фосфата [195]. С другой стороны, глюкозо-6-фосфат дает циклический 4,6-фосфат [195].

Деккер и Корана [125] показали, что нуклеозид-2',3'-фосфаты СХХХ реагируют далее с ДЦК с образованием соединений, которым приписано строение фосфорилмочевин, например СХХХI. Шестичленные циклические фосфаты не образуют фосфорилмочевин. Образование соединений СХХХI легко обнаружить, так как они обычно хорошо отделяются на хроматограммах от циклического фосфата и исходного вещества. Этот прием был использован для распознавания фосфатов, обычно 1,2-циклических фосфатов сахаров, что иногда полезно для установления строения [195]. Образование фосфорилмочевин затрудняется выделением 1,2-циклических фосфатов. Если этого нужно избежать, то рекомендуется проводить реакцию в безводной среде с расчетным количеством

ДЦК [72, 272] или вводить в реакционную смесь основание, например водный раствор аммиака или три-*n*-бутиламин [273а].

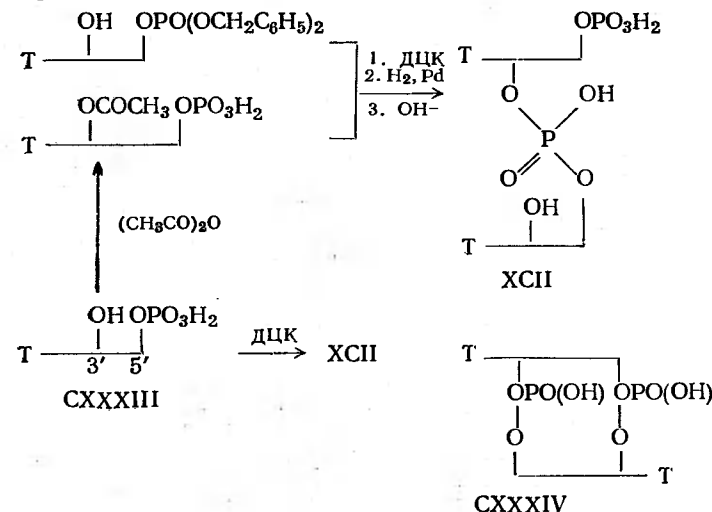
При межмолекулярной этерификации следует различать два отдельных случая [273а]. В первом случае используется большой избыток спирта, что должно препятствовать образованию пиррофосфата вследствие разбавления. Реакцию можно проводить с добавлением третичного амина или без него. Так, безводная фосфорная кислота в метаноле с ДЦК дает диметилфосфат. Таким путем можно получать и смешанные диэфиры. Например, из соли три-*n*-бутиламина с аденозин-5'-фосфатом и метанола получен с высоким выходом аденозин-5'-метилфосфат. Полные эфиры фосфорной кислоты при этом не образуются.

Второй случай относится к синтезу диэфиров фосфорной кислоты из моноэфиров и эквимольных количеств спиртов [151а]. По имеющимся данным, моноэфир сначала превращается в соответствующий пиррофосфат; пиррофосфат далее реагирует с карбодиимидом с образованием активированного промежуточного соединения (возможно, СХХХII), которое после алкоголиза превращается в диэфир. В присутствии третичного амина реакция прекращается на стадии образования пиррофосфата. Последний в отсутствие основания также можно с успехом использовать как исходное вещество для синтеза диэфиров. Несомненно, основание препятствует образованию протонизованного соединения СХХХII и тем самым задерживает последующую стадию алкоголиза.



Реакция была успешно осуществлена в синтезе фосфатов нуклеозидов для конденсации соответствующим образом защищенного нуклеозида и 2-цианэтилфосфата с последующим отщеплением цианэтильной группы [283б]. Аналогичным путем получены с приемлемыми выходами некоторые дидезоксинуклеозидфосфаты, дидезоксинуклеозиды и высшие члены ряда с одинаковыми или различными нуклеозидными остатками в определенной последовательности [151а, 6, 192а, 193]. Так, простой случай представляет превращение тимидин-5'-фосфата СХХХIII в дитимидиловую кислоту (ХСII) [151а]. В ряду рибонуклеозида защита гидроксильной группы у С₂ подходящей (тетрагидропиранильной) группировкой позволила осуществить синтезы дирибонуклеозидфосфатов

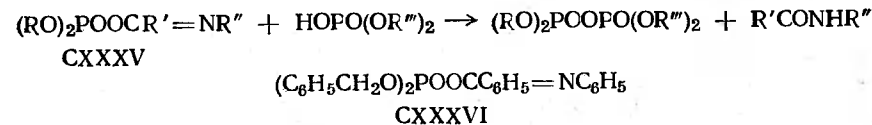
[272а, 273б]. Описана интересная реакция такого типа между тимидин-5'-фосфатом в виде его соли с пиридином и ДЦК. При этом происходит полимеризация и образуются динуклеотид ХСII и гомологи, охарактеризованные вплоть до додекануклеотида. [196а, б.



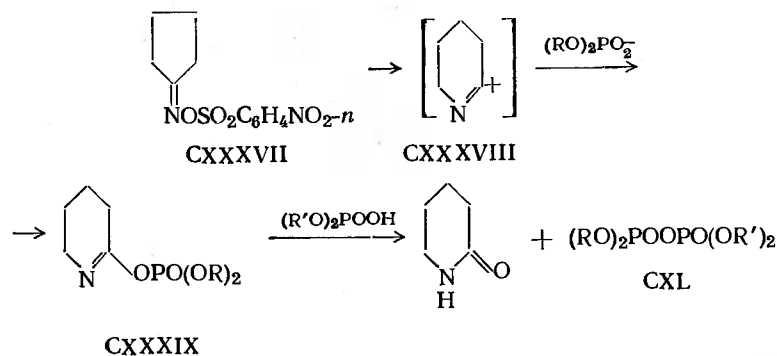
285а; см. также 296а]. Побочно образуются циклические полинуклеотиды, например СХХХIV, включая мономерный циклический тимидин-3',5'-фосфат. Последний при работе с разбавленными растворами является основным продуктом реакции [272б]. Выходы отдельных полинуклеотидов оставляют желать много лучшего. В этом нет ничего удивительного, так как гидроксильные группы в нуклеозидах имеют низкую реакционную способность и реакция по самой своей природе не эффективна в отношении образования цепей.

Имидоилфосфаты

Некоторое внимание привлекли [10] имидоилфосфаты, например СХХХV, аналогичные гипотетическим соединениям, промежуточно образующимся в синтезе пиррофосфатов (с применением карбодиимидов), которые в дальнейшем в результате фосфорилиза превращаются в пиррофосфаты. N-Фенилбензимидоилдипентилфосфат (СХХХVI), который можно получить (без заметной миграции



ацильной группы от О к N) взаимодействием имидоилхлорида с серебряной солью дибензилфосфата, медленно реагирует с фосфатами с образованием пирофосфатов. Так был синтезирован P^1 -дибензил- P^2 -дифенилпирофосфат. Однако в синтезах чаще использовали *N*-втор-бутил- и *N*-циклогексилбензимидаилхлориды, так как полученные фосфаты были более реакционноспособны. Применение этого метода к более сложным молекулам не описано. Однако один интересный вариант изучен более подробно [185, ср. также 123]. В этом случае имидоилфосфат, например CXXXIX, образуется в результате бекмановской перегруппировки эфира оксима. Из многих таких производных был выбран *n*-нитробензолсульфонат циклопентаноноксида (CXXXVII), так как его можно выделить в чистом виде, он легко перегруппировывается; кроме того, было сделано предположение, что арилсульфонат-ион не может успешно конкурировать с введенным фосфат-ионом при реакции с промежуточно образующимся катионом CXXXVIII. После взаимодействия



замещенного оксима CXXXVII с дифенилфосфатом тетраметиламмония (R_2PO_4^-) в бензоле и добавления дибензилфосфата образуется P^1 -дибензил- P^2 -дифенилпирофосфат CXL ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$). Однако при использовании более полярных растворителей (ацетонитрила или нитрометана) образуются смеси несимметричного и симметричного пирофосфатов. Имидоилфосфаты в полярных растворителях могут вступать в реакции обмена с другими анионами фосфатов или же обмен происходит после образования пирофосфата. В области синтеза полифосфатов нуклеозидов был получен уридин-5'-дифосфат (УДФ) путем реакции 2',3'-изопропилиденуридин-5'-бензилфосфата тетра-*n*-бутиламмония с соединением CXXXVII с последующим добавлением дибензилфосфата и отщеплением защитных групп. При использовании более полярных растворителей образуется большое количество диуридинпирофосфата. Описан также синтез аденозин-5'-трифосфата (АТФ) конденсацией АМФ

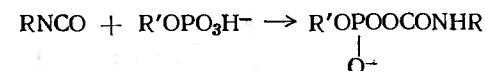
с избытком фосфорной кислоты в присутствии замещенного оксима CXXXVII [97].

Таким образом, этот реагент может иметь некоторые преимущества по сравнению с карбодиимидами при работе с неполярными растворителями; полярные растворители преимуществ не дают.

В качестве реагентов, способствующих образованию имидоилфосфатов, изучены также имины кетенов $\text{R}_2\text{C} = \text{C} = \text{NR}'$. При этом из диалкилфосфатов очень легко образуются пирофосфаты, но нет данных о возможности прекращения реакции на промежуточной стадии образования имидоилфосфата [10, 124a].

Другим конденсирующим агентом для получения указанных фосфатов является трихлорацетонитрил. Он превращает монофосфаты в соответствующие симметричные пирофосфаты или, в присутствии спиртов, в диэфиры [117a—г]. Хотя сделано предположение [117г], что этерификация происходит легче, чем образование пирофосфатов, это не доказано окончательно. Действительно, трихлорацетонитрил по своему поведению очень напоминает карбодиимиды; промежуточно образующийся аддукт не удается выделить.

Заслуживают упоминания карбамоилфосфаты, хотя они и не имеют прямого отношения к данному разделу. Ион монофосфата быстро присоединяется к цианату в водной среде с образованием «карбамил»фосфата, который является фосфорилирующим агентом *in vivo* [176a]. Монофосфаты реагируют аналогичным образом



с алкилизотиоцианатами с образованием кристаллических солей карбамоилфосфатов. Представляет интерес тот факт, что последние при взаимодействии с другими фосфатами дают пирофосфаты, но одновременно в результате реакции обмена образуется некоторое количество симметричных соединений [123б].

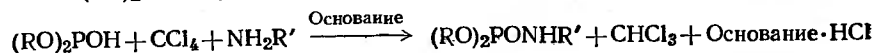
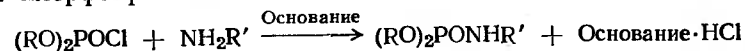
Применение амидофосфатов

Давно известно, что существуют широко распространенные в природе соединения со связью $\text{P} - \text{N}$, которые могут действовать как биологические фосфорилирующие агенты. Так, например, креатинфосфат может фосфорилировать аденозин-5'-дифосфат *in vivo* с образованием трифосфата. Креатинфосфат и другие родственные соединения [287], несомненно, играют важную роль в энергетике мышц. В ранней работе Стокса [281] показано, что соли амидофосфорной кислоты устойчивы к щелочи, но очень быстро гидролизуются в слабокислой среде. Помимо ортофосфата, образуется другое соединение, по-видимому, полиметафосфат аммония, что было недавно

подтверждено Гёрингом и Замбетом [152]. Если не считать некоторые ранние работы Лангхельда [209] с так называемыми «основными метафосфатными комплексами», амидофосфорные кислоты только в последние годы были изучены с точки зрения их фосфорилирующей способности. В настоящее время разработано несколько методов синтеза полифосфатов, которые относятся к числу наиболее эффективных методов. В этом разделе кратко рассматриваются методы получения производных амидофосфорных кислот и их применение для фосфорилирования.

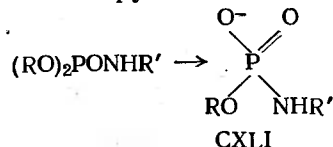
Получение амидофосфорных кислот

Диэфиры амидофосфорной кислоты. Эти соединения уже упоминались в разделе «Бензилхлорфосфаты» (стр. 97), где обсуждались два универсальных метода их получения. Первый метод основан на взаимодействии диэфирохлорангидридов с первичным или вторичным амином; в некоторых случаях применяют 1 моль амина в присутствии третичного амина. Второй метод состоит в реакции между вторичным фосфитом, 2 молями амина и полигалогенидом типа четыреххлористого углерода с промежуточным образованием хлорфосфата.



Диэфиры амидофосфорной кислоты были получены также замещением обоих атомов галогенов в амидодигалогенофосфате [145].

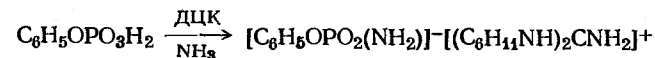
Моноэфиры амидофосфорной кислоты CXLI. Эти соединения обычно получают из диэфиров путем избирательного отщепления одной этерифицированной группы.



Дебензилирование может быть осуществлено действием хлорида лития [113] или йодидов в мягких условиях [130], хотя для амидофосфатов требуются несколько более жесткие условия, чем в случае фосфатов. Поскольку достижение хороших выходов обычно зависит от смещения равновесия в результате осаждения продуктов реакции, что не всегда наблюдается в случае амидофосфатов, можно пользоваться другим, более общим методом дебензилирования — гидрогенолизом, который ингибируется основаниями [111].

Монофениловые эфиры CXLI ($R = C_6H_5$) были получены щелочным гидролизом дифенилового эфира [281].

Описан новый метод, имеющий достаточно общий характер. При взаимодействии монофенилфосфата, аммиака и ДЦК образуется амид-фенилдициклогексилгуанидинийфосфорной кислоты [91]. Применение этого метода в более сложных случаях описано ниже.

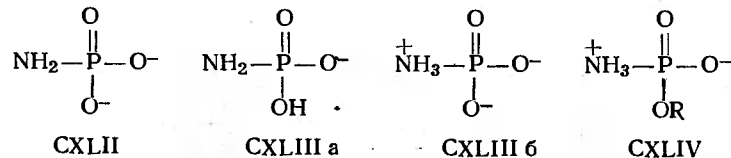


Моноэфиры обычно выделяются в виде солей, но в некоторых случаях после осторожного подкисления были получены неустойчивые свободные кислоты [113, 154].

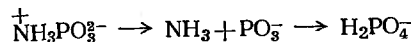
Амидофосфорные кислоты. Помимо самого амида фосфорной кислоты, соединения этого типа мало изучены. Очевидно, они менее устойчивы в кислой среде, чем моноэфиры, и лучше всего могут быть получены гидрированием дибензилового эфира и замещенных дибензиловых эфиров над палладием [142, 217, 321] или дифенилового эфира над платиной [142, 152]. От амидодифенилфосфата при щелочном гидролизе в жестких условиях отщепляются оба фенильных остатка [281, 321]. Некоторые N-ариламиды фосфорной кислоты были получены нагреванием ариламмониевых солей N-ариламидов моно-*трет*-бутилового эфира фосфорной кислоты, которые образуются непосредственно при реакции ариламина с ди-*трет*-бутилхлорфосфатом [154]. Кроме того, амиды фосфорной кислоты можно получать фосфорилированием аминов хлорокисью фосфора в водном растворе щелочи или гидролизом аминокдигалогенофосфатов [210, 313].

Амиды фосфорной кислоты как фосфорилирующие агенты

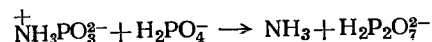
В настоящее время установлено, что амиды фосфорной кислоты, а не нейтральные диэфиры, являются, хотя и слабыми, фосфорилирующими агентами. Амиды реагируют с другими фосфатами с образованием пиродифосфатов, но менее легко вступают в реакцию со спиртами. Для более полного выяснения химии фосфорилирования амидами фосфорной кислоты желательны дальнейшие исследования, но в общей форме этим реакциям уже может быть дано удовлетворительное объяснение.



Амид фосфорной кислоты очень устойчив в виде дианиона CXLI, но в кислой среде он быстро превращается в ортофосфат. В промежуточной области скорость гидролиза пропорциональна концентрации моноаниона (CXLIa, б); кислые соли гидролизуются на 98% через 2 мин при 100° [259, 281]. Эти данные напоминают скорость гидролиза моноалкилфосфатов (см. раздел «Моноэфиры», стр. 82), но амид гидролизуются быстрее, возможно, потому, что в растворе он находится преимущественно в биполярной форме CXLIb, как это установлено для кристаллического состояния [168]. Моноэфиры амида фосфорной кислоты при сравнимых значениях pH лишь в незначительной степени находятся в биполярной форме CXLIV, что эквивалентно нейтрализации первичной диссоциации. На этом основании можно предположить, что при гидролизе дианиона CXLI происходит мономолекулярное разложение с образованием (пока еще неизвестного) метафосфата, который затем

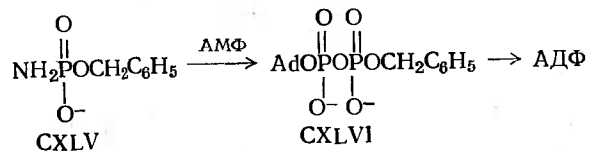


гидратируется [267a], или же растворитель участвует в бимолекулярной реакции. Фосфорилирование, например, фосфат-иона происходит в соответствии с уравнением



N-Ариламида фосфорной кислоты CXLI ($R' = \text{C}_6\text{H}_5$) вследствие пониженной основности атома азота должны быть менее эффективными фосфорилирующими агентами, что подтверждено экспериментально [109].

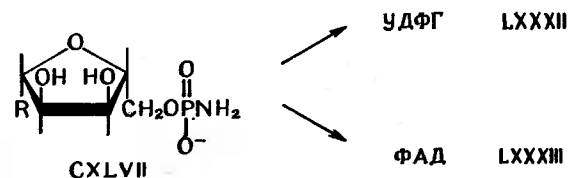
Чемберс и Корана [86] показали, что при реакции монокальевой соли амида фосфорной кислоты [200] с фосфорной кислотой в формамиде образуются пиррофосфат и высшие полифосфаты. При введении в реакцию аденозин-5'-монофосфата (АМФ) этими авторами наряду с другими аденозинполифосфатами получены АДФ и АТФ с низкими выходами. Метод имеет, очевидно, такой же недостаток, что и метод с применением ДЦК, который заключается в невозможности регулирования процесса образования высших полифосфатов. Между тем Кларк и сотр. [109] установили, что при нагревании амида монобензилфосфата CXLV с пиридиниевой солью АМФ в диметилформамиде образуется P^1 -аденозин-5'- P^2 -бензилпиррофосфат (CXLVI; Ad=аденозин-5'), последующее гидрирование которого приводит к получению аденозин-5'-пиррофосфата с высоким выходом. При



этом образуется также очень небольшое количество диаденозинпиррофосфата, что может быть сведено к минимуму добавлением к реакционной смеси 5% воды. Исходя из АДФ (в виде соли с три-*n*-бутиламином), был получен АТФ с выходом 71%. Несомненно, эти реакции протекают ступенчато. Опыты, проведенные авторами с применением N-бензил- и N-циклогексиламидов бензилфосфатов, показали, что эти соединения как фосфорилирующие агенты не имеют заметных преимуществ перед незамещенным амидом. С помощью амида фосфорной кислоты CXLV были осуществлены очень важные синтезы риботимидин-5'-пиррофосфата [156a], гуанозин-5'-пиррофосфата [296b], дезокси-5-оксиметилцитидин-5'-трифосфата и его моноглюкозильного производного [200a] и C^{14} -тимидин-5'-трифосфата в небольшом масштабе [301]. Этот метод имеет более общий характер, чем другие, упоминаемые ниже методы, по которым нуклеозидамидофосфат вводили в реакцию с ортофосфатом. Бензильная группа препятствует дисмутации в полифосфатной системе (переходу $2\text{АДФ} \rightarrow \text{АМФ} + \text{АТФ}$) [243б] и позволяет ступенчато вводить фосфатные остатки.

Весьма существенный успех в синтезе в этой области связан с новым методом получения нуклеозид-5'-амидофосфатов CXLVII (R = остаток пурина или пиримидина) с высоким выходом. Чемберс показал, что при реакции нуклеозид-5'-фосфатов с аммиаком в присутствии ДЦК образуются соответствующие амиды, которые могут быть выделены непосредственно почти количественно в виде солей с дициклогексилгуанидином [85, 89].

При использовании вместо аммиака морфолина получают нуклеозид-5'-морфолидофосфаты, которые имеют некоторые преимущества как по реакционной способности, так и по растворимости [243б]. При их реакции с фосфорной кислотой образуются с высоким выходом нуклеозид-5'-пиррофосфаты [86, 88, 92, 192a, 243б], взаимодействие с пиррофосфорной кислотой приводит к получению трифосфатов [188a, 243б]. Еще большее значение имеют реакции



амидофосфатов с моноэфирами фосфорной кислоты, которые позволяют синтезировать многие из известных коферментов нуклеотидов. Так, например, из уридин-5'-амидофосфата и α -D-глюкозо-1-фосфата (в виде соли с три-*n*-октиламином) был получен уридиндифосфат глюкозы, т. е. кофермент УДФГ LXXXII [91]. Из адено-

зин-5'-амидофосфата и рибофлавин-5'-фосфата был синтезирован флавинадениндинуклеотид (ФАД; LXXXIII) с выходом 40% [243]. Аналогичным образом морфолидофосфаты можно использовать для синтеза ряда коферментов нуклеотидов; эти продукты реакции были выделены с очень высокими выходами [265а]. Пиперидидофосфаты по реакционной способности несколько превосходят морфолидофосфаты, но их труднее получать [265а, 2966]. Эффективность метода иллюстрирует недавний синтез очень сложного природного соединения кофермента А — взаимодействием 2',3'-циклического фосфата аденозин-5'-морфолидофосфата с пантотеин-4'-фосфатом [243а].

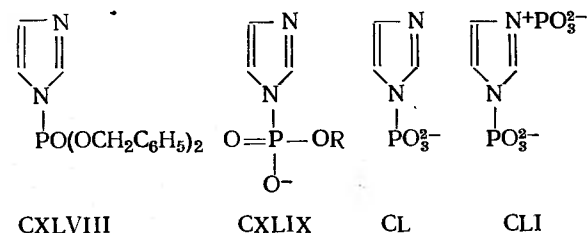
На основании результатов опытов с применением амидофосфатов для фосфорилирования были сделаны следующие выводы: 1) присутствие небольшого количества воды в реакционной смеси может не принести вреда; 2) можно использовать вполне доступные исходные вещества и 3) P^1, P^2 -дизамещенные пирофосфаты можно получать в условиях, оптимальных для их устойчивости, т. е. без защитных групп в фосфатных остатках и, следовательно, при значительном уменьшении количества нежелательных симметричных соединений.

Гуанидидофосфаты и амидидофосфаты

В биологических системах имеются ферменты, которые катализируют гидролиз амидофосфатов, но механизм их действия неясен. Однако производные N-фосфорилгуанидина являются фосфорилирующими агентами *in vivo*. Содержащееся в различных ферментах имидазольное кольцо гистидиновых остатков, несомненно, оказывает каталитическое влияние, а в рассматриваемом случае принимает участие в реакциях с переносом фосфатных остатков. Как известно, ацетилимидазол является хорошим ацетилирующим агентом для спиртов, аминов и анионов [278, 312]; недавно было установлено каталитическое влияние имидазола при омылении сложных эфиров [51, 52, 81]. Опыты Вестхеймера [306] показали, что имидазол в сочетании с другими третичными аминами более эффективно катализирует сольволиз тетрабензилпирофосфата в *n*-пропиловом спирте, причем допускается промежуточное образование протонизованного производного соединения CXLVIII.

Баддили и сотр. [16] в результате взаимодействия имидазола (глиоксалина) с дибензил- и дифенилхлорфосфатом получили фосфорилированные соединения, например CXLVIII, в виде неустойчивых маслянистых веществ. Эти вещества обладают высокой реакционной способностью и пригодны для фосфорилирования спиртов, аминов и фосфат-ионов. Соединения типа CXLVIII и соответствующие *n*-нитробензиловые эфиры были использованы в синтезах. Они считаются более эффективными, чем хлорфосфаты, из которых

их получают [164а, 286а]. При реакции амида CXLVIII с иодистым натрием образуется монобензиловый эфир CXLIX ($R = C_6H_5CH_2$), который также является активным фосфорилирующим агентом [16].

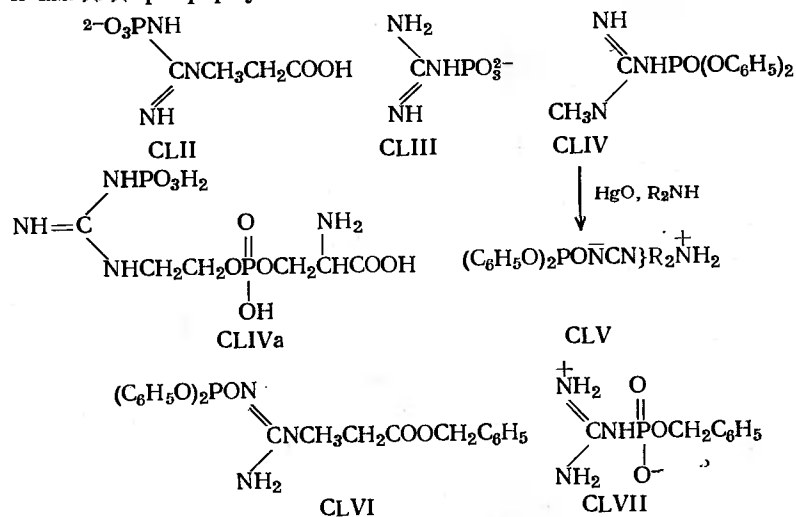


Соединения этого типа в настоящее время гораздо легче можно получить из моноэфира фосфорной кислоты и 1,1'-карбонил-бис-имидазола $C_3H_3N_2COC_3H_3N_2$; реакция протекает быстро с выделением двуокиси углерода. Помимо других соединений, получен аденозин-5'-фосфоимидазол (CXLIX; $R =$ аденозин-5'); реакции соединений этого класса сопоставимы с реакциями амидофосфатов [152а, 276]. Считается, что соединения типа CXLVIII — CXLIX фосфорилируют спирты легче, чем амидофосфат, что может иметь большое значение для синтезов [276].

В результате полного дебензилирования при действии раствора металлического натрия в жидком аммиаке [16] на амид CXLVIII образуется незамещенный фосфоимидазол (CL). Это соединение легче получить взаимодействием имидазола с амидом фосфорной кислоты [259]. Хотя моноамид CL может иметь лишь ограниченное значение для синтеза, он представляет интерес, так как в растворе он диспропорционируется с образованием диамида, которому можно приписать строение CLI, и имидазола. В отличие от моноамида соединение CLI быстро расщепляется при действии оснований. В водном растворе это соединение является хорошим фосфорилирующим агентом, по крайней мере по отношению к аминам [259, 282]. Диамид CLI заслуживает дальнейшего изучения, особенно потому, что его строение еще не установлено точно.

В ранних синтезах гуанидидофосфаты были получены действием хлорокиси фосфора на производное гуанидина в водном растворе щелочи. Так были синтезированы креатинфосфат CLII [134] и основное соединение ряда CLIII [136]. В недавних исследованиях Крамера и Фольмара [123] были разработаны более общие методы, обеспечивающие успешный синтез биологически важных соединений. Эти авторы показали, что амидины и гуанидины можно фосфорилировать в водном растворе щелочи дифенилхлорфосфатом или дибензилфосфитом в четыреххлористом углероде. Полученные таким образом дифениловые или дибензиловые эфиры при гидрировании

превращаются в соответствующие свободные гуанидидофосфорную и амидидофосфорную кислоты.



Аналогичное фосфорилирование алкильных производных изомочевин и изотиомочевин дает соответствующие амидофосфаты, например соединения **CLIV**. При взаимодействии N-фосфорилированной O-метилмочевин с аминами в водном растворе образуются N-фосфорилированные амидины [123]. Например, непосредственно из орнитина получен с хорошим выходом аргининфосфат [123в], а из аминоктилсерилфосфата (XLIV)— сложный природный фосфаген N-фосфорилломбрицин (**CLIVa**) [50a]. При обработке производного изотиомочевин **CLIV** окисью ртути в присутствии амина образуется соль N-цианамидодифенилфосфата **CLV**, которая при нагревании перегруппировывается в гуанидинфосфат. Амидин (**CLVI**), полученный с применением саркозинбензильного эфира в качестве основания, при гидрировании превращается в креатинфосфат.

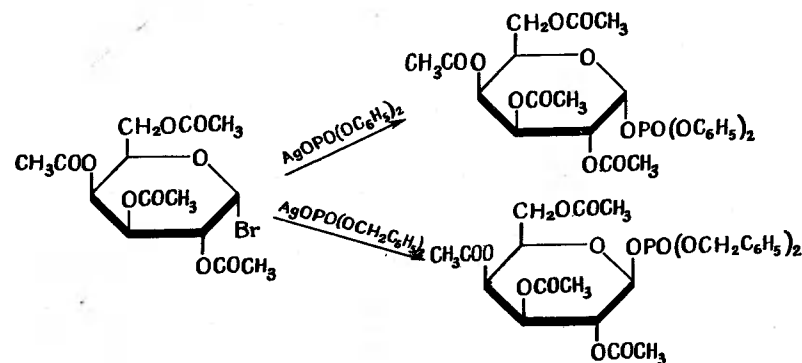
Реакции этих соединений не подвергались систематическому изучению. Как было установлено [199], в отличие от амида монобензилфосфата соответствующий гуанидидофосфат **CLVII** не способен фосфорилировать АДФ. Распределение заряда у протонизованной частицы может быть таким, что электрофильность атома фосфора становится ниже эффективного уровня, тогда как в случае самих амидофосфатов наблюдается обратная картина. Мортон [246] нашел, что при действии креатинфосфата на глюкозу в водном растворе происходит фосфорилирование, конкурирующее с гидролизом [246].

Применение алкилирующих агентов

К рассматриваемым в этом разделе методам, которым соответствуют аналогичные методы химии карбоновых кислот, относятся методы этерификации фосфатной группы действием галогенидов, эпоксисоединений и диазоалканов. Для этой цели применяются также некоторые имидоэфиры. Такие реакции в принципе понятны, но некоторые детали заслуживают рассмотрения.

Галогениды

Методы получения органических фосфатов из солей фосфорной кислоты и алкилгалогенидов применяют уже давно [204]. Из природных соединений следует особо отметить гликозил-1-фосфаты, так как их 1-галогенопроизводные обладают высокой реакционной способностью. Ранние синтезы гликозил-1-фосфатов были основаны на реакции ацетогалогенопроизводного с трисеребряной солью фосфорной кислоты [115] или лучше с «моносеребряной солью» (смесь трисеребряной соли с фосфорной кислотой) [263]. Позднее в синтезах применяли серебряные соли дифенил- и дибензилфосфатов с последующей стадией гидронолиза [216]; при реакции тетраацетил- α -D-галактозилбромида с первым фосфатом получен α -1-фосфат, а со вторым фосфатом — β -1-фосфат [258, 263]. Постернак [257] пришел к выводу, что в этих и других случаях конденсация α -ацетогалогеносахара с серебряной солью дибензилфосфата сопровождается обращением конфигурации, тогда как серебряная соль дифенилфосфата реагирует преимущественно с сохранением аномерной конфигурации. Эти данные, хотя и имеют значение с точки

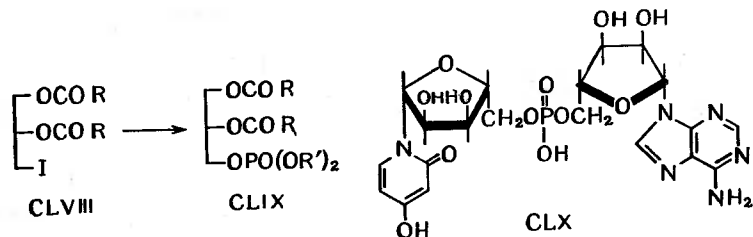


зрения синтеза, не получили объяснения. Однако можно сделать определенный вывод о том, что при действии серебряной соли дибензилфосфата происходит замещение с участием 2-O-ацильной

группы, тогда как в случае серебряной соли дифенилфосфата этого не наблюдается. В этой связи может представить интерес изучение кристаллической структуры обеих серебряных солей.

Феркаде и сотр. [151, 166, 247, 302] использовали эти две соли, а также серебряную соль бензилфенилфосфата для синтеза фосфатидокислот. Указанные серебряные соли легко реагируют с диацилиодгидринами CLVIII с образованием полных эфиров CLIX ($R' = C_6H_5$ или $C_6H_5CH_2$), из которых можно получить насыщенные фосфатидокислоты CLIX ($R' = H$) с высокими общими выходами.

Применение этого метода в синтезах нуклеотидов ограничено получением производных уридина. 2',3'-О-Изопропилиден-5'-иод-5-деоксиуридин и серебряная соль дибензилфосфата дают 5'-дибензилфосфат, из которого после отщепления защитных групп образуется уридин-5'-фосфат [107]. По аналогичной реакции с серебряной солью трибензилпирофосфата получен уридин-5'-пирофосфат

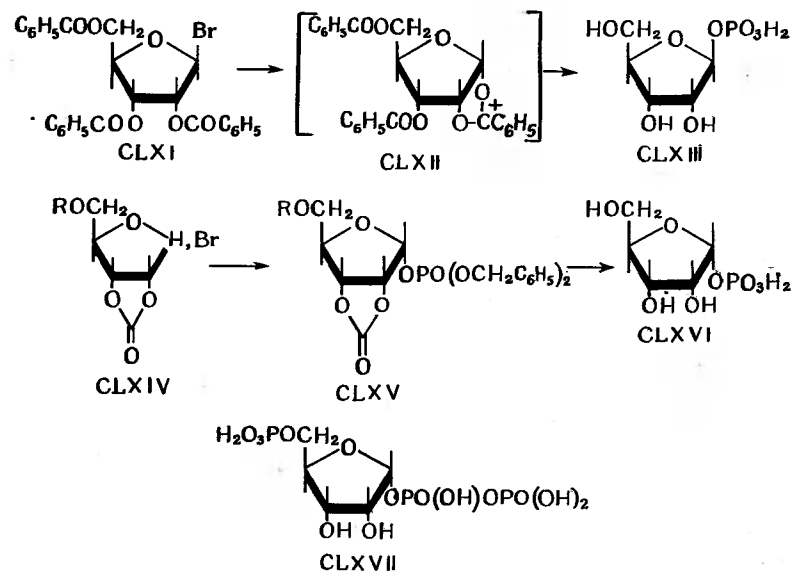


(УДП) [3]. Обсуждаемый общий метод позволяет синтезировать несимметричные диалкилфосфаты. Например, Элмор и Тодд получили аденозин-5'-уридин-5'-фосфат (CLX) конденсацией упоминавшегося выше иоддеоксиуридина с серебряной солью 2',3'-изопротипилиденаденозин-5'-бензилфосфата в кипящем толуоле с последующим отщеплением бензильной и изопропилиденовой групп [133].

Однако вместо метода с применением серебряных солей следует отдать предпочтение реакциям в гомогенной среде. Так, совсем недавно на основе опыта, накопленного в области нуклеотидов, в синтезе фосфатов сахаров были использованы соли с органическими катионами, растворимые в неполярных растворителях. В результате стали более доступны лабильные гликофуранозилфосфаты и, что еще важнее, появилась возможность осуществлять больший контроль за образующимся аномером путем выбора подходящей защитной группы в сахаре в положении $C_{(2)}$. Райт и Корана [316] вводили 2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозилбромид (CLXI) в реакцию с дибензилфосфатом триэтиламмония в бензоле при 5°. Образовавшийся очень неустойчивый 1-(дибензилфосфат) путем гидрирования и отщепления бензоильных групп в щелочной среде (в которой гликозил-1-фосфаты вполне устойчивы) был превращен

в β-D-рибофуранозил-1-фосфат (CLXIII). Очевидно, при конденсации промежуточно образуется катион CLXII. Аналогичные синтезы проведены в ряду арабинозы [317].

Из промежуточного соединения, для которого участие соседних групп в конденсации исключается, а именно 2,3-циклического карбоната CLXIV ($R = C_6H_5CH_2$), синтезирован имеющий биохимическое значение α-D-рибофуранозо-1-фосфат (CLXVI) через стадию образования соединения CLXV ($R = C_6H_5CH_2$) [286]. Путем конденсации промежуточного соединения CLXIV [$R = (C_6H_5O)_2PO$] с трибензилпирофосфатом триэтиламмония и отщепления защитных

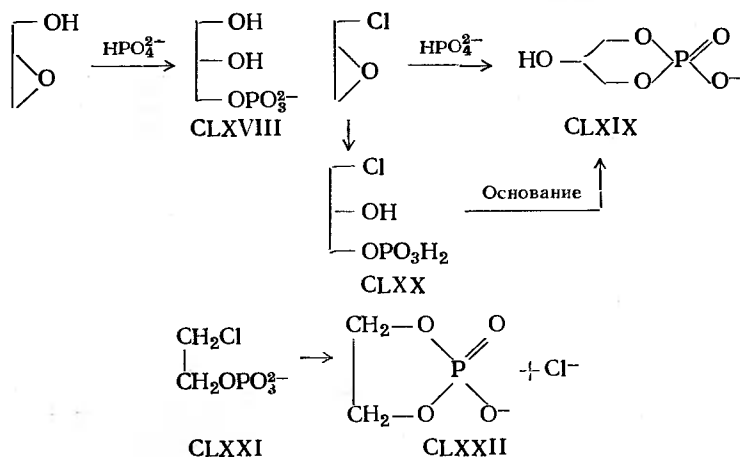


групп получен встречающийся в природе α-D-рибофуранозо-1-пирофосфат-5-фосфат (CLXVII) [285]. К другим недавно синтезированным гликозил-α-1-фосфатам относятся α-D-глюкозамин-1-фосфат и его N-ацетильное производное [224].

Эпоксисоединения

Еще в 1916 г. Бэйли показал, что глицидный спирт реагирует с ди-натрийфосфатом в воде при комнатной температуре с образованием глицерил-1-фосфата [43] и что эта реакция обеспечивает, вероятно, самый легкий метод получения (±)-фосфата CLXVIII. В принципе нет разницы между реакцией эпоксисоединений с фосфатами и другими нуклеофильными реагентами [314]. Раскрытие цикла может про-

исходить в результате двух основных процессов: атаки нейтрального эпексисоединения или атаки протонизованной формы (сопряженной кислоты). Как и в других случаях бимолекулярного нуклеофильного замещения у атома углерода, порядок изменения скорости реакции (первичный > вторичный > третичный атом углерода) имеет общий характер, что наблюдается и для реакции с фосфат-ионами. При

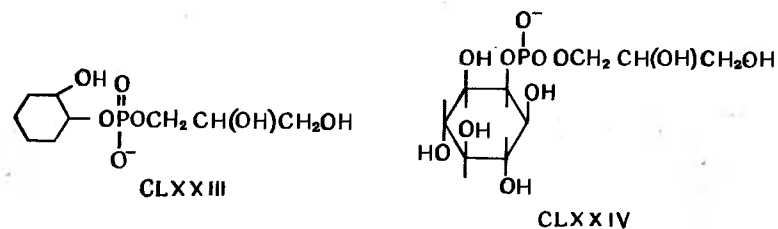


реакциях раскрытия цикла, катализируемых кислотами, на практике наблюдаются отклонения от указанного правила, причем присоединение фосфорной кислоты не составляет исключения. Очевидно, реакция эпексисоединений с фосфатами в приложении к более сложным органическим фосфатам характеризуется существенными ограничениями. Стереохимически, как правило, происходит *транс*-раскрытие цикла. Более того, реакции могут ограничиваться малой доступностью сложных производных эпексисоединений. Тем не менее описаны некоторые интересные синтезы подобного типа.

При реакции эпихлоргидрина с динатрийфосфатом образуется устойчивый глицерил-1,3-фосфат (CLXIX) [44, 73]. Катализируемая кислотами реакция приводит к промежуточному образованию фосфата хлоргидрина (CLXX), который в виде бариевой соли отщепляет галогенид-ион, как предполагают, с образованием циклического эфира CLXIX [322]. Эта реакция аналогична циклизации хлорфосфата CLXXI в фосфат CLXXII [212]. Описаны синтезы 2-оксиэтил- и 2-оксипропилфосфатов из соответствующих эпексисоединений в воде [11, 267], а также синтез глюкозо-6-фосфата из 1,2-изопропилиден-5,6-ангидроглюкофуранозы [207]. Особенно

интересен синтез 3-фосфата глицеринового альдегида из диэтилацетата глицидного альдегида и дикалийфосфата [297a].

Для синтеза диэфиров фосфорной кислоты использовалась также реакция, катализируемая основаниями. Например, *цис*- и *транс*-изомеры 2-оксициклогексилглицерилфосфата (CLXXIII) получены из глицидного спирта и соответствующих фосфатов диолов также в водной среде [67]. Вероятно, в реакции такого типа нуклеофильность фосфатного остатка возрастает с увеличением степени диссоциации. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, но сделанное предположение отчасти подтверждается реакцией миоинозит-2-фосфата с глицидным спиртом [65]. С моноватерной солью реакция протекает очень медленно, но при добавлении небольшого количества щелочи скорость образования фосфата CLXXIV повышается.

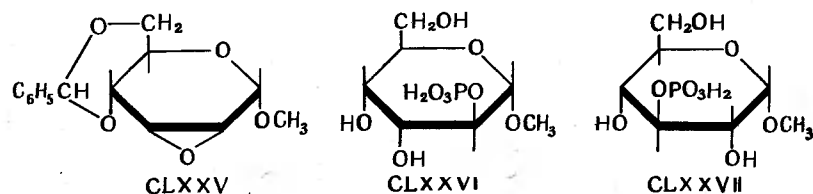


При этом возникает другой вопрос. Ввиду того что значения pK для диссоциации фосфатов колеблются в широких пределах, рассматриваемые реакции относятся к таким, при которых создается постоянный буфер, что может иметь значение в тех случаях, когда требуется тщательный контроль pH, например при синтезе таких очень неустойчивых фосфатов, как CLXXIII и CLXXIV.

В синтезах полных эфиров фосфорной кислоты, вероятно, следует отдать предпочтение раскрытию цикла, катализируемому кислотой, так как неустойчивость продукта реакции, обусловленная соседней гидроксильной группой, в кислой среде будет менее заметной, чем в щелочной среде [76]. В таких реакциях целесообразно применять органические растворители. Баддили и сотр. [19] провели ряд таких синтезов. Например, они получили *транс*-2-оксициклогексилдипропилфосфат с высоким выходом из окиси циклогексена и дипропилфосфата в диоксане или четыреххлористом углероде. В ряду сахаров был синтезирован глюкозо-6-фосфат через стадию образования 1,2-изопропилиденглюкофуранозо-6-дипропилфосфата. Однако реакция 2,3-ангидроаллозида (CLXXV) протекает очень медленно; при этом происходит также замещение у атомов $C_{(2)}$ и $C_{(3)}$, что в конце концов ведет к образованию алтрозиды CLXXVI и глюкозида CLXXVII [161].

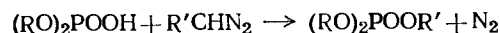
Следует отметить, что при реакции этиленмина с фосфорной кислотой образуется 2-аминоэтилфосфат, но с низким выходом.

что объясняется, очевидно, легкой полимеризацией имина, катализируемой кислотами [106]. С другой стороны, 2-бромэтиламин, вероятно через промежуточную стадию образования этиленимина, гладко реагирует с тиофосфатом; при этом получается S-2-аминоэтиловый эфир тиофосфорной кислоты (цистамин-S-фосфат) [11]. Две попытки ввести этиленимин в реакцию с диалкилфосфатами оказались безуспешными, вероятно, потому, что продукты реакции — 2-аминоэтилдиалкилфосфаты — находятся в равновесии с исходными веществами, сдвинутом в сторону последних [77].



Диазоалканы

Нет большой необходимости подробно обсуждать синтез фосфатов с применением диазоалканов.



Подобно другим органическим и неорганическим кислотам, фосфорная кислота и фосфаты легко реагируют с диазоалканами, причем в благоприятных условиях сложные эфиры образуются с количественными выходами. Например, Рейхштейн и Шиндлер [262] из 21-диазопрогестерона и фосфорной кислоты получили дезоксикортикостеронфосфат. Атертон и сотр. [9] показали возможность синтеза бензиловых и бензгидриловых эфиров с помощью фенилдиазометана и дифенилдиазометана.

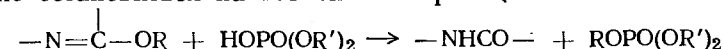
В ряду нуклеотидов уридин-3'-фосфат был превращен количественно в нейтральные, очень неустойчивые диметилвые и дибензиловые эфиры путем титрования в метаноле соответствующим диазоалканом [76]. В случае других нуклеотидов приобретает значение проблема растворимости, однако аденозин-2'(и -3')-фосфат и цитидин-2'(и -3')-фосфат были превращены в их монобензиловые эфиры действием фенилдиазометана в диметилформамиде. Возможно, сначала образуются полные эфиры, которые при дальнейшей обработке превращаются в моноэфиры [71, 78, 79].

Действуя диазоалканом на кислую соль моноалкилфосфата, можно гладко ввести еще одну эфирную группировку. Так, при реакции фенилдиазометана с циклогексиламмониевой солью глицерил-1-фосфата получен бензилглицерил-1-фосфат без примеси дибензилового эфира [67].

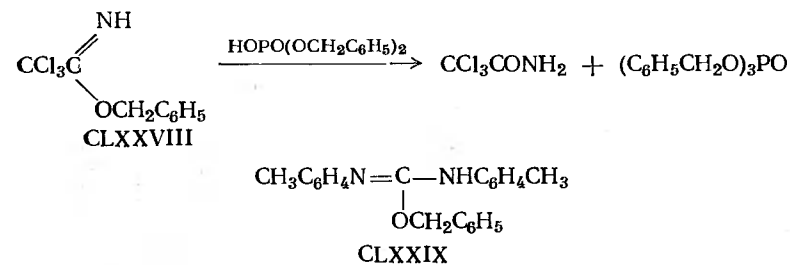
Хотя этот метод вполне пригоден для получения эфиров фосфорной кислоты несложного строения, он все же имеет весьма ограниченное значение из-за недостаточной растворимости исходных веществ и недоступности многих замещенных диазометанов.

Имидоэфиры

Чтобы закончить обсуждение вопроса об алкилирующих агентах, используемых в синтезе эфиров фосфорной кислоты, следует кратко остановиться на возможности реакций типа



Крамер и сотр. [122] установили, что фосфорная кислота реагирует с имидоэфирами, полученными из трихлорацетонитрила. Например, при взаимодействии бензинового эфира CLXXVIII с дибензилфосфатом образуется трибензилфосфат с выходом 90%. Так же реагируют и другие производные ацетимидоэфиров [123д], но вряд ли реакция имеет достаточно общий характер.



Возможность использования метода ограничена трудностью получения более сложных имидоэфиров.

Другая сравнимая реакция, а именно взаимодействие алкилированного производного изомочевины CLXXIX с дибензилфосфатом, привела к получению лишь небольшого количества ожидаемого трибензилфосфата [191].

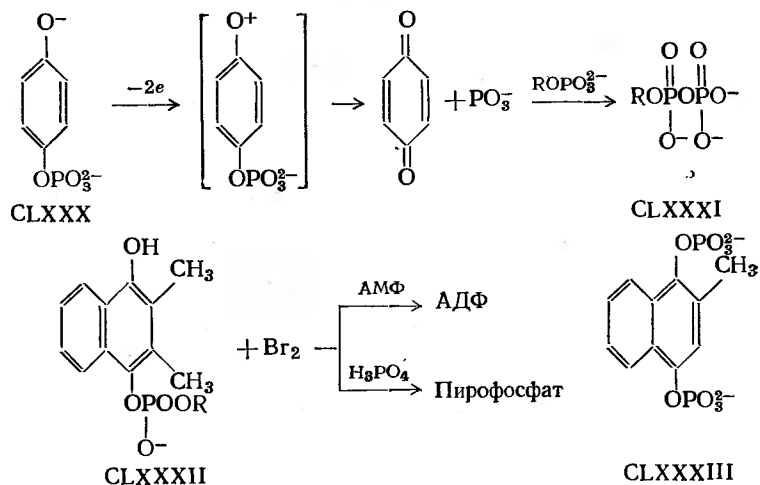
Окислительное фосфорилирование

В настоящее время окислительное фосфорилирование привлекает большое внимание с биохимической точки зрения. В общем виде этот процесс представляет собой превращение АДФ в АТФ в сочетании с окислением углеродсодержащих частей молекул.

Кларк и сотр. [110] подчеркнули, что с точки зрения химии гетеролиз связи P—X, необходимый для проявления фосфорилирующих свойств (RO)₂POX, будет происходить при удалении

электронов от X, т. е. при окислении. Формально это равноценно активации амидофосфата путем протонизации аминогруппы.

Многие имеющиеся биохимические данные свидетельствуют о том, что хиноны катализируют окислительные процессы, сопровождающие фосфорилирование [258a]. Поэтому было сделано предположение, что важная стадия процесса заключается в окислении хинолфосфата [110, 160, 305]. Кларк с сотрудниками показал возможность осуществления перехода $CLXXX \rightarrow CLXXXI$, установив, что нафтахинолфосфат ($CLXXXII$; $R = H$), как и другие соединения этого типа, устойчив в воде в отсутствие воздуха и выделяет фосфат в присутствии воздуха или при действии различных окислителей. Так, бензиловый эфир ($R = C_6H_5CH_2$) окисляется

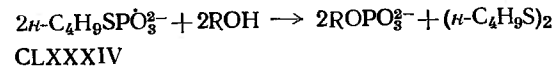


при действии хлоранила. Во всех случаях сразу же образуются диметилнафтахинон и такие фосфорсодержащие продукты реакции, которые заставляют допускать промежуточное образование «мета-фосфата». Например, в неводном растворе из нафтахинолфосфата образуется большое количество триметафосфата, а из его бензильного эфира — P^1, P^2 -дибензилпирофосфат. Следует отметить, что дифениловый эфир устойчив к действию брома в метаноле в течение 10 мин [108a]. Кларк и сотр. [108b] в результате дальнейших исследований установили, что при окислении хинолфосфата $CLXXXII$ ($R = H$) в присутствии АМФ образуется АДФ, который был получен также при окислении эфира $CLXXXII$ ($R = 2', 3'$ -О-изопропилиденадеозин-5') и ортофосфата в неводной среде. Дифосфат $CLXXXIII$ тоже оказывает фосфорилирующее действие в окислительной среде [108a]. Кроме того, возможность фосфорилирования спирта была доказана окислением хинолфосфа-

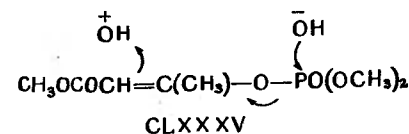
та иодом в спирте, в результате чего образовалось некоторое количество алкилфосфата [310].

Уместно отметить, что 4-оксинафтил-1-фосфат можно легко получить из соответствующего хинона и диалкилфосфита фотохимически [258b] или лучше в присутствии катализатора основного характера (*трет*-бутилата) [3a, 6].

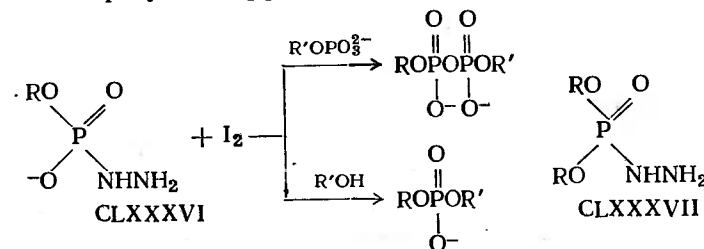
Окисление хинолфосфатов представляет большой общий интерес, но, вероятно, не имеет особого значения для синтезов. Окисление как метод активации при фосфорилировании может найти очень широкое применение, так как, вероятно, имеется много более простых систем, к которым приложим этот метод. Как уже упоминалось (см. раздел «Бензилхлорфосфаты», стр. 97), при действии основания на раствор диалкилфосфитов в четыреххлористом углероде образуются хлорфосфаты. Недавно было найдено, что диалкилфосфиты при действии хлористого нитрозила гладко превращаются в тетраалкилпирофосфаты [227a]. Кроме того, алкилфосфаты образуются при окислении *S*-н-бутилтиофосфата ($CLXXXIV$) иодом в спирте [308]. При изучении гидролиза винил-



диметилфосфата в качестве еще одного примера Спенсер и сотр. [275] установили, что после введения окислителя сразу же выделяется диметилфосфат. Они считают, что реакция протекает в соответствии со схемой



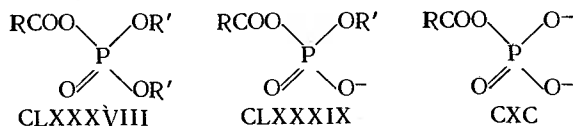
Гидразиды фосфорной кислоты, по-видимому, обладают свойствами, требуемыми для фосфорилирующего агента. Так, гидразид фенолфосфата ($CLXXXVI$; $R = C_6H_5$) легко окисляется иодом или *N*-бромсукцинимидом в пиридине с быстрым выделением азота. При этом образуется эффективный фосфорилирующий агент, так



как добавленный моноэфир фосфорной кислоты превращается в несимметричный диэфир пирофосфорной кислоты с высоким выходом. Спирт, присутствующий в стехиометрическом количестве, этерифицируется с хорошим выходом. Полностью этерифицированные гидразиды фосфорной кислоты CLXXXVII реагируют аналогичным образом [66a].

АЦИЛФОСФАТЫ

В течение последних лет были накоплены данные, свидетельствующие о том, что многие биологически важные реакции ацилирования связаны с промежуточным образованием ацилфосфатов (смешанных эфиров фосфорной и карбоновой кислот). К этим реакциям относится и активация карбоксильной группы аминокислот на одной из стадий биосинтеза белка [201, 311]. В связи с этим полезно кратко обсудить методы получения ацилфосфатов. Вследствие большой неустойчивости они в известной мере отличаются от эфиров фосфорной кислоты. Как смешанные ангидриды кислот ацилфосфаты гидролитически неустойчивы и по реакционной способности напоминают пирофосфаты и ангидриды фосфатов с другими сильными кислотами. Как и ожидалось, в трех группах ацилфосфатов устойчивость возрастает в порядке CLXXXVIII $\rightarrow$ CXC.



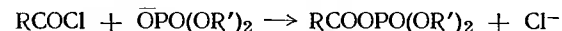
Полностью этерифицированные соединения разлагаются в присутствии воды; при pH 8 они имеют период полураспада около 5 мин и очень быстро реагируют с аминами с образованием соответствующих амидов. Ацилфосфаты типа CLXXXIX более устойчивы и могут быть перекристаллизованы в виде солей из водных растворов, но при pH 8 все еще быстро реагируют с аминами [54, 57, 93, 249, 269]. Гидролиз ацетилфосфата CXC ($R = \text{CH}_3$) подробно изучен [202, 203, 215, 218]. Период полураспада этого соединения составляет около 3 час при pH 7,4 и 37°. Исследования с помощью меченых атомов показали, что при щелочном гидролизе разрывается связь C—O, но в слабокислой среде происходит разрыв связи P—O [56], по-видимому, соответствующий разложению моноаниона [203] [сравни гидролиз моноалкилфосфатов (раздел «Моноэфиры», стр. 82) и амидофосфатов (раздел «Амиды фосфорной кислоты как фосфорилирующие агенты», стр. 127)]. Способность лейцилфосфата фосфорилировать АМФ в АДФ в водном растворе обусловлена расщеплением связи P—O [177]. Однако большинство реакций ацилфосфатов связано с нуклеофиль-

ной атакой карбонильной группы, например, со стороны аминов [93, 94, 174, 203, 269].

Синтез ацилфосфатов изучали многие исследователи, но полученные результаты не всегда хорошо согласуются между собой. Хотя некоторые полностью этерифицированные ацилфосфаты типа CLXXXVIII подробно охарактеризованы, соединения типов CLXXXIX и CXC труднее поддаются очистке, и многие из них были получены только в виде компонентов сравнительно сложных смесей. Ацилфосфаты обычно характеризуют ферментативно или их реакцией с гидросиламином.

Применение хлорангидридов кислот

Для получения ацилфосфатов широко применялись только два метода. Первый из них заключается во взаимодействии хлорангидрида кислоты с солью другой кислоты, чаще всего хлорангидрида карбоновой кислоты и фосфата серебра в инертном растворителе. Например, триацетилфосфат CXCI был получен Лайненом [221] из ацетилхлорида и фосфата серебра в бензоле. Реакция наиболее пригодна для получения полностью этерифицированных ацилфосфатов CLXXXVIII; смешанные ангидриды обычно можно выделить



с хорошим выходом. Гидрирование ацетилдипенилфосфата, полученного по этому методу, приводит к ацетилфосфату CXC ($R = \text{CH}_3$), выделяемому обычно в виде серебряной или бариевой соли [221]. Бентлер и Неттер [54] из α -азидоацетилдипенилфосфата (CLXXXVIII; $R = \text{N}_3\text{CH}_2$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$) путем гидрирования над никелем Ренея получили глицилдипенилфосфат, который при дальнейшем гидрировании водородом над палладием превратился в глицилфосфат CXC ($R = \text{CH}_2\text{NH}_2$). Таким же образом были синтезированы DL-аланил- и DL-фенилаланилфосфаты. Вызывает удивление, что этим авторам удалось провести опыты с глицилдипенилфосфатом, так как полностью этерифицированные ацилфосфаты очень быстро реагируют с аминами [269]. Хотя Шихан и Франк [269] установили, что реакция между хлорфосфатом и серебряной солью карбоновой кислоты протекает негладко, Качальский и Пехт [177] получили по этому методу N-бензилоксикарбониллейцилдипенилфосфат, обработка которого безводным бромистым водородом в четыреххлористом углеводе привела к лейцилфосфату CXC [$R = (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$]. Аналогичным путем из α -бензиловых эфиров N-бензилоксикарбониламинокислот получены L-аспарагинил- β -фосфат и L-глутамил- γ -фосфат.

