

ADVANCES IN ORGANIC CHEMISTRY

METHODS AND RESULTS

VOLUME 4

Editors

RALPH A. RAPHAEL, The University, Glasgow, Scotland
EDWARD C. TAYLOR, Princeton University, Princeton, New Jersey
HANS WYNBERG, Tulane University, New Orleans, Louisiana, and Rijks-
universiteit, Leiden, The Netherlands

1960

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

УСПЕХИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ТОМ 4

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО

канд. хим. наук Я. Ф. КОМИССАРОВА

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

академика И. Л. КНУНЯНЦА

МОСКВА 1966

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

Книга представляет собой четвертый том известной читателю серии «Успехи органической химии».

В данный том включены три обзорные статьи, посвященные различным методам синтеза: получению и использованию в синтезе алифатических и циклических енаминов; методам синтеза в области каротиноидов и витамина А; окислительной конденсации ацетиленовых соединений в диацетиленовые.

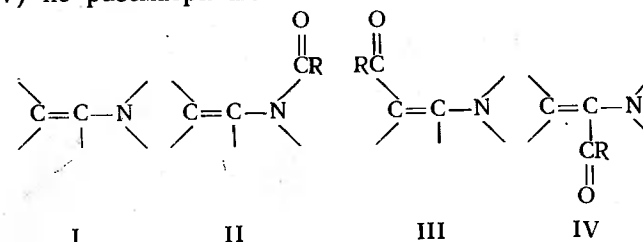
Книга представляет интерес для широкого круга химиков-органиков: работников научно-исследовательских институтов, заводских лабораторий, учебных заведений.

ВВЕДЕНИЕ

Общие соображения

Термин «енамин» является синонимом α,β -ненасыщенных аминов (I); в настоящем обзоре рассматриваются, за немногими исключениями, енамины с третичным атомом азота.

Обзор охватывает литературу с 1953 до конца 1961 г. Ссылки на работы до 1953 г. имеют менее систематический характер. Соединения типа енамидов (II), β -ациленаминов (III), за исключением производных эфиров β -кетокислот, и α -ациленаминов (IV) не рассматриваются.

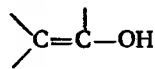


Термин «циклический енамин» применяется к соединениям, в которых как атом азота, так и двойная связь включены в моно- или бициклическую систему; этим соединениям посвящены две обзорные работы [64,143] (см. также [193a]). Основная цель обзора заключается скорее в том, чтобы вызвать интерес к теме, чем дать полное изложение.

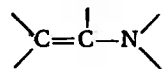
Исторические данные

Термин «енамин» был предложен в 1927 г. Виттигом и Блументалем [276] в работе, озаглавленной «Взаимодействие аммиака и производных аммиака с *o*-ацетилацетофенолами», с целью подчеркнуть структурную особенность соединений, в которых

атом азота заменяет атом кислорода в хорошо известном классе енолов.

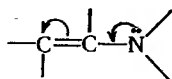


Енол

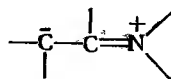


Енамин

Соединения типа енаминов давно описаны в литературе. Однако, несмотря на то что енамины упоминались во многих работах, выполненных в течение последних 60 лет, широкая возможность использования соединений этого класса для различных синтезов оставалась невыявленной до 1954 г. [242].

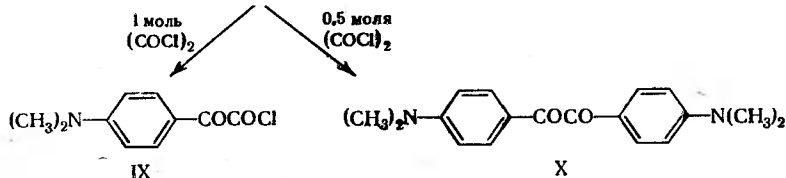
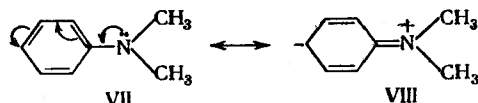


V

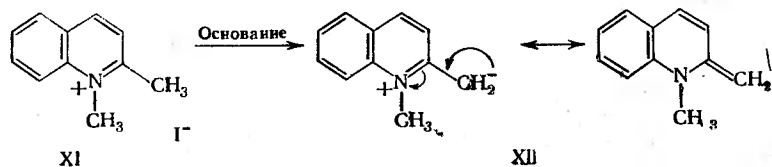


VI

Представления об активированной форме енаминов (V $\leftrightarrow$ VI) как винилогов простейшего енамина можно использовать для объяснения реакции N,N-диметиланилина (VII $\leftrightarrow$ VIII) с оксалилхлоридом, ведущей к образованию соединений IX и X [234].

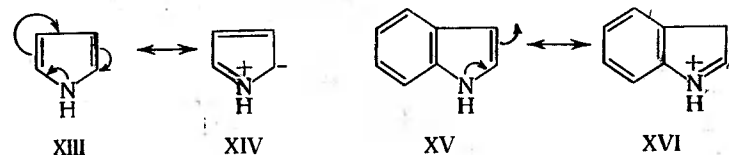


Четвертичные производные пиридина и хинолина, содержащие метильную группу в α- или γ-положении, можно рассматривать как соли енаминов, которые в присутствии слабых оснований легко реагируют с катионами [ср. с четвертичными солями («Восстановление», стр. 89), от которых нельзя перейти к енаминам отщеплением HX]. Так, например, легко протекающее взаимодействие иодметилата хинальдина (XI) с бензальдегидом

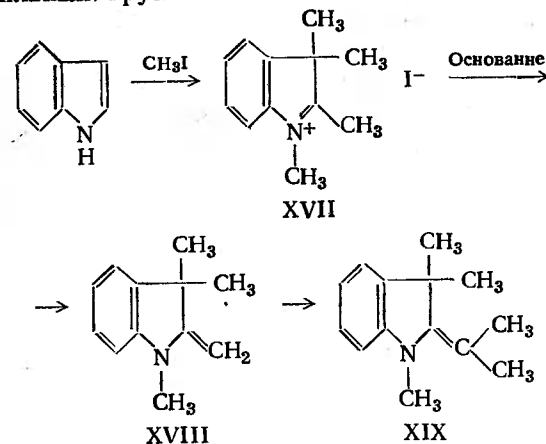


и пиперидином [251] можно объяснить промежуточным образованием соли (XII). Этого рода реакции широко использовались для получения цианиновых красителей.

Пиррол (XIII) и индол (XV) можно причислить к енаминам; и можно считать, что промежуточной стадией реакций электрофильного замещения у соединений этого типа является образование XIV и XVI соответственно. Этот вопрос, частично обсуждавшийся в ряде работ [3, 75, 76, 138, 244], лежит вне рамок данного обзора.

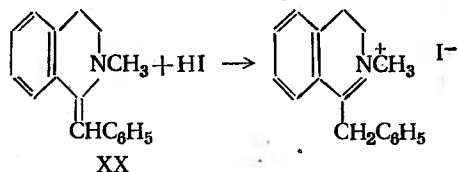


При алкилировании индола иодистым метилом (изучалось в конце прошлого века, см. сводные работы [76] и [244]), которое идет через несколько стадий, образуется соль енамина (XVII), превращающаяся под действием щелочи в свободное енаминное основание (XVIII)—основание Фишера. При дальнейшем алкилировании образуется конечный продукт (XIX), содержащий по сравнению с исходным незамещенным индолом дополнительно шесть метильных групп.

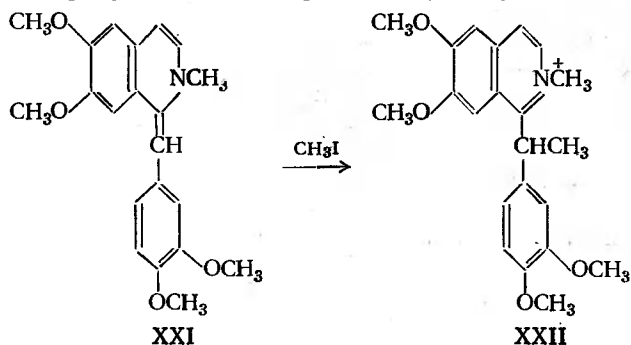


В последние годы изучено еще несколько подобных реакций [17, 88, 89, 216, 275]. Электрофильное замещение в индоле (XVIII) и родственных гетероциклических соединениях рассматривается в обзорных работах [52, см. также 53—55].

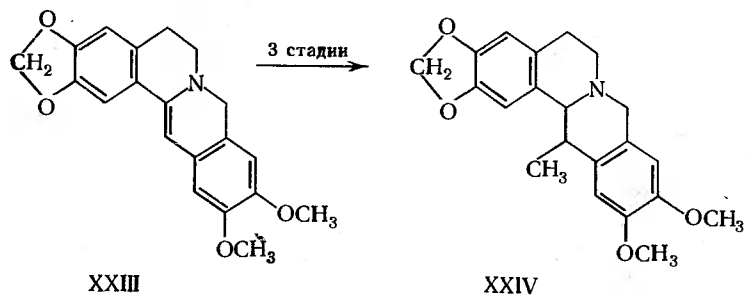
Правильное объяснение реакции присоединения иодистого водорода к енамину (XX), полученному дегидратацией N-фенил-ацетил-N-метил-β-фенилэтиламина действием фосфорного ангидрида, дали Хамилтон и Робинсон [104]:



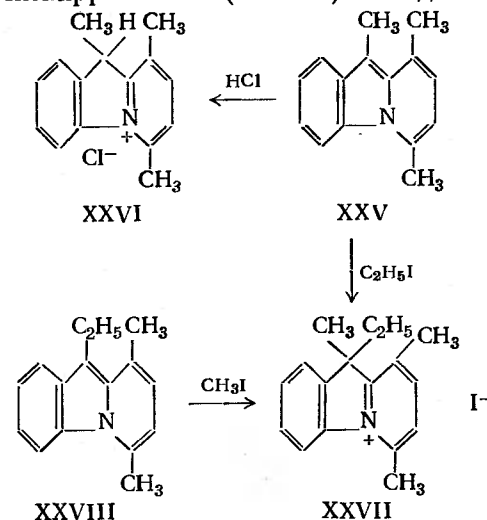
Кроме того, эти же авторы показали, что бензильный атом углерода в N-метилизопаверине (XXI) обладает нуклеофильными свойствами и что XXI реагирует с иодистым метилом с образованием продукта C-алкилирования (XXII).



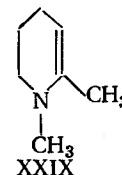
При обработке дигидроберберина (XXIII) формальдегидом в разбавленном растворе уксусной кислоты, последующем гидрировании и подщелачивании смеси образуется соединение, которому правильно было приписано строение XXIV [18]; образование дигидробербериний-катиона на промежуточной стадии реакции строго доказано в 1956 г. Уиткопом [274].



Робинсон и Сакстон [214] в 1950 г. обратили внимание на тот факт, что хлоргидрат 1,5,8-триметил-2,3-бензпирроколина по строению должен отличаться от исходного основания (XXV), а в 1952 г. пришли к выводу, что хлоргидрат имеет строение соли енамина (XXVI) [215]. Они [215] показали, что при действии иодистого этила на основание (XXV) образуется четвертичная соль (XXVII), идентичная продукту реакции 1-этил-5,8-диметил-2,3-бензпирроколина (XXVIII) с иодистым метилом.

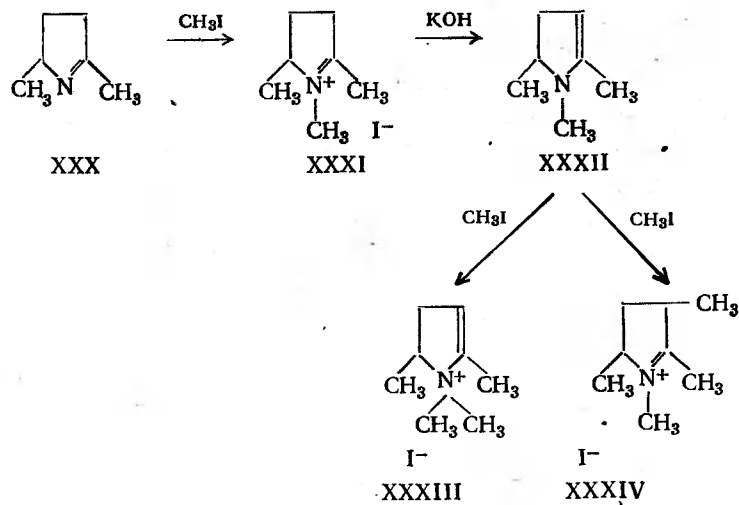


Изученное Липпом [171] взаимодействие N-метил-Δ²-тетрагидропирроколина (XXIX) с иодистым метилом представляет собой аналогичный случай N-алкилирования.

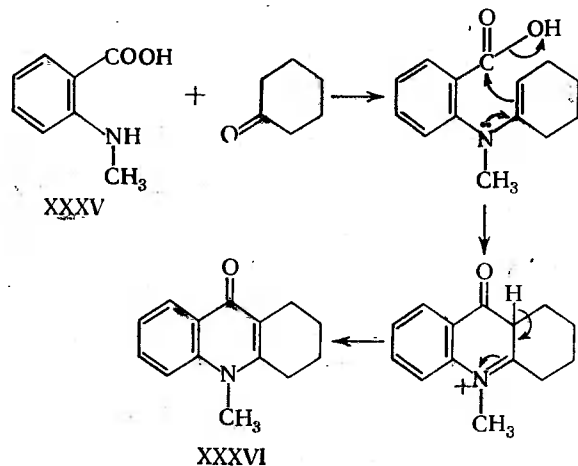


Из ряда продуктов, получаемых при восстановлении 2,5-диметилпиррола цинковой пылью в соляной кислоте, Эванс [81] выделил 2,5-диметил-Δ¹-пирролин (XXX). Взаимодействие XXX с иодистым метилом ведет к образованию иодистого 1,2,5-триметил-Δ¹-пирролина (XXXI), который при подщелачивании превращается в енамин-1,2,5-триметил-Δ²-пирролин (XXXII). Строение соединения, получаемого при реакции енамина XXXII с иодистым метилом, не установлено; возможно образование

продукта N-или C-метилирования (XXXIII или XXXIV).



Рид [210] получил интересные данные, которые в настоящее время могут быть истолкованы как внутримолекулярное ацилирование енамина. При нагревании N-метилантралиновой кислоты (XXXV) с циклогексаноном в течение 3 час при 220° образуется 10-метил-1,2,3,4-тетрагидроакридон (XXXVI).



Впервые изученное Робинсоном [213] C-алкилирование эфиров β-диалкиламинокротоновой кислоты обсуждается в разделе «Алкилирование активированных енаминов» (стр. 49).

Первый общий метод получения простых енаминов был разработан Маннихом и Давидсенom [179] в 1936 г. и усовершенствован Бенневиллом и Макартни [10] в 1950 г. Далее можно отметить три важные ступени в развитии химии енаминов. В хронологическом порядке — это, во-первых, упрощение препаративного метода, введенное Герром и Хейлом [112] в 1952 г., и предложенное ими же [115] в 1953 г. применение енаминов для защиты карбонильной функциональной группы при проведении реакции с анионом другой функциональной группы этой же молекулы; во-вторых, наиболее важное исследование Сторка с сотр. [242], показавших в 1954 г., что енамины, полученные из неактивированных кетонов, представляют собой класс чрезвычайно разнообразных соединений, легко реагирующих с катионами, например, в реакциях алкилирования и ацилирования. В-третьих, способы идентификации енаминных систем, разработанные Леонардом и Гашем [155], а также Уиткопом [273].

После 1954 г. опубликовано много работ по применению енаминов в органической химии; эти работы включены в настоящий обзор.

Реакции енаминов рассматриваются в недавно вышедших учебниках органической химии [61, 90]. C-Алкилирование и ацилирование карбонильных соединений с образованием енаминов на промежуточной стадии получили известность как реакция Сторка [245], см. также [238a].

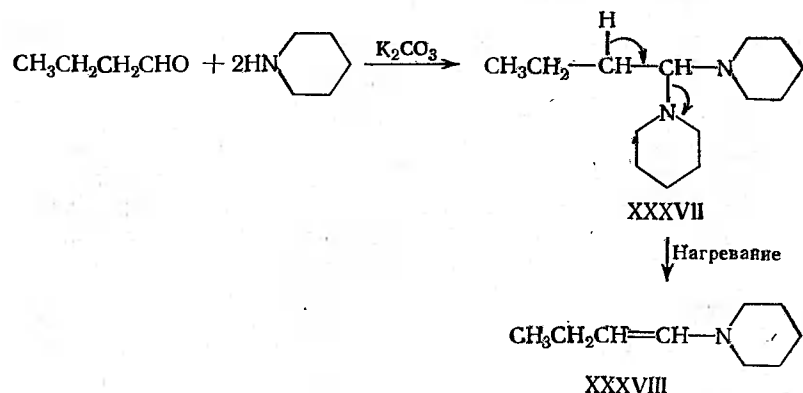
СИНТЕЗ ЕНАМИНОВ

Синтез из карбонильных соединений и аминов

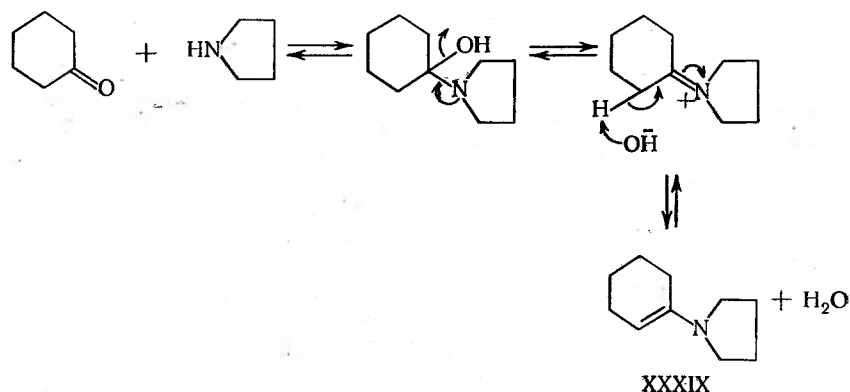
Первый общий метод, использованный для синтеза енаминов из альдегидов, открыт Маннихом и Давидсенom [179]. Альдегиды и вторичные амины реагируют на холоду в присутствии углекислого калия с образованием 1,1-диаминов (например, XXXVII) или аминальдегидов [27], превращающихся при перегонке в енамины (например, XXXVIII).

В случае кетонов реакцию ведут при повышенной температуре в присутствии окиси кальция. Эта реакция имеет, по-видимому, более ограниченный характер. Так, при действии пиперидина на циклогексанон или фенилацетон образуются соответствующие енамины, но перейти к енаминам от диэтилкетона, метилгексилкетона, ацетофенона и бензалацетона не удается. Такая конденсация широко использовалась [10, 197] и была несколько модифицирована: вместо окиси кальция применялась окись бария [69]. При применении изомасляного альдегида

возможен более простой переход к енаминам, так как этот альдегид образует с водой азеотропную смесь [111].



В ходе исследований в области стероидов Герр и Хейл [112, 113, 115, 116] разработали весьма удобный способ получения енаминов: раствор карбонильного соединения и циклического вторичного амина (взятого в избытке) в бензоле кипятят в атмосфере азота, а образующуюся воду удаляют в виде азеотропной смеси с помощью насадки Дина — Старка. Сторк с сотрудниками применяли этот способ для многих кетонов [239, 240, 242, 257, 258]. Много случаев использования обсуждаемого метода описано в литературе [38, 69, 123, 146, 149, 191, 196, 256]. Таким образом, например, из циклогексанона и пирролидина получен енамин XXXIX.



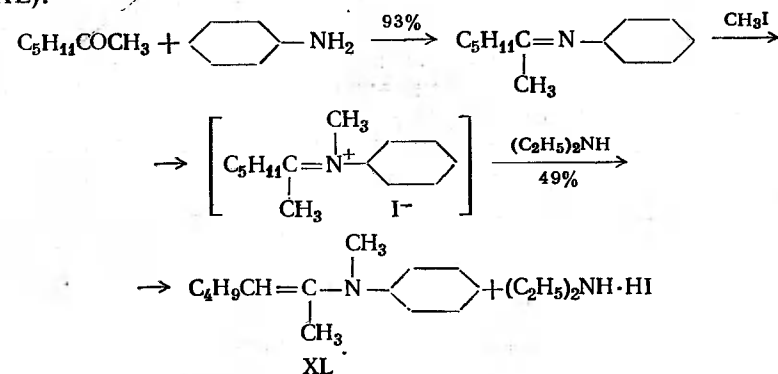
Возможно применение различных модификаций указанного общего метода. Прибавление каталитического количества *n*-толу-

олсульфокислоты или смолы дауэкс 50 [188] ускоряет реакцию; но в этом обычно нет необходимости при взаимодействии незамещенных циклических кетонов (например, циклогексанона) и сильных оснований (например, пирролидина). Конденсат перед возвращением в реактор можно пропустить через осушитель, например карбид кальция [133], или молекулярное сито [38]. В случае многих 3-кето- и Δ^4 -3-кетостероидов [133] возможно получение пирролидиновых енаминов простым смешиванием реагентов в метаноле. Пиперидин в этих условиях в реакцию не вступает. Для трех наиболее часто применяемых аминов легкость образования енаминов соответствует ряду: пирролидин > морфолин > пиперидин.

Применение толуола и каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в реакциях 2-замещенных кетонов (например, α -тетралона, 2-метилциклогексанона), циклогептанона и высших циклических кетонов со слабоосновными (например, морфолином) и пространственно затрудненными аминами ведет к получению енаминов с высокими выходами и ускоряет реакции [38].

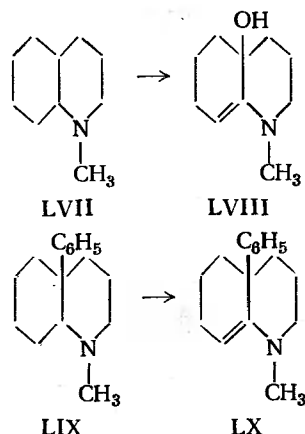
Алифатические метилкетоны в указанных условиях образуют продукты альдольной конденсации. В случае высших гомологов продолжительность реакции сильно возрастает. Так, например, для получения соответствующих морфолиновых енаминов с выходом ~60% из диэтил- и дипропилкетона с применением толуола и *n*-толуолсульфокислоты реакцию ведут в течение 10 дней. При применении молекулярного сита Линде 4А длительность кипячения смеси можно уменьшить до двух дней [38].

Для получения еминов из метилкетонов можно использовать метод [149], показанный ниже на примере получения енамина (XL).

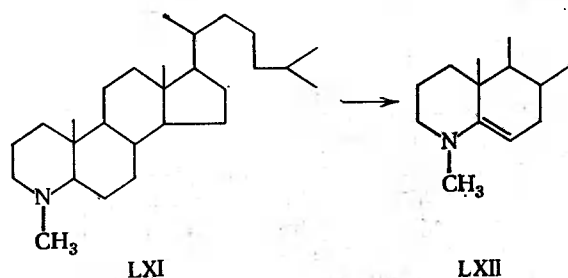


Такого рода превращения осуществлены в ряде соласодина и томатидина [220, 221]. Данные о возможности получения енамина

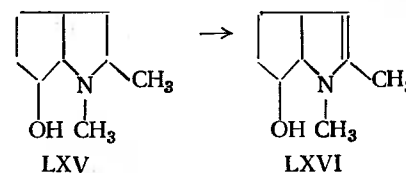
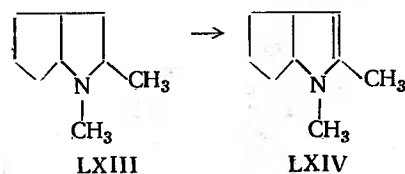
В ряду полициклических третичных аминов, атом азота у которых не занимает *мостикового положения*, из 1-метилдекагидрохинолина (LVII) в результате дегидрирования — гидроксирования был получен енамин LVIII [162], тогда как соответствующее исходное соединение с фенильной группой в угловом положении (LIX) превращается в результате дегидрирования в енамин LX [144].



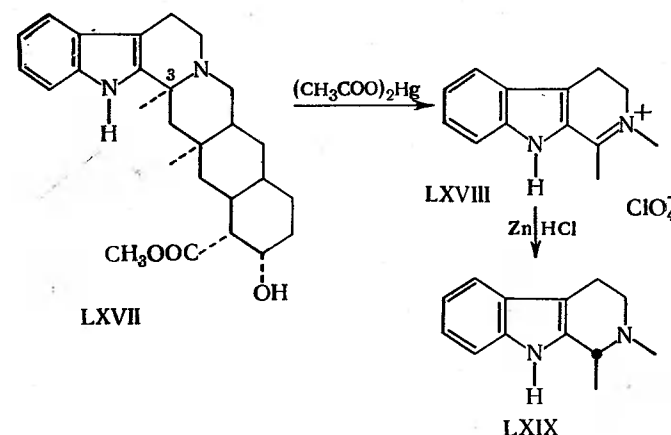
Аналогичным образом из замещенного 1-метилдекагидрохинолина (LXI) получен N-метил-4-азахолестен-5 (LXII) [184].



Осуществлено превращение (ряд бициклических пирролинов) соединения LXIII и его оксипроизводного LXV в енамины LXIV [101] и LXVI [102].

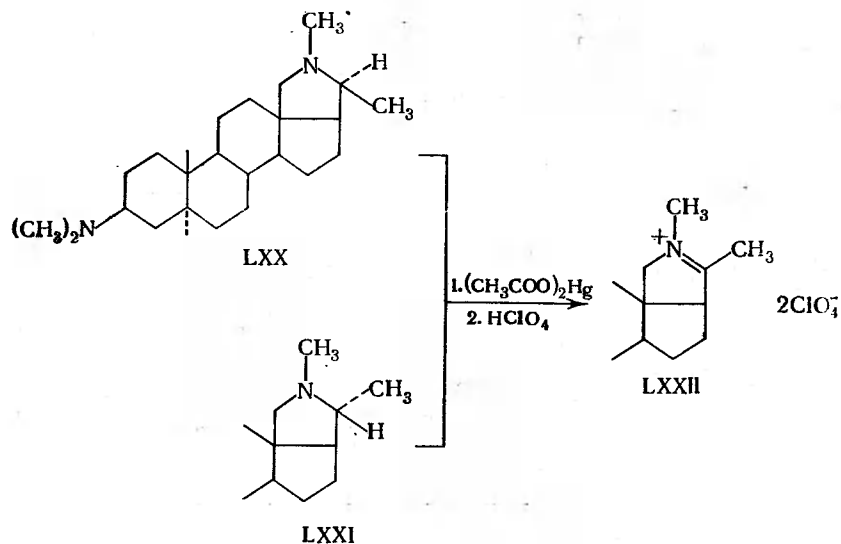


Было показано [82, 163, 264, 266], что алкалоиды группы иохимбина — резерпина, содержащие α -ориентированный аксиальный атом водорода у углерода C_3 (например, иохимбин LXVII, изорезерпин), легче окисляются ацетатом ртути в положении C_3 , чем обычно менее стойкие соединения, содержащие β -ориентированный экваториальный атом водорода (например, псевдоиохимбин LXIX, резерпин). Если условия окисления тщательно подобраны и исключена возможность эпимеризации у атома углерода C_3 , то этот метод можно использовать для установления наличия аксиального или экваториального атома водорода по соседству с третичным атомом азота. Окисление ацетатом ртути в сочетании с последующим восстановлением цинком в соляной кислоте представляет собой способ превращения α -ориентированного атома водорода в обычно менее стойкую β -ориентированную форму через промежуточную иминиевую соль типа LXVIII.



Окисление ацетатом ртути соединений ряда конессина [83] и последующее восстановление продуктов реакции ведет к эпимеризации асимметрического центра по соседству с атомом азота в цикле. При дегидрировании как дигидроконессина (LXX), так и дигидрогетероконессина (LXXI) образуется одна и та же

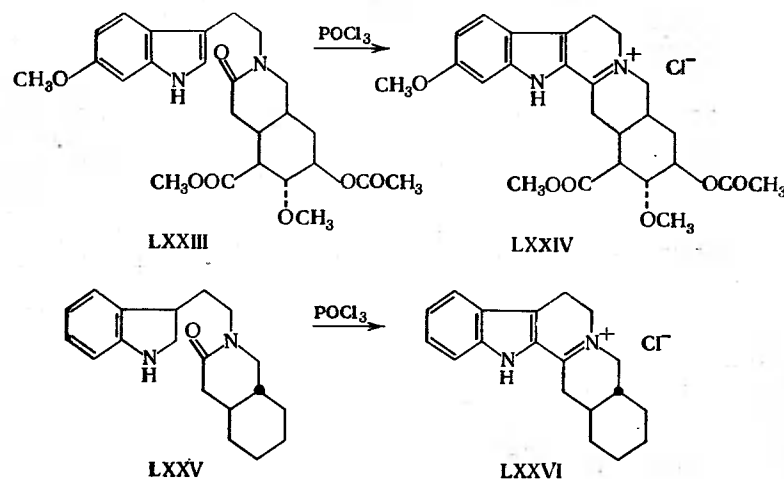
иминиевая соль (LXXII), следовательно, оба дигидропроизводных эпимерны у C_{20} . Соединение LXXII можно стереоспецифично гидрировать в дигидроконессин.



В работах [158] и [163] соответственно предложен механизм окисления ацетатом ртути и обсуждена роль пространственных факторов в реакции окисления.

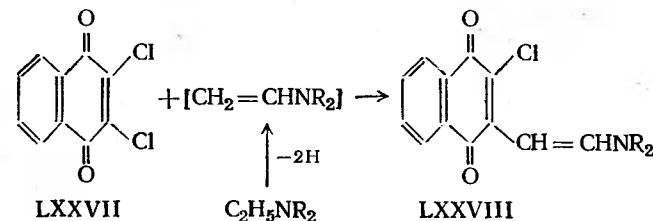
Реакция Бишлера — Напиральского

К числу общих методов получения енаминов в форме их иминиевых солей относится и циклизация N - β -арилэтиламидов с третичным атомом азота под действием фосфорного ангидрида или хлорокси фосфора. Этот вопрос обсуждается в обзоре, посвященном реакции Бишлера — Напиральского [268], в разделе о синтезе производных 3,4-дигидроизохинолина. Можно привести два примера, ставших известными в последнее время, для случаев индольного ядра в качестве арильной группы в исходном амиде и циклизации в направлении α -положения индольного кольца. Первый пример (превращение LXXIII $\rightarrow$ LXXIV) представляет собой одну из стадий полного синтеза резерпина, выполненного Вудвордом [278]; другим примером служит переход LXXV $\rightarrow$ LXXVI — стадия синтеза иохимбана [249].



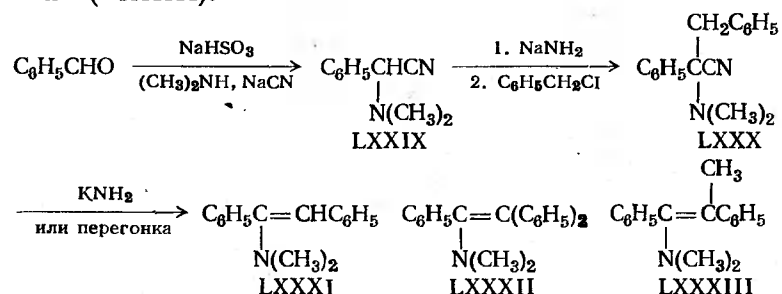
Другие методы получения енаминов

Простейшие енамины — диалкилвиниламины часто трудно получить, так как они склонны гидролизаться, окисляться или полимеризоваться [267, 277]. Поскольку виниламины легко реагируют с галогенированными n -хинонами [41] с образованием диалкиламиновинилхинонов (например, LXXVIII), окрашенных в пурпурный или синий цвет, то эту реакцию можно использовать для обнаружения виниламинов, получаемых при дегидрировании N -этильных групп. Так, при применении 2,5-дихлор-3,6-диметоксибензохинона или 2,3-дихлорнафтахинона (LXXVII) было установлено, что N -этильные группы можно дегидрировать с помощью перекиси бензоила [40] или активной двуокиси марганца [109]. При реакции триэтиламина с хлоранилом происходят и дегидрирование, и конденсация [39].

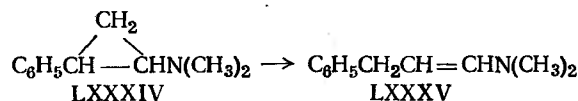


α -Диметиламинофенилацетонитрил (LXXIX) алкилируется хлористым бензилом с образованием соединения (LXXX), из которого отщеплением синильной кислоты можно получить

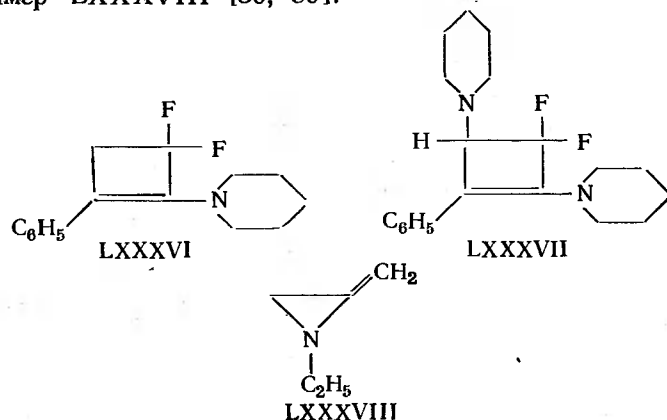
енамин (LXXXI).



Аналогичным способом, но с применением бензгидрилхлорида и α -фенилэтилхлорида в качестве алкилирующих агентов вместо хлористого бензила получены соответственно енамины LXXXII и LXXXIII [107]. Осуществлена также реакция, в которой [181] вместо хлористого бензила в качестве алкилирующего реагента использовался акрилонитрил. При обработке *транс*-N,N-диметил-2-фенилциклопропиламина (LXXXIV) диметиламином в метаноле при 140° образуется енамин LXXXV [43].

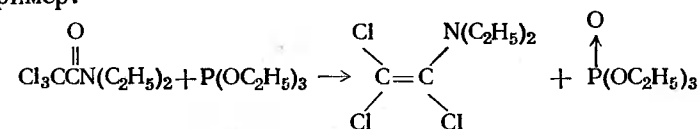


Описаны также енамины, у которых двойная связь входит в четырехчленный цикл, например LXXXVI [140] и LXXXVII [131], или же атом азота входит в трехчленный гетероцикл, например LXXXVIII [30, 80].



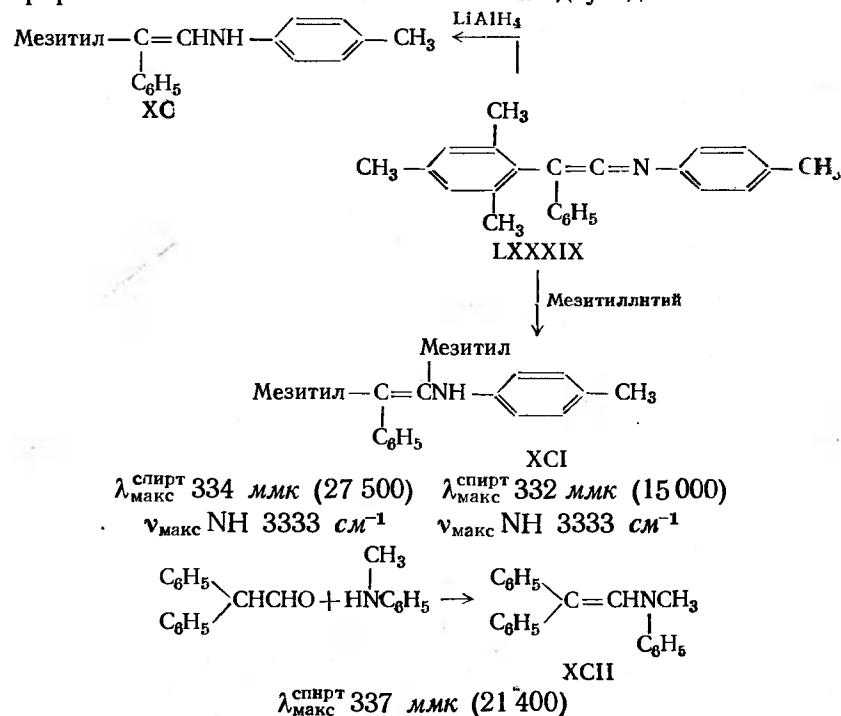
При взаимодействии триалкилфосфитов с N,N-диалкил- α -трихлорацетамидом образуются трихлорвиниламины [231—233],

например:

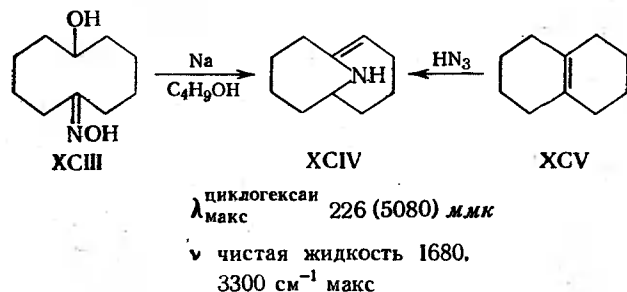


Эту реакцию можно рассматривать как окисление фосфора амидом с одновременным мигрированием атома хлора. Механизм ее и связь с реакциями Перкова, Арбузова и Виттига уже обсуждались в работах [169] и [231].

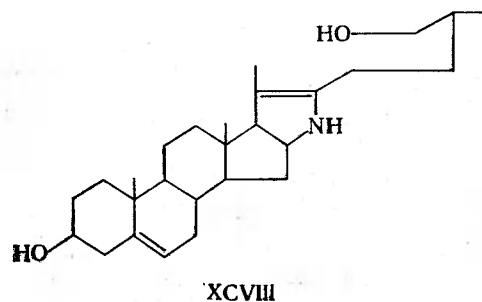
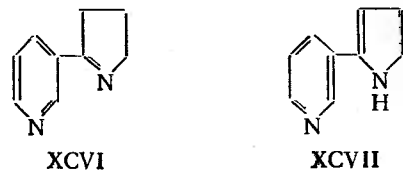
Восстановление *n*-толилимина мезитилфенилкетена (LXXXIX) алюмогидридом лития приводит к образованию стойкого енамина XC [235]. То, что указанное соединение является именно енамином, а не шиффовым основанием, подтверждают его инфракрасный и ультрафиолетовый спектры; в первом имеются линии, характерные для NH-группы, второй похож на спектр соединения XCII, неспособного к таутомерии. При взаимодействии имина LXXXIX с мезитиллитием образуется очень стойкий енамин XCI, который не изменяется после кипячения с концентрированной соляной кислотой в течение двух дней.



При восстановлении оксима 6-оксиклодеканона (XCIII) натрием и *n*-бутиловым спиртом [58] наряду с другими соединениями образуется XCIV, являющийся интересным представителем гетероциклических соединений системы [4,4,1], существующих несмотря на напряжение, обусловленное наличием двойной связи в мостиковом положении. Возможно, соединение XCIV образуется в результате внутримолекулярного окисления — восстановления оксима XCIII. Соединение XCIV получено также при взаимодействии 9,10-окталина XCV и азотистоводородной кислоты [19].