Описаны синтезы многих полностью этерифицированных ацилфосфатов при добавлении третичного амина к раствору диалкил-

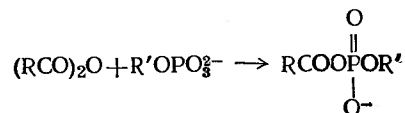
фосфата и ацилхлорида [114]. Этот метод не нашел широкого применения, возможно, потому, что Шихан и Франк [269] установили, что нейтральные ацилфосфаты в присутствии третичного амина очень быстро вступают в реакцию обмена с образованием смеси двух симметричных ангидридов.

Ацилфосфаты типа СХС могут быть вполне удовлетворительно получены по методу Липмана и Таттла [218] из «моносеребряной соли фосфорной кислоты» и ацилгалогенида [61, 215]. При получении таким путем бензоилфосфата СХС ($R = C_6H_5$) Шантрен [94] наблюдал одновременное образование значительных количеств дибензоилфосфата CLXXXIX ($R = C_6H_5$, $R' = C_6H_5CO$).

Метод с серебряной солью можно применять также для получения ацильных производных моноэфиров фосфорной кислоты CLXXXIX, но выходы и степень чистоты продуктов реакции при этом низкие. Шантрен синтезировал бензоилфенилфосфат [93, 95] и получил в растворе N-бензилоксикарбонилглицилфенилфосфат (CLXXXIX; $R = C_6H_5CH_2OCONHCH_2$, $R' = C_6H_5$) [96]. В результате гидрирования последнего при низких значениях pH получают глицилфенилфосфат, но при pH 7,4 образуются дикетопиперазин и пептиды глицина. По этому общему методу были получены с очень низкими выходами аденозин-5'-ацетилфосфат (СХСII; $R = CH_3$) [57] и аденозин-5'-L-лейцилфосфат [127]. Кристаллический фенилацетилдибензилфосфат, полученный методом с серебряной солью, при действии иодистого натрия был превращен в натриевую соль фенилацетилбензилфосфата (CLXXXIX; $R = R' = C_6H_5CH_2$), которая была выделена в чистом виде [249]. По такому методу, возможно, будет более удобно получать ангидриды типа CLXXXIX.

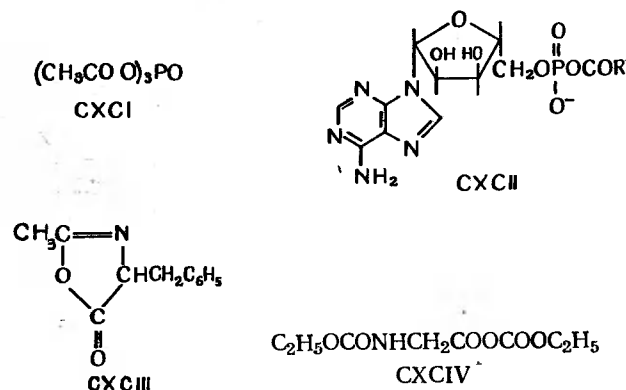
Применение ангидридов

Другой важный метод получения ацилфосфатов, применимый в особенности к ацильным производным ортофосфата или к его моноэфирам, был предложен Эйвисоном [14] и Кауфманом [178]. Метод заключается в атаке ангидрида карбоновой кислоты фосфат-ионами в водном растворе при pH 7—8. Реакция заметно катализируется пиридином. В качестве растворителя следует применять 10—20%-ный водный раствор пиридина, содержащий бикарбонат. В этих условиях ангидрид карбоновой кислоты и ацилфосфат быстро гидролизуются, поэтому выход обычно не превышает 50—60%; выделение ацилфосфата может быть сопряжено с трудностями.



К числу полученных таким образом ацилфосфатов относятся соли ацетил-, бензоил и сукцинилмонофосфатов, D-рибофлавин-5'-ацетилфосфата и различных аденозин-5'-ацилфосфатов СХСII ($R =$ алкильный остаток) [57, 175, 179, 214, 303а, 307]. Эйвисон [14] нашел, что анион дибензилфосфата не реагирует таким путем с уксусным ангидридом.

Можно применять также структурные аналоги ангидридов кислот. Как показал Эйвисон, при реакции оксазолон СХСIII с аденозин-5'-фосфатом в водном пиридине образуется аденозин-5'-N-ацетилфенилаланилфосфат (СХСII; $R = C_6H_5CH_2CHNHCOCH_3$). Аналогичным образом из смешанного ангидрида СХСIV получен



N-этоксикарбонилглицилфосфат (СХС; $R = C_2H_5OCONHCH_2$) [14]. Описано также ацетилирование ортофосфата [278] и аденозин-5'-фосфата [174] N-ацетилимидазолом при pH 7.

Другие методы

В принципе любой из методов, рассмотренных в предыдущих разделах, применим для синтеза ацилфосфатов. Другие методы, которые можно применять не столь широко, были использованы лишь в немногих случаях.

В результате конденсации аденозин-5'-фосфата с масляной кислотой в водном пиридине в присутствии дициклогексилкарбодиимида получен аденозин-5'-бутирилфосфат (СХСII; $R = CH_3CH_2CH_2$), который был выделен в чистом виде [283]. Синтезирован также ряд смешанных ангидридов бензилоксикарбониламинокислот и аденозин-5'-фосфатов (СХСII; $R = C_6H_5CH_2OCONHCHR'$). Эти соединения путем гидрирования были превращены в свою очередь в аденозин-5'-аминоацетилфосфаты СХСII ($R = NH_2CHR'$) [83, 206а, 243в, 325; см. также 223а]. Дициклогексилкарбодиимид

был использован для конденсации ряда свободных аминокислот с АМФ; продукты реакции были очищены методом ионного обмена при $\text{pH} \approx 5$ [58, 198]. Эти вещества очень неустойчивы, но могут сохраняться в течение короткого времени при $\text{pH} 2-5$; при более высоких значениях pH большую роль приобретает межмолекулярная атака ангидридных связей со стороны α -аминогрупп, что ведет к образованию пептидов (ср. [96]).

В настоящее время ДЦК можно считать лучшим реагентом для синтеза сложных ацилфосфатов. При попытке получить аденозин-5'-валилфосфат действием натриевой соли АМФ на этилтиоэфир валина образовался с небольшим выходом продукт реакции, который, вероятно, содержал главным образом 2'- или 3'-О-валил-АМФ [309, 311]. Амид аденозин-5'-фосфата (СХLVII) вводился в реакцию с уксусной кислотой. Аденозин-5'-ацетилфосфат (СХСII; $\text{R} = \text{CH}_3$) образуется медленно и неполностью [249].

Как упоминалось в разделе «Винилфосфаты» (стр. 114), Крамер и Гертнер [118] показали, что винилдиалкилфосфаты реагируют с карбоновыми кислотами с образованием чистых ацилдиалкилфосфатов с высокими выходами. Остается выяснить, можно ли применять этот метод для синтеза более сложных ацилфосфатов, важных с биологической точки зрения.

Для получения ацетилфосфатов и их эфиров были предложены особые методы. Так, кетен реагирует с фосфорной кислотой или с ее диалкиловыми эфирами с образованием ацетилфосфатов [55], тогда как изопропенилацетат легко ацетирует фосфорную кислоту в отсутствие растворителя [277] или в дибутиловом эфире [202], но не в водной среде [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Åkerfeldt S., Acta Chem. Scand., **13**, 1479 (1959).
- 1a. Allen J. F., Johnson O. H., J. Am. Chem. Soc., **77**, 2871 (1955).
2. Allen J. F., Reed S. K., Johnson O. H., Brunsvold N. J., J. Am. Chem. Soc., **78**, 3715 (1956).
- 2a. Amiand G., Heymès R., Bull. soc. chim. France, **1956**, 1360.
3. Anand N., Clark V. M., Hall R. H., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1952**, 3665.
- 3a. Andrews K. J. M., J. Chem. Soc., **1961**, 1808.
- 3b. Andrews K. J. M., Atherton F., J. Chem. Soc., **1960**, 4682.
4. Арбузов Б. А., Chem. Soc. (London), Special Publ., № 8, 47 (1957).
5. Arens J. F., Doornbos T., Rec. trav. chim., **74**, 79 (1955).
6. Arris J., Baddiley J., Buchanan J. G., Thain E. M., J. Chem. Soc., **1956**, 4968.
7. Atherton F. R., Biochem. Preparations, **5**, 1 (1957).
8. Atherton F. R., Chem. Soc. (London), Special Publ., № 8, 77 (1957).
9. Atherton F. R., Howard H. T., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1948**, 1106.

10. Atherton F. R., Morrison A. L., Cremllyn R. J. W., Kenner G. W., Todd A. R., Webb R. F., Chem. and Ind., **1955**, 1183.
11. Atherton F. R., Openshaw H. T., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1945**, 382.
12. Atherton F. R., Openshaw H. T., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1945**, 660.
13. Atherton F. R., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1947**, 674.
14. Avison A. W. D., J. Chem. Soc., **1955**, 732.
15. Ayres D. C., Rydon H. N., J. Chem. Soc., **1957**, 1109.
16. Baddiley J., Buchanan J. G., Letters R., J. Chem. Soc., **1956**, 2812.
17. Baddiley J., Buchanan J. G., Letters R., J. Chem. Soc., **1958**, 1000.
18. Baddiley J., Buchanan J. G., Szabo L., J. Chem. Soc., **1954**, 3826.
19. Baddiley J., Clark V. M., Michalski J. J., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1949**, 815.
20. Baddiley J., Mathias A. P., J. Chem. Soc., **1953**, 2583.
21. Baddiley J., Mathias A. P., J. Chem. Soc., **1954**, 2803.
22. Baddiley J., Michelson A. M., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1949**, 582.
23. Baddiley J., Thain E. M., J. Chem. Soc., **1951**, 3421.
24. Baddiley J., Thain E. M., J. Chem. Soc., **1952**, 3783.
25. Baddiley J., Thain E. M., J. Chem. Soc., **1953**, 903.
26. Baddiley J., Thain E. M., J. Chem. Soc., **1953**, 1610.
27. Baddiley J., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1947**, 648.
28. Baer E., J. Biol. Chem., **185**, 763 (1950).
29. Baer E., Biochem. Preparations, **2**, 31 (1952).
30. Baer E., Biochem. Preparations, **2**, 96 (1952).
31. Baer E., J. Biol. Chem., **198**, 853 (1952).
32. Baer E., Chem. Soc. (London), Special Publ., № 8, 103 (1957).
33. Baer E., Can. J. Biochem. and Physiol., **34**, 288 (1956).
34. Baer E., Buchnea D., Can. J. Biochem. and Physiol., **36**, 243 (1958).
35. Baer E., Buchnea D., Newcombe A. G., J. Am. Chem. Soc., **78**, 232 (1956).
36. Baer E., Fischer H. O. L., J. Biol. Chem., **150**, 223 (1943).
37. Baer E., Kates M., J. Am. Chem. Soc., **70**, 1394 (1948).
38. Baer E., Kates M., J. Am. Chem. Soc., **72**, 942 (1950).
39. Baer E., Martin F., Allen R. H., Tonks D. B., J. Biol. Chem., **193**, 835 (1951).
40. Baer E., Maurukas J., J. Am. Chem. Soc., **74**, 158 (1952).
41. Baer E., Maurukas J., J. Biol. Chem., **212**, 25 (1955).
42. Baer E., Maurukas J., Russell M., J. Am. Chem. Soc., **74**, 152 (1952).
43. Bailly O., Ann. chim., **6**, 133 (1916).
44. Bailly O., Bull. soc. chim. France, **31**, 848 (1922).
45. Bailou C. E., Fischer H. O. L., J. Am. Chem. Soc., **77**, 3329 (1955).
46. Bailou C. E., Fischer H. O. L., J. Am. Chem. Soc., **78**, 1659 (1956).
47. Barker G. R., Foll G. E., J. Chem. Soc., **1957**, 3798.
48. Barker G. R., Montague M. D., Moss R. J., Parsons M. A., J. Chem. Soc., **1957**, 3786.

49. Barnard P. W. C., Bunton C. A., Llewellyn D. R., Oldham K. G., Silver B. L., Vernon C. A., *Chem. and Ind.*, **1955**, 760.
50. Barthel W. F., Alexander B. H., Giang P. A., Hall S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2424 (1955).
- 50a. Beatty I. M., Ennor A. H., Magrath D. I., *Nature*, **188**, 1026 (1960).
51. Bender M. L., Turnquest B. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1652 (1957).
52. Bender M. L., Turnquest B. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1656 (1957).
53. Bengelsdorf I. S., *J. Org. Chem.*, **21**, 475 (1956).
54. Bentler M., Netter H., *Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's*, **295**, 362 (1953).
55. Bentley R., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2183 (1948).
56. Bentley R., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2765 (1949).
57. Berg P., *J. Biol. Chem.*, **222**, 1015 (1956).
58. Berg P., *J. Biol. Chem.*, **233**, 608 (1958).
59. Bevan T. H., Brown D. A., Gregory G. I., Malkin T., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 127.
60. Binkley F., *J. Biol. Chem.*, **195**, 283 (1952).
61. Black S., Wright N. G., *J. Biol. Chem.*, **213**, 27 (1955).
62. Brigl P., Müller H., *Ber. deut. chem. Ges.*, **72**, 2121 (1939).
63. Brown D. M., Fasman G. D., Magrath D. I., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1448.
64. Brown D. M., Fried M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2206.
65. Brown D. M., Hall G. E., Letters R., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3547.
66. Brown D. M., Hamer N. K., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1155.
- 66a. Brown D. M., Hamer N. K., *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 212.
67. Brown D. M., Hall G. E., Higson H. M., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1360.
68. Brown D. M., Hammond P. R., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4229.
- 68a. Brown D. M., Hammond P. R., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4232.
69. Brown D. M., Hayes F., Todd A. R., *Chem. Ber.*, **90**, 936 (1957).
70. Brown D. M., Haynes L. J., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3299.
71. Brown D. M., Heppel L. A., Hilmoe R. J., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 40.
72. Brown D. M., Higson H. M., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2034.
73. Brown D. M., Higson H. M., неопубликованные данные.
74. Brown D. M., Magrath D. I., Neilson A. H., Todd A. R., *Nature*, **177**, 1124 (1956).
75. Brown D. M., Magrath D. I., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2708.
76. Brown D. M., Magrath D. I., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4396.
77. Brown D. M., Osborne G. O., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2590.
78. Brown D. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 44.
79. Brown D. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2040.
80. Brown D. M., Todd A. R., Varadarajan S., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2388.
- 80a. Bunton C. A., Llewellyn D. R., Oldham K. G., Vernon C. A., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3574.

806. Bunton C. A., Llewellyn D. R., Oldham K. G., Vernon C. A., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3588.
- 80b. Bunton C. A., Mhala M. M., Oldham K. G., Vernon C. A., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3293.
81. Bruice T. C., Schmir G. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1663 (1957).
82. Calderón J., *Anales real soc. españ. fis.-quim. (Madrid)*, **53B**, 69 (1957).
- 82a. Calderón J., Moreno G., *Anales real soc. españ. fis.-quim. (Madrid)*, **56B**, 603 (1960).
83. Castelfranco P., Moldave K., Meister A., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2335 (1958).
- 83a. Cerletti P., Ipata P. L., Siliprandi N., *Acta Vitaminol.*, **11**, 49 (1957).
84. Chabrier P., Selim M., C. R., **244**, 2730 (1957).
85. Chambers R. W., *Abstr. Papers*, 133rd Am. Chem. Soc. Meeting, San Francisco, **2D**, 1958.
86. Chambers R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3032 (1959).
87. Chambers R. W., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3752 (1957).
88. Chambers R. W., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3749 (1958).
89. Chambers R. W., Moffatt J. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3752 (1958).
90. Chambers R. W., Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3747 (1957).
91. Chambers R. W., Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4240 (1957).
92. Chambers R. W., Shapiro P., Kurkov V., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 970 (1960).
93. Chantrenne H., *Biochem. et Biophys. Acta*, **2**, 286 (1948).
94. Chantrenne H., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg*, **26**, 297 (1948).
95. Chantrenne H., *Bull. soc. chim. Belges*, **58**, 416 (1949).
96. Chantrenne H., *Biochim. et Biophys. Acta*, **4**, 484 (1950).
97. Chase B. H., Kenner G. W., Todd A. R., Webb R. F., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1371.
98. Cherbuliez E., Leber J.-P., *Helv. Chim. Acta*, **35**, 644 (1952).
99. Cherbuliez E., Leber J.-P., Bouvier M., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 1203 (1953).
100. Cherbuliez E., Leber J.-P., Schwarz M., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 1189 (1953).
101. Cherbuliez E., Rabinowitz J., *Helv. Chim. Acta*, **39**, 1455 (1956).
102. Cherbuliez E., Rabinowitz J., *Helv. Chim. Acta*, **39**, 1461 (1956).
103. Cherbuliez E., Rabinowitz J., *Helv. Chim. Acta*, **39**, 1844 (1956).
104. Cherbuliez E., Rabinowitz J., *Helv. Chim. Acta*, **41**, 1168 (1958).
105. Cherbuliez E., Weniger H., *Helv. Chim. Acta*, **28**, 1584 (1945).
106. Christensen H. N., *J. Biol. Chem.*, **135**, 399 (1940).
107. Christie S. M. H., Elmore D. T., Kenner G. W., Todd A. R., Weymouth F. J., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2947.
108. Christie S. M. H., Kenner G. W., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 46.
- 108a. Clark V. M., Hutchinson D. W., Kirby G. W., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 715.

1086. Clark V. M., Hutchinson D. W., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1961, 722.
109. Clark V. M., Kirby G. W., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1957, 1497.
110. Clark V. M., Kirby G. W., Todd A. R., Nature, 181, 1650 (1958).
111. Clark V. M., Kirby G. W., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1958, 3039.
112. Clark V. M., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1950, 2023.
113. Clark V. M., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1950, 2030.
114. Cope A. C., Jackson H. J., nat. CHIA 2748153, 1956.
115. Cori C. F., Colowick S. P., Cori G. T., J. Biol. Chem., 121, 465 (1937).
116. Corby N. S., Kenner G. W., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1952, 1234.
117. Corby N. S., Kenner G. W., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1952, 3669.
- 117a. Cramer F., Angew. Chem., 72, 236 (1960).
- 117b. Cramer F., Baldauf H.-J., Angew. Chem., 72, 627 (1960).
- 117c. Cramer F., Böhm W., Angew. Chem., 71, 775 (1959).
- 117d. Cramer F., Weimann G., Chem. and Ind., 1960, 46; Chem. Ber., 94, 996 (1961).
118. Cramer F., Gärtner K. G., Chem. Ber., 91, 704 (1958).
119. Cramer F., Gärtner K. G., Chem. Ber., 91, 1562 (1958).
120. Cramer F., Hettler H., Chem. Ber., 91, 1181 (1958).
121. Cramer F., Kenner G. W., Hughes N. A., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1957, 3297.
122. Cramer F., Pawelzik K., Lichtenthaler F. W., Chem. Ber., 91, 1555 (1958).
- 122a. Cramer F., Voges D., Chem. Ber., 92, 952 (1959).
123. Cramer F., Vollmar A., Chem. Ber., 91, 911, 919 (1958); 92, 392 (1959).
- 123a. Cramer F., Winter M., Chem. Ber., 92, 2761 (1959).
- 123b. Cramer F., Wittmann R., Chem. Ber., 94, 322, 328 (1961).
- 123c. Cramer F., Vollmar A., Scheiffele E., Angew. Chem., 72, 211 (1960).
- 123d. Cremllyn R. J. W., J. Chem. Soc., 1961, 1641.
- 123e. Cremllyn R. J. W., J. Chem. Soc., 1961, 1805.
124. Cremllyn R. J. W., Kenner G. W., Mather J., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1958, 528.
- 124a. Cremllyn R. J. W., Kenner G. W., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1960, 4511.
125. Dekker C. A., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 76, 3522 (1954).
126. Dekker C. A., Michelson A. M., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1953, 947.
127. De Moss J. A., Genuth S. M., Novelli G. D., Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 42, 325 (1956).
128. Desjoberg A., Bull. soc. chim. France, 14, 809 (1947).
129. Deutsch A., Fernö O., Nature, 156, 604 (1945).
130. Dilaris I., Chem. Ber., 91, 833 (1958).
131. Dimroth K., Ploch R., Chem. Ber., 90, 801 (1957).
- 131a. Dimroth K., Lerch B., Angew. Chem., 72, 751 (1960).
132. Egerton M. J., Malkin T., J. Chem. Soc., 1953, 2800.
133. Elmore D. T., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1952, 3681.
134. Ennor A. H., Stocken L. A., Biochem. J., 43, 190 (1948).

135. Farrar K. R., J. Chem. Soc., 1949, 3131.
136. Fawaz G., Zeile K., Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's, 263, 175 (1940).
137. Fertig J., Gerrard W., Chem. and Ind., 1956, 1457.
138. Fischer E., Ber. deut. chem. Ges., 47, 3193 (1914).
139. Fischer E., Pfähler E., Ber. deut. chem. Ges., 53, 1606 (1920).
140. Fischer H. O. L., Angew. Chem., 69, 413 (1957).
141. Fölsch G., Acta Chem. Scand., 10, 686 (1956).
142. Fölsch G., Mellander O., Acta Chem. Scand., 11, 1232 (1957).
143. Forrest H. S., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1950, 3295.
144. Forrest H. S., Mason H. S., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1952, 2530.
145. Friedman O. M., Seligman A. M., J. Am. Chem. Soc., 76, 655 (1954).
146. Friedman O. M., Klass D. L., Seligman A. M., J. Am. Chem. Soc., 76, 916 (1954).
147. Fukuto T. R., Stafford E. M., J. Am. Chem. Soc., 79, 6083 (1957).
148. Gamrath H. R., Hatton R. E., Weesner W. E., Ind. Eng. Chem., 46, 208 (1954).
149. Gerrard W., J. Chem. Soc., 1945, 106.
150. Gerrard W., Jeacocke G. J., J. Chem. Soc., 1954, 3647.
151. Gielkens J. W., Hoefnagel M. A., Stegerhoek L. J., Verkade P. E., Rec. trav. chim., 77, 656 (1958).
- 151a. Gilham P. T., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 80, 6212 (1958).
- 151b. Gilham P. T., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 81, 4647 (1959).
- 151c. Gilham P. T., Tener G. M., Chem. and Ind., 1959, 542.
152. Goehring M., Sambeth J., Chem. Ber., 90, 232 (1957).
- 152a. Goldman L., Marsico J. W., Anderson J. W., J. Am. Chem. Soc., 82, 2969 (1960).
153. Goldwhite H., Saunders B. C., J. Chem. Soc., 1955, 3564.
154. Goldwhite H., Saunders B. C., J. Chem. Soc., 1957, 2409.
155. Gorin P. A. J., Hough L., Jones J. K. N., J. Chem. Soc., 1955, 582.
156. Griffin B. E., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1958, 1389.
- 156a. Griffin B. E., Todd A. R., Rich A., Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 44, 1123 (1958).
- 156b. Grunze H., Koransky W., Angew. Chem., 71, 407 (1959).
157. Gulland J. M., Smith H., J. Chem. Soc., 1948, 1532.
158. Hall L. A. R., Stephens C. W., Drysdale J. J., J. Am. Chem. Soc., 79, 1768 (1957).
159. Hall R. H., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 76, 5056 (1954).
160. Harrison K., Nature, 181, 1131 (1958).
161. Harvey W. E., Michalski J. J., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1951, 2271.
- 161a. Hashizume T., Fujimoto K., Unuma H., Takinami K., Morimoto K., Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., 38, 70 (1960).
162. Hayes D. H., Michelson A. M., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1955, 808.
163. Haynes L. J., Hughes N. A., Kenner G. W., Todd A. R., J. Chem. Soc., 1957, 3727.
164. Heath D. F., J. Chem. Soc., 1958, 1643.

- 164a. Hellmann H., Lingens F., Burkhardt H. J., Chem. Ber., **91**, 2290 (1958).
165. Herr E. B., Koshland D. E., Biochim. et Biophys. Acta, **25**, 219 (1957).
166. Hessel L. W., Morton I. D., Todd A. R., Verkade P. E., Rec. trav. chim., **73**, 150 (1954).
167. Hirt R., Berchtold R., Helv. Chim. Acta, **40**, 1928 (1957).
168. Hobbs E., Corbridge D. E. C., Raistrick B., Acta Cryst., **6**, 621 (1953).
- 168a. Holbrook K. A., Ouellet L., Can. J. Chem., **35**, 1496 (1957).
169. Horecker B. L., Hurwitz J., Heppel L. A., J. Am. Chem. Soc., **79**, 701 (1957).
170. Hudson R. F., Harper D. C., J. Chem. Soc., **1958**, 1356.
171. Hughes N. A., Kenner G. W., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1957**, 3733.
172. Iselin B. M., J. Am. Chem. Soc., **71**, 3822 (1949).
173. Jacobson H. I., Griffin M. J., Preis S., Jensen E. V., J. Am. Chem. Soc., **79**, 2608 (1957).
174. Jencks W. P., Biochim. et Biophys. Acta, **24**, 227 (1957).
175. Jencks W. P., Lipmann F., J. Biol. Chem., **225**, 207 (1957).
176. Jones E. E., Lipkin D., J. Am. Chem. Soc., **78**, 2408 (1956).
- 176a. Jones M. E., Spector L., Lipmann F., J. Am. Chem. Soc., **77**, 819 (1955).
177. Katchalsky A., Paecht M., J. Am. Chem. Soc., **76**, 6042, 6197 (1954).
178. Kaufman S., Arch. Biochem. Biophys., **50**, 506 (1954).
179. Kellerman G. M., J. Biol. Chem., **231**, 427 (1958).
180. Kennedy E. P., J. Biol. Chem., **222**, 185 (1956).
181. Kenner G. W., Record Chem. Prog., **14**, 131 (1953).
182. Kenner G. W., Mather J., J. Chem. Soc., **1956**, 3524.
183. Kenner G. W., Reese C. B., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1958**, 546.
184. Kenner G. W., Todd A. R., Webb R. F., J. Chem. Soc., **1954**, 2843.
185. Kenner G. W., Todd A. R., Webb R. F., J. Chem. Soc., **1956**, 1231.
186. Kenner G. W., Todd A. R., Webb R. F., Weymouth F. J., J. Chem. Soc., **1954**, 2288.
187. Kenner G. W., Todd A. R., Weymouth F. J., J. Chem. Soc., **1952**, 3675.
188. Kenner G. W., Williams N. R., J. Chem. Soc., **1955**, 522.
- 188a. Kessler D., Moss B., Chambers R. W., Biochim. et Biophys. Acta, **38**, 549 (1960).
189. Kharasch M. S., Bengelsdorf I. S., J. Org. Chem., **20**, 1356 (1955).
190. Khorana H. G., Chem. Revs., **53**, 145 (1953).
191. Khorana H. G., Can. J. Chem., **32**, 261 (1954).
192. Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., **76**, 3517 (1954).
- 192a. Khorana H. G., Fed. Proc., **19**, 931 (1960).
193. Khorana H. G., Razzell W. E., Gilham P. T., Tener G. M., Pol E. H., J. Am. Chem. Soc., **79**, 1002 (1957).
194. Khorana H. G., Tener G. M., Moffatt J. G., Pol E. H., Chem. and Ind., **1956**, 1523.
195. Khorana H. G., Tener G. M., Wright R. S., Moffatt J. G., J. Am. Chem. Soc., **79**, 430 (1957).
196. Khorana H. G., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1953**, 2257.

- 196a. Khorana H. G., Turner A. F., Vizsolyi J. P., J. Am. Chem. Soc., **83**, 686 (1961).
- 196b. Khorana H. G., Vizsolyi J. P., J. Am. Chem. Soc., **83**, 675 (1961).
197. Kilgour G. L., Ballou C. E., J. Am. Chem. Soc., **80**, 3956 (1958).
198. Kingdon H. S., Webster L. T., Davie E. W., Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **44**, 757 (1958).
199. Kirby G. W., неопубликованная работа.
200. Klement R., Becht K. H., Z. anorg. Chem., **254**, 217 (1947).
- 200a. Koerner J. F., Varadarajan S., J. Biol. Chem., **235**, 2688 (1960).
201. Kornberg A., Adv. Enzymol., **18**, 191 (1957).
202. Koshland D. E., J. Am. Chem. Soc., **73**, 4103 (1951).
203. Koshland D. E., J. Am. Chem. Soc., **74**, 2286 (1952).
204. Kosolapoff G. M., Organophosphorus Compounds, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1950.
205. Kumamoto J., Cox J. R., Westheimer F. H., J. Am. Chem. Soc., **78**, 4858 (1956).
206. Kumamoto J., Westheimer F. H., J. Am. Chem. Soc., **77**, 2515 (1955).
- 206a. Lambert R., Zilliken F., Gurin S., Angew. Chem., **70**, 571 (1958).
207. Lampson G. P., Lardy H. A., J. Biol. Chem., **181**, 693 (1949).
208. Langheld K., Ber. deut. chem. Ges., **43**, 1857 (1910).
209. Langheld K., Ber. deut. chem. Ges., **44**, 2076 (1911).
210. Lapidot A., Halmann M., J. Chem. Soc., **1958**, 1713.
211. Lardy H. A., Fischer H. O. L., Biochem. Preparations, **2**, 39 (1952).
212. Lecocq J., C. R., **242**, 1902 (1956).
213. Lecocq J., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1954**, 2381.
214. Lee Peng C. H., Biochim. et Biophys. Acta, **22**, 42 (1956).
215. Lehninger A. L., J. Biol. Chem., **162**, 333 (1946).
216. Leloir L. F., Fortsch. chem. org. Naturstoffe, **8**, 47 (1951).
- 216a. Lichtenthaler F. W., Chem. Revs., **61**, 607 (1961).
217. Li Si-Oh, Eakin R. E., J. Am. Chem. Soc., **77**, 1866 (1955).
- 217a. Liebecq C., Jacquemotte-Louis M., Bull. soc. chim. biol., **40**, 67, 759 (1958).
218. Lipmann F., Tuttle L. C., J. Biol. Chem., **153**, 571 (1944).
219. Lohmann K., Biochem. Z., **233**, 460 (1931).
220. Lowenstein J. M., Biochem. J., **65**, 197 (1957).
- 220a. Lowenstein J. M., Biochem. J., **70**, 222 (1958); Nature, **187**, 570 (1960).
221. Lynen F., Ber. deut. chem. Ges., **73**, 367 (1940).
222. McCombie H., Saunders B. C., Stacey G. J., J. Chem. Soc., **1945**, 380.
223. McCombie H., Saunders B. C., Stacey G. J., J. Chem. Soc., **1945**, 921.
- 223a. McCorquodale D. J., Mueller G. C., Arch. Biochem. Biophys., **77**, 13 (1958).
224. Maley F., Maley G. F., Lardy H. A., J. Am. Chem. Soc., **78**, 5303 (1956).
225. Mason H. S., Todd A. R., J. Chem. Soc., **1951**, 2267.
226. Maruo B., Benson A. A., J. Am. Chem. Soc., **79**, 4564 (1957).
227. Meyerhof O., Lohmann K., Biochem. Z., **271**, 89 (1934).
- 227a. Michalski J., Zwierzak A., Chem. and Ind., **1960**, 376.
228. Michelson A. M., J. Chem. Soc., **1958**, 1957.

229. Michelson A. M., *Tetrahedron*, **2**, 333 (1958).
230. Michelson A. M., *Chem. and Ind.*, **1958**, 70.
231. Michelson A. M., *Chem. and Ind.*, **1958**, 1147.
- 231a. Michelson A. M., *Chem. and Ind.*, **1960**, 1264.
232. Michelson A. M., *Nature*, **181**, 303 (1958); *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1371.
- 232a. Michelson A. M., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3655.
233. Michelson A. M., Szabo L., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1546.
234. Michelson A. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2476.
235. Michelson A. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2487.
236. Michelson A. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 951.
237. Michelson A. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 34.
238. Michelson A. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2632.
239. Michelson A. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 3459.
240. Miyano M., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3524 (1955).
241. Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1194 (1957).
242. Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3741 (1957).
243. Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3756 (1958).
- 243a. Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 663 (1961).
- 243b. Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 649 (1961).
- 243в. Moldave K., Castelfranco P., Meister A., *J. Biol. Chem.*, **234**, 841 (1959).
244. Montgomery H. A. C., Turnbull J. H., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1963.
245. Morrison A. L., Atherton F. R., *англ. пат.* 675779, 1952.
246. Morton R. K., *Biochem. J.*, **70**, 150 (1958).
247. Mostert S., Stegerhoek L. J., Verkade P. E., *Rec. trav. chim.*, **77**, 133 (1958).
- 247a. Nagasawa K., *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **7**, 397 (1959).
248. Neuberger C., *Arch. Biochem.*, **3**, 105 (1943).
249. Ogle J., частное сообщение.
250. Orloff H. D., Worrel C. J., Markley F. X., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 727, 734 (1958).
251. Perkow W., *Chem. Ber.*, **87**, 755 (1954).
252. Peterson E. A., Sober H. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 169 (1954).
253. Петров К. А., Сокольский Г. А., *ЖОХ*, **26**, 3377 (1956).
254. Петров К. А., Сокольский Г. А., *ЖОХ*, **26**, 3378 (1956).
255. Plimmer R. H. A., Burch W. J. N., *J. Chem. Soc.*, **1929**, 279.
256. Plimmer R. H. A., Burch W. J. N., *Biochem. J.*, **31**, 398 (1937).
257. Posternak T., *J. Biol. Chem.*, **180**, 1269 (1949).
258. Posternak T., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4824 (1950).
- 258a. Quinones in Electron Transport, Ciba Foundation Symposium, Wolstenholme G. E., O'Connor C. M., Eds., Churchill, London, 1961.
- 258b. Ramirez F., Derschowitz S., *J. Org. Chem.*, **22**, 1282 (1957).
259. Rathlev T., Rosenberg T., *Arch. Biochem. Biophys.*, **65**, 319 (1956).
260. Reich W. S., *Nature*, **157**, 133 (1946).
261. Reichard P., Ringertz N. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2025 (1957).
262. Reichstein T., Schindler W., *Helv. Chim. Acta*, **23**, 669 (1940).

263. Reithel F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1056 (1945).
264. Reithel F. J., Claycombe C. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3669 (1949).
265. Rose W. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1384 (1947).
- 265a. Roseman S., Distler J. J., Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 659 (1961).
266. Roux H., Thilo E., Grunze H., Viscontini M., *Helv. Chim. Acta*, **38**, 15 (1955).
267. Rudney H., *J. Biol. Chem.*, **210**, 353, 361 (1954).
- 267a. Samuel D., Westheimer F., *Chem. and Ind.*, **1959**, 51.
268. Seegmiller J. E., Horecker B. L., *J. Biol. Chem.*, **192**, 175 (1951).
269. Sheehan J. C., Frank V. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1312 (1950).
270. Sheehan J. C., Hlavka J. J., *J. Org. Chem.*, **21**, 439 (1956).
271. Sheehan J. C., Hlavka J. J., *J. Org. Chem.*, **23**, 635 (1958).
272. Shugar D., Wierzchowski K. L., *Bull. Acad. Polon. Sci., Classe II*, **6**, № 7 (1958).
- 272a. Smith M., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2911 (1959).
- 272b. Smith M., Drummond G. I., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 698 (1961).
273. Smith M., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1141 (1958).
- 273a. Smith M., Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6204 (1958).
- 273b. Smrť J., Beránek J., Sorm F., *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, **25**, 2459 (1960).
274. Sowden J. C., *Ann. Rev. Biochem.*, **26**, 645 (1957).
275. Spencer E. Y., Todd A. R., Webb R. F., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2968.
276. Staab H. A., Schaller H., Cramer F., *Angew. Chem.*, **71**, 736 (1959).
277. Stadtman E. R., Lipmann F., *J. Biol. Chem.*, **158**, 549 (1950).
278. Stadtman E. R., White F. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2022 (1953).
279. Stansly P. G., *J. Org. Chem.*, **23**, 148 (1958).
280. Steinberg G. M., *J. Org. Chem.*, **15**, 637 (1950).
281. Stokes N. H., *Am. Chem. J.*, **15**, 198 (1893).
282. Taborsky G., *Compt. rend. trav. lab. Carlsberg*, **30**, № 18, 309 (1958).
283. Talbert P. T., Huennekens F. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4671 (1956).
- 283a. Tanaka K., *J. Pharm. Soc. Japan*, **80**, 439, 1053 (1960).
- 283b. Tener G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 159 (1961).
284. Tener G. M., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5349 (1955).
285. Tener G. M., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1999 (1958).
- 285a. Tener G. M., Khorana H. G., Markham R., Pol E. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6223 (1958).
286. Tener G. M., Wright R. S., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 441 (1957).
- 286a. Theodoropoulos D., Gazopoulos J., Souclieris I., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 5257.
287. Тоа Н.-В., Рош Дж., *Биохимия*, **22**, 297 (1957).
288. Thomas D. G., Billman J. H., Davis C. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 895 (1946).
289. Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1946**, 647.
290. Todd A. R., *Harvey Lectures, Ser.*, **47** (1951—1952).

291. Todd A. R., Chem. and Ind., 1958, 170.
292. Todd A. R., J. Roy. Inst. Chem., 82, 309 (1958).
293. Todd A. R., Science, 127, 787 (1958).
294. Todd A. R., Chem. Soc. (London), Special Publ., № 8, 91 (1957).
- 294a. Todd A. R., Proc. Solvay Congress, 1959, 1.
- 294b. Todd A. R., Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 45, 1389 (1949).
- 294в. Todd A. R., Proc. Chem. Soc., 1962, 199.
295. Toy A. D. F., J. Am. Chem. Soc., 70, 3882 (1948).
296. Toy A. D. F., J. Am. Chem. Soc., 72, 2065 (1950).
- 296a. Turner A. F., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 81, 4651 (1959).
- 296b. Ueda T., Ohtsuka E., Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 7, 935 (1959).
- 296в. Ueda T., Ohtsuka E., Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 7, 740 (1959).
297. Ukita T., Bates N. A., Carter H. E., J. Biol. Chem., 216, 867 (1955).
- 297a. Ukita T., Nagasawa K., Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 7, 383 (1959).
- 297b. Ukita T., Nagasawa K., Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 7, 465 (1959); 9, 544 (1961).
298. Ukita T., Nagasawa K., Irie M., Pharm. Bull. (Tokyo), 5, 121 (1957).
299. Ukita T., Nagasawa K., Irie M., J. Am. Chem. Soc., 80, 1373 (1958).
300. Van Wazer I. R., Griffith E. J., McCullough J. F., J. Am. Chem. Soc., 77, 287 (1955).
301. Varadarajan S., частное сообщение.
302. Verkade P. E., Stegerhoek L. J., Mostert S., Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc., B60, 147 (1957).
303. Vernon C. A., Chem. Soc. (London), Special Publ., № 8, 17 (1957).
- 303a. Vignais P. V., Zabin I., Biochem. et Biophys. Acta, 29, 263 (1958).
304. Viscontini M., Bonetti G., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 32, 1478 (1949); Wenz A., Gottmann G., Koop H., Ann. Chem. Liebigs, 618, 210 (1958).
- 304a. Walwick E. R., Roberts W. K., Dekker C. A., Proc. Chem. Soc., 1958, 84.
- 304b. Wasserman H. H., Cohen D., J. Am. Chem. Soc., 82, 4435 (1960).
305. Wessels J. S. C., Rec. trav. chim., 73, 529 (1954).
306. Westheimer F. H., Chem. Soc. (London), Special Publ., № 8, 1 (1957).
307. Whitehouse M., Moeksi H., Gurin S., J. Biol. Chem., 226, 813 (1957).
308. Wieland T., Lambert R., Chem. Ber., 89, 2476 (1956).
309. Wieland T., Niemann E., Pfeleiderer G., Angew. Chem., 68, 305 (1956).
310. Wieland T., Pattermann, Angew. Chem., 70, 313 (1958).
311. Wieland T., Pfeleiderer G., Adv. Enzymol., 19, 235 (1957).
312. Wieland T., Schneider G., Ann. Chem. Liebigs, 580, 159 (1953).
313. Winnick T., Scott E. M., Arch. Biochem., 12, 201 (1947).
314. Винштейн С., Гендерсон Р., в книге «Гетероциклические соединения» (Эльдерфильд Р., ред.), т. I, ИЛ, Москва, 1953, стр. 5.
315. Woodstock W. H., пат. США 2402703, June 25, 1946.

316. Wright R. S., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 78, 811 (1956).
317. Wright R. S., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 80, 1994 (1958).
318. Zeile K., Kruckenberg W., Ber. deut. chem. Ges., 75, 1127 (1942).
319. Zervas L., Naturwiss., 27, 317 (1939).
320. Zervas L., Dilaris I., J. Am. Chem. Soc., 77, 5354 (1955).
321. Zervas L., Katsoyannis P. G., J. Am. Chem. Soc., 77, 5351 (1955).
322. Zetzsche F., Aeschlimann F., Helv. Chim. Acta, 9, 708 (1926).
323. Zetzsche F., Büttiker W., Ber. deut. chem. Ges., 73, 47 (1940).
324. Zenftman H., McGillivray R., англ. пат. 651656, April 4, 1951.
325. Zioudru C., Fujii S., Fruton J. S., Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 44, 439 (1958).

ИЗБИРАТЕЛЬНО ОТЩЕПЛЯЮЩИЕСЯ ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ ДЛЯ АМИНОГРУПП, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В СИНТЕЗЕ ПЕПТИДОВ

Р. А. БУАССОНА

ВВЕДЕНИЕ

Химия пептидов за последние десять лет получила столь значительное развитие (см. обзорные статьи [54, 58, 60, 73, 76, 157, 166, 218, 220—222]), что целесообразно рассмотреть некоторые особые стороны этой области.

Образование пептидной связи между двумя аминокислотами или пептидами, помимо самой конденсации, сопряжено с некоторыми дополнительными химическими операциями. Так, при образовании пептидной связи между карбоксильной группой одного реагента и аминогруппой второго часто необходима защита не только концевой α -аминогруппы первого реагента и концевой карбоксильной группы второго, но и других реакционноспособных групп от нежелательных побочных реакций. К числу таких групп относятся боковые аминогруппы лизина и орнитина, гуанидиновая группировка аргинина, гидроксильные группы серина, треонина, оксипролина и тирозина, тиоловая группа цистеина и даже иминогруппа имидазольного кольца гистидина. Поэтому при синтезе сложных пептидов применяется целый ряд временных защитных групп, большая часть которых рассматривается в главе «Защитные группы» (стр. 190).

Кроме того, при синтезе пептидов с длинной цепью требуются различные группировки для защиты аминогрупп, которые можно избирательно отщеплять одну за другой. В связи с этим в последние годы было предложено большое число способов защиты аминогрупп и разработаны различные методы избирательного отщепления защитных групп.

В этой главе описаны те методы введения защитных групп и их избирательного отщепления, которые оказались наиболее эффективными в синтезе пептидов (табл. 1). Кроме того, рассматривается влияние защитных групп на возможную рацемизацию аминокислот при образовании новых пептидных связей и устойчивость этих

Таблица 13

Группировки, широко применяемые для защиты аминогрупп

Защитная группа	Формула
Карбобензилокси-группа	
Карбо-трет-бутилокси-	$(\text{CH}_3)_3\text{COCO}-$
Трифенилметильная (тритильная)	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$
n-Толуолсульфонильная (тозилъная)	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$
Формильная	$\text{HCO}-$
Фталоильная	

защитных групп при химических операциях, обычно осуществляемых при синтезе пептидов. Реже применяемые способы защиты аминогрупп (табл. 14) рассматриваются в последнем разделе (стр. 182).

Таблица 14

Другие группировки, применяемые для защиты аминогрупп

Защитная группа	Формула
Трифторацетильная	$\text{CF}_3\text{CO}-$
Карбо-n-нитробензилокси-	$\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OCO}-$
Карбо-n-хлорбензилокси-	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OCO}-$
Карбо-n-фенилазобензилокси-	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OCO}-$
Карбо-n-(n'-метоксифенил)-азобензилокси-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OCO}-$
Карбоциклопентилокси-	

В сводной таблице (табл. 15) приведены более важные данные об устойчивости главных защитных групп, применяемых в синтезе пептидов, в различных типичных условиях.

Устойчивость основных защитных групп, применяемых

Защитная группа	Водород, палладиевый катализатор, 20°, атмосферное давление	Металлический натрий в жидком аммиаке, -33°	2 н. раствор HBr в безводной уксусной кислоте, 20°, 30 мин
N-(α - или ω -амино)карбобензилокси-	Отщепляется	Отщепляется	Отщепляется
N-(α - или ω -амино)карбон-трет-бутилокси-	Устойчива	Устойчива	»
N-(α - или ω -амино)трифенилметильная	Медленно отщепляется	Отщепляется	α - Отщепляется ω - Частично отщепляется
N-(α - или ω -амино)- <i>n</i> -толуолсульфонильная	Устойчива	»	Устойчива
N-(α - или ω -амино)формильная	»	Достаточно устойчива	»
N-(α - или ω -амино)фталонильная	»	Разлагается щелочью	»
N-(α - или ω -амино)трифтор-ацетильная	»	Разлагается	»
O-Метил-(α - или ω -эфир)	»	Частично разлагается	»
O-Бензил-(α - или ω -эфир)	Отщепляется	То же	Почти полностью отщепляется
O-трет-Бутил-(α - или ω -эфир)	Устойчива	Устойчива	Отщепляется
O-Бензил-алкиловый эфир а	Отщепляется	Отщепляется	а Ацетируется
O-Бензил-фениловый эфир б	Отщепляется	»	б Отщепляется
S-Бензилтиозэфир	Отравляется катализатор	»	Устойчива
N-(Имидазолил) бензильная	Медленно отщепляется	»	Достаточно устойчива
N-(Гуанидино)нитро-	То же	Разлагается	Устойчива
N-(Гуанидино)- <i>n</i> -толуол-сульфонильная	Устойчива	Отщепляется	»

Таблица 15

в синтезе пептидов, в различных типичных реакциях [30, 31, 41]

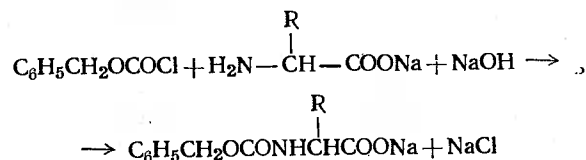
1 н. раствор HCl в безводном метаноле, 20°, 24 час	80%-ная водная уксусная кислота, 100°, 15 мин	Безводная трифторуксусная кислота, 20°, 1 час	1 н. раствор NaOH в 80%-ном водном метаноле, 20°, 1 час	Гидразингидрат в метаноле, 50°, 2 час
Медленно отщепляется	Устойчива	Устойчива	Достаточно устойчива	Устойчива
Отщепляется	Частично отщепляется	Отщепляется	Устойчива	»
»	Отщепляется	»	»	»
Устойчива	Устойчива	Устойчива	»	»
Отщепляется	»	»	Достаточно устойчива	Достаточно устойчива
Устойчива	»	»	Превращается во фталаминное производное	Отщепляется
»	»	»	Отщепляется	То же
Сохраняется	Достаточно устойчива	»	»	Превращается в гидразид
Превращается в метиловый эфир	То же	Устойчива	Отщепляется	То же
То же	Частично отщепляется	Отщепляется	Частично отщепляется	Устойчива
Устойчива	Устойчива	Устойчива	Устойчива	»
»	»	»	Достаточно устойчива	Достаточно устойчива
»	»	»	Устойчива	Устойчива
»	»	»	»	»
»	»	»	»	»

ЗАЩИТНАЯ КАРБОБЕНЗИЛОКСИГРУППА

Карбобензилоксигруппа впервые была введена в пептиды в 1932 г. Бергманом и Зервасом [20], что сразу же позволило сделать большой шаг вперед в синтезе пептидов. Эту группировку и в настоящее время чаще всего применяют для защиты аминокруппы.

Методы введения карбобензилоксигруппы

Карбобензилоксиаминокислоты легко образуются без рацемизации при взаимодействии водных растворов аминокислот с бензилхлоругольным эфиром [20, 51, 64] в слабощелочной среде при температурах 0—20°. Реакционную смесь необходимо энергично перемешивать, так как бензилхлоругольный эфир лишь умеренно растворим в воде.



Карбобензилоксиаминокислоты в сильнощелочной среде могут частично разлагаться, поэтому в этой реакции вместо едкого натра целесообразно использовать соду, бикарбонат натрия или окись магния. По окончании реакции свободные карбобензилоксиаминокислоты обычно осаждают подкислением реакционной смеси. Ввиду того что некоторые карбобензилоксиаминокислоты склонны к образованию кристаллических комплексов со своими натриевыми солями [77, 78], концентрация ионов натрия не должна быть слишком высокой.

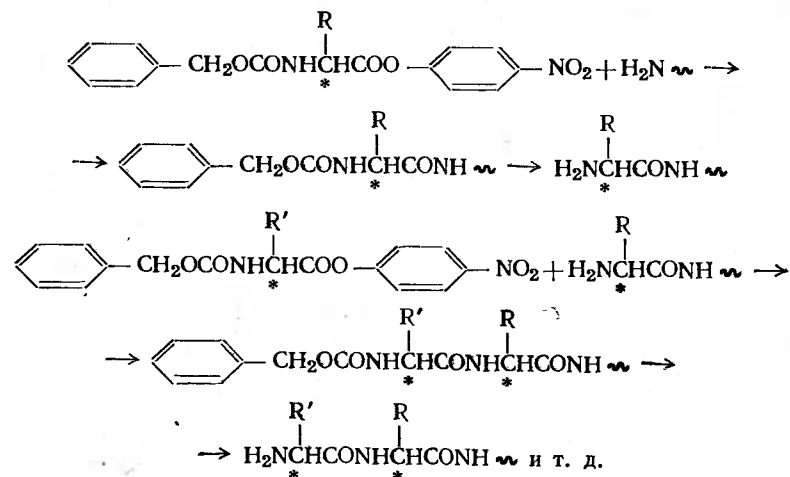
При взаимодействии бензилхлоругольного эфира с медными комплексами лизина и орнитина образуются ϵ -N-карбобензилоксилизин [134] и δ -N-карбобензилоксиорнитин [86].

Образование пептидной связи и рацемизация

Одно из больших преимуществ карбобензилоксиаминокислот состоит в том, что они, как правило, не рацемизируются в обычных условиях образования пептидных связей [135, 178, 223]. Рацемизация наблюдалась лишь в случае некоторых активированных эфиров N-карбобензилокси-S-бензил-L-цистеина [28, 101]. С другой стороны, в карбобензилоксипептидах рацемизация C-концевой аминокислоты происходит гораздо легче, если она участвует в обра-

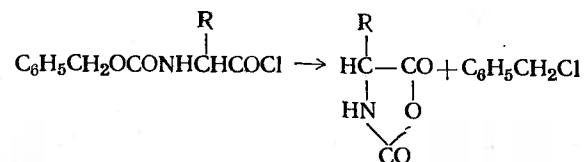
зовании новой пептидной связи. Поэтому пептидные цепи безусловной оптической чистоты лучше всего получать ступенчатой конденсацией карбобензилоксиаминокислот или реакционноспособных производных карбобензилоксиаминокислот [25—27, 32, 153].

Карбобензилоксиаминокислоты могут быть без затруднений превращены в пептиды с помощью широко применяемых методов с промежуточным образованием смешанного ангидрида [29, 186, 217], реакцией с дициклогексилкарбодиимидом [173] или с *n*-нитросульфитом [24, 102]. Эфиры карбобензилоксиаминокислот можно превратить в гидразиды, от которых можно перейти к реакционноспособным азидам. Однако в настоящее время вместо более сложного азидного метода обычно применяют три указанных выше



метода. Азидный метод находит теперь применение в основном только для активирования C-концевых аминокислот в пептидах [32, 37—39, 61, 81], поскольку в этом случае аминокислоты не рацемизируются при конденсации [135, 178, 223].

Хлорангидриды карбобензилоксиаминокислот обычно не применяют в синтезе пептидов, так как они очень легко разлагаются с образованием N-карбоксиангидридов (циклических ангидридов карбаминовой кислоты, или ангидридов Лейхса).

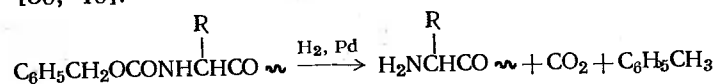


Отщепление защитной группы

Преимуществом карбобензилоксигруппы является то, что она не только препятствует рацемизации защищенных аминокислот, но и легко отщепляется разнообразными методами.

Каталитическое гидрирование

Каталитическое гидрирование при комнатной температуре и атмосферном давлении представляет собой давно известный и наиболее часто применяемый способ отщепления карбобензилоксигруппы [20]. Обычно применяют палладиевые катализаторы, так как они не вызывают нежелательной побочной реакции — временного гидрирования ядра в ароматических аминокислотах, что часто наблюдается при использовании платиновых катализаторов [30, 40].



Метанол является классическим растворителем для этой реакции. Скорость гидрирования повышается обычно при подкислении уксусной кислотой.

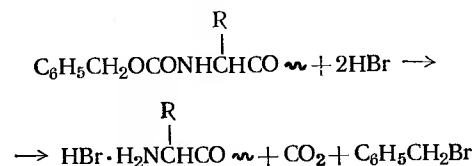
Аминокислоты, содержащие серу, отравляют катализатор, но в некоторых случаях при применении избытка катализатора возможно гидрирование пептидов, содержащих метионин [57, 93]. Такие защитные группы, как формильная, фталоильная, *n*-толуолсульфонильная и карбо-*трет*-бутилоксигруппировка, не отщепляются при каталитическом гидрировании в условиях, обычно применяемых для удаления карбобензилоксигруппы. Бензиловые эфиры, *n*-нитробензиловые эфиры и бензиловые простые эфиры отщепляются почти так же легко, как и карбобензилоксигруппа. Защитная трифенилметильная группа [181], как и бензильная группа, защищающая имидазольное кольцо гистидина [46, 123], отщепляется более медленно.

Бромистый водород в уксусной кислоте и другие реагенты

Сначала предполагалось, что отщепление карбобензилоксигруппы при действии иодистого фосфония в уксусной кислоте является результатом восстановительного эффекта этого реагента [84, 85]. После того как стало ясно, что расщепление на самом деле вызывается иодистым водородом, образующимся при разложении иодистого фосфония, в качестве реагентов для препаративного отщепления карбобензилоксигруппы начали применять растворы иодистого

водорода [152, 193] и бромистого водорода [8, 17, 18, 20, 152] в уксусной кислоте. Вторым из указанных реагентов оказался особенно полезным в случае пептидов с длинной цепью [25, 32, 33, 39] и в настоящее время находит очень широкое применение.

Обычно карбобензилоксипептид растворяют в минимальном количестве свежеприготовленного насыщенного или полунасыщенного раствора бромистого водорода в уксусной кислоте в отсутствие влаги и выдерживают примерно 30 мин при комнатной температуре. Выделение двуокиси углерода при реакции позволяет следить за процессом. Бромгидрат свободного пептида обычно выпадает



в осадок, часто в кристаллической форме, при добавлении диэтилового эфира, который, кроме того, растворяет образовавшийся при реакции бромистый бензил. Иногда для понижения растворимости бромгидрата пептида перед добавлением эфира необходимо удалять в вакууме избыток бромистого водорода или даже уксусной кислоты. В некоторых случаях выделившийся пептид содержит бромистый водород в количестве, превышающем расчетное [12, 39].

В отсутствие влаги α -амидные группы и амидные группы глутамина и аспарагина не отщепляются бромистым водородом в уксусной кислоте [32, 34, 122]; в присутствии небольшого количества воды медленно происходит гидролиз [41].

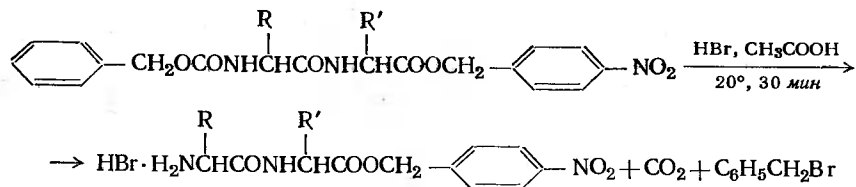
Если расщепление защищенных пептидов продолжается не более 1 час при комнатной температуре, превращения эфиров пептидов в пептиды со свободной карбоксильной группой с одновременным образованием эфира уксусной кислоты не наблюдается [30—32]. При повышении температуры примерно до 50° происходит переэтерификация, которую можно предотвратить, если добавить небольшое количество соответствующего спирта к концу реакции [8].

Бензиловые эфиры расщепляются при действии бромистого водорода в уксусной кислоте при комнатной температуре [31, 33, 224, 225], но несколько медленнее, чем карбобензилоксипроизводные, так что иногда возможно достаточно избирательное отщепление последней группы [17, 179].

n-Нитробензиловые эфиры омыляются бромистым водородом в уксусной кислоте гораздо медленнее, чем бензиловые эфиры, поэтому вполне возможно избирательное отщепление карбобензил-

оксигрупп от *n*-нитробензиловых эфиров карбобензилоксинаминокислот в пептидах [12, 39, 40, 82, 154, 163].

В тех же условиях возможно также избирательное отщепление карбобензилоксигруппы от *n*-нитрофениловых эфиров и *n*-нитрофениловых тиоэфиров карбобензилоксинаминокислот или пептидов [74, 110, 155, 161, 219].



Фталоильная, формильная и *n*-толуолсульфонильная защитные группы устойчивы к действию бромистого водорода в уксусной кислоте при комнатной температуре, тогда как карбо-*трет*-бутилокси- и трифенилметильная группировки отщепляются даже легче, чем карбобензилоксигруппа.

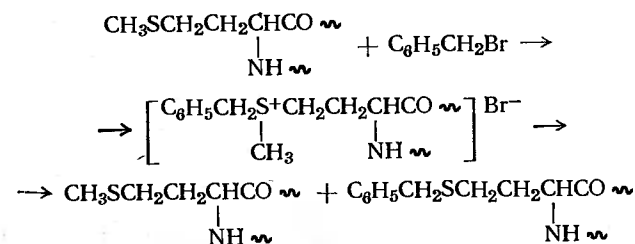
При действии бромистого водорода в уксусной кислоте бензильная группа, связанная с атомом азота иминогруппы в имидазольном кольце гистидина [31], и S-бензильная группа, связанная с тиоловой группой цистеина [17, 32], отщепляются лишь в незначительной степени. Однако при этом спиртовая гидроксильная группа серина подвергается ацетилированию [79, 221], а O-бензильная группировка, введенная в серин, замещается ацетильной группой [136]. Ацетилирования все же можно избежать, если применять бромистый водород в диоксане [136] или трифторуксусной кислоте [39, 40, 80].