Специально обсуждалось строение некоторых производных Δ²-пирролина, содержащих вторичный атом азота; в результате был сделан вывод, что, вероятно, вторичные Δ²-пирролины на самом деле пока не получены [273, 274] (см. также [42, 141, 142]). Так, например, структура миосмина соответствует скорее XCVI, а не XCVII, как предполагалось ранее [273].

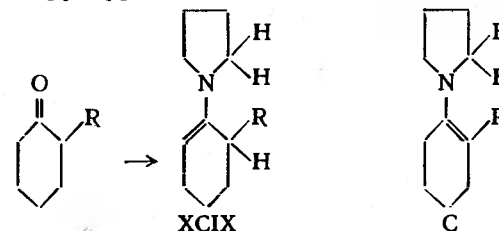


Однако несколько позднее в отступление от указанного правила продукту перегруппировки криптогенина было приписано строение XCVIII [255].

(См. также о получении енаминов из дигалогенопропенов [29a], амидов енаминов из тиазолидинов и тиазолидинонов [65a], енаминов из *N*-замещенных 2-фенилциклопропиламинов [137a] и 3-замещенных енаминов из производных пиридина [1896].)

СТРОЕНИЕ ЕНАМИНОВ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ КЕТОНОВ

В двух случаях, когда было установлено строение енаминов 2-замещенных кетонов, оказалось, что они обладают строением XCIX, а не структурой изомерных соединений C.



В случае пирролидинового енамина 2-метилциклогексаноны такой вывод сделан в результате изучения спектров ядерного магнитного резонанса [38]. В спектре соединения XCIX ($R = \text{CH}_3$) обнаружен пик метильной группы, расщепленный соседним атомом водорода в дублет. Пик винильного атома водорода, который отсутствует в енамине C, расщепляется в триплет соседней метиленовой группой. Строение пирролидинового енамина 2-фенилциклогексаноны (XCIX, $R = \text{C}_6\text{H}_5$) установлено при изучении ультрафиолетового спектра, свидетельствующего об отсутствии сопряжения с бензольным ядром [146].

Вероятно, образованию енаминов с меньшим количеством замещающих групп (например, XCIX) способствует затрудненность резонанса в соединениях типа C из-за пространственных эффектов. В соответствии с этим в электрофильных реакциях енаминов α-замещенных циклических кетонов участвует α'-углерод.

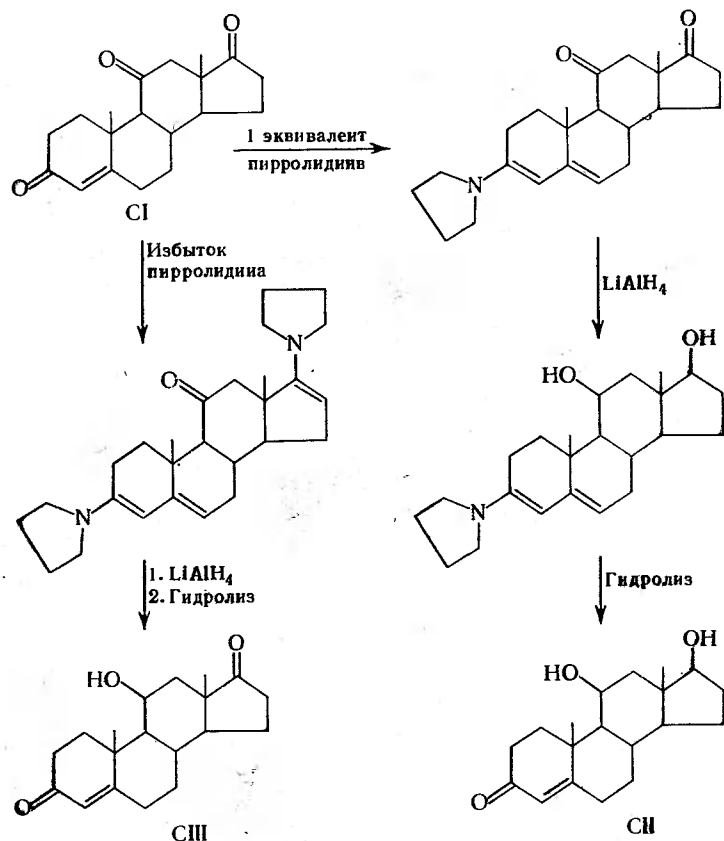
ПРИМЕНЕНИЕ ЕНАМИНОВ В ИЗБИРАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ

Енамины как защитные группы

В форме свободных оснований енамины не реагируют с анионами в таких неполярных растворителях, как эфир, бензол или тетрагидрофуран. С помощью соответствующего вторичного

амина можно защитить одну из карбонильных групп полифункциональной молекулы, в этом случае нуклеофильная атака направлена на другие карбонильные группы, не подвергшиеся «енаминизации».

Поведение различных карбонильных групп в реакции с циклическими вторичными аминами лучше всего показать на примере стероидов. Пирролидин легко реагирует с насыщенными 3-кетостероидами; при действии 1 экв амина на 3,17-дикето- Δ^4 -стероиды образуется в основном 3-енамин, при применении избытка пирролидина — 3,17-бис-енамин. Пирролидин не реагирует с C_{20} - и C_{11} -кетонами [115]. Пиперидин представляет собой селективный реагент для альдегидной группы в положении C_{22} , так как он не реагирует со стероидами, содержащими насыщенные или α,β -ненасыщенные кетогруппы [112, 227, 228].

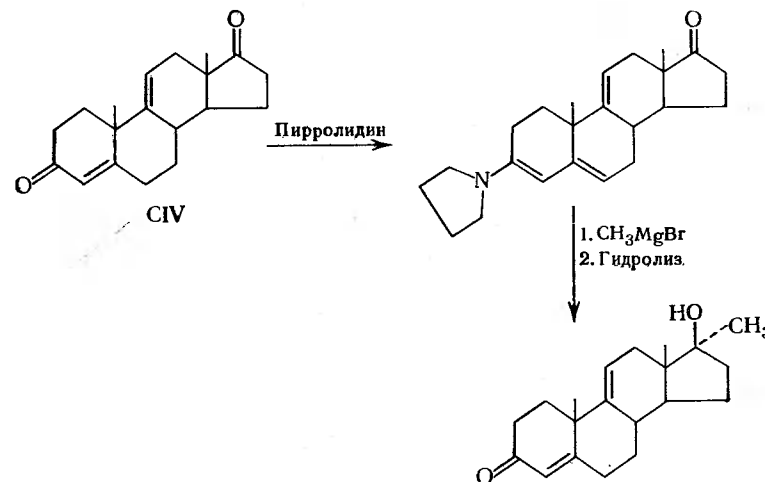


Морфолин по своей реакционной способности находится между пирролидином и пиперидином. Так, морфолин реагирует с 3-кето- Δ^4 -стероидом и не взаимодействует с C_{17} - или C_{20} -кетон [116].

Ниже приводятся несколько примеров избирательной защиты карбонильных групп в реакциях с наиболее часто применяемыми анионами: алюмогидридом лития и реактивами Гриньяра.

Под действием 1 экв пирролидина адреностерон (CI) был превращен в 3-енамин; енамин восстановлен алюмогидридом лития до 11,17-диоксисоединения, гидролиз которого привел к 11 β -окситестостерону (CII). При действии избытка пирролидина на трикетон CI образуется 3,17-бис-енамин, из него путем последовательного восстановления и гидролиза [113] получают 11 β -оксандростен-4-дион-3,17 (CIII). Известно много других примеров использования енаминов в качестве защитных групп в сочетании с восстановлением алюмогидридом лития [56, 91, 113—115, 118, 136, 229, 282].

Избирательная реакция реактива Гриньяра с кетогруппой в положении C_{17} осуществлена с 3,17-дикето- Δ^4 -стероидом (CIV) следующим образом [114]:



В литературе можно найти другие примеры подобного рода [114, 219].

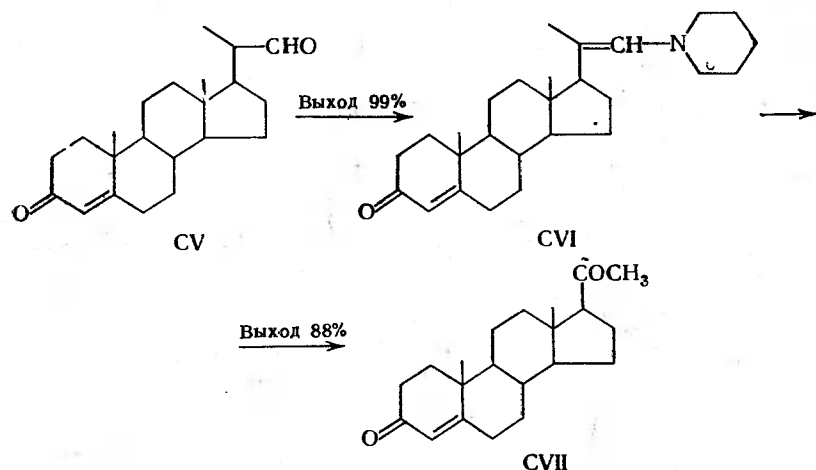
Легкость гидролиза енаминов сильно колеблется в зависимости от степени ненасыщенности стероида. В случае насыщенного кетона, например холестерина-3, достаточно кипячения в течение 5 мин в 95%-ном спирте, тогда как для получения 3-кето-

Δ^4 -стероида, например стигмастидиенона, необходимо нагревание в течение 4 час в буферном растворе ацетат натрия — уксусная кислота [115].

Енамины как промежуточные соединения при окислительном распаде

Превращение некоторых стероидных альдегидов в енамины и последующее избирательное окисление применяются для отщепления боковой цепи в стероидах.

3-Кетобиснорхолан-4-альдегид (CV), который получают пятистадийным синтезом из эргостерина, был превращен в пиперидиновый енамин CVI. В результате избирательного окисления CVI бихроматом натрия в смеси бензол — уксусная кислота получен прогестерон (CVII) с высоким общим выходом [227, ср. 228].



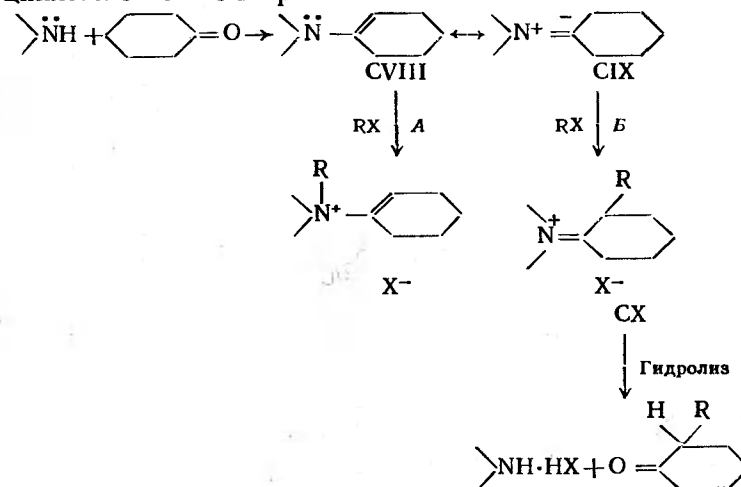
Енамин CVI можно также превратить в прогестерон (выход 76%) избирательным озонлизом [112].

АЛКИЛИРОВАНИЕ ЕНАМИНОВ

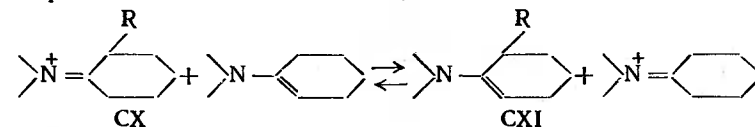
α -Алкилирование и ацилирование (см. раздел «Ацилирование енаминов», стр. 57) неактивированных карбонильных соединений с образованием енаминов на промежуточных стадиях реакции было впервые изучено Сторком с сотр. [242] (см. также [238a]). Использование реакции Сторка в многочисленных исследованиях подтверждает ее важное значение как метода синтеза. О присоединении альдегидов к енаминам см. [22в].

Алкилирование алкилгалогенидами [242]

Рассмотрим обычный енамин, получаемый при взаимодействии циклогексанона с вторичным амином.



Енамин (CVIII $\leftrightarrow$ CIX) может вступать в необратимые реакции с алкилгалогенидами; причем в результате реакции могут образовываться продукты N- или C-алкилирования. При их гидролизе получают в первом случае (путь A) растворимые четвертичные соли, во втором (путь B) — моноалкилированные кетоны. Моноалкилирование возможно ввиду пониженной реакционной способности моноалкилированного енамина CXI, который может образоваться из соли типа CX в результате связывания протона исходным енамином, как показано на схеме.

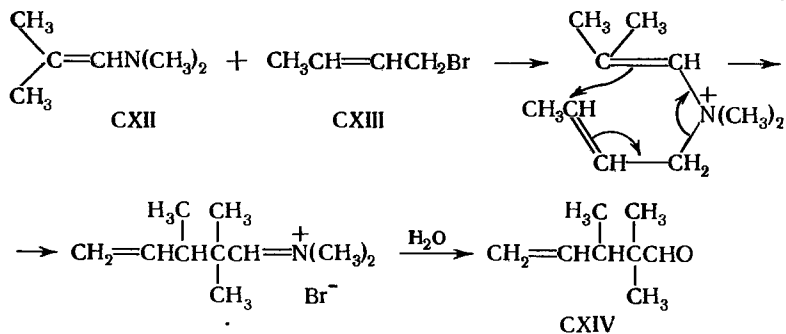


Эту точку зрения подтверждает тот факт, что при алкилировании 2-метилциклогексанона алкилгалогенидами пирролидиновый енамин в основном превращается в исходный кетон. Этому явлению дано теоретическое объяснение [272].

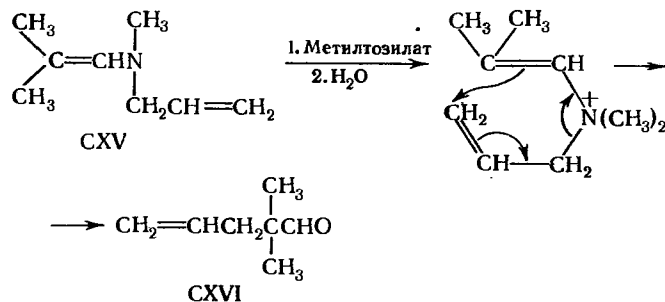
Факторы, определяющие направление (C или N) алкилирования енаминов, представляют интерес с теоретической и практической точек зрения; их исследованию посвящен ряд работ [23, 78, 200, 201, 236].

При применении аллил- и бензилгалогенидов возможна перегруппировка первоначально образующихся N-алкилиро-

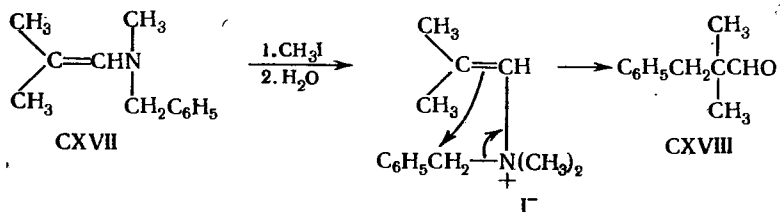
ванных соединений в продукты С-алкилирования. Например, образование 2,2,3-триметилпентен-4-ала-1 (CXIV) в результате алкилирования N,N-диметилизобутилами́на (CXII) бромистым кротилом (CXIII) в ацетонитриле и последующего гидролиза объясняют именно такой (N → C) перегруппировкой [33, ср. 196].



Аналогичным образом при гидролизе продуктов реакции N-аллил-N-метилизобутилами́на (CXV) и метилтозилата получен 2,2-диметилпентен-4-аль-1 (CXVI).



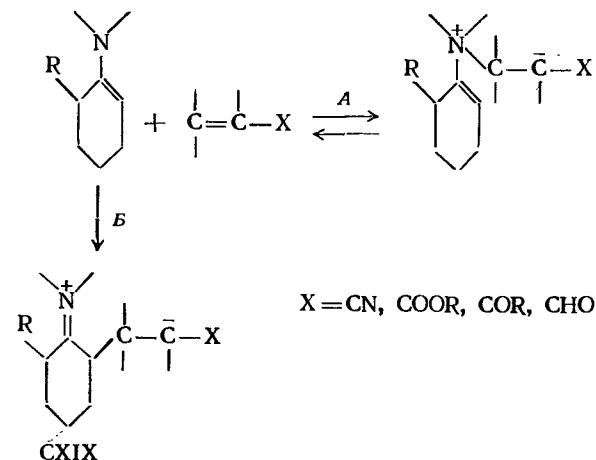
Переход бензильной группы от атома азота к атому углерода прослежен на примере следующей реакции: при взаимодействии N-изобутирил-N-метилбензилами́на (CXVII) с иодистым метилом и последующем гидролизе продуктов реакции образуется α,α-диметилгидрокори́чный альдегид (CXVIII).



В табл. 1 приведены многочисленные примеры алкилирования енаминов алкилгалогенидами. См. также [64а, 64б, 103а, 193а, 200а].

Алкилирование электрофильными олефинами [239]

Алкилирование енаминов по реакции второго типа предусматривает использование активированных олефинов: α,β-ненасыщенных нитрилов, сложных эфиров, кетонов и альдегидов. В этом случае нежелательное N-алкилирование (путь А) представляет собой обратимую реакцию, и поэтому выходы продуктов С-алкилирования (путь В) обычно высоки.



Алкилирование енаминов, полученных из кетонов

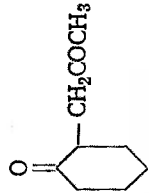
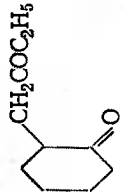
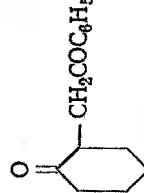
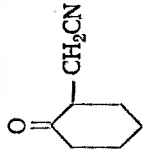
Реакции алкилирования полученных из кетонов енаминов электрофильными олефинами можно разбить на три группы в зависимости от типа реакции, в которой участвует промежуточный аддукт CXIX, образующийся при С-алкилировании (путь В). При применении в качестве исходных продуктов α,β-ненасыщенных нитрилов или сложных эфиров енами́н CXIX гидролизуется с образованием простых продуктов алкилирования. В случае α,β-ненасыщенных кетонов алкилирование сопровождается внутримолекулярной конденсацией, а при использовании α,β-ненасыщенных альдегидов — межмолекулярной реакцией. Алкилирование α,β-ненасыщенными нитрилами и сложными эфирами. Примером реакции этого рода является взаимодей-

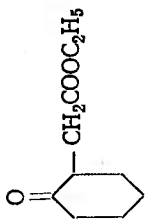
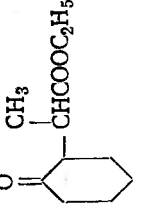
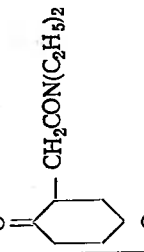
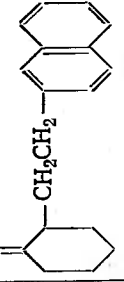
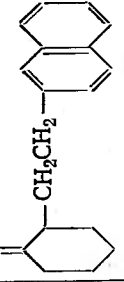
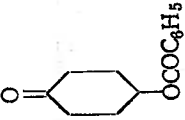
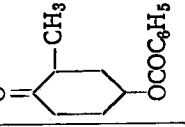
Таблица 1

Алкилирование енаминов алкилгалогенидами

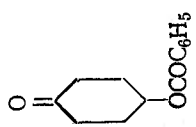
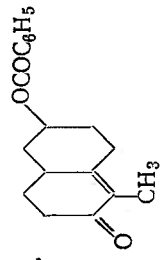
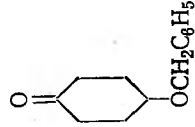
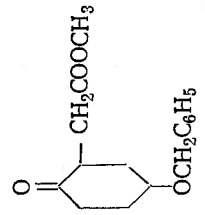
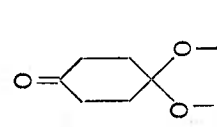
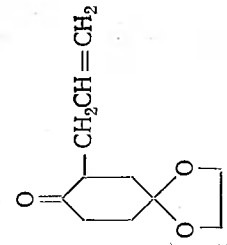
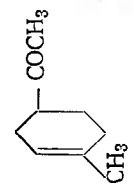
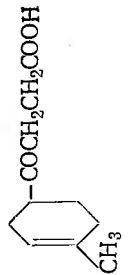
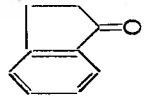
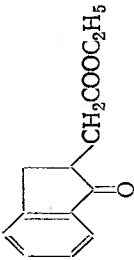
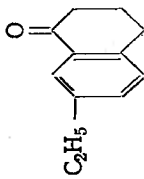
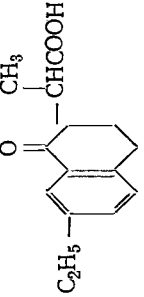
Кетон	Амин	Галогенид	Условная реакция	Продукт реакции	Выход по эна- мину, %	Лите- рату- ра *
Циклопентанон	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в диоксане или в бен- золе 3 час		15	15
Циклопентанон	Морфолин	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в бензоле 3 час		13	15
Циклопентанон	Морфолин	$\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{COOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в бензоле 3 час		8	16
Циклогексанон	Пирролидин	CH_3I 2 экв	Кипячение в бензоле 18 час		37	38
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{C}_6\text{H}_9\text{I}$ 1,1 экв	Кипячение в толуоле 19 час		57	38
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$ 1,1 экв	В эфире при $\sim 20^\circ$ 12 час		33	149
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ 1 экв	Кипячение в диоксане 12 час		53	252
Циклогексанон	Диметил- амин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$	Кипячение в CH_3OH ~ 12 час		Низ- кий	9
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ 1 экв	Кипячение в ацетонитри- ле 13 час		67	177

Продолжение табл. 1

Кетон	Амин	Галогенид	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по снату, %*	Лите- рату- ра *
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COCH}_3$	Кипячение в толуоле 2 час		40	8
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COCH}_2\text{N}_5$	Кипячение в бензоле 3 час, затем гидролиз		60	218
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COCH}_2\text{N}_5$	Кипячение в толуоле 2 час		55	8
Циклогексанон	Пирролидин	ClCH_2CN	Кипячение в диоксане 3 час		53	24

Циклогексанон	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COCH}_2\text{N}_5$	Кипячение в CH_3OH 2 час		58	8 (24, 28, 188, 226)
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_3\text{CNHBrCOCH}_2\text{N}_5$	Кипячение в CH_3OH 10 час		44	149
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{ClCH}_2\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Кипячение в CH_3OH (KI) 17 час		41	230
Циклогексанон	Пирролидин		Кипячение в CH_3OH 50 час		6	66
	Пирролидин	CH_3I	Кипячение в CH_3OH 21 час		~ 50	242

Продолжение табл. 1

Кетон	Амин	Галогенид	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по схема- мну, %	Лите- рату- ра *
	Пирролидин	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$			65	
	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$	Кипячение в диоксане 4 час		62	208
	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ 1 экв	Кипячение в ацетонитри- ле 16 час		50	177
	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в бензоле 6 час, гид- ролиз и омыление		57	178
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{COCH}_3$	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$		$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{COCH}_3$	46	137
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_5$	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в бензоле 6 час, гидро- лиз и омы- ление	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_5$	94	262
	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	В бензоле при 80° 15 мин		41	14
	Пирролидин	$\text{CH}_3\text{CHICOOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в диоксане 8,5 час, гид- ролиз и омыление			174

* Некоторые сведения читатель может получить из литературы, приведенной в скобках.

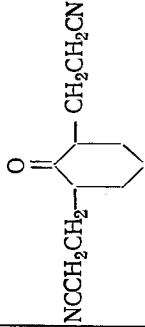
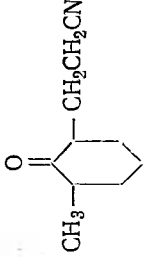
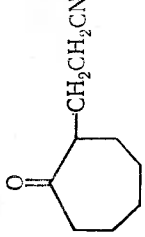
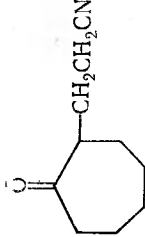
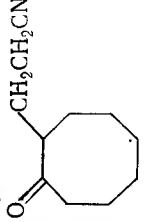
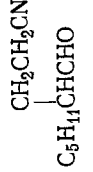
Таблица 2

Алкилирование енаминов α,β -ненасыщенными нитрилами

Карбонильное соединение	Амин	Нитрил	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по енамину, %	Литература
Циклопентанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$ 1,3 экв	Кипячение в диоксане 12 час		67	252 (172)
Циклопентанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 8 час		37	70
Циклопентанон	Пирролидин	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCN}$	Кипячение в диметилформамиде 32 час		33	172
Циклопентанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$	То же		34	172 (246)

3-Метилциклопентанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 16 час	 	60	173
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 12 час		80	252 (56)
Циклогексанон	Пиперидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 8 час		37	70

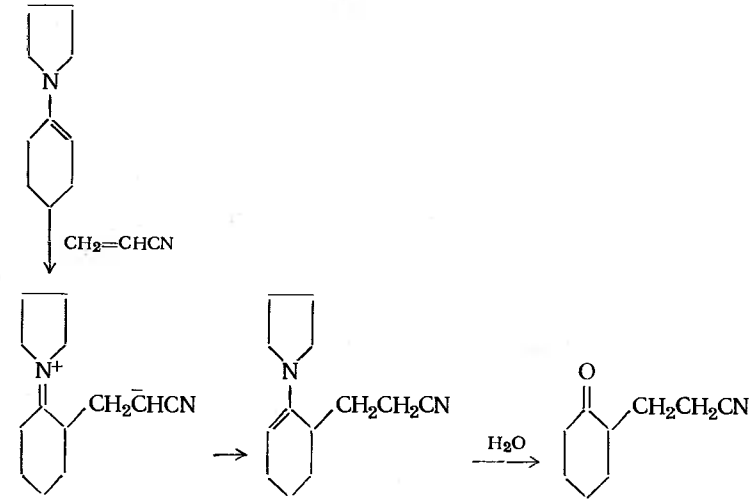
Продолжение табл. 2

Карбонильное соединение	Амин	Нитрил	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по сча- мну, %	Литера- тура
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$ 3 экв	Кипячение в спирте 4 час		72	38
2-Метилцикло- гексанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$ 1,7 экв	То же		65	236a
Циклогептанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в бензоле 22 час		60	242
Циклогептанон	Пиперидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 8 час		48	70
Циклооктанон	Пиперидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	То же		21	70
2- Гептанон	N-метил-N- циклогек- силамин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 16 час		45	239
Гептиловый альдегид	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 12 час		50	252
Гептиловый альдегид	N-метил-N- циклогек- силамин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 16 час		50	239

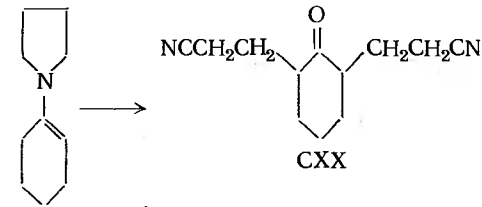
Продолжение табл. 3

Кетон	Амин	Эфир	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по энамину, %	Литература
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHCOOCH}_2\text{N}_5$ 1 экв	Кипячение в диоксане 12 час		75	149
Циклогептанон	Пиперидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$	Кипячение в диоксане 8 час		93	70
Циклооктанон	Пиперидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$	То же		60	70
Диэтилкетон	Морфолин	$\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_2\text{N}_5$ 1 экв	Кипячение в спирте 15 час		53	38

ствие енамина из циклогексанона и акрилонитрила.



Алкилирование енаминов α,β -ненасыщенными нитрилами и α,β -ненасыщенными сложными эфирами нагреванием их смеси в соответствующем растворителе характеризуется высокими выходами конечного продукта (см. табл. 2 и 3). Следует подчеркнуть важность правильного выбора условий реакции. Так, действием α,β -ненасыщенных сложных эфиров или нитрилов на пирролидиновый енамин циклогексанона в бензоле или на морфолиновый енамин в спирте можно получить моноалкильные производные циклогексанона с 80 %-ным выходом. В то же время при алкилировании пирролидинового енамина в спирте образуется с выходом 80 % α,α' -диалкилциклогексанон, например СХХ [236].

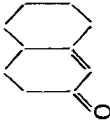
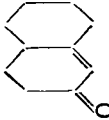
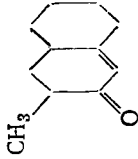
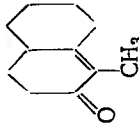
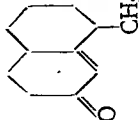
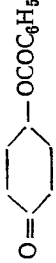
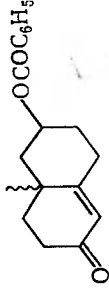
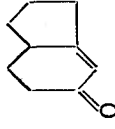
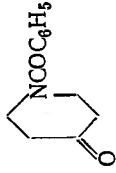
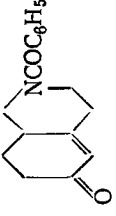
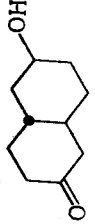
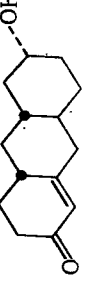
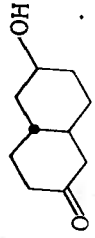
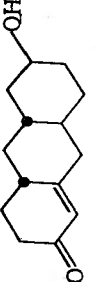


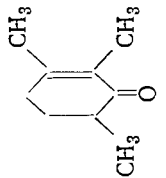
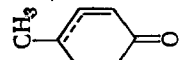
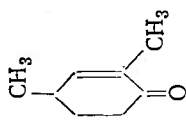
Аналогичным образом получено из 2-метилциклогексанона 6-цианэтильное производное.

Алкилирование α,β -ненасыщенными кетонами. При взаимодействии пирролидинового енамина циклогексанона с метилвинилкетонами в диоксане и последующей обработке продуктов

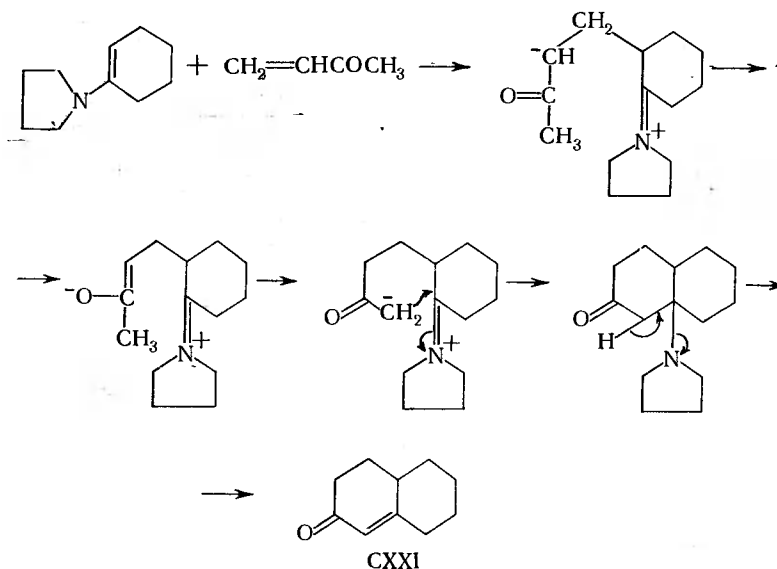
Таблица 4

Алкилирование енаминов α , β -ненасыщенными кетонами

Карбонильное соединение	Амин	α , β -Ненасыщенный кетон	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по енамину, %	Литература
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$	В диоксане при 20°, 4 час		75	5, 239
Циклогексанон	Морфолин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$ 1,3 экз	Кипячение в бензоле, 3 час		66	217
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$ 1 экз	Кипячение в диоксане, 12 час		66	149
Циклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$ 1 экз	В диоксане при 20°, 3 час		53	149
2-Метилциклогексанон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$ 1,2 экз	В диоксане при 20°, 4 час		45	149
	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$ 1 экз	В диметилформамиде при 20°, 10 час		51	239
Циклопентаон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$ 1 экз	В диоксане при 20°, 4 час		42	14
	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$	Кипячение в диоксане, 3 час		32	5
	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$	В диоксане при 20°, 22 час		15	50
	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$	В диоксане при 20°, 19 час		24	50

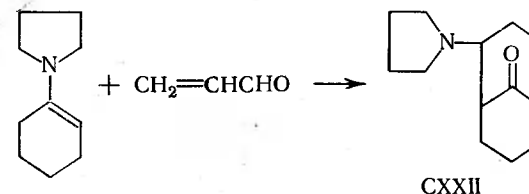
Карбонильное соединение	Амин	α, β -Ненасыщенный кетон	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по элементу, %	Температура
Диэтилкетон	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOSCH}_3$ I экв	22 час при 20°		50	209
Пропионовый альдегид	Пиперидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOSCH}_3$ I экв	16 час при 20°		70	209
Пропионовый альдегид	Пиперидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOC}_2\text{H}_5$ I экв	16 час при 20°		70	209

реакции кислотой и ацетатом натрия в воде был синтезирован с хорошим выходом окталон (СХХI) [239].



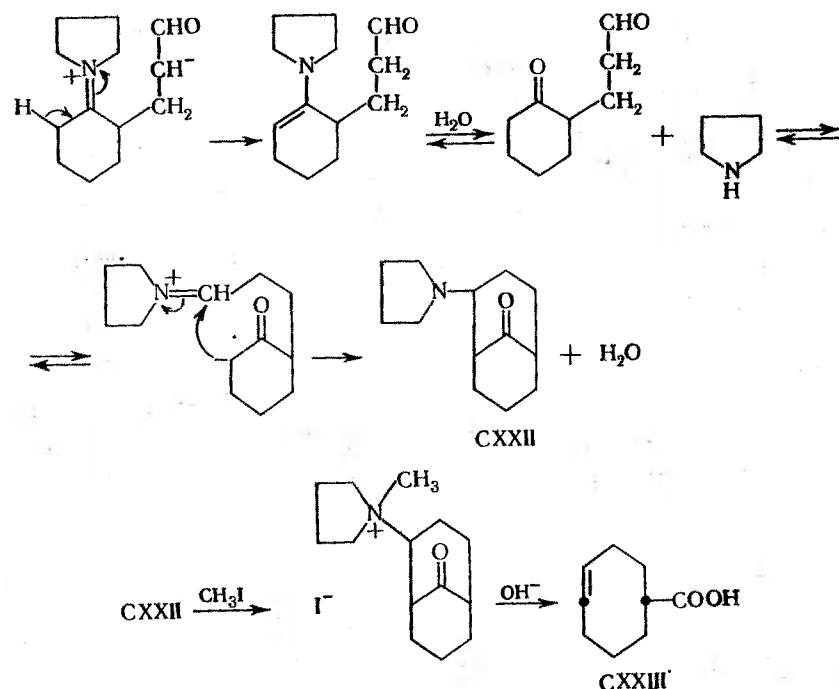
Другие примеры такого рода приведены в табл. 4. См. также [87a].

Алкилирование α, β -ненасыщенными альдегидами. Акролеин реагирует с пирролидиновым енамином циклогексанона с образованием бициклической системы (СХХII) [240].



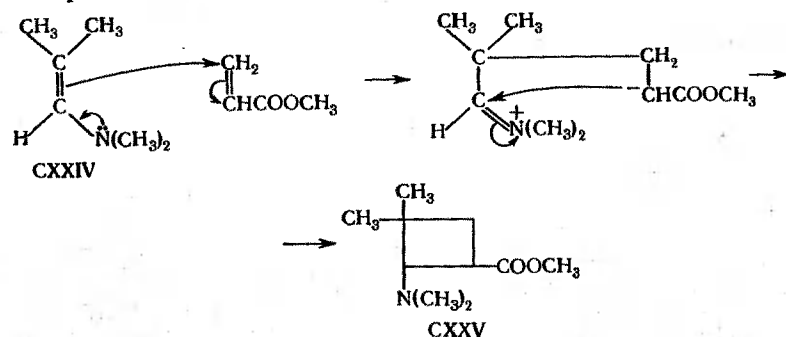
Эта реакция имеет общий характер, она применима к другим циклическим кетонам и ненасыщенным альдегидам. Получены доказательства, что СХХII образуется в результате межмолекулярной (а не внутримолекулярной) реакции [256].

Поскольку иодметилат СХХII при нагревании с основаниями превращается в циклооктен-4-карбоную-1 кислоту (СХХIII), указанная последовательность реакций представляет собой метод превращения кетона в ненасыщенную циклическую кислоту, содержащую два дополнительных атома углерода.



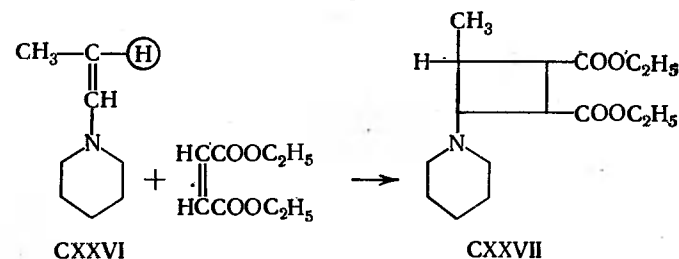
Алкилирование енаминов, полученных из альдегидов

Енамины, полученные из альдегидов, реагируют с электрофильными олефинами; в результате последующей внутримолекулярной циклизации образуются замещенные циклобутаны [32, 34, 57]. Так, например, при кипячении в течение 2 час раствора N,N-диметилизобутилами́на (CXXIV) в ацетони-



триле с метилакрилатом образуется с выходом 91 % термически стойкий замещенный циклобутан CXXV.

Аналогичные результаты получены при применении других электрофильных олефинов, в том числе акрилонитрила, диэтилового эфира малеиновой кислоты, β -нитростирола и метилвинилсульфона. Если исходный альдегид содержит два атома водорода в α -положении, то у соответствующего енами́на (например, CXXVI) атом водорода находится в β -положении (отмечен на схеме), а образующиеся циклобутаны (например, CXXVII) термически нестойки и диссоциируют при 125–160°.

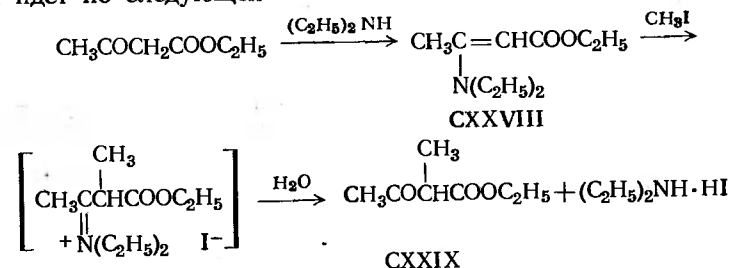


Алкилирование активированных енаминов

Алкилирование енаминов, полученных из эфиров β -кетокислот

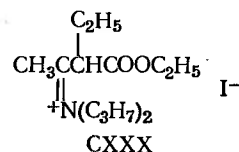
В книге Хенека, опубликованной в 1950 г., дан обзор работ по алкилированию таких енаминов [111].