Наиболее важная побочная реакция, которая может происходить при отщеплении карбобензилоксигруппы бромистым водородом, состоит в действии образовавшегося бромистого бензила на тиометильную группу пептидов, содержащих метионин. При этом образуется сульфониевая соль, разложение которой приводит к значительным количествам соответствующих бензилгомоцистеиновых производных [1, 33, 56, 68, 79, 104].

Побочная реакция между тиометильной группой метионина и бромистым бенилом может быть почти полностью подавлена добавлением большого избытка метилэтилсульфида к раствору бромистого водорода в уксусной кислоте, так как в этом случае бромистый бензил будет реагировать преимущественно с преобладающим в смеси добавленным тиоэфиром [33, 36, 79, 80].

Карбобензилоксигруппа отщепляется также при действии растворов бромистого водорода в трифторуксусной кислоте [36, 39, 40, 80], нитрометане [1], метаноле [41], этаноле [17], диоксане

[17, 136, 137] или четыреххлористом углеороде [108].



Можно применять также хлористый водород в уксусной кислоте, но при этом карбобензилоксигруппа отщепляется медленнее [1, 17, 30, 72].

Карбобензилоксигруппа отщепляется при действии кипящего раствора хлористого водорода в метаноле, но при действии кипящего раствора серной кислоты в метаноле этого не происходит [87].

Карбобензилоксигруппу можно также удалять кипящим раствором *n*-толуолсульфокислоты в уксусной кислоте, бензоле или толуоле [184], но этот метод пока еще не использовался для синтеза пептидов с длинной цепью.

Кипящая уксусная кислота не отщепляет карбобензилоксигруппу [33, 35, 42, 213], но при действии кипящей трифторуксусной кислоты эта группа отщепляется [208].

Разбавленную или, лучше, концентрированную соляную кислоту примерно при 40° также можно применять для удаления карбобензилоксигруппы без заметного расщепления пептидных связей [130, 137, 215].

Металлический натрий в жидком аммиаке

При восстановительном действии раствора металлического натрия в жидком аммиаке отщепляются не только защитные карбобензилокси- [177] и *n*-толуолсульфонильные [188] группировки, но и бензильные группы, связанные с тиоловыми группами [125, 177] или с азотом иминогруппы имидазольного кольца [148, 188]. Поэтому данный метод применяют преимущественно на последней стадии синтеза для одновременного отщепления нескольких из указанных групп [123, 124]. Защитные формильная и карбо-*трет*-бутилоксигруппы не отщепляются металлическим натрием в жидком аммиаке.

По обычной методике защищенный пептид растворяют в жидком аммиаке и к раствору при кипении медленно добавляют металлический натрий в отсутствие влаги до появления синей окраски, сохраняющейся в течение нескольких минут [189]. Затем избыток натрия

разрушают, добавляя небольшое количество хлористого аммония [189] или уксусной кислоты [129]. Иногда последние два реагента вводят в большем количестве, чтобы нейтрализовать натрий, израсходованный при восстановлении, и таким путем избежать сильной щелочности раствора, полученного растворением остатка в воде после испарения аммиака. Однако полное удаление этих натриевых солей часто сопряжено с трудностью, если, как это обычно бывает, в результате восстановления образуется водорастворимый пептид. Эту трудность можно устранить путем добавления анионообменной смолы к раствору в жидком аммиаке к концу реакции. Смола связывает ионы натрия, что позволяет получить раствор требуемого пептида без примеси солей [142, 183].

В случае пептидов, содержащих метионин, при применении металлического натрия в жидком аммиаке могут возникнуть затруднения, так как S-метильная группа в этих условиях легко отщепляется и образуются соответствующие гомоцистеиновые производные [57, 92, 93, 180]. Поэтому к концу восстановления рекомендуется добавлять иодистый метил, чтобы образовавшийся гомоцистеин перевести в метионин [45, 92].

В самое последнее время было установлено, что N-карбобензилоксигруппу можно удалить также восстановительным действием триэтилсилана [23]. S-Бензильные группы при этом не отщепляются.

Устойчивость защитной группы

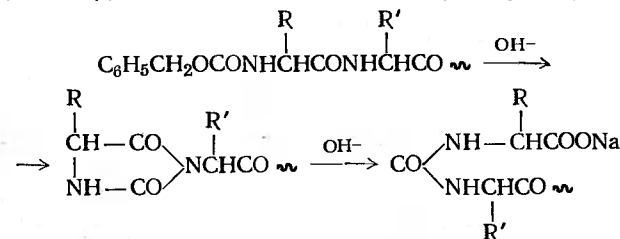
Карбобензилоксигруппы устойчивы при действии гидразина в условиях, обычно применяемых для получения гидразидов и удаления защитной фталоильной группы [31].

N-Карбобензилоксипептиды не изменяются при действии теплой водной уксусной кислоты, обычно применяемой для отщепления защитной трифенилметильной группы, и трифторуксусной кислоты при обыкновенной температуре, удаляющей защитные карбо-*трет*-бутилокси- и трифенилметильную группы и расщепляющей *трет*-бутиловые эфиры.

Раствор хлористого водорода в метаноле при комнатной температуре, применяемый для отщепления защитной формильной группы, оставляет без изменения N-карбобензилоксигруппу; при повышении температуры или использовании вместо хлористого водорода бромистого водорода отщепляется и карбобензилоксигруппа [30].

Омыление сложных эфиров пептидов разбавленным водным раствором едкого натра в смеси с метанолом, диоксаном или ацетоном при комнатной температуре в течение 1 час не затрагивает карбобензилоксигрупп, но при увеличении концентрации щелочи, длительности процесса или повышении температуры образуются

производные гидантоина и мочевины [127, 147, 195, 214].

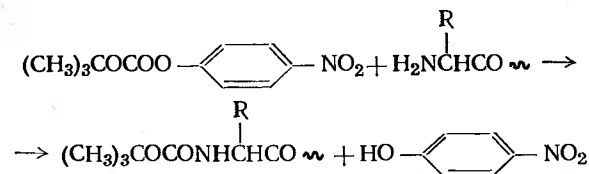


ЗАЩИТНАЯ КАРБО-трет-БУТИЛОКСИГРУППА

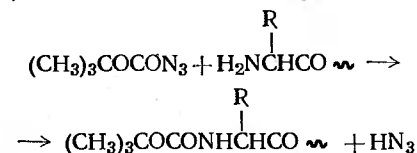
Карбо-*трет*-бутилоксигруппа, введенная для защиты аминогрупп при синтезе пептидов в 1957 г. [9, 48, 128], представляет собой самую последнюю из защитных групп, предложенных для этой цели. Легкость отщепления карбо-*трет*-бутилоксигруппы в очень мягких условиях при действии кислоты и ее устойчивость к гидрированию и щелочи сразу же стимулировали применение карбо-*трет*-бутилоксигруппы в синтезе пептидов с длинной цепью [11, 43, 79, 82, 107, 167].

Методы введения

Вследствие неустойчивости *трет*-бутилхлоругольного эфира [9, 52, 128] применяется *трет*-бутил-*n*-нитрофенилкарбонат [9], который легко реагирует с аминокислотами [9] или, лучше, с эфирами аминокислот [165] с образованием соответствующих карбо-*трет*-бутилоксипроизводных. Как α -, так и ω -аминогруппы пептидов реагируют количественно с этим реагентом [43].



Карбо-*трет*-бутилоксиазид, представляющий собой устойчивый реагент [48—50], вступает в реакцию с аминокислотами и с эфирами аминокислот [11, 165].



Реакция карбо-*трет*-бутилоксиазида с медными комплексами лизина ведет к получению ϵ -N-карбо-*трет*-бутилоксилизина [169].

Путем превращения эфиров аминокислот в соответствующие изоцианаты и их взаимодействия с *трет*-бутиловым спиртом тоже можно получить карбо-*трет*-бутилоксипроизводные аминокислот [79, 128], но этот метод в настоящее время вытеснен двумя предыдущими методами.

Образование пептидной связи и рацемизация

Подобно карбобензилоксигруппе, замещающая карбо-*трет*-бутилоксигруппа резко уменьшает склонность аминокислот к рацемизации [9].

Все классические методы образования пептидных связей можно применять в случае карбо-*трет*-бутилоксиаминокислот; даже азидный метод пригоден, если при превращении гидразида в кислой среде в азид поддерживать температуру -10° [79, 105, 168].

Недавно карбо-*трет*-бутилоксигруппа была успешно использована для временной защиты гидразидной группы [39, 82].

Отщепление карбо-*трет*-бутилоксигруппы

Карбо-*трет*-бутилоксигруппа очень легко отщепляется бромистым водородом в уксусной кислоте [9, 128].

Хлористый водород в уксусной кислоте позволяет избирательно удалять карбо-*трет*-бутилоксигруппу в присутствии карбобензилоксигруппы [9, 128]. Для избирательного отщепления карбо-*трет*-бутилоксигруппы применяли также хлористый водород в эфире [79], этилацетате [164, 168] и нитрометане [128]. Теплая уксусная кислота [128] и трифторуксусная кислота при комнатной температуре [43, 107, 167], также пригодные для этой цели, имеют преимущество, так как являются хорошими растворителями для пептидов с длинной цепью.

Во всех этих случаях продукты отщепления карбо-*трет*-бутилоксигруппы не вступают в побочные реакции с тиометильной группой метионина [79, 107, 128, 164, 167].

Устойчивость карбо-*трет*-бутилоксигруппы

Карбо-*трет*-бутилоксигруппа устойчива к каталитическому гидрированию [9, 39, 82, 107, 169] и действию металлического натрия в жидком аммиаке [9]. Она более устойчива, чем карбобензилоксигруппа, в щелочной среде [11]. Карбо-*трет*-бутилоксигруппа достаточно устойчива к действию водной уксусной кислоты, и поэтому возможно избирательное отщепление трифенилметильной группы от защищенных α -аминокислот [107].

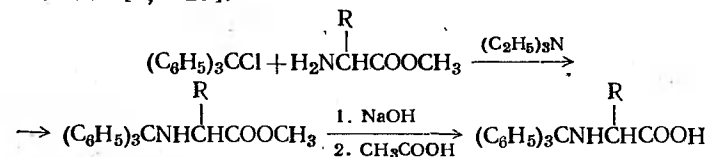
ТРИФЕНИЛМЕТИЛЬНАЯ (ТРИТИЛЬНАЯ) ЗАЩИТНАЯ ГРУППА

Еще в конце прошлого века стало известно, что N-трифенилметильные группы легко отщепляются в кислой среде [59]. В 1925 г. были получены трифенилметильные производные аминокислот и даже дипептида [88]. Однако эффективность трифенилметильных защитных групп в синтезе пептидов была окончательно признана лишь в последнее время [2, 90, 227].

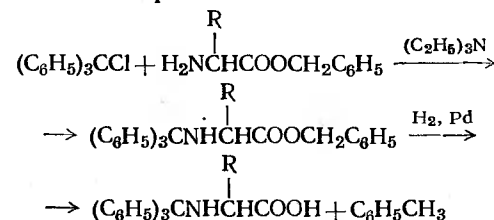
Основное преимущество трифенилметильной группы заключается в легкости ее отщепления в мягких условиях, хотя пространственные затруднения, влияющие на соседнюю карбоксильную группу, иногда препятствуют конденсации трифенилметиламинокислот.

Методы введения трифенилметильной группы

Общий метод синтеза трифенилметиламинокислот состоит в конденсации трифенилметилхлорида (третилхлорида) с эфирами аминокислот в присутствии основания в инертном органическом растворителе (обычно хлороформе) с последующим щелочным омылением сложноэфирной группы в образовавшихся эфирах трифенилметиламинокислот [2, 88, 90, 227]. Вследствие пространственного эффекта трифенилметильной группы для омыления нужно применять горячую щелочь, особенно если боковая цепь R в аминокислоте достаточно велика [2, 227].



Вместо омыления в жестких условиях трифенилметилхлорид можно конденсировать с бензиловыми эфирами аминокислот и образовавшиеся бензиловые эфиры трифенилметиламинокислот подвергать непродолжительному каталитическому гидрированию. Поскольку гидролиз O-бензиловой группы происходит быстрее, чем N-трифенилметильной группы, гидрирование прекращают после поглощения приблизительно 1 моля водорода и выделяют трифенилметиламинокислоты с хорошими выходами [181].



Трифенилметилхлорид может также конденсироваться с эфирами пептидов с образованием эфиров трифенилметилпептидов [33, 35, 88, 156, 159, 160, 167]. Эти эфиры в свою очередь могут быть превращены в трифенилметилпептиды омылением в мягких условиях при комнатной температуре, так как в этом случае трифенилметильная группа не может оказывать пространственного влияния на сложно-эфирную группировку [3—5, 88, 90, 227].

Кроме того, трифенилметиламинокислоты можно получать непосредственным взаимодействием трифенилметилхлорида с аминокислотами в смеси воды и изопропилового спирта в присутствии диэтиламина [5, 181, 227]. Однако общие выходы трифенилметиламинокислот в расчете на исходные аминокислоты и особенно на дорогой трифенилметилхлорид при этом ниже, чем в случае двух описанных выше косвенных методов.

Применение избытка трифенилметилхлорида во всех вариантах позволяет ввести трифенилметильную группу в тиоловую группу цистеина [5, 227], в имидазольное кольцо гистидина [2, 181] и даже в фенольную группу тирозина [181].

Образование пептидных связей и рацемизация

Только N-трифенилметилглицин и N-трифенилметилаланин можно конденсировать по методу смешанного ангидрида [29, 186, 217] с эфирами аминокислот или пептидов [2, 33, 90, 227]. Высшие N-трифенилметиламинокислоты нельзя конденсировать таким путем, поскольку совместное пространственное влияние N-трифенилметильной группы и боковой цепи настолько уменьшает скорость конденсации, что смешанный ангидрид успевает разложиться.

Метод смешанного ангидрида может быть использован без затруднений в случае N-трифенилметилпептидов, так как при этом N-трифенилметильная группа не оказывает пространственного влияния на более удаленную карбоксильную группу [33, 35, 42, 90, 181, 185, 227].

По этой же причине не удастся получить гидразиды из эфиров N-трифенилметиламинокислот, не считая эфиров N-трифенилметилглицина [103, 227]. Однако, как можно было предположить, гидразиды легко получаются из эфиров N-трифенилметилпептидов [43, 103, 227]. Такие гидразиды N-трифенилметилпептидов при строгом соблюдении определенных условий можно превратить в соответствующие азиды, которые нормально реагируют с аминокислотами [43, 103].

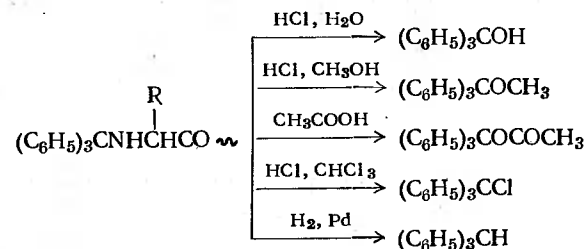
Метод с применением дициклогексилкарбодимида [173] в настоящее время представляет собой единственный общий метод конденсации N-трифенилметиламинокислот с эфирами аминокислот

или пептидов [3—7, 33, 35, 42, 181, 187]. При этом обычно получают хорошие результаты, если применять такие растворители, как хлористый метилен, хлороформ или ацетонитрил, которые ускоряют образование пептидных связей. При конденсации N-трифенилметиламинокислот по этому методу рацемизации не наблюдается.

Отщепление защитной группы

N-Трифенилметильная группа отщепляется при каталитическом гидрировании [227], но медленнее, чем N-карбобензилокси- или O-бензиловая группа эфиров [181].

Высокая чувствительность N-трифенилметильной группы к действию кислот позволяет отщеплять эту группу в самых различных экспериментальных условиях. В зависимости от расщепляющего реагента трифенилметильная группа превращается в трифенилкарбинол, ацетат трифенилкарбинола, трифторацетат трифенилкарбинола, трифенилметилхлорид, трифенилметилбромид или трифенилметиловый эфир или же в смесь этих соединений.



N-Трифенилметилпептиды отщепляют трифенилметильную группу при кипячении их растворов в безводной или водной уксусной кислоте в течение нескольких минут [2, 3, 33, 35, 42, 227]. Трифенилметильная группа, связанная с атомом азота иминогруппы в имидазольном кольце гистидина, также отщепляется в этих условиях [2, 35]. Однако в некоторых случаях необходимо добавлять 1 экв соляной кислоты, чтобы избежать побочных реакций с участием имидазольного кольца [35]. N-Трифенилметильные группы можно избирательно отщеплять с сохранением N-карбо-*трет*-бутилокси-групп или *трет*-бутиловых эфиров путем обработки защищенного пептида 75%-ной водной уксусной кислотой при 30° в течение 30 мин [106, 169].

Водная трифторуксусная кислота отщепляет N-трифенилметильную группу даже при —5°. Таким образом можно избирательно удалять эту группу из *n*-нитрофениловых эфиров N-трифенилметилпептидов [156, 159, 160].

Безводный хлористый водород в метаноле отщепляет N-(α -амино)-трифенилметильную группу [21, 181, 227] легче, чем N-(ω -амино)трифенилметильную [21], N-(имидазол)трифенилметильную [181] и O-(фенол)трифенилметильную [181] группы.

Безводный хлористый водород в хлороформе отщепляет как N-трифенилметильную, так и S-трифенилметильную группы [5].

При применении безводного бромистого водорода в уксусной кислоте возможно избирательное отщепление N-(α -амино)трифенилметильной группы и даже N-карбобензилоксигруппы в присутствии N-(ω -амино)трифенилметильной группы [21].

Смесь 5 н. соляной кислоты и ацетона позволяет избирательно отщеплять N-(α -амино)трифенилметильную группу в присутствии N-(ω -амино)трифенилметильной [6] или S-трифенилметильной группы [5, 187].

Смесь 2 н. соляной кислоты и уксусной кислоты отщепляет N-(α -амино)трифенилметильную группу, не затрагивая *n*-нитробензильную эфирную группировку [106].

Устойчивость трифенилметильной группы

Как уже отмечалось, N-трифенилметильная защитная группа очень чувствительна к кислотам и отличается большой устойчивостью в щелочной среде.

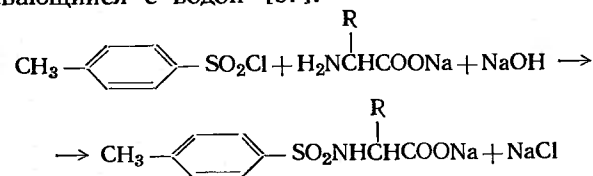
n-ТОЛУОЛСУЛЬФОНИЛЬНАЯ (ТОЗИЛЬНАЯ) ЗАЩИТНАЯ ГРУППА

Хотя *n*-толуолсульфонильную группу уже в двадцатых годах вводили для защиты аминокислот [66] и пептидов [149], большое значение она приобрела лишь в 1937 г., когда было установлено, что эта группа легко отщепляется при восстановительном действии металлического натрия в жидком аммиаке [188]. Этот метод расщепления применяется преимущественно в конце синтеза, и поэтому *n*-толуолсульфонильные группы особенно эффективны для защиты ω -аминогрупп в пептидах, содержащих лизин и орнитин [61, 109, 140, 190].

Метод введения *n*-толуолсульфонильной группы

Взаимодействие *n*-толуолсульфохлорида с аминокислотами в водном растворе щелочи ведет к получению с хорошими выходами *n*-толуолсульфониламинокислот, сохраняющих оптическую активность. Ввиду плохой растворимости *n*-толуолсульфохлорида в воде реакционную смесь необходимо нагревать примерно до 50° или добавлять к ней органический растворитель, смешивающийся или

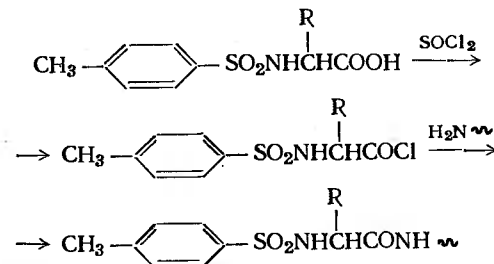
не смешивающийся с водой [67].



В результате реакции *n*-толуолсульфохлорида с медными комплексами лизина и орнитина получены ϵ -N-*n*-толуолсульфонил-лизин и δ -N-*n*-толуолсульфонилорнитин [61, 140].

Образование пептидных связей и рацемизация

n-Толуолсульфониламинокислоты легко превратить в соответствующие хлорангидриды кислот, которые в свою очередь можно ввести в реакцию с аминокислотами, пептидами или их эфирами. Эти реакции не сопровождаются рацемизацией.



Кроме того, *n*-толуолсульфониламинокислоты могут быть превращены через их эфиры и гидразиды в соответствующие азиды, которые с успехом применяются в синтезе пептидов. В сильнощелочной среде хлорангидриды и азиды *n*-толуолсульфониламинокислот иногда неустойчивы [16], поэтому при получении пептидов не рекомендуется применять сильные основания. Метод смешанного ангидрида в приложении к *n*-толуолсульфониламинокислотам оказался безуспешным, так как в этом случае протекают нежелательные реакции [89, 226].

Методы конденсации, основанные на применении дициклогексилкарбодиимида и *n*-нитрофениловых эфиров, также можно применять в случае *n*-толуолсульфонилкислот.

Отщепление *n*-толуолсульфонильной группы

n-Толуолсульфонильную группу обычно можно отщеплять путем растворения защищенного пептида в жидком аммиаке

и медленного добавления к раствору при кипении металлического натрия до появления синей окраски, сохраняющейся в течение нескольких минут [188]. Избыток натрия разрушают, добавляя хлористый аммоний или иодистый аммоний или же уксусную кислоту [129]. Указанные реагенты часто вводят в избытке для нейтрализации натрия, израсходованного при реакции, и для того, чтобы не допустить сильной щелочности среды при обработке продукта реакции. Полное удаление образовавшихся натриевых солей иногда сопряжено с трудностями, так как продуктом восстановления обычно является водорастворимый пептид. Эти трудности можно устранить, если к раствору в жидком аммиаке к концу реакции добавить анионообменную смолу. Смола связывает ионы натрия, и получается раствор пептида без примеси солей [129, 141, 142, 183].

Устойчивость других обычных защитных групп при восстановительном расщеплении металлическим натрием в жидком аммиаке и одновременное отщепление тиометильной группы метионина в этих условиях уже рассматривались в разделе «Карбобензилокси-группа» (см. стр. 166).

n-Толуолсульфонильную группу можно отщеплять также нагреванием с иодистым фосфонием в иодистоводородной кислоте [66, 149] или со смесью бромистого водорода и фенола в уксусной кислоте [138, 144], но эти методы не получили широкого распространения в синтезе пептидов, поскольку при этом происходит также расщепление пептидных связей [30].

Устойчивость *n*-толуолсульфонильной защитной группы

n-Толуолсульфонильные группы сохраняются в большинстве обычных превращений защищенных пептидов. Так, *n*-толуолсульфонильные группы не отщепляются при каталитическом гидрировании [37, 53, 62, 63] и действии бромистого водорода в органических растворителях при комнатной температуре [37, 38, 81, 140, 190]. Эти группы устойчивы также в обычных условиях омыления эфиров пептидов [31, 97].

Благодаря устойчивости в условиях, в которых отщепляются другие обычные защитные группы, *n*-толуолсульфонильные группы обеспечивают защиту аминогрупп вплоть до последней стадии синтеза пептида [37, 38, 81, 190].

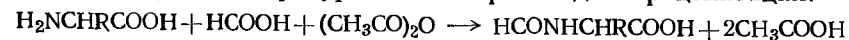
Формильная защитная группа

Еще в начале нашего века было установлено, что формильная группа отщепляется при кислотном гидролизе [65] и при алкоголизе [55] в условиях, достаточно мягких для того, чтобы пептидные связи сохранились без изменения. Хотя в течение последних десяти лет

формильная группа неоднократно предлагалась в качестве защитной в синтезе пептидов [89, 175, 194, 196], до сих пор она находит лишь ограниченное применение [95, 117, 191].

Методы введения формильной группы

Аминокислоты легко формилируются с сохранением оптической активности при взаимодействии их растворов в 98%-ной муравьиной кислоте с уксусным ангидридом примерно при 10° [175, 182]. При более высокой температуре может происходить рацемизация.



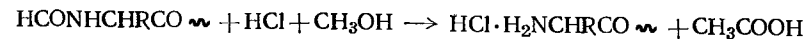
Формилирование медного комплекса лизина ведет к получению *ε*-*N*-формиллизина [94].

Образование пептидных связей и рацемизация

Метод смешанного ангидрида [29, 186, 217] неоднократно применялся для синтеза формилпептидов из формиламинокислот [99, 175, 176, 191, 194, 196], но в некоторых случаях при этом наблюдались побочные реакции [89, 115]. По методу с применением дициклогексилкарбодиимиды [173] получены пептиды с высокими выходами [100, 175, 176, 191] без рацемизации [175, 191].

Отщепление формильной группы

Формильную группу можно легко отщепить кислотным алкоголизом [194]. Для этого формилпептид обычно растворяют примерно в 1 н. растворе хлористого водорода в метаноле и выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Растворимость формилпептида можно увеличить добавлением диметилформамида, диметилсульфоксида или трифторуксусной кислоты [192].



Алкоголиз формилпептидов смесью 1 части концентрированной соляной кислоты и 9 частей метанола при комнатной температуре в течение 2 суток также приводит к хорошим результатам [175]. Чтобы избежать одновременной этерификации свободной карбоксильной группы, следует увеличить содержание воды в расщепляющей смеси [175]. В некоторых случаях формильные группы отщепляются при кислотном гидролизе в мягких условиях [31, 95, 175].

Как недавно установлено, формильные группы отщепляются путем окисления перекисью водорода при 60° [126].

Карбобензилокси-, фталоильная и *n*-толуолсульфонильная группы не затрагиваются при действии хлористого водорода в мета-

ноле в течение 1 суток при комнатной температуре. Однако в этих условиях, помимо формильной, отщепляются также трифенилметильная и карбо-*трет*-бутилокси группы.

Устойчивость формильной группы

Эфиры формилпептидов можно омылять в формилпептиды без отщепления формильной группы в условиях, обычно применяемых для омыления эфиров пептидов [175]. Если же омыление ведется слишком длительное время, то происходит медленное отщепление формильной группы [31]. При действии гидразингидрата в течение 1 час при 50° или 1 суток при комнатной температуре формильная группа пептидов не отщепляется [31, 96, 191].

Как уже отмечалось выше, формильная группа легко отщепляется при кислотном алкоголизе или гидролизе. В связи с этим следует отметить, что формильная группа устойчива к действию бромистого водорода в уксусной кислоте [30]. Формильные группы не отщепляются также при каталитическом гидрировании и при действии металлического натрия в жидком аммиаке [30].

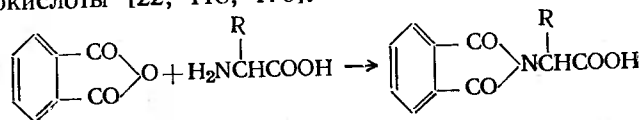
ФТАЛОИЛЬНАЯ ЗАЩИТНАЯ ГРУППА

Хотя отщепление фталоильной группы от фталоиламинопроизводных действием гидразина или фенилгидразина наблюдалось рядом авторов еще в начале нашего века [98, 139, 146], только в 50-х годах появились работы, посвященные применению этой защитной группы в синтезе пептидов [75, 111—114, 150, 151, 170, 171].

Фталоиламинокислоты и фталоилпептиды обычно легко кристаллизуются. При введении фталоильной группы в некоторые оптически активные аминокислоты встретились трудности, а чувствительность этой группы к щелочной среде в известной мере затруднила применение этого метода защиты аминокрупп. Однако недавно были разработаны новые методы получения фталоиламинокислот в мягких условиях. Омыления эфиров пептидов в щелочной среде теперь можно избежать, если применять не только бензиловые эфиры, которые могут быть гидрированы, но и *трет*-бутиловые эфиры, легко отщепляющиеся в кислой среде.

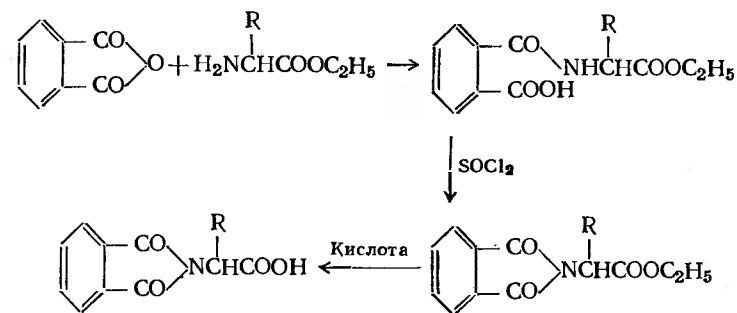
Методы введения фталоильной группы

Фталоиламинокислоты раньше получали сплавлением (предпочтительно при температуре ниже 150°) смеси фталового ангидрида и аминокислоты [22, 118, 170].

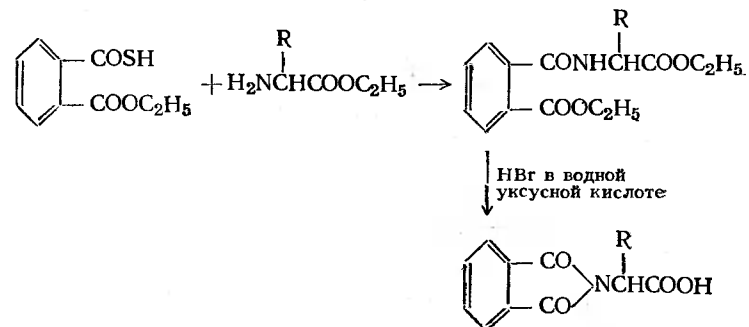


Однако в случае применения этого простого метода, особенно при работе с большими количествами реагентов, нередко происходит частичная рацемизация. Тем не менее во многих случаях реакцию можно проводить при относительно низкой температуре, поэтому опасность рацемизации можно уменьшить, нагревая смесь аминокислоты и фталового ангидрида с обратным холодильником в толуоле, содержащем каталитическое количество триэтиламина [44], уксусной кислоте [197], диоксане [174] или диметилформамиде [44].

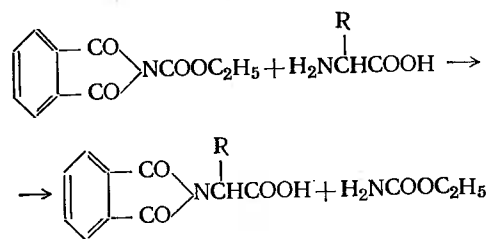
Опасность рацемизации можно устранить путем конденсации фталового ангидрида с эфиром аминокислоты в мягких условиях, дегидратации образовавшегося производного фталаминовой кислоты и гидролиза эфирной группы в кислой среде [13, 112, 114]. Однако этот метод введения фталоильной группы является несколько более сложным.



Другой косвенный метод введения фталоильной группы, который исключает возможность рацемизации, состоит во взаимодействии *о*-карбэтокситобензойной кислоты с эфиром аминокислоты и превращении образовавшегося эфира фталаминовой кислоты во фталоиламинокислоту нагреванием с бромистым водородом в водной уксусной кислоте [14, 15].



В настоящее время наиболее общий метод введения фталоильной группы без опасности рацемизации состоит в применении N-карбэтоксифталимида [132, 133]. При взаимодействии этого устойчивого и легко получаемого реагента со слабощелочными водными растворами аминокислот непосредственно образуются с высокими выходами фталоильные производные без сопутствующей рацемизации.



При проведении этой реакции с медными солями лизина и орнитина происходит избирательное введение фталоильной группы в ω-аминогруппу.

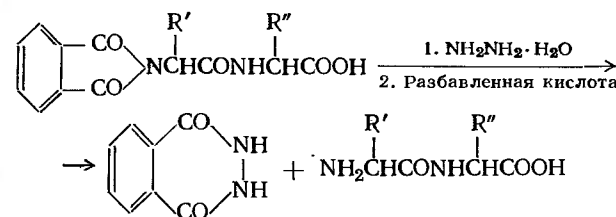
Образование пептидных связей и рацемизация

Оптически активные фталоиламинокислоты совершенно не проявляют склонности к рацемизации в обычных условиях образования пептидных связей. Фталоиламинокислоты могут быть легко превращены в хлорангидриды, из которых можно получать пептиды без рацемизации [170, 171]. Рацемизации не происходит и при образовании пептидных связей по методу смешанного ангидрида [29, 116, 216] или с помощью дициклогексилкарбодиимида [173, 174]. Фталоильные группы не препятствуют применению метода с промежуточным образованием азидов по Курциусу. Действительно, гидразиды фталоиламинокислот или фталоилпептидов можно получить из карбобензилокси- или карбо-*трет*-бутилоксигидразидов [39, 91].

Отщепление фталоильной группы

Фталоильная группа легко отщепляется при действии гидразина [98]. Для этого проводят кипячение со спиртовым раствором гидразингидрата в течение 2 час [75, 171] или выдерживают при комнатной температуре в течение 1—2 суток с водным или спиртовым раствором гидразина [112—116]. Обычно выдерживания или нагревания с разбавленной кислотой достаточно для отделения образующегося свободного пептида от умеренно растворимого фталоилгидразина кислотного характера, который образуется в резуль-

тате реакции расщепления



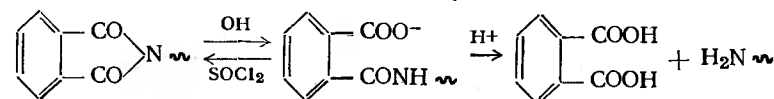
В этих условиях карбобензилокси-, карбо-*трет*-бутилокси-, формильная, *n*-толуолсульфонильная и трифенилметильная группы не затрагиваются. Фталоильную группу можно отщепить от фталоильных соединений, содержащих сложноэфирную группировку, даже без нежелательного превращения последней в гидразид введением в реакцию точно 1 экв гидразингидрата [79, 115, 116, 119, 172]. После отщепления фталоильной группы при нагревании с фенилгидразином в органических растворителях образовавшийся фенилфталоилгидразид остается в растворе, а свободный пептид выпадает в осадок [150—152].

Устойчивость фталоильной группы

Фталоильная группа в большинстве случаев устойчива в условиях, которые применяются для отщепления других классических защитных групп. Фталоильная группа сохраняется при каталитическом гидрировании, окислении перекисью водорода, восстановлении металлическим натрием в жидком аммиаке (при условии, что в дальнейшем не допускается щелочность среды), а также при ацидолизе, алкоголизе и гидролизе в результате действия бромистого и хлористого водорода в уксусной кислоте, спиртах или воде при комнатной температуре в течение нескольких суток или же при 40° в течение нескольких часов [30, 31, 41].

В слабощелочной среде фталоилпептиды легко превращаются во фталаминопептиды [31, 83, 143, 171].

Чувствительность N-фталоильных производных к щелочной среде в значительной степени зависит от пространственных и электронных факторов [31, 152]. Фталаминопептиды довольно устойчивы в щелочной среде [31, 83] и могут быть снова превращены во фталоилпептиды путем дегидратации. С другой стороны, фталаминопептиды легко расщепляются в слабокислых водных растворах на фталевую кислоту и свободные пептиды [31, 41, 83].



В некоторых случаях вместо классического метода отщепления фталоильной группы гидразином можно проводить обработку щелочью и кислотой [41].

Другие эффективные защитные группы

Трифторацетильная группа применяется с 1952 г. в синтезе пептидов [10, 145, 198—207, 209—212]. Эту группу лучше всего вводить с сохранением оптической активности путем взаимодействия триэтилового эфира трифторуксусной кислоты [145] или фенилового эфира трифторуксусной кислоты [19, 211] с аминокислотами. Установлено [145], что первый из этих реагентов реагирует преимущественно с ω -аминогруппой лизина или орнитина.

Трифторацетиламиноокислоты легко рацемизируются, поэтому при их превращении в пептиды необходимо применять растворители, замедляющие рацемизацию.

Основное преимущество N-трифторацетильной защитной группы состоит в том, что она легко отщепляется в очень мягких условиях слабощелочной среды. Это делает возможным избирательное отщепление N-трифторацетильной группы в присутствии большинства других группировок, применяемых для защиты аминокислот.

Известны различные производные классической карбобензилоксигруппы, которые обладают некоторыми особыми преимуществами.

Карбо- n -нитробензилоксиаминокислоты кристаллизуются лучше, чем соответствующие карбобензилоксиаминокислоты [47, 69]. Применяемый для введения защитной группы реагент — n -нитробензиловый эфир хлоругольной кислоты — имеет преимущество, так как представляет собой устойчивое кристаллическое соединение. Хлорангидриды карбо- n -нитробензилоксиаминокислот также более устойчивы, чем соответствующие хлорангидриды карбобензилоксиаминокислот [47, 70, 71]. Карбо- n -нитробензилоксигруппу можно отщеплять теми же методами, что и карбобензилоксигруппу.

Карбо- n -хлорбензилоксиаминокислоты [30] и *карбо- n -хлорбензилоксипептиды* [120, 121] кристаллизуются тоже лучше соответствующих карбобензилоксиаминокислот. Эту группу можно легко отщепить методами, применяемыми для удаления карбобензилоксигруппы [30].

Карбо- n -фенилазобензилокси- и *карбо- n -(n' -метоксифенилазобензилоксигруппы* окрашены, что облегчает разделение слоев при хроматографировании или противоточном распределении защищенных пептидов [158]. Эти группы, применявшиеся для защиты α -аминогрупп [107, 162, 163, 167] и ω -аминогрупп [168], отщеплялись путем каталитического гидрирования [107, 158, 167] и действием бромистого водорода в уксусной кислоте [106, 158, 163, 168].

Карбоциклопентилоксигруппа [128] обладает интересными свойствами. Циклопентилхлоругольный эфир [131] — устойчивое соединение, которое легко реагирует с аминокислотами в слабощелочной среде [128]. Карбоциклопентилоксигруппа отщепляется действием бромистого или хлористого водорода в нитрометане [128] с образованием продуктов расщепления, которые лишены лакримогенных свойств и не вступают в побочные реакции с пептидами, содержащими метионин [128].

ЛИТЕРАТУРА

1. Albertson N. F., McKay F. C., J. Am. Chem. Soc., 75, 5323 (1953).
2. Amiard G., Heymès R., Velluz L., Bull. soc. chim. France, 22, 191 (1955).
3. Amiard G., Heymès R., Velluz L., Bull. soc. chim. France, 22, 1464 (1955).
4. Amiard G., Heymès R., Velluz L., Bull. soc. chim. France, 23, 97 (1956).
5. Amiard G., Heymès R., Velluz L., Bull. soc. chim. France, 23, 698 (1956).
6. Amiard G., Goffinet B., Bull. soc. chim. France, 24, 1133 (1957).
7. Amiard G., Heymès R., Bull. soc. chim. France, 24, 1373 (1957).
8. Anderson G. W., Blodinger J., Welcher A. D., J. Am. Chem. Soc., 74, 5309 (1952).
9. Anderson G. W., McGregor A. C., J. Am. Chem. Soc., 79, 6180 (1957).
10. Anderson G. W., Callahan F. M., J. Am. Chem. Soc., 82, 3359 (1960).
11. Anderson G. W., Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 676 (1960).
12. Arakawa K., Bumpus F. M., J. Am. Chem. Soc., 83, 728 (1961).
13. Baker B. R., Joseph J.-P., Schaub R. E., Williams J. H., J. Org. Chem., 19, 1786 (1954).
14. Balenovic K., Gaspert B., Chem. and Ind., 1957, 115.
15. Balenovic K., Gaspert B., Stimac N., Croat. Chem. Acta, 29, 93 (1957).
16. Beecham A. F., J. Am. Chem. Soc., 79, 3257 (1957).
17. Ben-Ishai D., Berger A., J. Org. Chem., 17, 1564 (1952).
18. Ben-Ishai D., J. Org. Chem., 19, 62 (1954).
19. Benoiton L., Rydon H. N., Willett J. E., Chem. and Ind., 1960, 1060.
20. Bergmann M., Zervas L., Ber. deut. chem. Ges., 65, 1192 (1932).
21. Bezas B., Zervas L., J. Am. Chem. Soc., 83, 719 (1961).
22. Billman J. H., Harting W. F., J. Am. Chem. Soc., 70, 1473 (1948).
23. Birkofer L., Bierwirth E., Ritter A., Chem. Ber., 94, 821 (1961).
24. Bodanszky M., Nature, 175, 685 (1955).
25. Bodanszky M., du Vigneaud V., J. Am. Chem. Soc., 81, 5688 (1959).
26. Bodanszky M., du Vigneaud V., J. Am. Chem. Soc., 81, 6072 (1959).

27. Bodanszky M., Meienhofer J., du Vigneaud V., J. Am. Chem. Soc., 82, 3195 (1960).
28. Bodanszky M., Chimia (Switzerland), 14, 368 (1960).
29. Boissonnas R. A., Helv. Chim. Acta, 34, 874 (1951).
30. Boissonnas R. A., Preitner G., Helv. Chim. Acta, 36, 875 (1953).
31. Boissonnas R. A., Leitner F., Ph. D. Thesis of Leitner F., Geneva, 1955 (неопубликованные данные).
32. Boissonnas R. A., Guttman St., Jaquenoud P.-A., Waller J.-P., Helv. Chim. Acta, 38, 1491 (1955).
33. Boissonnas R. A., Guttman St., Waller J.-P., Jaquenoud P.-A., Experientia, 12, 446 (1956).
34. Boissonnas R. A., Guttman St., Jaquenoud P.-A., Waller J.-P., Helv. Chim. Acta, 39, 1421 (1956).
35. Boissonnas R. A., Guttman St., Huguenin R. L., Jaquenoud P.-A., Sandrin Ed., Helv. Chim. Acta, 41, 1867 (1958).
36. Boissonnas R. A., Guttman St., 4th Congress of Biochemistry, Vienna, Abstr. 1/3, 1958.
37. Boissonnas R. A., Huguenin R. L., Helv. Chim. Acta, 43, 182 (1960).
38. Boissonnas R. A., Guttman St., Helv. Chim. Acta, 43, 190 (1960).
39. Boissonnas R. A., Guttman St., Jaquenoud P.-A., Helv. Chim. Acta, 43, 1349 (1960).
40. Boissonnas R. A., Guttman St., Jaquenoud P.-A., Helv. Chim. Acta, 43, 1481 (1960).
41. Boissonnas R. A., неопубликованные данные.
42. Boissonnas R. A., Guttman St., Jaquenoud P.-A., Sandrin Ed., Waller J.-P., Helv. Chim. Acta, 44, 123 (1961).
43. Boissonnas R. A., Sandrin Ed., Experientia, 18, 59 (1962).
44. Bose A. K., Greer F., Price C. C., J. Org. Chem., 23, 1335 (1958).
45. Brenner M., Pfister R. W., Helv. Chim. Acta, 34, 2085 (1951).
46. Bricas E., Nicot-Gutton C., Bull. soc. chim. France, 27, 466 (1960).
47. Carpenter F. H., Gish D. T., J. Am. Chem. Soc., 74, 3818 (1952).
48. Carpino L. A., J. Am. Chem. Soc., 79, 4427 (1957).
49. Carpino L. A., Giza C. A., Carpino B. A., J. Am. Chem. Soc., 81, 955 (1959).
50. Carpino L. A., J. Am. Chem. Soc., 82, 2725 (1960).
51. Синтезы органических препаратов, сб. 3, ИЛ, Москва, 1952, стр. 100.
52. Choppin A. R., Rogers J. W., J. Am. Chem. Soc., 70, 2967 (1948).
53. Cipea J. D., J. Org. Chem., 26, 206 (1961).
54. Cook A. H., Harris G., Progr. Org. Chem., 4, 140 (1958).
55. Curtius T., Ber. deut. chem. Ges., 16, 753 (1883).
56. Dekker C. A., Fruton J. S., J. Biol. Chem., 173, 471 (1948).
57. Dekker C. A., Taylor S. P., Fruton J. S., J. Biol. Chem., 180, 155 (1949).
58. Edman P., Ann. Rev. Biochem., 28, 74 (1959).
59. Elbs K., Ber. deut. chem. Ges., 17, 703 (1884).
60. Elmore D. T., Ann. Rept. on Progr. Chem., 56, 304 (1959).
61. Erlanger B. F., Sachs H., Brand E., J. Am. Chem. Soc., 76, 1806 (1954).

62. Erlanger B. F., Curran W. V., Kokowsky N., J. Am. Chem. Soc., 81, 3051 (1959).
63. Erlanger B. F., Curran W. V., Kokowsky N., J. Am. Chem. Soc., 81, 3055 (1959).
64. Farthing A. C., J. Chem. Soc., 1950, 3213.
65. Fischer E., Warburg O., Ber. deut. chem. Ges., 38, 3997 (1905).
66. Fischer E., Ber. deut. chem. Ges., 48, 93 (1915).
67. Fischer E., Lipschitz E., Ber. deut. chem. Ges., 48, 360 (1915).
68. Gawron O., Draus F., J. Org. Chem., 23, 1040 (1958).
69. Gish D. T., Carpenter F. H., J. Am. Chem. Soc., 75, 950 (1953).
70. Gish D. T., Carpenter F. H., J. Am. Chem. Soc., 75, 5872 (1953).
71. Gish D. T., du Vigneaud V., J. Am. Chem. Soc., 79, 3579 (1957).
72. Goldschmidt S., Jutz C., Chem. Ber., 86, 1116 (1953).
73. Goodman M., Kenner G. W., Adv. Protein Chem., 12, 465 (1957).
74. Goodman M., Stueben K. C., J. Am. Chem. Soc., 81, 3980 (1959).
75. Grassmann W., Schulte-Uebbing E., Chem. Ber., 83, 244 (1950).
76. Grassmann W., Wunsch E., Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 13, 444 (1956).
77. Grassmann W., Wunsch E., Chem. Ber., 91, 462 (1958).
78. Grommers E. P., Arens J. F., Rec. trav. chim., 78, 558 (1959).
79. Guttman St., Boissonnas R. A., Helv. Chim. Acta, 41, 1852 (1958).
80. Guttman St., Boissonnas R. A., Helv. Chim. Acta, 42, 1257 (1959).
81. Guttman St., Boissonnas R. A., Helv. Chim. Acta, 43, 200 (1960).
82. Guttman St., Helv. Chim. Acta, 44, 721 (1961).
83. Hanson H., Illhardt R., Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's, 298, 210 (1954).
84. Harrington C. R., Mead T. H., Biochem. J., 29, 1602 (1935).
85. Harrington C. R., Mead T. H., Biochem. J., 30, 1598 (1936).
86. Harris J. I., Work T. S., Biochem. J., 46, 582 (1950).
87. Hegedüs B., Helv. Chim. Acta, 31, 737 (1948).
88. Helferich B., Moog L., Jünger A., Ber. deut. chem. Ges., 58, 872 (1925).
89. Hillmann A., Hillmann G., Z. Naturforsch., 6B, 340 (1951).
90. Hillmann-Elies A., Hillmann G., Jatzkewitz H., Z. Naturforsch., 8B, 445 (1953).
91. Hofmann K., Lindenmann A., Magee M. Z., Kahn N. H., J. Am. Chem. Soc., 74, 470 (1952).
92. Hofmann K., Jöhl A., J. Am. Chem. Soc., 77, 2914 (1955).
93. Hofmann K., Jöhl A., Furlenmeier A. E., Kappeier H., J. Am. Chem. Soc., 79, 1636 (1957).
94. Hofmann K., Stutz E., Spühler G., Yajima H., Schwartz E. T., J. Am. Chem. Soc., 82, 3727 (1960).
95. Hofmann K., Yajima H., Yanaihara N., Liu T.-Y., Lande S., J. Am. Chem. Soc., 83, 487 (1961).
96. Hofmann K., Liu T.-Y., Yajima H., Yanaihara N., Lande S., J. Am. Chem. Soc., 83, 2294 (1961).
97. Honzel J., Rudinger J., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 20, 1190 (1955).
98. Ing H. R., Manske R. H. F., J. Chem. Soc., 1926, 2348.

99. Inouye K., Otsuka H., Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 1 (1961).
100. Inouye K., Otsuka H., Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 4 (1961).
101. Iselin B., Feuer M., Schwyzer R., Helv. Chim. Acta, **38**, 1508 (1955).
102. Iselin B., Rittel W., Sieber P., Schwyzer R., Helv. Chim. Acta, **40**, 373 (1957).
103. Iselin B., Arch. Biochem. Biophys., **78**, 532 (1958).
104. Iselin B., Helv. Chim. Acta, **44**, 61 (1961).
105. Iselin B., Schwyzer R., Helv. Chim. Acta, **44**, 169 (1961).
106. Kappeler H., Helv. Chim. Acta, **44**, 476 (1961).
107. Kappeler H., Schwyzer R., Helv. Chim. Acta, **44**, 1136 (1961).
108. Katchalsky A., Paecht M., J. Am. Chem. Soc., **76**, 6042 (1954).
109. Katsoyannis P. G., Gish D. T., du Vigneaud V., J. Am. Chem. Soc., **79**, 4516 (1957).
110. Kenner G. W., Turner J. M., Chem. and Ind., 1955, 602.
111. Kidd D. A. A., King F. E., Nature, **162**, 776 (1948).
112. King F. E., Kidd D. A. A., J. Chem. Soc., 1949, 3315.
113. King F. E., Jackson B. S., Kidd D. A. A., J. Chem. Soc., 1951, 243.
114. King F. E., Kidd D. A. A., J. Chem. Soc., 1951, 2976.
115. King F. E., Clark-Lewis J. W., Kidd D. A. A., Smith G. R., J. Chem. Soc., 1954, 1039.
116. King F. E., Clark-Lewis J. W., Smith G. R., J. Chem. Soc., 1954, 1044.
117. King F. E., Clark-Lewis J. W., Wade R., J. Chem. Soc., 1957, 880.
118. King F. E., Clark-Lewis J. W., Wade R., J. Chem. Soc., 1957, 886.
119. King F. E., Clark-Lewis J. W., Swindin W. A., J. Chem. Soc., 1959, 2259.
120. Kisfaludy L., Dvalszy S., Acta Chem. Acad. Sci. Hung., **24**, 301 (1960).
121. Kisfaludy L., Acta Chem. Acad. Sci. Hung., **24**, 309 (1960).
122. Levin Y., Berger A., Katchalski E., Biochem. J., **63**, 308 (1956).
123. Li C. H., Schnabel E., Chung D., J. Am. Chem. Soc., **82**, 2062 (1960).
124. Li C. H., Meienhofer J., Schnabel E., Chung D., Lo T.-B., Ramachandran J., J. Am. Chem. Soc., **82**, 5762 (1960).
125. Loring H. S., du Vigneaud V., J. Biol. Chem., **111**, 385 (1935).
126. Losse G., Zönnchen W., Ann. Chem. Liebigs, **636**, 140 (1960).
127. MacLaren J. A., Australian J. Chem., **11**, 360 (1958).
128. McKay F. C., Albertson N. F., J. Am. Chem. Soc., **79**, 4686 (1957).
129. Meienhofer J., du Vigneaud V., J. Am. Chem. Soc., **82**, 2279 (1960).
130. Merrifield R. B., Wooley D. W., J. Am. Chem. Soc., **78**, 4646 (1956).
131. Nakanishi S., Myers T., Jensen E., J. Am. Chem. Soc., **77**, 3099 (1955).
132. Nefkens G. H. L., Nature, **185**, 309 (1960).

133. Nefkens G. H. L., Tesser G. I., Nivard R. J. F., Rec. trav. chim., **79**, 688 (1960).
134. Neuberger A., Sanger F., Biochem. J., **37**, 515 (1943).
135. North M. B., Young G. T., Chem. and Ind., 1955, 1597.
136. Okawa K., Bull. Chem. Soc. Japan, **30**, 976 (1957).
137. Okawa K., Bull. Chem. Soc. Japan, **31**, 88 (1958).
138. Poduska K., Rudinger J., Sorm F., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **20**, 1174 (1955).
139. Radenhausen R., J. prakt. Chem., **52**, 446 (1895).
140. Roeske R., Stewart F. H. C., Stedman R. J., du Vigneaud V., J. Am. Chem. Soc., **78**, 5883 (1956).
141. Rudinger J., Pravda Z., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **23**, 1947 (1958).
142. Rudinger J., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **19**, 375 (1954).
143. Rudinger J., Krupicka J., Zaoral M., Cernick V., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **25**, 3338 (1960).
144. Rudinger J., Poduska K., Zaoral M., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., **25**, 2022 (1960).
145. Schallenberger E. E., Calvin M., J. Am. Chem. Soc., **77**, 2779 (1955).
146. Scheiber J., Ber. deut. chem. Ges., **46**, 1103 (1913).
147. Schlögl K., Fabitschowitz H., Monatsh. Chem., **84**, 937 (1953).
148. Schnabel E., Li C. H., J. Am. Chem. Soc., **82**, 4576 (1960).
149. Schönheimer R., Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's, **154**, 203 (1926).
150. Schumann I., Boissonnas R. A., Nature, **169**, 154 (1952).
151. Schumann I., Boissonnas R. A., Helv. Chim. Acta, **35**, 2235 (1952).
152. Schumann I., Boissonnas R. A., Helv. Chim. Acta, **35**, 2237 (1952).
153. Schwarz H., Bumpus F. M., J. Am. Chem. Soc., **81**, 890 (1959).
154. Schwarz H., Arakawa K., J. Am. Chem. Soc., **81**, 5691 (1959).
155. Schwyzer R., Iselin B., Rittel W., Sieber P., Helv. Chim. Acta, **39**, 872 (1956).
156. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, **40**, 624 (1957).
157. Schwyzer R., Chimia (Switzerland), **12**, 53 (1958).
158. Schwyzer R., Sieber P., Zatsko K., Helv. Chim. Acta, **41**, 491 (1958).
159. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, **41**, 1582 (1958).
160. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, **41**, 2186 (1958).
161. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, **41**, 2190 (1958).
162. Schwyzer R., Li C. H., Nature, **182**, 1669 (1958).
163. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, **42**, 972 (1959).
164. Schwyzer R., Kappeler H., Iselin B., Rittel W., Zuber H., Helv. Chim. Acta, **42**, 1702 (1959).
165. Schwyzer R., Sieber P., Kappeler H., Helv. Chim. Acta, **42**, 2622 (1959).
166. Schwyzer R., Ann. Rev. Biochem., **29**, 183 (1960).
167. Schwyzer R., Rittel W., Kappeler H., Iselin B., Angew. Chem., **72**, 915 (1960).
168. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, **43**, 1910 (1960).
169. Schwyzer R., Rittel W., Helv. Chim. Acta, **44**, 159 (1961).
170. Sheehan J. C., Frank V. S., J. Am. Chem. Soc., **71**, 1856 (1949).

171. Sheehan J. C., Chapman D. W., Roth R. W., J. Am. Chem. Soc., 74, 3822 (1952).
172. Sheehan J. C., Richardson W. L., J. Am. Chem. Soc., 76, 6329 (1954).
173. Sheehan J. C., Hess G. P., J. Am. Chem. Soc., 77, 1067 (1955).
174. Sheehan J. C., Goodman M., Hess G. P., J. Am. Chem. Soc., 78, 1367 (1956).
175. Sheehan J. C., Yang D.-D. H., J. Am. Chem. Soc., 80, 1154 (1958).
176. Sheehan J. C., Yang D.-D. H., J. Am. Chem. Soc., 80, 1158 (1958).
177. Sifferd R. H., du Vigneaud V., J. Biol. Chem., 108, 753 (1935).
178. Smart N. H., Young G. T., Williams M. W., J. Chem. Soc., 1960, 3902.
179. Sondheimer E., Semararo R. J., J. Org. Chem., 26, 1847 (1961).
180. Stekol J. A., J. Biol. Chem., 140, 827 (1941).
181. Stelakatos G. C., Theodoropoulos D. M., Zervas L., J. Am. Chem. Soc., 81, 2884 (1959).
182. Stoll A., Petrzilka Th., Helv. Chim. Acta, 35, 589 (1952).
183. Swan J. M., du Vigneaud V., J. Am. Chem. Soc., 76, 3110 (1954).
184. Taschner E., Liberèk B., 4th Intern. Congr. Biochem., Abstr. 1/6, 1958.
185. Theodoropoulos D. M., J. Org. Chem., 21, 1550 (1956).
186. Vaughan J. R., J. Am. Chem. Soc., 73, 3547 (1951).
187. Velluz L., Amiard G., Bartos J., Goffinet B., Heymès R., Bull. soc. chim. France, 23, 1464 (1956).
188. Vigneaud V. du, Behrens O. K., J. Biol. Chem., 117, 27 (1937).
189. Vigneaud V. du, Ressler Ch., Swan J. M., Roberts C. W., Katsoyannis P. G., J. Am. Chem. Soc., 76, 3115 (1954).
190. Vigneaud V. du, Bartlett M. F., Jöhl A., J. Am. Chem. Soc., 79, 5572 (1957).
191. Vogler K., Lanz P., Helv. Chim. Acta, 43, 270 (1960).
192. Vogler K., Studer R. O., Lergier W., Lanz P., Helv. Chim. Acta, 43, 1751 (1960).
193. Waldschmidt-Leitz E., Kühn K., Chem. Ber., 84, 381 (1951).
194. Waley S. G., Chem. and Ind., 1953, 107.
195. Waley S. G., Watson J., J. Chem. Soc., 1953, 475.
196. Waley S. G., Watson J., Biochem. J., 57, 529 (1954).
197. Wanag G., Veinberg A., Ber. deut. chem. Ges., 75, 1558 (1942).
198. Weygand F., Csendes E., Angew. Chem., 64, 136 (1952).
199. Weygand F., Chem.-Ztg., 78, 480 (1954).
200. Weygand F., Leising E., Chem. Ber., 87, 248 (1954).
201. Weygand F., Reiher M., Chem. Ber., 88, 26 (1955).
202. Weygand F., Geiger R., Chem. Ber., 89, 647 (1956).
203. Weygand F., Glöckler U., Chem. Ber., 89, 653 (1956).
204. Weygand F., Geiger R., Glöckler U., Chem. Ber., 89, 1543 (1956).
205. Weygand F., Geiger R., Chem. Ber., 90, 634 (1957).
206. Weygand F., Swodenk W., Chem. Ber., 90, 639 (1957).
207. Weygand F., Klinke P., Eigen I., Chem. Ber., 90, 1896 (1957).