Алкилирование этилового эфира β -диэтиламинокротоновой кислоты (CXXVIII) иодистым метилом и последующий гидролиз продуктов реакции водой, в результате которого образуются α -метилацетоуксусный эфир (CXXIX) и иодгидрат диэтиламина, исследованы Робинсоном [213]. Он предположил, что эта реакция идет по следующей схеме:

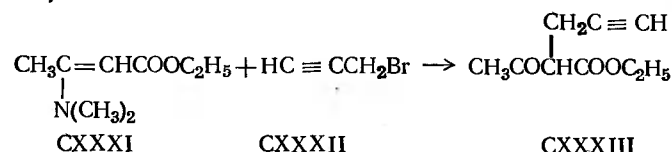


Промежуточное соединение CXXX, образующееся при алкилировании этилового эфира β -дипропиламинокротоновой кислоты

иодистым этилом, можно выделить [150].

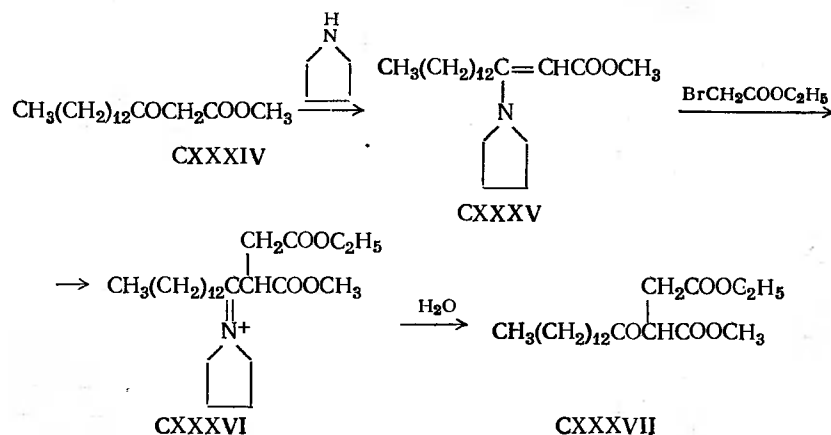


Позднее было проведено сравнение реакций алкилирования натрийацетоуксусного эфира и этилового эфира β -диметиламинокротоновой кислоты (CXXXI) пропион-2-илбромидом (CXXXII) [73].



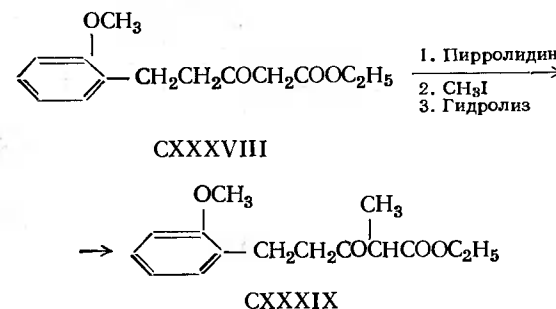
Соединение CXXXII реагирует с натрийацетоуксусным эфиром с образованием пропинового производного (CXXXIII), выход которого после тщательной очистки от диалкильных производных путем фракционной перегонки составляет 40—50%. При конденсации CXXXI с CXXXII выход CXXXIII составляет 80% и нет необходимости в фракционной перегонке.

В связи с синтезом протолихестериновой кислоты метиловый эфир β -миристилуксусной кислоты (CXXXIV) был превращен в пирролидиновый енамин CXXXV, алкилированный этиловым эфиром бромуксусной кислоты в соединении CXXXVI, гидролиз которого привел к требуемому моноалкилированному кетоэфиру CXXXVII с высоким общим выходом [248].

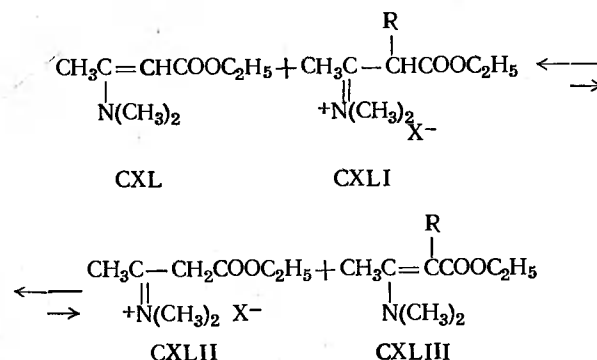


При применении в этом случае ацетоуксусного эфира образуется только диалкильное производное.

β -Кетоэфир CXXXVIII был превращен в монометилованное соединение CXXXIX [130], причем на промежуточной стадии этого превращения образующийся пирролидиновый енамин взаимодействует с иодистым метилом.



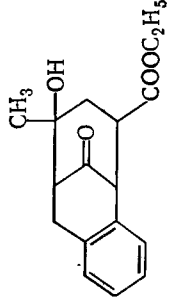
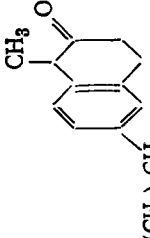
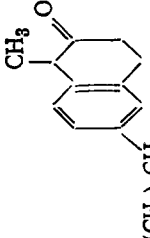
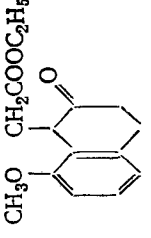
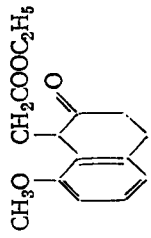
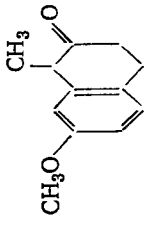
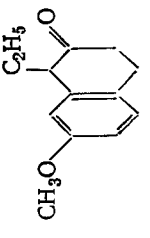
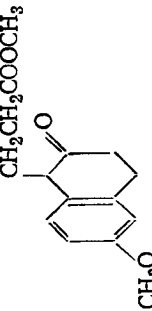
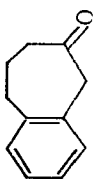
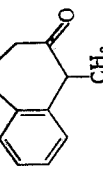
В заключение следует подчеркнуть, что, хотя анион кетоэфира сам по себе достаточно активирован и поддается алкилированию, он не ведет себя настолько избирательно в отношении моноалкилирования, как соответствующий енамин. Избирательность моноалкилирования зависит от того, насколько медленно устанавливается равновесие обмена протонами между первоначально образующимся енамином CXL и алкилированной четвертичной солью CXLI.



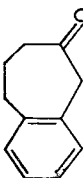
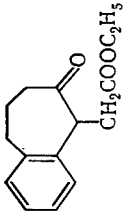
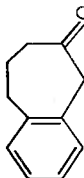
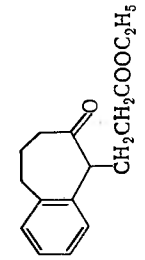
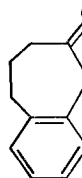
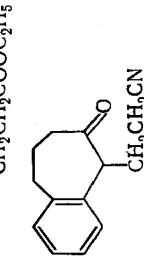
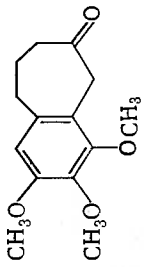
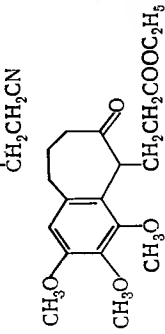
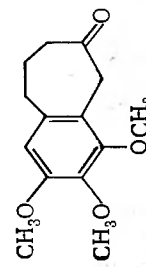
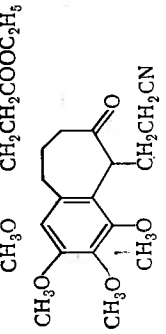
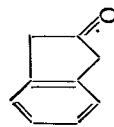
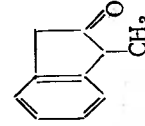
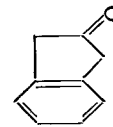
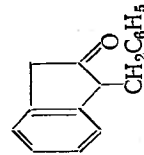
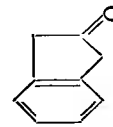
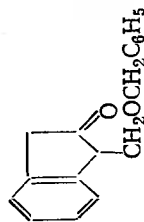
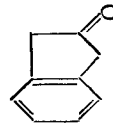
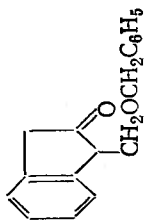
Больше того, если бы такой обмен происходил, то при гидролизе CXLII получался бы ацетоуксусный эфир, так как CXLIII из-за пространственных затруднений не может легко алкилироваться [272].

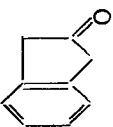
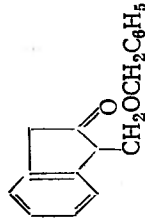
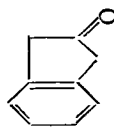
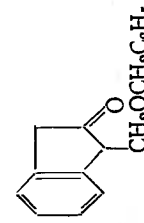
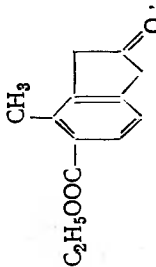
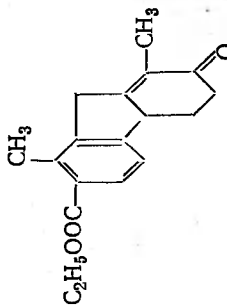
Таблица 5

Алкилирование β-тетралонов и родственных соединений

Кетон	Амин	Алкилирующий агент	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по связыва- нию, %	Лит- тера- тура
β-Тетралон	Пирро- лидин	CH ₃ I (избыток)	Кипячение в диоксане 35 час	1-Метилтетралон 	81	252
β-Тетралон	Пирро- лидин	CH ₃ COCH=CHCOOC ₂ H ₅	В бензоле при 20° 14 час		Низ- кий	250
6-Изопропил-β-тетралон	Пирро- лидин	CH ₃ I 4 экв	Кипячение в диоксане 40 час		83	241
8-Метокси-β-тетралон	Пирро- лидин	BrCH ₂ COOC ₂ H ₅	Кипячение в бензоле 3 час		74	182
8-Метокси-β-тетралон	Пипе- ридины	BrCH ₂ COOC ₂ H ₅	Кипячение в бензоле 3 час		41	182
7-Метокси-β-тетралон	Пирро- лидин	CH ₃ I	Кипячение 5 суток		91	147 (189, 254)
7-Метокси-β-тетралон	Пирро- лидин	C ₂ H ₅ I	Кипячение в бензоле 4 час		75	222
6-Метокси-β-тетралон	Пирро- лидин	CH ₂ =CHCOONH ₃ 10 экв	Кипячение в ацето- нитриле 16 час		70	67
	Пирро- лидин	CH ₃ I	В диоксане при 95° 30 час		40	59

Продолжение табл. 5

Кетон	Амин	Алкилирующий агент	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по сн- миду, %	Ли- тера- тура
	Пирро- лидин	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в диоксане 2 суток		39	59
	Пирро- лидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в диоксане 60 час		46	60
	Пирро- лидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 2 суток		60	59
	Пирро- лидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	Кипячение в диоксане 48 час		68	60
	Пирро- лидин	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$	Кипячение в диоксане 2 суток		24	60
	Гекса- мети- ленимин	CH_3I	Кипячение в смеси диоксан — тетрагид- рофуран 5 час		40	23
	Гекса- мети- ленимин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	То же		20	23
	Гекса- мети- ленимин	$\text{BrCH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	»		39	23
	Морфо- лин	$\text{BrCH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	»		25	23

Кетон	Амин	Алкилирующий агент	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по энамину, %	Литература
	Пиперидин	$\text{BrCH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Кипячение в смеси диоксан — тетрагидрофуран 5 час		22	23
	Пирролидин	$\text{BrCH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	То же		8	23
	Пирролидин	$\text{CH}_2=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	Реакция сопровождается циклизацией под действием H_3PO_4			269

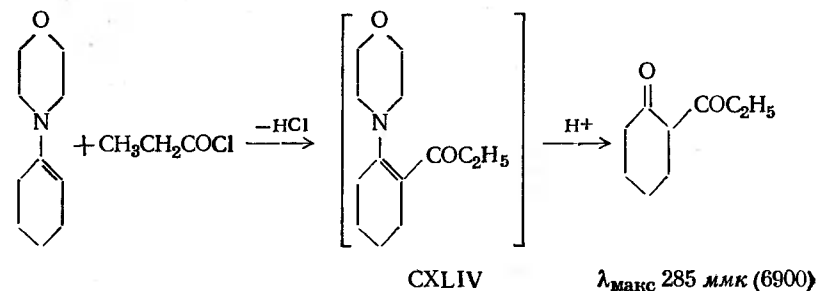
Алкилирование енаминов, полученных из β -тетралонов и родственных соединений

Приведенные в предыдущем разделе данные об избирательном моноалкилировании справедливы и для енаминов, полученных из β -тетралонов и родственных соединений. Примеры алкилирования таких енаминов приведены в табл. 5.

АЦИЛИРОВАНИЕ ЕНАМИНОВ [242] (см. также [238a])

Реакции с хлорангидридами кислот

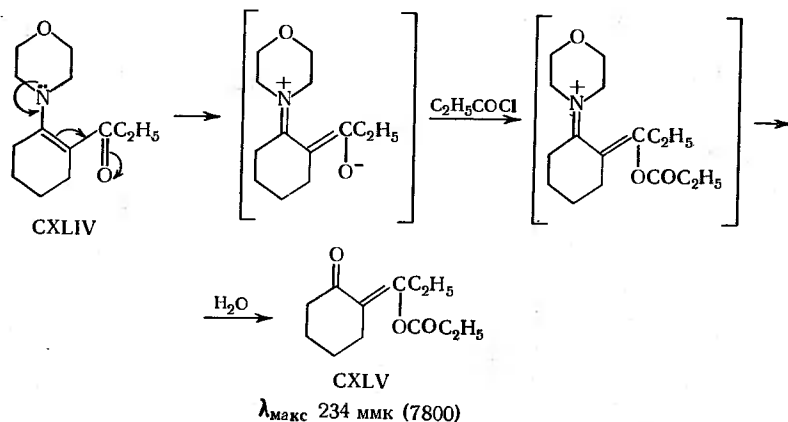
Ацилирование енаминов хлорангидридами кислот в присутствии триэтиламина и последующий кислотный гидролиз ведут к получению 2-ацилкетонов [123], например:



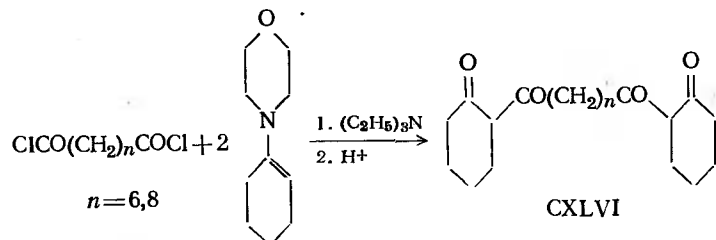
Промежуточный винилогичный амид CXLIV обладает значительно более слабыми основными свойствами, чем исходный енамин, и не образует соли с хлористым водородом. Триэтиламин прибавляют для нейтрализации 1 моля хлористого водорода, выделяющегося в процессе реакции; таким образом предотвращается связывание исходного енамина. При применении 2 молей хлорангидрида после гидролиза водой был выделен только винилогичный ангидрид CXLV (см. стр. 58).

Поскольку 2-пропионилциклогексанон при определенной основности среды можно расщепить до 7-кетопеларгоновой кислоты, приведенная последовательность реакций представляет собой метод удлинения цепи на 6 атомов углерода [127].

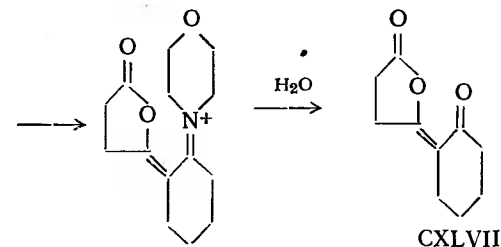
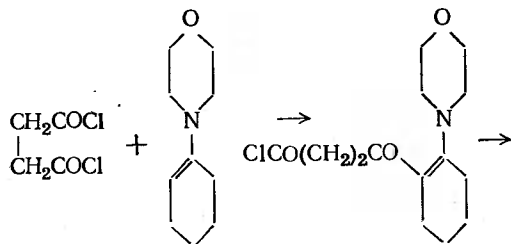
Хлорангидриды двухосновных кислот реагируют аналогичным образом с енаминами [126]. В этом случае гидролиз ациленаминов и последующая обработка щелочью также ведут к удлинению цепи на 6 атомов углерода, но конечный продукт реакции представляет собой кетодикарбоновую кислоту.



При конденсации дихлорангидридов дикарбоновых кислот ($n = 6, 8$) с 2 молями енамина образуются тетракетоны (CXLVI). При этом происходит общее удлинение цепи на 12 атомов углерода.



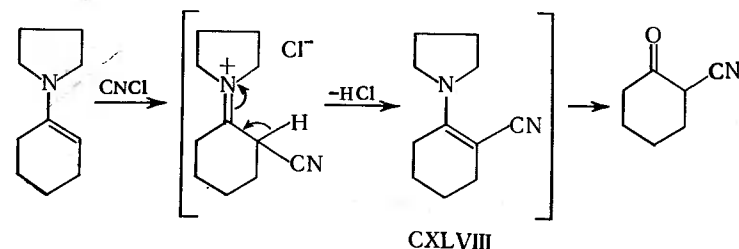
В случае дихлорангидридов дикарбоновых кислот, содержащих 6 или меньше атомов углерода (дихлорангидридов янтарной, глутаровой и адипиновой кислот), происходит внутримолекулярное ацилирование такого же рода, как в вышеописанной (межмолекулярной) реакции с пропионилхлоридом. Например, из хлорангидрида янтарной кислоты и 1-N-морфолиноциклогексена-1 получено соединение CXLVII.



Такие реакции были проведены также с морфолиновым енамином циклопентанона [124, 125] и использованы для получения производных пиразола [74]. Удалось осуществить конденсацию различных енаминов с 3-алкоксипропионилхлоридами [280, 281]. Описано, кроме того, взаимодействие морфолинового енамина циклогексанона с хлорангидридом терефталевой кислоты [119]. См. также другие работы в области ацилирования енаминов [44а, 119а, 123а, 203а, 227а].

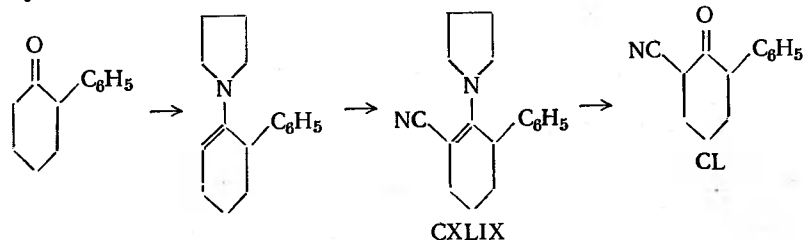
Реакции с галогеноцианами

При взаимодействии ряда пирролидиновых енаминов циклических кетон с хлорцианом в диоксане в присутствии триэтиламина образуются α -цианкетоны [146], например:

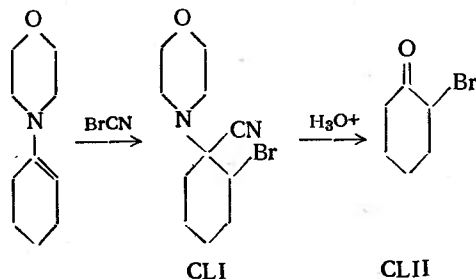


Как и в случае реакции с хлорангидридами кислот, на промежуточных стадиях образуются соединения, лишенные основных свойств, например, винилогичный цианамид CXLVIII; он не может конкурировать с исходным енамином в связывании выделяющегося хлористого водорода, вследствие чего необходимо прибавление триэтиламина. Из енамина 2-метилциклогексанона получен 2-циан-6-метилциклогексанон. 2-Фенилциклогексанон превращен в 2-циан-6-фенилциклогексанон (CL); в этом

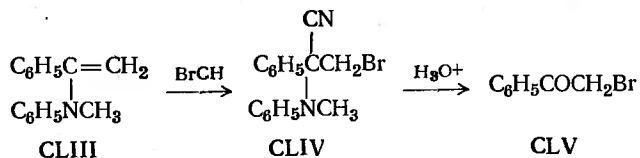
случае выделен промежуточный енамин с циангруппой (CXLIX).



В отличие от хлорциана бромциан и иодциан [95] реагируют с енаминами с образованием аддуктов (1 : 1), гидролиз которых приводит к 2-галогенкетонам. Например, при взаимодействии 1-морфолиноциклогексена-1 с бромцианом образуется соединение, которому приписано строение CLI. При гидролизе CLI получается 2-бромциклогексанон (CLII).



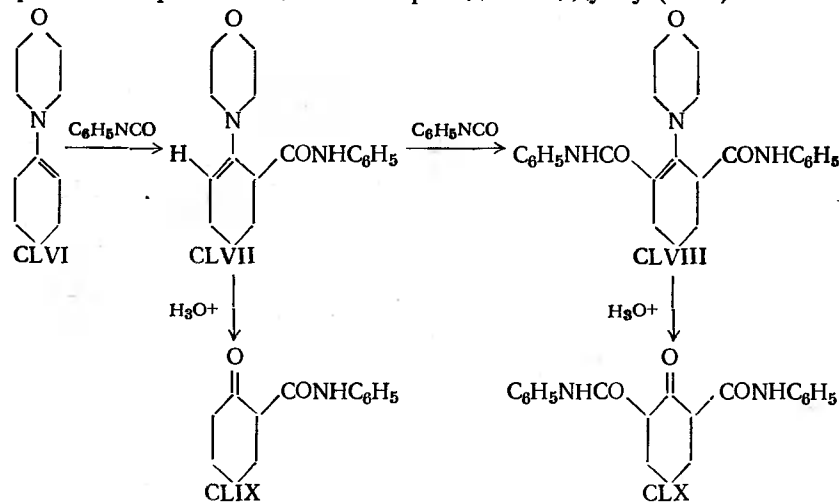
Аналогично из N-метиланилинового енамина ацетофенона (CLIII) синтезировано соединение (CLIV), гидролиз которого приводит к образованию кетона (CLV).



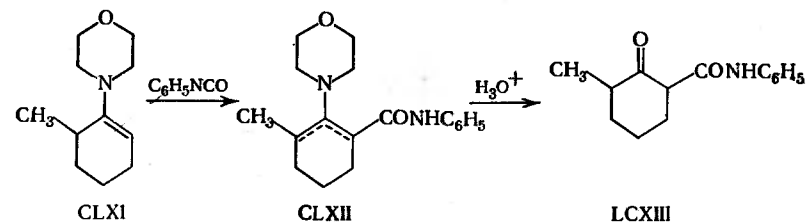
Реакции с изоцианатами

Енамины циклических кетонов под действием изоцианатов превращаются в анилиды кислот [12, 94, 121, ср. 51]. Например, при взаимодействии 1-N-морфолиноциклогексена-1 (CLVI) с 1 экв фенилизотиоцианата в бензоле образуется аддукт (1 : 1) CLVII. Спектр ядерного магнитного резонанса указывает на три-

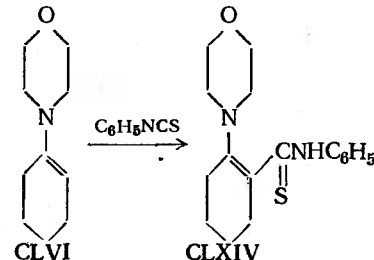
плетное состояние и наличие винильного протона. Дальнейшая реакция с фенилизотиоцианатом приводит к аддукту (1 : 2) CLVIII.



Соединение CLXII получено в результате взаимодействия морфолинового енамина 2-метилциклогексанона (CLXI) с фенилизотиоцианатом. Аддукты CLVII, CLVIII и CLXII при кислотном гидролизе в мягких условиях превращаются в анилиды циклогексанонкарбоновых кислот (CLIX, CLX и CLXIII соответственно).



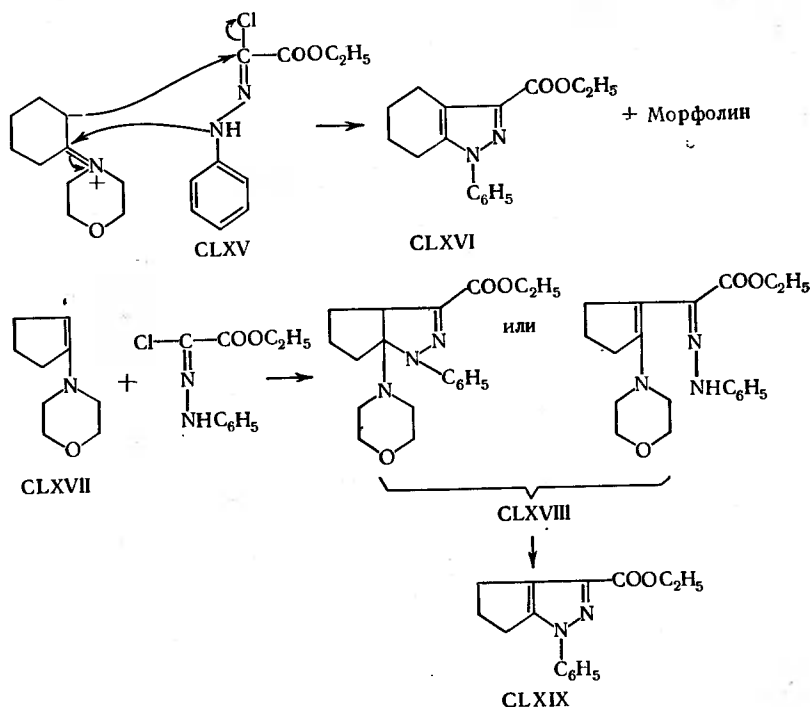
При взаимодействии енамина CLVI с фенилизотиоцианатом образуется аддукт CLXIV. См. также [123б, 123в, 218а].



Ацилирование енаминов с последующим внутримолекулярным присоединением

Реакции с этиловым эфиром фенилазохлоруксусной кислоты

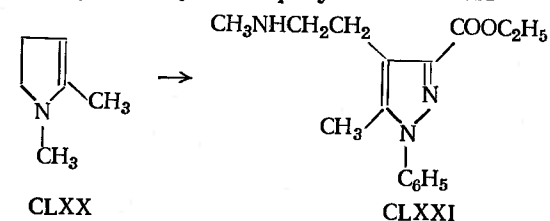
Общую реакцию енаминов, полученных из кетонов и альдегидов, с этиловым эфиром фенилазохлоруксусной кислоты (CLXV) [93] можно показать на примере 1-N-морфолиноциклогексена-1. Так, при нагревании в течение 1 час при 40° эквивалентных количеств реагентов в хлороформе в присутствии 1 экв триэтиламина образуется с выходом 65% тетрагидроиндазол CLXVI.



При применении в качестве исходного продукта 1-N-морфолиноциклопентена-1 (CLXVII) можно выделить промежуточное соединение CLXVIII и превратить его действием уксусной кислоты в пиразол CLXIX.

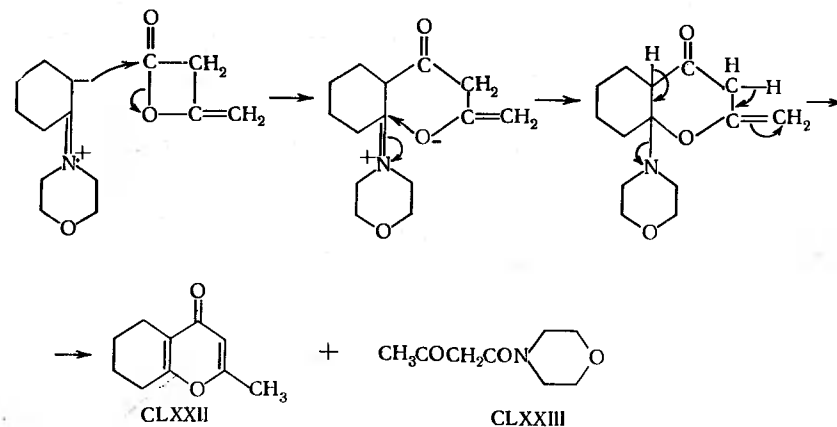
Эндоциклические енамины 1,2-диметил-Δ²-пирролин (CLXX) и 1,2-диметил-1,4,5,6-тетрагидропиридин образуют замещенные

пиразолы; в первом случае образуется CLXXI.

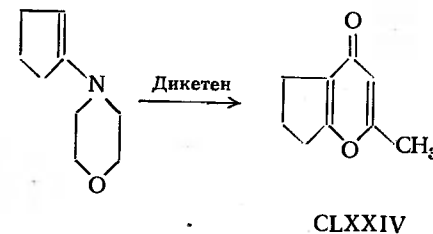


Реакции с дикетеном

Взаимодействие 1-N-морфолиноциклогексена-1 с избытком дикетена ведет к образованию производного хромона (CLXXII) и N-ацетоацетилморфолина (CLXXIII) [122].



Аналогичным образом из 1-N-морфолиноциклопентена-1 получено производное пирона CLXXIV.



Для этой реакции хорошо подходят слабоосновные енамины морфолина; при применении более основных пирролидиновых соединений наблюдается полимеризация дикетена.

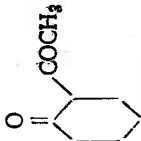
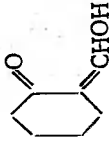
Таблица 6

Примеры ацилирования енаминов

Кетон	Амин	Реагент	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по энамину, %	Литература
Циклогексанон	Морфолин	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$	Нагревание с 2 экв енамина в диоксане 10 час; затем нагревание с 10%-ной HCl 3 час То же		75	38
Циклопентанон	Морфолин	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$	То же		54	38
Циклогексанон	Морфолин	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$	То же, но нагревание в бензоле 20 час		70	38
Циклогексанон	Морфолин	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}(\text{CH}_2)_7\text{COCl}$	Как выше в диоксане		63	38
5-Циклогексанон	Морфолин	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COCl}$	Как выше в бензоле		52	38
Циклогексанон	Морфолин	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COCl}$	С 1 экв енамина и 1 экв $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ в CHCl_3		64	38
Циклогексанон	Морфолин	$\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	Нагревание с 2 экв енамина в бензоле 10 час; затем перемешивание с 10%-ной HCl 20 час		62	38
4-Метилциклогексанон	Морфолин	$\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	Нагревание с 2 экв енамина в бензоле 10 час; затем перемешивание с 10%-ной HCl 20 час		65	38
Циклопентанон	Морфолин	$\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	То же		76	38

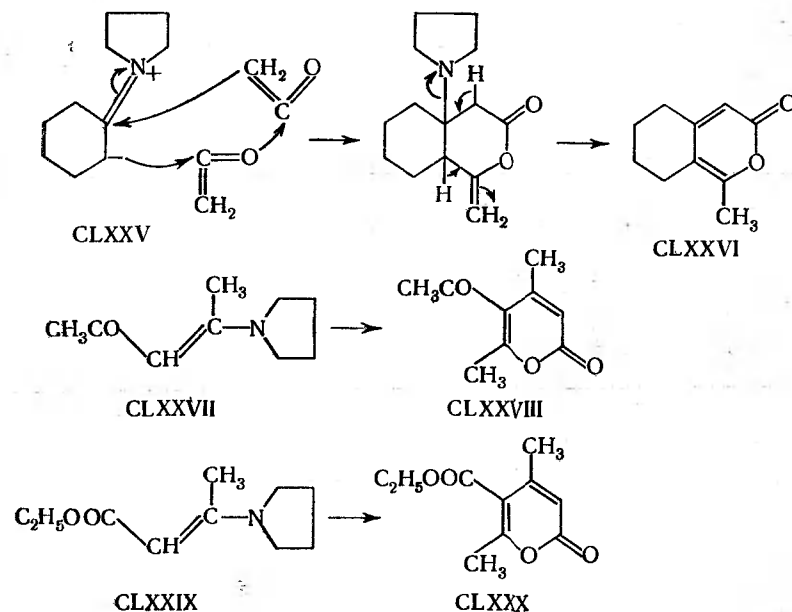
Продолжение табл. 6

Кетон	Амин	Реагент	Условия реакции	Продукт реакции	Выход по энамину, %	Литература
Циклогеп- танон	Морфо- лин	$\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	Нагревание с 2 экв энамина в бен- золе 10 час; за- тем перемешива- ние с 10%-ной HCl 20 час		46	38
Диэтилке- тон	Морфо- лин	$\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	То же		37	38
Дипропил- кетон	Морфо- лин	$\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	» »		54	38
Циклогек- санон	Морфо- лин	$\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	Нагревание с 1 экв энамина и 1 экв $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ в CHCl_3 7 час		56	38

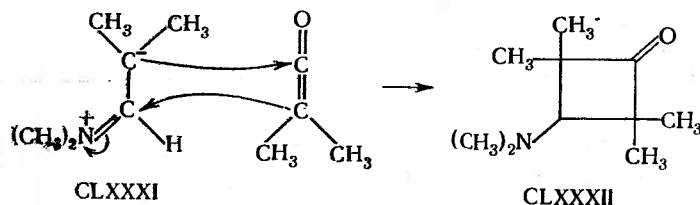
Циклогек-санон	Морфо-лин	$\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	С 1 экв. енамина и 1 экв. $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ в CHCl_3	Кетоэфир не образуется	38
Циклогек-санон	Пирро-лидин	CH_3COCl	В диоксане при комнатной тем-пературе 12 час		42 252
Циклогек-санон	Пирро-лидин	CH_3COOCHO	То же, но 1 час		49 149

Реакции с кетеном

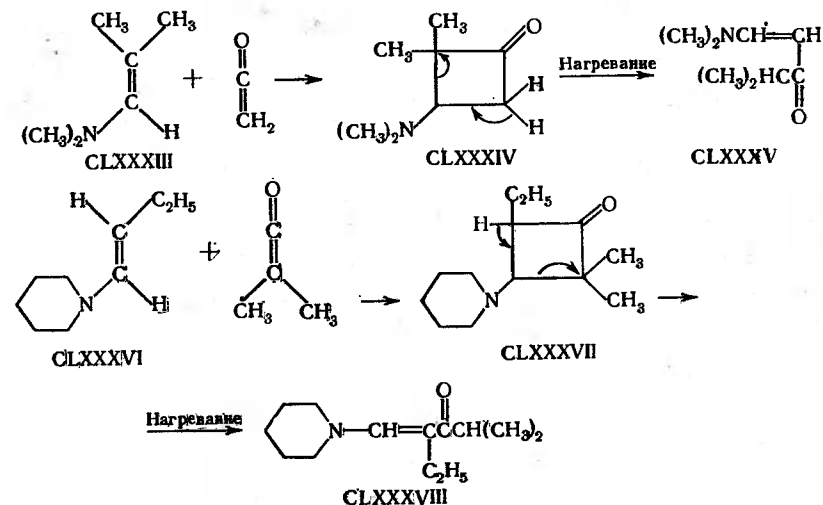
Описаны три примера реакций кетена с енаминами, полученными из кетонов [13]. Во всех случаях при взаимодействии 2 молей кетена с 1 молем енамина образуются производные α -пирона. Из пирролидинового производного циклогексанона (CLXXV) получен α -пирон CLXXVI, а из пирролидинового енамина ацетилацетона (CLXXVII) и ацетоуксусного эфира (CLXXIX)—соответственно CLXXVIII и этиловый эфир изодегидроуксусной (4,6-диметилкумалиновой) кислоты (CLXXX).



Только 1 моль кетена или диметилкетена вступает в реакцию с енаминами, полученными из альдегидов, в результате образуются циклобутаноны [13, 106, 195, 198]. Например, из енамина изомасляного альдегида (CLXXXI) и диметилкетена получен термически стойкий 3-диметиламиноциклобутанон (CLXXXII).



Циклобутаноны CLXXXIV и CLXXXVII, полученные из енамина CLXXXIII и кетена, пиперидинового енамина масляного альдегида (CLXXXVI) и диметилкетена, содержат атомы водорода в α -положении к карбонильной группе и поэтому неустойчивы. Так, при их перегонке образуются соответственно соединения CLXXXV и CLXXXVIII.



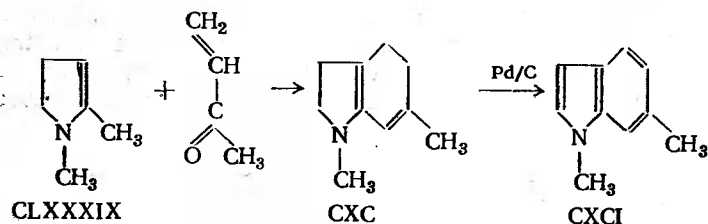
В табл. 6 приведены различного рода примеры ацилирования енаминов.

АЛКИЛИРОВАНИЕ И АЦИЛИРОВАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ЕНАМИНОВ

При необратимом алкилировании циклических енаминов алкилгалогенидами (ср. раздел «Алкилирование алкилгалогенидами», стр. 27) преимущественно образуются продукты N-алкилирования (табл. 7, ср. [81, 171, 175]).

Взаимодействие с электрофильными олефинами, при котором N-алкилирование обратимо (ср. раздел «Алкилирование электрофильными олефинами», стр. 29), было изучено на примере 1,2-диалкил- Δ^2 -пирролинов; эта реакция приводит к образованию C-алкилированных производных [129]. При взаимодействии 1,2-диметил- Δ^2 -пирролина (CLXXXIX) с метилвинилкетеном в результате C-алкилирования и дегидратации образуется соединение CXС, дегидрирование которого приводит к 1,6-димеру.

тилиндолу (CXCI).



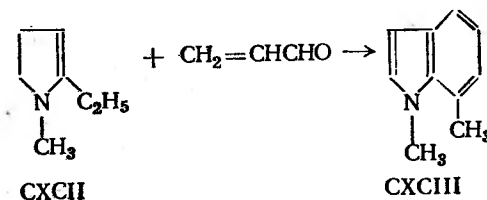
Аналогично из акролеина и CLXXXIX без выделения промежуточного соединения получен 1-метилиндол, а из CLXXXIX

Таблица 7

N-Алкилирование циклических енаминов

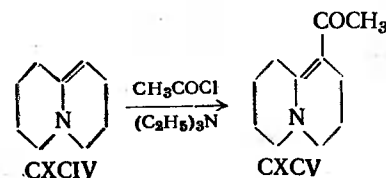
Енамин	Алкил-галогенид	Продукт реакции	Литература
	CH ₃ I		192
	CH ₃ I		102
	CH ₃ I		158
	CH ₃ I		151a

и фенилвинилкетона — 1-метил-6-фенилиндол; при взаимодействии 1-метил-2-этил-Δ²-пирролина (CXСII) и акролеина образуется 1,7-диметилиндол (CXСIII).

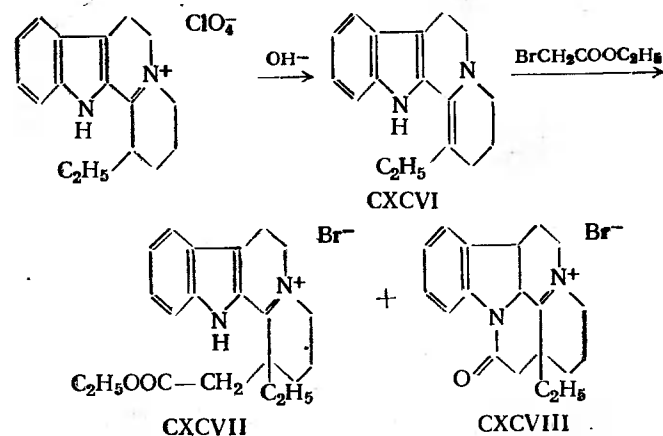


Описаны также другие реакции C-алкилирования и C-ацилирования 1,2-диалкил-Δ²-пирролина и 1,2-диалкил-Δ²-пиперидина [45—48, 176].