208. Weygand F., Steglich W., Z. Naturforsch., 14b, 472 (1959).
209. Weygand F., Steglich W., Chem. Ber., 92, 313 (1959).
210. Weygand F., Rino H., Chem. Ber., 92, 517 (1959).
211. Weygand F., Röpisch A., Chem. Ber., 92, 2095 (1959).
212. Weygand F., Adermann G., Chem. Ber., 93, 2334 (1960).
213. Weygand F., Steglich W., Chem. Ber., 93, 2983 (1960).
214. Wessely F., Schlögl K., Korger G., Monatsh. Chem., 83, 1156 (1952).
215. White J., J. Biol. Chem., 106, 141 (1924).
216. Wieland Th., Sehring R., Ann. Chem. Liebigs, 569, 122 (1950).
217. Wieland Th., Bernhard H., Ann. Chem. Liebigs, 572, 190 (1951).
218. Wieland Th., Heinke B., Angew. Chem., 69, 362 (1957).
219. Wieland Th., Heinke B., Ann. Chem. Liebigs, 615, 184 (1958).
220. Wieland Th., Angew. Chem., 71, 417 (1959).
221. Wunsch E., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 24, 60 (1959).
222. Young G. T., Ann. Rept. on Progr. Chem., 54, 276 (1958).
223. Young G. T., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 24, 39 (1959).
224. Zahn H., Schnabel E., Ann. Chem. Liebigs, 604, 62 (1957).
225. Zahn H., Schnabel E., Ann. Chem. Liebigs, 605, 212 (1957).
226. Zaoral M., Rudinger J., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 26, 2316 (1961).
227. Zervas L., Theodoropoulos D. M., J. Am. Chem. Soc., 78, 1359 (1956).

ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ

ДЖ. Ф. МАК-ОМИ

ВВЕДЕНИЕ

Нередко возникает необходимость в защите некоторых групп в молекуле перед введением в реакцию другой части молекулы. Для этого группу, подлежащую защите, можно непосредственно превратить в производное, устойчивое в экспериментальных условиях реакции, и впоследствии отщепить защитную группу с освобождением исходной группы. Например, фенолы для защиты фенольной группы от действия окислителей обычно превращают в их метиловые эфиры. На более поздней стадии фенольные группы могут быть освобождены деметилированием. Иногда можно применять косвенные методы, так как не всегда необходимо активную группу превратить в какое-либо производное. Например, в случае многоатомных фенолов одну из гидроксильных групп можно защитить за счет образования внутрикомплексного соединения с близко расположенной карбонильной группой. Кроме того, могут быть использованы пространственные затруднения; так, *трет*-бутильная группа в ароматических соединениях обычно препятствует электрофильному замещению в *орто*-положениях.

Несмотря на все возрастающее применение защитных групп в процессах синтеза и превращений больших и сложных молекул, например глицеридов, нуклеотидов, пептидов и стероидов, до сих пор нет общего обзора, посвященного защитным группам. Однако в некоторых последних работах с описанием синтеза пептидов (стр. 158) [1—3], методов фосфорилирования (стр. 90) и избирательных реакций стероидов [4] рассматриваются методы защиты некоторых функциональных групп.

В этой главе рассматриваются все известные защитные группировки, за исключением тех, которые применяются только для защиты аминогрупп в синтезе пептидов, так как этот вопрос обсуждается в статье Буассона (стр. 158). При этом менее известным защитным группам уделяется больше внимания, чем хорошо изученным и ши-

роко применяемым группам, так как многие из старых методов введения защитных групп остались незамеченными или не получили должного признания, а новые методы, предложенные для определенного класса соединений (в особенности стероидов), могут найти гораздо более широкое применение. Ввиду несистематического изучения литературы, касающейся защитных группировок, некоторые из них неизбежно были пропущены. Автор был бы очень благодарен за указания на такие группы, а также на случаи применения рассматриваемых в данном обзоре менее употребительных защитных групп.

Поиски новых, улучшенных защитных групп продолжают постоянно, и в связи с этим здесь можно указать на два фактора. Во-первых, методы, применяемые для защиты amino-, гидроксильных и меркаптогрупп, часто совпадают, и защитные группировки, пригодные для одной из них, могут быть использованы для двух других групп. При этом нужно учитывать изменения в основности соединений при переходе от алифатических аминов через ароматические амины, спирты, меркаптаны и фенолы к карбоновым, фосфиновым и сульфокислотам. Во-вторых, следует отметить взаимный характер многих защитных групп: например, амины можно защитить конденсацией с альдегидами и кетонами, и наоборот. Имея в виду эти два фактора, можно, во всяком случае предположительно, расширить случаи применения многих защитных групп.

Интересно отметить, что некоторые насекомые прибегают к защитным группам. Как недавно установили Брюнет и Кент [5, 6], у тараканов *Blatta* и *Periplaneta* имеются две соседние железы, одна из которых выделяет структурный белок вместе с полифенолоксидазой и 4-О-β-глюкозидом протокатеховой кислоты, тогда как вторая железа выделяет β-глюкозидазу. При смешении секретов двух желез в природе или в эксперименте наступает взаимодействие между ними и β-глюкозидаза выделяет протокатеховую кислоту из ее β-глюкозида. Затем свободная кислота в присутствии оксидазы окисляется и образующийся хинон связывается с молекулами белка с образованием таннированного склеротина.

ЗАЩИТА СВЯЗЕЙ С — Н

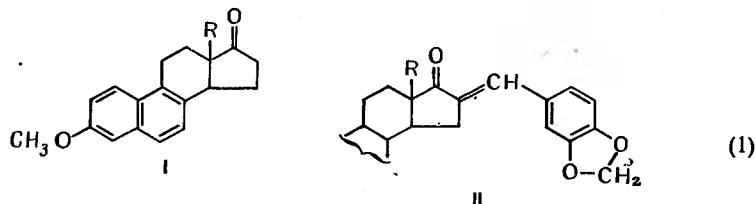
Активные метиленовые группы

В синтезе стероидов получение промежуточных соединений типа I ($R=H$) без ангулярной метильной группы не встречает затруднений. Дальнейшая проблема заключается в метилировании ангулярной метиновой группы, а не более реакционноспособной метиленовой группы на другой стороне от карбонильной группы. Эта и аналогичная проблема алкилирования декалонов-2 в положение

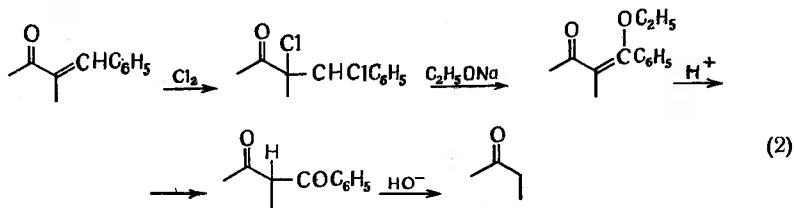
I может быть решена несколькими методами, которые удобно подразделить на три варианта. Четвертый вариант состоит в косвенной защите активной метиленовой группы.

Защитные группы, отщепляющиеся при гидролизе

В первой опубликованной работе [7], посвященной рассматриваемым вопросам, путем взаимодействия метилового эфира *х*-норэквиленина (I; R = H) с пипероналем было синтезировано соединение II (R = H), которое было метилировано иодистым метилом в присутствии *трет*-бутилата калия в ангулярном положении с образованием *цис*-изомера метилового эфира пиперонилиденэк-

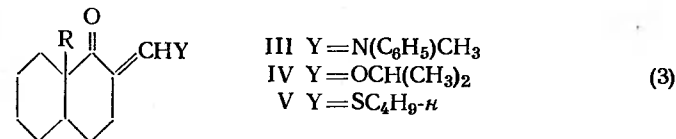


виленина (II; R = CH₃). Однако в то время еще не были разработаны методы отщепления пиперонилиденовой группировки. Спустя два года Джонсон [8] показал, что активную метиленовую группу в декалоне-1 можно защитить превращением в 2-бензилидендекалон-1 и после метилирования в ангулярное положение отщепить ее в результате ряда превращений (схема 2).



Хотя отщепление защитной группы является многостадийным, нет необходимости выделять промежуточные продукты, что позволяет осуществить весь процесс в течение одного дня. Метод не вполне удовлетворителен, особенно из-за необходимости в стадии хлорирования. Например, продукт реакции, полученный при применении этого метода к пиперонилиденовому производному метилового эфира *цис*-эквиленина (II; R = CH₃), содержит хлор (по-видимому, в *орто*-положении к метоксигруппе) [9]. Это затруднение можно

преодолеть введением другой защитной группы. Бёрч и сотр. [10] показали, что при взаимодействии *транс*-2-формилдекалона-1 с метиланилином образуется 2-N-метиланилинометилдекалон-1 (III; R = H), который при последующей обработке амидом натрия и иодистым метилом превращается в соединение III (R = CH₃). Гидролиз последнего разбавленной соляной кислотой и затем едким натром приводит к получению смеси *цис*- и *транс*-9-метилдекалонов-1 с общим выходом 55%. Этот метод был успешно применен для синтеза [9] *цис*-эквиленина из метилового эфира *х*-норэквиленина (I; R = H). Эта же защитная группа была использована [11] в синтезе 1-кето-*цис*-9-декалилуксусной кислоты через III (R = CH₂COOH).



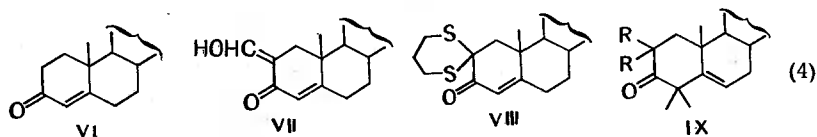
Несомненно, следует отдать предпочтение этому методу, который был использован Вудвордом и сотр. [12] в их синтезах стероидов. Эти авторы сделали важное открытие, состоящее в том, что защитная группа может быть полностью отщеплена при применении только щелочи. Рассматриваемый метод использовался также во многих других синтезах стероидов [13—15]. Джонсон и Посвиц [16] вводили аналогичную защитную легко отщепляющуюся изопропоксиметиленовую группу, которая нашла гораздо меньшее применение (ср. [11]). Например, 2-формильное производное декалона-1, полученное формилированием декалона, кипячением с иодистым изопропилом и поташом в ацетоне было превращено в 2-изопропоксиметилдекалон-1 (IV; R = H), который был метилирован путем обработки амидом калия и затем иодистым метилом. В результате кислотного гидролиза был получен 2-формил-9-метилдекалон-1, из которого после отщепления формильной группы в щелочной среде образовалась смесь *цис*- и *транс*-9-метилдекалонов-1. Этот же метод был использован для получения трех других кетонов, в том числе метилового эфира *х*-норэквиленина (I; R = H). Как недавно сообщалось [17—19], лучшей блокирующей группировкой является *n*-бутилтиометиленовая группа. Так, последовательная обработка 2-формилдекалона-1 в пиридине при 0° *n*-толуолсульфохлоридом и *n*-бутилмеркаптаном приводит к получению соединения V (R = H) с выходом 64%. После метилирования 9-метилдекалона V (R = CH₃) и удаления *n*-метилтиометиленовой группы кипячением с раствором едкого кали в смеси воды и диэтиленгликоля получены *цис*- и *транс*-9-метилдекалоны-1 с выходом 78%. Аналогичным путем получены 2,2-диметилциклогексанон из 2-метилциклогексанона (общий выход 73%) и *транс*-9-метил-Δ⁶-окталон-1 (стереоизбира-

тельное ангулярное метилирование) из Δ^6 -окталона-1 (общий выход 65%). Недостаток обсуждаемого метода с промежуточным образованием эфиров енамина или енола заключается в том, что защитная группа оказывает резко выраженное дезактивирующее влияние на кетон, поэтому выходы продуктов алкилирования часто низкие. Это замечание относится и к описанному в следующем разделе дитиокетальному методу. Напротив, ввиду низкого эффекта сопряжения атома серы в случае α -алкилтиометиленовых производных типа V не наблюдается дезактивирования кетогруппы, и продукты алкилирования образуются с более высокими выходами.

Стереохимическая сторона метилирования в ангулярное положение подробно изучена [610].

Защитные группы, отщепляющиеся при гидрогенолизе

В 1957 г. Вудворд и сотр. [20] разработали новый вид защитной группы в связи с метилированием стероидов в положение 4. Холест-4-ен-3-он (частичное строение VI) был превращен в оксиметильное производное VII, из которого при действии ди-*n*-толуолсульфоната пропандитиола-1,3 в присутствии ацетата калия был получен

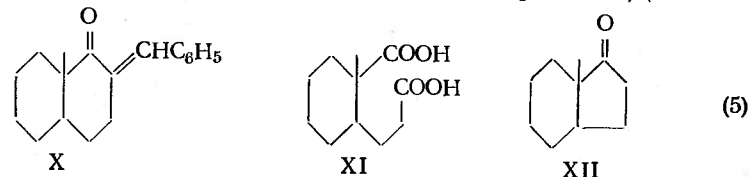


дитиокеталь VIII. В результате метилирования дитиокеталя иодистым метилом и *трет*-бутилатом калия получено соединение IX ($RR = C_3H_6S_2$). Затем защитная группа отщеплялась при действии никеля Ренея в кипящем спирте с образованием 4,4-диметилхолест-5-ен-3-она (IX; $R = H$). Описано много случаев применения этой защитной группы [21—23].

Защитные группы, отщепляющиеся при окислении с одновременным раскрытием цикла

Применение бензилиденовой защитной группы и ее отщепление методом, включающим гидролиз, уже рассматривалось в разделе «Защитные группы, отщепляющиеся при гидролизе» (см. стр. 192). Джонсон с сотрудниками в синтезах семи из восьми возможных рацемических форм эстрона [24, 25] и многих других стероидов [26] использовал другой метод удаления защитной группы, введенной для направления процесса метилирования кетополигидрохризен в ангулярное положение. Метод отщепления защитной группы после метилирования в ангулярное положение можно иллюстри-

ровать примером превращения 9-метил-2-бензилидендекалона-1 (X) в *цис*- и *транс*-8-метилгидринданон-1 (XII) [27]. Окисление бензилиденевого производного перманганатом калия или озоном приводит к двухосновной кислоте XI, которая может быть подвергнута циклизации в гидринданон XII пиролизом или по реакции Дикмана.



Многостадийность синтеза компенсируется возможностью легкого получения соответствующих гидрохризен и в особенности тем, что метилирование инданонов-1 ведет к образованию предпочтительно или исключительно *цис*-изомера, тогда как при аналогичном метилировании декалонов-1 получается смесь *цис*- и *транс*-изомеров, из которых можно синтезировать природные конденсированные *транс*-CD-стероиды. Применение фурфурилиденовой группировки вместо бензилиденовой дает несколько преимуществ [26], тогда как защитная пиперонилиденевова группа наименее удовлетворительна [24].

Восстановление активирующей карбонильной группы

Метод защиты активной метиленовой группы в дикетоне состоит в избирательном воздействии на соседнюю кетогруппу с тем, чтобы она далее не оказывала активирующего влияния на связанные с ней метиленовые группы. Для этого кетогруппу можно превратить в кетальную, тиокетальную группу и т. д. (см. раздел «Защита альдегидов и кетонов», стр. 257) или же восстановить кетон в соответствующий вторичный спирт, что было использовано в синтезе 4-норпрогестерона из прогестерона [28].

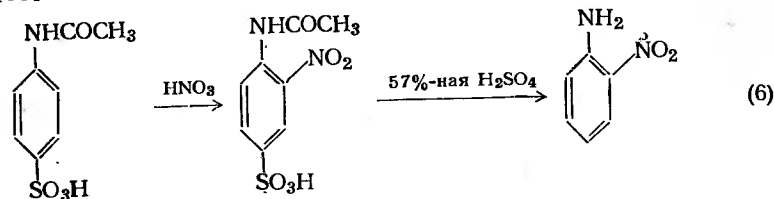
Защита связей C — H в ароматических соединениях

В большинстве случаев ароматические соединения с различными заместителями получают из более простых ароматических производных реакциями замещения. Поскольку положение вступающей группы определяется уже имеющимися заместителями, часто оказывается необходимым блокировать некоторые положения в ядре, чтобы таким образом добиться требуемой ориентации. Давно известны прямые методы, применяемые для указанной цели; эти методы кратко рассматриваются ниже. Блокирующие группы удобно классифицировать как *мета*-ориентанты, с одной стороны, и *орто-пара*-

ориентанты — с другой. В самое последнее время были предложены косвенные методы, основанные на использовании пространственных затруднений; эти методы рассматриваются после прямых методов.

мета-Ориентирующие группы

Сульфо- и сульфамидная группы. Остаток серной кислоты — группу SO_3H — часто применяют как защитную и вводят прямым сульфированием [29, стр. 195—380]. Например, при нитровании анилина или ацетанилида нитрогруппа направляется преимущественно в *пара*-положение. Для получения *о*-нитроанилина в промышленности применяется метод Тэрнера [30]. Для этого ацетанилид сульфатируют в *n*-ацетамидобензолсульфокислоту, которую далее нитруют; сульфогруппа отщепляется при кипячении с 57%-ной серной кислотой (см. схему 6). К другим примерам относится получение *о*-бромфенола [31], 2-нитрорезорцина [32] и 3-бромпсевдокумола [33].

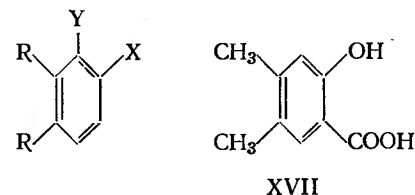


Сульфогруппу почти всегда удаляют путем гидролиза [29, стр. 387—393]; эта группа может также отщепляться при гидрогенолизе сплавом никеля с алюминием в водном растворе едкого натра [34]. Гидрогенолиз действием амальгамы натрия, оказавшийся эффективным в случае соединений нафталинового ряда, часто применяли для получения производных, которые другим путем трудно синтезировать [29, стр. 393].

Сульфамидную группу применяют в качестве защитной лишь изредка; например, *n*-аминобензолсульфамид можно бромировать или хлорировать с образованием 2,6-дигалогено-4-аминобензолсульфамида, гидролиз которого 70%-ной серной кислотой ведет к получению 2,6-дибром- или 2,6-дихлоранилина [35]. При галогенировании сульфаниловой кислоты в результате замещения сульфогруппы образуется преимущественно 2,4,6-тригалогеноанилин.

Карбоксильная группа. Соединения типа XIII—XVI мало доступны, так как при прямом замещении в ядро XIII—XVI ($\text{Y} = \text{H}$) заместители обычно вводятся в положения 4,5. В случае производных ксилола и индана затруднения могут быть преодолены введением карбоксильной группы для блокирования активного

положения. Например, для получения 2-бром-3,4-ксиленола (XVIII; $\text{X} = \text{OH}$, $\text{Y} = \text{Br}$) из 3,4-ксиленола [36] последний рядом реакций превращают в кислоту XVII, из которой бромированием с последующим декарбоксилированием путем нагревания в хинолине может



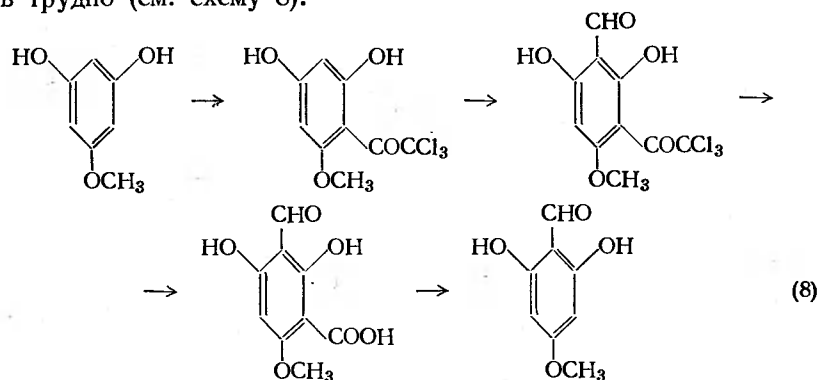
(7)

XIII $\text{R} = \text{CH}_3$ XIV $\text{RR} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ XV $\text{R} = \text{OCH}_3$ XVI $\text{RR} = -\text{OCH}_2\text{O}-$

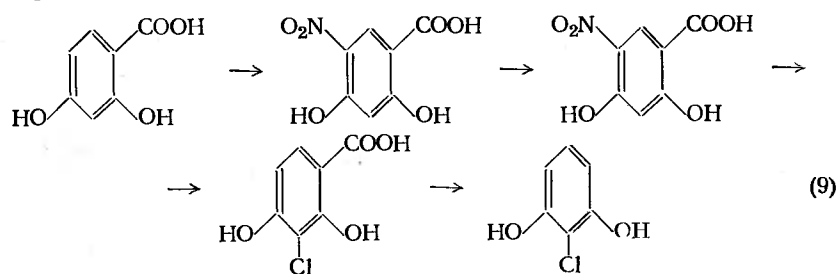
быть получен требуемый ксиленол XVIII ($\text{X} = \text{OH}$, $\text{Y} = \text{Br}$). Аналогичным образом синтезировано индановое производное. Однако при этом часто наблюдается замещение карбоксильных групп, расположенных в *орто*- или *пара*-положениях к алкоксигруппе. С другой стороны, сложноэфирные группировки не отщепляются, если только при реакции не происходит гидролиз с образованием свободных карбоксильных групп. По этой причине Арнольд и Бортник [37] для синтеза соединений типа XV и XVI исходили из метиловых эфиров легко доступных вератровой (XV; $\text{X} = \text{COOH}$, $\text{Y} = \text{H}$) и пиперониловой (XVI; $\text{X} = \text{COOH}$, $\text{Y} = \text{H}$) кислот. В процессе синтеза пирролметанов для защиты положения 2 в пиррольном ядре был использован бензиловый эфир пирролкарбоновой-2 кислоты [38] (см. также раздел «Нитрогруппа», стр. 198).

Трифтор- и трихлорацетильные группы. Уолли [39] ввел трифтор- и трихлорацетильные группы в качестве защитных для реакционноспособных положений в фенолах, особенно во флороглюцине. Эти защитные группы можно легко удалить омылением в свободные кислоты с последующим декарбоксилированием. Тригалогеноацетильную группу можно легко вводить по методу Хёша действием трифторметил- или трихлорметилцианида. Эти защитные группы устойчивы в кислой среде (например, в условиях синтеза альдегидов по Гаттерману), но в щелочной среде они превращаются в соответствующие карбоновые кислоты с выделением галоформы. Таким образом, из монометилового эфира флороглюцина был получен 2,6-диокси-4-метоксибензальдегид, который другим путем синтезиро-

вать трудно (см. схему 8).



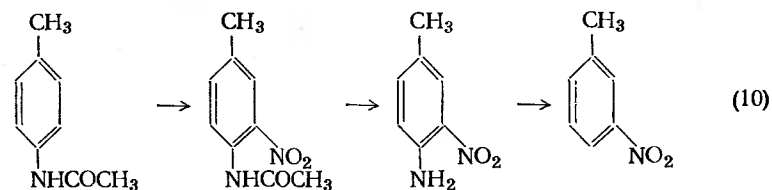
Нитрогруппа. Нитрогруппу можно использовать в качестве защитной, так как она легко отщепляется при восстановлении и последующем деаминации. Хорошим примером применения этой защитной группы может служить синтез 2-хлоррезорцина. При нитровании 2,4-диоксibenзойной кислоты образуется 2,4-диокси-5-нитробензойная кислота, которая хлорируется в положение 3. Восстановление хлорпроизводного хлористым оловом с последующим деаминированием приводит к 3-хлор-2,4-диоксibenзойной кислоте, которая при кипячении в разбавленной соляной кислоте превращается в 2-хлоррезорцин [40] (см. схему 9).



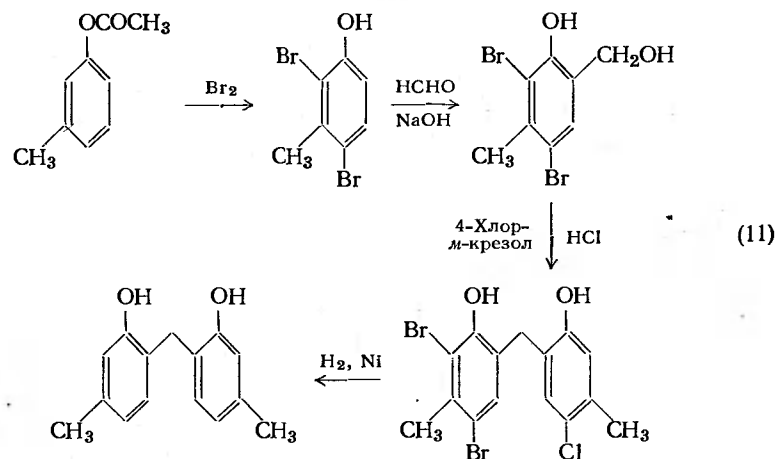
орто-пара-Ориентирующие группы

Недостатки обычно применяемых блокирующих групп из числа *мета*-ориентантов состоят в том, что они сильно снижают реакционную способность ядра к дальнейшему замещению, и, следовательно, может наблюдаться нежелательная ориентация, если дальнейшее замещение и происходит. Поэтому *орто-пара*-ориентирующие группы приобретают все возрастающее значение в качестве блокирующих агентов.

Ацетидагруппа. Эта группа давно применяется в синтезе *п*-нитротолуола [41] (см. схему 10). Тoluол превращают трехстадийным процессом в *п*-ацетидотолуол, нитрование которого ведет к получению 3-нитро-4-ацетидотолуола. Защитную группу, которая одновременно является ориентирующей, отщепляют путем гидролиза с последующим деаминированием через стадию диазотиевой соли.



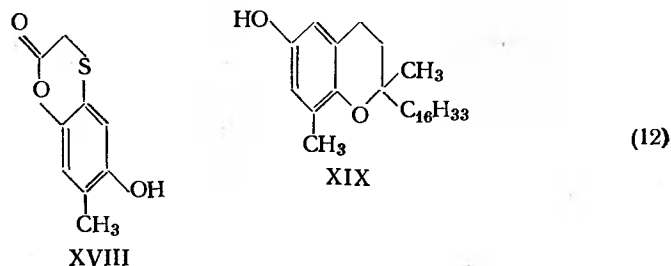
Хлор и бром. Хлор и бром часто применяют в качестве блокирующих агентов. Они могут быть введены в одну стадию, и в дальнейшем возможно их отщепление в результате каталитического гидрирования или восстановления каким-либо другим способом. Хорошим примером применения брома и хлора в качестве блокирующих групп может служить синтез многих изомерных диоксидифенилметанов и родственных соединений, которые могут представлять собой низкомолекулярные продукты конденсации фенола, *м*- и *п*-крезола с формальдегидом [42, 43]. Пример приведен на схеме 11.



Другие примеры можно найти в работах [44, 45]. Атомы галогенов не принадлежат к идеальным блокирующим агентам, так как известно много случаев замещения или миграции атомов галогена

в ядре при нитровании [46], реакции Фриделя — Крафтса [47] и реакциях с участием хлористоводородной или бромистоводородной кислоты [48].

Тиоэфиры. Метилмеркаптогруппа в качестве защитной впервые была введена Каррером и Дутта [49] в синтезе монометилтоколов. Эту группу вводили косвенным методом, но отщепляли очень просто кипячением с обратным холодильником в спирте с никелем Ренея, содержащим окклюдированный водород. Мак-Хейл и сотр. [50] повторили работу и показали, что на одной из промежуточных стадий ориентация не соответствует предположениям Каррера и Дутта. Мак-Хейл с сотрудниками использовал также β -оксипропилмеркаптогруппу для надежного синтеза 5-метилтокола [50] и соединение XVIII для получения 8-метилтокола (XIX) [51]. Удивительно, что до сих пор очень мало сделано для введения защитной тиоловой группы (и, следовательно, тиоэфирной) в ароматические соединения, хотя этот метод потенциально очень важен.



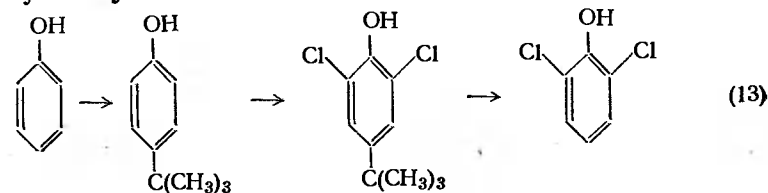
Косвенные методы защиты. Использование пространственных затруднений

Предложено два метода защиты с использованием пространственных затруднений. Один из них основан на введении *трет*-бутильной группы, второй связан с получением аддуктов диенового синтеза.

трет-Бутильная группа является весьма необычной, так как она блокирует не только занимаемое ею положение, но в равной мере и соседние положения. Однако, если *мета*- и *пара*-положения по отношению к *трет*-бутильной группе уже заняты, в более жестких условиях часто происходит замещение в *орто*-положение. Таким путем были получены тетра- и даже пентазамещенные *трет*-бутилбензолы [52].

трет-Бутильная группа в качестве блокирующей была впервые использована Стивенсом [53] для синтеза фенолов, которые другим методом трудно синтезировать. Например, при взаимодействии фенола с изобутиленом в присутствии серной кислоты образуется *трет*-бутилфенол (см. схему 13), который хлорируется с образованием

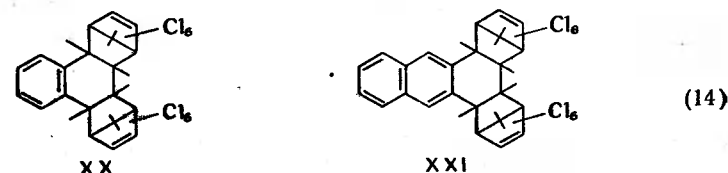
2,6-дихлор-4-*трет*-бутилфенола. Блокирующая группа отщепляется при пропускании паров над особой глиной при 275—350°. Еще одним примером может служить синтез орсина из 2,4,6-три-*трет*-бутилтолуола путем введения двух атомов хлора с последующим



гидролизом дихлорпроизводного и отщеплением *трет*-бутильных групп. К другим примерам относятся синтез 1,2,3-триалкилбензолов [54, 55] и *о*-замещенных бензофенонов [56, 57].

Некоторые *трет*-бутилбензолы вполне доступны; *трет*-бутилфенолы, как отмечалось выше, можно легко синтезировать. *трет*-Бутильную группу можно ввести в углеводороды действием *трет*-бутанола или *трет*-бутилхлорида в присутствии кислот Льюиса [52, 58, 59]. Блокирующая группа может быть удалена пиролизом или, что удобнее, нагреванием в бензоле с треххлористым алюминием, что ведет к переалкилированию. Для переалкилирования требуются более жесткие условия, чем для реакции Фриделя — Крафтса. Поэтому моно-*трет*-бутилбензол можно ацилировать без отщепления блокирующей группы, тогда как при ацилировании *п*-ди-*трет*-бутилбензола образуется *п*-*трет*-бутилацетофенон [60]. *трет*-Бутилбензолы можно вводить в самые разнообразные реакции. Впрочем, отмечено много случаев отщепления или замещения *трет*-бутильных групп в реакциях с участием треххлористого алюминия, фтористого водорода, азотной кислоты, брома или хлористого сульфурла (см. [60a]).

Второй метод защиты с использованием пространственных затруднений состоит в образовании из нафталина или антрацена и гексахлорциклопентадиена аддуктов диенового синтеза — соединений XX и XXI соответственно [61]. Поскольку образование этих аддуктов по Дильсу — Альдеру является обратимой реакцией, их можно использовать для синтеза нафталинов, монозамещенных в β -положение, дизамещенных в положение 2,3, полизамещенных нафтали-



нов, в которых все заместители находятся в одном кольце, и замещенных антраценов. Вполне очевидно, что этот метод имеет ограниченное значение, но он может быть использован в случае других полициклических ароматических соединений.

ЗАЩИТА СВЯЗЕЙ N — H И ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ

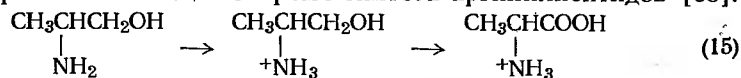
Аммиак, первичные и вторичные амины

Защита аминов изучена гораздо шире, чем защита любой другой функциональной группы, что объясняется значительно возросшим интересом к синтезу пептидов в течение последних двух десятилетий. Специфические особенности синтеза пептидов рассматриваются в главе «Защита аминогруппы», стр. 158, и во многих обзорах (например, [1—3]). Поэтому нет смысла повторно рассматривать подобные данные. Вместо этого будут рассмотрены многие примеры защиты аминогрупп в соединениях, не относящихся к классу пептидов, за исключением тех случаев, когда защитная группа вводилась в процессе синтеза пептидов.

Амины легко поддаются окислению, алкилированию и ацилированию, поэтому защитные группы должны препятствовать таким реакциям. Существенное значение имеют следующие три метода защиты аминогрупп: образование солей, превращение в бензиламины (или замещенные бензиламины), образование амидов с применением различных карбоновых, азотсодержащих или серусодержащих кислот. Эти три метода защиты рассматриваются ниже в указанной последовательности.

Образование солей

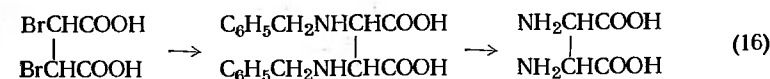
Этот простейший из возможных методов защиты аминогрупп находит лишь ограниченное применение. Как было установлено, β-аминоспирты могут быть окислены в α-аминокислоты, если аминогруппу сначала превратить в замещенный аммониевый ион. Например, 2-аминопропанол-1 был превращен в замещенный аммоний-сульфат и затем окислен перманганатом калия [62] в соответствии со схемой 15. Гуанидиновая группа аргинина была защищена путем образования соли во время синтеза аргинилпептидов [63].



Бензиловые и трифенилметилловые производные

Эти производные легко получить взаимодействием аминов с хлористым бензилом или хлористым трифенилметилом в присутствии

основания. Кроме того, бензиламины могут быть получены восстановлением бензилиденаминов в мягких условиях. Эти производные устойчивы в щелочной среде и очень легко отщепляются при каталитическом гидрировании [64, 65]. Бензильная (возможно, и трифенилметильная) группа может быть удалена действием металлического натрия в жидком аммиаке [66]. Трифенилметильная группа отщепляется хлористым водородом в хлороформе [67] или в водной уксусной кислоте [68] при комнатной температуре или действием водной трифторуксусной кислоты при -5° [68]. Нередко при синтезе первичных и вторичных аминов, например α,β-диаминоянтарной кислоты [69] (см. схему 16) и 1,10-бис-метиламинодекана [70],

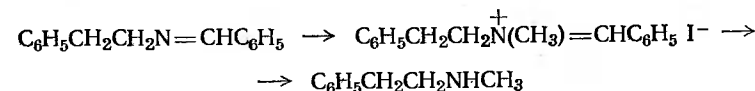


вместо первичных аминов целесообразно применять бензиламины (с последующим отщеплением бензильной группы). В синтезе пептидов применялись N-бензильные, N,N-дибензильные и N-трифенилметильные группы, многие замещенные бензильные группы, дифенилметильная, нафтилметильная и другие группировки [71—73], которые, однако, не имеют заметных преимуществ перед бензильной и трифенилметильной группами.

Защитный эффект бензильной и трифенилметильной групп частично связан с пространственным фактором (препятствие нежелательному ди- и триалкилированию) и в случае синтеза пептидов может объясняться стабилизацией хлоргидратов эфиров защищенных аминов, хлорангидридов кислот и т. д.

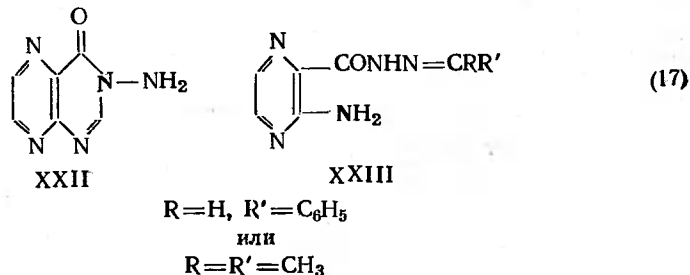
Шиффовы основания

Бензилиденовые производные первичных аминов давно нашли применение для получения чистых вторичных аминов, например N-метил-β-фенилэтиламина [74]. В последнее время шиффовы



основания, полученные из ацетона или бензальдегида [75], использовались для синтеза 3-амино-4(3H)-птеридинона (XXII) из защищенного гидразида 2-аминопиразинкарбоновой-3 кислоты (XXIII) с промежуточной циклизацией при действии ортомуравьиного эфира в присутствии уксусного ангидрида. Защитные группы отщепляли путем непродолжительной обработки разбавленной соляной кислотой при комнатной температуре.

К другим примерам относятся синтез аналога пурамицина [76] из N-анизилиден-D-глюкозамина и синтез циклосерина [77] и N,N-диметилциклосерина [78] из оксима бензофенона, причем защищенный атом азота представляет собой NH-группу в изооксазolidоно-

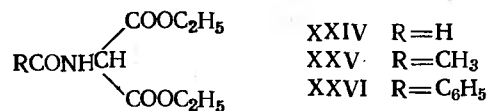


вом кольце. Во всех случаях используется хорошо известная устойчивость шиффовых оснований в щелочной среде и их легкий гидролиз в кислой среде.

Формильные, ацетильные, бензоильные и трифторацетильные производные

Амины очень легко превратить в амиды, причем для защиты аминов таким образом были использованы самые различные кислоты. Обычно устойчивость амидов возрастает при переходе от формильных через ацетильные к бензоильным производным. Эти производные устойчивы к действию окислителей и алкилирующих агентов, с различной легкостью гидролизуются в кислой и щелочной средах, но все же при не слишком высокой температуре и, следовательно, не очень высокой скорости гидролиза их можно использовать.

Формамиды часто применяли в синтезах и для изучения строения методом распада. Формамидомалоновый эфир XXIV был использован для синтеза многих α -аминокислот, причем формильная группа очень легко отщеплялась при гидролизе в кислой или щелочной среде после алкилирования замещенного малонового эфира соответствующим алкилгалогенидом [79, 80]. Для этой же цели применяли диметилловый эфир формамидомалоновой кислоты [81], преимущество которого состоит в том, что метиловые эфиры плавятся выше и гидро-



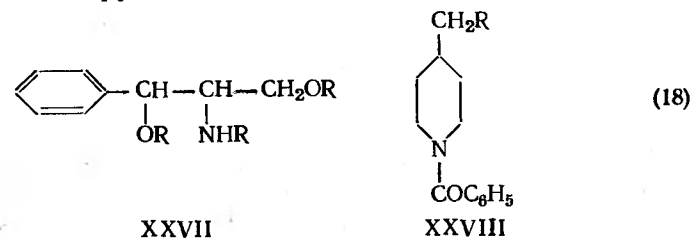
лизуются легче, чем этиловые эфиры. Ацетидапроизводное XXV [80, 82, 83] и бензамидопроизводное малоновой кислоты XXVI

[84], введенные в практику до применения формаидопроизводного, также использовались при синтезе многих α -аминокислот. Для этой же цели был рекомендован этиловый эфир ацетидаоцетоксусной кислоты [85, 86].

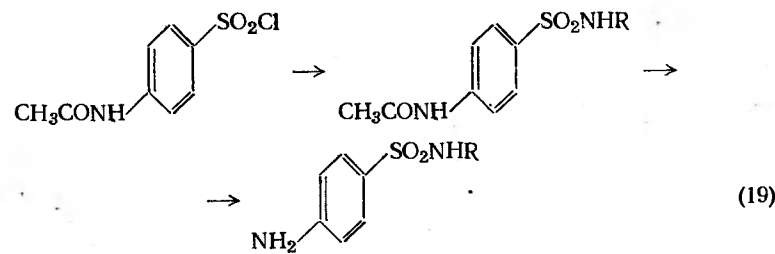
Формильные производные нашли применение [87] в синтезе *n*-аминобензолсульфамидов из анилина с промежуточным образованием формаидобензолсульфохлорида. Эту же группу вводили для защиты α -аминогруппы в L-лизине в синтезе биоцитина [88].

Несмотря на опасность рацемизации, формильная группа применялась в синтезе пептидов [89, 90]. Эта защитная группа может быть отщеплена от пептидов окислением [91] водной перекисью водорода, возможно, с промежуточным образованием группировки —NHCOOH. Этот метод отщепления защитной группы может оказаться полезным и в синтетических работах другого рода.

Хорошим примером защиты ацетильной группой [92] может служить синтез хлоромидина, включающий стадию нитрования 2-амино-1-фенилпропандиола-1,3 (XXVII; $R=H$) в виде его триацетильного производного (XXVII; $R=COCH_3$). По-видимому, наиболее важное применение ацетильная защитная группа находит в синтезе *n*-аминобензолсульфамидов из *n*-ацетидабензолсульфохлорида, причем ацетильная группа отщепляется от промежуточно образую-



щихся *n*-ацетидабензолсульфамидов при гидролизе кипящей разбавленной соляной кислотой (см. схему 19).



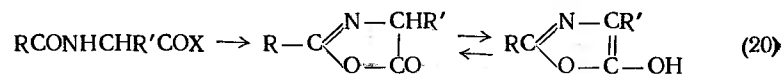
О применении диэтилового эфира бензамидомалоновой кислоты уже упоминалось выше. Другим примером устойчивости бензамидной группировки в щелочной среде может служить синтез этилового

эфира 1-бензоилпиперидин-β-пропионовой-4 кислоты (XXVIII; R = CH₂COOC₂H₅) из 1-бензоил-4-бромметилпиперидина (XXVIII; R = Br) взаимодействием с натриймалоновым эфиром с последующим гидролизом одной сложноэфирной группировки раствором едкого натра и термическим декарбоксилированием кислого эфира [93]. Другой хороший пример применения бензоильной защитной группы можно найти в синтезе биотина [93a].

Трифторацетамиды очень легко гидролизуются в разбавленных растворах едкого натра или гидроокиси бария. Помимо применения в синтезе пептидов, трифторацетильная защитная группа позволила осуществить синтез фенольных глюкозидов и глюкуронидов тирозина и диодтирозина, так как эта группа отщепляется в мягких условиях без затрагивания глюкозидных или глюкуронидных связей [94]. Другим важным примером служит синтез 5-диазо-4-оксо-1-норвалина, исходя из N-трифторацетил-L-аспарагинового ангидрида [95].

Диацильные производные

Активированные производные α-моноациламидокислот (например, хлорангидриды, азиды и смешанные ангидриды) имеют резко выраженную склонность к циклизации в соответствующие оксазолы с сопутствующей рацемизацией (см. схему 20).

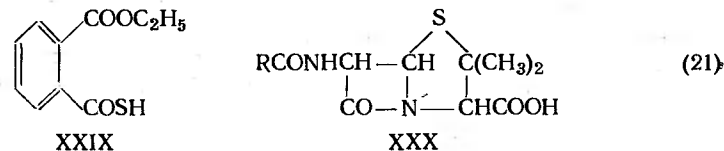


Образование оксазолонов можно часто предотвратить созданием новой пептидной связи при низких температурах, но единственный надежный путь заключается в применении N,N-диацильных производных или других защитных групп, при которых невозможна циклизация в оксазолы. Ациклические N,N-диациламины обычно гидролизуются настолько легко, что не представляют практического интереса, хотя Шихану и Кори [96] удалось получить N,N-дibenзоилглицилхлорид как возможное промежуточное соединение для синтеза пенициллиноподобных соединений. В отличие от жирных N,N-диациламинов циклические имиды, например N-замещенные сукцинимиды и фталиимиды, очень устойчивы, и последний метод защиты является одним из лучших. Сукциноильная группа обладает некоторыми преимуществами по сравнению с фталиоильной группой (лучшая растворимость и легкость кристаллизации), но применяется не часто [97].

Хорошо известный метод получения первичных аминов из фталимидов (реакция Габриэля) [98] был распространен на синтез α-аминокислот из диэтилового эфира фталимидомалоновой кислоты [99]. Однако этот эфир в дальнейшем заменили диэтиловым эфиром формамидо- и ацетамидомалоновой кислот (см. раздел «Формиль-

ные, ацетильные, бензоильные и трифторацетильные производные». стр. 204). Для отщепления фталиоильной группы путем кислотного гидролиза часто требуются довольно жесткие условия; однако, как показали Инг и Манске [100], гидролиз очень легко происходит при использовании гидразина. При этом амин получают в виде соли фталгидразида и выделяют в свободном состоянии путем добавления основания и экстракции растворителем [101] или осаждают фталгидразид, приливая кислоту, и затем отделяют его фильтрованием [102]. Фталиоильная группа может отщепляться также при нагревании в спирте с фенилгидразином и третичным амином [103].

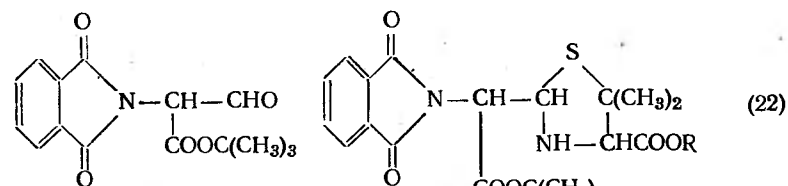
Фталимидную группу можно часто ввести непосредственным нагреванием алкилгалогенида с фталимидом калия или же нагреванием этой смеси в высококипящем неполярном растворителе [98] или лучше в диметилформамиде, в котором калиевая соль хорошо растворима [104]. Замещенные фталимиды также могут быть получены нагреванием фталимида и поташа с избытком алкилгалогенида [100] или нагреванием фталимида и алкилгалогенида в диметилформамиде с добавлением едкого кали [105]. Кроме того, фталиоильные производные можно синтезировать путем нагревания аминокислот с фталевым ангидридом без растворителя [106] или в таких растворителях, как бензол, толуол, диметилформамид, в присутствии триэтиламина [107]. Другой метод получения фталиоильных производных заключается в нагревании аминокислоты с O-карбэтокситобензойной кислотой (XXIX) в диметилформамиде при 80° [108]. Во всех рассмотренных методах применяется нагревание, которое не всегда желательно. Известен лишь один метод, осуществляемый в очень мягких условиях. Как было установлено, N-карбэтоксифталимид реагирует с α-аминокислотами при комнатной температуре в водном растворе едкого натра [109] с выделением этилового эфира карбаминовой кислоты.



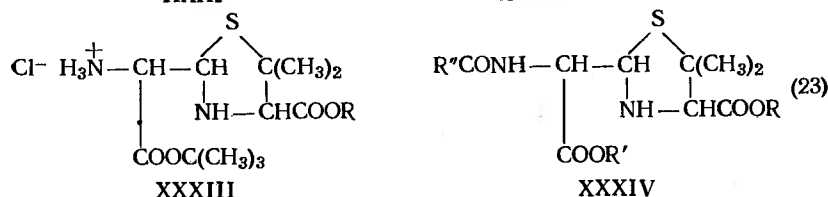
Фталиоильная защитная группа использовалась в синтезе пептидов (см. статью на стр. 158) [1—3], для получения *n*-аминобензолсульфамидов [110], при окислении *m*- и *n*-толуидина двуокисью селена в *m*- и *n*-фталимидобензальдегиды соответственно [111]. Следует отметить, что попытка ввести пять других защитных групп в опытах с окислением толуидинов оказалась безуспешной.

По-видимому, наиболее интересным примером применения фталиоильной группы является синтез пенициллина V (XXX; R = C₆H₅OCH₂) и многих его аналогов, осуществленный Шиханом и его

сотрудниками. Пенициллины, например пенициллин G (XXX; $R = C_6H_5CH_2$), реагируют очень легко с многими наиболее распространенными реагентами; поэтому успешный синтез пенициллинов является результатом большого искусства в применении защитных групп и реагентов избирательного действия. После изучения многих защитных группировок для amino- и карбоксильной групп в конце концов был выбран следующий путь синтеза. Конденсацией *трет*-бутилового эфира фталимидоуксусной кислоты с *трет*-бутиловым эфиром муравьиной кислоты в присутствии гидрида натрия получают *трет*-бутиловый эфир фталимидоформилуксусной кислоты (XXXI), который в свою очередь конденсируется с хлоргидратом пеницилламина с образованием тиазолидина (XXXII; $R = H$) [112]. Для синтеза пенициллина V [113] тиазолидин обрабатывают сначала гидразингидратом при комнатной температуре, а затем соляной кислотой в уксусной кислоте для выделения свободного основания XXXIII ($R = H$) из соли с фталгидразидом. Далее основание XXXIII ($R = H$) обрабатывают феноксиацетилхлоридом в присутствии триэтиламина и получают феноксиацетильное соединение XXXIV ($R = H$, $R' = C(CH_3)_3$, $R'' = C_6H_5OCH_2$). Затем *трет*-бутильную группу отщепляют хлористым водородом в хлористом метиле и, наконец, замыкают четырехчленный цикл действием N,N' -дициклогексилкарбодиимида с образованием DL-феноксиметилпенициллина (пенициллина V) (XXX; $R = C_6H_5OCH_2$), который расщепляется на антиподы в виде соли с оптически активным основанием.



(22)



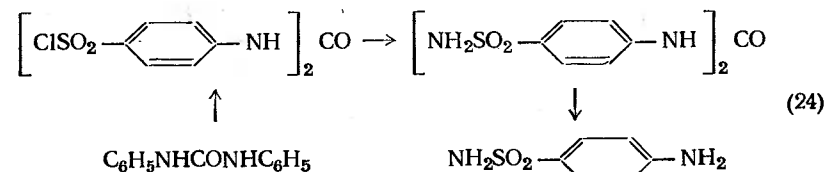
(23)

Для получения ключевого промежуточного соединения XXXII ($R = CH_2C_6H_5$), необходимого для синтеза аналогов пенициллина, соединение XXXII ($R = H$) было превращено действием фенилдиазометана [114] в бензиловый эфир (XXXII; $R = CH_2C_6H_5$), после

чего фталоильная группа была отщеплена, как указано выше. Полный эфир XXXIII ($R = CH_2C_6H_5$) ацилировали действием хлоругольных эфиров, сульфохлоридов или других реагентов с образованием соединения XXXIV [$R = C_6H_5CH_2$, $R' = C(CH_3)_3$], от которого была избирательно, как указано выше, отщеплена *трет*-бутильная группа. Далее, при действии хлористого тионила происходила циклизация с образованием бензильного эфира аналога пенициллина и, наконец, бензильная группа была отщеплена каталитическим гидрированием, что привело к аналогам пенициллина XXX [115].

Производные мочевины

N,N' -Дифенилмочевина, образующаяся при нагревании анилина с мочевиной, находит применение в синтезе сульфаниламида. Для этого дифенилмочевину после хлорсульфирования обрабатывают аммиаком и защитную группу отщепляют кипячением с 22%-ной серной кислотой в автоклаве. При этом из одной молекулы дифенилмочевины, содержащей защитную группу, образуются две молекулы сульфаниламида [87] (см. схему 24).



(24)

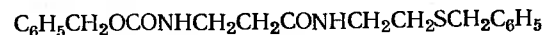
Уретановые производные

Карбобензилоксигруппа впервые была введена как защитная группа в синтезе пептидов Бергманом и Зервасом [116]. С тех пор карбобензилоксигруппа наиболее широко применяется для указанной цели главным образом потому, что ее отщепление не сопровождается гидролизом, в результате которого могли бы расщепляться пептидные связи при удалении защитной группы. Помимо области пептидов, карбобензилоксигруппа нашла применение в синтезах соединений, содержащих амидную, сульфамидную и сложнэфирную группы. Например, промежуточное соединение XXXV для синтеза пантетеина получено с хорошим выходом в результате обработки карбобензилоксид-β-аланиназида 2-бензилмеркаптоэтиламином; от образовавшегося амида XXXVI бензильная и карбобензилоксигруппы были отщеплены восстановительным действием металлического натрия в жидком аммиаке [117]. Хлорангидрид N -карбобензилоксисульфаниловой кислоты реагирует с аммиаком с образованием N -карбобензилоксисульфида, от которого защит-

ная группа была удалена гидрированием в присутствии палладия

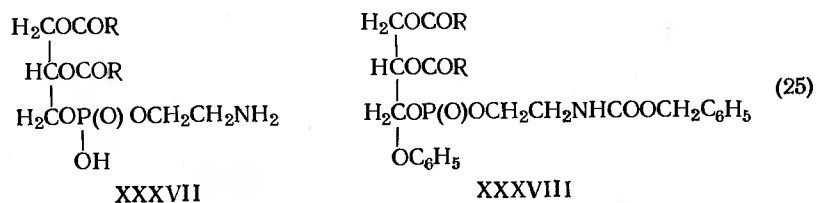


XXXV



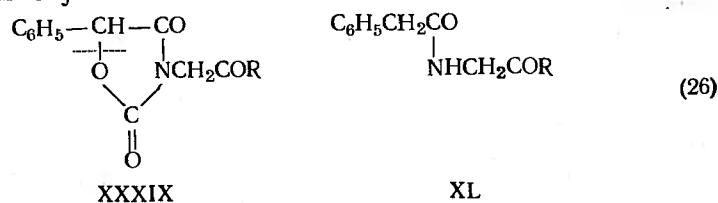
XXXVI

на угле [118]. Применение карбобензилоксигруппы сделало возможным синтез ряда α -кефалинов (XXXVII). На последней стадии синтеза при гидрогенолизе в присутствии платиновой черни и двуокиси платины отщепляются обе защитные группы в соединении XXXVIII [119].



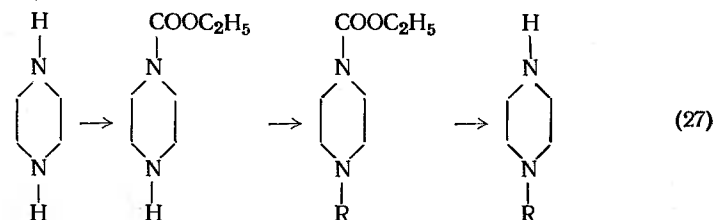
Карбобензилоксигруппа легко присоединяется к аминам при их обработке бензиловым эфиром хлоругольной кислоты в присутствии основания. Выше уже рассматривались два наиболее важных метода отщепления этой защитной группы (см. также [64]). Карбобензилоксигруппа может быть отщеплена также бромистым водородом в уксусной кислоте [120]; при этом образуются бромистый бензил и бромидат амина и выделяется двуокись углерода. Аналогичная реакция происходит при действии хлористого водорода [121] и иодистого водорода [122]. Отщепление карбобензилоксигруппы иодистым фосфонием [123] основано не на восстановительном расщеплении, как полагали раньше, а на сольволизе иодистым водородом [124] и, следовательно, аналогично действию бромистого или хлористого водорода. Другие ссылки на применение этих методов для удаления карбобензилоксигруппы приводятся в работах [2,3] (см. также статью на стр. 158).

Шихан и Лаубах [125] предложили интересную модификацию рассматриваемого метода с превращением защитной группы на последней стадии в фенилацетидамидогруппу. Ключевым промежуточным соединением служил оксазолидиндион-2,4 (XXXIX; R = OH),

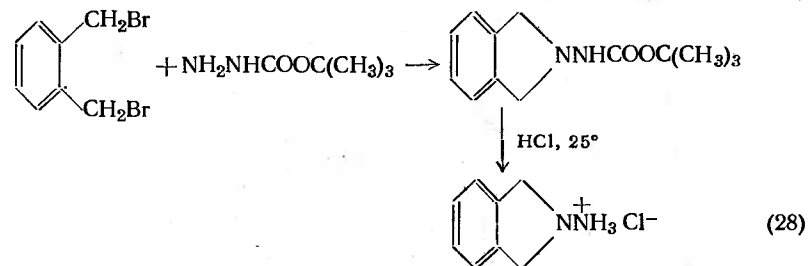


который можно рассматривать как карбобензилоксигруппу с карбонильным мостиком, защищающим второй амидный атом водорода. При каталитическом гидрировании предпоследнего продукта полного синтеза XXXIX (R = конденсированная β -лактамтиазолидиновая система) указанная связь C—O разрывается, а образующаяся карбаминовая кислота самопроизвольно выделяет двуокись углерода, давая соответствующее фенилацетидамидосоединение XL.

Карбэтоксигруппа была использована [126—128] для защиты одной из иминогрупп в пиперазине. Реакцию пиперазина с этиловым эфиром хлоругольной кислоты необходимо было проводить в кислой среде, чтобы избежать образования N,N'-дикарбэтоксипиперазина. После алкилирования незащищенной иминогруппы образовавшийся уретан гидролизовали кипячением в течение 2 час в щелочной среде или в течение 2—3 суток в соляной кислоте (см. схему 27).



Недавно была предложена новая, очень перспективная защитная группа, а именно *трет*-бутилоксикарбонильная (карбо-*трет*-бутилокси-). Эта группа устойчива к каталитическому гидрированию и к действию металлического натрия в жидком аммиаке, но отщепляется легче, чем карбобензилоксигруппа, хлористым водородом в уксусной кислоте. Вместо хлористого водорода можно применять также бромистый водород, фтористый водород или хлорную кислоту, уксусная кислота может быть заменена другими растворителями. Для введения защитной группы лучше всего применять устойчивый *трет*-бутилазидоформат [129—131], можно использовать также *трет*-бутилфенилкарбонат [132, 133] или *трет*-бутил-*n*-нитрофенилкарбонат [134, 135]. *трет*-Бутилокси-



карбонильная группа была использована в синтезе пептидов [129, 135], а также для получения 1,1-дизамещенных гидразинов [136, 137], например хлоргидрата N-аминодигидроизоиндола (схема 28) и замещенных гидроксиламинов [130, 138].

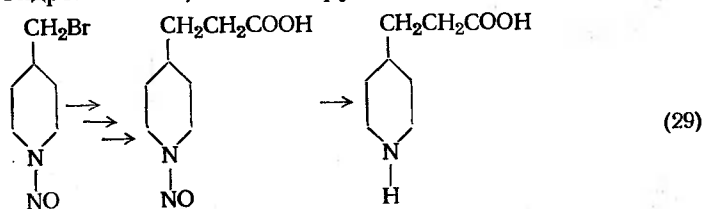
Производные тиомочевины

Фенил- и бензилмеркаптокарбонильные производные пока были использованы только для синтеза пептидов [139—141], но их применение для других целей также заслуживает изучения. Для введения этих групп применяют хлорангидриды соответствующих кислот. Производные тиомочевины более устойчивы в кислой среде, чем карбобензилоксисоединения, но легко гидролизуются щелочами. Кроме того, для отщепления защитной группы можно применять ацетат свинца в спирте или проводить обработку 0,1 н. раствором щелочи в присутствии гидроокиси или карбоната свинца, которая приводит к образованию меркаптидов свинца [139, 140]. В другом методе для отщепления защитной группы добавляют надбензойную кислоту, в результате чего образуются сульфокислота, сульфоновая кислота, двуокись углерода и свободный амин [141].

Нитро- и нитрозопроизводные

При синтезе пептидов из аргинина необходимо подавить основность гуанидиновой группировки, что может быть достигнуто нитрованием до N-нитроаргинина [142, 143]. Нитрогруппа может быть отщеплена каталитическим гидрированием.

4-Бромметилпиперидин циклизуется настолько быстро, что его нельзя применять для алкилирования малонового эфира. Однако соответствующее N-нитрозосоединение реагирует гладко с натрий-малоновым эфиром с образованием продукта реакции, который в результате гидролиза дает N-нитрозопиперидил-4-метилмалоновую кислоту. При нагревании этой кислоты выделяется двуокись углерода и образуется N-нитрозопиперидил-β-пропионовая кислота. После этого защитную группу отщепляют нагреванием с хлористой медью в соляной кислоте в течение 5 мин [144] (см. схему 29). Эта же защитная группа была использована для получения несимметричных ди-N-алкилпиперазинов [128]. Нитрозогруппа отщепляется при гидрогенолизе, катализируемом никелем Ренея.



Сульфонильные производные

Арилсульфонильные производные давно нашли применение для синтеза вторичных аминов из первичных аминов. Сульфонильная группа препятствует образованию третичных аминов или четвертичных аммониевых соединений и, кроме того, повышает кислотность связи N — H; поэтому из первичных аминов легко образуются натриевые соли сульфамидных производных, которые алкилируются алкилгалогенидами или эфирами серной кислоты в водном или в водно-спиртовом растворе [145—147]. *n*-Толуолсульфонильная (тозилъная) группа использовалась для получения 4-кетотетрагидрохинолинов [148] (см. схему 30) и азабензоциклопентенона [149], а также в синтезе пептидов. Арилсульфамиды очень легко получить, но отщепление сульфонильной группы иногда затруднительно.

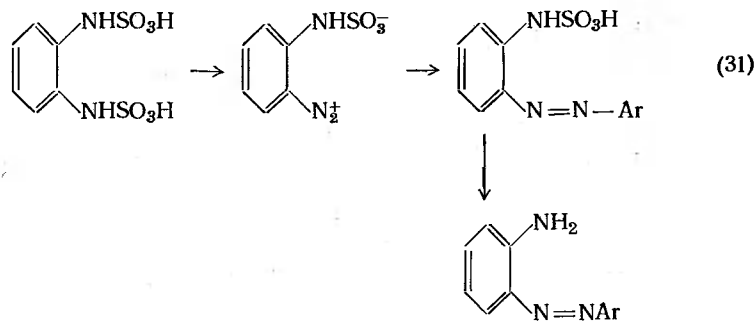


Один из лучших методов удаления этой защитной группы заключается в восстановительном расщеплении при действии металлического натрия в жидком аммиаке [66], натрия в бутаноле [147] или 48%-ной бромистоводородной кислоты в присутствии фенола [150, 151]. В последнем случае происходит не только простой гидролиз, но и окислительно-восстановительная реакция между сульфамидом и кислотой; фенол связывает образующийся бром и, кроме того, повышает растворимость сульфамида. Применялись и некоторые другие методы отщепления защитной группы. Подробно они рассматриваются в обзоре, посвященном расщеплению и перегруппировке сульфамидов [152].

Бензилсульфонильная группа, применяемая в синтезе пептидов, может быть отщеплена металлическим натрием в жидком аммиаке или никелем Ренея, содержащим окклюдируемый водород [153]. Бензилсульфамиды гидролизуются соляной кислотой легче, чем соответствующие арилсульфамиды, но при этом вместо бензилсульфокислоты образуются хлористый бензил и двуокись серы [145].

В фенилендиаминах может быть диазотирована лишь одна из аминогрупп первоначальной реакцией с хлорсульфоновой кислотой с образованием дисульфаминовых кислот, при взаимодействии которых с азотистой кислотой отщепляется лишь один из остатков

сульфаминовой кислоты с образованием диазосульфаминовых кислот. Последние вступают в реакции сочетания как обычно, после чего защитная группа может быть отщеплена гидролитически [154] (см. схему 31).



Третичные амины

Методы защиты третичных аминов привлекли мало внимания и, насколько известно автору, применялись только для алкалоидов.

Образование солей

В никотине более основной атом азота находится в пирролидиновом ядре и, следовательно, в первую очередь метилируется именно этот атом азота. Для получения изомерной четвертичной соли Пикте и Жанкан [155] сначала действовали на никотин 1 экв иодистоводородной кислоты, затем обрабатывали иодгидрат иодистым метилом. Четвертичная соль образовывалась за счет атома азота в пиридиновом ядре. Аналогичным путем были получены изомерные N-этильные производные цинхонина и хинина [156].

Образование N-окисей

Для метилирования фенольной группы в эризодине и других алкалоидах видов *Erythrina* без одновременного метилирования третичного атома азота алкалоиды превращают в их N-окиси, после чего метилируют фенольную группу. Последующее восстановление цинковой пылью в соляной кислоте приводит к получению требуемых фенольных эфиров алкалоидов [157]. Этот метод раньше использовался для превращения морфина в кодеин [158].

ЗАЩИТА СВЯЗЕЙ O — H

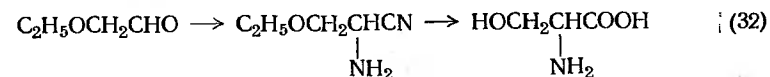
Первичные, вторичные и третичные спирты

Методы защиты спиртовой группы сходны с методами защиты аминов, так как, подобно аминам, спирты легко поддаются окислению, алкилированию и ацилированию. В отличие от аминов вторичные и третичные спирты часто легко дегидратируются, поэтому иногда для предотвращения дегидратации появляется необходимость в защите спиртов.

Защита спиртовой группы чрезвычайно широко применяется при синтезах и превращениях сахаров, стероидов и глицеридов. К наиболее обычным трем типам защиты спиртов относятся их превращения в простые эфиры, смешанные ацетали и сложные эфиры. Вторичные спирты защищают от ацилирования окислением в кетоны.

Метилловые и этиловые эфиры [612]

До последнего времени метилловые, этиловые и другие простые алкиловые эфиры не нашли широкого применения в качестве защитных групп главным образом потому, что для расщепления простых эфиров требуются сравнительно жесткие условия (см. обзорную статью Баруэлла [159]). Все же в некоторых случаях этот метод был использован. Примером может служить синтез серина из метилового эфира акриловой кислоты. Промежуточно образующийся метиловый эфир α -бром- β -метоксипропионовой кислоты превращают в O-метиловый эфир серина, который при кипячении с бромистоводородной кислотой гидролизуется в серин [160]. В другом синтезе серина исходным веществом является этоксиацетальдегид; промежуточно, по Штреккеру, получают O-этиловый эфир нитрила серина, который омыляют бромистоводородной кислотой [161] (см. схему 32).



После того как было установлено, что простые метилловые эфиры расщепляются в очень мягких условиях при действии треххлористого или трехбромистого бора [162], защита спиртовой группы превращением в метилловые эфиры нашла применение в химии углеводов [163]. Несомненно, этот метод окажется полезным и во многих других случаях.

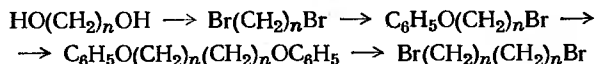
Бензиловые и трифенилметилловые эфиры

Применению бензиловых и трифенилметилловых простых эфиров в качестве защитных групп в сахарах [164, 165] и глицеридах [166, 167] посвящен ряд обзоров. Трифенилметилловые эфиры использовались и в химии стероидов [4]. Эти эфиры легко образуются при взаимодействии спиртов с хлористым бензилом или трифенилметилом в присутствии щелочи или пиридина. Образование трифенилметилловых эфиров характерно для первичных, а также для пространственно незатрудненных вторичных спиртов. Бензиловые и трифенилметилловые эфиры очень устойчивы к действию щелочных реагентов и многих окислителей, но легко расщепляются кислотами и восстанавливаются. В упомянутых обзорах приведено так много примеров получения и применения бензиловых и трифенилметилловых эфиров, что нет необходимости в более подробном изложении вопроса.

Изучены замещенные бензильные группы (нафтилметильная, бензгидрильная, *n*-фенилбензильная), которые, однако, не имеют большого преимущества перед защитными бензильными и трифенилметильными группами [64, 73, 168].

Ариловые эфиры

Фениловые эфиры были использованы Брауном и Кампом [169] в синтезе α, ω -дибромидов с длинной цепью:



Однако при $n=12$ дифениловый эфир гидролизуетсся бромистоводородной кислотой с большим трудом, а при $n=20$ вообще не гидролизуетсся. Это затруднение можно преодолеть гидрированием дифениловых эфиров в присутствии никеля в дициклогексильные эфиры, которые легко расщепляются бромистоводородной кислотой с образованием α, ω -дибромидов.

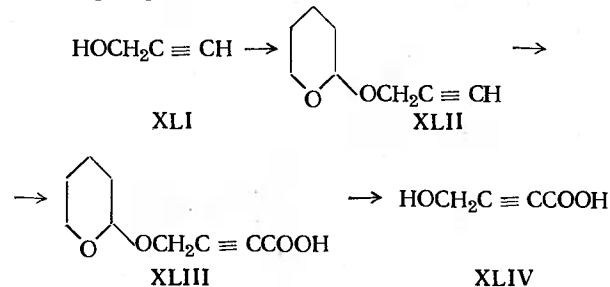
Циглер и Вебер [170] установили, что *n*-метоксифениловые эфиры, которые расщепляются гораздо легче, чем фениловые эфиры, можно использовать для синтеза α, ω -дибромидов. Впоследствии эти авторы [171] показали, что *m*-метоксифениловые эфиры расщепляются почти так же легко, как и *para*-изомеры, но для *o*-метоксифениловых эфиров требуются более жесткие условия, хотя они расщепляются все же легче, чем фениловые эфиры. *o*-Метилфениловые эфиры применялись в синтезе жирных кислот с длинной цепью [172].

Триметилсилиловые эфиры

Эти эфиры легко образуются при действии триметилсилилхлорида на спирты или полиолы в присутствии пиридина. Такие эфиры термически устойчивы, не окисляются, причем эфиры полиолов имеют более низкие температуры кипения, чем сами полиолы. Триметилсилиловые эфиры легко гидролизуются в нейтральной среде при кипячении в водном этаноле. В присутствии кислоты гидролиз происходит даже еще быстрее. Ввиду их термической устойчивости триметилсилиловые эфиры успешно применялись для выделения и очистки полиолов [173] и оксиметилфенолов [174] путем фракционной перегонки. В предварительном сообщении отмечалось, что α -бром- ω -триметилсилоксиалканы нормального строения можно вводить в реакции Гриньяра и Фриделя — Крафта [175].

Тетрагидропираниловые эфиры и другие смешанные ацетали

Дигидропиран присоединяется к первичным, вторичным и даже третичным [176, 176a] спиртам с образованием с высокими выходами смешанных ацеталей, обычно называемых тетрагидропираниловыми эфирами. Реакция катализируется несколькими каплями соляной кислоты или небольшим количеством *n*-толуолсульфокислоты [176a] и может проводиться без растворителя или в таких растворителях, как хлороформ или хлористый метилен. Применялись и другие катализаторы, например хлорокись фосфора [177] и смола амберлит IR-120 в кислой форме [178]. Подобно другим ацеталам, тетрагидропираниловые эфиры очень устойчивы к действию щелочей и анионоидных реагентов, но легко гидролизуются водными минеральными кислотами при комнатной температуре. Например, пропаргиловый спирт (XLI) превращали в тетрагидропираниловый эфир XLII, который карбоксилировали действием бромистого этилмагния и двуокиси углерода в защищенную кислоту XLIII. Защитная группа отщеплялась при энергичном встряхивании с 20%-ной серной кислотой. Общий выход кислоты с тройной связью XLIV составил 57% [177].



Тетрагидропираниловые эфиры были использованы для защиты спиртов от действия бутиллития [179], амида лития [180], реактивов Гриньяра [177, 181, 182], этилата натрия [178, 183] и гидридов металлов [184]. Эти эфиры применялись также для защиты вторичной спиртовой группы в процессе окисления другой вторичной спиртовой группы хромовой кислотой в уксусной кислоте [185]. Другие примеры использования тетрагидропиранильной группы можно найти в обзоре Лёвенталя [4].

Другие смешанные ацетали, полученные присоединением спиртов к алкилвиниловым эфирам, в некоторых случаях применялись в качестве защитных агентов [186, 187], но они не обладают каким-либо заметным преимуществом по сравнению с тетрагидропираниловыми эфирами. Образование смешанных ацеталей связано с возникновением асимметрического центра, поэтому из оптически активных спиртов обычно образуется смесь диастереоизомерных ацеталей, но это редко вызывает какие-либо неудобства.

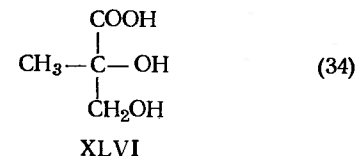
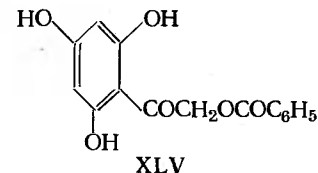
Эфиры карбоновых кислот

В отличие от ацеталей сложные эфиры сравнительно очень устойчивы к действию кислот и часто применяются для защиты спиртовой группы в таких реакциях, как окисление, нитрование, получение хлорангидридов кислот, которые протекают в кислой среде. В ряду стероидов, содержащих две или несколько гидроксильных групп, большую роль играют избирательное образование и избирательное омыление сложноэфирных группировок [4]. Для этого часто прибегают к эфирам муравьиной кислоты, так как они могут быть легко получены [188] и гладко омылены, особенно в щелочной среде [189]. Трифторацетаты гидролизуются еще легче и могут расщепляться водой (вероятно, в результате аутокаталитической реакции) или абсолютным метанолом в мягких условиях [190]. Трифторацетаты были использованы главным образом в синтетических исследованиях в области сахаров [191] и стероидов [192].

Обычно гидроксильные группы в сахарах защищают ацетилированием; например, 1-апиоза была синтезирована из диацетата правовращающего ангидрида виннокаменной кислоты [193]. Хорошо известно применение полностью ацилированных (обычно ацетилированных) гликозилгалогенидов для синтеза гликозидов, олигосахаридов, нуклеозидов и т. д. [194]. Ацетильные группы в сахарах, помимо общеизвестных методов омыления, могут быть отщеплены в очень мягких условиях, например этанолизом в присутствии каталитического количества этилата натрия или метилата бария. В таких случаях продукт реакции может содержать следы натрия или бария, которые трудно удалить. В предложенном новом методе рекомендуется применять метилат или этилат калия с последую-

щим количественным осаждением калия в виде перхлората калия при потенциометрическом титровании хлорной кислотой [195]. В другом методе отщепления ацетильной группы в очень мягких условиях используется раствор аммиака в метаноле [196]. В работе [4] приведено много примеров применения ацетатов и других сложных эфиров в ряду стероидов и дана их сравнительная оценка. Эти данные здесь не приводятся.

Как правило, О-бензоильные группы более устойчивы, чем О-ацетильные группы, но обе группы склонны мигрировать к соседним, соответствующим образом расположенным гидроксильным группам. Например, D-1,4-ди-О-бензоилгалактит при нагревании выше температуры плавления (171°) изомеризуется в мезо-1,6-ди-О-бензоилгалактит [197]. ω-Бензоилоксифлорацетофенон (XLV) использовался в синтезе антоцианидинов [198], а 2- и 3-бензоаты 2,3-диоксиизомасляной кислоты (XLVI) нашли применение для синтеза 3- и 2-фосфатов изомасляной кислоты соответственно [199].



Иногда следует отдать предпочтение *n*-нитробензоильным производным сахаров, поскольку они часто являются твердыми кристаллическими соединениями, тогда как соответствующие бензоаты представляют собой сиропообразные жидкости [200, 201]. При попытке нитрования три-О-бензоилуридина происходит нитрование бензоильной группы с последующим деацилированием. Эту трудность можно устранить [202], если применять соответствующее три-О-3,5-динитробензоильное соединение.

Для избирательного моноацилирования диоксистероидов был использован янтарный ангидрид [203, 204]. Кислые эфиры янтарной кислоты образуются с высоким выходом и обычно являются хорошо кристаллизующимися соединениями.

Смешанные карбонаты и тиокарбонаты

Получение, свойства и применение карбонатов и тиокарбонатов углеводов (как смешанного, так и циклического типа) подробно рассматриваются в обзоре Хафа и сотр. [205]. Смешанные карбонаты обычно образуются при действии метилового или этилового хлоругольного эфира на гидроксилсодержащее соединение в пиридине. При применении водного раствора щелочи в качестве основания, как правило, образуются (если это возможно) циклические

карбонаты. Подобно эфирам карбоновых кислот, карбонаты в щелочной среде омыляются легче, чем в кислой. Помимо химии углеводов, карбонаты нашли применение в области стероидов. Установлено, что они устойчивы к окислению хромовой кислотой или двуокисью селена в уксусной кислоте [206] и надбензойной кислотой в хлороформе [207].

Карбобензилоксигруппа была использована для защиты одной из первичных спиртовых групп в глицерине в синтезе α,β -диглицеридов [208]. Карбобензилоксигруппа отщепляется при гидрогенолизе в присутствии палладия. Приходится удивляться тому, что карбобензилоксигруппа, которая нашла очень широкое применение в синтезе пептидов, привлекла очень мало внимания для защиты спиртовой группы.

Нитраты

По-видимому, нитраты применялись для защиты спиртовой группы только в области сахаров [209]. Эти эфиры могут быть получены при низкой температуре действием одной азотной кислоты или же ее смеси с серной или уксусной кислотой; можно использовать также пятиокись азота в хлороформе. Нитраты устойчивы в условиях, в которых происходят обычные превращения сахаров, например при метилировании иодистым метилом и окисью серебра, ацетилировании уксусным ангидридом, ацилировании или получении эфиров сульфокислот в пиридине. Нитраты достаточно устойчивы к действию горячих разбавленных кислот, но энергично разлагаются в щелочной среде с образованием карбонильных соединений и нитрат-ионов. Для выделения окиссоединений из нитратов их подвергают восстановительному расщеплению бисульфитами щелочных металлов, алюмогидридом лития или водородом в присутствии катализаторов. Нитраты сахаров нашли применение главным образом для синтеза различных метиловых эфиров фруктозы [210], галактозы [211] и глюкозы [212].

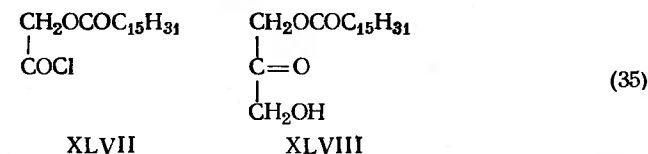
Эфиры сульфокислот

n-Толуолсульфокислота и метансульфокислота широко использовались в качестве защитных агентов для стероидов [4] и в еще большей степени для углеводов [213]. Эфиры сульфокислот легко образуются при действии сульфохлоридов в пиридине или в присутствии других оснований. Первичные спиртовые группы этерифицируются гораздо легче, чем вторичные. Эфиры сульфокислот устойчивы к действию очень многих реагентов, а сульфонильная группа не мигрирует к соседним гидроксильным группам. Эти эфиры устойчивы к действию разбавленных водных минеральных кислот и галогеноводородных кислот в органических растворителях,

поэтому другие защитные группы, чувствительные к кислотам, например трифенилметильную [214], ацетильную [215], бензилиденную [216] и изопропилиденную [217], можно избирательно отщеплять от эфиров сульфокислот. Кроме того, эфиры сульфокислот устойчивы в нейтральной и слабощелочной средах, которые необходимы для O-метилирования свободных гидроксильных групп реактивом Пурди, для восстановления карбонильных групп боргидридом натрия [218] и каталитического гидрогенолиза бензилиденных групп [219]. Они легко омыляются щелочами, могут быть расщеплены восстановительным действием амальгамы натрия или никеля Ренея. При действии алюмогидрида лития на *n*-толуолсульфонаты обычно разрывается связь алкильной группы с кислородом, но в случае *n*-толуолсульфонатов сахаров часто образуются соответствующие соединения со спиртовой группой [213].

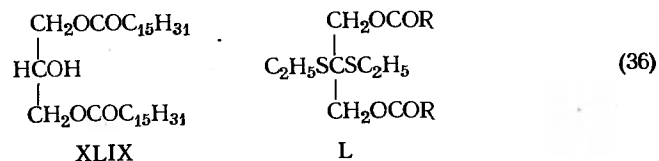
Окисление вторичных спиртов в кетоны

При синтезе 1,3-глицеридов необходимо защитить вторичную спиртовую группу от нежелательного ацилирования. Один из методов такой защиты состоит в окислении вторичной спиртовой группы в кетонную. На практике в качестве исходного вещества применяется диоксиацетон или его моноацильное производное. Например, 1-пальмитоилокси-3-оксиацетон (XLVIII), полученный из пальмитоилоксиацетилхлорида (XLVII) по реакции Арндта — Эйлера, ацилируют в 1,3-дипальмитоилацетон, восстановление которого водородом в присутствии никеля Ренея приводит к требуемому 1,3-дипальмитолу (XLIX), по-видимому, без перемещения ацильной группы [220]. Как известно, диоксиацетон и его моноацильные



производные легко димеризуются. Чтобы устранить такую возможность, Барри и Крейг [221] защищали кетогруппу превращением в диэтилмеркаптал. Эти авторы синтезировали 1,3-диглицериды по следующей схеме. Из диоксиацетона и ангидрида пропионовой кислоты в пиридине получали дипропионат, который действием этилмеркаптана превращали в меркаптал (L; R = C₂H₅). Перезэтерификация последнего метиловым эфиром стеариновой кислоты привела к получению диэтилмеркапталля 1,3-дистеарилоксиацетона (L; R = C₁₇H₃₅), от которого действием сулемы в ацетоне

была отщеплена меркаптальная группа. Наконец, после восстановления водородом и никелем Ренея был получен 1,3-дистеароин.



Гликоли

Гликоли можно защищать действием 2 молей защитных агентов, которые упоминались выше для спиртов, но часто удобно применять реагент, защищающий одновременно две гидроксильные группы. Для этого гликоли обычно превращают в ацеталь или кеталь, но можно применять и ряд других методов. В большинстве случаев к защите гликолей прибегали при синтезах и превращениях сахаров и глицеридов.

Ацетали и кетали

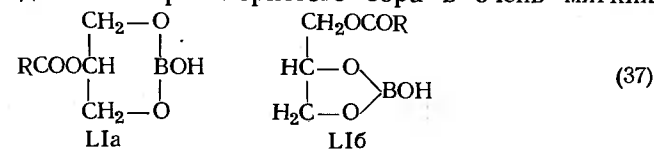
Ацетали и кетали образуются при конденсации альдегида или кетона с гликолем в присутствии кислоты или кислоты Льюиса в качестве катализатора. Реакция обратима, и поэтому образованию ацеталей или кеталей способствуют безводная среда и присутствие дегидратирующих агентов. К катализаторам реакции относятся хлористый водород, бромистый водород, серная кислота, *n*-толуол-сульфокислота, сульфосалициловая кислота, фосфорный ангидрид и хлористый цинк. Некоторые из кислот Льюиса действуют как дегидратирующие агенты, но все же дополнительно вводят безводный сульфат меди или натрия. Например, 1,2-изопропилиденное производное глицерина можно получить в нейтральной среде с добавлением карбида кальция для связывания воды, образующейся при реакции, и смещения равновесия в сторону кеталей [222]. Вместо добавления дегидратирующего агента с успехом можно проводить азеотропную отгонку воды с несмешивающимся с водой растворителем, например с хлороформом [223].

Из многоатомных спиртов могут образоваться моно-, ди- и три-ацетали или кетали в зависимости от числа гидроксильных групп и экспериментальных условий, так как реакция протекает ступенчато. Из определенной пары реагентов обычно образуется один и тот же продукт реакции независимо от типа введенного катализатора, но некоторые случаи представляют исключение [224—226]. Образующиеся ацетали или кетали многоатомных спиртов содержат пяти-, шести- или семичленное кольцо. Размеры цикла зависят от карбонильного соединения и конфигурации оксигрупп в полиоле.

Анализ экспериментальных данных о строении метиленовых, этилиденных и бензилиденных производных привел к некоторым эмпирическим правилам, детали которых выходят за рамки этого обзора; к тому же они подробно рассмотрены в работах Хана и Хадсона [227], Баркера и Бурна [228, 229]. Чаще всего преобладает тенденция к образованию шестичленных циклов. С другой стороны, ацетон конденсируется с *цис*-гидроксильными группами при соседних атомах углерода с образованием пятичленных циклов [230]. При взаимодействии глицерина с диметилацетальными альдегидами в присутствии сульфосалициловой кислоты вместо обычной смеси 1,2- и 1,3-изомеров образуются 1,2-ацетали глицерина [231].

Помимо колебаний в размерах циклов, при получении ацеталей и кеталей из несимметричных кетонов могут образоваться *цис*-или *транс*-изомеры. В случае 1,3-бензилиденного производного глицерина *цис-транс*-изомеры были разделены и установлена их конфигурация [232]. Однако обычно возможность образования геометрических изомеров не очень затрудняет применение ацеталей и кеталей в качестве защитных групп.

Использование ацеталей и кеталей в качестве защитных групп основано на их большой устойчивости в щелочной среде и сравнительной неустойчивости к действию кислот. Поэтому можно проводить такие реакции, как алкилирование, ацилирование, окисление и восстановление, если при этом требуется щелочная среда. Защитные группы можно отщепить действием водных минеральных кислот, причем метиленациетали гидролизуются медленнее, чем другие ацетали и кетали. Бензилиденную группу часто отщепляют каталитическим гидрированием. При действии минеральных кислот на 2-ацил-1,3-бензилиденглицерин образование 2-ацильных производных глицерина сопровождается перемещением ацильной группы. Если ацильная группа ненасыщенная, то каталитический гидрогенолиз непригоден для отщепления защитной группы. В таких случаях можно использовать другой метод, заключающийся в обработке бензилиденного производного борной кислотой в этиловом эфире борной кислоты, что ведет к образованию ортобората LIa, далее подвергаемого гидролизу в воде [233]. Аналогичным образом 1-ацил-2,3-изопропилиденглицерин, помимо минеральных кислот, можно гидролизовать борной кислотой в 2-метоксиэтаноле с последующим разложением эфира ортоборной кислоты LI водой [223, 233a]. Позднее было установлено, что ацетали гексиков расщепляются при действии треххлористого бора в очень мягких

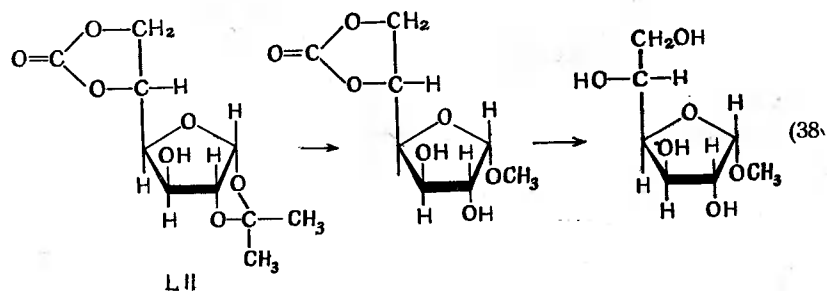


условиях [234]. Для этого реакционной смеси в хлористом метиле, охлажденной до -80° , перед дальнейшей обработкой дают нагреться до комнатной температуры.

Метиленациацетали [229, 234a] не нашли большого применения в качестве защитных групп. Этилиденацетали использовались для получения некоторых производных сахаров (см., например, [191, 212, 235, 236]). Изопропилиденные производные часто применяли для защиты в синтезе глицеридов (см., например, [166, 167]), производных сахаров (см., например, [229, 237, 238]), стероидов (см., например, [12, 239, 240]), шикимовой кислоты [241] и производных пентаэритрита [242, 243]. Аналогично бензилиденные производные были широко использованы, например, при получении глицеридов [166, 167, 232, 233], производных углеводов [163, 229, 237, 244—246] и синтезе полиина, выделенного из *Centaurea cyanus* L. [247].

Циклические карбонаты

Применение циклических карбонатов для защиты гликолей, по-видимому, ограничивается областью углеводов (см. обзор [205]). Циклические карбонаты можно получить действием фосгена на растворы сахаров в пиридине при 0° [248]. При проведении реакции в присутствии ацетона возможно одновременное введение в молекулу сахара карбонатной и изопропилиденной групп. Например, в этих условиях D-ксилоза превращается в 3,5-карбонат 1,2-О-изопропилиден-D-ксилозы [249]. При реакции хлоругольных эфиров с углеводами образуются смешанные карбонаты или циклические карбонаты, главным образом в зависимости от того, содержит ли углевод гидроксильные группы, расположение которых способствует циклизации [203]. Циклические карбонаты, подобно рассмотренным выше смешанным карбонатам (см. раздел «Смешанные карбонаты и тиокарбонаты», стр. 219), в кислой среде более устойчивы, чем в щелочной, и поэтому их роль в качестве защитной группы в значительной мере дополняет роль изопропилиденацеталей. Например, ацетальную группу в 5,6-карбонате 1,2-О-изопро-



пилиден- α -D-глюкофуранозы можно избирательно отщеплять действием хлористого водорода в водном спирте [250]. Возможность избирательного отщепления О-изопропилиденной группы от соединения LII облегчила синтез α -метилглюкофуранозида [251]. Для этого ацеталь был превращен действием хлористого водорода в метаноле в 5,6-карбонат α -метилглюкофуранозида, после чего карбонатная группа омылялась водным раствором гидроокиси бария.

Циклические карбонаты устойчивы по отношению ко многим обычным реагентам, в том числе бромной воде [249], тетраацетату свинца [252], нейтральному или слегка подкисленному раствору перманганата [253], хлористому тионилу [249], бромистому водороду в смеси уксусной кислоты с уксусным ангидридом [254, 255]. Они не изменяются также при каталитическом гидрогенолизе в присутствии палладия [245, 255].

Циклические карбонаты были использованы в синтезе производных D-рибозы [256], производных D-маннопиранозида [257], D-эритрозы [252], α -D-рибофуранозо-1-фосфата [255], α -D-рибофуранозо-1,5-дифосфата, α -D-рибофуранозо-1-пирофосфат-5-фосфата [258] и аденозина [259].

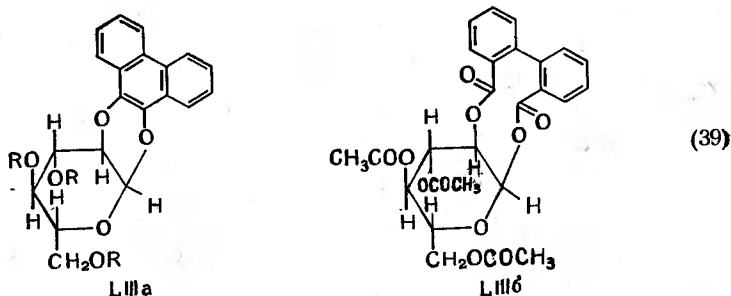
Циклические эфиры ортоборной кислоты

Такие эфиры применялись для защиты пар гидроксильных групп в углеводах. В немногих случаях циклические эфиры ортоборной кислоты, например 3,5-ортоборат 1,2-О-изопропилиден-D-глюкофуранозы [260], были получены в кристаллическом виде. Обычно ортобораты не были охарактеризованы и даже не были выделены. Например, после встряхивания D-маннита с борной кислотой в ацетоне, содержащем небольшое количество концентрированной серной кислоты, добавления избытка бикарбоната натрия и отщепления борной кислоты кипячением в метаноле была получена смесь 3,4-изопропилиден-, 1,2,5,6-диизопропилиден- и триизопропилиденманнитов. От этих соединений можно перейти к частично этерифицированным производным маннита [261]. Аналогичным образом были получены частично бензоилированные сахара [226, 260—262].

Фенантрагидрохиноновые производные

В связи с синтетическими исследованиями в области углеводов Гельферих и Гросс [263] и Гельферих и сотр. [264] предложили новую защиту группировку для гидроксильных групп в сахарах у $C_{(1)}$ и $C_{(2)}$. Как было установлено, триацетат D-глюкала присоединяется к фенантрахинону при действии ультрафиолетового облучения с образованием аддукта LIIIa ($R = COCH_3$), который путем обработки метилатом натрия в метаноле может быть превра-

щен в соединение LIIIa ($R = CH_3$). Это соединение очень устойчиво в щелочной и кислой средах, однако защитная группа в триацетате LIIIa ($R = COCH_3$) может отщепляться удивительно легко



при озонировании. В результате образуется соединение LIIIb, из которого путем взаимодействия с метилатом натрия в метаноле могут быть получены D-глюкоза с выходом около 80% и дифеновая кислота. Защищенная глюкоза LIIIa ($R = H$) была использована в синтезе β -генциобиозы действием ацетобромглюкозы с последующим удалением защитных групп [264]. Аналогично получены защищенные производные галактозы [263], ксилозы и целлобиозы [265].

Фенолы

Методы защиты фенолов совершенно аналогичны методам, применяемым для защиты спиртов, так как поведение гидроксильных групп в фенолах и спиртах во многих реакциях, например при ацилировании и алкилировании, одинаково. Более того, гидроксильная группа в фенолах придает ароматическому ядру способность легко окисляться, поэтому, подобно спиртам, фенолы должны быть защищены от действия окислителей. Следует отметить, что имеется один метод защиты гидроксильной группы в фенолах от алкилирования, который вряд ли применим к спиртам. Речь идет об образовании водородной связи с карбонильными группами в *орто*-положениях. Этот метод рассматривается после других методов защиты фенолов, расположенных в той же последовательности, как и для спиртов.

Метилловые эфиры

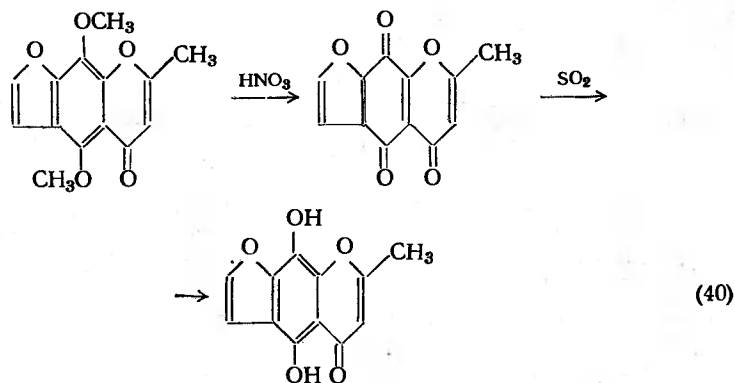
Для защиты фенолов чаще всего их превращают в метилловые эфиры отчасти потому, что они легко получаются, устойчивы при действии многих реагентов и защитная группа легко отщепляется, а отчасти из-за того, что многие такие метоксисоединения, напри-

мер ванилин, анисовая кислота и вератрол, вполне доступны и могут применяться как исходные вещества. Кроме того, многие природные соединения являются производными фенолов, у которых гидроксильные группы частично или полностью метилированы. Соединения, содержащие как свободные, так и метилированные фенольные группы, в некоторых случаях удобно синтезировать частичным отщеплением метильных групп от полностью метилированных соединений.

Фенолы очень легко метилируются при действии диметилсульфата, иодистого метила, диметилсульфита [266] или диазометана. астичное метилирование нередко может быть осуществлено с помощью ограниченного количества метилирующего агента или двухфазной реакционной системы с удалением частично метилированного соединения от метилирующего агента [267]. Поддержание определенного pH среды также является важным фактором, облегчающим частичное или избирательное метилирование. В случае флавонов подробно изучены избирательное частичное метилирование и частичное отщепление метильных групп [268].

Применение метиловых эфиров в качестве защитных групп настолько хорошо известно, что нет необходимости приводить особые примеры. Для отщепления метильных и других алкильных групп от эфиров фенолов можно применять различные агенты. Расщеплению эфиров фенолов посвящена обзорная статья Баруэлла [159]. По-видимому, наиболее удобный метод деметилирования состоит в кипячении метилированного фенола с раствором соляной [269, 270], бромистоводородной [48, 268, 271, 272] или иодистоводородной кислоты в воде или уксусной кислоте. Иодистоводородную кислоту перед употреблением рекомендуется кипятить с красным фосфором до обесцвечивания и фильтровать [273]. Соляная кислота действует слабее двух других кислот, и для отщепления метильных групп часто необходимо нагревать смеси в запаянной трубке [269]. Хлоргидрат пиридина, введенный в практику Преер [274] в 1941 г., является энергичным дезалкилирующим агентом, но только в жестких условиях. Впоследствии этот агент получил широкое распространение, особенно в случае соединений, не расщепляющихся при действии галогеноводородных кислот [275—278]. К числу других реагентов [159], предназначенных для деметилирования эфиров фенолов, важное значение, вероятно, имеют хлоргидрат анилина [279]; хлористый алюминий в эфире [280], бензоле [281], хлорбензоле [282, 283] или других растворителях [284]; бромистый алюминий [285], преимущество которого заключается в растворимости в бензоле; иодистый магний [285a]; иодистый метилмагний [286]; амид натрия в пиперидине [287]. Метиларилловые эфиры расщепляются в водном или спиртовом растворе едкого кали [159], но для этого требуется высокая температура (запаянные трубки),

если только метоксигруппа не активирована электрофильной нитроили карбонильной группой в *орто*- или *пара*-положениях; в некоторых случаях вместо запаянных трубок можно применять этиленгликоль в качестве растворителя [288]. Трехбромистый бор, который является очень энергичным деметилирующим агентом, можно применять в очень мягких условиях [289, 290]. Окисление производных полиметоксibenзола азотной кислотой часто ведет к образованию 1,4-бензохинонов, которые могут быть восстановлены в гидрохиноны. Такой двухступенчатый метод деметилирования был использован Сешадри и сотр. [291, 292] для получения 5,8-диоксифлавонов и родственных соединений. Аналогичным образом получен норхеллин из хеллина (см. схему 40).



Изопропиловые эфиры

В отличие от многих метиловых эфиров флавонов, которые устойчивы к действию обычных деметилирующих агентов, изопропиловые эфиры флавонов легко гидролизуются при кипячении в 48%-ной бромистоводородной кислоте в течение всего 1—2 мин. Поэтому изопропиловые эфиры оказались очень полезными для синтеза частично метилированных флавонов [293].

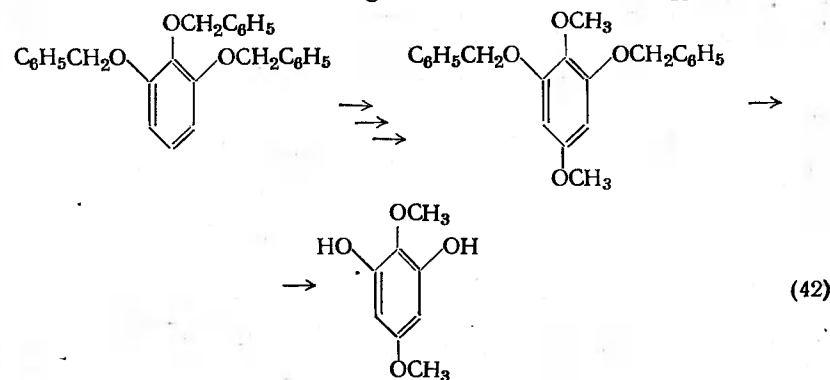
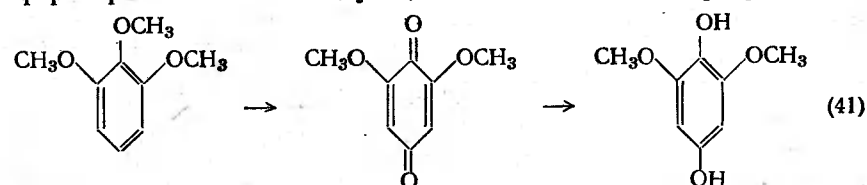
Бензиловые эфиры

Все фениловые эфиры сравнительно устойчивы к действию щелочей. Легкость их гидролиза в кислой среде заметно возрастает при переходе от дифениловых эфиров, которые обычно не расщепляются сильными кислотами, через фенилметиловые эфиры к фенилбензиловым эфирам, которые легко гидролизуются минеральными кислотами. В отличие от метиловых эфиров бензиловые эфиры можно расщепить путем гидрогенолиза, и, следовательно, бензильные

группы могут быть легко удалены избирательно от ароматических соединений, содержащих как метокси-, так и бензилоксигруппы. Поэтому бензильные группы обычно применяются в синтезе частично метилированных многоатомных фенолов. Такие эфиры легко получить взаимодействием фенолов с хлористым бензилом в присутствии щелочи или путем обработки фенолята сильноосновной анионообменной смолы спиртовым раствором хлористого бензила [294]. Водный диоксан представляет собой лучшую среду для получения бензиловых эфиров фенолов, чем водный этанол, так как при этом продукт реакции не загрязняется бензилэтиловым эфиром [295].

Фенольные производные хлористого бензоила обычно очень неустойчивы, но соответствующие бензиловые эфиры достаточно устойчивы и поэтому могут быть использованы для синтеза защищенных ангидридов фенолокислот в качестве промежуточных продуктов при получении флавонов [285], а также для синтеза галлоильных производных глюкозы [237]. Защитная группа устойчива к действию реактивов Гриньяра [296], брома в уксусной кислоте [297] и мягких восстановителей, например цинковой пыли и разбавленной серной кислоты [298].

Бензиловые эфиры оказались полезными в синтезе изомерных частично метилированных многоатомных фенолов, например 1,3- и 2,5-диметиловых эфиров 1,2,3,5-тетраоксибензола. Первый из них может быть получен действием азотной кислоты на триметилый эфир пирогаллола с последующим восстановлением образующегося



2,6-диметокси-1,4-бензохинона (см. схему 41) [299]. Второй изомер можно синтезировать подобным окислением трибензилового эфира пирогаллола в 2,6-дibenзилокси-1,4-бензохинон. В результате восстановления и метилирования полученного эфира образуется 2,6-дibenзилокси-1,4-диметоксибензол, от которого можно отщепить бензильные группы смесью соляной и уксусной кислот при 65° [298] (см. схему 42). Аналогичным образом с применением бензиловых эфиров получены изомерные монометилловые эфиры 2-метилгидрохинона [300] (ср. раздел «Эфиры серной кислоты», стр. 234).

Как уже упоминалось, бензильную группу можно отщепить умеренным нагреванием с концентрированной соляной кислотой, обычно в уксусной кислоте [296, 298, 300], или каталитическим гидрированием в присутствии палладиевых катализаторов [64, 237, 301, 302]. С другой стороны, можно проводить восстановительное расщепление бензиловых эфиров металлическим натрием в бутаноле [297]. При этом гидрируются двойные связи в боковой цепи по соседству с ядром, но не изолированные двойные связи. Метод был использован в синтезе чувствительного к кислотам урушенола (3-пентадецен-8-пирокатехина).

Бензгидрильные и трифенилметильные группы, по-видимому, не использовались для защиты фенолов.

Триметилсилиловые эфиры

Триметилсилиловые эфиры фенолов, подобно таким эфирам спиртов, термически очень устойчивы. Они применялись для разделения перегонкой сложных смесей полиоксисоединений, например полиметилольных производных фенолов [174], флаваноидов [303] и оксibenзойных кислот [304]. Эфиры легко образуются при действии фенола на триметилхлорсилан [174, 303, 304] или лучше на гексаметилдисилазан [303, 305], который просто получить путем обработки триметилхлорсилана аммиаком. Триметилсилиловые эфиры, несмотря на более высокий молекулярный вес, имеют примерно такую же или более низкую температуру кипения, чем соответствующие спирты или фенолы.

Тетрагидропиранильные производные

Тетрагидропиранильные производные применяются для защиты фенолов реже, чем для спиртов, вероятно, потому, что они менее устойчивы к действию кислот, чем алкиловые или бензиловые эфиры; эти соединения легко образуются при действии дигидропирана на фенол в присутствии каталитических количеств соляной кислоты [306—308], *n*-толуолсульфокислоты [309] или полифосфорной кислоты [310]. Они устойчивы к действию щелочи [302, 310], нат-

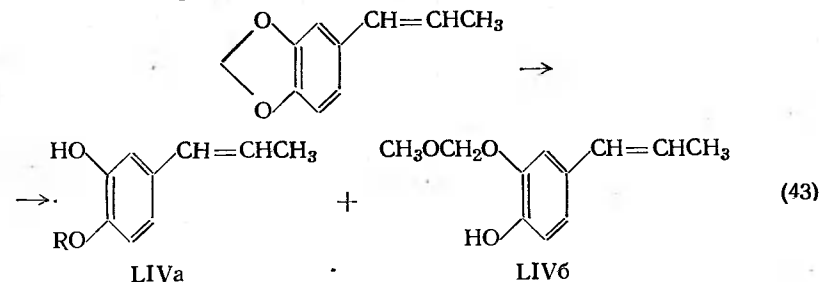
рия [309], бутиллития [306, 308] и diaзометана [307]. Защитная группа отщепляется от фенолов разбавленной соляной [306, 307, 309] или серной кислотой [302] в мягких условиях.

Тетрагидропиранильные производные были использованы для синтеза ализарина, содержащего C¹⁴ [306], флавонов [309, 310], диоксibenзойных кислот [306], производных гваякола [307] и 5-оксипиримидинов [302].

Метоксиметилловые эфиры

Метоксиметилловые эфиры фенолов применяются редко, хотя они могут конкурировать с бензиловыми эфирами, так как гидролизуются разбавленной соляной кислотой даже быстрее, чем бензиловые эфиры. Ссылки на применение этих эфиров нелегко выявить, поэтому в данный обзор включены указания на все известные автору источники.

Иногда, например в случае гваякола, метоксиметильную группу можно ввести действием монохлорметилового эфира в водном растворе при 0° [311]. В других случаях реакцию лучше проводить в безводной среде и действовать хлорметилловым эфиром на сухую натриевую соль фенола в бензоле или толуоле [311—316]. Подобно бензиловым эфирам, метоксиметилловые эфиры фенолов обычно плавятся ниже, чем соответствующие метилловые эфиры, и их удобно очищать перегонкой. При взаимодействии едкого кали в метаноле с изосафролом (или другими метилendioксипроизводными бензольного ряда) образуется смесь монометоксиметилловых эфиров пирокатехина LIVa (R = CH₂OCH₃) и LIVb (см. схему 43.) Эта смесь может быть разделена, а оба изомера могут использоваться для получения ванилина [317, 318]. Для этого изомер LIVa (R = CH₂OCH₃) метилировали, обрабатывали водным спиртом, содержащим следы хлористого водорода, и выделенный 2-метилловый эфир



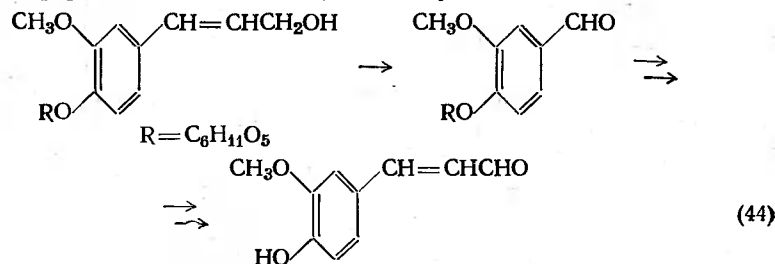
4-пропенилпирокатехина окисляли нитробензолом в ванилин. Другой изомер (LIVb) обрабатывали хлористым бензоилом или *n*-толуолсуль-

фохлоридом для защиты свободной гидроксильной группы. Затем отщепляли метоксиметильную группу уксусной кислотой, содержащей немного соляной кислоты, и образовавшееся соединение (LIVa; $R = \text{COC}_6\text{H}_5$ или $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -n) превращали в ванилин таким же образом, как и соединение LIVa ($R = \text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Метоксиметилловые эфиры очень устойчивы к действию щелочей (как указывалось выше), реактивов Гриньяра [319], цианистого калия [313] и бутиллития [315]. Метоксиметилловые эфиры использовались для синтеза изомерных метиловых эфиров морфина [320], производных оксистирила [315, 319], кониферилового альдегида [312], 2,2'-диоксибензоина [313], 5,5',6,6'-тетраоксииндиго [314] и флаваноидов [316].

Глюкозиды

Глюкозиды фенолов, представляющие собой смешанные ацетали, устойчивы к действию щелочи, но гидролизуются кислотами. Глюкозиды как защитные агенты значительно уступают рассмотренным выше агентам. Однако с точки зрения истории вопроса интересно, что Тиман [321] в 1885 г. использовал природный глюкозид кониферилового спирта (кониферин) в синтезе кониферилового альдегида. Окисление кониферина водной хромовой кислотой привело к образованию глюкозида ванилина, из которого в результате конденсации с ацетальдегидом в присутствии едкого натра был получен глюкозид кониферилового альдегида. Далее, после отщепления защитной группы при действии эмульсии был выделен конифериловый альдегид (см. схему 44).

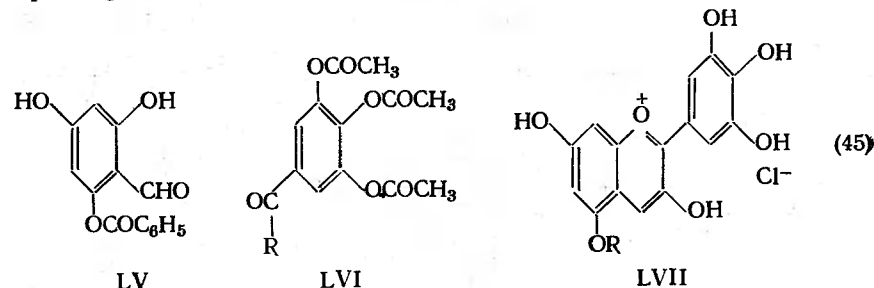


О применении 4-О-β-глюкозида протокатеховой кислоты в природных условиях уже упоминалось во введении (стр. 191).

Эфиры уксусной и бензойной кислот

Ацетаты и бензоаты фенолов были широко использованы Робинсоном и сотр. [322] в синтезах антоцианидинов. Например, в синтезе хлористого дельфинидина (LVII; $R = \text{H}$) [323] триацетат галловой кислоты был превращен через промежуточный хлоран-

гидрид LVI в производное ацетофенона LVI ($R = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$). Конденсацией последнего с 2-О-бензоилфлороглюцинальдегидом (LV) в смеси этилацетата с этанолом, содержащей хлористый водород, при комнатной температуре был получен 5-бензоат хлористого дельфинидина (LVII; $R = \text{COC}_6\text{H}_5$); ацетатные группы омылялись в процессе конденсации. Наконец, бензоильная группа отщеплялась при обработке 10%-ным раствором едкого натра, охлажденного

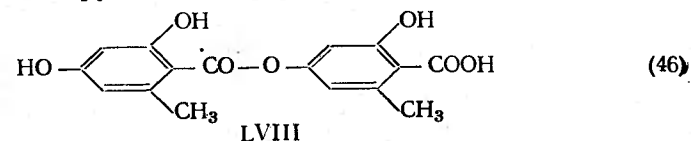


льдом, с последующим подкислением соляной кислотой. Другим примером большей устойчивости бензоатов фенолов по сравнению с ацетатами может служить частичный гидролиз 2-ацетокси-4-бензоилокисбензойной кислоты соляной кислотой в водной уксусной кислоте с образованием 4-бензоилокисалициловой кислоты [324]. Ацетаты фенолов устойчивы по отношению к хромовой кислоте в уксусной кислоте [325], причем как ацетаты [326], так и бензоаты [327] термически достаточно стойки для того, чтобы их можно было применять для синтеза биариллов по Ульману, хотя обычно в эту реакцию вводятся метиловые эфиры фенолов [328].

Ацетаты фенолкарбоновых кислот широко использовались Фишером для синтеза депсидов и соединений, родственных таннинам [329]. Они полностью вытеснили карбометокси- и карбэтоксипроизводные, которые Фишер сначала применял для этой цели.

Карбометокси- и карбэтоксипроизводные

Карбометокси- и карбэтоксипроизводные фенолов были использованы Фишером и сотр. [330, 331] в первых синтезах депсидов, лишайниковых веществ, например леканоровой кислоты (LVIII), и таннинов. Эти производные очень легко образуются при действии метил- или этилхлоругольного эфира на раствор фенола в водном



растворе едкого натра [332]. В некоторых случаях лучше использовать смесь хлоругольного эфира, диметиланилина и фенола в бензоле [333]. Защитная группа устойчива к действию треххлористого фосфора (как это, например, наблюдается при получении хлорангидрида трикарбометоксигалловой кислоты [332]), хлористого алюминия [334], перманганата калия в нейтральной среде [335, 336] и разбавленных растворов щелочи в мягких условиях. Защитные группы отщепляются щелочным гидролизом [331—333, 335, 336].

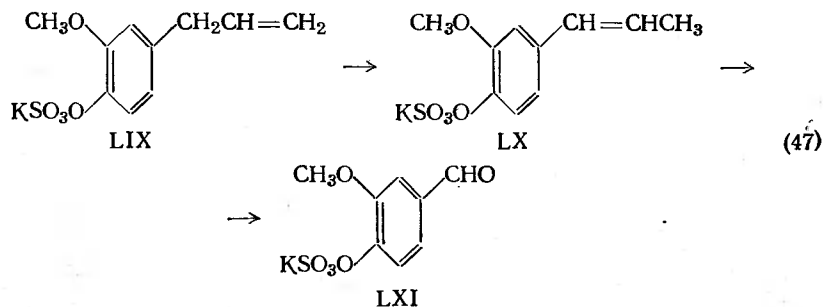
Позднее карбэтоксипроизводные были использованы для синтеза адреналин- и норадреналинкарбоновых кислот из протокатехового альдегида [337, 338].

Эренсвёрд [139] предложил применять в качестве реактива для защиты фенолов тиофениловый эфир хлоругольной кислоты C_6H_5SCOCI .

Эфиры серной кислоты

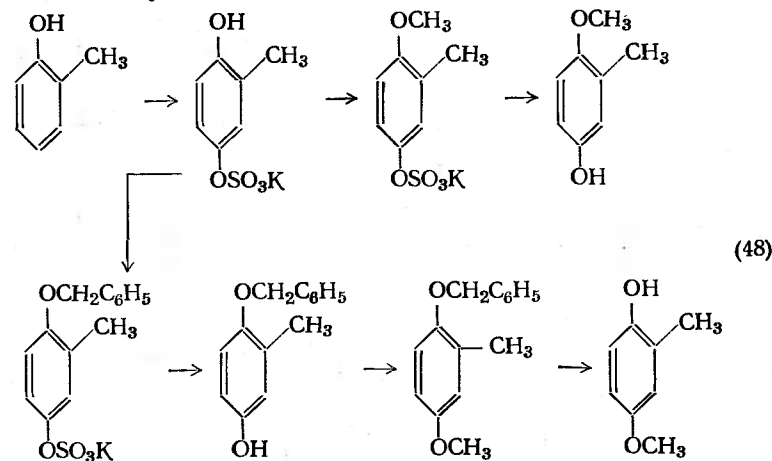
Арилсерные кислоты легко образуются при взаимодействии фенолов с хлорсульфоновой кислотой в присутствии пиридина или диметиланилина [339]. Они могут быть также получены окислением фенолов персульфатом по Элбсу [301, 340]. Указанные кислые эфиры серной кислоты очень устойчивы к действию щелочей, но легко омыляются минеральными кислотами. По-видимому, такие эфиры впервые были введены в качестве защитных групп Хейманом и Кёнигсом [341]. Они показали, что калиевую соль *n*-крезилсерной кислоты можно окислить перманганатом калия в соответствующую карбоновую кислоту, из которой при нагревании с соляной кислотой образуется *n*-оксибензойная кислота с хорошим выходом.

Позднее Верли [342] показал, что калиевая соль эвгенилсерной кислоты (LIX) при кипячении с 10%-ным раствором едкого кали превращается в изовэнгенильное соединение LX. Последнее может быть окислено озоном в производное ванилина, из которого после кипячения в течение нескольких минут с минеральной кислотой выделяется ванилин.



Получены также кислые сульфаты нитрофенолов и нитронафтолов, восстановление которых гидроокисью железа(II) приводит к получению азо-, гидразо- и аминосоединений [343].

Как показали Бейкер и Браун [300], кислый моносulfат гидрохинона, полученный окислением персульфатом по Элбсу,

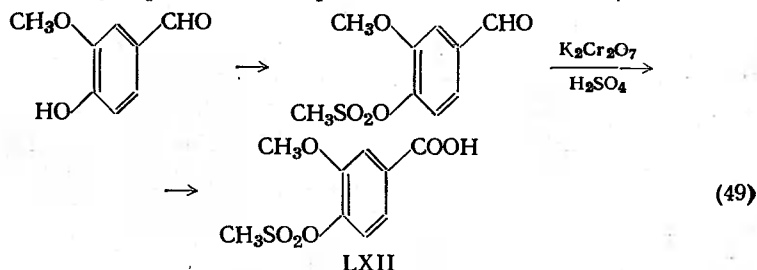


может алкилироваться. Таким путем были синтезированы изомерные монометилловые эфиры метилгидрохинона (см. схему 48). Следует отметить, что при кипячении с разбавленной соляной кислотой омыляется сульфатная группа и сохраняется бензильная группа, которая может быть в дальнейшем удалена кипячением с концентрированной соляной кислотой.