Ацилирование Δ¹⁽¹⁰⁾-дегидрохинолизида (CXСIV) ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина ведет к получению C-ацетильного производного (CXСV) [49].



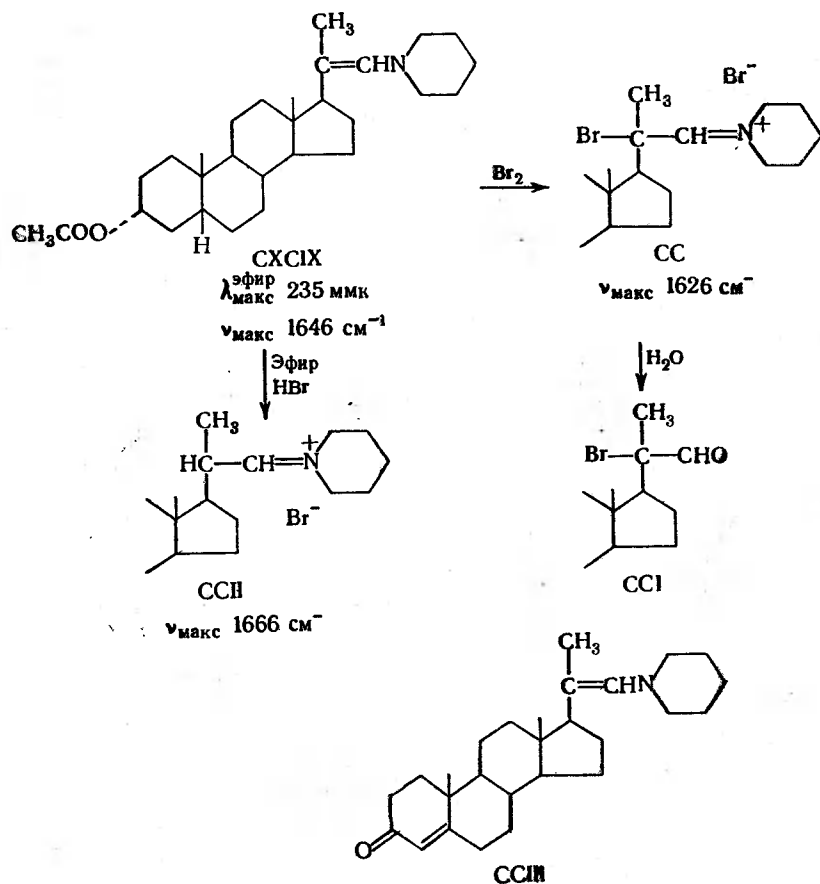
В связи с синтезом соединений ряда эбурнамонина установлено, что при взаимодействии енамина CXСVI с этиловым эфиром бромуксусной кислоты образуется смесь C-алкилированного производного (CXСVII) и вещества CXСVIII; последнее представляет собой продукт дальнейшей циклизации CXСVII [265].



ВВЕДЕНИЕ ДРУГИХ ГРУПП, ПОМИМО АЛКИЛЬНЫХ И АЦИЛЬНЫХ

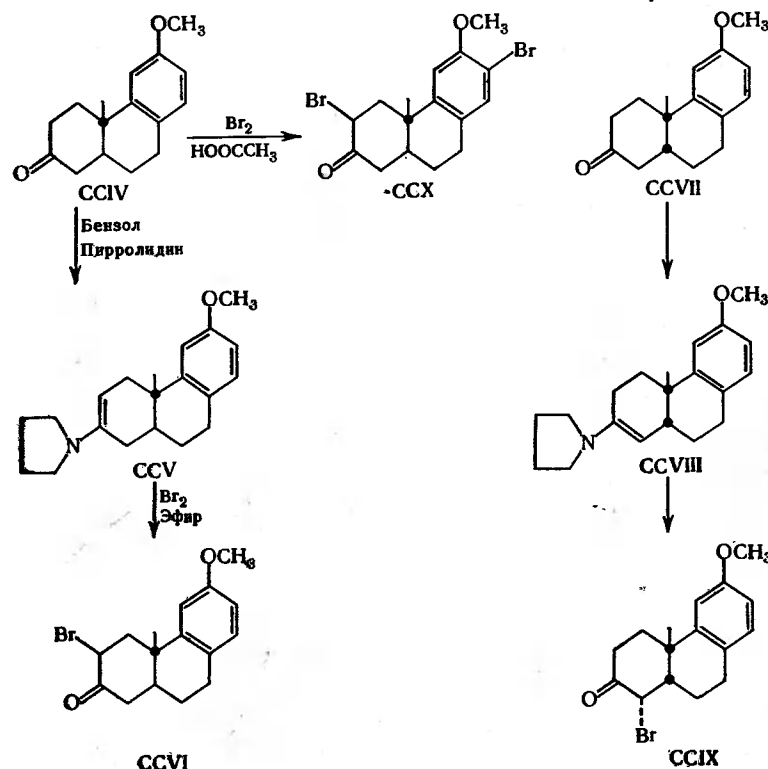
Галогенирование

При действии брома в хлористом метиле на пиперидиновый енамин СХСІХ образуется β -бромиминийбромид СС [204]. В этом соединении не обнаружено максимума поглощения в ультрафиолетовом спектре; в инфракрасном спектре полоса при 1626 см^{-1} была более интенсивной, чем полоса соединения СХСІХ при 1646 см^{-1} . Снижение частоты, вероятно, вызвано влиянием соседнего атома брома, так как в инфракрасном спектре иминийбромида (ССІІ) имеется нормальная полоса при 1666 см^{-1} . Гидролиз бромида СС водой приводит к α -бромальде-



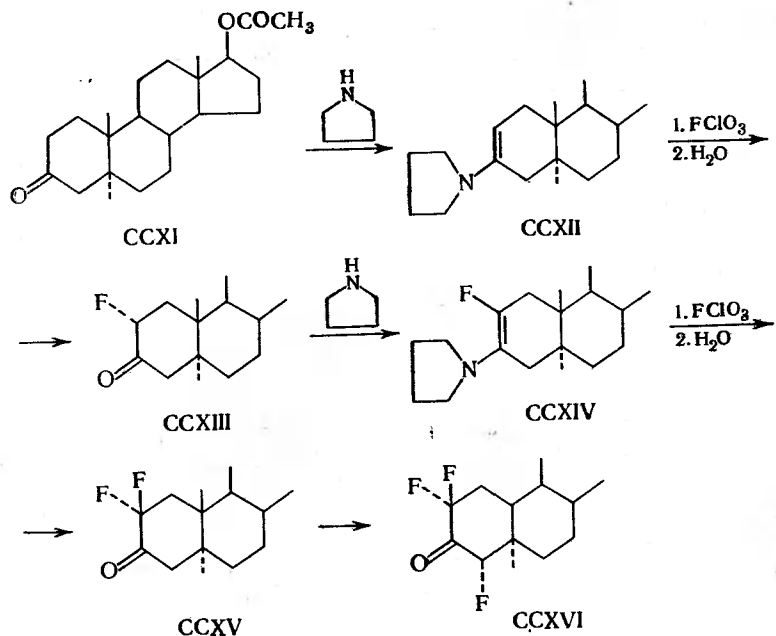
гиду ССІ. Аналогичные результаты получены при бромировании пиперидинового енамина (ССІІІ) и последующем гидролизе.

Указанные ниже способы бромирования изучены на енаминах трициклических кетонов с целью предотвратить одновременное бромирование ароматической части молекулы [147]. Так, бромирование *транс*-кетона (ССІV) приводит к образованию нежелательного дибромсоединения (ССХ); с другой стороны, действием брома в эфире на пирролидиновый енамин (ССV) получен 2-бромкетон (ССVІ). Аналогично из *цис*-кетона (ССVІІ) через енамин (ССVІІІ) получен бромид (ССІХ).



При реакции морфолинового енамина циклогексанона с бромом в хлористом метиле при низкой температуре получен с выходом 62% α -бромциклогексанон [29]. Пирролидиновые енамины 3-кето-5 α -стероидов реагируют с перхлорилфторидом с образованием соответствующих 2 α -фтор-3-кетостероидов. Например, из кетостероида ССХІ через енамины ССХІІ

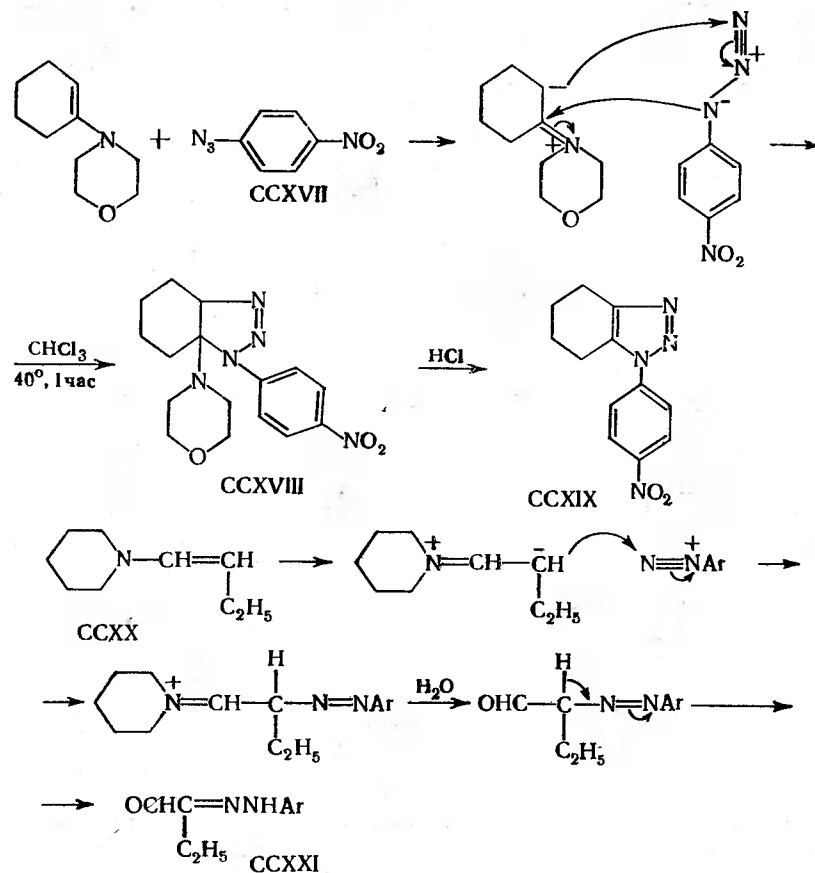
и затем ССХIV синтезирован 2,2-дифтор-3-кетостероид ССХV; на промежуточной стадии образуется монофторид (ССХIII). Повторение процесса приводит к 2,2,4α-трифторостероиду (ССХVI), который образует стойкий гидрат, препятствующий дальнейшему получению енаминного производного.



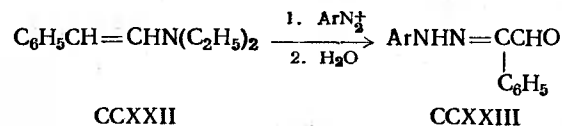
Реакции с азидами и диазониевыми солями

Изучено взаимодействие морфолиновых енаминов некоторых кетонов с ароматическими азидами [92]. Так, например, при реакции *n*-нитрофенилазида (ССХVII) с *N*-морфолилциклогексаном-1 образуется триазолин ССХVIII, который при обработке кислотой превращается в замещенный триазол ССХIX.

Описано взаимодействие различных *n*-замещенных диазонийхлоридов с енаминами, полученными из альдегидов [62]. При применении альдегидов, содержащих атомы водорода в α-положении (например, масляного альдегида), получают енамины с атомом водорода в β-положении (ССХХ). Из таких енаминов под действием соли диазония образуются арилгидразоны этилглиоксаля (ССХХI).



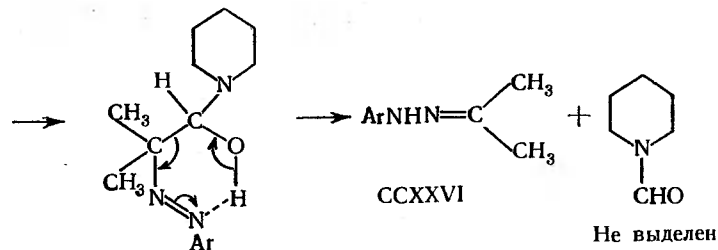
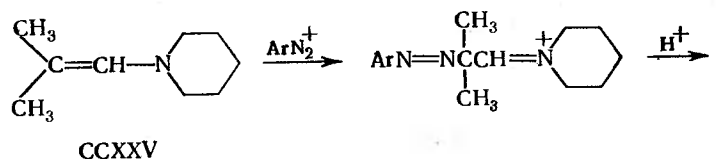
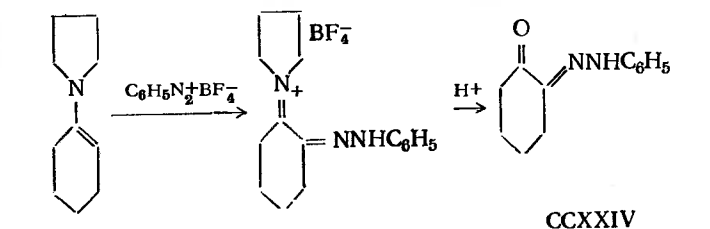
Аналогичным образом из енамина фенилальдегида (ССХХII) получены арилгидразоны фенилглиоксаля (ССХХIII),



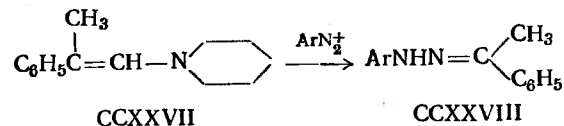
а при реакции пирролидинового енамина циклогексанона с фторборатом фенилдиазония [148]— монофенилгидразон циклогександиона-1,2 (ССХХIV).

В случае исходного альдегида, содержащего водород в α-положении, например, изомасляного альдегида, у образующегося

енамина (CCXXV) нет атомов водорода в β -положении, и поэтому конечным продуктом реакции является арилгидразон ацетона (CCXXVI) [62].



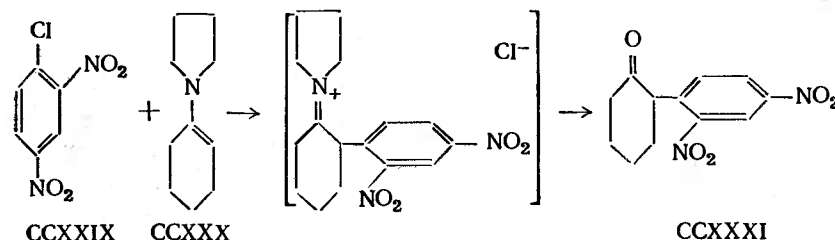
Аналогичным образом из пиперидинового енамина 2-фенилпропионового альдегида (CCXXVII) получен фенилгидразон ацетофенона (CCXXVIII). См. также [190a].



Арилирование [148]

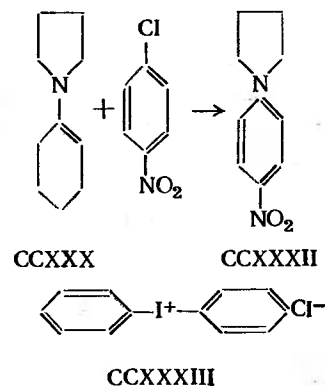
Такие чрезвычайно реакционноспособные арилгалогениды, как 2,4-динитрохлорбензол (CCXXIX), 2-хлор-5-нитропирдин, 4-хлор-3-нитропирдин и 2-хлор-4,5-дикарбэтоксипиримидин, реагируют с енаминами как C-арилирующие агенты с образованием после гидролиза α -арилкетонов [148]. Так, например, при

взаимодействии CCXXIX с енамином циклогексанона (CCXXX) в присутствии триэтиламина образуется 2-(2,4-динитрофенил)-циклогексанон (CCXXXI).



В случае менее реакционноспособных арилгалогенидов наблюдается N-арилирование и последующее расщепление енамина. Так, при реакции CCXXX с 4-хлорнитробензолом образуется N-(4-нитрофенил)пирролидин (CCXXXII).

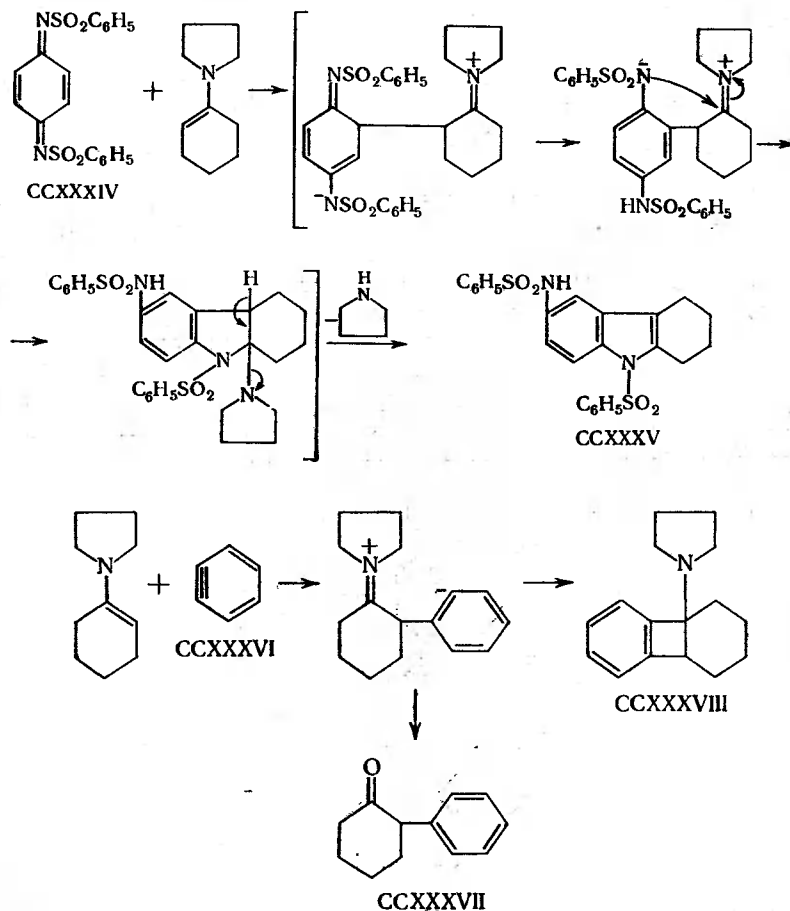
Диарилдониевые соли, например дифенилиодонийхлорид (CCXXXIII), взаимодействуют с енаминами циклических кетон, но выходы 2-арилкетонов очень низки.



Электрофильный ди(бензолсульфимид) хинона (CCXXXIV) взаимодействует с 1-N-пирролидиноциклогексаном-1 с образованием соединения CCXXXV. Основные стадии этой реакции — по-видимому, присоединение, внутримолекулярная циклизация и отщепление пирролидина.

1-N-Пирролидиноциклогексан-1 реагирует с дегидробензолом (CCXXXVI), полученным из o-бромфторбензола и магния в тетрагидрофуране, с образованием смеси продукта C-арилирования 2-фенилциклогексанона (CCXXXVII) и бензо-

циклобутена (CCXXXVIII); последний образуется в результате внутримолекулярной циклизации. Синтез 2-аминокарбазола из 1-морфолиноциклогексена см. [189a].

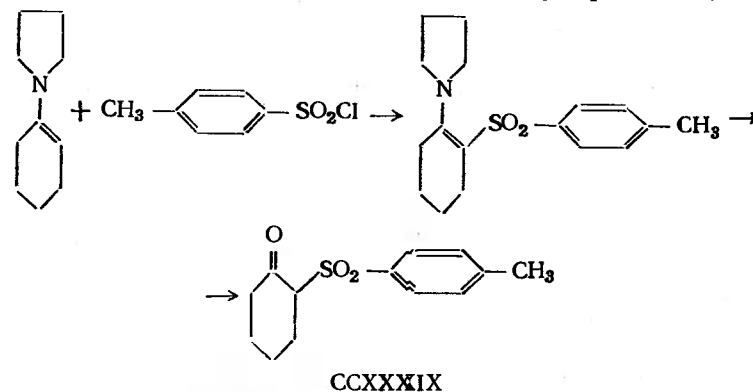


Сульфирование

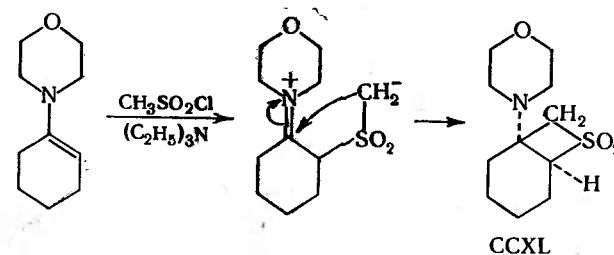
При взаимодействии тозилхлорида и 1-N-пирролидиноциклогексена-1 и последующем гидролизе образуется β -кетосульфон CCXXXIX [149, 236].

В случае алифатического сульфохлорида (например, метансульфохлорида) вслед за первоначальным присоединением происходит внутримолекулярное присоединение иминиевой соли

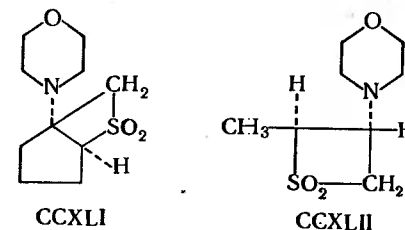
и образуется четырехчленный циклический сульфон [194, 238]. Возможно образование промежуточного сульфена $\text{CH}_2 = \text{SO}_2$



[114a, 1146, 238, 194a, 254a]. Например, при взаимодействии 1-N-морфолиноциклогексена-1 и метансульфохлорида в диоксане в присутствии 1 экв триэтиламина получается сульфон CCXL. Такое строение полностью подтверждается спектром ядерного магнитного резонанса.



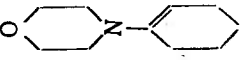
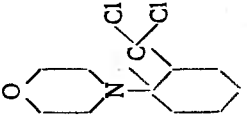
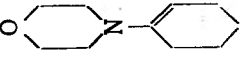
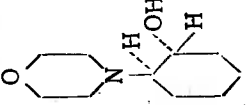
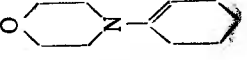
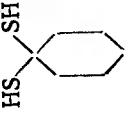
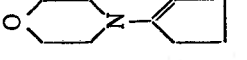
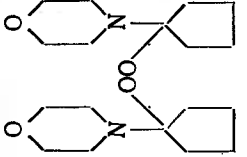
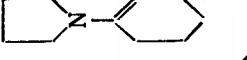
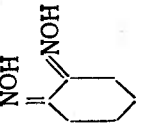
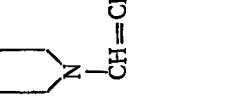
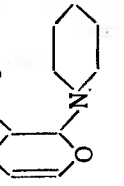
Аналогичным образом из 1-N-морфолиноциклопентена-1 и морфолинового енамина пропионового альдегида получены соответственно циклические сульфоны CCXLI и CCXLII.



Другие различного рода реакции енаминов приведены в табл. 8.

Таблица 8

Различные реакции енаминов

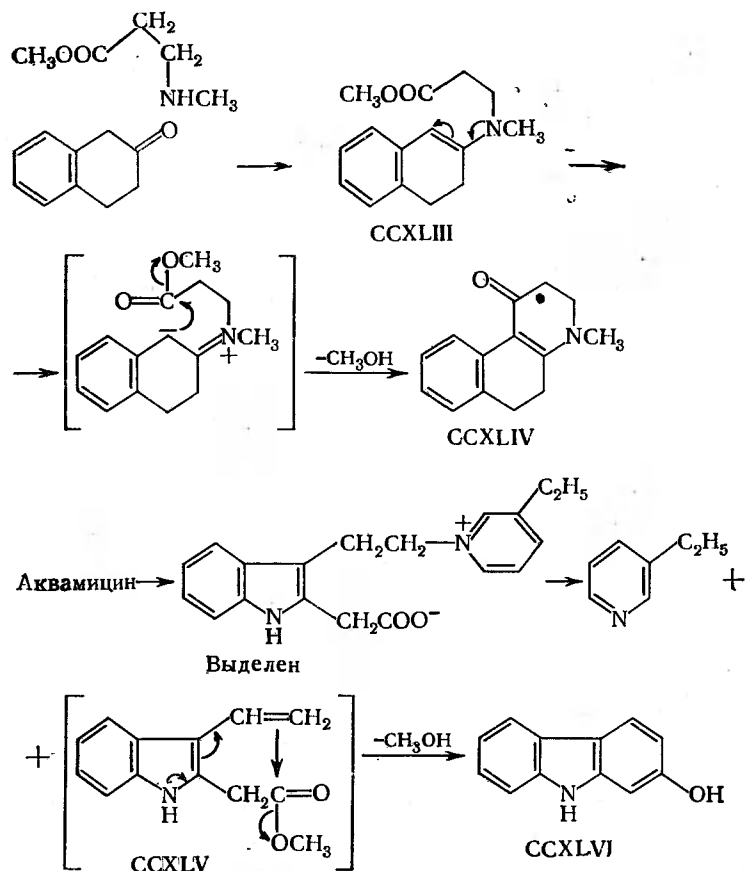
Енамин	Реагент	Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %	Литература
	:CCl_2 (из $\text{Cl}_3\text{CCOCH}_3 + -\text{OCH}_3$)	В пентане при $+4^\circ$		60	68
	B_2H_6	В тетрагидрофуране, затем нагревание 5 час с $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{OH}^-$		48	29
	H_2S	В диметилформамиде 6 час		~90	66a, 193
	H_2O_2	В эфире		74	211
	NOCl	В эфире 2 час при комнатной температуре, затем с NH_2OH		70	149
	$\text{CH}_2=\text{CHCHO}$	20°		86	199

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ ЕНАМИНОВ

Реакции с промежуточной нуклеофильной атакой электрофильных реагентов енаминовой системой

Описано лишь немного случаев *внутримолекулярного ацилирования и алкилирования* енаминов.

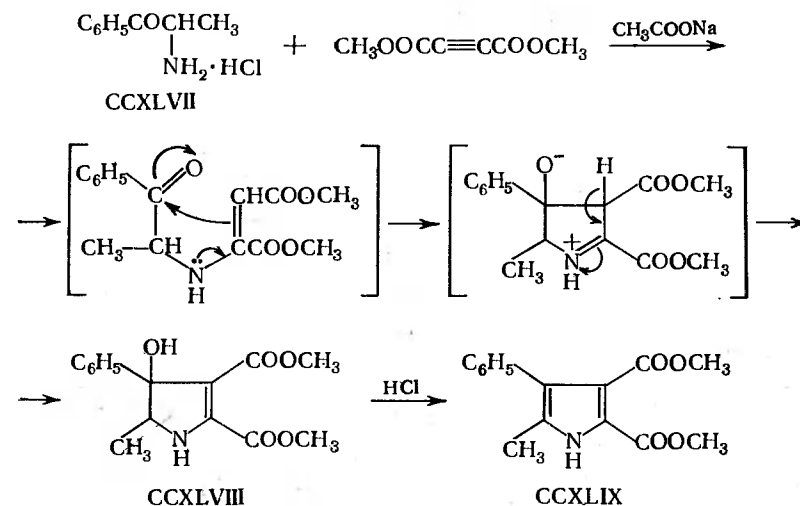
Нестойкий енамин CCXLIII, полученный из β -тетралона и метилового эфира β -метиламинопропионовой кислоты, при кипячении в этиленгликоле циклизуется в винилогичный амид CCXLIV [192].



Внутримолекулярное ацилирование, наблюдаемое при нагревании *N*-метилантраиловой кислоты и циклогексанона, уже обсуждалось в разделе «Исторические данные» (стр. 10).

Образование 3-этилпиридина и 2-оксикарбазола (CCXLVI) при нагревании аквамицина в метаноле при 140° объясняют нуклеофильной атакой винилогичной енаминовой системы в CCXLV, направленной на карбонильный атом углерода [72].

При кипячении в течение 10 мин хлоргидрата α -аминопропиофенона (CCXLVII) с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты образуется с высоким выходом дигидропиррол (CCXLVIII), который при кипячении с кислотой превращается в замещенный пиррол (CCXLIX) [110]. Механизм реакции можно объяснить следующим образом:

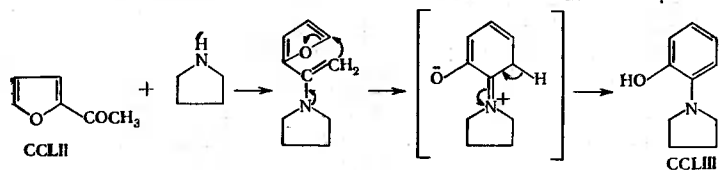
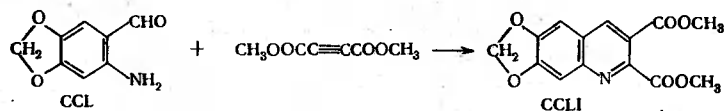


Аналогично из 6-аминопипероналя (CCL) и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты получен замещенный хинолин (CCLI).

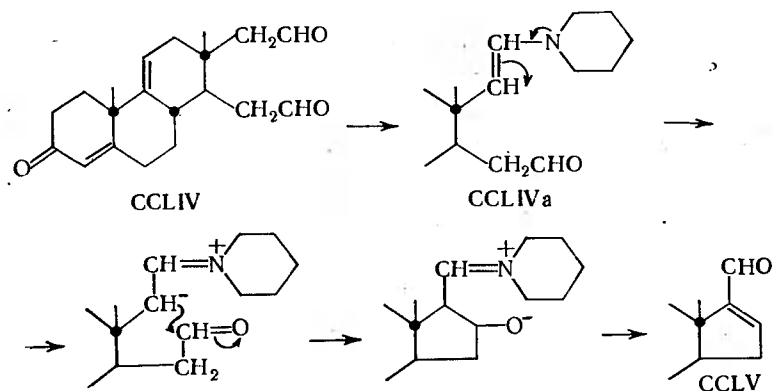
При взаимодействии различных вторичных аминов с 2-ацетилфураном (CCLII) в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты образуются енамины. При перегонке последних раскрывается фурановое кольцо и получаются *o*-аминофенолы [22]. Вероятный механизм реакции показан на примере превращения пирролидинового енамина. 2-ацетилфурана в 2-пирролидилфенол CCLIII.

Одна из стадий полного синтеза стероидов по Вудворду [279] состоит в замыкании цикла в диальдегиде CCLIV с образова-

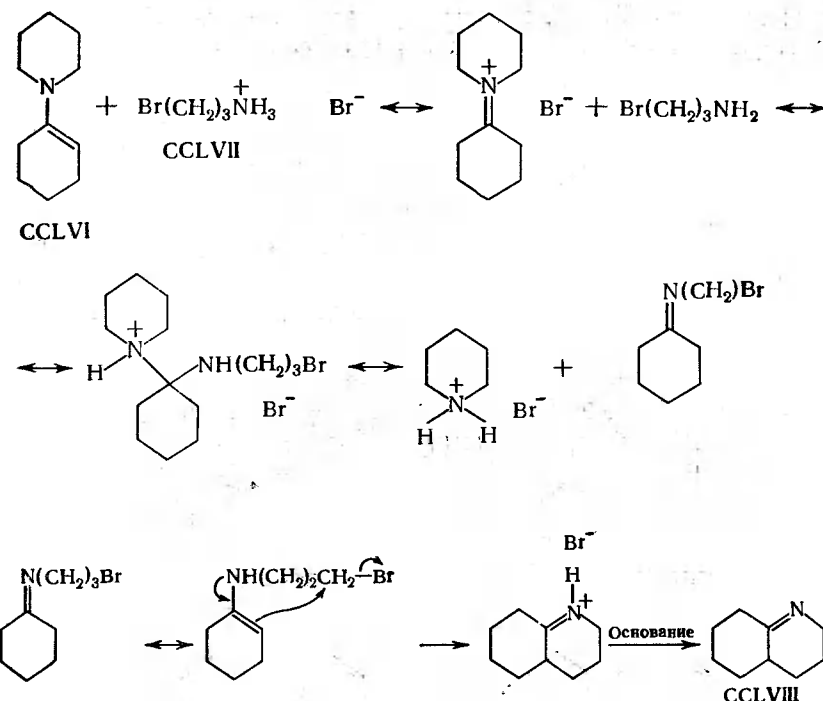
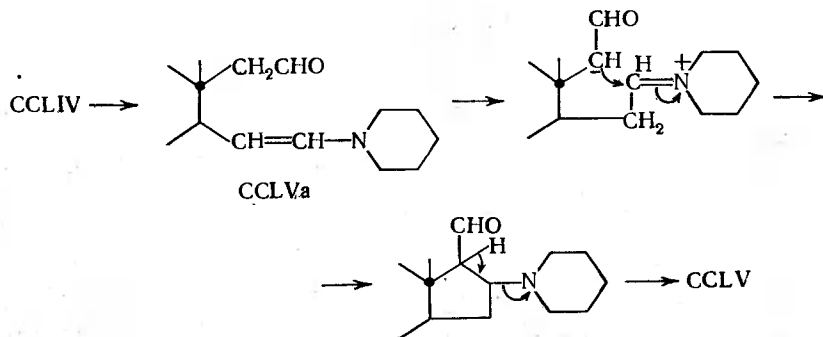
нием α,β -ненасыщенного альдегида CCLV. Реакция идет в бензоле в присутствии пиперидина и уксусной кислоты; возможно



образование промежуточного енамина CCLIVa [ср. 148a]



или енамина CCLVa (ср. «Алкилирование α,β -ненасыщенными кетонами», стр. 43 и стр. 85).



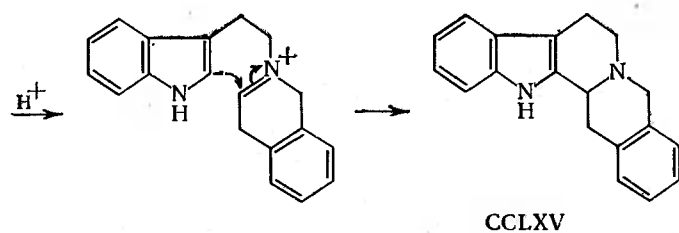
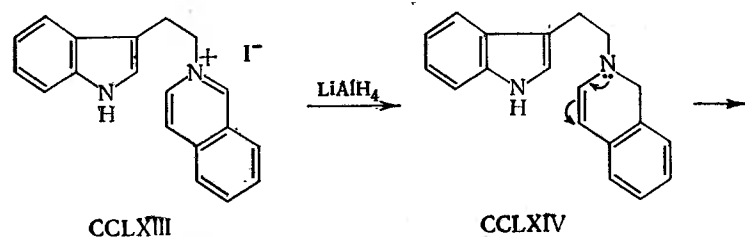
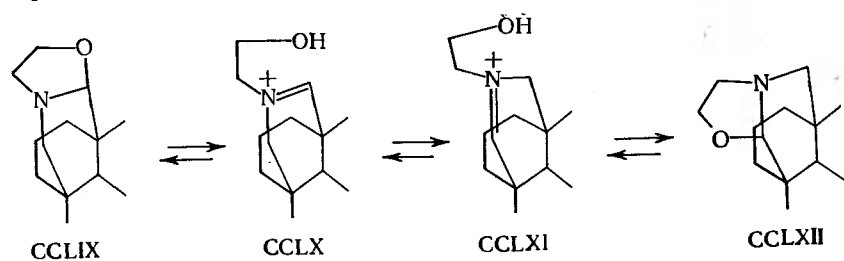
При реакции 1-N-пиперидиноциклогексена-1 (CCLVI) с бромгидратом 3-бромпропиламина (CCLVII) в диметилформамиде образуется $\Delta^{1(9)}$ -октагидрохиолин (CCLVIII), что объясняется [202] внутримолекулярным алкилированием на последней стадии (показано стрелками). О перегруппировке ацилфураненаминов см. [22a].

Реакции с промежуточной нуклеофильной атакой на иминиевую форму

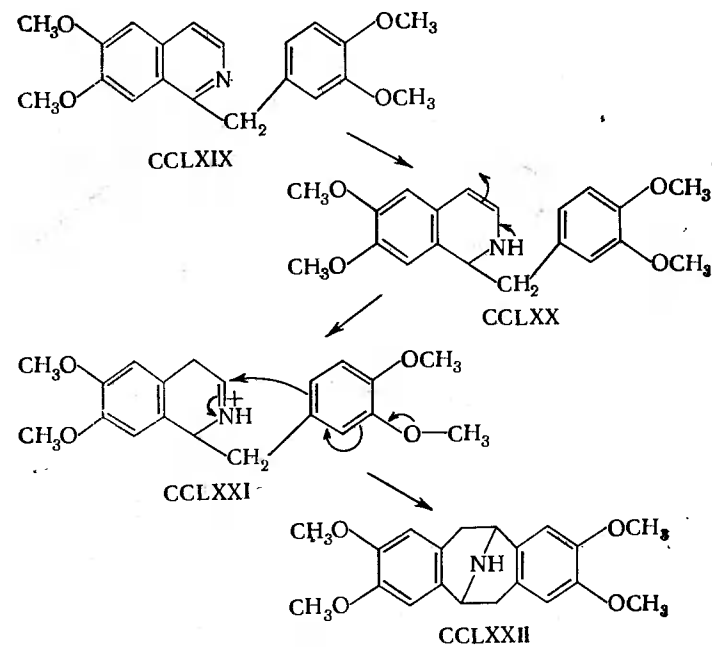
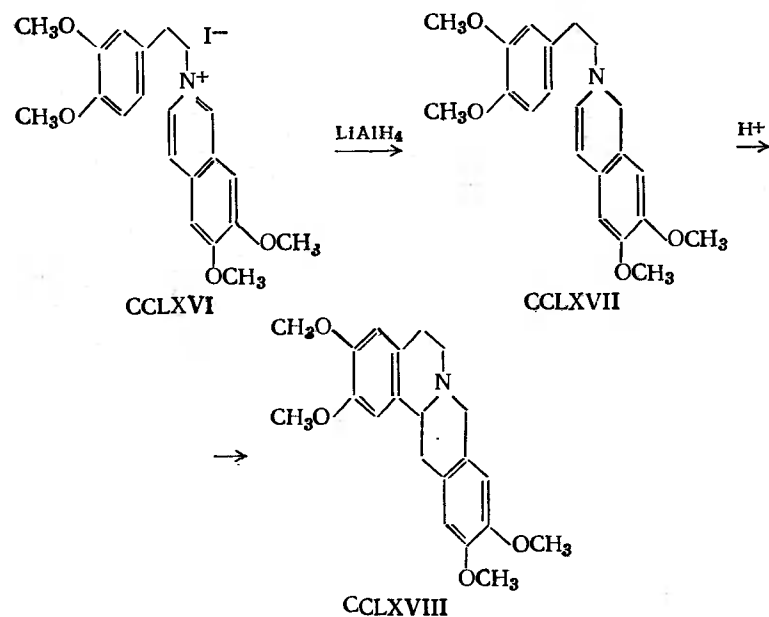
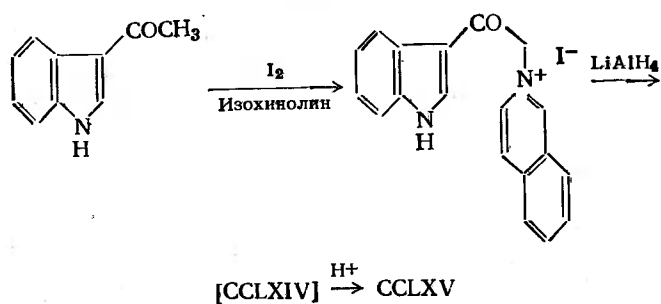
Изомеризация гексациклических дитерпеноидных алкалоидов [152, ср. также 165, 263] нормального ряда (например, веатхина, частичное строение CCLIX) в изо соединения (например, гаррин, частичное строение CCLXII) можно объяснить равновесием между иминиевыми солями CCLX, CCLXI и продуктами внутримолекулярного присоединения CCLIX и CCLXII.