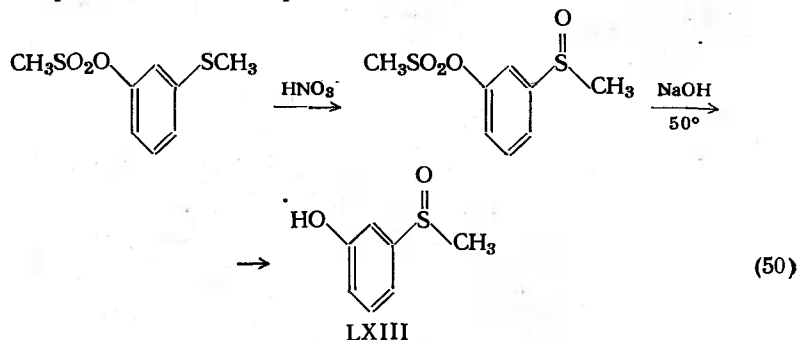
Эфиры сульфокислот

В отличие от алкиловых эфиров сульфокислот ариловые эфиры сульфокислот чрезвычайно устойчивы к гидролизу, поэтому их часто применяют для защиты фенолов. Метансульфонильные (мезильные), бензолсульфонильные и *n*-толуолсульфонильные (тозилные) производные можно получить взаимодействием фенола с соответствующим сульфохлоридом в пиридине или в водном растворе едкого натра. Эти производные обычно представляют собой твердые кристаллические вещества. Фенолоксиды, блокированные метансульфонильной группой, нельзя получить непосредственно из фенолоксидов, так как при этом образуются полимерные продукты. Однако они могут быть получены окислением защищенных фенолов, содержащих метильную или альдегидную группу, в кислой среде [344—346]. Например, метансульфонильное производное ванилиновой кислоты (LXI) можно получить окислением метан-

сульфонилванилина. Другим примером, иллюстрирующим устойчивость метансульфонильных производных к действию сильных



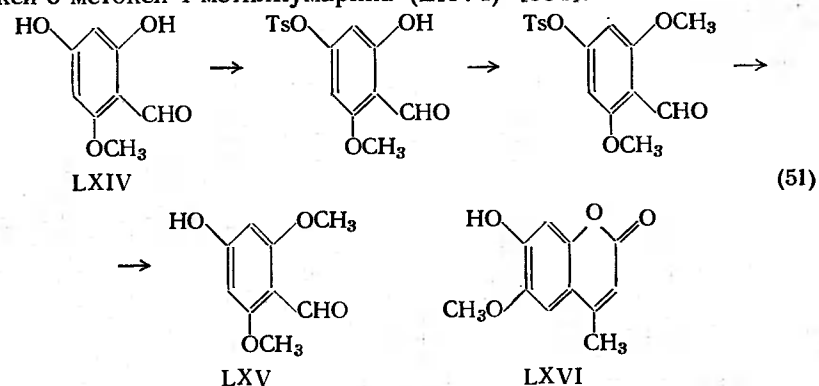
кислот и сильных окислителей, может служить получение *m*-окси-фенилметилсульфоксида (LXIII) [347]. Защитная группа отщепляется при щелочном гидролизе.



Гельферих и Папаламбру [348], которые ввели метансульфонильную группу в качестве защитной, использовали ее в синтезе 3-(β-D-глюкозидо)протокатехового альдегида [349]. Метансульфонильные производные применялись также для получения депсидов [350].

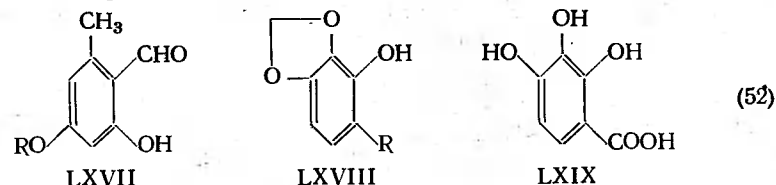
Фениловые эфиры арилсульфокислот термически вполне устойчивы; например, *m*- и *n*-крезилловые эфиры бензолсульфокислоты могут быть окислены двуокисью селена при 200° в соответствующие альдегиды и карбоновые кислоты с преобладанием первых [351]. Следует отметить, что другие производные крезолов (метилловые эфиры, бензоаты, метансульфонаты) изменяются в жестких условиях окисления. Еще в 1904 г. Ульман [352] показал, что 2-иод-фениловый эфир *n*-толуолсульфокислоты при нагревании с медью при 260° превращается в ди-*n*-толуолсульфонат 2,2'-диоксибифенила с хорошим выходом. Толуолсульфонаты были использованы также для синтеза частично метилированных производных многоатомных фенолов; например, 2,4-диокси-6-метоксибензальдегид (LXIV) был превращен в 4-окси-2,6-диметоксибензальдегид (LXV)

(см. схему. 51) [353]. Другим примером может служить синтез 7-окси-6-метокси-4-метилкумарина (LXVI) [354].



Образование водородной связи

Как известно, фенольные группы, соседние с карбонильными группами, трудно метилируются, что объясняется образованием между ними водородной связи. В многоатомных фенолах, содержащих альдегидную, кетонную, карбоксильную или нитрогруппу, метилируются все гидроксильные группы, за исключением тех, которые находятся в *орто*-положении к карбонильной или нитрогруппе. Так, при действии 1 экв диметилсульфата на орсиновый альдегид (LXVII; R = H) образуется эвернинный альдегид (LXVIII; R = CH₃) [355]. Аналогично многие 5-оксиполиметоксифлавоны были получены частичным метилированием полиоксифлавонов. В этих случаях карбонильная группа является составной частью продукта реакции. Однако известно несколько примеров, когда карбонильную группу намеренно вводили временно

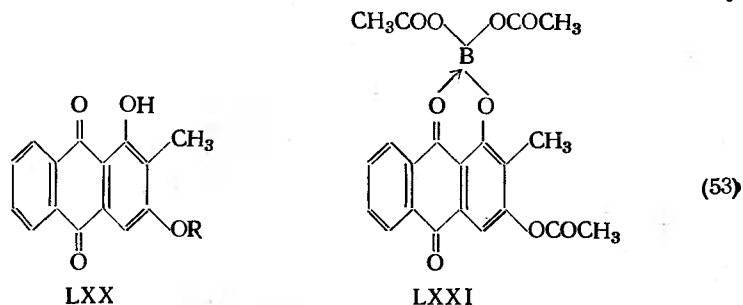


для защиты одной из гидроксильных групп и в дальнейшем удаляти. Бейкер и Саваж [356] показали, что 1,2-метиленовый эфир пирогаллола (LXVIII; R = H) может быть получен путем превращения пирогаллола в пирогаллолкарбоновую-4 кислоту (LXIX), которая при действии метилсульфата дает 2-окси-3,4-метилендиоксibenзойную кислоту (LXVIII; R = COOH). Декарбоксилирование

последней при нагревании с хромитом меди приводит к образованию соединения LXVIII ($R = H$). Аналогично был синтезирован 1,2-диметиловый эфир пирогаллола.

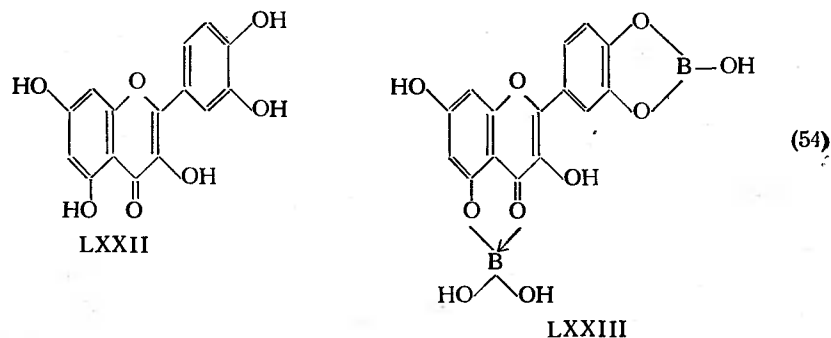
Эфиры борной кислоты

Как показали Димрот и Фауст [357], при нагревании α -оксидантрахинонов со смешанным ангидридом борной и уксусной кислот легко образуются соответствующие борацетаты. Этот метод был использован для защиты одной из гидроксильных групп в рубиадине (LXX; $R = H$). Рубиадин в результате обработки боруксусным и уксусным ангидридами превращается в триацетоксисоединение LXXI, гидролизующееся холодной водой в 3-О-ацетилрубиадин (LXX; $R = COCH_3$). Метилирование последнего иодистым метилом и окисью серебра в ацетоне с последующим гидролизом приводит к 1-метиловому эфиру рубиадина, идентичному



с природным соединением [358].

Симидзу и Ота [359] также использовали обсуждаемую защитную группу в ряду флавонов. Они установили, что флавоны, содержащие гидроксильные группы в положениях 5, 3' и 4', растворимы в водных растворах моноватриевой соли ортоборной кислоты вслед-



ствие образования эфиров борной кислоты. Все остальные фенольные и енольные гидроксильные группы можно избирательно метилировать диазометаном. Так, например, из кверцетина (LXXII), растворенного в растворе кислой соли борной кислоты (по-видимому, с образованием динатриевой соли дибората LXXIII), после метилирования и подкисления был получен 3,7-диметиловый эфир кверцетина.

Пирокатехин и его производные

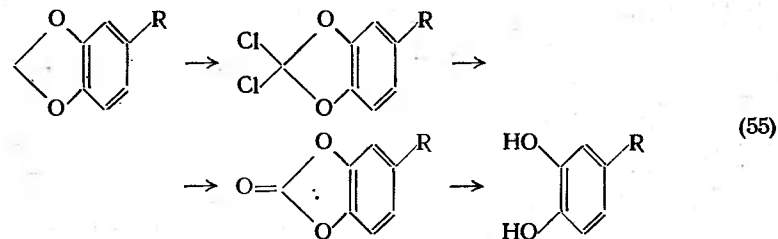
Пирокатехины, как и другие двухатомные фенолы, для защиты обычно превращают в диалкильные или диацетильные производные, но ввиду соседства обеих гидроксильных групп возможна их совместная защита одной группой. Такая защита применяется главным образом при наличии других гидроксильных групп в ядре, например в случае пирогаллола и некоторых флаванонидов.

Метиленовые эфиры

Этот метод защиты обычно не вполне удовлетворителен из-за трудности регенерации пирокатехинов. Однако ввиду доступности пипероналя (3,4-метилендиоксibenзальдегида) его применяли в некоторых случаях, например для синтеза 3,4-диоксифенилаланина [360] и 5,6-диоксиндола [361]. Последнее соединение лучше всего получать путем введения ацетильной [361] или метоксиметиловой [314] защитной группы вместо метиленовой. Метиленовые эфиры могут быть получены из пирокатехина и его производных действием иодистого метилена [362], сульфата метилена [363] или, вероятно лучше всего, бромистого метилена [364]. Подобно метиловым эфирам, метиленовые эфиры очень устойчивы к действию разнообразных реагентов. Действительно, если метилендиоксигруппа не активируется карбонильной или нитрогруппой, то эти эфиры очень трудно расщепляются, а выделяющийся формальдегид реагирует с освобождающимся пирокатехином с образованием продуктов перекрестной конденсации. Поэтому иногда метиленовые эфиры гидролизуют серной кислотой в присутствии флороглюцина [365] или резорцина [366], которые преимущественно реагируют с формальдегидом.

Расщепление метиленовых эфиров подробно изучено, так как метилендиоксигруппа часто встречается в природных соединениях, особенно в алкалоидах. Нередко диметиловые эфиры производных пирокатехина также встречаются в природе. От метиленовых эфиров путем омыления с последующим метилированием можно перейти к диметиловым эфирам. Все известные методы отщепления метиленовой группы имеют весьма ограниченное применение. Из перечисленных ниже реагентов первые три, по-видимому, наиболее удовлетворительны: 1) раствор щелочи в метаноле, который дает

смесь двух изомерных монооксимометоксисоединений, легко гидролизующихся при действии разбавленной соляной кислоты в пирокатехин [317] (ср. раздел «Метоксиметиловые эфиры», стр. 231); 2) пятихлористый фосфор, при действии которого образуются дихлорметиленовые производные; последние можно гидролизовать муравьиной кислотой или водой сначала в циклический



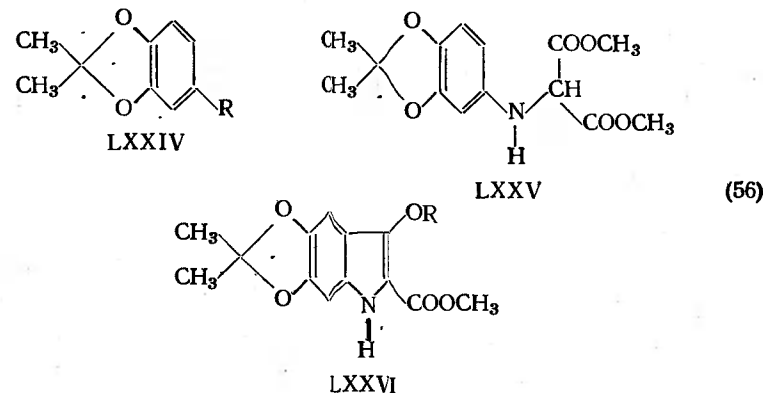
карбонат и затем в свободный пирокатехин [367—369] (см. схему 55); 3) хлористый алюминий в хлорбензоле [370—372]; хлористый алюминий [373] или бромистый алюминий [374, 375] в нитробензоле; 5) иодистый водород [360]; 6) дымящая азотная кислота в уксусном ангидриде (образовавшийся диацетат пирокатехина гидролизуют) [376]; 7) хлоргидрат пиридина [314, 361]; 8) иодистый метилмагний [366].

Изопропилиденовые эфиры

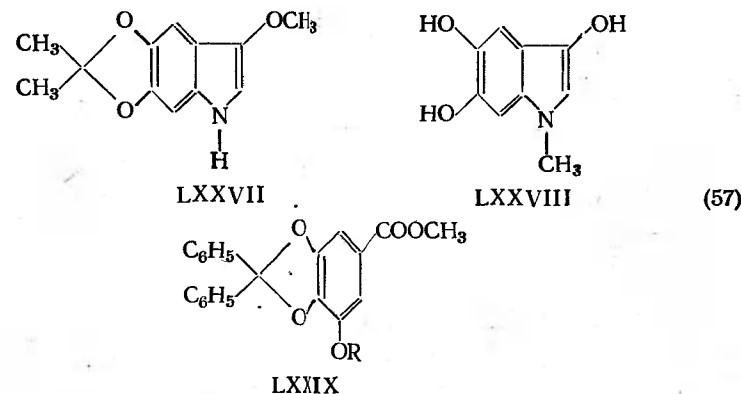
Эти эфиры более пригодны для защиты пирокатехинов, чем метиленовые эфиры, но, к удивлению, нашли лишь ограниченное применение. При конденсации пирокатехина с ацетоном в присутствии хлористого водорода образуется спироиндан [377]; в присутствии фосфорного ангидрида пирокатехин и его производные превращаются в изопропилиденовые эфиры [378]. Эфир, полученный из незамещенного пирокатехина (LXXIV; R = H), очень устойчив к действию щелочей и кислот, медленно реагирует с щелочным раствором перманганата калия, но быстро окисляется в кислой среде. Этот эфир легко нитруется [379—381], галогенируется [379, 381] и ацетируется [382]; так могут быть получены разнообразные соединения. Синтез адренолутина (LXXVIII) может служить другим примером применения изопропилиденовых эфиров [380].

Амин, полученный каталитическим гидрированием 3,4-изопропилидендиоксинитробензола (LXXIV; R = NO₂), при взаимодействии с диметиловым эфиром броммалоновой кислоты образует эфир LXXV, который при нагревании (240—245°) циклизуется в оксиндол (LXXVI; R = H). Метилирование последнего диметилсульфатом в щелочной среде дает O-метильное производное LXXVI

(R = CH₃), из которого после щелочного гидролиза и декарбоксилирования при температуре плавления (около 140°) был выделен метоксииндол. Это соединение было подвергнуто N-метилированию действием амида натрия и затем иодистого метила. Наконец, защитная



группа была отщеплена путем нагревания с концентрированной соляной кислотой в течение 10 мин при 60°; одновременно от метоксигруппы отщепилась метильная группа, в результате чего был получен адренолутин (LXXVIII).



Дифенилметиленовые эфиры

Робинсон и сотр. [323] впервые использовали эти эфиры для защиты при разработке удобного метода получения 3-метилового эфира галловой кислоты. Они установили, что при реакции метилового эфира галловой кислоты с дифенилдихлорметаном в присутствии пиридина образуется дифенилметиленовый эфир LXXIX

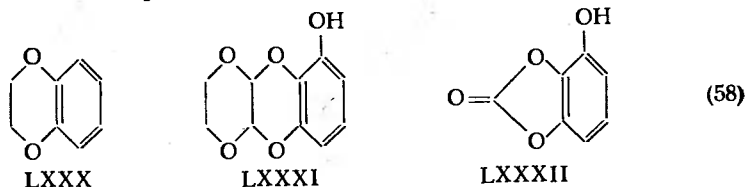
(R = H). Последующее О-метилирование приводит к получению метилового эфира LXXIX (R = CH₃), который гидролизуетс концентрированной соляной кислотой в требуемый 3-метильный эфир. При щелочном гидролизе эфира LXXIX (R = CH₃) образуется соответствующая кислота, которая была использована для синтеза 3'-метилового эфира дельфинидинхлорида. Джард [383] установил, что при нагревании эквимольных количеств метилового эфира галловой кислоты и дифенилдиохлорметана в течение нескольких минут при 170—180° без растворителя образуется с высоким выходом дифенилметиленовый эфир LXXIX (R = H). Кроме того, он показал, что защитная группа может быть удалена от метилового или бензильного эфира (LXXIX; R = CH₃ или C₆H₅CH₂) кипячением с обратным холодильником с водной уксусной кислотой без омыления сложноэфирной группировки. Этот метод дифференцированного гидролиза может оказаться полезным в синтезе таких депсидов, как м-дигалловая кислота.

Дифенилметиленовые эфиры очень устойчивы к действию щелочей и реактивов Гриньяра [384]; защитная группа может быть отщеплена каталитическим гидрогенолизом [384, 385] и кислотным гидролизом.

Бензодиоксаны

Этиленовый эфир пирокатехина (1,4-бензодиоксан) (LXXX) и его производные гидролизуются гораздо труднее, чем метиленовые эфиры. Поэтому этиленовые эфиры не применяются или мало применяются в качестве защитных групп [374, 386].

Хейуэрт и Ламбертон [387] установили, что при реакции пирогаллола с 2,3-дихлордиоксаном образуется бензодиоксан (LXXXI)



с выходом 33%. Это соединение легко алкилируется, но при кислотном гидролизе алкиловых эфиров обычно образуются только аморфные продукты, вероятно, в результате конденсации освободившегося глиоксаля с пирокатехином. Эти эфиры устойчивы в щелочной среде.

Циклические карбонаты

Пирогаллол можно превратить в 1,2-карбонат LXXXII действием фосгена в смеси пиридина и ксилола или нагреванием с дифенилкарбонатом примерно при 200° [388]. Карбонат LXXXII после

метилирования диазометаном можно гидролизовать в 1-метильный эфир пирогаллола [389]. Аналогично можно получить 3-метильный эфир галловой кислоты [390], хотя это соединение удобнее синтезировать, исходя из дифенилметиленового эфира галловой кислоты (см. раздел «Дифенилметиленовые эфиры», стр. 241). Циклические карбонаты могут быть также получены гидролизом в мягких условиях дихлорметилендиоксисоединений, образующихся при действии пятихлористого фосфора на соответствующие метилendioксисоединения (см. раздел «Метиленовые эфиры», стр. 239).

Циклические карбонаты очень легко гидролизуются щелочью и даже горячей водой [367, 387]. Они находят ограниченное применение в синтетических исследованиях.

Циклические эфиры борной кислоты

Пирокатехин и его производные реагируют с борной кислотой в щелочном растворе с образованием комплексов, которые устойчивы в щелочной среде, но полностью гидролизуются разбавленными кислотами. Флавоны и флавонолы, содержащие гидроксильные группы в положениях 3' и 4', могут быть превращены в водном растворе в боратные комплексы, причем гидроксильная группа в положении 5, если она имеется, также реагирует с боратом (см. раздел «Эфиры борной кислоты», стр. 238). Другие фенольные и енольные гидроксильные группы могут быть затем подвергнуты избирательному метилированию; после подкисления образуется частично метилированный флавор или флавонол. Частичное метилирование кверцетина LXXII в его 3,7-диметиловый эфир уже упоминалось в связи с защитой фенолов (см. раздел «Эфиры борной кислоты», стр. 238). Получение частично метилированных флавонов и родственных соединений описано в ряде работ [391—394].

Карбоновые кислоты

Карбоновые кислоты обычно защищают в виде сложных эфиров. Для этой цели применялись метиловые, этиловые, бензильовые, бензгидриловые, *трет*-бутиловые и тетрагидропиранильовые эфиры кислот. Однако сложные эфиры не защищают от взаимодействия с реактивами Гриньяра; для этого необходимо получать ортоэфиры.

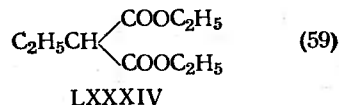
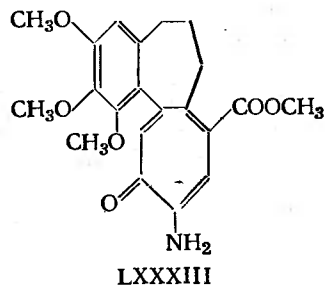
Метиловые и этиловые эфиры

Метиловые и этиловые эфиры давно применяются в качестве защитных групп в известных синтезах с участием малонового и ацетоуксусного эфиров. Преимущество метиловых эфиров заключается в том, что обычно они легко получаются и затем легче омы-

ляются в карбоновые кислоты, чем соответствующие этиловые эфиры. Кроме того, метиловые эфиры часто представляют собой твердые вещества, тогда как этиловые эфиры обычно не кристаллизуются. Другое хорошо известное применение метиловых и этиловых эфиров находят в синтезе кислот с длинной цепью по Кольбе, исходя из щелочных солей кислых эфиров дикарбоновых кислот [395].

Некоторые кислоты, в особенности ароматические, при нагревании декарбоксилируются, чего не наблюдается в случае метиловых или этиловых эфиров, применяемых для синтеза биариллов, содержащих карбоксильные группы, по Ульману [328]. При термическом дегидрировании гиббереллиновой кислоты в присутствии палладия на древесном угле происходит декарбоксилирование, тогда как из метилового эфира гиббереллиновой кислоты образуется метиловый эфир дегидрогиббереллиновой кислоты [396]. Применение метиловых эфиров с целью предотвращения декарбоксилирования при замещении в ароматическом ряду уже упоминалось выше (см. раздел «Карбоксильная группа», стр. 196).

Помимо обычных методов омыления в кислой или щелочной среде, известны два других метода регенерации карбоксильных групп из метиловых эфиров. Ташнер и Либек [397] показали, что сложноэфирные и N-карбометоксигруппы омыляются при нагревании с галогенидами лития в пиридине. При этом амидные и пептидные связи не затрагиваются. Метод подвергся дальнейшему изучению [398] и был использован в синтезе колхицина [399] для омыления трициклического эфира LXXXIII в соответствующую кислоту. При омылении по другим методам одновременно происходит замещение аминогруппы гидроксилом. По одному из методов метиловый эфир превращают в соответствующую гидроксамовую кислоту, окисление которой периодатом приводит к получению свободной карбоновой кислоты [400].



Ригель и Лиленфельд [401] показали, что одна из сложноэфирных группировок в замещенном малоновом эфире LXXXIV может быть отщеплена нагреванием до 190—200° в присутствии β-нафталинсульфокислоты. По этому методу, исходя из ацилиро-

ванного малонового эфира, можно синтезировать эфиры β-кетокислот. Этот метод близок к методу с применением ди-трет-бутилового эфира малоновой кислоты (см. раздел «трет-Бутиловые эфиры», стр. 246), но обладает преимуществом из-за дешевизны и доступности обычного малонового эфира.

Бензиловые эфиры

В синтезах пептидов с применением метиловых эфиров для защиты концевой карбоксильной группы могут встретиться затруднения в омылении эфира без сопутствующего частичного гидролиза пептидных связей. По этой причине для защиты карбоксильной группы часто прибегают к бензиловым эфирам, которые можно легко получить прямой этерификацией, применяя бензолсульфокислоту [402] или полифосфорную кислоту [403] в качестве катализатора (см. также [2]). Бензиловые эфиры можно снова превратить в свободные карбоновые кислоты каталитическим гидрогенолизом [2, 64], действием металлического натрия в жидком аммиаке [404] или же кислотным или щелочным омылением. Следует отметить, что негидролитически, действием бромистого водорода в уксусной кислоте, можно отщепить группу $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, но не $\text{RCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ [120]. Защита карбоксильной группы в аминокислотах и пептидах превращением в бензиловые эфиры, несомненно, тесно связана с применением карбометоксигруппы для защиты аминогрупп (см. раздел «Уретановые производные», стр. 209). Обе защитные группы обычно отщепляются при действии одних и тех же реагентов, за исключением одного упоминавшегося метода.

Эймс и Бауман [405] показали, что бензиловые эфиры имеют значительное преимущество по сравнению с метиловыми и этиловыми эфирами при получении кислот и кетонов с длинной цепью из малонового эфира. Бензиловые эфиры обычно можно получить нагреванием соответствующих этиловых эфиров в бензоле с бензиловым спиртом, содержащим небольшое количество бензилата натрия. Аналогично бензиловый эфир ацетоуксусной кислоты обладает преимуществом по сравнению с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в синтезе β-дикетонов [406] и в синтезе пирролов по Кнорру [407]. К другим примерам применения бензиловых эфиров относятся синтезы 2',4'-фосфата пантотеновой кислоты [408], L-α-глицерилфосфорил-L-серина [409] и пенициллинов (уже упоминалось в разделе «Диацильные производные», стр. 206).

n-Нитробензиловые эфиры были рекомендованы для синтеза пептидов как более устойчивые к действию бромистого водорода, чем соответствующие бензиловые эфиры. При этом образуются более чистые продукты после избирательного выделения свободных аминогрупп из N-карбометоксипроизводных [410].

Бензгидриловые эфиры

Бензгидриловые эфиры не нашли широкого применения в качестве защитных групп, хотя они могут быть получены почти количественно действием дифенилдиазометана на свободную кислоту. Защитная группа отщепляется также почти количественно при гидрогенолизе над палладиевым катализатором [411].

трет-Бутиловые эфиры

За последние годы трет-бутиловые эфиры приобрели большое значение в качестве защитных групп (ср. защиту аминов карбо-трет-бутилоксигруппой в разделе «Уретановые производные», стр. 209). трет-Бутиловые эфиры можно легко получить действием хлорангидридов кислот на трет-бутиловый спирт в присутствии оснований [412] или прямым присоединением изобутилена к карбоновым кислотам в присутствии серной кислоты в качестве катализатора [413]. Обычно трет-бутиловые эфиры по химическим свойствам не отличаются от метиловых и этиловых эфиров, но их преимущество заключается в легкости превращения в свободные кислоты (присоединение изобутилена) при нагревании примерно до 200° или кипячении в бензоле, содержащем небольшое количество *n*-толуолсульфокислоты.

Производные ди-трет-бутиловых эфиров малоновой кислоты применялись для синтезов эфиров β-кетокислот [412], кетонов [413, 414] и α-аминокетонов [415]. Аналогичным образом трет-бутиловый эфир ацетоуксусной кислоты, который удобно получать действием кетена [416] или дикетена [417] на трет-бутиловый спирт, применяли вместо обычного этилового эфира для получения кетонов [416, 417] и пирролов [416].

трет-Бутиловые эфиры α-аминокислот были использованы в синтезе пептидов [418, 419]. Они устойчивы в условиях каталитического гидрогенолиза, в которых N-карбобензилоксигруппа отщепляется; с другой стороны, трет-бутиловые эфиры расщепляются при действии хлористого водорода в бензоле в условиях, в которых N-карбобензилоксигруппа не затрагивается. Возможно также отщепление N-трифторацетильной или трет-бутильной группы, если они присутствуют в одной молекуле [419].

Один из наиболее важных методов применения трет-бутильной группы состоит в синтезе пенициллинов [112—115], что уже отмечалось (см. раздел «Диацильные производные», стр. 206).

Нитрильную группу можно защитить от действия соединений Гриньяра реакцией с изобутиленом с образованием трет-бутил-

амида. Эти амиды, не вступающие во взаимодействие с реактивами Гриньяра, можно превратить в исходные нитрилы действием *n*-толуолсульфохлорида в пиридине (М. Уайтинг, частное сообщение).

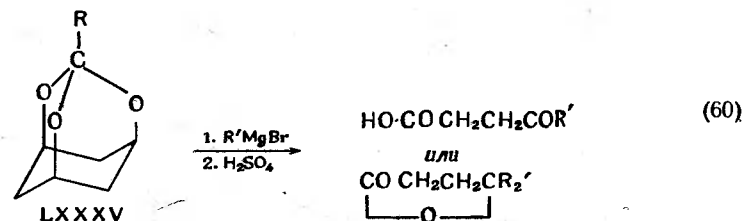
Тетрагидропираниловые эфиры

Тетрагидропираниловые эфиры легко получить присоединением дигидропирана к карбоновым кислотам в присутствии следов серной кислоты [420]. Эти эфиры можно алкилировать [421] или ацилировать [420] и полученные соединения снова превратить в карбоновые кислоты простым кипячением с уксусной кислотой [420] или с уксусной кислотой, содержащей следы *n*-толуолсульфокислоты [421]. Таким путем из дитетрагидропираниловых эфиров малоновой кислоты были получены кетоны и эфиры β-кетокислот [420]. Промежуточное соединение в ряду стероидов было подвергнуто С-алкилированию через стадию тетрагидропиранилового эфира [421]. Тетрагидропираниловые эфиры как защитные группы были вытеснены трет-бутиловыми эфирами, обладающими вполне аналогичными свойствами.

Ортоэфиры

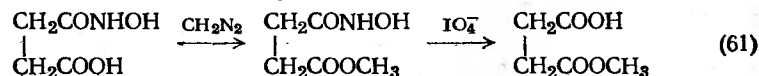
Ортоэфиры находят ограниченное применение в качестве защитных групп. Их легко получить из нитрилов, ω-трихлорпроизводных и ортокарбонатов или путем перэтерификации [422]. Штеттер и Штейнакер [423] получили ортоэфиры *цис*-флороглоцита (LXXXV) и показали, что они не реагируют с магниорганическими соединениями. В результате взаимодействия неполного ортоэфира янтарной кислоты LXXXV ($R = CH_2CH_2COOC_2H_5$) с реактивом Гриньяра и гидролиза продуктов реакции горячей разбавленной серной кислотой были получены β-карбоксикетоны или β-карбокси-трет-спирты (в виде соответствующих лактонов) в зависимости от особенностей использованного реактива Гриньяра [424].

Более простые ортоэфиры, как известно, реагируют с магниорганическими соединениями в жестких условиях с образованием ацеталей или кеталей [422], однако их можно применять с другими металлоорганическими реагентами.



Гидроксамовые кислоты

Эмери и Нейландс [400] изучили возможность применения гидроксиламина для блокирования карбоксильной группы в соответствии со схемой 61. Общий выход был удовлетворительным, и метод заслуживает дальнейшего изучения.

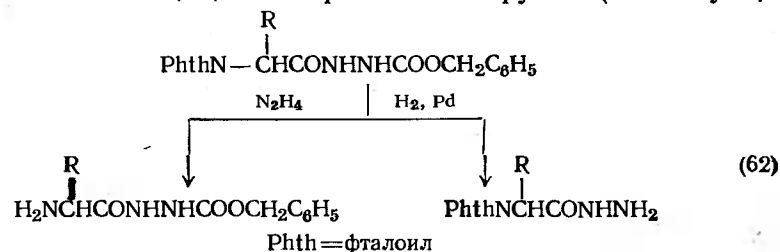


N'-Фенилгидразиды

После ферментативного синтеза пептидов из N-защитненных аминокислот и анилидов аминокислот трудно гидролизовать анилидную группу без одновременного расщепления пептидных связей. Это затруднение удалось преодолеть путем применения N'-фенилгидразидов вместо анилидов. Защитную группу в образовавшихся пептидах можно удалить окислением солями меди(II) [122] или хлорным железом [425].

N'-Карбобензилоксигидразиды

Хофман и сотр. [426, 427] показали, что N'-карбобензилоксигидразиды очень эффективны для защиты карбоксильных групп во фталоилпептидах. Такие гидразиды не изменяются при действии гидразина, и поэтому аминогруппу можно избирательно освободить от защитной группы. В другом варианте карбобензилоксигруппу отщепляют каталитическим гидрогенолизом, после чего на образовавшийся гидразид фталоилпептида действуют азотистой кислотой и получают азид, который можно конденсировать с другой аминокислотой с защищенной карбоксильной группой (см. схему 62).



Фосфорная и родственные кислоты

Многие природные соединения содержат гидроксильные группы, этерифицированные фосфорной кислотой. Для синтеза таких сложных эфиров обычно применяют хлорангидрид или дихлорангидрид

фосфорной кислоты, в которых соответственно две или одна гидроксильная группа защищены. Проблемы фосфорилирования подробно рассмотрены в обзорах Брауна [4] и Крамера [428] и поэтому здесь будут обсуждаться лишь очень кратко.

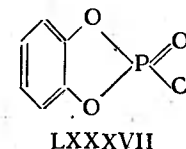
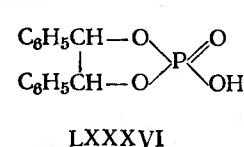
Бензиловые и замещенные бензиловые эфиры

Такие эфиры имеют большое значение вследствие широкой применимости метода и легкости отщепления защитных групп в мягких условиях, в том числе ступенчатого, если это необходимо. Дибензилхлорфосфат $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O})_2\text{POCl}$ можно получить действием хлора или лучше N-хлорсукцинимидом на дибензилфосфит [429]. Дибензилхлорфосфат реагирует со спиртами в присутствии третичных аминов с образованием полных эфиров фосфорной кислоты, от которой бензильные группы можно отщеплять ступенчато методом каталитического гидрогенолиза [430] или одновременно действием металлического натрия в жидком аммиаке [431]. Одну бензильную группу можно также удалить N-метилморфолином, который превращается при этом в N-бензильное производное [432]. Еще большее значение имеет монобензилирование при действии некоторых анионов (хлоридов, иодидов, тиоцианатов) в органических растворителях [433, 434, 434a].

Вместо бензиловых эфиров были рекомендованы *n*-бромбензиловые [435] и *n*-нитробензиловые [436] эфиры.

Циклический фосфат гидробензоина

Циклический фосфат LXXXVI был синтезирован взаимодействием гидробензоина с хлорокисью фосфора. Этот фосфат реагирует со спиртами в присутствии трифторуксусной кислоты с образованием эфиров, из которых можно получить моноалкилфосфаты, если отщепить защитную группу методом каталитического гидрогенолиза [437].



(63)

Фениловые и замещенные фениловые эфиры

Дифенилхлорфосфат $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{POCl}$ использовался для синтеза очень многих моноалкилфосфатов. Аналогичным образом фенилдихлорфосфат $\text{C}_6\text{H}_5\text{OPOCl}_2$ нашел широкое применение для полу-

чения симметричных, несимметричных и циклических фосфатов. Защитные группы отщепляются при гидрогенолизе в присутствии платинового катализатора.

Циклический эфир пирокатехина LXXXVII был предложен в качестве фосфорилирующего агента Рейхом [438]. Однако в дальнейшем было установлено, что этот метод фосфорилирования не имеет большого значения [439, 440].

Вместо дифенилхлорфосфата в качестве фосфорилирующих агентов можно применять тетрафенил- и тетра-*n*-нитрофенилпирофосфаты. Особенно эффективно тетра-*n*-нитросоединение [441—443]. Защитную группу можно отщепить гидрогенолизом или путем обработки щелочью.

β-Цианэтиловые эфиры фосфорной кислоты

Эти эфиры неустойчивы к действию щелочи, вероятно, вследствие эминирования акрилонитрила и сравнительно устойчивы к кислоте. Моноэфир был с успехом применен для синтеза тимидин-3'-фосфата и гуанозин-5'-фосфата [444].

ЗАЩИТА СВЯЗИ S — H И СОЕДИНЕНИЙ SR₂

Сероводород и тиолы

Сероводород и тиолы легко окисляются, алкилируются, ацилируются, а также легко присоединяются к активированным двойным связям. Обычно для защиты прибегают к алкилированию с введением таких групп, которые, как и в случае фенолов и спиртов, легко отщепляются. Однако для тиолов имеется особый метод защиты, состоящий в их превращении в дисульфиды.

Диалкилдисульфиды

Методы расщепления связи углерод — сера рассмотрены в обзоре Тарбелла и Харниша [445]. Простые насыщенные алифатические сульфиды обычно с трудом расщепляются с образованием тиолов. Алкиловые эфиры тиофенолов иногда применяют в качестве защитных групп, если алкильный радикал может быть впоследствии отщеплен гидрогенолизом металлическим натрием в жидком аммиаке. Например, Адамс и Ферретти [446] синтезировали некоторые ди- и тритиофенолы взаимодействием соответствующих бромзамещенных бензола с этилмеркаптидом меди(I) с последующим деэтилированием металлическим натрием в жидком аммиаке. Аналогично в синтезе 2-меркапто-4(5)-метилгистидина тиоловую группу защищают метилированием и в дальнейшем освобождают, как указано выше [447].

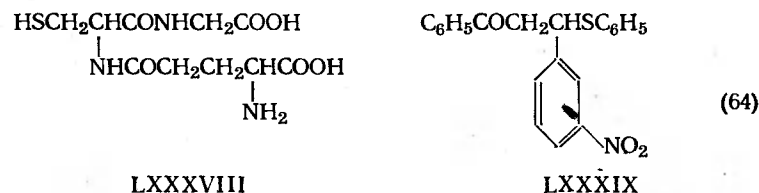
Бензиловые тиоэфиры

Бензилирование, представляющее собой наиболее общий метод защиты тиолов, можно осуществить действием хлористого бензила в присутствии щелочи или реакцией хлористого бензила с натриевой солью тиола в жидком аммиаке [448]. Бензильная группа очень гладко отщепляется металлическим натрием в жидком аммиаке [117, 448]. Если бензилированное соединение нерастворимо в жидком аммиаке, гидрогенолиз может быть выполнен действием натрия и кипящего бутанола [449] или этанола [450].

Защитная бензильная группа была использована для синтеза серусодержащих аминокислот, например гомоцистина [449], β-метилцистеина [451] и β,β-диметилцистеина (пеницилламина). Еще большее значение имеет эта группа для синтезов пептидов, содержащих цистеин или цистин. К более ранним примерам относятся глутатион (LXXXVIII) [452], изоглутатион [453] и панттеин [117]. В последнее время с применением бензилтиоэфиров Дю-Виньо с сотрудниками был синтезирован циклический полипептид окситоцин и многие его аналоги [454, 455].

Замещенные бензиловые тиоэфиры

Тиофенол легко присоединяется к двойной связи 3-нитробензальацетофенона с образованием замещенного бензилфенилсульфида LXXXIX. В этом соединении незамещенное бензольное ядро можно ацетилировать, бромировать и нитровать. Защитную группу можно отщепить действием основного ацетата свинца. При этом образуется меркаптид свинца, из которого при обработке разбавленной соляной кислотой выделяется замещенный тиофенол [456].

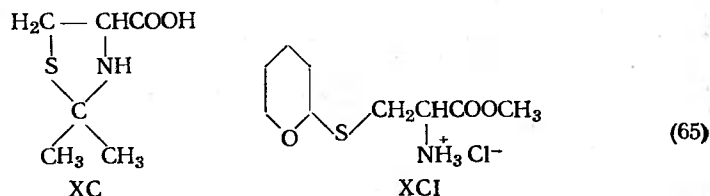


Трифенилметилловые тиоэфиры

Эти тиоэфиры были использованы для защиты тиоловой группы в цистеине. Трифенилметильная группа отщепляется при обработке хлористым водородом в хлороформе [457] или металлическим натрием в жидком аммиаке [458]. Трифенилметильная группа применялась в синтезе глутатиона (LXXXVIII) [457].

Тиаоацеталь и родственные производные

Тиазолидин (XC), который очень легко образуется при действии ацетона на цистеин в присутствии кислоты, был использован в синтезе пептидов [459], в том числе глутатиона [460]. Таким же образом был защищен пеницилламин [461]. Защитную группу можно отщепить кислотным гидролизом в мягких условиях или же действием сулемы.



Дигидропиран присоединяется к тиолам с образованием полу-тиоацетала XCI — производного хлоргидрата эфира цистеина, используемого для синтеза пептидов, родственных инсулину [462]. Эти производные, устойчивые к действию натрия в жидком аммиаке, расщепляются разбавленной кислотой или при добавлении раствора нитрата серебра с последующим пропусканием сероводорода.

До некоторой степени сходная защитная группа была предложена Пимлотом и Янгом [463] для синтеза пептидов, содержащих цистеин. Действием бензилтиометилхлорида на цистеин было получено его бензилтиометильное производное. Тиаоацетальная группа, устойчивая в обычных условиях синтеза пептидов, при действии сулемы дает меркаптид, из которого тиол может быть регенерирован обычными методами.

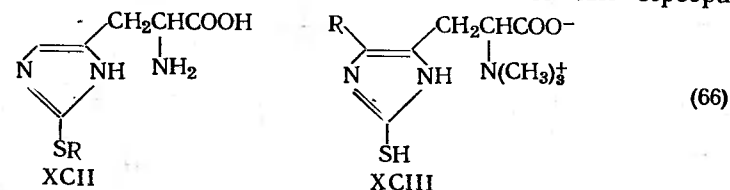
Ацетаты, бензоаты и цианпроизводные

Для получения тиолов из алкилгалогенидов рекомендуется применять тиаоацетат натрия, а не гидросульфид, чтобы предотвратить образование сульфидов. Образовавшиеся эфиры тиолов легко гидролизуются разбавленной щелочью. Аналогично β-меркаптокислоты можно часто получать присоединением тиаоацетата натрия к α,β-ненасыщенным кислотам [464].

Холестерилмеркаптан не удается bromировать N-бромсукцинимидом, если меркаптогруппа переведена для защиты в ацетат; bromирование происходит удовлетворительно при использовании вместо ацетата бензоата [465] или цианпроизводного (т. е. холестерил-тиоцианата RSCN) [466]. В последнем случае защитная группа отщепляется при действии алюмогидрида лития.

Карбэтоксипроизводные

Карбэтоксипроизводные тиолов в немногих случаях применялись в синтетических исследованиях. Например, реакцией 2-меркаптогистидина (XCII; R = H) с этилхлорогильным эфиром было получено карбэтоксипроизводное XCII (R = COOC₂H₅), из которого путем метилирования иодистым метилом и окисью серебра



и последующего гидролиза соляной кислотой был синтезирован эрготионеин (XCIII; R = CH₃) [467]. Аналогично из 4-метилгистидина был получен 4-метильный гомолог XCIII (R = CH₃) [447].

Дисульфиды

Тиолы могут быть очень легко окислены в соответствующие дисульфиды, которые обычно вполне устойчивы, но чувствительны к действию сильных окислителей и восстановителей. Дисульфиды были использованы в синтезе таких пептидов, как глутатион (LXXXIII) [123] и D-пантетеин-4'-монофосфат [431]. В литературе описаны и другие аналогичные случаи [2]. Дисульфиды можно восстановить в тиолы действием многих восстановителей, включая алюмогидрид лития и металлический натрий в жидком аммиаке [464].

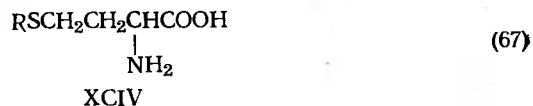
Дитиолы

Защита 1,2-дитиолов, привлекая к себе мало внимания, может быть осуществлена получением циклических продуктов конденсации с ацетоном или бензальдегидом [468, 469]. Циклическая защитная группа может быть удалена путем восстановления металлическим натрием в жидком аммиаке [468] или реакцией с сулемой [469]. Так, например, реакцией 2,3-бензильденевого производного 2,3-димеркаптопропанола с хлористым бензоилом в пиридине с последующей обработкой раствором сулемы в этаноле был получен 2,3-димеркаптопропилбензоат [469].

Простые тиоэфиры

Тиоэфирная группа редко нуждается в защите, так как она обычно очень устойчива к химическим воздействиям, за исключением

процессов алкилирования и окисления. Однако при синтезе пептидов, содержащих метионин (XCIV; $R = CH_3$), часто происходят побочные реакции. Например, при отщеплении защитной группы от N-карбобензилоксиметионина образуется S-бензилгомоцистеин (XCIV; $R = C_6H_5CH_2$). Эта реакция, по-видимому, объясняется промежуточным образованием сульфониевой соли. Этого можно



избежать путем применения производного сульфоксида метионина с последующим восстановлением сульфоксида в сульфид избытком тиогликолевой кислоты или тиогликоля [470].

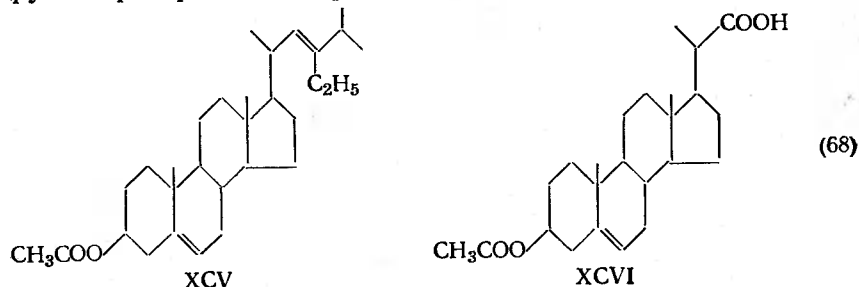
ЗАЩИТА УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ КРАТНОЙ СВЯЗИ

О л е ф и н ы

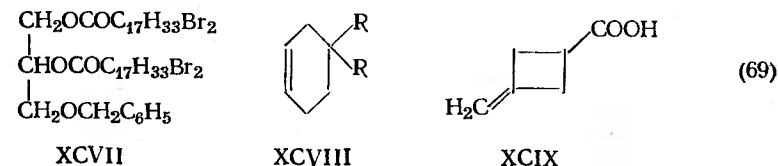
Олефины легко вступают во многие реакции присоединения и реагируют с различными окислителями. Предложено много методов защиты двойной связи, в особенности при превращениях стероидов [4].

Дигалогениды

Дигалогениды окисляются с трудом, поэтому как дихлориды, так и дибромиды применялись для временной защиты двойной связи в положении 5,6 в ненасыщенных стероидах при превращениях с участием других частей молекулы. Например, стигмастерил-ацетат (XCV) присоединяет бром с образованием 5,6-дибромиды, который после озонирования и последующего отщепления двух атомов брома цинком в уксусной кислоте дает 3-ацетокси-5-бис-нор-холеновую кислоту (XCVI) [471]. Общий выход повышается в случае применения дихлорида вместо дибромиды [472]. Описано много других примеров такого рода [473—475].



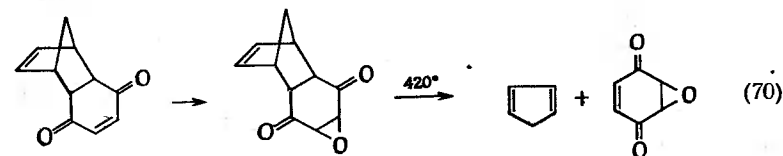
Дибромиды устойчивы к гидрированию в кислой среде [476]. Это было использовано при синтезе 1,2-диолеина из 1-бензильового эфира глицерина и хлорангидрида олеиновой кислоты через стадию образования бромированного эфира XCVII, от которого бензильную группу можно удалить гидрогенолизом. Наконец, атомы брома были отщеплены действием цинковой пыли [477].



Аддукты диенового синтеза

Попытки превращения этилового эфира α -цианакриловой кислоты или соответствующего диэфира в амиды не привели к успеху, так как оба исходных эфира полимеризуются в воде и в щелочной среде. Однако если сначала получить аддукт с бутадиеном, например соединение XCVIII ($R = COOC_2H_5$), то удастся синтезировать диамид и затем динитрил XCVIII ($R = CN$), пиролиз которого приводит к получению винилиденцианида [478].

Аплкуист и Робертс [479] для синтеза 3-метиленициклобутанкарбоновой кислоты (XCIX) и из нее 3-метиленициклобутилена исходили из аддукта диэтилового эфира метиленималоновой кислоты с антраценом. Аналогично аддукт циклопентендиона-3,5 с антраценом был использован для получения циклопентадиенона [480]. Другим хорошим примером может служить получение циклических окисей *n*-бензохинона из аддуктов хинонов с циклопентадиеном [481], как это показано на схеме 70.



Эпоксисоединения

α,β -Ненасыщенные кетоны легко окисляются в эпоксисоединения, после чего может быть регенерирована двойная связь восстановительным действием солей двухвалентного хрома [482], трифенилфосфина [483] или триэтилфосфита [484]. Поскольку oleфины с сопряженными связями не превращаются в эпоксисоеди-

нения при действии щелочного раствора перекиси водорода, возможна избирательная защита сопряженной двойной связи в полиенкетонах. Этот метод использовался в ряду стероидов, когда возникала необходимость в окислении одной двойной связи без затрагивания α,β -ненасыщенной кетогруппы [485]. В данном примере временно защищенная двойная связь была регенерирована каталитическим гидрогенолизом эпоксисоединения с последующей дегидратацией. Соединения этиленового ряда можно получить из эпоксисоединений действием уксусной кислоты, иодистого натрия и цинка [484a].

Другие методы защиты олефинов

В ряду стероидов применялись три менее прямых метода защиты двойной связи. По одному из них [472] стигмастерилацетат (CXV) нитруют дымящей азотной кислотой, образующееся 6-нитропроизводное озонируют и затем восстанавливают цинком в уксусной кислоте (при этом происходит гидролиз енамина) до 3-ацетокси-6-кетобис-норхоленовой кислоты (6-кетопроизводного дигидро-XCVI). Второй метод [4, 472], который состоит в обратимом образовании 3,5-циклостероидов из ен-5-ол-3-ов, применяется для защиты окисления как β -оксигруппы, так и C_5 -двойной связи. Третий метод, предложенный Слейтсом и Уэндлером [486], основан на *цис*-гидроксилировании двойной связи четырехокисью осмия. Образовавшийся гликоль можно превратить в устойчивое в щелочной среде изопропилиденное производное или в устойчивые сложные эфиры. Двойная связь регенерируется при обработке мезилата гликоля иодистым натрием. Эта схема была использована при изучении превращений сапогенинов [487—489].

Диены с сопряженными связями

Описаны два метода защиты сопряженных диеновых систем, основанные на обратимом присоединении малеинового ангидрида или кислорода.

Аддукты с малеиновым ангидридом

Такие аддукты применялись для защиты диеновой системы в эргостерине и его ацетате. Из аддукта с ацетатом эргостерина можно количественно регенерировать ацетат нагреванием примерно до 250° в вакууме [490]. При каталитическом гидрировании самого эргостерина прежде всего восстанавливается сопряженная диеновая система. С другой стороны, при гидрировании аддукта происходит восстановление двойной связи в боковой цепи и пиролиз продуктов реакции приводит к 22-дигидроэргостерину [491]. Аналогич-

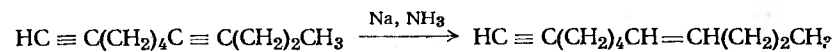
ным образом возможно избирательное отщепление боковой цепи при озонлизе аддукта ацетата эргостерина с малеиновым ангидридом [492].

Трансаннулярные перекиси

Исследованы трансаннулярные перекиси эргостерина и дегидроэргостерина. Однако высокая реакционная способность двойных связей в положениях 6,7 в перекисях по отношению к окислителям препятствует применению таких перекисей в качестве защитных групп [492].

Ацетилены

Соединения с концевой тройной связью не восстанавливаются металлами в жидком аммиаке, вероятно, вследствие образования солей. Так, ундекадиин-1,7 восстанавливается металлическим натрием в жидком аммиаке до *транс*-ундецен-7-ина-1 [493].



В ряду стероидов было установлено, что двойную связь в 17 α -этинил-19-нортестостероне можно избирательно восстановить металлическим литием в жидком аммиаке [494].

ЗАЩИТА АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

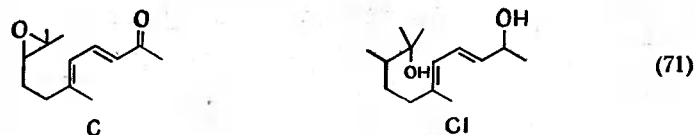
Для альдегидов и кетонов предложено так же много защитных групп, как и для аминов. Наиболее важные методы защиты карбонильных соединений заключаются в их превращении в ацетали, кетали и их тиопроизводные. За немногими исключениями (защитные группы 1, 2, 3, 17), они более или менее устойчивы к действию щелочей и металлоорганических соединений, но гидролизуются минеральными кислотами с выделением исходных карбонильных соединений. Защитные группы, содержащие серу, также могут расщепляться в нейтральной среде.

Защита карбонильных групп в стероидах подробно изучена, причем разработаны методы избирательной защиты и последующего избирательного освобождения одной или нескольких карбонильных групп в поликетостероидах. Этот вопрос рассмотрен в превосходном обзоре Лёвентала [4] и здесь не будет подробнее обсуждаться.

Восстановление в спирты

При синтезе ирона [495] оказалось необходимым защитить карбонильную группу в соединении С с тем, чтобы при действии бромистого метилмагния реагировала только эпоксигруппа. Такая

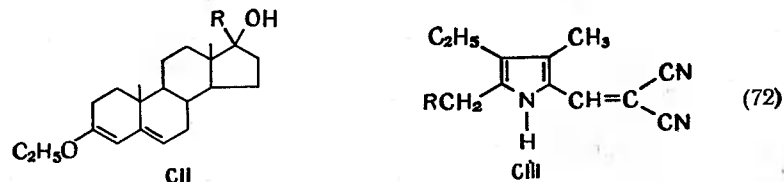
защита была осуществлена восстановлением кетогруппы во вторичную спиртовую группу борогидридом натрия. После реакции



Гриньяра образовавшееся соединение CI было окислено двуокисью марганца, что привело к освобождению кетогруппы.

Циангидрины

17-Моноциангидрин Δ^4 -андростен-3,17-диона можно получить реакцией обмена с циангидрином ацетона. После этого кетогруппа в положении 3 может быть превращена в устойчивую в щелочной среде группировку эфира енола CII ($R = CN$). Восстановление циангидрина CII ($R = CN$) металлическим натрием в *n*-пропиловом спирте приводит к эфиру енола CII ($R = H$), в результате кислотного гидролиза которого образуется тестостерон [496].

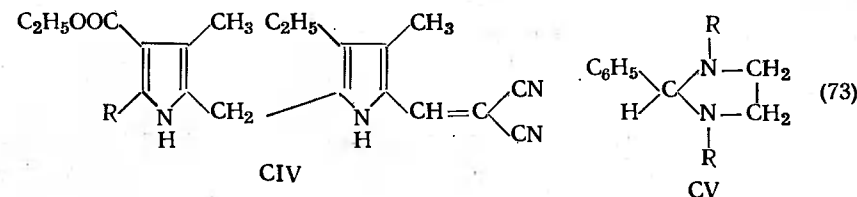


Дицианметиленовые производные

Вудворд [497] в синтезе хлорофилла применил для альдегидов и кетонов очень перспективную, устойчивую в кислой среде защитную группу.

Пиррольное соединение CIII ($R = H$), полученное конденсацией соответствующего альдегида с нитрилом малоновой кислоты [498], было превращено действием хлористого сульфурита в уксусной кислоте в хлорпроизводное CIII ($R = Cl$). Путем конденсации последнего с этиловым эфиром 3-метилпирролкарбонвой-4 кислоты в смеси спирта и соляной кислоты был получен дипиррилметан CIV ($R = H$), превращенный реакцией Фриделя — Крафта в соединение CIV ($R = COCH_2CH_2COOCH_3$), от которого

действием нагретого 33%-ного раствора едкого натра была отщеплена защитная группа.



Имидазолидиновые производные

Альдегидная группа в бензальдегиде была защищена [499] реакцией с N,N' -диметилендиамином с образованием имидазолидина (CV; $R = CH_3$). Восстановление имидазолидина металлическим натрием в спирте и жидком аммиаке с последующим кислотным гидролизом для удаления защитной группы привело к 2,5-дигидробензальдегиду.

Тиоловые сложные эфиры можно превратить в альдегиды гидрогенолизом с никелем Ренея, но при этом часто трудно избежать дальнейшего восстановления образующегося альдегида в соответствующий спирт. Это затруднение устраняется при проведении реакции в присутствии N,N' -дифенилэтилендиамина, который реагирует с альдегидом по мере его образования, давая имидазолидины, например соединения CV ($R = C_6H_5$) из *S*-этилового эфира тиобензойной кислоты. После завершения стадии восстановления альдегид можно выделить кислотным гидролизом [500].

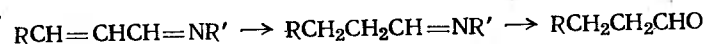
Образование енаминов

Этот метод защиты специфичен для α,β -ненасыщенных кетонов и для альдегидов. Енамины получают просто нагреванием карбонильного соединения с вторичным циклическим амином в бензоле с азеотропной отгонкой образующейся воды [501—504]. Енамины не изменяются при действии алюмогидрида лития [28, 502] и магниорганических соединений [503]. Они легко гидролизуются растворами щелочей и кислот, хотя в концентрированных растворах кислот некоторые енамины могут перегруппироваться в устойчивые тройные иминиевые соли [504].

Шиффовы основания

Шиффовы основания, образующиеся при реакции ароматических альдегидов с анилином, использовались в качестве защитной группы в синтезе биальдегидов ряда бифенила по Ульману [328,

505]. Шиффовы основания были также использованы для избирательного восстановления этиленовой двойной связи в α,β -ненасыщенных альдегидах. Для этого путем конденсации последних с 2-аминобутанолом-1 были получены шиффовы основания, которые затем гидрировали при комнатной температуре над никелем Ренея. После кислотного гидролиза был получен насыщенный альдегид [506].



Семикарбазоны

Семикарбазоны часто применяют для защиты стероидных кетонов, а также при получении альдегидных форм пентаацетатов альдогексоз [507]. Семикарбазоны обычно получают в кислой среде, но при этом в качестве растворителя и катализатора рекомендуется применять пиридин [508]. Семикарбазоновые производные устойчивы к действию таких восстановителей, как борогидрид натрия [508, 509], борогидрид лития [510] и алюмогидрид лития [511], и не изменяются в условиях окисления по Оппенауэру, [512]. Регенерация карбонильного соединения из его семикарбазона происходит не всегда гладко. Для этого предложен ряд методов, в том числе гидролиз соляной кислотой [508], отгонка летучих кетонов с паром в присутствии щавелевой [513] или фталевой кислоты [514], нагревание с уксусным ангидридом в пиридине [515], гидролиз в присутствии азотистой кислоты [507, 508, 511, 516] или окислов азота [517] и взаимодействие с пировиноградной кислотой, причем последний из них, вероятно, является наилучшим [508—510, 518].

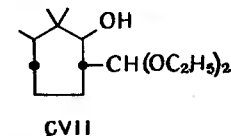
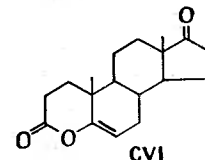
Оксимы

Оксимы применяются в качестве защитной группы реже, чем семикарбазоны, отчасти потому, что регенерация карбонильных групп из оксимов более затруднительна. Однако работа Брукса и сотр. [508] показывает, что оксимы могут с успехом защищать карбонильные соединения в ряду стероидов. Как было установлено, оксимы стероидов, устойчивые к действию борогидрида натрия, легко получить в пиридине. Брукс с сотрудниками изучил много методов расщепления оксимов и показал, что кетоны могут быть получены с удовлетворительными выходами гидролизом оксимов в присутствии надсерной или азотистой кислоты. Многие другие реагенты вступают в реакцию с выделяющимся гидроксиламином, поэтому могут облегчить гидролитическое расщепление оксимов. К таким реагентам относятся сернистая кислота [508, 519], формальдегид [520], сульфат железа(III) и другие окислители [521]. Недавно было установлено, что для расщепления оксимов можно с большим успехом применять левулиновую кислоту [522].

Помимо защиты альдегидов и кетонов в ряду стероидов, оксимы нашли применение для получения альдегидных форм пентаацетатов альдогексоз, причем альдегидная группа была освобождена действием азотистой кислоты [507].

Ацетаты енолов

Ацетаты енолов стероидных кетонов можно получить нагреванием стероида с уксусным ангидридом и хлористым ацетилом [523] или лучше с изопропенилацетатом [524]. Они редко применяются в качестве защитных групп, но в одном случае использование ацетата енола привело к успеху, тогда как другие защитные группы оказались неэффективными. Так была защищена в еноллактоне CVI кетогруппа в положении 17 перед реакцией с иодистым метилмагнием с целью получения 4-андростен-3,17-диона [524].



(74)

Эфиры енолов

Эфиры енолов обычно получают нагреванием кетонов с эфирами ортомуравьиной кислоты в присутствии небольшого количества кислоты [525]. В ряду стероидов эфиры енолов можно, по-видимому, получить только из соединений, содержащих кетогруппу в положении 3 и двойную связь в положении 4. Эфиры енолов устойчивы в щелочной среде, например при восстановлении металлическим натрием в спирте и жидком аммиаке [525], натрием в пропаноле [496, 526] и алюмогидридом лития [527, 528]. Кроме того, они не изменяются при длительном кипячении с раствором едкого кали в метаноле [529] и при действии реактивов Гриньяра [530]. Хотя обычно применяются этиловые эфиры енолов, иногда следует отдать предпочтение бензиловым [527] или изобутиловым [528] эфирам енолов. Все такие эфиры енолов очень легко гидролизуются минеральными кислотами.

Диметил- и диэтилацетали и кетали

Диметил- и диэтилацетали и кетали чувствительны к кислотам, но очень устойчивы в условиях различных реакций. Поэтому такие ацетали и кетали представляли собой самые важные защитные

группы до введения еще более устойчивых циклических ацеталей и кеталей, производных этиленгликоля.

Ацетали и кетали можно получать из карбонильных соединений действием спиртов в присутствии анионообменной смолы [531], действием эфиров ортомуравьиной кислоты в присутствии кислоты [510, 532—534] или нитрата аммония [611], взаимодействием с эфирами сернистой [535], серной [536] или ортокремневой [537] кислоты. Во всех этих методах применяется кислотный катализ; однако, как показал Шмитц [538], ацетали можно также получить действием диметилсульфата и щелочи.

Ацетали и кетали не изменяются при восстановлении металлическим натрием в жидком аммиаке [539], натрием и спиртами [526, 532], водородом в присутствии катализаторов [540], борогидридом натрия [510] или алюмогидридом лития [510, 534]. Они устойчивы к действию почти всех окислителей в нейтральной и щелочной средах, за исключением озона и таких случаев, как окисление диэтилацетала глицеринового альдегида тетраацетатом свинца [541] в диэтилацеталь глиоксаля, окисление третичных аминов в соответствующие N-окиси перекисью водорода [542], превращение ацетала акролеина в диэтилацеталь глицеринового альдегида при действии перманганата калия [543]. Ацетали и кетали устойчивы к действию реактивов Гриньяра [533], к алкилированию гидридом натрия и иодистым метилом [544], к действию спиртового раствора едкого кали [545], аммиака, гидразина и других оснований. Далее, ацетали и кетали устойчивы к действию хлористого тионила в пиридине, применяемого для дегидратации оксиацетала CVII [532], и к действию фосфорного ангидрида в триэтиламинe, например при получении диэтилацетала цианацетальдегида из соответствующего амида [546]. Известны многие взаимопревращения ацеталей и кеталей [547].

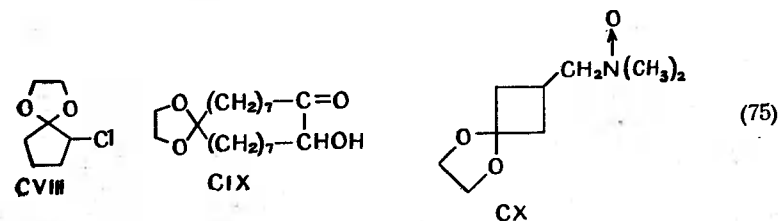
Для регенерации карбонильной группы ацетали и кетали можно гидролизовать минеральными кислотами [510, 534, 545, 547] или, если требуются очень мягкие условия, применять водную щавелевую [548] или винную кислоту [544] или же анионообменную смолу [549].

Циклические ацетали и кетали

Циклические ацетали и кетали более устойчивы, чем нециклические соединения, и являются самыми важными защитными группами для кетонов; в случае альдегидов они применяются реже [550—554]. Почти всегда применяется этиленгликоль. Для получения ацетала или кетала смесь карбонильного соединения, этиленгликоля и небольшого количества *n*-толуолсульфокислоты в бензоле кипятят и с помощью азеотропной отгонки удаляют образующуюся воду или же вводят в реакцию обмена кеталь из ацетона или этилметил-

кетона [555]. Кетали были также получены с применением трехфтористого бора в качестве катализатора [553, 556] и путем взаимодействия с гликольсульфитом [557].

Циклические ацетали и кетали не изменяются в нейтральной среде и в щелочной среде в условиях, в которых проводятся все типичные реакции, например дегидрохлорирование кетала CVIII нагреванием с едким кали в этиленгликоле [558]; восстановление сложных эфиров по Буво — Блану [559]; восстановление гидразонов по Хуан-Минлону [560]; ацилоиновая реакция, например при синтезе соединения CIX для дальнейшего превращения в цибетон [561]; восстановление сложных эфиров борогидридом натрия [551] или алюмогидридом лития [562]; восстановление олефинов [550] или кетонов [563] с применением катализатора Адамса; реакция Гриньяра [564]; C-метилирование [565]; синтез диариллов по Ульману [553]; термический распад окисей аминов, например соединения CX [542]; окисление двуокисью селена [554].



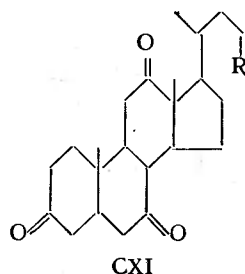
Многие реакции циклических ацеталей и кеталей с участием кислотных реагентов могут быть проведены в пиридине; примерами таких реакций являются ацилирование *n*-толуолсульфохлоридом [566] или метансульфохлоридом [567]; дегидратация хлористым тионилем [568] или хлорокисью фосфора [569]; циклодегидратация под влиянием фосфорного ангидрида [570]; гидроксилирование тетраокисью осмия [566]; расщепление гликолей иодной кислотой [566].

Олефины можно окислить надкислотами в очень мягких условиях в эпокисоединения [571]. Приведенные выше примеры относятся в основном к соединениям нестероидного ряда, так как реакции стероидных кеталей детально рассмотрены в обзоре [4].

Кетали расщепляются в очень мягких условиях, часто при комнатной температуре, в соляной или серной кислоте с добавлением воды или спирта; в ацетоне, содержащем немного *n*-толуолсульфокислоты, вероятно, вследствие перекатализации [572]; в водной виннокаменной кислоте [559]. С другой стороны, возможно омыление эфира енола без затрагивания кетальной группы водно-спиртовым раствором щавелевой кислоты [573].

Полутиокетали

Полутиокетали получают взаимодействием кетонов с β -меркаптоэтанолом или γ -меркаптопропанолом в диоксане, используя хлористый цинк и сульфат натрия в качестве дегидратирующих агентов [574, 575]. В этих условиях α,β -ненасыщенные кетоны не реагируют. Полутиокетали, подобно этиленкеталам, могут быть получены в бензоле или толуоле, содержащем *n*-толуолсульфокислоту, с азеотропной отгонкой образующейся воды [576—579]. Выходы полутиокеталей из ненасыщенных кетонов низкие; при этом двойная связь в положении 4 в 3-кетостероидах перемещается в положение 5, 6, как и при получении этиленкеталей [576]. Выходы полутиокеталей при реакции обмена с ацетоновыми производными меркаптоэтанол или меркаптопропанол сопоставимы с выходами, получаемыми по второму методу. В другом методе применяется эфират трехфтористого бора в качестве катализатора без растворителя или в уксусной кислоте [580]. Хотя получение циклических полутиокеталей сопряжено с образованием нового асимметрического центра, образуется, по-видимому, только один эфир. Меркаптоэтанол более реакционноспособен, чем этиленгликоль, и в отличие от него в случае дегидрохоловой кислоты (CXI; R = COOH) дает *трис*-полутиокеталь. Из метилового эфира этого производного после восстановления алюмогидридом лития и последующего кислотного гидролиза был получен 24-оксихолантрион-3,7,12

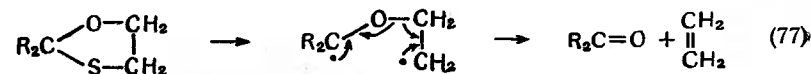


(76)

(CXI; R = CH₂OH) [578]. Описаны также другие примеры, иллюстрирующие устойчивость полутиоацеталей по отношению к алюмогидриду лития [574, 575]. Нитрогруппа в полутиокетале может быть восстановлена амальгамой алюминия, но не гидрированием над палладиевым катализатором, так как катализатор при этом отравляется [579].

Полутиокетали устойчивы в щелочной среде и очень легко гидролизуются кислотами. Большое преимущество этих производных перед этиленкеталами состоит в том, что полутиокетали можно рас-

щепить в нейтральной среде, а именно никелем Ренея. По-видимому, реакция протекает в соответствии со схемой 77 [574].



Циклические тиокетали

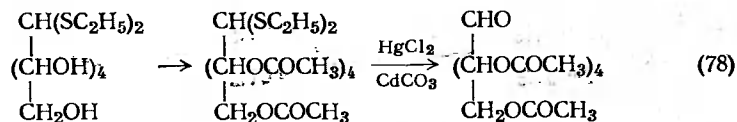
Этандитиол еще более реакционноспособен, чем β -меркаптопропанол и другие тиолы; циклические тиокетали легко образуются даже из стероидов, чувствительных к кислотам, при использовании эфирата трехфтористого бора в качестве катализатора [580—582]. В других методах получения циклических тиокеталей образующуюся воду удаляют азеотропной отгонкой из бензольного раствора, содержащего *n*-толуолсульфокислоту в качестве катализатора [577], или применяют хлористый цинк в метанольном растворе хлористого водорода [583]. Циклические тиокетали нельзя получить реакцией обмена с этилентииокеталевым производным ацетона. Это можно понять, если учесть механизм успешной реакции обмена с образованием циклических кеталей и полутиокеталей [576]. Образование тиокеталей из Δ^4 -3-кетостероидов не сопровождается перемещением двойной связи в положение 5, 6, что наблюдается при образовании кеталей и полутиокеталей [576].

Тиокетали подробно изучены как промежуточные соединения, образующиеся при восстановлении кетонов в вещества с метиленовыми группами; кроме того, тиокетали применялись в качестве защитных групп. Они устойчивы к действию щелочей, реактивов Гриньяра [581] и других металлоорганических соединений [577], хлорокиси фосфора в коллидине [577] и, возможно, алюмогидрида лития. С другой стороны, *трис*-тиокеталь из дегидрохоловой кислоты (CXI; R = COOH) реагирует с алюмогидридом лития с образованием неидентифицированных соединений, содержащих серу [578]. Циклические тиокетали гидролизуются кислотами и могут расщепляться в нейтральной среде сулемой и карбонатом кадмия [581].

Нециклические тиокетали

Диэтилмеркапталити часто применялись для получения ацильных производных свободных альдегидо- и кетоформ сахаров [584, 585]. Меркапталити образуются при действии этилмеркаптана на сахар в присутствии соляной кислоты. Образующиеся меркапталити устойчивы в щелочной среде и могут быть подвергнуты O-метилированию [586] или O-ацилированию, после чего карбонильная группа может быть регенерирована действием сулемы и карбоната кадмия (см.

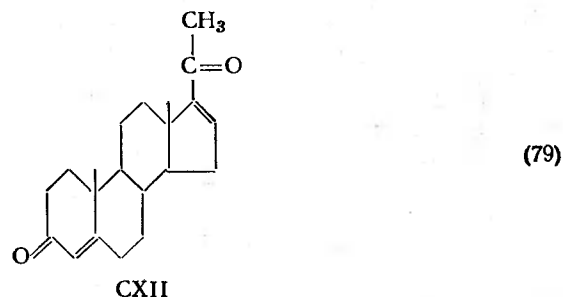
схему 78). Изопропилмеркапталы расщепляются легче, чем соответствующие этилмеркапталы [587].



Диэтилмеркапталы применялись в качестве защитных групп не только в классе сахаров, но и при синтезе монооксипиразинов [588] и 1,3-диглицеридов [221].

Эфиры тиоенолов

α,β -Ненасыщенные кетоны реагируют с бензилмеркаптаном в присутствии хлористого цинка [589] или лучше хлоргидрата пиридина [590, 591] с образованием эфиров енолов, которые защищают еноновую систему от восстановления алюмогидридом лития [589, 590]. Из насыщенных кетонов эфиры тиоенолов если и образуются, то с трудом. При отсутствии пространственных затруднений бензилмеркаптан может присоединиться к α,β -ненасыщенным кетонам в положение 1,4. В случае 16-дегидропрогестерона (CXII) в зависимости от условий наблюдается образование эфира тиоенола или 1,4-присоединение или происходят оба процесса одновременно [590]. Эфиры тиоенолов, подобно кислородным аналогам, легко гидролизуются разбавленными минеральными кислотами.



Окиси эфиров тиоенолов

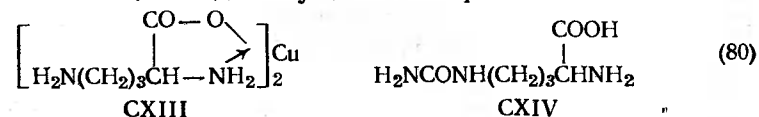
Окиси эфиров тиоенолов можно легко получить окислением эфиров тиоенолов перекисью водорода. В отличие от сульфидов такие окиси устойчивы к кислотам и снова могут быть восстановлены в эфиры тиоенолов действием алюмогидрида лития. Таким образом можно защитить Δ^4 -3-кетогруппировку в стероидах во время реакций с участием кислотных реагентов [590].

ОДНОВРЕМЕННАЯ ЗАЩИТА ДВУХ ИЛИ БОЛЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

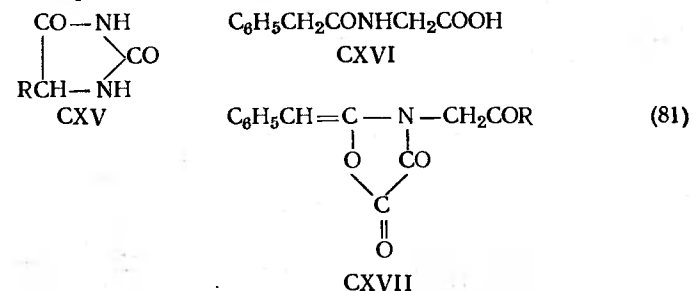
Одновременная защита обеих гидроксильных групп в гликолях и пирокатехинах уже обсуждалась в разделах «Гликоли» (стр. 222) и «Пирокатехин и его производные» (стр. 239). Аналогичные данные для дитиогликолей приведены в разделе «Дитиолы» (стр. 253). Ниже приводятся некоторые дополнительные примеры, в основном касающиеся одновременной защиты двух функциональных групп различного характера.

Амино- и карбоксильная группы

α - и β -Аминокислоты в отличие от γ -, δ - и ϵ -аминокислот способны образовывать устойчивые медные комплексы. В случае α -аминокислот медные комплексы применялись главным образом для защиты α -аминогруппы в α,ω -диаминокислотах. Например, при кипячении сульфата орнитина с окисью меди образуется медный комплекс CXIII, который при кипячении с водным раствором мочевины в запаянной трубке превращается в медный комплекс цитруллина; последний при действии сероводорода разлагается с выделением цитруллина (CXIV) [592]. Осуществлен ряд других аналогичных синтезов производных аминокислот [593—595]; пределы применимости метода обсуждаются в работе [596].



Наряду с аминогруппой защищается и карбоксильная группа; одновременная защита двух групп была использована для получения γ -бензильного эфира глутаминовой кислоты этерификацией медного комплекса последнего хлористым бензилом и бикарбонатом с последующим удалением защитной группы обычным образом действием сероводорода [597].



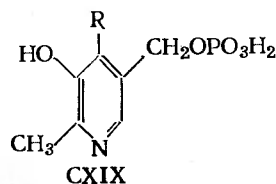
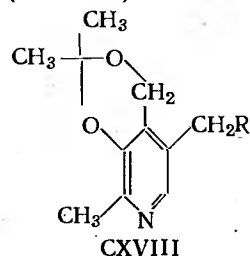
От α -аминокислот можно легко перейти к гидантоинам CXV, которые нашли применение для защиты α -аминогруппы при синтезе тироксина [598]. Образование гидантоинов заслуживает особого внимания при необходимости защиты как α -амино-, так и карбоксильной группы.

Амиды

Попытки получить хлорангидриды ациламинокислот из соответствующих кислот приводят к образованию оксазолонов. Чтобы избежать циклизации, можно применять двухосновную кислоту, например фталевую, в качестве защитной группы (см. раздел «Диацильные производные», стр. 206) или же защищать всю амидную группировку. Такой метод был применен к фенацетуровой кислоте (CXVI), которая действием оксалилхлорида была превращена в оксазолидиндион-4,5 (CXVII; $R = OH$). Из этой кислоты с помощью хлористого тионила был получен хлорангидрид CXVII ($R = Cl$), который затем был введен в реакцию с эфирами α -аминокислот. Защитная группа от образовавшегося пептида может быть отщеплена бензиламином [599]. Защищенная таким образом фенацетуровая кислота использовалась в синтезе аналогов пенициллина [600].

Спиртовая и фенольная гидроксильные группы

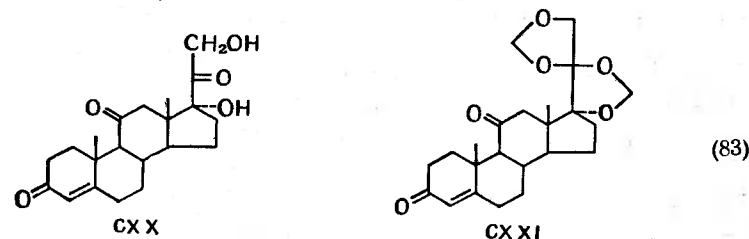
Фенольная гидроксильная группа и соседняя спиртовая гидроксильная группа в пиридоксине могут быть защищены одновременно конденсацией с ацетоном в присутствии серной кислоты [601] или хлористого цинка [602] с образованием изопропилиденового производного CXVIII ($R = OH$). Это соединение, как и предполагалось, очень неустойчиво в водных кислотах и не изменяется в щелочной среде. Из соединения CXVIII ($R = OH$) был получен ряд производных; например, реакция с хлористым тионилем было синтезировано хлорпроизводное CXVIII ($R = Cl$) [601], обработка фосфорным ангидридом в фосфорной кислоте привела к фосфату CXVIII ($R = OPO_3H_2$), из которого после гидролиза разбавленной серной кислотой был получен пиридоксинфосфат CXIX ($R = CH_2OH$) и затем после окисления в мягких условиях — пиридоксальфосфат CXIX ($R = CHO$) [602].



(82)

Диоксиацетоновые производные

Для изучения реакций стероидного скелета в кортизоне (CXX) и родственных соединениях необходимо защитить боковую диоксиацетоновую цепь. Это может быть осуществлено путем обработки 37%-ным водным раствором формальдегида в присутствии соляной кислоты [509, 603—607] с образованием бис-метилendioксипроизводного CXXI. Такие защитные группы, естественно, очень устойчивы к действию щелочных реагентов. Это подтверждают следующие примеры реакции соединения CXXI: восстановление кетогрупп металлическим натрием в пропаноле [509] или по методу Хуан-Миньлона [603—606], C-метилирование гидридом натрия и иодистым метилом [606], реакция с иодистым метилмагнием [509, 603] или метиллитием [605], бензильная перегруппировка при действии едкого натра [604]. Метилendioксигруппы не изменяются при действии восстановителей, например алюмогидрида лития [509], борогидрида натрия [509], лития в жидком аммиаке [603] и водорода в присутствии палладия [509], а также многих окислителей, в том

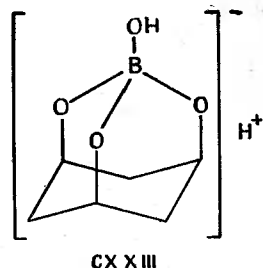
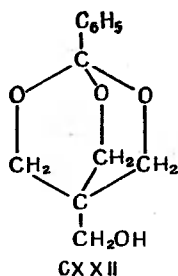


числе *трет*-бутилхромата [509], трехокси хрома в пиридине [509] и даже в водной уксусной кислоте в мягких условиях [604], двуокиси марганца [509, 607], двуокиси селена [509, 603], тетраокси осмия в пиридине [604], тетраацетата свинца [604], периодата натрия [604] и надбензойной кислоты [603]. Этот перечень не исчерпывает всех реагентов, при действии которых метилendioксигруппы не отщепляются. Так, можно указать еще следующие реагенты: уксусный ангидрид в пиридине [509], N-бромсукцинимид [509], бром в уксусной кислоте [606] или диметилформамиде [509], хлористый тионил в пиридине [603] и трифенилфосфинметил [509]. Кроме того, кетогруппу в положении 3 соединения CXXI можно защитить превращением в соответствующий этиленкеталь в результате реакции обмена с этиленкеталем метилэтилкетона, катализируемой *n*-толуолсульфокислотой [603], или даже в результате прямой реакции с этиленгликолем, катализируемой той же сульфокислотой [509]. Этиленкетальная группа может быть избирательно отщеплена при комнатной температуре действием

ацетона, содержащего *n*-толуолсульфокислоту [509, 606]. Метилендиоксигруппа устойчива к действию 98—100%-ной муравьиной кислоты [603], хлористого водорода в хлороформе [605], но отщепляется при нагревании с 50%-ной уксусной кислотой на паровой бане в течение 13—14 час или с 60%-ной водной муравьиной кислотой в течение 10—30 мин. Продолжительность нагревания на паровой бане можно уменьшить до 5 мин, если к 50%-ной уксусной кислоте добавить соляную кислоту [605].

Три спиртовые гидроксильные группы

Применение ортоэфиров *цис*-флороглюцита для защиты карбоксильных групп (см. раздел «Ортоэфиры», стр. 247, и формулу LXXXV) наводит на мысль об использовании ортоэфиров для защиты трех гидроксильных групп в пентаэритрите, например CXXII, и в таких циклических соединениях, как инозит, при условии, что конфигурация трех гидроксильных групп и конформация соединения допускают образование таких эфиров. Это предположение было подтверждено в случае образования боратных комплексов, например CXXIII, из циклитов, содержащих *цис*-1,3,5-гидроксильные группы [608]. Такие бораты могут оказаться столь же полезными, как и бораты гликолей (см. раздел «Циклические эфиры ортоборной кислоты», стр. 225). Описано несколько ортоэфиров сахаров, которые, однако, не применялись в качестве защитных групп [609].



(84)

Ортоэфиры устойчивы к действию щелочных реагентов, но легко гидролизуются кислотами [422]. Эфиры ортобензойной кислоты, например CXXII, могут расщепляться при каталитическом гидрогенолизе и восстановлении металлическим натрием в жидком аммиаке.

ЛИТЕРАТУРА

- Edman P., Ann. Rev. Biochem., 28, 74 (1959).
- Grassmann W., Wunsch E., Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 13, 444 (1956).

- Goodman M., Kenner G. W., Adv. Protein Chem., 12, 465 (1957).
- Loewenthal H. J. E., Tetrahedron, 6, 269 (1959).
- Brunet P. C. J., Kent P. W., Proc. Roy. Soc., B144, 259 (1955).
- Kent P. W., Brunet P. C. J., Tetrahedron, 7, 252 (1959).
- Koebner A., Robinson R., J. Chem. Soc., 1941, 566.
- Johnson W. S., J. Am. Chem. Soc., 65, 1317 (1943).
- Birch A. J., Jaeger R., Robinson R., J. Chem. Soc., 1945, 582.
- Birch A. J., Robinson R., J. Chem. Soc., 1944, 501.
- Haworth R. D., Turner A. F., J. Chem. Soc., 1958, 1240.
- Woodward R. B., Sondheimer F., Taub D., Heusler K., McLamore W. M., J. Am. Chem. Soc., 74, 4223 (1952).
- Pinder A. R., Robinson R., J. Chem. Soc., 1952, 1224.
- Barkley L. B., Farrar M. W., Knowles W. S., Rafelson H., Thompson Q., J. Am. Chem. Soc., 76, 5014 (1954).
- Wieland P., Uberwasser H., Anner G., Miescher K., Helv. Chim. Acta, 36, 1231 (1953).
- Johnson W. S., Posvic H., J. Am. Chem. Soc., 67, 504 (1945); 69, 1361 (1947).
- Ireland R. E., Marshall J. A., J. Am. Chem. Soc., 81, 6336 (1959).
- Ireland R. E., Marshall J. A., Chem. and Ind., 1960, 1534.
- Ireland R. E., Marshall J. A., J. Org. Chem., 27, 1615, 1620 (1962).
- Woodward R. B., Patchett A. A., Barton D. H. R., Ives D. A. J., Kelley R. B., J. Chem. Soc., 1957, 1131.
- Beton J. L., Halsall T. G., Jones E. R. H., Phillips P. C., J. Chem. Soc., 1957, 753.
- Gaspert B., Halsall T. G., Willis D., J. Chem. Soc., 1958, 624.
- Cox J. S. G., King F. E., King T. J., J. Chem. Soc., 1959, 514.
- Johnson W. S., Banerjee D. K., Schneider W. P., Gutsche C. D., Shelberg W. E., Chinn L. J., J. Am. Chem. Soc., 74, 2832 (1952).
- Johnson W. S., David I. A., Dehm H. C., Hight R. J., Warnhoff E. W., Wood W. D., Jones E. T., J. Am. Chem. Soc., 80, 661 (1958).
- Johnson W. S., Bannister B., Pappo R., J. Am. Chem. Soc., 78, 6331 (1956).
- Johnson W. S., J. Am. Chem. Soc., 66, 215 (1944).
- Weisenborn F. L., Applegate H. E., J. Am. Chem. Soc., 81, 1960 (1959).
- Сьютер Ч., Химия органических соединений серы, ИЛ, Москва, 1950.
- Turner C., Ber., 25, 985 (1892).
- Синтезы органических препаратов, сб. 2, ИЛ, Москва, 1949, стр. 121.
- Kauffman H., Pay E. de, Ber., 37, 726 (1904).
- Lowe G., Torto F. G., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1958, 1855.
- Schwenk E., Papa D., Whitman B., Ginsberg H., J. Org. Chem., 9, 1 (1944).
- Fuchs W., Monatsh. Chem., 36, 124 (1915); Seikel M. K., Org. Syntheses, 24, 47 (1944).
- Hunsberger I. M., Lednicer D., Gutowsky H. S., Bunker D. L., Taussig P., J. Am. Chem. Soc., 77, 2466 (1955).
- Arnold R. T., Bortnick N., J. Am. Chem. Soc., 67, 806, 1797 (1945).

38. Hayes A., Kenner G. W., Williams N. R., J. Chem. Soc., 1958, 3779.
39. Whalley W. B., J. Chem. Soc., 1951, 665.
40. Milligan R. F., Hope F. J., J. Am. Chem. Soc., 63, 544 (1941).
41. Buchka K., Ber., 22, 829 (1889).
42. Godfrey L. E. A., Hawkins E. G. E., Jenkins P. A., J. Appl. Chem., 7, 440 (1957).
43. Finn S. R., James J. W., Standen C. J. S., J. Appl. Chem., 4, 497 (1954).
44. Ghosh R., Robinson R., J. Chem. Soc., 1944, 506.
45. Blatt A. H., Gross N., Tristram E. W., J. Org. Chem., 22, 1588 (1957).
46. Nightingale D. V., Chem. Revs., 40, 117 (1947).
47. Huang H. T., Tarbell D. S., Arnstein H. R. V., J. Am. Chem. Soc., 70, 4181 (1948).
48. Pettit G. R., Piatak D. M., J. Org. Chem., 25, 721 (1960).
49. Karrer P., Dutta P. C., Helv. Chim. Acta, 31, 2080 (1948).
50. McHale D., Mamalis P., Marcinkiewicz S., Green J., J. Chem. Soc., 1959, 3358.
51. Green J., McHale D., Mamalis P., Marcinkiewicz S., J. Chem. Soc., 1959, 3374.
52. Carpenter M. S., Easter W. M., J. Org. Chem., 19, 77, 87 (1954).
53. Stevens D. R. (to Gulf Research and Development Co.), nat. CHA 2603662, 1952; C. A., 47, 8093 (1953).
54. Schlatter M. J., J. Am. Chem. Soc., 76, 4952 (1954).
55. Zavitsas A. A., Baskerville Chem. J., City Coll., N. Y., 9, № 1, 4 (1958—1959); C. A., 53, 18891 (1959).
56. Hofman P. S., Reiding D. J., Nauta W. T., Rec. trav. chim., 79, 790 (1960).
57. Kulka M., J. Am. Chem. Soc., 76, 5469 (1954).
58. Serijan K. T., Hipscher H. F., Gibbons L. C., J. Am. Chem. Soc., 71, 873 (1949).
59. Schlatter M. J., Clark R. D., J. Am. Chem. Soc., 75, 361 (1953).
60. Hennion G. F., de C. McLeese S. F., J. Am. Chem. Soc., 64, 2421 (1942).
- 60a. Bell F., J. Chem. Soc., 1958, 120.
61. Danish A. A., Silverman M., Tajima Y. A., J. Am. Chem. Soc., 76, 6144 (1954).
62. Billman J. H., Parker E. E., Smith W. T., J. Biol. Chem., 180, 29 (1949).
63. Gish D. T., Carpenter F. H., J. Am. Chem. Soc., 75, 5872 (1953).
64. Органические реакции, сб. 7, Издательство, Москва, 1956, стр. 327.
65. Zervas L., Theodoropoulos D. M., J. Am. Chem. Soc., 78, 1359 (1956).
66. du Vigneaud V., Behrens O. K., J. Biol. Chem., 117, 27 (1937).
67. Amiard G., Heymès R., Velluz L., Bull. soc. chim. France, 23, 698 (1956).
68. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, 41, 2190 (1958).
69. Wenner W., J. Org. Chem., 13, 26 (1948).
70. Ames D. E., Bowman R. E., J. Chem. Soc., 1952, 1057.
71. Dahn H., Solms U., Helv. Chim. Acta, 35, 1162 (1952).
72. Dahn H., Zoller P., Helv. Chim. Acta, 35, 1348 (1952).

73. Baltzly R., Buck J. S., J. Am. Chem. Soc., 65, 1984 (1943).
74. Decker H., Becker P., Ann., 395, 362 (1913).
75. Taylor E. C., Vogl O., Loeffler P. K., J. Am. Chem. Soc., 81, 2479 (1959).
76. McEvoy F. J., Weiss M. J., Baker B. R., J. Am. Chem. Soc., 82, 205 (1960).
77. Bretschneider H., Vetter W., Monatsh. Chem., 90, 799 (1959).
78. Vetter W., Bretschneider H., Monatsh. Chem., 90, 885 (1959).
79. Galat A., J. Am. Chem. Soc., 69, 965 (1947).
80. Shaw K. N. F., Nolan C., J. Org. Chem., 22, 1668 (1957).
81. Meek J. S., Minkowitz S., Miller M. M., J. Org. Chem., 24, 1397 (1959).
82. Snyder H. R., Shekleton J. F., Lewis C. D., J. Am. Chem. Soc., 67, 310 (1945).
83. Albertson N. F., Archer S., J. Am. Chem. Soc., 67, 2043 (1945).
84. Redemann C. E., Dunn M. S., J. Biol. Chem., 130, 341 (1939).
85. Albertson N. F., Tullar B. F., King J. A., Fishburn B. B., Archer S., J. Am. Chem. Soc., 70, 1150 (1948).
86. Wiley R. H., Borum O. H., J. Am. Chem. Soc., 70, 1666 (1948).
87. Galat A., Ind. Eng. Chem., 36, 192 (1944).
88. Wolf D. E., Valiant J., Peck R. L., Folkers K., J. Am. Chem. Soc., 74, 2002 (1952).
89. Waley S. G., Watson J., Biochem. J., 57, 529 (1954).
90. Sheehan J. C., Yang D.-D. H., J. Am. Chem. Soc., 80, 1154 (1958).
91. Losse G., Zönnchen W., Angew. Chem., 72, 385 (1960).
92. Controulis J., Rebstock M. C., Crooks H. M., J. Am. Chem. Soc., 71, 2463 (1949).
93. Koelsch C. F., J. Am. Chem. Soc., 65, 2460 (1943).
- 93a. Harris S. A., Wolf D. E., Mazingo R., Arth G. E., Anderson R. C., Easton N. R., Folkers K., J. Am. Chem. Soc., 67, 2096 (1945).
94. Taurog A., Abraham S., Chaikoff I. L., J. Am. Chem. Soc., 75, 3473 (1953).
95. Liwschitz Y., Irsay R. D., Vincze A. I., J. Chem. Soc., 1959, 1308.
96. Sheehan J. C., Corey E. J., J. Am. Chem. Soc., 74, 4555 (1952).
97. Sheehan J. C., Laubach G. D., J. Am. Chem. Soc., 73, 4376 (1951).
98. Gabriel S., Ber., 20, 2224 (1887).
99. Sørensen S. P. L., Anderson A. C., Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's, 56, 250 (1908); см. также ранние работы.
100. Ing H. R., Manske R. H. F., J. Chem. Soc., 1926, 2348.
101. Barber H. J., Wragg W. R., Nature, 158, 514 (1946).
102. King F. E., Kidd D. A. A., J. Chem. Soc., 1949, 3315.
103. Schumann I., Boissonnas R. A., Helv. Chim. Acta, 35, 2235 (1952).
104. Sheehan J. C., Bolhofer W. A., J. Am. Chem. Soc., 72, 2786 (1950).
105. Müller H. K., Rieck G., J. prakt. Chem., 9, 30 (1959).
106. Billman J. H., Harting W. F., J. Am. Chem. Soc., 70, 1473 (1948).
107. Bose A. K., Greer F., Price C. C., J. Org. Chem., 23, 1335 (1958).

108. Balenovic K., Gaspert B., Chem. and Ind., 1957, 115; 1960, 624.
109. Neikens G. H. L., Tesser G. I., Nivard R. J. F., Rec. trav. chim., 79, 688 (1960).
110. Winterbottom R., nat. CIIA 2414403, 1947; C. A., 41, 2751 (1947).
111. Zemplen G., Kisfaludy L., Ber., 93, 1125 (1960).
112. Sheehan J. C., Johnson D. A., J. Am. Chem. Soc., 76, 158 (1954).
113. Sheehan J. C., Henery-Logan K. R., J. Am. Chem. Soc., 81, 3089 (1959).
114. Sheehan J. C., Hoff D. R., J. Am. Chem. Soc., 79, 237 (1957).
115. Bolhofer W. A., Sheehan J. C., Abrams E. L. A., J. Am. Chem. Soc., 82, 3437 (1960).
116. Bergmann M., Zervas L., Ber., 65, 1192 (1932).
117. Baddiley J., Thain E. M., J. Chem. Soc., 1952, 800.
118. Gregory H., Overend W. G., Wiggins L. F., J. Chem. Soc., 1949, 2066.
119. Baer E., Maurukas J., Russell M., J. Am. Chem. Soc., 74, 152 (1952).
120. Ben-Ishai D., J. Org. Chem., 19, 62 (1954).
121. Levin Y., Berger A., Katchalski E., Biochem. J., 63, 308 (1956).
122. Waldschmidt-Leitz E., Kühn K., Ber., 84, 381 (1951).
123. Harrington C. R., Mead T. H., Biochem. J., 29, 1602 (1935).
124. Ben-Ishai D., Berger A., J. Org. Chem., 17, 1564 (1952).
125. Sheehan J. C., Laubach G. D., J. Am. Chem. Soc., 73, 4752 (1951).
126. Moore T. S., Boyle M., Thorn V. M., J. Chem. Soc., 1929, 39.
127. Harfenist M., J. Am. Chem. Soc., 79, 2211 (1957).
128. Harfenist M., Magnien E., J. Am. Chem. Soc., 79, 2215 (1957).
129. Schwyzer R., Sieber P., Kappeler H., Helv. Chim. Acta, 42, 2622 (1959).
130. Carpino L. A., Giza C. A., Caprino B. A., J. Am. Chem. Soc., 81, 955 (1959).
131. Carpino L. A., Am. Chem. Soc., 82, 2725 (1960).
132. Carpino L. A., J. Am. Chem. Soc., 79, 98 (1957).
133. McKay F. C., Albertson N. F., J. Am. Chem. Soc., 79, 4686 (1957).
134. Anderson G. W., McGregor A. C., J. Am. Chem. Soc., 79, 6180 (1957).
135. Schwyzer R., Kappeler H., Iselin B., Rittel W., Zuber H., Helv. Chim. Acta, 42, 1702 (1959).
136. Carpino L. A., J. Am. Chem. Soc., 79, 4427 (1957).
137. Carpino L. A., Santilli A. A., Murray R. W., J. Am. Chem. Soc., 82, 2728 (1960).
138. Carpino L. A., J. Am. Chem. Soc., 82, 3133 (1960).
139. Ehrensvärd G. C. H., Nature, 159, 500 (1947).
140. Lindenmann A., Khan N. H., Hofmann K., J. Am. Chem. Soc., 74, 476 (1952).
141. Kollonitsch J., Gábor V., Hajós A., Nature, 177, 841 (1956); Ber., 89, 2288 (1956).
142. Bergmann M., Zervas L., Rinke H., Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's, 224, 40 (1934).

143. Boissonnas R. A., Guttman S., Jaquenoud P.-A., Helv. Chim. Acta, 43, 1349 (1960).
144. Koelsch C. F., J. Am. Chem. Soc., 66, 1611 (1944); 68, 146 (1946).
145. Johnson T. B., Ambler J. A., J. Am. Chem. Soc., 36, 385 (1914).
146. Carothers W. H., Bickford C. F., Hurwitz G. J., J. Am. Chem. Soc., 49, 2908 (1927).
147. Wittig G., Joos W., Rathfelder P., Ann., 610, 180 (1957).
148. Johnson W. S., Woroch E. L., Buell B. G., J. Am. Chem. Soc., 71, 1901 (1949).
149. Proctor G. R., Thomson R. H., J. Chem. Soc., 1957, 2312.
150. Snyder H. R., Heckert R. E., J. Am. Chem. Soc., 74, 2006 (1952).
151. Weisblat D. I., Magerlein B. J., Myers D. R., J. Am. Chem. Soc., 75, 3630 (1953).
152. Searles S., Nukina S., Chem. Revs., 59, 1077 (1959).
153. Milne H. B., Peng C.-H., J. Am. Chem. Soc., 79, 639, 645 (1957).
154. I. G. Farbenind. A.-G., англ. пат. 266388, 1927; Brit. Chem. Abstr., 1928B, 327.
155. Pictet A., Genequand P., Ber., 30, 2117 (1897).
156. Skraup Z. H., von Norwall F. K., Ber., 26, 1968 (1893).
157. Koniuszy F., Wiley P. F., Folkers K., J. Am. Chem. Soc., 71, 875 (1949).
158. Krauss W., Koulen K., репр. пат. 418391, 1923; Chem. Zentr., 1926, I, 239.
159. Burwell R. L., Chem. Revs., 54, 615 (1954).
160. Синтезы органических препаратов, сб. 3, Издательский центр, Москва, 1952, стр. 418.
161. Redemann C. E., Icke R. N., J. Org. Chem., 8, 159 (1943).
162. Bonner T. G., Bourne E. J., McNally S., J. Chem. Soc., 1960, 2929.
163. Foster A. B., Horton D., Salim N., Stacey M., Webster J. M., J. Chem. Soc., 1960, 2587.
164. McCloskey C. M., Adv. Carbohydrate Chem., 12, 137 (1957).
165. Helferich B., Adv. Carbohydrate Chem., 3, 79 (1948).
166. Goldsmith H. A., Chem. Revs., 33, 257 (1944).
167. Hartman L., Chem. Revs., 58, 845 (1958).
168. Conrad W. E., Dec S. M., J. Org. Chem., 23, 1700 (1958).
169. von Braun J., Kamp E., Ber., 70, 973 (1937).
170. Ziegler K., Weber H., Ber., 70, 1275 (1937).
171. Ziegler K., Weber H., Gellert H. G., Ber., 75, 1715 (1942).
172. Leese C. L., Raphael R. A., J. Chem. Soc., 1950, 2725.
173. Sprung M. M., Nelson L. S., J. Org. Chem., 20, 1750 (1955).
174. Martin R. W., J. Am. Chem. Soc., 74, 3024 (1952).
175. Runge F., Herbst H., Angew. Chem., 68, 618 (1956).
176. Barton S. P., Burn D., Cooley G., Ellis B., Petrov V., J. Chem. Soc., 1959, 1957.
- 176a. Robertson D. N., J. Org. Chem., 25, 931 (1960).
177. Henbest H. B., Jones E. R. H., Wallis I. M. S., J. Chem. Soc., 1950, 3648.
178. Haynes L. J., Plimmer J. R., J. Chem. Soc., 1956, 4665.
179. Bohlmann F., Bornowski H., Herbst P., Ber., 93, 1931 (1960).
180. Raphael R. A., Roxburgh C. M., J. Chem. Soc., 1952, 3875.
181. de Ruggieri P., Ferrari C., J. Am. Chem. Soc., 81, 5725 (1959).
182. Grob C. A., Moesch R., Helv. Chim. Acta, 42, 728 (1959).

183. Davoll J., Laney D. H., J. Chem. Soc., 1956, 2124.
184. Ott A. C., Murray M. F., Pederson R. L., J. Am. Chem. Soc., 74, 1239 (1952).
185. Elisberg E., Vanderhaeghe H., Gallagher T. F., J. Am. Chem. Soc., 74, 2814 (1952).
186. Tchoubar B., C. R., 237, 1006 (1953).
187. Sims H. J., Parseghian H. B., de Benneville P. L., J. Org. Chem., 23, 724 (1958).
188. Hughes I. W., Smith F., Webb M., J. Chem. Soc., 1949, 3437.
189. Reber F., Lardon A., Reichstein T., Helv. Chim. Acta, 37, 45 (1954).
190. Bourne E. J., Tatlow C. E. M., Tatlow J. C., J. Chem. Soc., 1950, 1367.
191. Bourne E. J., Tatlow C. E. M., Tatlow J. C., Worral R., J. Chem. Soc., 1958, 3945.
192. Lardon A., Reichstein T., Helv. Chim. Acta, 37, 443 (1954).
193. Weygand F., Schmiechen R., Ber., 92, 535 (1959).
194. Haynes L. J., Newth F. H., Adv. Carbohydrate Chem., 10, 207 (1955).
195. Bonner W. A., Koehler W. L., J. Am. Chem. Soc., 70, 314 (1948).
196. Hough L., Taha M. I., J. Chem. Soc., 1956, 2042.
197. Hann R. M., MacLay W. D., Hudson C. S., J. Am. Chem. Soc., 61, 2432 (1939).
198. Heap T., Robinson R., J. Chem. Soc., 1929, 67.
199. Wolf F., Ballou C. E., J. Am. Chem. Soc., 81, 2368 (1959).
200. Zorbach W. W., Payne T. A., J. Am. Chem. Soc., 80, 5564 (1958).
201. Ness R. K., Fletcher H. G., J. Am. Chem. Soc., 82, 3434 (1960).
202. Wempen I., Doerr I. L., Kaplan L., Fox J. J., J. Am. Chem. Soc., 82, 1624 (1960).
203. Sarrett L. H., J. Biol. Chem., 162, 601 (1946).
204. Heusser H., Wuthier H., Helv. Chim. Acta, 30, 2165 (1947).
205. Hough L., Priddle J. E., Theobald R. S., Adv. Carbohydrate Chem., 15, 91 (1960).
206. Casanova R., Shoppee C. W., Summers G. H. R., J. Chem. Soc., 1953, 2983.
207. Rothman E. S., Wall M. E., Eddy C. R., J. Am. Chem. Soc., 76, 527 (1954).
208. Daubert B. F., King C. G., J. Am. Chem. Soc., 61, 3328 (1939).
209. Honeyman J., Morgan J. W. W., Adv. Carbohydrate Chem., 12, 117 (1957).
210. Montgomery T. N., J. Am. Chem. Soc., 56, 419 (1934).
211. Bacon J. S. D., Bell D. J., J. Chem. Soc., 1939, 1869.
212. Dewar J., Fort G., J. Chem. Soc., 1944, 496.
213. Tipson R. S., Adv. Carbohydrate Chem., 8, 108 (1953).
214. Wiggins L. F., J. Chem. Soc., 1944, 522.
215. Reeves R. E., Adams M. H., Goebel W. F., J. Am. Chem. Soc., 62, 2881 (1940).
216. Hess K., Eveking W., Ber., 67, 1908 (1934).
217. Percival E. E., Percival E. G. V., J. Chem. Soc., 1950, 690.
218. Shoppee C. W., Stephenson R. J., J. Chem. Soc., 1954, 2230.
219. Helferich B., Vock M., Ber., 74, 1807 (1941).
220. Schlenk H., Lamp B. G., de Haas B. W., J. Am. Chem. Soc., 74, 2550 (1952).
221. Barry P. J., Craig B. M., Can. J. Chem., 33, 716 (1955).
222. Maglio M. M., Burger C. A., J. Am. Chem. Soc., 68, 529 (1946).

223. Hartman L., Chem. and Ind., 1960, 711.
224. Haskins W. T., Hann R. M., Hudson C. S., J. Am. Chem. Soc., 64, 136, 137 (1942).
225. Fischer E., Rund C., Ber., 49, 88 (1916).
226. Von Vargha L., Ber., 66, 1394 (1933).
227. Hann R. M., Hudson C. S., J. Am. Chem. Soc., 66, 1909 (1944).
228. Barker S. A., Bourne E. J., J. Chem. Soc., 1952, 905.
229. Barker S. A., Bourne E. J., Adv. Carbohydrate Chem., 7, 137 (1952).
230. Wolfrom M. L., Thompson A., in The Carbohydrates (Pigman W., Ed.), Academic Press, New York, 1957, p. 236—239.
231. Piantadosi C., Anderson C. E., Brecht E. A., Yarbrough C. L., J. Am. Chem. Soc., 80, 6613 (1958).
232. Baggett N., Brimacombe J. S., Foster A. B., Stacey M., Whiffen D. H., J. Chem. Soc., 1960, 2574.
233. Martin J. B., J. Am. Chem. Soc., 75, 5482 (1953).
- 233a. Hartman L., J. Chem. Soc., 1959, 4134.
234. Bonner T. G., Saville N. M., J. Chem. Soc., 1960, 2851.
- 234a. Andrews P., Hough L., Jones J. K. N., J. Am. Chem. Soc., 77, 125 (1955).
235. Dewar J., Fort G., J. Chem. Soc., 1944, 492.
236. Barker R., MacDonald D. L., J. Am. Chem. Soc., 82, 2301 (1960).
237. Schmidt O. T., Schach A., Ann., 571, 29 (1951).
238. Curtis E. J. C., Jones J. K. N., Can. J. Chem., 37, 358 (1959).
239. Bernstein S., Brown J. J., Feldman L. I., Rigler N. E., J. Am. Chem. Soc., 81, 4956 (1959).
240. Allen G. R., Weiss M. J., J. Am. Chem. Soc., 81, 4968 (1959).
241. McCrindle R., Overton K. H., Raphael R. A., J. Chem. Soc., 1960, 1561.
242. Farthing A. C., J. Chem. Soc., 1955, 3648.
243. McCasland G. E., Horvat R., Roth M. R., J. Am. Chem. Soc., 81, 2399 (1959).
244. Strange R. E., Kent L. H., Biochem. J., 71, 333 (1959).
245. McEvoy F. J., Weiss M. J., Baker B. R., J. Am. Chem. Soc., 82, 205 (1960).
246. Marei A. A., Raphael R. A., J. Chem. Soc., 1960, 886.
247. Bohlmann F., Ruhnke J., Ber., 93, 1945 (1960).
248. Haworth W. N., Porter C. R., J. Chem. Soc., 1930, 151.
249. Haworth W. N., Porter C. R., Waine A. C., Rec. trav. chim., 57, 541 (1938).
250. Haworth W. N., Porter C. R., J. Chem. Soc., 1929, 2796.
251. Haworth W. N., Porter C. R., Waine A. C., J. Chem. Soc., 1932, 2254.
252. Overend W. G., Stacey M., Wiggins L. F., J. Chem. Soc., 1949, 1358.
253. Schmidt O. T., Distelmaier A., Reinhard H., Ber., 86, 741 (1953).
254. Tener G. M., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 79, 437 (1957).
255. Tener G. M., Wright R. S., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 79, 441 (1957).
256. Barker G. R., Gillam I. C., Lord P. A., Douglas T., Spoors J. W., J. Chem. Soc., 1960, 3885.
257. Hough L., Priddle J. E., J. Chem. Soc., 1961, 3178.
258. Tener G. M., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 80, 1999 (1958).

259. Wright R. S., Tener G. M., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 80, 2004 (1958).
260. Von Vargha L., Ber., 66, 704 (1933).
261. Brigl P., Grüner H., Ber., 67, 1969 (1934).
262. Brigl P., Grüner H., Ann., 495, 60 (1932).
263. Helferich B., von Gross E., Ber., 85, 531 (1952).
264. Helferich B., Mulcahy E. N., Ziegler H., Ber., 87, 233 (1954).
265. Helferich B., Gindy M., Ber., 87, 1488 (1954).
266. Voss W., Blanke E., Ann., 485, 258 (1931).
267. Brederick H., Hennig I., Rau W., Ber., 86, 1085 (1953).
268. Simpson T. H., Beton J. L., J. Chem. Soc., 1954, 4065.
269. Mason H. S., J. Am. Chem. Soc., 67, 1538 (1945).
270. Johnson W. S., Peterson J. W., Gutsche C. D., J. Am. Chem. Soc., 69, 2942 (1947).
271. Baker W., Flemans G. F., J. Chem. Soc., 1948, 1984.
272. Abbott L. de F., Smith J. D., J. Biol. Chem., 179, 365 (1949).
273. Whalley W. B., J. Chem. Soc., 1953, 3366.
274. Prey V., Ber., 74, 1219 (1941).
275. Erdtman H., Lindberg B., Acta Chem. Scand., 3, 982 (1949).
276. Heer J., Billeter J. R., Miescher K., Helv. Chim. Acta, 28, 991 (1945).
277. Baker W., Barton J. W., McOmie J. F. W., J. Chem. Soc., 1958, 2658.
278. Musso H., Beecken H., Ber., 92, 1416 (1959).
279. Schönberg A., Aziz G., J. Am. Chem. Soc., 75, 3265 (1953).
280. Baker W., J. Chem. Soc., 1941, 662; см. также ранние работы.
281. Seshadri T. R., Varadarajan S., Proc. Indian Acad. Sci., A37, 526 (1953).
282. Dawson C. R., Wasserman D., Keil H., J. Am. Chem. Soc., 68, 534 (1946).
283. Bruce J. M., Sutcliffe F. K., J. Chem. Soc., 1955, 4435.
284. Томас Ч., Безводный хлористый алюминий в органической химии, Издатинлит, Москва, 1949.
285. Pfeiffer P., Haack E., Ann., 460, 156 (1928).
- 285a. Schönberg A., Sina A., J. Am. Chem. Soc., 72, 3396, 4826 (1950).
286. Rayet P., Prost M., Urbain M., Helv. Chim. Acta, 39, 87 (1956).
287. Hodges R., Raphael R. A., J. Chem. Soc., 1960, 50.
288. Chesterfield J. H., McOmie J. F. W., Tute M. S., J. Chem. Soc., 1960, 4590.
289. Benton F. L., Dillon T. E., J. Am. Chem. Soc., 64, 1128 (1942).
290. McOmie J. F. W., Turner A. B., Watts M. L., неопубликованные данные.
291. Murthi V. V. S., Seshadri T. R., Proc. Indian Acad. Sci., A30, 107 (1949); см. также ранние работы.
292. Wiles L. A., Chem. Revs., 56, 352 (1956).
293. Simpson T. H., Sci. Proc. Roy. Dublin Soc., 27, 111 (1956); C. A., 51, 8081 (1957).
294. Rowe E. J., Kaufman K. L., Piantadosi C., J. Org. Chem., 23, 1622 (1958).
295. Burton H., Praill P. F. G., J. Chem. Soc., 1951, 526.
296. Lovecy A., Robinson R., Sugawara S., J. Chem. Soc., 1930, 817.
297. Loev B., Dawson C. R., J. Org. Chem., 24, 980 (1959).

298. Baker W., Nodzu R., Robinson R., J. Chem. Soc., 1929, 74.
299. Chapman E., Perkin A. G., Robinson R., J. Chem. Soc., 1927, 3015.
300. Baker W., Brown N. C., J. Chem. Soc., 1948, 2303.
301. Hukki J., Honkanen E., Acta Chem. Scand., 13, 329 (1959).
302. Davoll J., Laney D. H., J. Chem. Soc., 1956, 2124.
303. Henglein F. A., Krämer J., Ber., 92, 2585 (1959).
304. Burkhard C. A., J. Org. Chem., 22, 592 (1957).
305. Langer S. H., Connell S., Wender I., J. Org. Chem., 23, 50 (1958).
306. Parham W. E., Anderson E. L., J. Am. Chem. Soc., 70, 4187 (1948).
307. Parham W. E., DeLaitch D. M., J. Am. Chem. Soc., 76, 4962 (1954).
308. Williams D. L., Ronzio A. R., J. Org. Chem., 18, 489 (1953).
309. Geissman T. A., J. Am. Chem. Soc., 73, 3514 (1951).
310. Schmid H., Banholzer K., Helv. Chim. Acta, 37, 1706 (1954).
311. Hoering P., Baum F., репр. нар. 209608, 1907; Friedländer P., Fortschr. Teerfarben und Fabrikation, 9, 904 (1908—1910).
312. Pauly H., Wäscher K., Ber., 56, 603 (1923); Pauly H., Feuerstein K., Ber., 62, 297 (1929).
313. La Forge F. B., J. Am. Chem. Soc., 55, 3040 (1933).
314. Harley-Mason J., J. Chem. Soc., 1948, 1244.
315. Stern R., English J., Cassidy H. G., J. Am. Chem. Soc., 79, 5792 (1957).
316. Arcoleo A., Bellino A., Venturella P., Ann. chim. (Rome), 47, 66, 658, 667 (1957); 49, 2023 (1959); C. A., 51, 10511 (1957); 52, 1154, 1155 (1958); 54, 18489 (1960).
317. Giamician G., Silber P., Ber., 25, 1470 (1892); Bruckner V., von Fodor G., Ber., 76, 466 (1943).
318. Boedecker F., англ. пат. 285156, 1928; 284199, 1928; 285551, 1928; 290649, 1929; 303021, 1930.
319. Hoering P., Baum F., репр. нар. 208886, 1907; Friedländer P., Fortschr. der Teerfarben und Fabrikation, 9, 907 (1908—1910).
320. Mannich C., Arch. Pharm., 254, 349 (1916); C. A., 12, 149 (1918).
321. Tiemann F., Ber., 18, 3481 (1885).
322. Robinson R. et al., J. Chem. Soc., 1925, 1182; 1926, 1968; 1927, 1710; 1928, 1460, 1526, 1533, 1537, 1541; 1931, 2665, 2701.
323. Bradley W., Robinson R., Schwarzenbach G., J. Chem. Soc., 1930, 793.
324. Bergmann M., Dangschat P., Ber., 52, 382 (1919).
325. Longwell B., Wintersteiner O., J. Biol. Chem., 133, 219 (1940).
326. Posternak T., Ruelius H. W., Tcherniak J., Helv. Chim. Acta, 26, 2031 (1943).
327. Perkin A. G., Haddock N. H., J. Chem. Soc., 1933, 1512.
328. Fanta P. E., Chem. Revs., 38, 139 (1946).
329. Fischer E. et al., Ber., 51, 45, 1760 (1918); 52, 72, 809, 829 (1919).
330. Fischer E. et al., Ber., 51, 298 (1918); см. также ранние работы.
331. Fischer E., Ber., 52, 809 (1919); 46, 3253 (1913); J. Am. Chem. Soc., 36, 1170 (1914).
332. Fischer E., Ber., 41, 2875 (1908).
333. Fischer E., Ber., 42, 215 (1909).
334. Fischer E., Ber., 42, 1015 (1909).
335. Fischer E., Freudenberg K., Ann., 372, 32 (1910).
336. Fischer E., Fischer H. O. L., Ber., 47, 505 (1914).