Превращение индолилэтилизохинолиниевой соли CCLXIII в пентациклическое соединение CCLXV восстановлением алюмогидридом лития протекает через стадию образования дигидро-

изохинолина CCLXIV, который при кислотной обработке легко претерпевает α -циклизацию [120; ср. 77, 206].



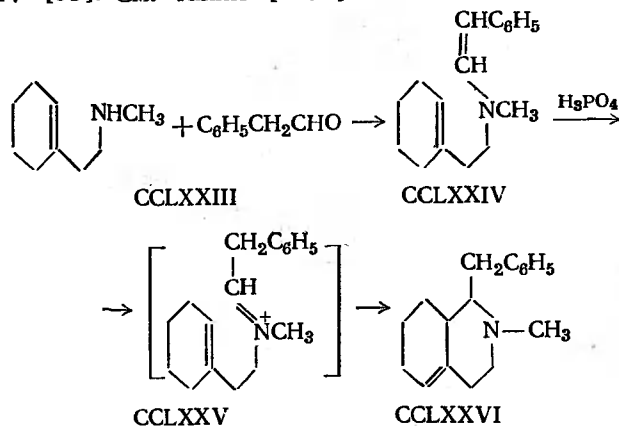
Описан другой изящный синтез соединения CCLXV исходя из 3-ацетилиндола [170].



Этот тип внутримолекулярной циклизации был также использован в синтезе норкоралидина (CCLXVIII) [6]. Изохинолиний-йодид был восстановлен алюмогидридом лития, и образовавшийся дигидроизохинолин CCLXVII подвергнут циклизации в норкоралидин (CCLXVIII) под действием кислоты.

Образование павина (CCLXXII) при восстановлении папаверина (CCLXIX) оловом и соляной кислотой можно объяснить циклизацией 1,2-дигидропапаверина (CCLXX) с образованием в качестве промежуточного продукта иминиевой соли CCLXXI [6].

Циклизация енамина CCLXXIV, полученного из фенилacetальдегида и CCLXXIII, в октагидрохинолин (CCLXXVI) происходит аналогично с образованием промежуточной иминиевой соли CCLXXV [98]. См. также [170a].

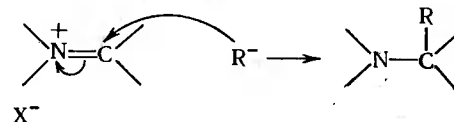


МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ С ЕНАМИНАМИ В ВИДЕ ИХ ИМИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

В разделе «Алкилирование α, β -ненасыщенными альдегидами» (стр. 47), посвященном алкилированию енаминов электрофильными соединениями, были приведены примеры реакций, в которых на начальной стадии следовала *внутримолекулярная* атака аниона на образовавшуюся иминиевую соль. В разделе «Реакции с промежуточной нуклеофильной атакой на иминиевую форму» (стр. 85) упоминались реакции, которые заключаются во *внутримолекулярной* нуклеофильной атаке на образовавшуюся иминиевую соль. В данном разделе рассматриваются такие реакции енаминов, в которых нуклеофильный реагент вступает в *межмолекулярную* реакцию с *предварительно* полученной иминиевой солью.

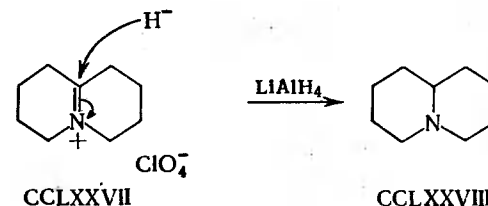
Взаимодействие с реактивами Гриньяра, цианистым калием и меркаптидами

В табл. 9 даны некоторые наглядные примеры подобных реакций, протекающих по схеме



Восстановление

Енамины устойчивы к действию алюмогидрида лития, но их иминиевые соли легко восстанавливаются. Например, перхлорат $\Delta^{5(10)}$ -дигидрохинолизидиния (CCLXXVII) восстанавливается под действием алюмогидрида лития в хинолизидин (CCLXXVIII) [158].



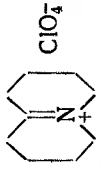
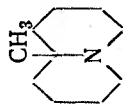
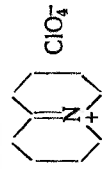
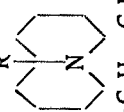
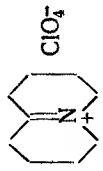
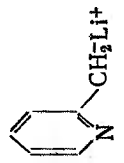
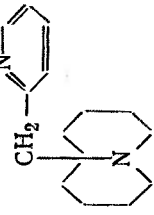
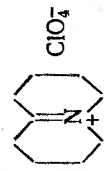
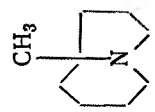
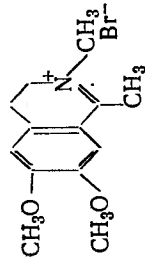
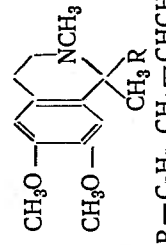
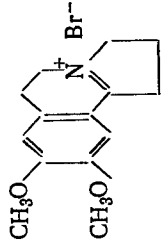
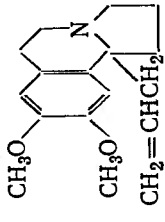
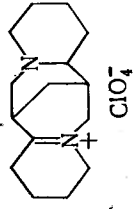
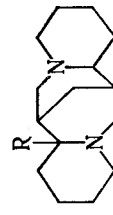
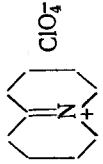
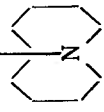
В качестве восстановителя можно также применять боргидрид натрия; некоторые недавно выполненные опыты с применением боргидрида натрия приведены в табл. 10.

Следует подчеркнуть, что восстановление алюмогидридом лития иминиевых солей, полученных из енаминов, аналогично восстановлению иминиевых солей, не являющихся производными енаминов, например солей CCLXXIX, CCLXXXI и CCLXXXIII, т. е. таких соединений, от которых нельзя перейти к енамину путем отщепления HX . Так, хинолиниевая соль CCLXXIX восстанавливается в амин CCLXXX, изохинолиниевая соль CCLXXXI — в амин CCLXXXII [223]; восстановление CCLXXXIII заканчивается на стадии образования *дигидросоединения* CCLXXXIV [120].

Восстановление алюмогидридом лития всегда проводят в сравнительно малополярной среде, например эфире или тетрагидрофуране, в отсутствие воды; при восстановлении боргидридом применяют полярные растворители, например метанол, и процесс часто ведут в присутствии воды. Так, при взаимодействии соли CCLXXXIII с боргидридом натрия образуется енамин CCLXXXIV,

Таблица 9

Взаимодействие с реактивами Гриньяра, цианистым калием и меркаптидами

Иминная соль	Нуклеофильный реагент	Продукт реакции	Литература
	CH_3MgI		158
	RMgX $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	 $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	157
			157
	CH_3MgI		157
	RMgBr $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2$	 $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2$	271
	$\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{MgBr}$		271
	RMgX $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	 $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	168
	KCN		157

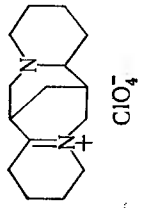
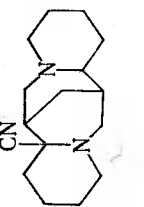
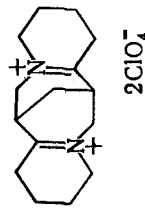
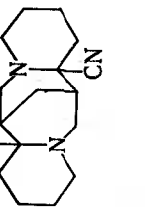
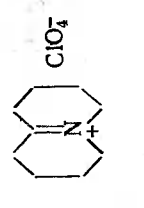
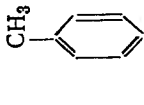
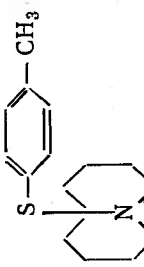
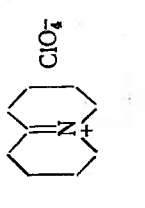
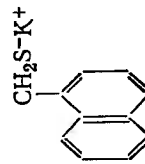
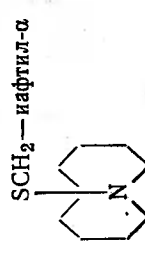
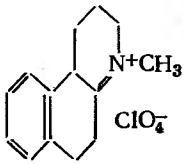
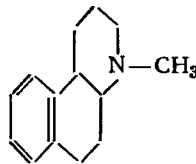
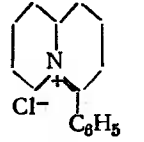
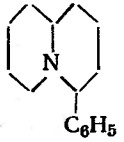
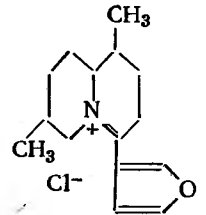
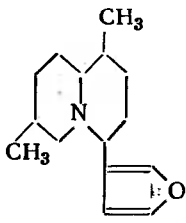
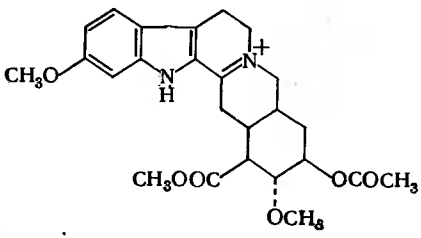
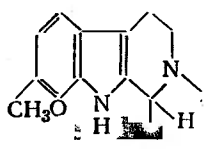
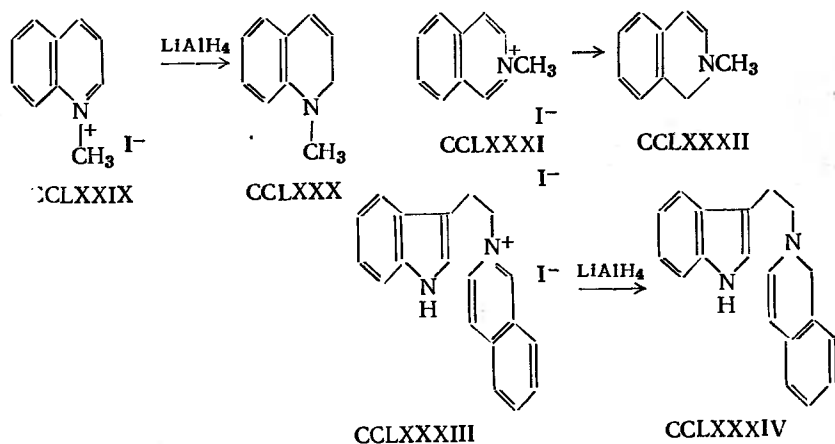
Иминная соль	Нуклеофильный реагент	Продукт реакции	Литература
 ClO_4^-	KCN	 168	168
 2ClO_4^-	KCN	 168	168
 ClO_4^-	 CH_3	 157	157
 ClO_4^-	 $\text{CH}_2\text{S-K}^+$	 SCH_2 —нафтил-α 157	157

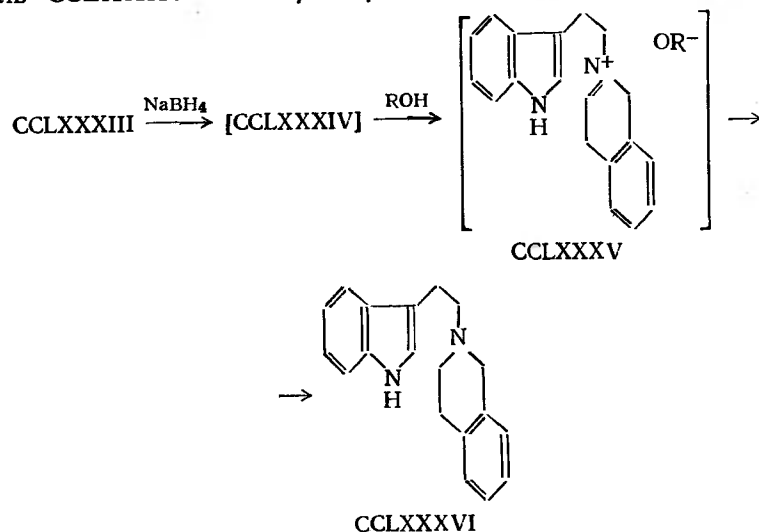
Таблица 10

Примеры восстановления иминных солей боргидридом натрия

Иминная соль	Продукт реакции	Литература
 ClO_4^-		192
 Cl^-		26
 Cl^-		26, ср. 145
 ClO_4^-		278

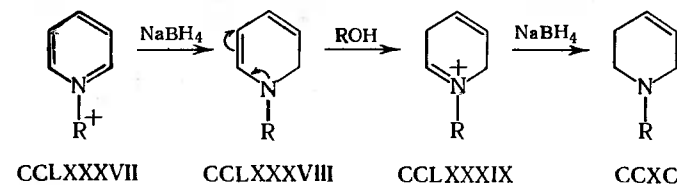


он восстанавливается далее через промежуточную иминиевую соль CCLXXXV в тетрагидросоединение CCLXXXVI [120].



Двухстадийное восстановление ароматических иминиевых солей боргидридом натрия до тетрагидропроизводных можно также показать на примере четвертичных пиридиниевых солей. Как отмечалось [201a, 201b], восстановление пиридиниевых солей типа CCLXXXVII под действием боргидрида натрия в слабосредной среде благоприятствует образованию тетрагидропиридинов типа CCXC.

получаются 1,2-дигидропиридины типа диенаминов CCLXXXVIII (ср. разделы «Общие соображения», стр. 5, и «Восстановление боргидридом натрия», стр. 99). Слабосредная среда благоприятствует образованию катиона CCLXXXIX, в других условиях он не образуется (см. также раздел «Восстановление боргидридом натрия», стр. 99).

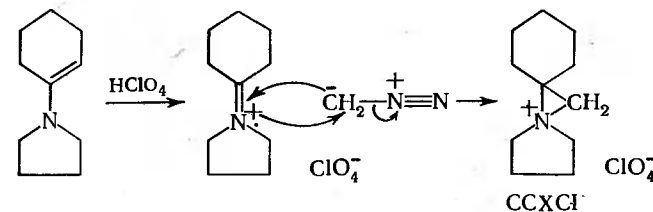


Многочисленные примеры восстановления иминиевых солей гидридами рассматриваются в ряде работ [97, 157, 168, 187].

Муравьиная кислота также принадлежит к числу эффективных агентов, применяемых для восстановления енаминов в третичные амины [10] через промежуточные иминиевые соли [167]. См. также восстановление четвертичных хинолиниевых [77a] и пиридиниевых [139a, 176a] солей, получение алюминийорганических соединений из енаминов [219a]; см. также [3a, 38a].

Реакции с диазометаном

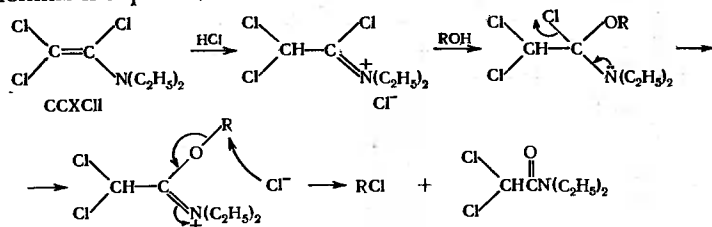
В результате взаимодействия перхлората 1-N-пирролидиноциклогексена-1 с диазометаном в среде метанол — эфир образуется с выходом 88% перхлорат азиридиния (CCXCI) [159, см. 151].



Реакции N,N-диэтил-1,2,2-трихлорвиниламина

При взаимодействии N,N-диэтил-1,2,2-трихлорвиниламина (CCXCI) со спиртами и карбоновыми кислотами образуются соответственно алкилгалогениды и хлорангидриды кислот [232]. Поэтому можно считать, что в реакции, катализируемой кислотами, происходит атака нуклеофильных анионов (RO^- или

RCOO⁻) на иминиевую соль. Предложен следующий механизм взаимодействия ССХСII со спиртами; он в равной мере применим и к реакции с кислотами.

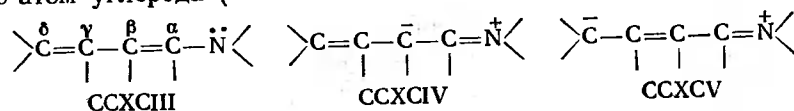


О взаимодействии дихлоркарбена с имидами в виде иминиевой соли см. [57a].

ДИЕНАМИНЫ

Общие соображения

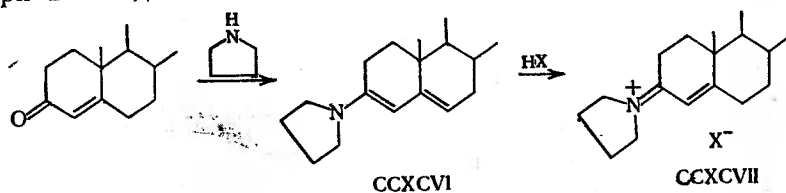
Термин «диенамин» означает α,β - и γ,δ -ненасыщенный третичный амин, как это видно на примерах соединений типа ССХСIII. По существу в реакции с катионами могут вступить атом азота (в соответствии со структурой ССХСIII), β -атом углерода (в соответствии с поляризованной структурой ССХСIV) или же δ -атом углерода (в соответствии со структурой ССХСV).



В примерах, рассматриваемых в разделе «Реакции диенаминов» (стр. 97), продукты реакций с электрофильными реагентами образуются в результате атаки на β -углерод.

В разделе «Енамины как защитные группы» (стр. 23) в связи с применением диенаминов в качестве защитных групп в реакциях с участием реактивов Гриньяра и алюмогидрида лития отмечалась устойчивость диенаминов по отношению к некоторым анионам.

Спектроскопическое исследование диенаминов, полученных при взаимодействии Δ^4 -3-кетостероидов и пирролидина [133],



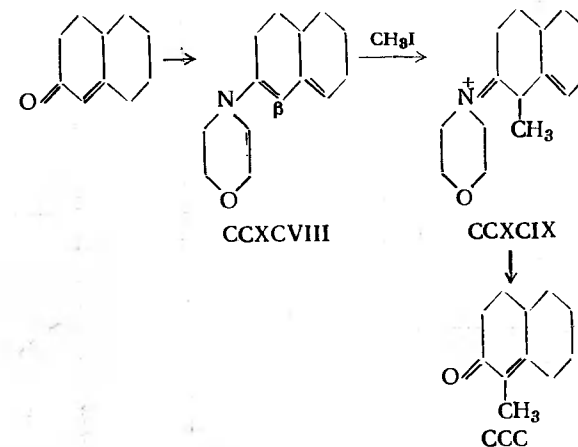
показало, что эти соединения в нейтральных растворах существуют в гетероаннулярной форме (ССХСVI). В кислой среде быстро наступает протонизация и происходит образование иминиевых солей (ССХСVII), устойчивых к действию кислот.

Ультрафиолетовые спектры ряда диенаминов приведены в табл. 11. Соли диенаминов см. [199a].

Реакции диенаминов

Алкилирование

Примером алкилирования β -атома углерода может служить реакция морфолинового диенамина ССХСVIII с иодистым метилом в кипящем диоксане [237]. Образующееся соединение ССХСIX гидролизуют в воде, содержащей ацетат натрия и уксусную кислоту; полученная смесь α,β - и β,γ -ненасыщенных кетон-ов изомеризуется под действием щелочей в сопряженную форму ССС.



Кипячение пирролидинового диенамина СССI с 1 экв этилакрилата в диоксане в течение 40 час приводит к получению с выходом 50% алкилированного соединения СССII [38].

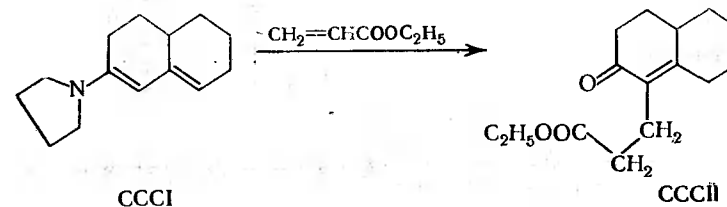
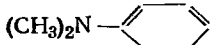
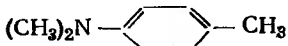
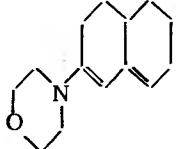
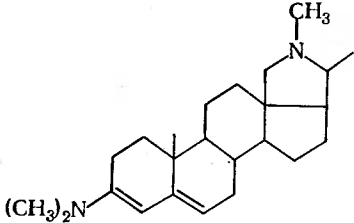


Таблица 11

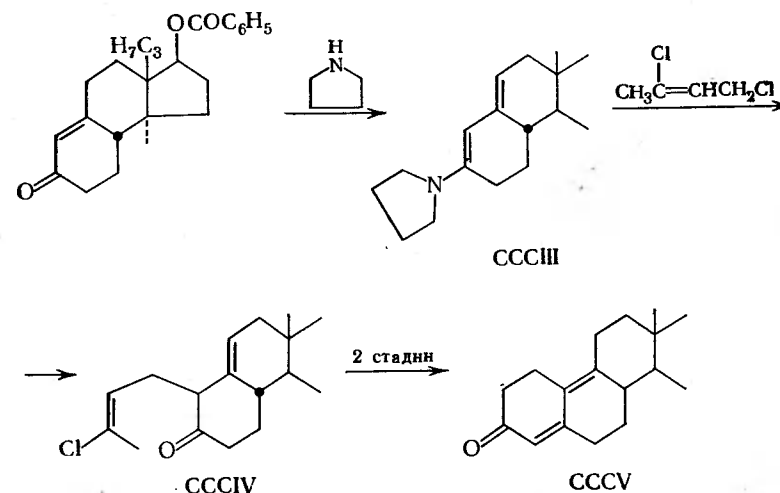
Ультрафиолетовые спектры диенаминов

Соединение	$\lambda_{\text{макс}}^*$ м.мк	$\epsilon_{\text{макс}}$	Лите- ратура
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$	281 *	24 000	31
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}=\text{CHCH}=\text{CHN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	292,5 ***	19 400	84
	304 *	7 400	186
	301 *	10 500	186
	270 **	13 000	237
	271 **	18 400	134
3-Диметиламинохолестадиен-3,5	272 **	19 000	134
Пирролидиновый енамин ****			
прогестерона	281 **	22 725	133
стигмастадиенона	280 **	24 075	133
адреностерона	282 **	23 325	133
Морфолиновый енамин ****			
адреностерона	269 **	21 300	133
тестостерона	267 **	20 850	133

* В гексане. ** В эфире. *** В 2,2,4-триметилпентане. **** Исходный стероид содержит Δ^4 -3-кетосистему.

Под действием иодистого метила в бензоле на пирролидиновые диенамины Δ^4 -3-кетостероидов образуются преимущественно продукты N-алкилирования [133] (ср. [242]); при применении более полярных растворителей получают 4-метил- Δ^4 -3-кетостероиды [36, 37, 259, 260].

Взаимодействием пирролидинового диенамина CCCIII с 1,3-дихлорбутеном-2 получен продукт β -алкилирования CCCIV, превращенный в результате гидролиза и циклизации в тетрациклический кетон CCCV [261].



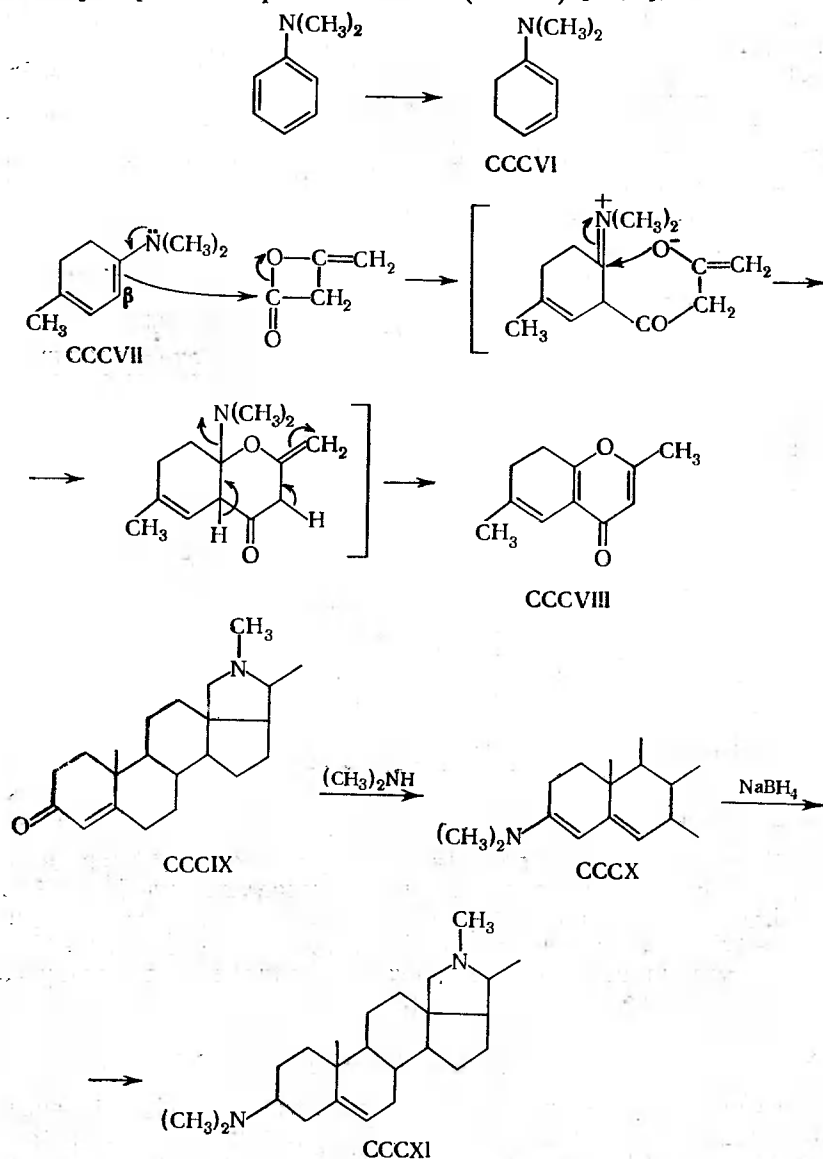
Ацилирование

Диенамин CCCVI получен восстановлением N,N-диметиланилина натрием в жидком аммиаке в присутствии этанола [20, 186]. Аналогично из N,N-диметил-*n*-толуидина получено соединение CCCVII. При реакции CCCVII с diketеном [186] в эфире образуется хромон (CCCVIII), что ясно указывает на атаку со стороны аниона в β -положении.

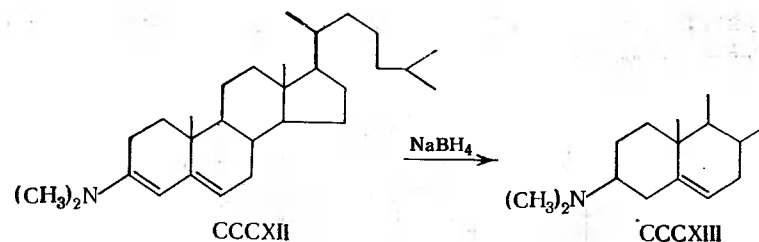
Восстановление боргидридом натрия

Диенамины, получаемые из Δ^4 -3-кетосоединений, восстанавливаются боргидридом натрия в соответствующие γ,δ -ненасыщенные амины [134]. Так, диенамин CCCX, полученный в запаянной трубке из CCCIX и диметиламина в присутствии сульфата магния и следов *n*-толуолсульфокислоты, легко восстанавливается

ся боргидридом натрия в конессин (CCCXI) [180a].



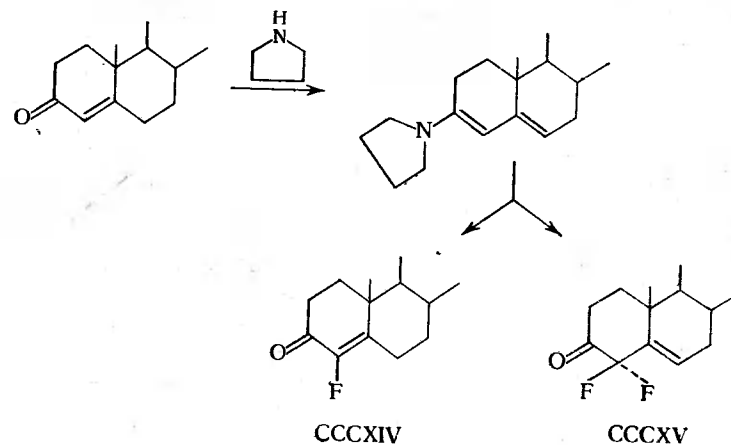
Аналогично 3-диметиламинохолестадиен-3,5 (CCCXII) можно восстановить в 3 β -диметиламино- Δ^5 -холестен (CCCXIII).



Такое восстановление происходит, по-видимому, на второй стадии процесса при превращении 1-замещенных пиридиновых солей под действием боргидрида в 1,2,5,6-тетрагидропиридины, что уже обсуждалось в разделе «Восстановление» (стр. 89); возможно также промежуточное гидроборирование [237].

Фторирование

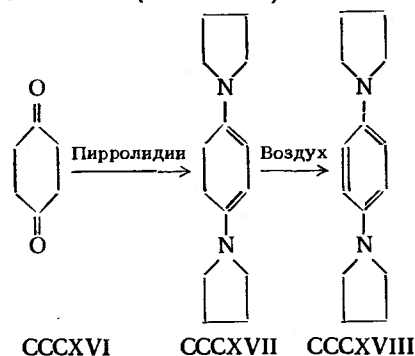
Пирролидилдиенамины, полученные из 3-кето- Δ^4 -стероидов, после реакции с перхлорилфторидом и дальнейшей обработки кислотами превращаются в зависимости от условий реакции либо в 4-фтор-3-кето- Δ^4 -стероиды (CCCXIV), либо в 4,4-дифтор-3-кето- Δ^5 -стероиды (CCCXV) [135, 190].



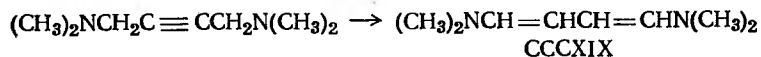
Различные реакции диенаминов

Диенамины образуются как промежуточные продукты при получении замещенных *n*-фенилендиаминов из 1,4-циклогександиона [166]. Например, в результате нагревания смеси 1,4-циклогександиона (CCCXVI) с пирролидином образуется нестойкий

диендиамин (CCCXVII), который окисляется кислородом воздуха в *n*-дипирролидилбензол (CCCXVIII).

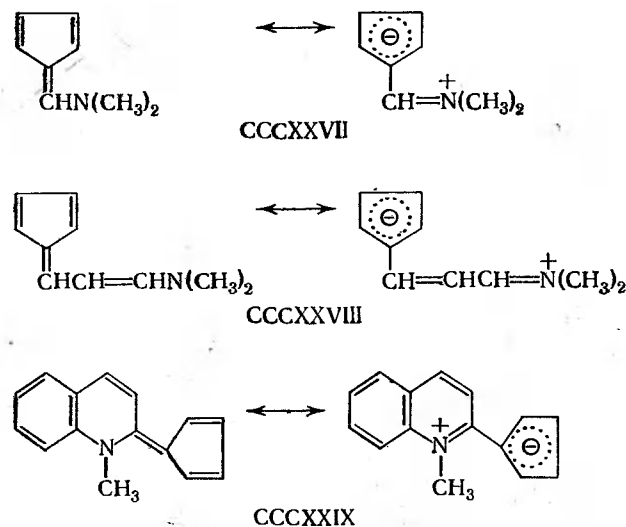
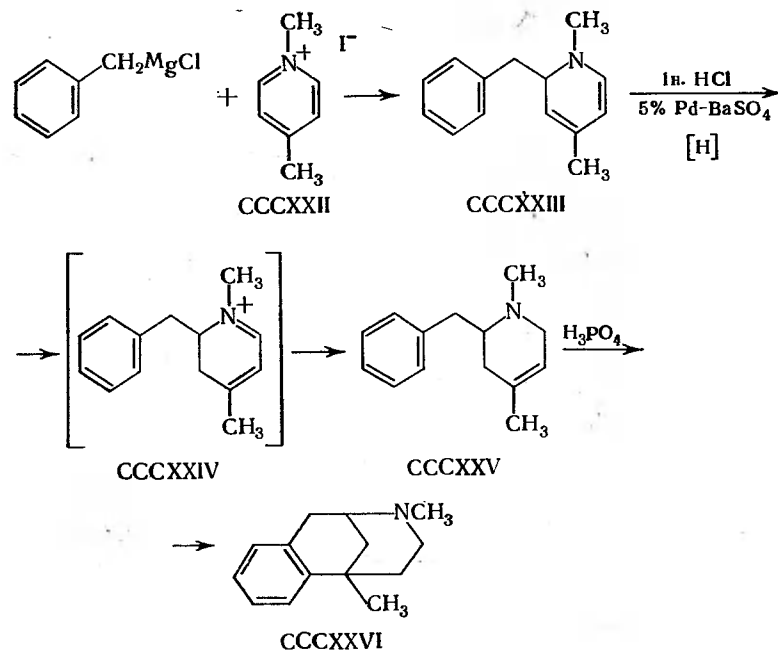
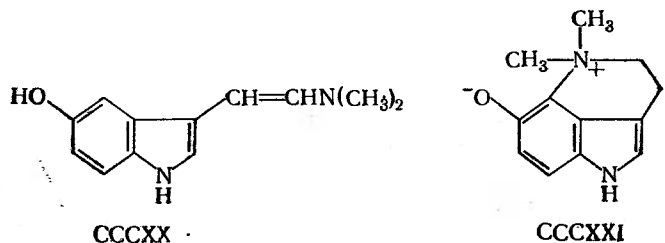


При действии тщательно измельченного металлического натрия на *N*-замещенные 1,4-диаминобутины-2 образуются *N*-замещенные 1,4-диаминобутadiены-1,3, например:



Химические свойства образующихся диендиаминов (таких, как CCCXIX) могут рассматриваться в плане химии енаминов. К таким реакциям относятся превращение *цис-транс*-изомеров в *транс-транс*-изомеры [84], превращение в *N*-замещенные пирролы под действием первичных аминов в присутствии кислотного катализатора [85], переаминирование действием вторичных аминов в присутствии кислотного катализатора [87] и реакция Дильса — Альдера [86].

Первоначально предложенное строение дегидробуфотенина (CCCXX) [270], предусматривающее диендиаминовую систему, вошло во многие учебники. Однако оно вызывает сомнения ввиду большого сходства ультрафиолетовых спектров дегидробуфотенина и серотонина [274]. Трициклическое строение дегидробуфотенина CCCXXI подтверждает спектр ядерного магнитного резонанса [180, 212]. Интересно отметить, что соединение



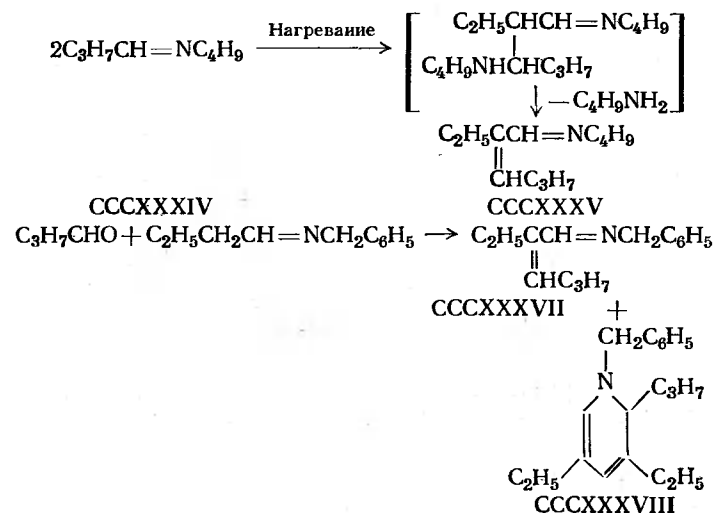
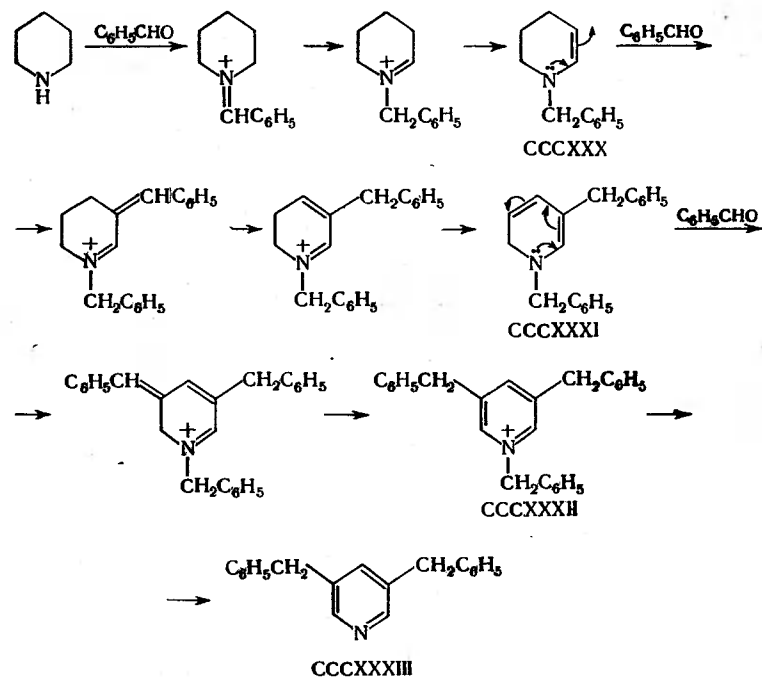
со структурой CCCXX до сих пор не получено, хотя соответствующее дезоксисоединение было недавно синтезировано [62a].

Диенамины применялись при синтезах в ряду бензоморфана по методу Грю [2, 99, 100, 183, 224]. Они были получены при взаимодействии различных бензилмагнийхлоридов с замещенными четвертичными пиридиновые солями; например, из иодметилата γ-пиколлина (СССХХII) и бензилмагнийхлорида получен диенамин (СССХХIII). При гидрировании в присутствии кислоты получается тетрагидропроизводное, строение которого соответствует скорее всего CCCXXV; вполне возможно образование промежуточного соединения CCCXXIV. Наконец, циклизация под действием фосфорной кислоты приводит к образованию CCCXXVI [71].

Описаны интересные аналогичные примеры синтеза соединений CCCXXVII, CCCXXVIII и CCCXXIX [4, 185] (стр. 103).

НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ С ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ПРОМЕЖУТОЧНЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ ЕНАМИНОВ

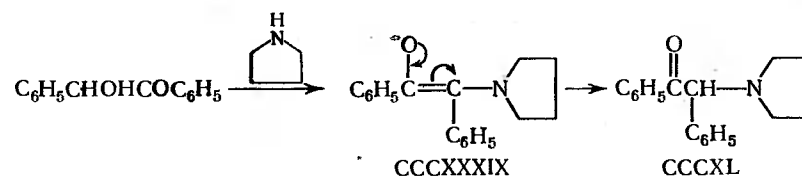
При взаимодействии бензальдегида с пиперидином в толуольном растворе в присутствии уксусной кислоты образуется 3,5-



дибензилпирдин (СССХХХIII) [44, 205]. Согласно предложенному механизму реакции, енамин CCCXXX вступает в реакцию с бензальдегидом; полученный диенамин CCCXXXI конденсируется с бензальдегидом и, наконец, в результате нуклеофильного замещения у N-бензильной связи в CCCXXXII под действием пиперидина или ацетат-аниона образуется CCCXXXIII.

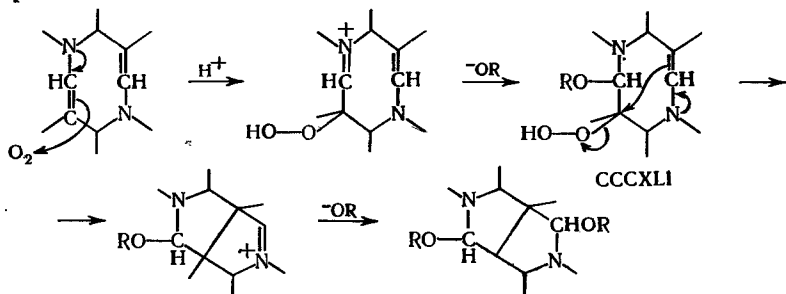
Енамины могут также образоваться как промежуточные соединения при превращении N-бутилиденбутиламина (СССХХХIV) в CCCXXXV [79] и при взаимодействии масляного альдегида с N-бутилиденбензиламином (СССХХХVI) с образованием CCCXXXVII и CCCXXXVIII [203] (ср. [105]).

При взаимодействии бензоина и пирролидина в присутствии фосфорного ангидрида получен пирролидилкетон CCCXLI, причем возможно образование промежуточного енамина CCCXXXIX [108].



Механизм образования некоторых алкалоидов кураре объясняют, исходя из предположения, что реакция заключается в транс-

нулярном алкилировании енамина, как это показано на примере CCCXLI [7].



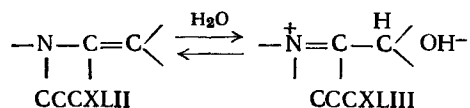
Енамины образуются как промежуточные продукты при восстановлении замещенных анилинов [20, 243]; двойная связь в сопряжении с атомом азота не восстанавливается даже литием и метиламином [9].

При нагревании *транс*- и *цис*-2-иод-*N,N*-диметилциклогексил-аминов [247] предполагается образование промежуточных иминиевых солей.

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЕНАМИНОВ (ср. [238a])

Основность [1]

Енамины представляют собой более сильные основания, чем соответствующие насыщенные соединения [1]. Это неоднократно подтверждалось на протяжении последних 20 лет, особенно в случае циклических енаминов (см., например, [153, 158, 168]). Установить наличие α,β -ненасыщенной двойной связи по отношению к атому азота можно, сравнив основности ненасыщенного амина и насыщенного соединения. Усиление основности у ненасыщенных аминов объясняется тем, что в водном растворе устанавливается равновесие между енамином (CCCXLII) и четвертичным аммониевым основанием (CCCXLIII), которое, как известно, является более сильным основанием, чем третичный амин.



В случае неострихнина (CCCXLIV) [207] и 2-дегидрохиноклидина (CCCXLV) [103] подобное равновесие не устанавливается, так как ограничения, накладываемые правилом Бредта, препятствуют существованию двойной связи у мостикового атома

Таблица 12

Максимумы инфракрасных спектров поглощения енаминов и их перхлоратов

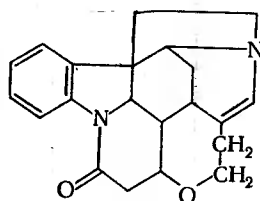
Соединение	$\nu_{\text{макс}}$ основания, см^{-1}	$\nu_{\text{макс}}$ перхлората, см^{-1}	Литература
	1640 *	1701 **	153 (176)
	1639 *	1685 **	155
	1650 *	1686 **	155
	1649 *	1684 **	155
	1640	1675 ***	101
	1652 *	1696 **	153
	1638	1671	144

Продолжение табл. 12

Соединение	$\nu_{\text{макс}}$ осно- вания, см^{-1}	$\nu_{\text{макс}}$ пер- хлората, см^{-1}	Лите- ратура
	1645 **	1690 **	168
	1634	1654	184

* Получено на тонкой пленке чистой жидкости. ** Получено в нуйоле.
*** Получено в хлороформе.

азота. В этих двух случаях индуктивный эффект α, β -ненасыщенной двойной связи ведет к ослаблению основности.



CCCXLIV

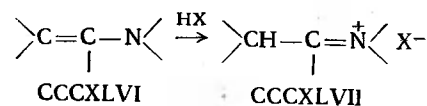


CCCXLV

Инфракрасные спектры [155]

Сопоставление валентных колебаний связи $\text{C}=\text{C}$ в енаминах и их солях указывает на характеристический сдвиг на 20—50 см^{-1} в сторону высших частот, что находится в области валентных колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ [155]. Этот вывод неоднократно проверялся в течение последних восьми лет. Указанный сдвиг

объясняется структурным превращением $\text{CCCXLVI} \rightarrow \text{CCCXLVII}$.



Из солей наиболее интересны перхлораты, так как в отличие от солей соляной и бромистоводородной кислот они обычно не гигроскопичны, а их анион не поглощает в области, превышающей 1200 см^{-1} .

Изучены в основном спектры циклических енаминов; некоторые из них приведены в табл. 12.

Ультрафиолетовые спектры [160]

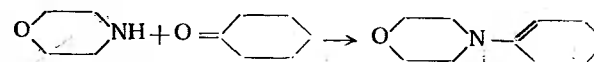
Сопоставление ультрафиолетовых спектров насыщенных и β, γ -ненасыщенных третичных аминов со спектрами енаминов показало, что введение в молекулу третичного амина с двойной связью в α, β -положение вызывает батохромное смещение и оказывает гиперхромный эффект на интенсивность поглощения [160].

Ультрафиолетовые спектры поглощения некоторых енаминов приведены в табл. 13.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение енаминов

1-N-Морфолиноциклогексен-1



Получение этого соединения подробно описано в «Синтезах органических препаратов» [128].

1-N-Пирролидиноциклогексен-1 [149]

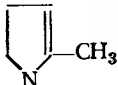
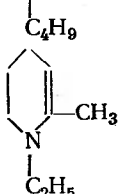
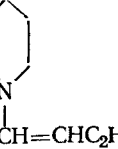
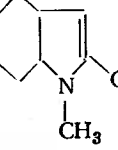
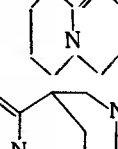
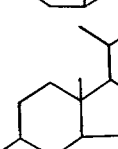
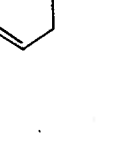


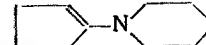
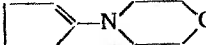
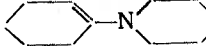
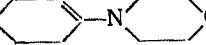
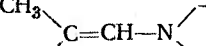
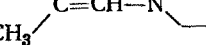
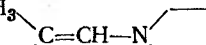
Раствор 9,8 г (0,1 моля) циклогексанона и 9 г (0,12 моля) пирролидина в 150 мл сухого бензола кипятят в течение 2 час. Вода, выделяющаяся при реакции, собирается в ловушке, расположенной между колбой и холодильником. Бензол и избыток пирролидина отгоняют в вакууме. Фракционной перегонкой выделяют енамин в виде бесцветной жидкости с т. кип. 110—112° (12 мм рт. ст.), выход 13,6 г (90%). Этот енамин можно хранить в течение нескольких недель при 0° в атмосфере азота.

Продолжение табл. 13

Таблица 13

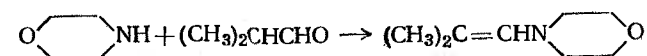
Максимумы ультрафиолетовых спектров поглощения еиаминов

Соединение	$\lambda_{\text{макс}}, \text{ мик}$	$\epsilon_{\text{макс}}$	Литература
	238 *	7200	160
	231 *	5100	160
	228 *	7500	160 (31)
	236 *	4270	101
	228 *	5600	160
	225 *	9600	160
	221	8800	184

Соединение	$\lambda_{\text{макс}}, \text{ мик}$	$\epsilon_{\text{макс}}$	Литература
	222,5 **	8020	197
	220 **	6870	197
	224,5 **	8300	197
	222,5 **	7900	197
	235 **	4690	11
	226 **	5180	11
	226 **	4690	11
	236 *	6695	112

* В диэтиловом эфире. ** В циклогексане.

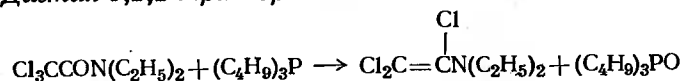
1-N-морфолиноизобутилен-1 [11]



В колбе с насадкой Дина — Старка и обратным холодильником медленно смешивают 43,6 мл (0,5 моля) морфолина и 46 мл (0,5 моля) изомасляного альдегида. Прибавляют изомасляный альдегид в количестве, равном общему объему насадки Дина — Старка. Реакционную смесь кипятят в течение 3 час, при этом отделяется 9 мл воды. Перегонкой в вакууме выделяют 66 г (вы-

ход 93,5%) бесцветного масла с т. кип. 56—57° (11 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4670; $\lambda_{\text{циклогексан}}$ 226 мкм (ϵ 4690).

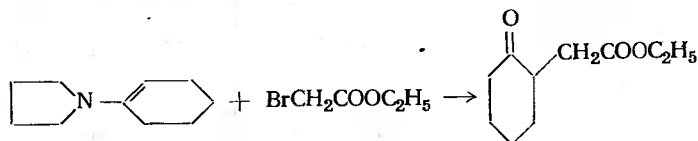
N,N-Диэтил-1,2,2-трихлорвиниламин



Получение этого соединения подробно описано в «Синтезах органических препаратов» [233].

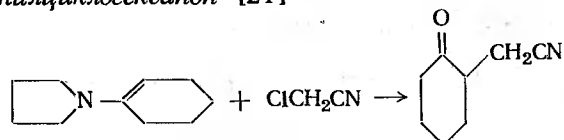
Алкилирование енаминов

Этиловый эфир 2-оксоциклогексилуксусной кислоты [8]



К раствору 116 г (0,768 моля) 1-N-пирролидиноциклогексена-1 в 200 мл абсолютного метанола при перемешивании и кипячении с обратным холодильником прибавляют по каплям в течение 45 мин 193 г (1,15 моля) этилового эфира бромуксусной кислоты. Смесь перемешивают при нагревании еще 2 час, затем вводят через холодильник 100 мл воды и нагревают смесь еще 2 час. Отгоняют метанол (150 мл), остаток охлаждают, разбавляют 100 мл воды и экстрагируют эфиром (3 × 100 мл). К этому времени рН водного слоя должен быть равен 2. Соединенные эфирные вытяжки высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют, перегоняют с елочным дефлегматором высотой 15 см. Сначала отгоняется этиловый эфир бромуксусной кислоты, затем при 95—101° и 1,5 мм рт. ст. — целевой продукт. Выход составляет 81,4 г (58%). При применении лишь одного эквивалента этилового эфира бромуксусной кислоты выход снижается до 40%.

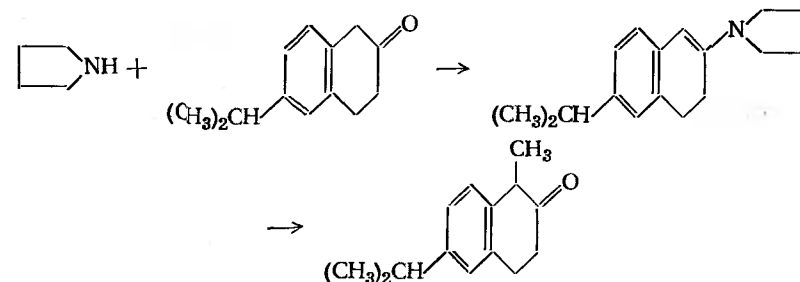
2-Цианметилциклогексанон [24]



Смесь 226,5 г (1,5 моля) 1-N-пирролидиноциклогексена-1 и 57,2 г (0,76 моля) свежеперегнанного хлорацетонитрила в 500 мл сухого диоксана кипятят с обратным холодильником в течение 3 час. После этого реакционную смесь охлаждают, выливают на лед и многократно экстрагируют эфиром. Эфирные вытяж-

ки соединяют, промывают разбавленной кислотой и водой, высушивают и упаривают. При перегонке концентрированного эфирного раствора выделяется 55,1 г (53%) светло-желтого масла с т. кип. 142—144° (12 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4790.

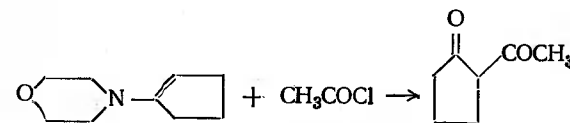
1-Метил-6-изопропилтетралон-2 [241]



К кипящему раствору 65 г (0,346 моля) 6-изопропилтетралона-2 в 500 мл бензола в колбе с обратным холодильником в атмосфере азота прибавляют по каплям раствор 48 г (0,67 моля) пирролидина в 60 мл сухого бензола. Смесь кипятят в течение 1 час; к этому времени в ловушке собирается вода в количестве, несколько превышающем расчетное. Отгоняют 550 мл растворителя, оставшуюся светло-красную жидкость охлаждают. Прибавляют раствор 190 г (1,33 моля) иодистого метила в 165 мл сухого диоксана, и смесь кипятят в течение 40 час. Приливают 165 мл воды, содержащей 1 моль хлористого водорода, и смесь кипятят еще 2 час. Отгоняют ~ 2/3 растворителя, прибавляют воду и эфир, и водный слой экстрагируют эфиром. Объединенные органические слои промывают водным раствором бисульфита натрия и высушивают. Полученный после удаления растворителя в вакууме остаток перегоняют и получают 58 г (выход 83%) 1-метил-6-изопропилтетралона-2, т. кип. 120—123°, 0,7 мм рт. ст., n_D^{20} 1,5320.

Ацилирование енаминов

2-Ацетилциклопентанон [74]



К охлажденному до 0° раствору 23 г (0,15 моля) 1-N-морфолиноциклопентена-1 (получение см. [124]) и 16,2 г (0,16 моля) триэтиламина, свежеперегнанного над натрием, в 190 мл хлороформа прибавляют в течение 90 мин раствор 12,1 г (0,155 моля)

чистого ацетилхлорида в 55 мл сухого хлороформа. Перемешивают 1 час и оставляют стоять на ночь при комнатной температуре. Вводят раствор 20 мл концентрированной соляной кислоты в 50 мл воды и кипятят в течение 5 час при энергичном перемешивании. Затем охлаждают, хлороформный слой отделяют и промывают водой (каждый раз по 100 мл) до pH водного слоя 5–6. Хлороформный раствор высушивают над сульфатом натрия, упаривают и отгоняют 2-ацетилциклопентанон, т. кип. 79–81° (12 мм рт. ст.), выход 12 г (63%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams R., Mahan J. E., J. Am. Chem. Soc., **64**, 2588 (1942).
2. Ager J. H., May E. L., J. Org. Chem., **25**, 984 (1960).
3. Albert A., Heterocyclic Chemistry, The Athlone Press, London, 1959.
- 3a. Arata Y., Nakanishi T., Asaoka Y., Pharm. Bull. Japan, **10**, 675 (1962).
4. Arnold Z., Žemlička J., Coll. Czech. Chem. Comm., **25**, 1302 (1960).
5. Augustine R. L., J. Org. Chem., **23**, 1853 (1958).
6. Battersby A. R., Le Count D. J., Garratt S., Thrift R. I., Tetrahedron, **14**, 46 (1961).
7. Battersby A. R., Yeowell D. A., Jackman L. M., Proc. Chem. Soc., **1961**, 413.
8. Baumgarten H. E., Creger P. L., Villars C. E., J. Am. Chem. Soc., **80**, 6609 (1958).
9. Benkeser R. A., Lambert R. F., Ryan P. W., Stoffey D. G., J. Am. Chem. Soc., **80**, 6573 (1958).
10. De Benneville P. L., Macartney J. H., J. Am. Chem. Soc., **72**, 3073 (1950).
11. Benzing E., Angew. Chem., **71**, 521 (1959).
12. Berchtold G., J. Org. Chem., **26**, 3043 (1961).
13. Berchtold G. A., Harvey G. R., Wilson G. E., J. Org. Chem., **26**, 4776 (1961).
14. Bergmann E. D., Hoffmann E., J. Org. Chem., **26**, 3555 (1961).
15. Bergmann E. D., Ikan R., J. Am. Chem. Soc., **78**, 1482 (1956).
16. Bergmann E. D., Ikan R., J. Am. Chem. Soc., **80**, 3135 (1958).
17. Berlage F., Karrer P., Helv. Chim. Acta, **40**, 736 (1957).
18. Bersch H. W., Arch. Pharm., **283**, 192 (1950).
19. Biemann K., Büchi G., Walker B. H., J. Am. Chem. Soc., **79**, 5558 (1957).
20. Birch A. J., J. Chem. Soc., **1946**, 593.
21. Birkofer L., Barnikel C. D., Chem. Ber., **91**, 1996 (1958).
22. Birkofer L., Daum G., Angew. Chem., **72**, 707 (1960).
- 22a. Birkofer L., Daum G., Chem. Ber., **95**, 183 (1962).
- 22b. Birkofer L., Kim S. M., Engels H. D., Chem. Ber., **95**, 1495 (1962).
23. Blomquist A. T., Moriconi E. J., J. Org. Chem., **26**, 3761 (1961).
24. Boekelheide V., Müller M., Jack J., Grossnickle T. T., Chang M., J. Am. Chem. Soc., **81**, 3955 (1959).
25. Bohlmann F., Winterfeldt E., Boroschewski G., Chem. Ber., **94**, 3174 (1961).
26. Bohlmann F., Winterfeldt E., Studt P., Laurent H., Boroschewski G., Kleine K. M., Chem. Ber., **94**, 3151 (1961).
27. Böhme H., Ellenberg H., Herboth O. E., Lehnert N., Chem. Ber., **92**, 1608 (1959).
28. Booth H., King F. E., J. Chem. Soc., **1958**, 2688.
29. Borowitz I. J., неопубликованные данные.
- 29a. Bottini A. T., Olsen R. E., J. Am. Chem. Soc., **84**, 195 (1962).
- 29b. Bottini A. T., Dev V., J. Org. Chem., **27**, 968 (1962).
30. Bottini A. T., Roberts J. D., J. Am. Chem. Soc., **79**, 1462 (1957).
31. Bowden K., Braude E. A., Jones E. R. H., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1946**, 45.
32. Brannock K. C., Symposium on Enamines, Abstracts 140th ACS Meeting, Chicago, Illinois, September, 1961, p. 45Q.
33. Brannock K. C., Burpitt R. D., J. Org. Chem., **26**, 3576 (1961).
34. Brannock K. C., Bell A., Burpitt R. D., Kelly C. A., J. Org. Chem., **26**, 625 (1961).
35. Англ. пат. 832078.
36. Англ. пат. 885756.
37. Англ. пат. 887080.
38. Brizzolara A. A., Thesis, Columbia University, 1960, и неопубликованные данные.
- 38a. Büchi G., Manning R. E., Hochstein F. A., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3393 (1962).
39. Buckley D., Dunstan S., Henbest H. B., J. Chem. Soc., **1957**, 4880.
40. Buckley D., Dunstan S., Henbest H. B., J. Chem. Soc., **1957**, 4901.
41. Buckley D., Henbest H. B., Slade P., J. Chem. Soc., **1957**, 4891.
42. Burckhalter J. H., Short J. H., J. Org. Chem., **23**, 1278 (1958).
43. Burger A., Zirngibl L., Davis C. S., Kaiser C., Zirkle C. L., Abstracts 139th ACS Meeting, St. Louis, Missouri, March, 1961, p. 1N.
44. Burrows E. P., Hutton R. F., Burrows W. D., J. Org. Chem., **27**, 316 (1962).
- 44a. Campbell R. D., Gilow H. M., J. Am. Chem. Soc., **84**, 1440 (1962).
45. Cervinka O., Coll. Czech. Chem. Comm., **24**, 1880 (1959).
46. Cervinka O., Coll. Czech. Chem. Comm., **25**, 1174 (1960).
47. Cervinka O., Coll. Czech. Chem. Comm., **25**, 1183 (1960).
48. Cervinka O., Coll. Czech. Chem. Comm., **25**, 2675 (1960).
49. Chipman W. B., Ph. D. Thesis, University of Illinois, 1960.
50. Clarke R. L., Martini C. M., J. Am. Chem. Soc., **81**, 5716 (1959).
51. Clemens D. H., Emmons W. D., J. Org. Chem., **26**, 767 (1961).
52. Coenen M., Angew. Chem., **61**, 11 (1949).

53. Coenen M., Ann., 633, 78 (1960).
54. Coenen M., Ann., 633, 92 (1960).
55. Coenen M., Ann., 633, 102 (1960).
56. Cohen L. A., Witkop B., J. Am. Chem. Soc., 77, 6595 (1955).
57. Cook A. G., Ph. D. Thesis, University of Illinois, 1959.
- 57a. Cook A. G., Fields E. K., J. Org. Chem., 27, 3686 (1962).
58. Cope A. C., Cotter R. J., Roller G. G., J. Am. Chem. Soc., 77, 3590 (1955).
59. Crabb T. A., Schofield K., J. Chem. Soc., 1958, 4276.
60. Crabb T. A., Schofield K., J. Chem. Soc., 1960, 643.
61. Крам Д., Хэммонд Дж., Органическая химия, Изд-во «Мир», М., 1964, стр. 333.
62. Crary J. W., Quayle O. R., Lester C. T., J. Am. Chem. Soc., 78, 5584 (1956).
- 62a. Daly V. W., Witkop B., J. Org. Chem., 27, 4104 (1962).
63. Darling S. D., неопубликованные данные.
64. Delvigs P., неопубликованные данные.
- 64a. Demole E., Stoll M., Helv. Chim. Acta, 45, 692 (1962).
- 64b. Demole E., Winter M., Helv. Chim. Acta, 45, 1256 (1962).
65. Dendy D. A. V., Taylor D. A. H., W. African J. Biol. Chem., 2, 81 (1959); Chem. Abs., 54, 1455 (1960).
- 65a. Djerassi C., Crossley N., Kielezewski M. A., J. Org. Chem., 27, 1112 (1962).
66. Djerassi C., Pettit G. R., J. Org. Chem., 22, 393 (1957).
- 66a. Djerassi C., Tursch B., J. Org. Chem., 27, 1041 (1962).
67. Dolfini J., неопубликованные данные.
68. Dowd S., неопубликованные данные.
69. Dulou R., Elkik E., Veillard A., Bull. Soc. chim. France, 1960, 967.
70. Eckstein Z., Sacha A., Sobotka W., Roczniki Chem., 34, 1329 (1960).
71. Eddy N. B., Murphy J. G., May E. L., J. Org. Chem., 22, 1370 (1957).
72. Edwards P. N., Smith G. F., J. Chem. Soc., 1961, 1458.
73. Eglinton G., Whiting M. C., J. Chem. Soc., 1953, 3052.
74. Eistert B., Wessendorf R., Chem. Ber., 94, 2590 (1961).
75. Эльдерфильд, Гетероциклические соединения, т. I, ИЛ, М., 1953.
76. Эльдерфильд, Гетероциклические соединения, т. III, ИЛ, М., 1954.
77. Elderfield R. C., Fischer B. A., J. Org. Chem., 23, 332 (1958).
- 77a. Elderfield R. C., Wark B. H., J. Org. Chem., 27, 543 (1962).
78. Elkik E., Bull. Soc. chim. France, 1960, 972.
- 78a. Elliott I. W., Yates P., J. Org. Chem., 26, 1287 (1961).
79. Emerson W. S., Hess S. M., Uhle F. C., J. Am. Chem. Soc., 63, 872 (1941).
80. Ettlinger H. G., Kennedy F., Chem. a. Ind. (London), 166 (1956).
81. Evans G. G., J. Am. Chem. Soc., 73, 5230 (1951).
82. Farkas E., Lavagnino E. R., Rapala R. T., J. Org. Chem., 22, 1261 (1957).
83. Favre H., Marinier B., Canad. J. Chem., 36, 429 (1958).
84. Fegley M. F., Bortnick N. M., McKeever C. H., J. Am. Chem. Soc., 79, 4140 (1957).

85. Fegley M. F., Bortnick N. M., McKeever C. H., J. Am. Chem. Soc., 79, 4144 (1957).
86. Fegley M. F., Bortnick N. M., McKeever C. H., J. Am. Chem. Soc., 79, 4736 (1957).
87. Fegley M. F., Bortnick N. M., McKeever C. H., Barnum F. B., J. Am. Chem. Soc., 79, 4734 (1957).
- 87a. Fetizon M., Golfier M., Zaffont N., Compt. rend., 254, 3376 (1962).
88. Ficken G. E., Kendall J. D., J. Chem. Soc., 1959, 3202.
89. Ficken G. E., Kendall J. D., J. Chem. Soc., 1961, 584.
90. Fieser L. F., Fieser M., Advanced Organic Chemistry, Reinhold, N.Y., 1961, p. 497.
91. Fonken G. S., Hogg J. A., McIntosh A. V., J. Org. Chem., 24, 1600 (1959).
92. Fusco R., Bianchetti G., Pocar D., Gazz. chim. ital., 91, 849 (1961).
93. Fusco R., Bianchetti G., Pocar D., Gazz. chim. ital., 91, 1233 (1961).
94. Fusco R., Bianchetti G., Rossi S., Gazz. chim. ital., 91, 825 (1961).
95. Fusco R., Rossi S., Bianchetti G., Gazz. chim. ital., 91, 841 (1961).
96. Gabbard R. B., Jensen E. V., J. Org. Chem., 23, 1406 (1958).
97. Gaylord N. G., Reduction with Complex Metal Hydrides, Interscience, N.Y., 1956, p. 781.
98. Grewe R., Hamann R., Jacobsen G., Nolte E., Riecke K., Ann. Chem., 581, 85 (1953).
99. Grewe R., Mondon A., Chem. Ber., 81, 279 (1948).
100. Grewe R., Mondon A., Nolte E., Ann. Chem., 564, 161 (1949).
101. Griot R., Wagner-Jauregg T., Helv. Chim. Acta, 42, 121 (1959).
102. Griot R., Wagner-Jauregg T., Helv. Chim. Acta, 42, 605 (1959).
103. Grob C. A., Kaiser A., Renk E., Chem. a. Ind. (London), 598 (1957).
- 103a. Hafner K., Bangert K. F., Ann. Chem., 650, 98 (1961).
104. Hamilton E. E. P., Robinson R., J. Chem. Soc., 109, 1029 (1916).
105. Hasek R. H., Elam E. U., Martin J. C., J. Org. Chem., 26, 1822 (1961).
106. Hasek R. H., Martin J. C., J. Org. Chem., 26, 4775 (1961).
107. Hauser C. R., Taylor H. M., Ledford T. G., J. Am. Chem. Soc., 82, 1786 (1960).
108. Heinzelman R. V., Aspergren B. D., J. Am. Chem. Soc., 75, 3409 (1953).
109. Henbest H. B., Thomas A., J. Chem. Soc., 1957, 3032.
110. Hendrickson J. B., Rees R., J. Am. Chem. Soc., 83, 1250 (1961).
111. Henecka H., Chemie der Beta-Dicarbonyl Verbindungen, Springer-Verlag, Berlin, 1950, p. 189.
112. Herr M. E., Heyl F. W., J. Am. Chem. Soc., 74, 3627 (1952).
113. Herr M. E., Heyl F. W., J. Am. Chem. Soc., 75, 5927 (1953).
114. Herr M. E., Hogg J. A., Levin R. H., J. Am. Chem. Soc., 78, 500 (1956).

- 114a. Hesse G., Majmudar S., Chem. Ber., 93, 1129 (1960).
- 114b. Hesse G., Reichold E., Majmudar S., Chem. Ber., 90, 2106 (1957).
115. Heyl F. W., Herr M. E., J. Am. Chem. Soc., 75, 1918 (1953).
116. Heyl F. W., Herr M. E., J. Am. Chem. Soc., 77, 488 (1955).
117. Hoch J., Compt. rend., 200, 938 (1935).
118. Hogg J. A., Beal P. F., Nathan A. H., Lincoln F. H., Schneider W. P., Magerlein B. J., Hanze A. R., Jackson R. W., J. Am. Chem. Soc., 77, 4436 (1955).
119. Horn C. F., Makromol. Chem., 32, 45 (1959); Chem. Abs., 54, 956 (1960).
- 119a. House H. O., Carlson R. G., Müller H., Noltes A. W., Slater C. D., J. Am. Chem. Soc., 84, 2614 (1962).
120. Huffman J. W., J. Am. Chem. Soc., 80, 5193 (1958).
121. Hünig S., Angew. Chem., 71, 312 (1959).
122. Hünig S., Benzing E., Hübner K., Chem. Ber., 94, 486 (1961).
123. Hünig S., Benzing E., Lücke E., Chem. Ber., 90, 2833 (1957).
- 123a. Hünig S., Eckardt W., Chem. Ber., 95, 2493 (1962).
- 123b. Hünig S., Hübner K., Chem. Ber., 95, 937 (1962).
- 123в. Hünig S., Hübner K., Benzing E., Chem. Ber., 95, 926 (1962).
124. Hünig S., Lendle W., Chem. Ber., 93, 909 (1960).
125. Hünig S., Lendle W., Chem. Ber., 93, 913 (1960).
126. Hünig S., Lücke E., Chem. Ber., 92, 652 (1959).
127. Hünig S., Lücke E., Benzing E., Chem. Ber., 91, 129 (1958).
128. Hünig S., Lücke E., Brenninger W., Org. Syntheses, 41, 65 (1961).
129. Ireland R. E., Chem. a. Ind. (London), 979 (1958).
130. Ireland R. E., Marshall J. A., J. Am. Chem. Soc., 81, 2907 (1959).
131. Jenny E. F., Druey J., J. Am. Chem. Soc., 82, 3111 (1960).
132. Jensen E. V., Symposium on Enamines, Abstracts 140th ACS Meeting, Chicago, Illinois, September, 1961, p. 450.
133. 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).
134. Johnson W. S., Bauer V. J., Franck R. W., Tetrahedron Letters, № 2, 72 (1961).
135. Joly R., Warnant J., Bull. Soc. chim. France, 1961, 569.
136. Joska J., Fajkos J., Sorm F., Coll. Czech. Chem. Comm., 26, 1646 (1961).
137. Julia M., Julia S., Jeanmart C., Compt. rend., 251, 249 (1960).
- 137a. Kaiser C., Burger A., Zirngibl L., Davis C. S., Zirkle C. L., J. Org. Chem., 27, 768 (1962).
138. Katritzky A. R., Lagowski J. M., Heterocyclic Chemistry, Wiley, New York, 1960.
139. Kharash M. S., Reinmuth O., Grignard Reactions of Non-Metallic Substances, Prentice-Hall, New York, 1954, p. 1208.
- 139a. Kinoshita N., Hamana N., Kawasaki T., Pharm. Bull. Japan, 10, 753 (1962).
140. Kitahara Y., Caserio M. C., Scardiglia F., Roberts J. D., J. Am. Chem. Soc., 82, 3106 (1960).

141. Kloetzel M. C., Chubb F. L., Pinkus J. L., J. Am. Chem. Soc., 80, 5773 (1958).
142. Kloetzel M. C., Pinkus J. L., Washburn R. M., J. Am. Chem. Soc., 79, 4222 (1957).
143. Kloubek J., Chem. listy, 53, 821 (1959).
144. Koelsch C. F., Ostercamp D. L., J. Org. Chem., 26, 1104 (1961).
145. Kotake M., Kawasaki I., Okamoto T., Kusumoto S., Kaneko T., Ann., 636, 158 (1960).
146. Kuehne M. E., J. Am. Chem. Soc., 81, 5400 (1959).
147. Kuehne M. E., J. Am. Chem. Soc., 83, 1492 (1961).
148. Kuehne M. E., J. Am. Chem. Soc., 84, 837 (1962).
- 148a. Kuhn R., Grundman C., Chem. Ber., 71, 2274 (1938).
149. Landesman H. K., Ph. D. Thesis, Columbia University, 1956.
150. Lauer W. M., Lones G. W., J. Am. Chem. Soc., 59, 232 (1937).
- 150a. Leete E., J. Am. Chem. Soc., 84, 55 (1962).
151. Leonard N. J., Abstracts of the XVIIth National Organic Chemistry Symposium of the ACS, Bloomington, Indiana, June, 1961, p. 1.
- 151a. Leonard N. J., неопубликованные данные.
152. Leonard N. J., Conrow K., Sauers R. R., J. Am. Chem. Soc., 80, 5185 (1958).
153. Leonard N. J., Cook A. G., J. Am. Chem. Soc., 81, 5627 (1959).
154. Leonard N. J., Fulmer R. W., Hay A. S., J. Am. Chem. Soc., 78, 3457 (1956).
155. Leonard N. J., Gash V. W., J. Am. Chem. Soc., 76, 2781 (1954).
156. Leonard N. J., Hauck F. P., J. Am. Chem. Soc., 79, 5279 (1957).
157. Leonard N. J., Hay A. S., J. Am. Chem. Soc., 78, 1984 (1956).
158. Leonard N. J., Hay A. S., Fulmer R. W., Gash V. W., J. Am. Chem. Soc., 77, 439 (1955).
159. Leonard N. J., Jann K., J. Am. Chem. Soc., 82, 6418 (1960).
160. Leonard N. J., Locke D. M., J. Am. Chem. Soc., 77, 437 (1955).
161. Leonard N. J., Middleton W. J., Thomas P. D., Choudry D., J. Org. Chem., 21, 344 (1956).
162. Leonard N. J., Miller L. A., Thomas P. D., J. Am. Chem. Soc., 78, 3463 (1956).
163. Leonard N. J., Morrow D. F., J. Am. Chem. Soc., 80, 371 (1958).
164. Leonard N. J., Musker W. K., J. Am. Chem. Soc., 81, 5631 (1959).
165. Leonard N. J., Musker W. K., J. Am. Chem. Soc., 82, 5148 (1960).
166. Leonard N. J., Sauers R. R., J. Org. Chem., 21, 1187 (1956).
167. Leonard N. J., Sauers R. R., J. Am. Chem. Soc., 79, 6210 (1957).
- 167a. Leonard N. J., Steinhardt C. K., Lee C., J. Org. Chem., 27, 4027 (1962).
168. Leonard N. J., Thomas P. D., Gash V. W., J. Am. Chem. Soc., 77, 1552 (1955).
169. Lichtenthaler F. W., Chem. Rev., 61, 616 (1961).
170. Liljegren D. R., Potts K. T., Proc. Chem. Soc., 1960, 340.
- 170a. Liljegren D. R., Potts K. T., J. Org. Chem., 27, 377 (1962).
171. Lipp A., Ann., 289, 222 (1896).

172. Lochte H. L., Pittman A. G., J. Am. Chem. Soc., 82, 469 (1960).
173. Lochte H. L., Pittman A. G., J. Org. Chem., 25, 1462 (1960).
174. Locke D. M., Pelletier S. W., J. Am. Chem. Soc., 81, 2246 (1959).
175. Lukes R., Dedek V., Coll. Czech. Chem. Comm., 23, 2046 (1958).
176. Lukes R., Dedek V., Novotný L., Coll. Czech. Chem. Comm., 24, 1117 (1959).
- 176a. Lyle R. E., Nelson D. A., Anderson P. S., Tetrahedron Letters, № 13, 553 (1962).
177. Malhotra S. K., Ph. D. Thesis, Columbia University, 1961.
178. Manjarrez A., неопубликованные данные.
179. Mannich C., Davidsen H., Chem. Ber., 69, 2106 (1936).
180. Märki F., Robertson A. V., Witkop B., J. Am. Chem. Soc., 83, 3341 (1961).
- 180a. Marshall J. A., Johnson W. S., J. Am. Chem. Soc., 84, 1485 (1962).
181. Martin C. F., Narayan V. L., J. Org. Chem., 26, 2127 (1961).
182. Matsumoto T., Suzuki A., Bull. Chem. Soc. Japan, 34, 274 (1961).
183. May E. L., Fry E. M., J. Org. Chem., 22, 1366 (1957).
184. McKenna J., Tulley A., J. Chem. Soc., 1960, 945.
185. Meerwein H., Florian N., Schön N., Stopp G., Ann., 641, 1 (1961).
186. Millward B. B., J. Chem. Soc., 1960, 26.
187. Mirza R., J. Chem. Soc., 1957, 4400.
188. Mondon A., Chem. Ber., 92, 1461 (1959).
189. Murphy J. G., Ager J. H., May E. L., J. Org. Chem., 25, 1386 (1960).
- 189a. Murthy K. S., Srinivasan R., Venkataraman K., J. Sci. Ind. Res. (India), 21B, 290 (1962); Chem. Abs., 57, 9782 (1962).
- 189b. Naef K. M., Schaltegger H., Helv. Chim. Acta, 45, 1018, (1962).
190. Nakanishi S., Morgan R. L., Jensen E. V., Chem. a. Ind. (London), 1136 (1960).
- 190a. Nathanson G., Testa E., Di Mola N., Experientia, 18, 57 (1962).
191. Nelson N. A., Hsi R. S. P., Schuck J. M., Kahn L. D., J. Am. Chem. Soc., 82, 2573 (1960).
192. Nelson N. A., Ladbury J. E., Hsi R. S. P., J. Am. Chem. Soc., 80, 6633 (1958).
193. Nomura Y., Takeuchi Y., Bull. Chem. Soc. Japan, 33, 1743 (1960); Chem. Abs., 55, 10347 (1961).
- 193a. Nomura Y., Takeuchi Y., Bull. Chem. Soc. Japan, 33, 1743 (1960); Chem. Abs., 55, 10347 (1961).
- 193b. Opitz G., Ann. Chem., 650, 122 (1961).
194. Opitz G., Adolph H., Angew. Chem., 74, 77 (1962).
- 194a. Opitz G., Adolph H., Kleemann M., Zimmermann F., Angew. Chem., 73, 654 (1961).
195. Opitz G., Adolph H., Kleemann M., Zimmermann F., Angew. Chem., 73, 654 (1961).
196. Opitz G., Hellmann H., Mildemberger H., Suhr H., Ann., 649, 36 (1961).
197. Opitz G., Hellmann H., Schubert H. W., Ann., 623, 112 (1959).

198. Opitz G., Kleemann M., Zimmermann F., Angew. Chem., 74, 32 (1962).
199. Opitz G., Löschmann I., Angew. Chem., 72, 523 (1960).
- 199a. Opitz G., Merz W., Ann. Chem., 652, 139 (1962).
- 199b. Opitz G., Merz W., Ann. Chem., 652, 158 (1962).
- 199c. Opitz G., Merz W., Ann. Chem., 652, 163 (1962).
200. Opitz G., Mildemberger H., Ann., 649, 26 (1961).
- 200a. Opitz G., Mildemberger H., Ann. Chem., 650, 115 (1961).
201. Opitz G., Mildemberger H., Suhr H., Ann., 649, 47 (1961).
- 201a. Panousse J. J., Compt. rend., 233, 260 (1951).
- 201b. Panousse J. J., Compt. rend., 233, 1200 (1951).
202. Parcell R. F., J. Am. Chem. Soc., 81, 2596 (1959).
203. Patrick T. M., J. Am. Chem. Soc., 74, 2984 (1952).
- 203a. Pearson B. D., Ayer R. P., Cromwell N. H., J. Org. Chem., 27, 3038 (1962).
204. Peterson R. L., Johnson J. L., Holysz R. P., Ott A. C., J. Am. Chem. Soc., 79, 1115 (1957).
205. Poirier R. H., Morin R. D., McKim A. M., Bearse A. E., J. Org. Chem., 26, 4275 (1961).
206. Potts K. T., Robinson R., J. Chem. Soc., 1955, 2675.
207. Prelog V., Häfliger O., Helv. Chim. Acta, 32, 1851 (1949).
208. Prins D. A., Helv. Chim. Acta, 40, 1621 (1957).
209. Pugach J., неопубликованные данные.
210. Reed R. A., J. Chem. Soc., 1944, 425.
211. Rieche A., Schmitz E., Beyer E., Chem. Ber., 92, 1212 (1959).
212. Robinson R., Smith G. F., Jackson A. H., Shaw D., Frydman B., Deulofeu V., Proc. Chem. Soc., 1961, 310.
213. Robinson R., J. Chem. Soc., 109, 1038 (1916).
214. Robinson R., Saxton J. E., J. Chem. Soc., 1950, 3136.
215. Robinson R., Saxton J. E., J. Chem. Soc., 1952, 976.
216. Robinson R., Smith G. F., J. Chem. Soc., 1960, 4574.
217. Rosen P., неопубликованные данные.
218. Rosenberger M., неопубликованные данные.
- 218a. Rossi S., Butta W., Ann. chim. (Rome), 52, 381 (1962).
219. De Ruggieri P., Ferrari C., Gandolfi C., Gazz. chim. ital., 91, 655 (1961).
- 219a. Sansoulet J., Welvert Z., Bull. Soc. chim. France, 1962, 77.
220. Sato Y., Latham H. G., Ikewawa N., J. Org. Chem., 25, 1962 (1960).
221. Sato Y., Latham H. G., Mosettig E., J. Org. Chem., 22, 1496 (1957).
222. Saito S., May E. L., J. Org. Chem., 26, 4536 (1961).
223. Schmid H., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 32, 960 (1949).
224. Schneider O., Grüssner A., Helv. Chim. Acta, 32, 821 (1949).
225. Scientific Contributions of Ben-May Laboratory for Cancer Research, University of Chicago, Chicago, 1961, p. 87.
226. Segre A., Viterbo R., Parisi G., J. Am. Chem. Soc., 79, 3503 (1957).
227. Shepherd D. A., Donia R. A., Campbell J. A., Johnson B. A., Holysz R. P., Slomp G., Stafford J. E., Pederson R. L., Ott A. C., J. Am. Chem. Soc., 77, 1212 (1955).

- 227a. Sisido K., Kawanisi M., *J. Org. Chem.*, **27**, 3722 (1962).
228. Slomp G., Shealy Y. F., Johnson J. L., Donia R. A., Johnson B. A., Holysz R. P., Pederson R. L., Jensen A. O., Ott A. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1216 (1955).
229. Spero G. B., Thompson J. L., Magerlein B. J., Hanze A. R., Murray H. C., Sebek O. K., Hogg J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6213 (1956).
230. Speziale A. J., Frazier H. W., *J. Org. Chem.*, **26**, 3176 (1961).
231. Speziale A. J., Frazier H. W., *J. Org. Chem.*, **26**, 3176 (1961).
232. Speziale A. J., Freeman R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 909 (1960).
233. Speziale A. J., Freeman R. C., *Org. Syntheses*, **41**, 21 (1961).
- 233a. Speziale A. J., Smith L. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1868 (1962).
234. Staudinger H., Stockman H., *Chem. Ber.*, **42**, 3485 (1909).
235. Stevens C. L., Gasser R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6057 (1957).
236. Stork G., Abstracts of the XVIth National Organic Symposium of the ACS, Seattle, Washington, June, 1959, p. 44.
- 236a. Stork G., неопубликованные данные.
237. Stork G., Birnbaum G., *Tetrahedron Letters*, № 10, 313 (1961).
238. Stork G., Borowitz I. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 313 (1962).
- 238a. Stork G., Brirrolara A., Landesman H., Szmuszkowicz J., Terrel R., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963).
239. Stork G., Landesman H. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5128 (1956).
240. Stork G., Landesman H. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5129 (1956).
241. Stork G., Schulenberg J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 284 (1962).
242. Stork G., Terrell R., Szmuszkowicz J., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2029 (1954).
243. Stork G., White W. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4604 (1956).
244. Sumpter W. C., Miller F. M., *Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems*, Intersci., N.Y., 1954.
245. Surrey A. R., *Name Reactions in Organic Chemistry*, Academic Press, N.Y., 1961, p. 231.
246. Suzumura H., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 1097 (1961).
247. Taguchi T., Eto M., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4075 (1958).
248. Van Tamelen E. E., Bach S. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3079 (1958).
249. Van Tamelen E. E., Shamma M., Aldrich P., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4628 (1956).
250. Van Tamelen E. E., Spencer T. A., Allen D. S., Orvis R. L., *Tetrahedron*, **14**, 8 (1961).
251. Taylor T. W. J., Baker W., *Sidgwick's Organic Chemistry of Nitrogen*, Oxford University Press, London, 1942, p. 556.
252. Terrell R., Ph. D. Thesis, Columbia University, 1954.
253. Topliss J., неопубликованные данные.

254. Turner R. B., Herzog E. G., Morin R. B., Riebel A., *Tetrahedron Letters*, № 2, 7 (1959).
- 254a. Truce W. E., Breiter J. J., Abraham D. J., Norrell J. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3030 (1962).
255. Uhle F. C., Sallmann F., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1190 (1960).
256. Untch K. G., Ph. D. Thesis, Columbia University, 1959.
257. Пат. США 2773087.
258. Пат. США 2773099.
259. Пат. США 2990400.
260. Пат. США 3019237.
261. Velluz L., Nominé G., Bucourt G., Pierdet A., Dufay P., *Tetrahedron Letters*, № 3, 127 (1961).
262. Walls F., неопубликованные данные.
263. Watanabe W. H., Conlon L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2825 (1957).
264. Weisenborn F. L., Diassi P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2022 (1956).
265. Wenkert E., Abstracts of the XVIIth National Organic Chemistry Symposium of the ACS, Bloomington, Indiana, June, 1961, p. 92.
266. Wenkert E., Roychaudhuri D. K., *J. Org. Chem.*, **21**, 1315 (1956).
267. Weygand F., Daniel H., *Chem. Ber.*, **94**, 1688 (1961).
268. Уэли В. М., Говиндачари Т. Р., *Органические реакции*, ИЛ, М., 1953, стр. 6, 98.
269. Whitlock H. W., Ph. D. Thesis, University of Wisconsin, 1961.
270. Wieland H., Wieland T., *Ann.*, **528**, 234 (1937).
271. Wiesner K., Valenta Z., Manson A. J., Stoner F. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 657 (1955).
272. Williamson W. R. N., *Tetrahedron*, **3**, 314 (1958).
273. Witkop B., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5597 (1954).
274. Witkop B., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2873 (1956).
275. Witkop B., Patrick J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2572 (1953).
276. Wittig G., Blumenthal H., *Chem. Ber.*, **60**, 1085 (1927).
277. Wittig G., Tochtermann W., *Chem. Ber.*, **94**, 1692 (1961).
278. Woodward R. B., Bader F. E., Frey A. J., Kierstead R. W., *Tetrahedron*, **2**, 1 (1958).
279. Woodward R. B., Sondheimer F., Taub D., Heusler K., McLamore W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4223 (1952).
280. Yurugi S., Fushimi T., Numata M., *J. Pharm. Soc. Japan*, **80**, 1165 (1960).
281. Yurugi S., Numata M., Fushimi T., *J. Pharm. Soc. Japan*, **80**, 1170 (1960).
282. Zderic J. A., Batres E., Limon D. C., Carpio H., Lisci J., Monroy G., Necoechea E., Ringold H. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3404 (1960).

О. ИСЛЕР и П. ШУДЕЛЬ

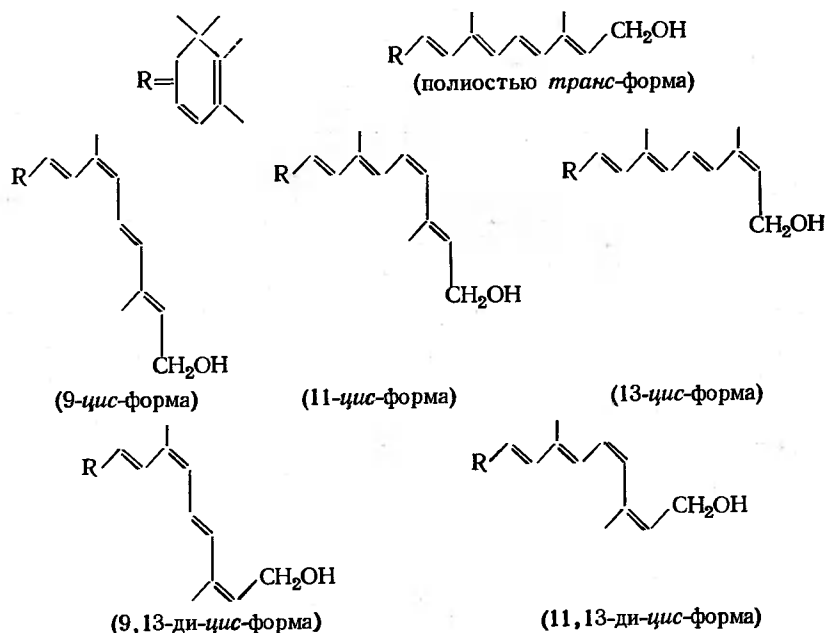
ВВЕДЕНИЕ

Общие замечания

Каротиноиды — растворимые в жирах пигменты, обуславливающие в большинстве случаев появление окрасок от желтой до красной у животных организмов и растений. Некоторые из каротиноидов представляют собой провитамины А, которые

Таблица 1

Синтетические изомеры витамина А₂



в организме млекопитающих превращаются в витамин А и ретинин (альдегид, соответствующий витамину А). Вследствие этого они весьма интересны с научной точки зрения [198].

После того как Каррер с сотр. [173, 174] установили в 1929—1931 гг. строение двух родственных полиенов, β-каротина и витамина А, ряд групп исследователей затратили немало усилий на осуществление их полных синтезов. Сообщения о синтезе витамина А были опубликованы в 1947 г. приблизительно одновременно Ислером и Хубером [150], Коули с сотр. [29] и Ван Дорпом и Аренсом [41].

β-Каротины были синтезированы в 1950 г. Каррером и Швигером [181a], Каррером и Эйгстером [186], Инхоффеном с сотр. [110, 112, 128] и Миласом с сотр. [223]. После этих крупных успехов химия каротиноидов и витамина А интенсивно развивалась в лабораториях, во главе которых стояли Каррер, Зекмейстер, Инхоффен, Уидон, Ислер и другие. При этом к особо важным этапам можно отнести промышленные синтезы витамина А в 1948 г. [135] и β-каротина в 1955 г. [143]. В дальнейшем был осуществлен в крупном масштабе синтез кантаксантина [154], β-апо-8'-каротиналя (C₃₀) [281], эфира β-апо-8'-каротиновой кислоты (C₃₀), торулародина [148] и астацина [38].

Недавно выполненные Швигером с сотр. [256, 294—296] синтезы различных геометрических изомеров витамина А₂ (табл. 1) подвели твердую основу под стереохимию витаминов А и А₂.

Общая характеристика обзора

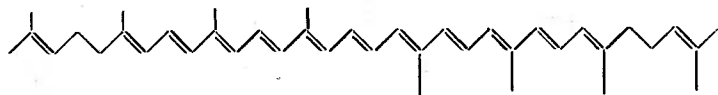
Кроме хорошо известных монографий Каррера и Юккера [198], Гудвина [69] и Мура [230], еще целый ряд обзоров посвящен химии каротиноидов (см., например, работы Каррера [197], Инхоффена [130, 131], Ислера [152, 154, 163—165, 167, 168], Зекмейстера [334, 335], Поммера [259], Юккера [170], Назарова и Яновской [233]) и витамина А (например, обзоры Миласа [226], Ислера [151, 166], Бакстера [17], Хейлброна и Уидона [75], Поммера [258], Эйтера [46]). Синтезам и номенклатуре соединений группы витамина А [166] и каротиноидов [167] посвящены недавние обзорные статьи Ислера с сотрудниками.

В данном обзоре рассматриваются основные методы синтеза каротиноидов, витамина А и необходимых промежуточных соединений.

В связи с этим в обзоре под термином каротиноиды подразумеваются только тетратерпеноидные полиены. Их формально можно получить из полиена ликопина с помощью следующих операций (в произвольной последовательности): циклизация с образованием триметилциклогексеновой группировки на одном или

обоих концах цепи, дегидрирование, введение кислородсодержащих функциональных групп на одном и обоих концах цепи, восстановительное или окислительное расщепление молекулы. Другими словами, в обзор не включены синтезы высших [114, 126, 149, 191—193, 309] и низших изопренологов [102, 105, 108, 110, 111, 114, 115, 118, 123, 319] β -каротина, каротиноидов с дополнительными алкильными заместителями [50, 58, 308], дезметилкаротиноидов [109] и полиенов с другим, нежели в ликопине, витамине А или β -иононе, расположением метильных групп.

В обзоре также рассматриваются методы синтеза биологических предшественников каротиноидов, так называемых «бесцветных» каротиноидов (например, ликоперсина [168, 178], фитоена [39], нейросторина [39], β -зеакаротина [283]), и ароматического каротиноида изорениератина [199, 328].



Ликопин

Для систематической классификации разработанных методов синтеза целесообразно рассматривать молекулу каротиноида, например ликопина, как цепь атомов углерода с симметричной центральной частью, содержащую главным образом сопряженные двойные связи, и с характерным расположением метильных групп.

Во втором разделе систематически рассматриваются методы удлинения цепи на 1, 2 и т. д. до 15 и 19 атомов углерода. Чтобы не обсуждать дважды одну и ту же реакцию, методы синтеза классифицируются следующим образом: молекула, содержащая большее число атомов углерода в углеродном скелете, всегда рассматривается как исходное соединение, которое реагирует с молекулой, в скелете которой содержится меньшее число атомов углерода.

В третьем разделе рассматриваются методы получения симметричной центральной части молекулы, содержащей от 8 до 30 атомов углерода, при общем числе атомов углерода, составляющих скелет каротиноида, равном сорока. Эти методы состоят в одностадийном присоединении двух молекул с одинаковыми углеродными скелетами или же трех молекул, у двух из которых одинаковые углеродные скелеты.

Для обозначения реакции присоединения в названиях разделов применяется сокращенная схема, например, $C_x + C_x = C_z$ или $C_x + C_y + C_x = C_z$. Индексы x и y указывают число

атомов углерода в присоединяемых молекулах, а z представляет собой сумму x и y . При одностадийной конденсации трех молекул средний компонент C_y всегда симметричен и соответствует центральной части молекулы каротиноида с углеродным скелетом из 40 атомов.

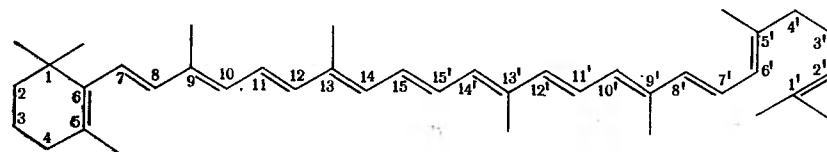
В четвертом разделе приводятся методы получения каротиноида со скелетом из 40 атомов углерода путем одностадийного присоединения двух ($C_x + C_x = C_{40}$) или трех ($C_x + C_y + C_x = C_{40}$) молекул.

При этом также используется подобное сокращенное обозначение схем присоединения и отмечается роль среднего компонента C_y .

В следующем, пятом, разделе рассматриваются некоторые типичные превращения, не затрагивающие скелет молекулы каротиноида или витамина А. Многие такие превращения, например аллильная перегруппировка и дегидратация, частичное гидрирование тройной связи и т. д., нередко представляют собой стандартные операции. Поэтому они упоминаются в соответствующих местах в предыдущих разделах.

По техническим причинам нельзя привести все структурные формулы каротиноидов, поэтому постоянно следует иметь в виду, что структурные формулы синтезированных полностью *транс*-каротиноидов, схемы их получения и указания на использованные при этом реакции можно найти в последнем, шестом, разделе.

Для витамина А в обзоре применяется система нумерации, предложенная Каррером и рекомендованная Международным союзом теоретической и прикладной химии в 1947 г. [132] для каротиноидов.

 γ -Каротин

Для облегчения запоминания и уяснения взаимосвязи структур различных каротиноидов формулы соединений с концевой алифатической группировкой часто в данном обзоре приводятся в «сдвоенной» форме, как это показано для γ -каротина.

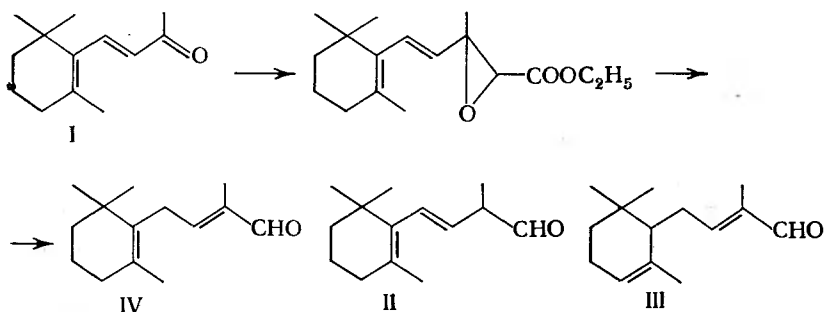
При составлении обзора использована литература, опубликованная не позднее первого полугодия 1961 г. Ссылки на патенты, не содержащие точных данных с указанием условий экспериментов, часто не приводятся.

МЕТОДЫ УДЛИНЕНИЯ ЦЕПИ

Удлинение цепи на один атом углерода

Реакция Дарзана

К ценным методам удлинения цепи на один атом углерода относится синтез глицидных эфиров. Исикава и Матцуура [133] нашли, что β -ионон (I) вступает в реакцию Дарзана с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты с образованием C_{14} -альдегида (II). При проверке этого синтеза Хейлброн с сотр. [72] пришли к выводу, что указанные исследователи, вероятно, получили производное α -ионона (III).



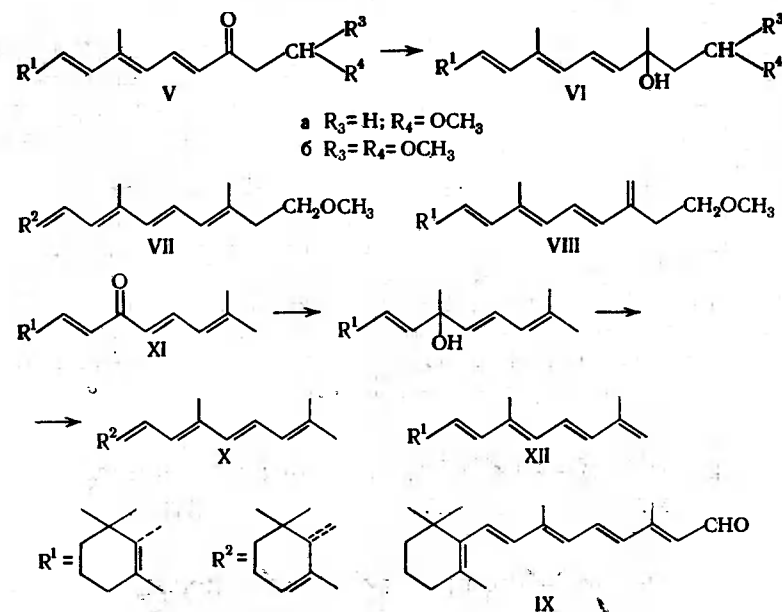
Из тщательно очищенного β -ионона был получен ненасыщенный β - C_{14} -альдегид IV, а не II [35, 102], как предполагали Милас с сотр. [219, 226]. Повышение общего выхода до 80% [134] позволило фирме «Гофман — Ла Рош» положить эту реакцию в основу технического синтеза витамина А и каротиноидов. Хейлброн с сотр. [72] и Инхоффен с сотр. [120] применили эту реакцию для получения α - C_{14} -альдегида III из α -ионона.

Реакции с металлоорганическими соединениями

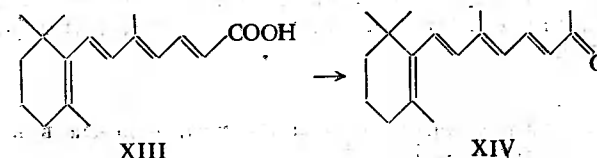
Для введения метильной группы в полиеновую цепь используют метилмагнийиодид или метиллитий. Каррер и Карант [190], а также Робисон и Линдсей [276] применили реакцию Гриньяра для введения метильной группы в положение 13 скелета витамина А; в качестве исходных соединений они использовали кетоны (Va) и (Vb).

Последующая катализируемая кислотами дегидратация VIa приводит, по-видимому, к образованию ретроизомера (VII) [241], а не соединения VIII [190]. В случае оксиацетала (VIb) [64, 276] кислотная обработка (HCl в ацетоне) ведет к альдегиду

IX, соответствующему витамину А. Шантц [297] получил ангидронорвитамин А (X) введением метильной группы в положение 9 действием метилмагнийиодида и кетон (XI). После дегидратации *n*-толуолсульфокислотой в бензоле, согласно данным, полученным Орошником с сотр. [241] при исследовании спектров, снова образуется углеводород X, а не XII.



При получении так называемого β - C_{18} -кетона (XIV) из β - C_{17} -кислоты (XIII) в качестве метилирующего агента следует применять метиллитий [9, 101, 106]. Инхоффен с сотр. [106] установили, что кетон XIV образуется с высокими устойчивыми выходами, если эфирный раствор метиллития прибавляют к эфирному раствору кислоты XIII; обратный порядок смешивания реагентов приводит к неустойчивым и в большинстве случаев низким выходам. Эта реакция использована в одном из первых синтезов витамина А [7].

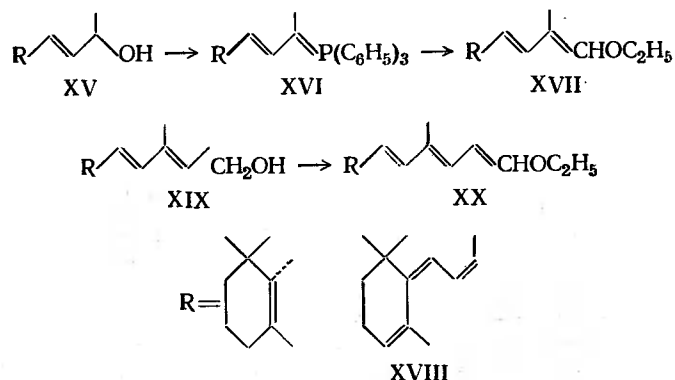


3,4-Дегидро- β - C_{18} -кетон синтезирован аналогичным образом [115]. При применении β - C_{17} -хлорангидрида в качестве исходного соединения конденсирующим агентом может служить диметилкадмий [73] или диметилцинк [180].

Реакции с этилформиатом, формальдегидом или их производными

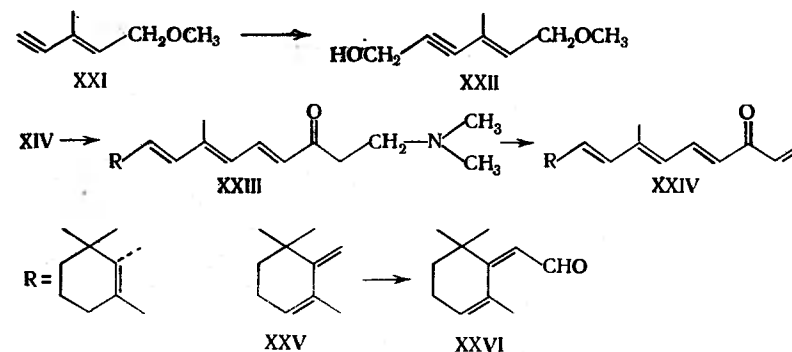
При обработке β -ионола (XV) хлористым трифенилфосфонием и метилатом натрия образуется β -ионилидтрифенилфосфоран (XVI), который при действии этилформиата в условиях реакции Виттига превращается в еноловый эфир β - C_{14} -альдегида (XVII) [258].

Этот процесс, представляющий собой особый случай широко распространенного синтеза олефинов по Виттигу¹, может быть осуществлен без выделения промежуточных соединений. Как показали Поммер с сотр. [272], β -ионол XV можно заменить триеном (XVIII), который, следовательно, является промежуточным соединением в указанной цепи реакций. В результате удлинения цепи на один атом углерода из β - C_{15} -спирта (XIX) был получен эфир β - C_{16} -енола (XX) [267].



Формальдегид редко применялся в синтезах каротиноидов и витамина А; он был использован для получения углеродного скелета C_7 в соединении XXII, образующегося при взаимодействии реактива Гриньяра из ацетиленового эфира (XXI) с формальдегидом [241].

¹ Обзор, посвященный реакции Виттига, помещен в кн. «Успехи органической химии», т. I [313].



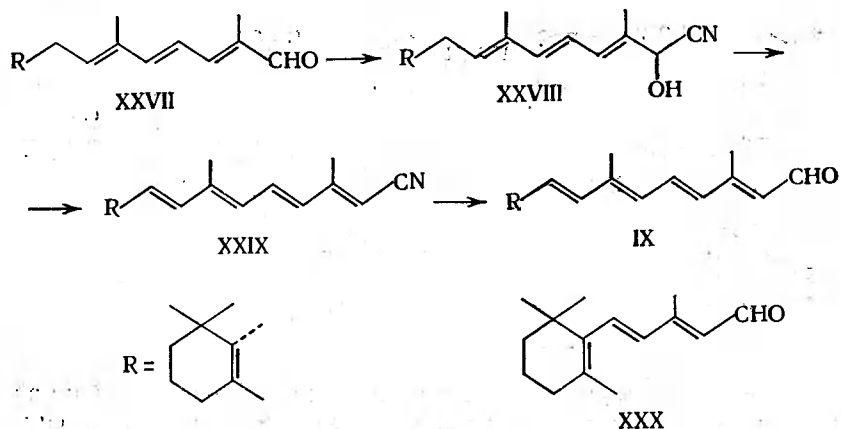
Бромистое соединение, получаемое при замене первичной спиртовой группы в XXII на бром, было применено для синтеза метилового эфира ретровитамина А из β -ионона [151, 241].

Каррер и Карант [190] использовали реакцию типа реакции Манниха и действием формальдегида и диметиламина на β - C_{18} -кетон XIV получили метиловый эфир ретровитамина А. Синтезированный таким образом аминокетон (XXIII) был превращен методом гофмановского распада в кетон (XXIV), который может присоединять метанол и образовывать кетоэфир [см. Va в разделе «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 129]. Дальнейшие превращения этого кетона отмечены в указанном разделе.

Широко применяемый в области ароматических соединений метод синтеза — формилирование N-метилформанилидом и хлорокисью фосфора — был недавно использован для получения C_{11} -альдегида (XXVI) из 1,5,5-триметил-6-метиленциклогексена (XXV) [262]. Соединение XXVI, являющееся ценным промежуточным продуктом для синтеза каротиноидов, было также получено Ислером с сотр. [137] (см. раздел «Конденсация с этоксиацетиленом», стр. 136, табл. 3).

Циангидриновые синтезы

Советские исследователи [289] применили циангидриновый синтез для получения альдегида IX, соответствующего витамину А, исходя из β - C_{18} -альдегида (XXVII). Промежуточный оксинитрил (XXVIII) был превращен дегидратацией хлорокисью фосфора в пиридине в нитрил витамина А (XXIX), при последующем восстановлении которого диизобутилалюминийгидридом образуется альдегид, соответствующий витамину А (IX).



Аналогичным образом из β -C₁₄-альдегида (см. IV в разделе «Реакция Дарзана», стр. 128) и циангидрина ацетона был синтезирован β -C₁₅-альдегид (XXX) [288].

Удлинение цепи на два атома углерода

Реакция Нейфа

Мононатриевая или моноклтиевая соли ацетиленя представляют собой реагенты почти универсального действия в химии каротиноидов и витамина А. Введение ацетиленовой группы в промежуточные соединения дает два основных преимущества:

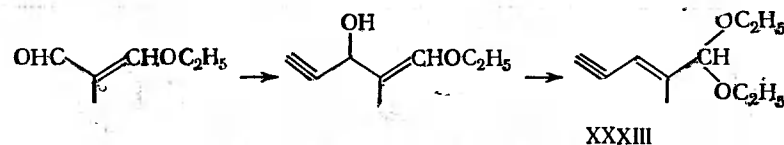
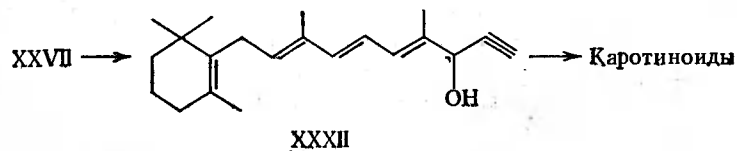
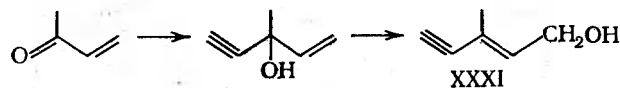
а) от промежуточного соединения с одной ацетиленовой группой можно в дальнейшем перейти путем конденсации с альдегидами, кетонами или галогенидами к продуктам замещения в метилиденовой группе;

б) частичное гидрирование промежуточного соединения с двумя ацетиленовыми группами часто представляет собой прекрасный способ создания двойных связей с *цис*-расположением заместителей; в данный обзор включены только немногие примеры из многочисленных известных случаев применения реакции Нефа.

«Конденсация ацетиленидов щелочного металла с ацетоном» [65] или с метилгептеноном [284] — метод, давно известный в химии терпенов — широко применяется для производства синтетического дегидролиналоола, представляющего собой исходное соединение при получении цитралля, псевдоионона и β -ионона (см. разделы «Перегруппировка аллилового и пропаргилового эфиров ацетоуксусной кислот», стр. 148, и «Перегруппировка пропар-

гильового эфира енолов», стр. 149). Указанные соединения имеют большое значение как промежуточные продукты синтеза каротиноидов и витамина А.

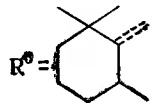
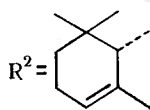
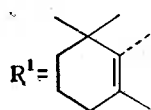
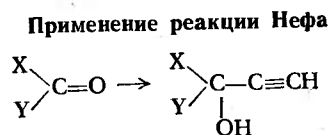
В техническом синтезе витамина А по Ислеру [134] С₆-ацетиленовый карбинол XXXI получают действием ацетиленида лития в жидком аммиаке на метилвинилкетон и последующей аллильной перегруппировке, катализируемой кислотами.



В реакции Нефа для получения промежуточных соединений синтеза каротиноидов, помимо многих кетонов, также часто используются альдегиды. Таким образом, β -C₁₉-альдегид XXVII (см. раздел «Циангидриновые синтезы», стр. 131) превращен в C₂₁-карбинол (XXXII) [120, 129, 136, 138, 280]. Этот способ был применен в лабораториях Ислера [136] и Инхоффена [129] для синтеза β -каротина и несимметричных каротиноидов: α -каротина [120], криптоксантина [144], 3,4-дегидро- β -каротина [138] и 4,7-дигидро-4,4'-дегидро- β -каротина [140] (см. раздел «Удлинение цепи на девятнадцать атомов углерода», табл. 18, стр. 184). Аналогичным образом были превращены в соответствующие ацетиленовые карбинолы β -C₁₄-альдегид [35, 72, 108, 219, 223] и 3,4-дегидро- β -C₁₆-альдегид [138]. «C₆-Ацеталь» (XXXIII), применяемый для технического синтеза β -апокаротинолей [280] (см. раздел «Реакция Гриньяра», стр. 167), получают конденсацией ацетиленида натрия с эфиром енольной формы метилмалонного альдегида с последующей анионотропной перегруппировкой [280] в ортомуравьином эфире. Из различных кетонов, которые по реакции Нефа можно превратить в ацетиленовые карбинолы, в синтезах каротиноидов и веществ типа витамина А чаще всего применяют ацетон, метилвинилкетон, α -, β - и псевдоионон, 2,2,6-триметилциклогексанон (табл. 2).

По-видимому, применение ацетиленида щелочного металла в жидком аммиаке представляет собой наиболее надежный способ осуществления реакции Нефа в промышленном масштабе. Опытные данные показывают, что, как правило, при использовании ненасыщенных альдегидов и кетонов лучше применять ацетиленид лития, а не натрия; в случае насыщенных кетонов наблюдается противоположная картина [35, 239]. По данным Пазедаха и Зеффельдера [250] выход продуктов конденсации β-иона с ацетиленидом натрия можно значительно повысить, применяя эфир, тетрагидрофуран или диглим, т. е. такие растворители,

Таблица 2



Карбонильные соединения

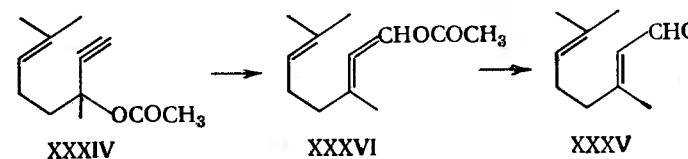
CH_3COCH_3
 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CH}_2$
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CHCOCH}_3$
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$
 $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_2\text{CHO}$
 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{OCH}_3$
 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$
 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$
 $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_2\text{COCH}_3$
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}$
 $\text{R}^1\text{CH}=\text{CHCOCH}_3$
 $\text{R}^2\text{CH}=\text{CHCOCH}_3$
 $\text{R}^3\text{CH}=\text{CHCOCH}_3$
 $\text{R}^1\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CHCOCH}_3$

Литература

201, 65
 37
 201, 284
 147, 39
 282, 239
 147, 39
 277
 111
 169
 306
 226, 224
 36
 75, 11, 222
 239, 250
 242, 239
 166
 140, 86

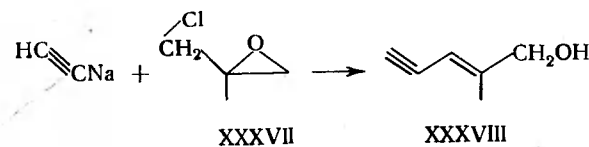
в которых растворяется по крайней мере десятикратный объем ацетилена.

Цитраль из дегидролиналола. Швейцарскими химиками [292] недавно разработан метод, позволяющий превращать эфиры третичных ацетиленовых карбинолов [например, дегидролиналилацетат (XXXIV)] в α,β-ненасыщенные альдегиды [например, цитраль (XXXV)]. Согласно разработанной ими методике, дегидролиналилацетат XXXIV нагревают в присутствии металлических катализаторов; образующийся ацетат спирта алленовой структуры XXXVI можно омылить в цитраль с высокими выходами [228, 292]. Этот ценный метод синтеза применяется для крупномасштабного производства цитраля.



Конденсация с эпихлоргидрином

Открытый Хейнесом с сотр. [71a] метод превращения эпихлоргидрина (XXXVII) под действием ацетиленида натрия в ацетиленовый С₆-спирт (XXXVIII) был использован Амадом и Уидоном [3] в синтезе полностью *транс*-метилбиксина (см. раздел «Реакция Нефа», стр. 132).



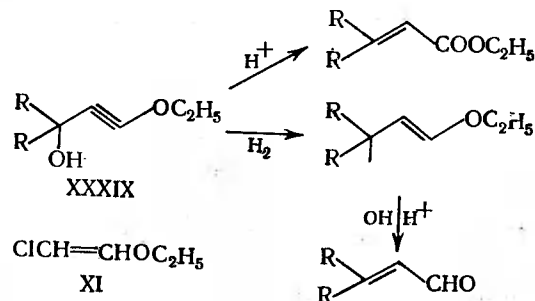
Конденсация с этоксиацетиленом

Этоксиацетилен широко применяется для синтеза каротиноидов и соединений типа витамина А, так как этоксиэтинилкарбинолы общей формулы XXXIX легко превращаются в α,β-ненасыщенные сложные эфиры или альдегиды [74] при гидратации или частичном гидрировании и последующем катализируемом кислотами гидролизе¹.

Один из первых методов синтеза альдегида, соответствующего витамину А, выполненный Ван Дорпом и Аренсом [9, 41], заклю-

¹ Химия этиниловых эфиров подробно рассмотрена Аренсом во втором томе «Успехи органической химии» [10].

чается в конденсации β - C_{18} -кетона (см. XIV в разделе «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 128) с магниевыми производными этоксиацетилен, дальнейшем частичном гидрировании и гидролизе. Между прочим, таким образом были синтезированы цитраль (см. XXXV в разделе «Реакция Нефа», стр. 135)



[8], β -ионилиденацетальдегид (см. XXX в разделе «Циангидриновые синтезы», стр. 131) [8, 74] и β -ионилиденуксусная кислота [74]. Возможно упрощение метода [137, 156], состоящее в получении литиевой или натриевой соли этоксиацетилен (без ее выделения) из хлорвинилового эфира (XL) и амида лития в жидком аммиаке. Таким образом получены многие альдегиды — промежуточные соединения, необходимые для синтеза каротиноидов (табл. 3).