337. Dalglish C. E., Mann F. G., J. Chem. Soc., 1947, 658.
338. Rosenmund K. W., Dornsafft H., Ber., 52, 1734 (1919).
339. Burkhardt G. N., Lapworth A., J. Chem. Soc., 1926, 684.
340. Sethna S. M., Chem. Revs., 49, 91 (1951).
341. Heymann B., Koenigs W., Ber., 19, 704 (1886).
342. Verley A., Bull. soc. chim. France, 25, 46 (1901).
343. Burkhardt G. N., Wood H., J. Chem. Soc., 1929, 141.
344. Looker J. H., Thatcher D. N., J. Org. Chem., 19, 784 (1954).
345. Looker J. H., Hayes C. H., Thatcher D. N., J. Am. Chem. Soc., 79, 741 (1957).
346. Looker J. H., J. Org. Chem., 24, 1039 (1959); 27, 1080 (1962).
347. Bordwell F. G., Boutan P. J., J. Am. Chem. Soc., 79, 717 (1957).
348. Helferich B., Papalambrou P., Ann., 551, 235 (1942).
349. Helferich B., Papalambrou P., Ann., 551, 242 (1942).
350. Looker J. H., Hayes C. H., J. Am. Chem. Soc., 79, 745 (1957).
351. Zemplén G., Kisfaludy L., Ber., 93, 1125 (1960).
352. Ullmann F., Ann., 332, 38 (1904).
353. Karrer P., Helfenstein A., Helv. Chim. Acta, 10, 789 (1927).
354. Bhavsar M. D., Desai R. D., J. Indian Chem. Soc., 31, 141 (1954).
355. Hoesch K., Ber., 46, 886 (1913).
356. Baker W., Savage R. I., J. Chem. Soc., 1938, 1602.
357. Dimroth O., Faust T., Ber., 54, 3020 (1921).
358. Jones E. T., Robertson A., J. Chem. Soc., 1930, 1699.
359. Shimizu M., Ohta G., J. Pharm. Soc. Japan, 71, 879 (1951); см. также более поздние работы; C. A., 46, 4004 (1952).
360. Barry R. H., Mattocks A. M., Hartung W. H., J. Am. Chem. Soc., 70, 693 (1948).
361. Burton H., Duffield J. A., Praill P. F. G., J. Chem. Soc., 1950, 1062.
362. Perkin W. H., Trikojus V. M., J. Chem. Soc., 1926, 2925.
363. Baker W., Smith H. A., J. Chem. Soc., 1931, 2542.
364. Campbell K. N., Hopper P. F., Campbell B. K., J. Org. Chem., 16, 1736 (1951).
365. Clowes G. H. A., Ber., 32, 2841 (1899).
366. Späth E., Quietensky H., Ber., 60, 1882 (1927).
367. Barger G., J. Chem. Soc., 1908, 563.
368. Perkin W. H., J. Chem. Soc., 1916, 913, 918.
369. Baker W., Godsell J. A., McOmie J. F., Ulbricht T. L. V., J. Chem. Soc., 1953, 4058.
370. Mauthner F., J. prakt. Chem., 119, 74 (1928).
371. Imoto M., Ono K., J. Chem. Soc. Japan, 55, 275 (1934); C. A., 28, 4048 (1934).
372. Uyeo S., Yajima H., J. Chem. Soc., 1955, 3394.
373. Nagano T., Matsumura K., J. Am. Chem. Soc., 75, 6237 (1953).
374. Mosettig E., Burger A., J. Am. Chem. Soc., 52, 2988 (1930).
375. Iyer R. N., Shah K. H., Venkataraman K., Proc. Indian Acad. Sci., A33, 228 (1951).
376. Beer R. J. S., Clarke K., Khorana H. G., Robertson A., J. Chem. Soc., 1948, 2223.
377. Baker W., J. Chem. Soc., 1934, 1678.
378. Böeseken J., Slooff G., Proc. Acad. Sci. Amsterdam, 35, 1250 (1932); C. A., 27, 3457 (1933).
379. Slooff G., Rec. trav. chim., 54, 995 (1935).

380. Balsiger R. W., Fischer R. W., Hirt R., Giovannini E., Helv. Chim. Acta, 36, 708 (1953).
381. Pettit G. R., Piatak D. M., J. Org. Chem., 25, 721 (1960).
382. Benoit G., Millet B., Bull. soc. chim. France, 1960, 638.
383. Jurd L., J. Am. Chem. Soc., 81, 4606 (1959).
384. Mason H. S., J. Am. Chem. Soc., 66, 1156 (1944).
385. Schmidt O. T., Voigt H., Puff W., Köster R., Ann., 586, 165 (1954).
386. Эльдерфильд Р., Гетероциклические соединения, т. VI, Издательство, Москва, 1960, стр. 52—65.
387. Haworth R. D., Lambertson A. H., J. Chem. Soc., 1946, 1003.
388. Einhorn A., Coblimer J., Pfeiffer H., Ber., 37, 106 (1904).
389. Hillemann H., Ber., 71, 41 (1938).
390. Fischer E., Freudenberg K., Ber., 46, 1116 (1913).
391. Jain A. C., Pankajamani K. S., Seshadri T. R., J. Sci. Ind. Res. (India), 12B, 127 (1953); C. A., 48, 3970 (1954).
392. Pankajamani K. S., Seshadri T. R., J. Indian Chem. Soc., 31, 565 (1954).
393. Anand N., Gupta S. R., Pankajamani K. S., Seshadri T. R., J. Sci. Ind. Res. (India), 15B, 263 (1956); C. A., 51, 2762 (1957).
394. Hathway D. E., Seakins J. W. T., J. Chem. Soc., 1957, 1562.
395. Weedon B. C. L., Quart. Revs., 6, 380 (1952); Успехи органической химии, т. I, Издательство, Москва, 1963, стр. 9—44.
396. Cross B. E., Grove J. F., MacMillan J., Mulholland T. P. C., J. Chem. Soc., 1958, 2522.
397. Taschner E., Liberek B., Roczniki Chem., 30, 323 (1956); C. A., 51, 1039 (1957).
398. Elsinger F., Schreiber J., Eschenmoser A., Helv. Chim. Acta, 43, 113 (1960).
399. Schreiber J., Leimgruber W., Pesaro M., Schudel P., Eschenmoser A., Angew. Chem., 71, 637 (1959).
400. Emery T., Neilands J. B., J. Am. Chem. Soc., 82, 4903 (1960).
401. Riegel B., Lilienfeld W. M., J. Am. Chem. Soc., 67, 1273 (1945).
402. Miller H. K., Waelsch H., J. Am. Chem. Soc., 74, 1092 (1952).
403. Erlanger B. F., Hall R. M., J. Am. Chem. Soc., 76, 5781 (1954).
404. Roberts C. W., J. Am. Chem. Soc., 76, 6203 (1954).
405. Ames D. E., Bowman R. E., J. Chem. Soc., 1952, 1957; см. также более ранние работы.
406. Baker B. R., Schaub R. E., Querry M. V., Williams J. H., J. Org. Chem., 17, 77 (1952).
407. MacDonald S. F., J. Chem. Soc., 1952, 4176.
408. Baddiley J., Thain E. M., J. Chem. Soc., 1951, 3421.
409. Baer E., Buchnea D., Stancer H. C., J. Am. Chem. Soc., 81, 2166 (1959).
410. Schwarz H., Arakawa K., J. Am. Chem. Soc., 81, 5691 (1959).
411. Hardegger E., El Hweih Z., Robinet F. G., Helv. Chim. Acta, 31, 439 (1948).
412. Breslow D. S., Baumgarten E., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., 66, 1286 (1944).
413. Fonken G. S., Johnson W. S., J. Am. Chem. Soc., 74, 831 (1952).
414. Puterbaugh W. H., Swamer F. W., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., 74, 3438 (1952).
415. Schrecker A. W., Trail M. M., J. Am. Chem. Soc., 80, 6077 (1958).
416. Treibs A., Hintermeyer K., Ber., 87, 1163, 1167 (1954).

417. Cornforth J. W., Cornforth R. H., Mathew K. K., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2539.
418. Roeske R. W., *Chem. and Ind.*, **1959**, 1121.
419. Anderson G. W., Callahan F. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3359 (1960).
420. Bowman R. E., Fordham W. D., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3945.
421. Johnson W. S., Christiansen R. G., Ireland R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1995 (1957).
422. Post H. W., *The Chemistry of the Aliphatic Orthoesters*, Reinhold Publishing Corp., New York, 1943.
423. Stetter H., Steinacker K. H., *Ber.*, **86**, 790 (1953).
424. Stetter H., Steinacker K. H., *Ber.*, **87**, 205 (1954).
425. Milne H. B., Peng C.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 637, 645 (1957).
426. Hofmann K., Magee M. Z., Lindenmann A., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2814 (1950).
427. Hofmann K., Lindenmann A., Magee M. Z., Khan N. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 470 (1952).
428. Cramer F., *Angew. Chem.*, **72**, 236 (1960).
429. Kenner G. W., Todd A. R., Weymouth F. J., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3675.
430. Clark V. M., Kirby G. W., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3039.
431. Baddiley J., Thain E. M., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1610.
432. Clark V. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2023.
433. Clark V. M., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2030.
434. Zervas L., Dilaris I., *Ber.*, **89**, 925 (1956).
- 434a. Cremllyn R. J. W., Kenner G. W., Mather J., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 528.
435. Miyano M., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3524 (1955).
436. Zervas L., Dilaris I., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5354 (1955).
437. Ukita T., Nagasawa K., Irie M., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1373 (1958).
438. Reich W. S., *Nature*, **157**, 133 (1946).
439. Calderón J., *Anales real soc. españ. fis. quim.*, **53B**, 69 (1957); *C. A.*, **51**, 11273 (1957).
440. Atherton F. R., *Chem. Soc. (London), Spec. Publ.*, № 8, 77 (1957).
441. Khorana H. G., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2257.
442. Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3741 (1957).
443. Chambers R. W., Moffatt J. G., Khorana H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3747 (1957).
444. Tener G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 159 (1961).
445. Tarbell D. S., Harnish D. P., *Chem. Revs.*, **49**, 1 (1951).
446. Adams R., Ferretti A., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4939 (1959).
447. Heath H., Lawson A., Rimington C., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2220.
448. Loring H. S., du Vigneaud V., *J. Biol. Chem.*, **111**, 385 (1935).
449. Patterson W. I., du Vigneaud V., *J. Biol. Chem.*, **111**, 393 (1935).
450. Hofmann K., Bridgwater A., Axelrod A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1253 (1949).
451. Carter H. E., Stevens C. M., Ney L. F., *J. Biol. Chem.*, **139**, 247 (1941).
452. du Vigneaud V., Miller G. L., *J. Biol. Chem.*, **116**, 469 (1936).

453. du Vigneaud V., Loring H. S., Miller G. L., *J. Biol. Chem.*, **118**, 391 (1937).
454. du Vigneaud V., Ressler C., Swan J. M., Roberts C. W., Katsoyannis P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3115 (1954).
455. Bodanszky M., du Vigneaud V., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2504 (1959).
456. Herz A. H., Tarbell D. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4657 (1953).
457. Amiard G., Heymés R., Velluz L., *Bull. soc. chim. France*, **1956**, 698.
458. Theodoropoulos D., *Acta Chem. Scand.*, **13**, 383 (1959).
459. Sheehan J. C., Yang D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1158 (1958).
460. King F. E., Clark-Lewis J. W., Wade R., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 880.
461. King F. E., Clark-Lewis J. W., Smith G. R., Wade R., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2264.
462. Holland G. F., Cohen L. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3765 (1958).
463. Pimlott P. J. E., Young G. T., *Proc. Chem. Soc.*, **1958**, 257.
464. Reid E. E., *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*, Vol. I, Chemical Publishing Co. Inc., New York, 1960.
465. Bernstein S., Sax K. J., *J. Org. Chem.*, **16**, 685 (1951).
466. Strating J., Backer H. J., *Rec. trav. chim.*, **69**, 909 (1950).
467. Heath H., Lawson A., Rimington C., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2215.
468. Miles L. W. C., Owen L. N., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2938.
469. Adams E. P., Doyle F. P., Hunter W. H., Nayler J. H. C., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2674.
470. Iselin B., *Angew. Chem.*, **71**, 741 (1959); *Helv. Chim. Acta*, **44**, 61 (1961).
471. Fernholz E., *Ann.*, **507**, 128 (1933).
472. Smith H. Q., Wallis E. S., *J. Org. Chem.*, **19**, 1628 (1954).
473. Ruzicka L., Wettstein A., *Helv. Chim. Acta*, **18**, 986 (1935).
474. Chtler F. A., Mandell L., Shew D., Fischer J. F., *Chem. Rev.*, **24**, 1621 (1959).
475. Marshall D. J., Gaudry R., *Can. J. Chem.*, **38**, 1495 (1960).
476. Elks J., Evans R. M., Robinson C. H., Wyman L. J., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2933.
477. Baer E., Buchnea D., *J. Biol. Chem.*, **230**, 447 (1958).
478. Ardis A. E., Averill S. J., Gilbert H., Miller F. F., Schmidt R. F., Stewart F. D., Trumbull H. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3127 (1950).
479. Applequist D. E., Roberts J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4012 (1956).
480. De Puy C. H., Lyons C. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 631 (1960).
481. Alder K., Flock F. H., Beumling H., *Ber.*, **93**, 1896 (1960).
482. Cole W., Julian P. L., *J. Org. Chem.*, **19**, 131 (1954).
483. Wittig G., *Experientia*, **12**, 41 (1956).
484. Scott C. B., *J. Org. Chem.*, **22**, 1118 (1957).
- 484a. Cornforth J. W., Cornforth R. H., Mathew K. K., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 112.
485. Wieland P., Heusler K., Uberwasser H., Wettstein A., *Helv. Chim. Acta*, **41**, 74 (1958).
486. Slates H. L., Wendler N. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3749 (1956).
487. Djerassi C., Fishman J., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4291 (1955).
488. Djerassi C., Grossnickle T. T., High L. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3166 (1956).

489. Wendler N. L., Slaters H. L., Tishler M., J. Am. Chem. Soc., 74, 4894 (1952).
490. Inhoffen H. H., Ann., 508, 81 (1934).
491. Windhaus A., Langer R., Ann., 508, 105 (1934).
492. Bergmann W., Stevens P. G., J. Org. Chem., 13, 10 (1948).
493. Dobson N. A., Raphael R. A., J. Chem. Soc., 1955, 3558.
494. Bowers A., Ringold H. J., Denot E., J. Am. Chem. Soc., 80, 6115 (1958).
495. Barton D. H. R., Mousseron-Canet M., J. Chem. Soc., 1960, 271.
496. Ercoli A., de Ruggieri P., J. Am. Chem. Soc., 75, 650 (1953).
497. Woodward R. B., Angew. Chem., 72, 651 (1960).
498. Fischer H., Neber M., Ann., 496, 1 (1932).
499. Birch A. J., Cymerman-Craig J., Slaytor M., Australian J. Chem., 8, 512 (1955).
500. Bestman H. J., Schulz H., Ber., 92, 530 (1959).
501. Herr M. E., Heyl F. W., J. Am. Chem. Soc., 74, 3627 (1952).
502. Herr M. E., Heyl F. W., J. Am. Chem. Soc., 75, 5927 (1953).
503. Herr M. E., Hogg J. A., Levin R. H., J. Am. Chem. Soc., 78, 500 (1956).
504. Johnson J. L., Herr M. E., Babcock J. C., Fonken A. E., Stafford J. E., Heyl F. W., J. Am. Chem. Soc., 78, 430 (1956).
505. Mayer F., Ber., 45, 1105 (1912); 47, 406 (1914).
506. Goldberg E. P., Nace H. R., J. Am. Chem. Soc., 77, 359 (1955).
507. Wolf from M. L., Georges L. W., Soltzberg S., J. Am. Chem. Soc., 56, 1794 (1934).
508. Brooks S. G., Evans R. M., Green G. F. H., Hunt J. S., Long A. G., Monney B., Wyman L. J., J. Chem. Soc., 1958, 4614.
509. Beyler R. E., Oberster A. E., Hoffman F., Sarett L. H., J. Am. Chem. Soc., 82, 170 (1960).
510. Wendler N. L., Graber R. P., Jones R. E., Tishler M., J. Am. Chem. Soc., 74, 3630 (1952).
511. Oliveto E. P., Rausser R., Weber L., Shapiro E., Gould D., Hershberg E. B., J. Am. Chem. Soc., 78, 1736 (1956).
512. Stoll A., von Wartburg A., Renz J., Helv. Chim. Acta, 36, 1531 (1953).
513. Naves Y. R., Helv. Chim. Acta, 26, 1034 (1943).
514. Naves Y. R., Bachman P., Helv. Chim. Acta, 26, 2151 (1943).
515. Oliveto E. P., Herzog H. L., Weber L., Tully M. E., Hershberg E. B., J. Org. Chem., 21, 795 (1956).
516. Goldschmidt A., Veer W. L. C., Rec. trav. chim., 66, 238 (1957).
517. Hey D. H., Morris D. S., J. Chem. Soc., 1948, 2319.
518. Hershberg E. B., J. Org. Chem., 13, 542 (1948).
519. Huffman M. N., J. Biol. Chem., 167, 273 (1947).
520. Fischer R., Wieland T., Ber., 93, 1387 (1960).
521. Gabriel S., Meyer R., Ber., 14, 2332 (1881).
522. De Puy C. H., Ponder B. W., J. Am. Chem. Soc., 81, 4629 (1959).
523. Inhoffen H. H., Ber., 69, 2146 (1936).
524. Robinson M. J. T., J. Chem. Soc., 1958, 2313.
525. Birch A. J., Hextall P., Sternhell S., Australian J. Chem., 7, 256 (1954).
526. Serini A., Köster H., Ber., 71, 1766 (1938).

527. Bernstein S., Lenhard R. H., Williams J. H., J. Org. Chem., 18, 1166 (1953).
528. Seifert P., Schinz H., Helv. Chim. Acta, 34, 728 (1951).
529. Engel C. R., Just G., J. Am. Chem. Soc., 76, 4909 (1954).
530. Djerassi C., Miramontes L., Rosenkranz G., Sondheimer F., J. Am. Chem. Soc., 76, 4092 (1954).
531. Lorette N. B., Howard W. L., Brown J. H., J. Org. Chem., 24, 1731 (1959).
532. Ruzicka L., Seidel C. F., Schinz H., Pfeiffer M., Helv. Chim. Acta, 31, 425 (1948).
533. Stevens C. L., Scherr A. E., J. Org. Chem., 17, 1228 (1952).
534. Schmid L., Swoboda W., Wichtl M., Monatsh. Chem., 83, 185 (1952).
535. Voss W., Ann., 485, 283 (1931).
536. Langvad T., Acta Chem. Scand., 8, 336 (1954).
537. Helferich B., Hausen J., Ber., 57, 795 (1924).
538. Schmitz E., Ber., 91, 410 (1958).
539. Hesse G., Jörder I., Ber., 85, 924 (1952).
540. Spielman M. A., Swadesh S., Mortenson C. W., J. Org. Chem., 6, 780 (1941).
541. Fischer H. O. L., Baer E., Helv. Chim. Acta, 18, 516 (1935).
542. Caserio F. F., Roberts J. D., J. Am. Chem. Soc., 80, 5837 (1958).
543. Evans W. L., Hass H. B., J. Am. Chem. Soc., 48, 2706 (1926).
544. Hurd C. D., Saunders W. H., J. Am. Chem. Soc., 74, 5324 (1952).
545. Allen C. F. H., Edens C. O., Org. Syntheses, 25, 92 (1945).
546. McElvain S. M., Clarke R. L., J. Am. Chem. Soc., 69, 2657 (1947).
547. Müller E., Ed., Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Vol. VII, 4th ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, Part 1, p. 417-418.
548. Bohlmann F., Inhoffen E., Herbst P., Ber., 90, 1661 (1957).
549. Ballou C. E., Fischer H. O. L., J. Am. Chem. Soc., 78, 1659 (1956).
550. Colombi L., Bosshard A., Schinz H., Seidel C. F., Helv. Chim. Acta, 34, 265 (1951).
551. Walker G. N., J. Am. Chem. Soc., 75, 3393 (1953).
552. Barkley L. B., Knowles W. S., Raffelson H., Thompson Q. E., J. Am. Chem. Soc., 78, 4111 (1956).
553. Nilsson M., Acta Chem. Scand., 12, 1830 (1958).
554. Clark K. J., Fray G. I., Jaeger R. H., Robinson R., Tetrahedron, 6, 217 (1959).
555. Dauben H. J., Löken B., Ringold H. J., J. Am. Chem. Soc., 76, 1359 (1954).
556. Kirk D. N., Patel D. K., Petrow V., J. Chem. Soc., 1957, 1046.
557. Hesse C., Förderreuther M., Ber., 93, 1249 (1960).
558. Wanzlick H.-W., Gollmer G., Milz H., Ber., 88, 69 (1955).
559. Willhalm B., Steiner U., Schinz H., Helv. Chim. Acta, 41, 1359 (1958).
560. Kagan H. B., Jaques J., Bull. soc. chim. France, 1957, 699.
561. Stoll M., Hulstkamp J., Rouvé A., Helv. Chim. Acta, 31, 543 (1948).
562. Viscontini M., Ebnöther C., Helv. Chim. Acta, 31, 543 (1948).

563. Rossi A., Lauchenauer A., *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1501 (1947).
564. House H. O., Blaker J. W., *J. Org. Chem.*, **23**, 334 (1958).
565. Lukes R. M., Poos G. I., Sarett L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1401 (1952).
566. Arth G. E., Poos G. I., Sarett L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3834 (1955).
567. Allen W. S., Bernstein S., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3223 (1956).
568. Allen W. S., Bernstein S., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1028 (1955).
569. Bernstein S., Lenhard R. H., Williams J. H., *J. Org. Chem.*, **19**, 41 (1954).
570. Itoh N., Sugawara S., *Tetrahedron*, **6**, 16 (1959).
571. Stoll M., Hinder M., *Helv. Chim. Acta*, **34**, 334 (1951).
572. Rosenkranz G., Pataki J., Djerassi C., *J. Org. Chem.*, **17**, 290 (1952).
573. Birch A. J., Smith H., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4909.
574. Romo J., Rosenkranz G., Djerassi C., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4961 (1951).
575. Djerassi C., Batres E., Romo J., Rosenkranz G., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3634 (1952).
576. Djerassi C., Gorman M., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3704 (1953).
577. Jaeger R. H., Smith H., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 160, 646.
578. Mazur R. H., Brown E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6670 (1955).
579. Williams K. I. H., Cremer S. E., Kent F. W., Sehm E. J., Tarbell D. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3982 (1960).
580. Fieser L. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1945 (1954).
581. Pappas N., Nace H. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4556 (1959).
582. Eastham J. F., Miles G. B., *J. Org. Chem.*, **25**, 826 (1960).
583. Hauptmann H., Moura Campos M., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1405 (1950).
584. Wolfrom M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2188 (1929).
585. Kenner G. W., Lythgoe B., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 960.
586. Levene P. A., Meyer G. M., *J. Biol. Chem.*, **74**, 695 (1927).
587. MacDonald D. L., Fletcher H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3719 (1959).
588. Baxter R. A., Newbold G. T., Spring F. S., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 370.
589. Rosenkranz G., Kaufmann S., Romo J., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3689 (1949).
590. Romo J., Romero M., Djerassi C., Rosenkranz G., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1528 (1951).
591. Wieland P., Anner G., Miescher K., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 1803 (1953).
592. Kurtz A. C., *J. Biol. Chem.*, **122**, 477 (1937—1938).
593. Turba F., Schuster K. H., *Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's*, **283**, 27 (1948).
594. Wolf D. E., Valiant J., Peck R. L., Folkers K., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2002 (1952).
595. Kjaer A., Larsen P. O., *Acta Chem. Scand.*, **13**, 1565 (1959).
596. Kurtz A. C., *J. Biol. Chem.*, **180**, 1265 (1949).
597. Hanby W. E., Waley S. G., Watson J., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3239.
598. Borrowes E. T., Clayton J. C., Hems B. A., *J. Chem. Soc.*, **1949**, S. 199.
599. Brown G. B., *Arch. Biochem.*, **24**, 429 (1949).

600. Sheehan J. C., Corey E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4756 (1951); **74**, 360 (1952).
601. Cohen A., Hughes E. G., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4384.
602. Baddiley J., Mathias A. P., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2583.
603. Fried J. H., Arth G. E., Sarett L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1235 (1959).
604. Hirschmann R., Bailey G. A., Walker R., Chermida J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2822 (1959).
605. Beyler R. E., Hoffman F., Sarett L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 178 (1960).
606. Fried J. H., Arth G. E., Sarett L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1684 (1960).
607. Taub D., Hoffsommer R. D., Slates H. L., Kuo C. H., Wendler N. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4012 (1960).
608. Angyal S. J., McHugh D. J., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1423.
609. Schwarz J. C. P., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2644.
610. Johnson W. S., Allen D. S., Hindersinn R. R., Sausen G. N., Pappo R., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2181 (1962).
611. Van Allen J., *Org. Syntheses*, **32**, 5 (1952).
612. Brown R. F., Schmid G. H., *J. Org. Chem.*, **27**, 1288 (1962). Lüttringhaus A., *Ann.*, **528**, 181, 223 (1937); *Aug. Chem.*, **51**, 915 (1938); Lüttringhaus A., Simon H., *Ann.*, **557**, 120 (1945).
- 613.* Baltrop J. A., Schofield P., *Tetrahedron Letters*, № 16, 697 (1962).

* В этой статье описана фоточувствительная защитная группа.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аддукты диенового синтеза 255
 Аддукты с маленновым ангидридом 256
 Адеозин 225
 Адеозин-5'-аминоацилфосфаты 145
 Адеозин-5'-N-ацетилфеинилаланил-фосфат 145
 Адеозин-5'-ацетилфосфат 144
 Адеозин-5'-ацилфосфаты 144
 P1-Адеозин-5'-P2-бензилпирофосфат 128
 Адеозин-5'-валилфосфат 146
 Адеозин-5'-L-лейцилфосфат 144
 Адеозин-5'-метилфосфат 122
 Адеозин-5'-пирофосфат 107, 119, 128
 Адеозин-5'-трифосфат 107, 123
 Адеозин-5'-уридин-5'-пирофосфат 118, 134
 Адеозин-2'-уридин-5'-фосфат 109
 Адеозин-2'-фосфат 122, 138
 Адеозин-3'-фосфат 138
 Адеозин-5'-фосфоимидазол 131
 Адеозин-5'-фосфосульфат 120
 Аденилин 234
 Аденолутии 241
 АДФ 84, 140
 α-Азидоацетилдибензилфосфат 143
 Акридины 23
 Ализарин 231
 Алифатические диолы 37
 Аликциклические углеводороды
 характер распада 24, 25
 Алкалоиды 38
 Алкилитриты 30
 Алкиловые эфиры тиофенолов 250
 Алкины 20, 21
 Алкоголиз циклических фосфатов 86
 Аллоинозит 65
 Альдегиды
 защита 256
 характер распада 29
 Амид монобензилфосфата 128
 Амидифосфаты 130
 Амидофосфаты 125

Амидофосфорные кислоты 126
 как фосфорилирующие агенты 127
 Амиды
 защита 268
 характер распада 32, 34
 n-Аминобензолсульфамиды 207
 α-Аминогруппы 158
 Аминокислоты 158
 характер распада 40
 3-Амино-4(3H)-птеридинон 203
 Аминоспирты 38
 2-Аминоэтилдиалкилфосфаты 138
 S-2-Аминоэтиловый эфир тиофосфорной кислоты 138
 2-Аминоэтилфосфаты 137
 Амины 81, 214
 защита 201
 фосфорилирование 106
 характер распада 30
 α-Амирин 24
 Аммиак 202
 иатрий в жидком аммиаке 167, 175
 β-Ангеликолактон 34
 Ангидриды 109
 1,4-Ангидроманнит 67
 5β-Андростан 40
 5α-Андрост-3-ен-17-он 58
 Антоцианидины 232
 Антрахинон 36
 L-Апиоза 218
 N-Ариламиды фосфорной кислоты 127
 Ариловые эфиры 216
 характер распада 26, 32
 Ароматические соединения
 характер распада 23
 L-Аспарагинил-β-фосфат 143
 АТФ 128
 Ацетали 217, 222, 262
 Ацетамидогруппа 199
 Ацетаты 232, 252
 енолов 261
 простые эфиры 261
 фосфаты 84, 89

Ацетилдибензилфосфат 143
 Ацетилен 43
 защита 256
 N-Ацетилимидазол 145
 3'-O-Ацетилтимидин-5'-добензилфосфат 109
 Ацетильные производные 204
 Ацетимидозиферы, производные 139
 Ацетон 30, 50
 Ацилдиалкилфосфаты 146
 Ацилдизтилфосфаты 116
 Ацилфосфаты 142

Бензгидриловые эфиры 246
 Бензилглицерил-1-фосфат 138
 Бензиловые простые эфиры 164, 216, 228
 Бензиловые тиоэфиры 251
 Бензиловые сложные эфиры 80, 166, 245, 249
 Бензиллоксикарбониламинокислоты
 адеозин-5'-фосфорные кислоты 145
 ангидриды 145, 146
 N-Бензиллоксикарбонилглицилфенилфосфат 144
 N-Бензиллоксикарбониллейцилдибензилфосфат 143
 Бензилсульфонильная группа 213
 3'-O-Бензилтимидин 107
 Бензилфосфат, 2', 3'-O-изопропниденуридин 105
 O-Бензилфосфористый и O,O-дифенилфосфорный ангидриды 104
 Бензилхлоругольный эфир 162
 5'-Бензилхлорфосфат 107
 Бензилхлорфосфаты 97, 104
 Бензильная защитная группа 98
 производные 202
 Бейзоаты 232, 252
 Бейзодиоксаны 242
 1-Бензоилпиперидин-β-пропано-вая-4-кислота, этиловый эфир 205—206
 Бейзоилфенилфосфаты 144
 Бейзоилфосфаты 144
 Бейзол 47
 Бейзолиные производные 204
 Бензонитрил 35
 Бензофеноны, o-замещенные 201
 Биотин 206
 Биоцитин 205
 Бициклические алканы 21
 Бициклогексилкарбодимид
 см. Дициклогексилкарбодимид

Бор
 трехбромистый 215
 треххлористый 215, 223
 Борная кислота, эфиры 238
 Бромистый водород 164
 2-Бром-3,4-ксиленол 197
 o-Бромфенол 196
 n-трет-Бутилацетофенон 201
 трет-Бутил-n-нитрофенилкарбонат 169
 трет-Бутиловые эфиры 246
 N-Бутилоктадекамид 35
 S-n-Бутилтиофосфат 141
 γ-Валеролактон 34
 Ванилин 231, 234
 Винилдиалкилфосфаты 146
 Винилдиметилфосфат 141
 Винилиденцианид 255
 Винилфосфаты 115, 116
 Вицинальная гидроксильная группа 83
 Влияние соседних функциональных групп 85
 Водородная связь, образование 237
 Галогенопроизводные
 характер распада 25
 n-Гексадекан 16
 β-Геициобоза 226
 Геометрическая изомерия 40
 Гидразиды фосфорной кислоты 141
 Гидразин 180
 Гидрирование 93
 Гидробензоии, циклические фосфаты 249
 Гидрогенолиз 101
 Гидроксамовые кислоты 248
 Гидроксильная группа 85
 Гидролиз 80—82
 амиды фосфорной кислоты 127
 ацилфосфат 142
 полифосфаты 84, 85
 при равновесии 82
 Гликозил-1-фосфаты 133
 1,3-Глицериды 221
 Глицерилфосфаты 83, 91, 136, 137
 L-α-Глицерилфосфорил-L-серии 245
 D-Глицериновая кислота, 2,3-дифосфат 93
 D-Глицериновый альдегид, фосфат 93
 Глицидный альдегид, диэтилацеталь 137

Глицидный спирт 135
 Глицилфосфат 143
 L-Глутамил-γ-фосфат 143
 Глутатин 251
 Глюкоза 121
 α-D-Глюкозамин-1-фосфат 135
 3-(β-D-Глюкозидо)протокатеховый альдегид 236
 Глюкозиды 232
 D-Глюкозо-6-фосфат 93
 Гомоцитин 251
 Гуанидиндифосфаты 130, 131
 Гуанозин-5'-пирофосфат 129
 Гуанозин-5'-фосфат 113, 250

Дебензилирование 81, 101, 126
 м-крезолом 105
 Дезоксиаденозин, 5'-фосфат 101
 Дезоксидекалин 72
 2'-Дезоксигуанозин-2'-фосфаты 107
 Дезоксикортикостеронфосфат 138
 Дезокси-5-оксиметилцитидин-5'-трифосфат 129
 Дезоксцитидин, 3'- и 5'-фосфаты 101
 o-Дейтеро-2-фенилэтанол 15
 Декагидронафталины 40
 транс-Декалин 57
 цис-Декалин 57
 Декалон-1 192
 Дельфинидин хлористый 233
 Депсиды 233
 Диазоалканы 138
 5-Диазо-4-оксо-L-норвалин 206
 P¹, P²-Диалкилпирофосфат 84
 Диалкилфосфаты 82
 бромфосфаты 98
 фосфиты 98, 141
 Диалкилхлорфосфат 102
 1,2-Диалкилциклопентаны 40
 α,β-Диаминотартарная кислота 203
 Диацильные производные 206
 P¹-Дибензил-P²-дифенилпирофосфат 124
 P¹, P²-Дибензилпирофосфат 103, 107, 140
 2',3'-Ди-O-бензилурдин, 5'-бензилхлорфосфат 105
 Дибензилфосфат 111
 Дибензилфосфит 99
 амидофосфаты 99
 хлорфосфат 98
 Дибензоилфосфат 144
 Диборан 9
 2,6-Диброманилин 196
 β,β'-Дибромкамфора 37

Ди-трет-бутилхлорфосфат 127
 Дигалогениды 254
 2,3-Дигидро-3-оксифуран 67
 α,β-Диглицериды 220
 Дидезоксинуклеозиды 122
 Диены с сопряженными связями 256
 Ди-n-иодбензилхлорфосфаты 101
 Дикалийфосфат 137
 Дикарбоновые кислоты 33
 Диметилацеталь 9
 3,3-Диметилгептан 9
 gem-Диметильная группа 50, 54
 1,2-Диметилловый эфир пирогаллола 238
 2,2-Диметил-4-(1'-оксипропилен-3')диоксолан 69
 2,2,-Диметил-4-оксиметил-5-аллилдиоксолан 70
 4,4-Диметилхолест-5-ен-3-он 194
 Диметилцианамид 120
 2,2-Диметилциклогексанон 193
 N,N-Диметилциклосерин 204
 Ди-N-морфолдидибромфосфат 97
 Ди-n-нитробензилхлорфосфаты 101
 Ди-n-нитрофенилфосфат 111
 Диоксиацетоновые производные 269
 фосфат 93
 2,2'-Диоксibenзоин 232
 2,6-Диокси-4-метоксибензальдегид 197
 1,2-Диолеин 255
 Диолы 37
 1,3-Дипальмитонин 221
 Дирибонуклеозидфосфаты 122
 2,3-Дистеароилглицерил-1-бензилфосфит 109
 бис-Дистеароилглицерилфосфат 109
 1,3-Дистеаронин 222
 Дисульфиды 253
 Ди-n-толилкарбодиимид 117
 P¹,P²-Диуридин-5'-пирофосфат 107, 111
 Диуридин-5'-фосфат 94
 P¹-Дифенил-P²-дибензилпирофосфат 111
 Дифенилметиленовые эфиры 241
 Дифениловый эфир 27
 P¹,P²-Дифенилпирофосфат 117
 Дифенилфосфат 126, 127
 2'-Дифенилфосфат пантолактона 93
 Дифенилхлорфосфат 91
 3',5'-Дифосфаты 100
 2,6-Дихлоранилин 196
 2,2-Дихлорвинилдиэтилфосфат 115
 Дицианметиленовые производные 258

Дициклогексилкарбодиимид 89, 117
 метод 162, 164, 173, 176, 177, 178
 Диэфиры амидофосфорной кислоты
 галогенангидриды 93
 дигалогенангидриды 126
 моноэфиры 126
 Додекануклеотид 123

Енамины, образование 259

Защита связей C — H в ароматических соединениях 195, 270
 Защитные группы 160, 190
 отщепление в мягких условиях 98

Избирательное дебензилирование 102
 монодезалкилирование 81
 Изоамилнитрит 30
 Изоглутатин 251
 2',3'-O-Изопропилиденаденозин, 5'-бензилхлорфосфат 106
 2',3'-O-Изопропилиденаденозин, 5'-дибензилфосфат 102
 1,2-Изопропилидиенглюкофураноза, 6-дибензилфосфат 137
 1,2-O-Изопропилиден-β-D-ксилоза, 5'-дифенилфосфат 93
 Изопропилиденевоы эфиры 240
 2,3-Изопропилиденуридин-5', бензилхлорфосфат 105
 Изопропиловые эфиры 228
 Изохинолин 23
 Имидазолидиновые производные 259
 Имидазолилфосфаты 130
 Имидоилфосфаты 89, 123
 Имидоэфиры 139
 Индол 75
 Иодиды 126
 Ион тропилия 22
 Ионизационный источник 45, 46
 Ионы металлов 84

Камфора 37
 Каракурин V 74
 Карбазол 23
 Карбамилфосфаты 125
 Карбобензилоксиаминокислоты 162
 N'-Карбобензилоксигидразиды 248
 Карбобензилоксигруппа 162, 209, 210, 220
 Карбобензилоксипептиды 162

Карбо-трет-бутилоксиазид 169
 Карбо-трет-бутилоксиаминокислоты 170
 Карбо-трет-бутилоксигруппа 169, 211
 Карбодиимиды 117
 см. Дициклогексилкарбодиимид
 Карбоксильная группа 196
 Карболин 75
 Карбометоксипроизводные 233
 Карбо-n-(n'-метоксифенил)азобензилоксигруппа 182
 Карбонаты 219
 циклические 224
 1,1'-Карбонил-бис-имидазол 131
 Карбо-n-нитробензилоксигруппа 182
 Карбоновые кислоты 146
 защита 243
 характер распада 32
 Карбо-n-фенилазобензилоксигруппа 182
 Карбо-n-хлорбензилоксигруппа 182
 Карбоэтоксигруппа 211
 производные 253
 N-Карбоэтоксифталиимид 180
 Каталитическое гидрирование 164
 Кетали 222
 Кетены, имины 125
 1-Кето-цис-9-декалилуксусная кислота 193
 4-Кетокопростанон 58
 Кетоны
 защита 257
 характер распада 29
 Кетостероиды 57
 Кетотерпеноиды 57
 α-Кефалидистеароилглицерин-1,2-аминоэтилфосфат 109
 L-α-Кефалины 95, 210
 Кинетическая энергия 44
 Кислоты
 защита 249,
 характер распада 32
 Колхицин 244
 Конифероловый альдегид 232
 Кониферин 232
 3-Копростанон 56
 Кортизон 269
 Коферменты 87, 118, 129
 Креатинфосфат 131
 Ксилол 47

Лактоны 32, 33
 Ланостен 24, 60
 Лейцилфосфат 143

- Леканоровая кислота 233
 L- α -Лецитины 95
 Лизин, пептиды 174
 Лупулон 40
- Масс-спектрометрический метод установления характера распада 13—43 см. Алкины, Спирты
- Масс-спектрометрия аналитическое применение 38, 47
- Медные комплексы 267
- Меркаптаны 28 см. также Тиолы
- Метафосфат 82, 90, 140
 1,10-бис-Метиламинодекан 203
 Метилацетат 33
 3 α -Метилгексагидроиндан 40
 α -Метилглюкофуранозид 225
 9-Метилдекалоны-1 193
 Метиленовые группы защита 190
 Метиленовые эфиры 239
 1,2-Метиленовый эфир пирогаллола 237
 Метилламинарин 38
 N-Метилморфин 103
 Метиловый эфир гексаказановой кислоты 33
 Метиловый эфир α -метилгексазановой кислоты 33
 транс-9-Метил- Δ^6 -окталан-1 193
 Метилсилиловые эфиры 27
 5-Метилтокол 200
 8-Метилтокол 200
 N-Метил- β -фенилэтиламин 203
 Метилхнолин 23
 Метилциклопентан 45
 β -Метилцистеин 251
 1-Метил-3-этилбензол 47
 Метионин 183, 254 пептиды 166, 168
 Метод с применением нитрофениловых эфиров 175
 Методы защиты аминогрупп с использованием пространственных затруднений 200
 Метоксигруппа 33, 50, 62, 70
 Метоксиметиловые эфиры 231
 Моноалкилфосфаты 82
 Монобензиловые эфиры 138
 Монобензилфосфит 103
 Монодебензилирование 102
 Моносеребряная соль 133
 Монофосфат, ион 125
 Моноэнергетический источник 45
- Нафталин 22
 Нафтахинолфосфат 140
 Нейасыщенные углеводороды характер защиты 19
 Неопентан 41, 46
 Нитраты 220
 Нитрилы 35
 Нитриты 30
 o-Нитроанилин 196
 3-Нитробензальацетофенон 251
 n-Нитробензиловые эфиры 165
 Нитрозобензол 30
 Нитрозометан 30
 Нитрозопроизводные 212
 2-Нитрорезорцин 196
 Нитросоединения характер распада 27
 n-Нитротолуол 199
 n-Нитрофенилди хлорфосфат 96
 Нонанон-5 30
 Норадреналинкарбоновые кислоты 234
 Норхеллин 228
 x-Норэквиленин 192
 Нуклеозид-5'-амидофосфаты 129
 Нуклеозид-5'-морфолидофосфаты 129
 Нуклеозид-5'-пирофосфаты 119, 129
 Нуклеофильная атака 142—143
- Образование солей 202, 214
 N-Окиси 214
 Окиси эфиров тиоэтилов 266
 Окисление 107, 140, 141
 Оксиметильная группа 70
 7-Окси-6-метоксн-4-метилкумарин 237
 Оксими 260
 4-Оксинафтил-1-фосфат 141
 Окситоцин 251
 m-Оксифенилметилсульфоксид 236
 2-Оксициклогексилглицерилфосфат, цис- и транс-изомеры 137
 транс-Оксициклогексилдибензилфосфат 137
 n-Октан 16
 Олефины защита 254
 характер распада 19
 Олиевые соединения 31
 Определение молекулярного веса 8
 Орнити, пептиды 174
 Ортоборная кислота, эфиры 225
 Ортоэфиры 247, 270
 Орцин 201

- Основные метафосфатные комплексы 126
- 1-Пальмитоилокси-3-оксиацетон 221
 Пантетин 209, 251
 D-Пантетин-4'-(монофосфат) 253
 Пантотеновая кислота, 2',4'-фосфат 245
 Пеницилламин 251
 Пеинциллин 207, 209
 Пептиды 38, 167, 178, 183
 Перегруппировки 29, 40
 Пинан 53
 Пиперидидофосфаты 130
 Пиперонал 192
 Пиран 53
 Пиридин 24
 Пиридоксальфосфат 110, 268
 Пиримидин, дезоксинуклеозиды 100
 Пирокатехин 239
 циклические фосфаты 86
 Пирофосфаты 113
 триэфиры 90, 116
 Пирофосфорилхлорид 92
 Пирофосфорная кислота 84, 129
 Пиррол 24
 Плазмалоген 92
 Полимеризация фосфаты нуклеозидов 113—114
 Полимеры 38
 Полипептиды см. Пептиды
 Полисахариды 38
 Полтимидинфосфат 113
 Полифосфаты 84, 120
 Полифосфорная кислота 89, 110
 Полифункциональные группы 36
 Полициклические ароматические соединения 22
 Полутиокетали 264
 Применение амидофосфатов 125
 Принцип квазиравновесия 44
 Производные мочевины 209
 n-Пропилбензол 47
 n-Пропилтридекан 18
 β -Пропиолактон 34
 Простые эфиры 215
 характер распада 27, 29, 30
- Распространенность изотопов определение 10
 Рацемизация 162, 170, 172, 175, 177, 180
- Реакция обмена 111, 112
 Реакция Перкова 115
 D-Рибозо-5'-фосфаты 120
 Риботимидин-5'-пирофосфат 129
 Рибофлавин-4',5', циклический фосфат 87
 Рибофлавин-5'-фосфат, моноталлиевая соль 106
 α -D-Рибофуранозидо-1,5-дифосфат 225
 β -D-Рибофуранозил-1-фосфат 135, 225
 α -D-Рибофуранозо-1-пирофосфат-5-фосфат 135
 Рубиадин 238
- Сарпагин 72
 Семикарбазоны 260
 Серии 166, 215
 Сероводород 250
 Силиловые эфиры 28
 Симметричные триалкилфосфаты 90
 Синтез Кольбе 244
 Синтез коферментов нуклеотидов 112, 130
 полинуклеотидов 108
 Синтезы Ульмаи 232, 236, 244, 259, 263
 Сложные диэфиры 32, 33
 Сложные эфиры 32, 218
 неустойчивые 138
 характер распада 32
 циклические 82
 Смеси углеводородов 7, 42, 45
 Сметанный ангидрид 89
 метод 162, 171, 174, 177
 Смоляные кислоты 38
 Соединение типа хлорокиси фосфора 88
 Сольволлиз, дебензилирование 101
 Спектрометры с двойной фокусировкой 12, 13
 Спектры низкой энергии 45
 Спирты защита 215
 фосфорилирование 113
 характер распада 25, 37, 44
 Стероиды 47, 56, 60, 61
 Сукцинилмонофосфат 145
 Сульфамидная группа 196
 Сульфиды 28
 Сульфогруппы 196
 Сульфонильные производные 213

Тестостерон 258
 Тетраалкилпирофосфаты 84
 Тетрабензилпирофосфат 103
 Тетрагидропираноловые эфиры
 простые 217, 230
 сложные 247
 Тетраметиламмоний, трибензилпиро-
 фосфат 105
 Тетра-*n*-нитрофенилпирофосфат 113
 5,5',6,6'-Тетраоксииндиг 232
 Тетрафенилпирофосфат 111
 Тиаминпирофосфат (кокарбоксила-
 за) 110
 Тимидин, 3'- и 5'-фосфаты 101, 107,
 113, 250
 Тимидин-5'-пирофосфат 107
 Тимидин-5-трифосфат 107
 С¹⁴-Тимидин-5'-трифосфат 129
 Тioацетали, производные 252
 Тioкарбонаты 219
 Тioкетали 267
 Тиолы
 защита 250
 Тиомочевина, производные 212
 Тиофен 23
 Тиозефир, простые 200, 253
 Толилксилфосфаты 36
 о-Толуиловая кислота 32
 Толунитрилы 35
 Толуол 47
n-Толуолсульфоаминокислоты 175
n-Толуолсульфонильная группа
 174
n-Толуолсульфохлорид 111
 Точное определение массы 12
 Трансаннулярные перекиси 257
 1,2,3-Триалкилбензолы 207
 Триалкилфосфаты 36
 Триарилфосфаты 36
 Триацетилрибофлавин, 5'-бензил-
 фосфат 106
 Триацетилфосфат 143
 Трибензилпирофосфат 103
 Трибензилфосфит 115
 Триметафосфорная кислота, триэтило-
 вый эфир 110
 1,2,3-Триметилбензол 47
 1,2,5-Триметилбензол 47
 3,4,4-Триметилгексен-2 19
 Триметилсилиловые эфиры 26, 217,
 230
 Триметилфосфат 80
 Тритерпеноиды 47, 61
 Трифенилметилхлорид 171
 пептиды 172
 производные 202

простые эфиры 216
 тиозефир 251
 Трифенилфосфат 36, 81
 Трифосфаты 129
 Трифторацетил, аминокислоты 182
 группа 197
 производные 204
 Трифторуксусная кислота и трибеи-
 зилфосфат, смешанный ангидрид
 111, 113
 Трихлорацетильные группы 197
 Трихлорацетонитрил 125, 139
 Трихлорпропан 11
 Трициклен 25
 Триэтиламмониевая соль кисло-
 го бензилфосфата 107
 Триэтилсилан 168
 Тубовая кислота 62

Углеводы 38
 Уксусная кислота 32
 Ундеканальдегид 29
транс-Ундецен-7-ин-1 257
 Уретановые производные 209
 Р¹-Уридин-5'-Р²-аденозин-5'-пиро-
 фосфат 107
 Уридин-3'-дibenзилфосфат 85
 Уридиндифосфат глюкозы (УДФГ)
 105
 Уридин-2'-(и-3)-моиобензилфосфат 85
 Уридин-5'-пирофосфат 124, 134
 Уридин-5'-трифосфат 105
 Уридин-2'-фосфат 107
 Уридин-3'-фосфат 138
 Уридин-5'-фосфат 110, 134
 Урушенол 230

Фенантрагидрохиноновые производ-
 ные 225
 Фенилацетилдibenзилфосфат 144
N-Фенилбензимидайлдibenзилфос-
 фат 123
 Фенил-*n*-гексилкетон 43
N'-Фенилгидразиды 248
 Фениловые эфиры 80, 249
 Фенилфосфаты 127
 Фенильные группы 93
 Фенолы 26, 63
 защита 227
 Флавинадениндинуклеотид (ФАД)
 106, 130
цис-Флороглюцит 247, 270
 Формальдегид 46

Формильная группа 177
 пептиды 177
 производные 204
 Фосфат пировиноградной кислоты,
 еиольная форма 114
 Фосфат холина 93
 Фосфатидинэтанолламин 92
 серин 95
 трипептид 96
 Фосфатидокислоты 134
 Фосфаты 32, 36, 82
 мигрирующие 83
 циклические 86
 Фосфоимндазолы 131
 Фосфорилгалогениды 90
N-Фосфорилгуанидин 130
 Фосфорилирование, методы 79—150
 окислительное 139
N-Фосфорилированная *O*-метилмо-
 чевина 132
N-Фосфорилированные амидины 132
N-Фосфорилированные аминокисло-
 ты 101
N-Фосфорилированные пептиды 101
N-Фосфорилломбрицин 132
 Фосфорилмочевины 121
 Фосфорная кислота 129
 защита 251
 полные эфиры 80
 Фосфорный ангидрид 88—89
 Фталаминопептиды 181
 Фталоиламинокислоты 178
 Фталоильная группа 178
 Фтиоцерол 40
 Фуран 53

Хинолин 23
 Хиноны 23, 31
 Хлорид лития 103, 126
 Хлористый нитрозил 141
 Хлормицетин 205
 Хлорокись фосфора 90
 2-Хлоррезорцин 198
N-Хлорсулфинимид 98
 Хлоругольная кислота, этиловый
 эфир 211
 Холестан 24, 47
 Холест-4-ен-3-он 194

Цианат 125
 Циангидрины 258
 Цианпроизводные 252

2-Цианэтилфосфат 122
 β-Цианэтильная группа 83
 Циклические ацетали 262
 бораты 243
 карбонаты 242
 кетали 263
 полинуклеотиды 123
 полиолы 37
 фосфаты 85, 121
 хлорфосфат 94
 Циклические 2', 3'-фосфаты нуклео-
 зида 113
 Циклические этиленфосфаты 82
 Циклический тимидин-3',5'-фосфат
 123
 Циклогексан 45, 51—54
 Циклогексиламид, 2,4-дифосфат 93
 Циклопентаноксим, *n*-нитробен-
 золсульфонат 124
 Циклопропан 55
 Циклосерин 204
 Цинеол 49
 Цистамин-*S*-фосфат 138
 Цистеин 166
 Цитидин-5'-пирофосфат 120
 Цитидин-2'-фосфат 138
 Цитидин-3'-фосфат 138
 Цитидин-5'-фосфат 110
 Цитруллин 267

Четыреххлористый углерод 98

Шикимовая кислота 224
 Шиффовы основания 204, 259

DL-Эйкозанол-2 40
цис-Эквиленин, метиловый эфир 192
 Элементарный анализ 10
 β-Элиминирование, механизм 83
 Эпимерные циклические спирты 37
 Эпихлоргидрин 136
 Эпоксисоединения 135, 255
 Эргостан 24, 47
 Эрготионеин 253
D-Эритроза 225
 Эруксовая кислота 38
 Этилбензол 47
 2-Этилбутен-1 19
 Этилметафосфат 110
 3-Этилпентен-2 19
 2-Этоксизтанол 37
 Эфиры сульфокислот 219

СОДЕРЖАНИЕ

Применение масс-спектрометрии для определения строения органических соединений (Р. И. Рид)	5
Введение и конструкция приборов	5
Масс-спектрометрический анализ	7
Смеси углеводов	7
Определение молекулярного веса	8
Элементарный анализ. Определение распространённости изотопов	10
Точное определение массы	12
Характер распада	14
Характер распада углеводов	16
Неиасыщенные углеводороды	19
Ароматические углеводороды	22
Ароматические соединения	23
Алициклические углеводороды	24
Молекулы, содержащие функциональную группу	25
Галогенопроизводные	25
Алифатические и ароматические простые эфиры	27
Метилсилиловые эфиры	27
Меркаптаны и сульфиды	28
Алифатические альдегиды	29
Алифатические кетоны	29
Нитросоединения	30
Нитрозосоединения	30
Нитриты	30
Алифатические и ароматические амины	31
Кислоты и их простые производные	32
Карбоновые кислоты	32
Сложные эфиры	32
Сложные диэфиры	33
Лактоны	34
Амиды	34

Нитрилы	35
Фосфаты	36
Полифункциональные группы	36
Диолы	37
Циклические полиолы	37
Алкоксиспирты	37
Метилвые эфиры ненасыщенных жирных кислот	37
Сложные эфиры аминокислот	38
Полнпептиды и аминоспирты	38
Углеводы	38
Полимеры	38
Аналитическое применение и проблемы масс-спектрометрического анализа	40
Геометрическая изомерия	40
Перегруппировки	40
Теоретические соображения	44
Практическое приложение	44
Спектры низкой энергии	45
Анализ спектров	48
Цинеол	48
Пинаи	53
3-Копростаион	56
5 α -Андрост-3-ен-17-он	58
$\Delta^8,9$ -Ланостен	60
Тубовая кислота	62
Аллоинозит	65
1,4-Ангидроманиит	67
2,2-Диметил-4-(1'-оксибутиленил-3')-диоксолан	69
2,2-Диметил-4-оксиметил-5-аллилдиоксолан	70
Сарпагин	72
Каракурин V	74
Л и т е р а т у р а	75
Фосфорилирование (Д. М. Браун)	79
Введение	79
Некоторые аспекты химии фосфатов	80
Полиые эфиры фосфорной кислоты	80
Диэфиры	82
Моноэфиры	82
Полифосфаты	84
Влияние соседних функциональных групп	85
Общий обзор методов фосфорилирования	87

Методы фосфорилирования	90
Применение хлорфосфатов	90
Применение ангидридов	109
Применение винилфосфатов и родственных соединений	114
Применение амидофосфатов	125
Применение алкилирующих агентов	133
Окислительное фосфорилирование	139
Ацилфосфаты	142
Применение хлорангидридов кислот	143
Применение ангидридов	144
Другие методы	145
Л и т е р а т у р а	146
Избирательно отщепляющиеся защитные группы для аминогрупп, используемые в синтезе пептидов (<i>Р. А. Буассона</i>)	158
Введение	158
Защитная карбобензилоксигруппа	162
Методы введения карбобензилоксигруппы	162
Образование пептидной связи и рацемизация	162
Отщепление защитной группы	164
Устойчивость защитной группы	168
Защитная карбо-трет-бутилоксигруппа	169
Методы введения	169
Образование пептидной связи и рацемизация	170
Отщепление карбо-трет-бутилоксигруппы	170
Устойчивость карбо-трет-бутилоксигруппы	170
Трифенилметильная (трнтийная) защитная группа	171
Методы введения трифенилметильной группы	171
Образование пептидных связей и рацемизация	172
Отщепление защитной группы	173
Устойчивость трифенилметильной группы	174
<i>n</i> -Толуолсульфонильная (тозилъная) защитная группа	174
Метод введения <i>n</i> -толуолсульфонильной группы	174
Образование пептидных связей и рацемизация	175
Отщепление <i>n</i> -толуолсульфонильной группы	175
Устойчивость <i>n</i> -толуолсульфонильной защитной группы	176
Формильная защитная группа	176
Методы введения формильной группы	177
Образование пептидных связей и рацемизация	177
Отщепление формильной группы	177
Устойчивость формильной группы	178
Фталоильная защитная группа	178
Методы введения фталоильной группы	178

Образование пептидных связей и рацемизация	180
Отщепление фталоильной группы	180
Устойчивость фталоильной группы	181
Другие эффективные защитные группы	182
Л и т е р а т у р а	183
Защитные группы (<i>Дж. Ф. Мак-Оми</i>)	190
Введение	190
Защита связей С — Н	191
Активные метиленовые группы	191
Защита связей С — Н в ароматических соединениях	195
Защита связей N — Н и третичных аминов	202
Аммиак, первичные и вторичные амины	202
Третичные амины	214
Защита связей О — Н	215
Первичные, вторичные и третичные спирты	215
Гликоли	222
Фенолы	226
Пирокатехины и его производные	239
Карбоновые кислоты	243
Фосфорная и родственные кислоты	248
Защита связей S — Н и соединений SR ₂	250
Сероводород и тиолы	250
Дитиолы	253
Простые тиозифры	253
Защита углерод-углеродной кратной связи	254
Олефины	254
Диены с сопряженными связями	256
Ацетилены	257
Защита альдегидов и кетонов	257
Одновременная защита двух или более функциональных групп	267
Амино- и карбоксильная группы	267
Амиды	268
Спиртовая и фенольная гидроксильные группы	268
Диоксиацетоновые производные	269
Три спиртовые гидроксильные группы	270
Л и т е р а т у р а	270
Предметный указатель	288