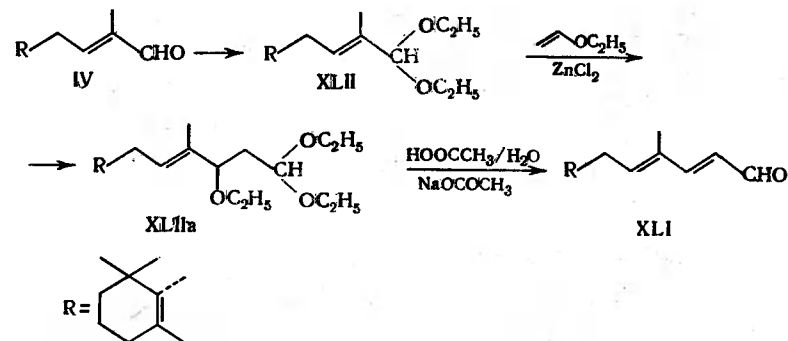
Таблица 3

Альдегиды, полученные конденсацией с этоксиацетиленом

$R^1 =$	$R^2 =$	$R^3 =$	$R^4 =$	$R^5 =$
Альдегиды				
$(CH_3)_2C=CH(CH_2)_2C(CH_3)=CHCHO$				
$R^1CH=CHC(CH_3)=CHCHO$				
$R^1CH_2CH=C(CH_3)CH=CHCHO$				
$R^2=CHCHO$				
$R^2=CHCH=C(CH_3)CH=CHCHO$				
$R^3=CHCH=C(CH_3)CH=CHCHO$				
$R^4CH_2CH=C(CH_3)CH=CHCHO$				
$R^5=CHCHO$				
Литература				
8, 156				
74, 8				
137				
137				
137				
137				
137				
158				

Конденсация с виниловыми эфирами

Конденсация насыщенных ацеталей с метилвиниловым эфиром описана Мюллер-Кунради и Пьеро [231a]. Исследования Ислера с сотр. [136, 137, 143, 144, 281] показали, что этот метод очень эффективен для удлинения цепи на два атома углерода, если применять ацетали α,β -ненасыщенных альдегидов. Аналогичная конденсация с пропениловым эфиром упоминается в разделе «Конденсация с пропениловым эфиром», стр. 152. Ацеталь, полученный любым известным методом из соответствующего альдегида (например, из ортомуравьиного эфира при применении следов кислоты), обрабатывают этилвиниловым эфиром в присутствии хлористого цинка или эфира трихлористого бора. Чтобы избежать конденсации образовавшегося α,β -насыщенного ацетала (например, соединения XLIIa) со второй молекулой винилового эфира, реакцию проводят при низкой температуре, и в дальнейшем эфир ацетала гидролизуют кислотой, например увлажненной уксусной кислотой.



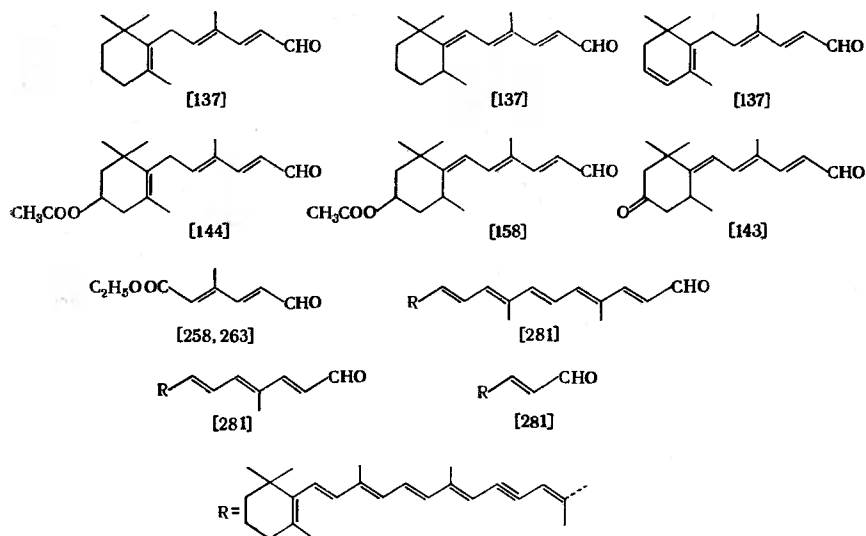
В промышленном синтезе β -каротина [136] на предприятиях фирмы «Гофман — Ла Рош» для получения β - C_{16} -альдегида (XLI) и β - C_{19} -альдегида (см. XXVII в разделе «Циангидриновые синтезы», стр. 131) из β - C_{14} -альдегида IV применяют конденсацию с участием эфира енола. Промежуточные ацетали C_{14} (XLII) или C_{16} (XLIIa) можно выделить и очистить, но все последовательные превращения β - C_{14} -альдегида IV можно также осуществить в одном реакционном сосуде. Так были синтезированы многие каротиноидные полиеновые альдегиды (табл. 4).

Особый интерес представляет синтез трех 15,15'-дегидро- β -апокаротиналей с 27, 32 и 37 атомами углерода [281] (табл. 4). Эти соединения, как и аналогичные вещества с 30, 35 и 40 атомами углерода, полученные конденсацией с пропениловыми эфирами (см. табл. 9, стр. 153), были частично восстановлены

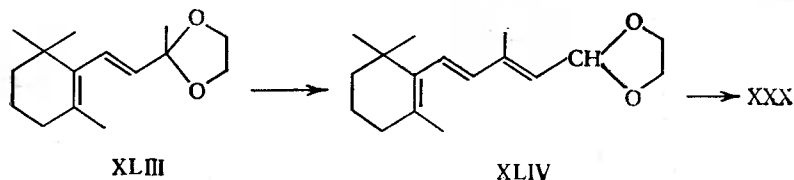
и затем изомеризованы в полностью *транс*- β -апокаротины [281]. Указанные исходные соединения были, кроме того, превращены под действием алюмогидрида лития в соответствующие β -апокаротинолы, охарактеризованные в виде ацетатов. Весь ряд β -апокаротинолов принадлежит к соединениям провитамина А, причем два из них β -апо-8'-каротиналь (C_{30}) и β -апо-12'-каротиналь (C_{25}), возможно, представляют собой промежуточные соединения биологического превращения β -каротина в витамин А [326].

Таблица 4

Полиеновые альдегиды, синтезированные конденсацией с виниловым эфиром (в скобках указаны ссылки на литературу)



Недавно опубликованы данные о конденсации с участием виниловых эфиров, ведущей к образованию кеталей. Так, Поммер [263] обрабатывал производное β -иона (XLIII) сначала этилвиниловым эфиром и эфиром трехфтористого бора и затем *n*-толуолсульфокислотой в бензоле. Образующееся диоксолано-



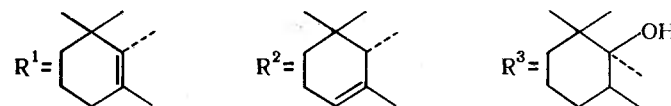
вое производное (XLIV) было гидролизовано в β -ионилиденальдегид XXX. Таким же образом Самохвалов с сотр. [286] синтезировали цитраль из диэтилкетала метилгептенона.

Реакция Реформатского

В табл. 5 приведено много карбинолов, полученных из соответствующих альдегидов или кетонов по реакции Реформатского и применяемых в синтезе соединений типа витамина А.

Таблица 5

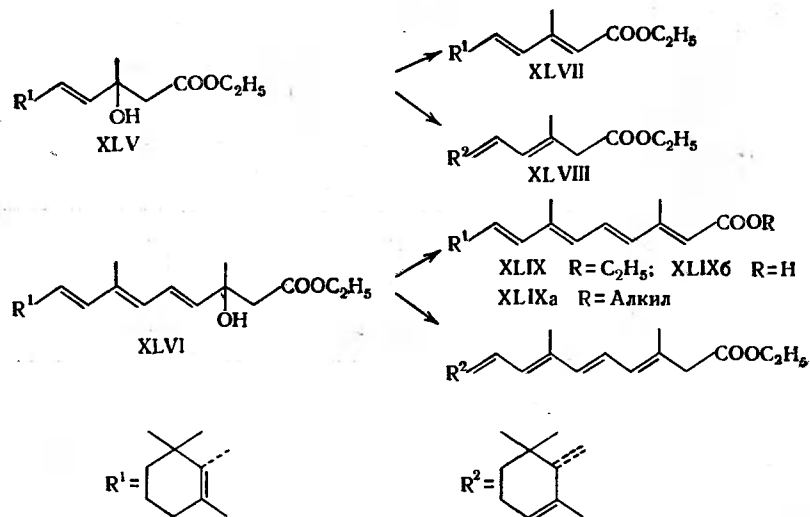
Промежуточные полиеновые карбинолы, полученные по реакции Реформатского с применением эфиров бромуксусной кислоты или бромацетонитрила



Карбинолы	Литература
$\text{R}^1\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	273, 40, 322, 175, 331
$\text{R}^1\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	156a
$\text{R}^1\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	30
$\text{R}^1\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	293, 40, 166, 106, 237, 180
$\text{R}^1\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	30, 11
$\text{R}^2\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	273, 307
$\text{R}^2\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	307, 180
$\text{R}^3\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	11
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	231
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	26
$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	258
$\text{R}^1\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CN}$	62, 46
$\text{R}^1\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CN}$	62
$\text{R}^1\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CN}$	62

Многие из этих карбинолов без предварительной очистки дегидратировали действием кислот; при этом из соединений

типа β -ионола (XLV) или из изопренологов β -ионола (XLVI) часто образуется смесь соединений, содержащих «нормальную» (XLVII и XLIX) двойную связь и двойную связь ретроконфигурации (XLVIII и L) [207, 241]. Этот вопрос рассматривается ниже в разделе «Дегидратация, аллильная и прототропная перегруппировки» (стр. 204).



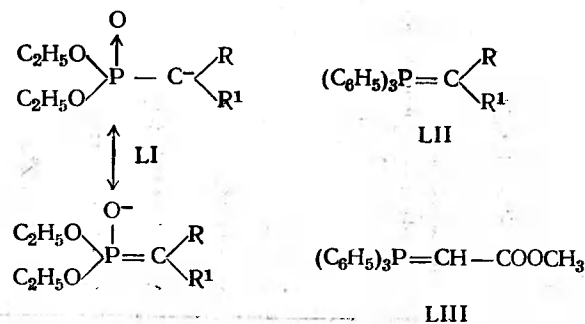
Витамин А синтезирован несколькими группами исследователей из β -C₁₈-кетона (см. XIV в разделе «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 128) по реакции Реформатского [17, 96, 322]. Дегидратация образующегося C₂₀-оксифира XLVI под действием кислотных реагентов приводит главным образом к этиловому эфиру кислоты, соответствующей витамину А в ретроформе [96]. В результате гидролиза этого эфира в кислоту, соответствующую витамину А, и последующей обработки треххлористым фосфором получен загрязненный хлорангидрид кислоты, отвечающей витамину А, с нормальной системой сопряженных двойных связей. Хлорангидрид содержит смесь геометрических изомеров. Неочищенный хлорангидрид либо непосредственно восстанавливают алюмогидридом лития в витамин А, либо гидролизуют в кислоту, соответствующую витамину А [96]. Превращение ретросистемы в нормальную систему с сопряженными двойными связями рассматривается ниже в разделе «Дегидратация, аллильная и прототропная перегруппировки» (стр. 204).

Недавно предложен несколько модифицированный вариант реакции Реформатского, согласно которому при получении вита-

мина А вместо эфира бромуксусной кислоты предусматривается использование бромацетонитрила [46]. Промежуточные оксинитрилы (см. табл. 5) можно дегидратировать с высоким выходом в α,β -ненасыщенные нитрилы [46, 62] с нормальной конфигурацией двойной связи. При дегидратации иодом в четыреххлористом углероде образуется небольшое количество соответствующих ретросоединений, тогда как при применении N-бромсукцинимид, N-иодфталимида и особенно N-иодсукцинимид образуются исключительно β -изомеры [46].

Методы, аналогичные реакции Виттига

Поскольку реакция Виттига рассмотрена Триппетом [313], нет необходимости в дополнительном подробном обсуждении этого вопроса. Хорнер с сотр. [91—93] и позднее Поммер [259], а также Уэдсуорт и Эммонс [318] предложили для получения олефинов применять анионы диэтиловых эфиров алкилфосфоновых кислот (LI) вместо трифенилалкилиденфосфоранов (LII). При ведении реакции по методу, предложенному Хорнером, образуются растворимые в воде соли диэтилфосфатов; это большое преимущество указанной реакции перед реакцией Виттига, в процессе которой в качестве побочного продукта образуется трифенилфосфиноксид.



Как правило, с трифенилалкилиденфосфоранами LII кетоны реагируют медленнее, чем альдегиды, и часто с очень низкими выходами целевых продуктов [258]. Но это не относится к реакциям, проводимым по методу Хорнера с анионами LI.

Поммер [258] описал много производных витамина А, синтезированных из β -C₁₈-кетона и «C₂-фосфорана» по реакции Виттига. Выходы всех полученных соединений, за исключением аксерофтена, не превышали 10%, выход последнего 60%.

В лаборатории Ислера из (метоксикарбонил) метилтрифенилфосфорана (LIII) и соответствующих 15,15'-дегидро- β -апокаро-

Таблица 6

Удлинение цепи на два атома углерода. Реакции типа реакции Виттига

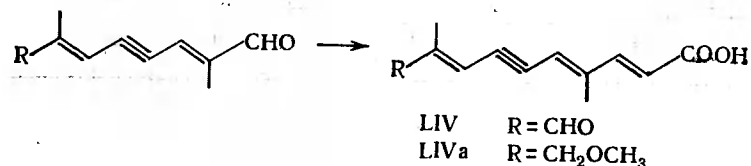
$R^1 = \text{1,1-dimethylcyclohexylidene}$ $R^2 = \text{1,1-dimethylcyclohexylidene}$ $A = P(C_6H_5)_3$ $B = P(OC_2H_5)_3$			
Карбонильное соединение	Фосфораны или анионы фосфоната	Полученное соединение	Литература
$R^1-CH=O$	$A = CHCH_3$	$R^1-CH=CH-CH=CH-CH_3$	261
$R^1-CH=O$	$A = CHCH_2OC(=O)CH_3$	$R^1-CH=CH-CH=CH-CH_2OC(=O)CH_3$	258
$R^1-CH=O$	$A = CHCH(OC_2H_5)_2$	$R^1-CH=CH-CH=CH-CH(OC_2H_5)_2$	258
$R^1-CH=O$	$A = CHCOOC_2H_5$	$R^1-CH=CH-CH=CH-COOC_2H_5$	258
$R^1-CH=O$	$A = CHCONH_2$	$R^1-CH=CH-CH=CH-CONH_2$	258
$R^1-CH=O$	$A = CHCN$	$R^1-CH=CH-CH=CH-CN$	258
$R^1-CH=O$	$A = CHCH_2OH$	$R^1-CH=CH-CH=CH-CH_2OH$	258
$R^1-CH=O$	$A = CHCH_2OCH_3$	$R^1-CH=CH-CH=CH-CH_2OCH_3$	258
$R^1-CH=O$	$B = CHCN$	$R^1-CH=CH-CH=CH-CN$	258
	$B = CHCN$		258, 301
CH_3CHO			258
R^2CHO	$A = CHCOOCH_3$	$R^2-CH=CH-CH=CH-COOCH_3$	148
$R^2-CH=CH-CHO$	$A = CHCOOCH_3$	$R^2-CH=CH-CH=CH-CH=CH-COOCH_3$	148
$R^2-CH=CH-CH=CH-CHO$	$A = CHCOOCH_3$	$R^2-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH=CH-COOCH_3$	148

тиналей получены метиловые эфиры трех β -апокаротиновых кислот с 27, 32 и 37 атомами углерода [148] (табл. 6). Более подробная схема реакции приведена в разделе «Реакция Виттига» (стр. 154) при описании аналогичного синтеза метилового эфира торулародина.

В табл. 6 сведены данные о применении для удлинения цепи на два атома углерода реакций типа реакции Виттига.

Конденсация с циануксусной или малоновой кислотами

До открытия реакции Виттига циануксусная и малоновая кислоты иногда применялись для удлинения цепи на два атома углерода. Так, β -ионилиденацетонитрил в ряде случаев получали обработкой β -иона циануксусной кислотой [95, 97, 101, 238, 255, 320]. Этот метод был вытеснен реакцией Реформатского с применением бромацетонитрила, что привело к улучшению выходов [46] (см. раздел «Реакция Реформатского», стр. 139).

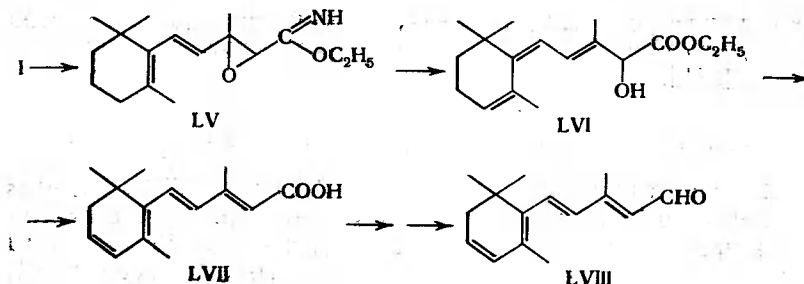


Амад и Уидон применяли малоновую кислоту для получения кислот LIV [4] и LIVa [2] из соответствующих ацетиленовых альдегидов. Интересно отметить, что при применении триендиальдегида вместо диенидиальдегида происходит конденсация с участием обеих альдегидных групп на концах цепи.

Синтезы с участием имидоэфиров глицидных кислот

При реакции Дарзана в качестве промежуточных продуктов образуются эфиры глицидных кислот (см. раздел «Реакция Дарзана», стр. 128). Недавно предложенный Эйтером с сотр. [46] новый вариант этой реакции можно назвать «синтезом с участием имидоэфиров глицидных кислот». Как было установлено, при конденсации хлорацетонитрила с β -ионом I в присутствии избытка алкоголята вместо ожидаемого эпоксинитрила образуется с хорошим выходом эпоксиимидоэфир (LV).

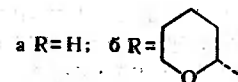
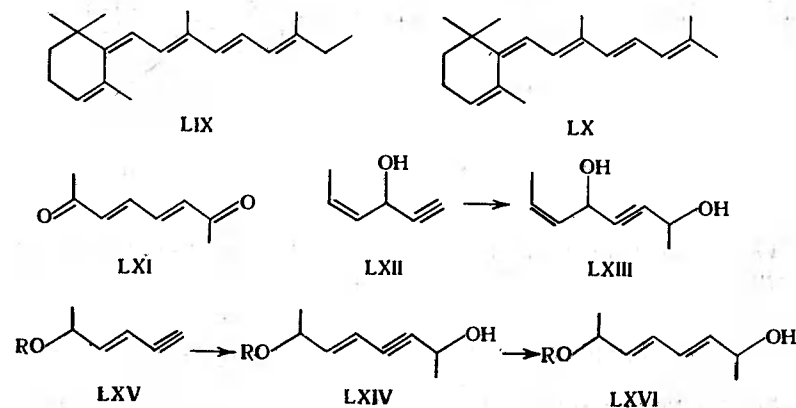
Последний при обработке кислотой легко превращается в α -оксиретроэфир (LVI). В результате дегидратации диэтилхлорфосфитом в присутствии третичных оснований и последующего омыления образуется дегидро- β -ионилиденуксусная кислота (LVII). Восстановление LVII алюмогидридом лития и дальней-



шее окисление двуокисью марганца приводит к дегидро- β -C₁₅-альдегиду (LVIII) — важному промежуточному соединению при синтезе витамина А₂ [295].

Взаимодействие с литийалкилами

Конденсация с этиллитием и дегидратация были применены Каррером с сотр. [181—183] для синтеза изоаксерофена [183] из α -C₁₈-кетона и аксерофена [181] из β -C₁₈-кетона (см. XIV в разделе «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 129). Таким же способом была удлинена на два атома углерода алифатическая цепь в β -ионе [181]. Каррер и Бенц [182] обработали β -C₁₇-кислоту (см. XIII в разделе «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 129) избытком метиллития и после дегидратации образовавшегося третичного карбинола получили



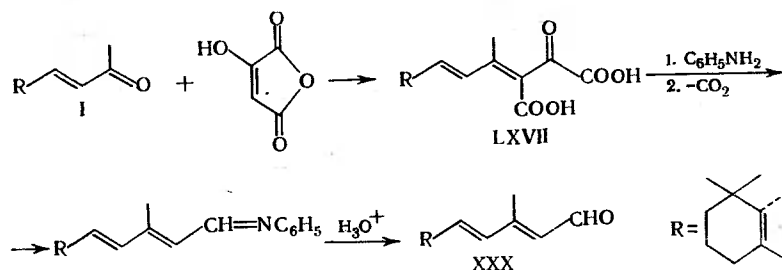
дезметилаксерофтен. Однако спектроскопические данные говорят о том, что ими получены скорее всего ретроуглеводороды LIX и LX [241].

Взаимодействие ацетальдегида с реактивами Гриньяра

В поисках путей синтеза октадиен-3,5-диона-2,7 (LXI), представляющего собой промежуточное соединение, часто применяемое при синтезах каротиноидов, Амад с сотр. [1] обработали гриньяровский комплекс из ацетиленового карбинола (LXII) ацетальдегидом. Образовавшийся гликоль (LXIII) при действии разбавленной серной кислоты претерпевает аниотропную перегруппировку в гликоль (LXIVa), полученный также из C₆-спирта (LXV) и ацетальдегида [1]. Тетрагидропиранильное производное (LXIVb) восстанавливают алюмогидридом лития в соответствующий диен (LXVI), но получить из него дикетон LXI удается лишь с низким выходом (см. стр. 145).

Конденсация с оксималеиновым ангидридом

Ван Дорп и Аренс [43] показали, что при реакции β-иона I с оксималеиновым ангидридом в присутствии соляной кислоты образуется кетокислота (LXVII). Из LXVII по ниже приведенной схеме получен β-C₁₅-альдегид XXX.



Однако этот метод не пригоден для получения больших количеств XXX.

Удлинение цепи на три атома углерода

Конденсация с ацетоном

Катализируемая щелочами конденсация двух карбонильных соединений часто применялась для синтеза терпеноидов. Так получают в большом масштабе из цитраля и ацетона псевдоио-

нон [236], служащий промежуточным соединением при производстве витамина А и каротиноидов. Такого рода конденсация в сочетании с окислением первичных спиртов по Оппенауэру применяется, например, для получения β-C₁₈-кетона (см. XIV в разделе «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 129) из β-C₁₅-спирта (см. XIX в разделе «Реакции с этилформиатом, формальдегидом или их производными», стр. 130) в одну стадию [218]. В табл. 7 приведены некоторые кетоны, используемые для

Таблица 7
Промежуточные кетоны, полученные конденсацией с ацетоном

Кетон	Литература
$(CH_3)_2C=CH(CH_2)_2C(CH_3)=CHCH=CHCOCH_3$	236, 312
$(CH_3)_2C=CH(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH=CHCOCH_3$	59
$R^1CH=CHC(CH_3)=CHCH=CHCOCH_3$ (цис- и транс-формы)	322, 96, 218 *
$R^2CH=CHC(CH_3)=CHCH=CHCOCH_3$	307 *
$CH_3COCH=CHCH=C(CH_3)CH_2=CH_2$	36, 76 *
$R^3CH=CHCOCH_3$	328, 199

* Окисление спирта по методу Оппенауэра и «одновременная» конденсация с ацетоном.

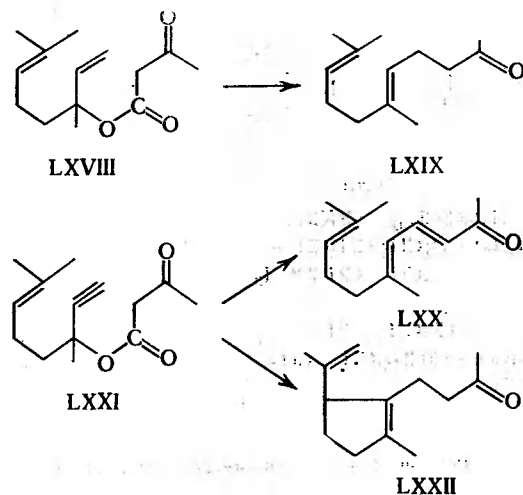
синтеза каротиноидов катализируемой щелочами конденсацией с ацетоном.

Конденсация с ацетоуксусным эфиром

Широко известная конденсация щелочных солей ацетоуксусного эфира и первичных галогенидов (например, бромистого геранила) с образованием после омыления и декарбоксилирования кетона, содержащего на три атома углерода больше (например, геранилакетона), применялась Ружичкой [285] еще на начальной стадии изучения химии терпенов. Этот метод в сочетании с реакцией Нефа (см. раздел «Реакция Нефа», стр. 132) имеет большое значение для синтеза соединений с терпеноидным углеродным скелетом [142]. Таким образом были получены многие соединения этого ряда. Но этот вопрос выходит за рамки данного обзора.

Перегруппировка аллилового и пропаргилового эфиров ацетоуксусной кислоты

Метод синтеза γ,δ -ненасыщенных кетонов из β,γ -ненасыщенных спиртов и ацетоуксусного эфира в присутствии изопропилата алюминия, впервые описанный Карролом [28], был в дальнейшем развит и упрощен Каймелом и Коупом [200]. Разработка этого метода сделала доступным геранилацетон (LXIX); его можно получить с высоким выходом из линалоолового эфира ацетоуксусной кислоты (LXVIII), легко синтезируемого из линалоола и diketena [200].



Распространение этой перегруппировки Каймелом с сотр. [201] и Лейси [205] на пропаргиловый эфир ацетоуксусной кислоты позволило разработать новый метод синтеза $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -дважды-ненасыщенных кетонов, например псевдоиона (LXX), исходя из третичного пропаргилового эфира ацетоуксусной кислоты (LXXI). Пиролиз дегидролиналового эфира ацетоуксусной кислоты LXXI также сопровождается образованием изомерного кетона LXXII [201, 291], который можно отделить от псевдоиона фракционной перегонкой. Каймел с сотр. [201] установили, что выходы продукта перегруппировки пропаргилового эфира ацетоуксусной кислоты повышаются, если пиролиз проводят в присутствии следов *трет*-бутилата алюминия. Этот метод позволяет получать псевдоион и β -ион из дегидролиналоола в большом масштабе. В некоторых случаях применяется другая последовательность реакций, аналогичная предложенной Карро-

лом [28]. Замещенные аллиловый [251] или пропаргиловый [234] спирты реагируют с эфирами ацетоуксусной кислоты при высокой температуре в некоторых случаях в присутствии следов катализатора основного характера [251].

Перегруппировка пропаргиловых эфиров енолов

Недавно Марбетом и Соси в лаборатории фирмы «Гофман — Ла Рош» [211] разработан другой способ получения $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -дважды-ненасыщенных кетонов. Согласно указанной методи-

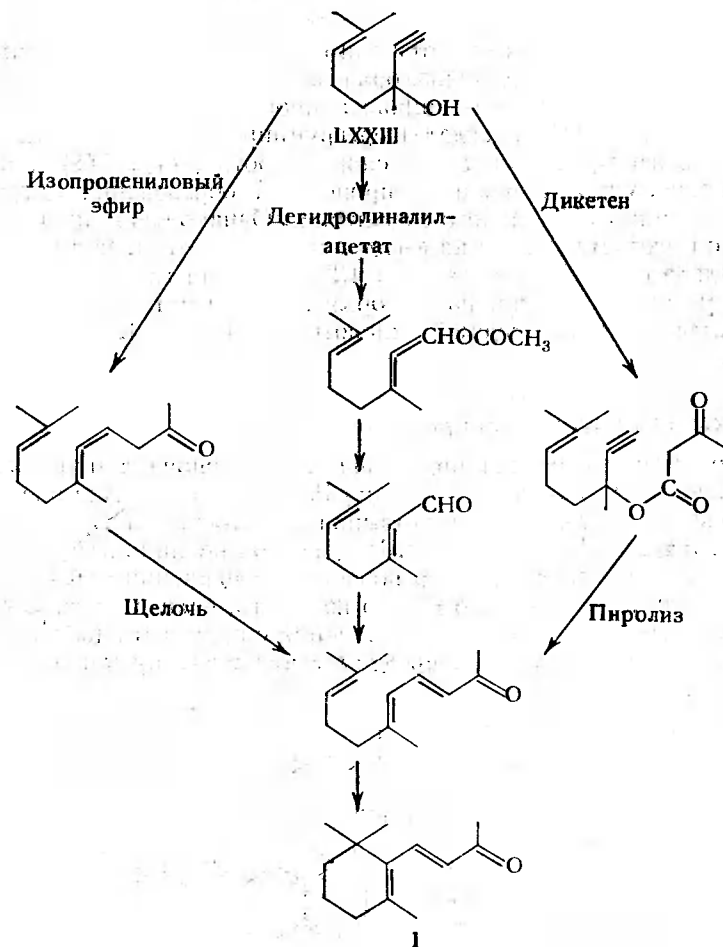
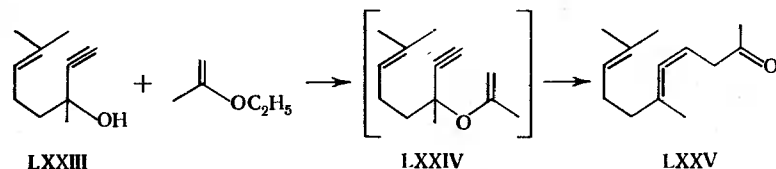


Схема получения β -иона из дегидролиналоола.

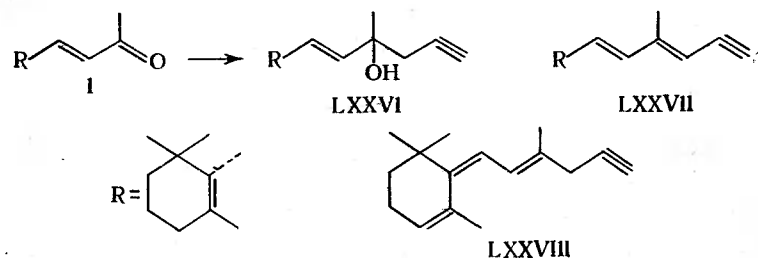
ке, дегидролиналоол (LXXIII) кипятят с избытком изопропенилового эфира в кислой среде, в результате образуется, вероятно, через промежуточный эфир енола (LXXIV) алленовый кетон (LXXV), который под действием следов щелочи гладко превращается в псевдоионон LXX.



В настоящее время имеются три промышленных метода синтеза β -ионона I из дегидролиналоола LXXIII, показанные на схеме (см. стр. 149). При перегруппировках пропаргильного эфира ацетоксусной кислоты (см. раздел «Перегруппировки аллилового и пропаргильного эфиров ацетоксусной кислоты», стр. 148) и пропаргильного эфира енола не происходит образования цитраля в качестве промежуточного соединения. Однако его можно получить с высоким выходом из дегидролиналацетата, как описано в разделе «Реакция Нефа» (стр. 132). Все три метода приводят к получению псевдоионона, который циклизуется в β -ионон при тщательно контролируемой кислотности среды [27, 87, 203, 279].

Методы, аналогичные реакции Гриньяра

Конденсация метилвинилкетона или β -ионона с пропаргилцинкабромидом в условиях реакции Реформатского была впервые использована для синтеза витамина А Хубером и Бузингером [93а], а также Ислером [151]. В ходе этой реакции всегда образуется небольшое количество побочного соединения с алленовой структурой. Однако этого можно избежать, если в смеси кетона и пропаргилбромидом с магнием имеются следы ртути [98а]. Другой вариант реакции [46] предусматривает замену магния алюминием.



C_{16} -Карбинол (LXXVI), получаемый из β -ионона I и пропаргилбромидом, играет важную роль в синтезах витамина А и каротиноидов [99, 110, 151]. Катализируемая кислотами дегидратация приводит к образованию смеси преимущественно двух углеводородов: кристаллического и жидкого. Сначала считали, что кристаллический изомер имеет строение LXXVII [109, 151], однако согласно более новым данным [46], кристаллический и жидкий изомеры — это LXXVIII и LXXVII соответственно. Чтобы полностью предотвратить образование кристаллического ретроионильного соединения LXXVII, карбинол LXXVI следует ацилировать хлористым ацетилом в пиридине и затем отщепить уксусную кислоту с помощью *трет*-бутилата калия [46]. В табл. 8 приведены карбинолы, полученные как промежуточные соеди-

Таблица 8

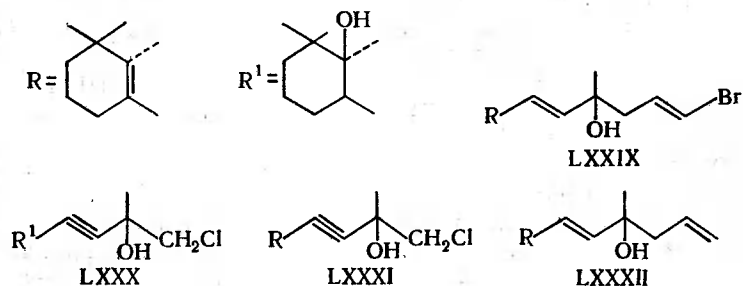
Ацетиленовые карбинолы, полученные из пропаргилбромидом

			Карбинол	Литература
$R^1 =$	$R^2 =$	$R^3 =$	$(CH_3)_2C=CH(CH_2)_2C(CH_3)=CHCH=CHC(CH_3)(OH)CH_2C\equiv CH$	278
			$(CH_3)_2C=CH(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH=CHC(CH_3)(OH)CH_2C\equiv CH$	59
			$HC\equiv CCH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH(OC_2H_5)_2$	100
			$HC\equiv CCH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH_2OC_2H_5$	241
			$R^1CH=CHC(CH_3)(OH)CH_2C\equiv CH$	46, 185, 17, 79
			$R^1CH=CHC(CH_3)=CHCH=CHC(CH_3)(OH)CH_2C\equiv CH$	191
			$R^2CH=CHC(CH_3)=CHCH=CHC(CH_3)(OH)CH_2C\equiv CH$	192
			$R^3CH=CHC(CH_3)(OH)CH_2C\equiv CH$	199, 328

нения при синтезах каротиноидов и витамина А с применением пропаргилбромидом.

Помимо пропаргилбромидом, для получения ацетиленового карбинола LXXVI применялся 1,3-дибромпропен-2 [48]. Обработка β -ионона 3-бромпропенилмагниибромидом ведет к образованию бромкарбинола (LXXIX), который при кипячении с этилатом натрия превращается в искомым ацетиленовый карбинол LXXVI. Промежуточные соединения LXXX и LXXXI, применяемые в синтезах витамина А, получены по реакции Гринья-

ра из соответствующего ацетиленового C_{11} -соединения и хлор-ацетона [222].



В патенте, принадлежащем фирме «Дюпон» [209], описано получение C_{16} -карбинола (LXXXII) взаимодействием β -иона с пропениллитием.

Конденсация с пропениловым эфиром

По аналогии с конденсацией с этилвиниловым эфиром, описанной в разделе «Конденсация с виниловыми эфирами» (стр. 137), взаимодействие с пропениловыми эфирами позволяет удлинить цепь на три атома углерода. Превращение так называемого β - C_{16} -альдегида (см. XLI в разделе «Конденсация с виниловыми эфирами», стр. 137) в β - C_{19} -альдегид (см. XXVII в разделе «Циангидриновые синтезы», стр. 132) в техническом синтезе β -каротина [136] основано на конденсации с пропениловым эфиром. Аналогичным образом из β - C_{14} -альдегида II получают β - C_{16} -альдегид XLI (см. раздел «Конденсация с виниловыми эфирами», стр. 137). Особо следует отметить синтезы дегидро- β -апокаротина с 30 и 35 атомами углерода и дегидро- β - C_{40} -альдегида, также основанные на конденсации с пропениловым эфиром (см. табл. 9).

Для выяснения биогенеза каротиноидов особый интерес представляет β - C_{40} -альдегид (17'-оксо-3', 4'-дегидро- γ -каротин). Это соединение можно выделить наряду с торуленом (см. табл. 26) и торулародином (см. табл. 28) из одного и того же экстракта из микроорганизмов [323]. Это убедительно подтверждает, что биологическое окислительное расщепление углеродного скелета каротиноидов начинается у одного из концов молекулы. Кроме того, следует отметить биологическое превращение β -каротина в витамин А, которое может протекать с образованием промежуточных β -апо-8'-каротиналя (C_{30}), β -апо-12'-каротиналя (C_{25}) и альдегида, соответствующего витамину А [326]. Высокая

провитаминная А активность [214] β -апо-8'-каротиналя (C_{30}) (LXXXIII) и то, что он был выделен [323] из шпината, салата,

Таблица 9

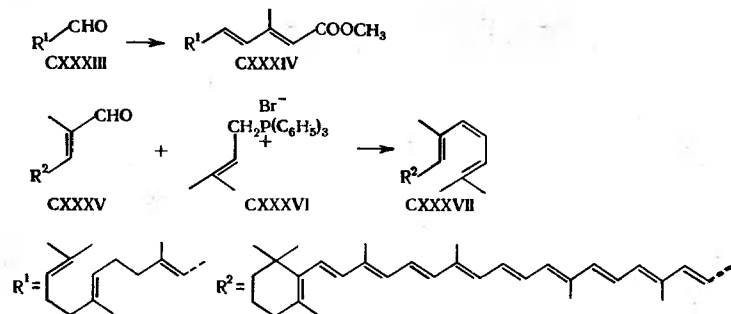
Каротиноидные альдегиды, полученные конденсацией с пропениловым эфиром

Каротиноидные альдегиды, полученные конденсацией с пропениловым эфиром	
Альдегиды	Литература
	137, 136
	281
	281
	281
	144
	137
	137, 123
	137
	137
	143, 159
	285

цитрусовых плодов и др., подтверждает выдвинутую гипотезу.

CXXXVI с эфирами β -формилкротоновой кислоты (CXXXVIIa) получены CXXXVII, в результате омыления которых образуется в виде смеси полностью *транс*- и 13-*цис*-форм кислоты, соответствующая витамину А [166]. Эта смесь под действием иода изомеризуется в чистую кислоту, соответствующую витамину А (XLIXб). Аналогичный путь был недавно использован для синтеза витамина А₂ [166, 296] из винилдегидро- β -ионола (CXXXIX). Смесь 13-*цис*- и полностью *транс*-кислот, соответствующих витамину А₂, была проэтерифицирована диазометаном, и полученные эфиры были восстановлены алюмогидридом лития. Последующее хроматографирование на окиси алюминия позволило выделить два кристаллических изомера витамина А₂: 13-*цис*- и полностью *транс*-витамин А₂ (см. табл. 1).

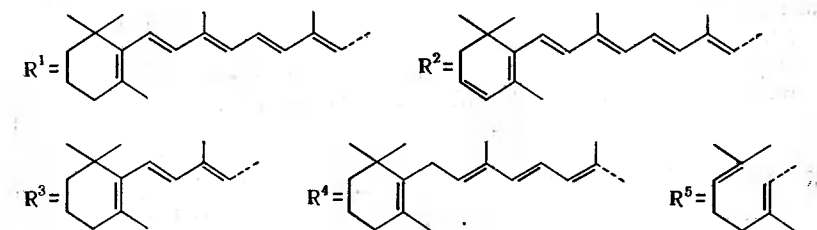
Кислота, соответствующая витамину А, синтезирована также непосредственно из кислоты CXXXVIIIб, использованной в качестве реагента для введения цепи из 5 атомов углерода [258, 271]. При применении формильных производных CXXXа и CXXXб выходы ацетата витамина А или аксерофтена соответственно достигают 55 и 70 %. Производные витамина А образуются также при взаимодействии β -ионилиденацетальдегида (см. XXX в разделе «Циангидриновые синтезы», стр. 131) с одним из C₅-фосфоранов (CXXXIа — CXXXIг) или анионом фосфонатов (CXXXIIа или CXXXIIб) [258]. Недавно Эйтер с сотр. [49] синтезировали нитрил, соответствующий витамину А₂ (нитрил 3,4-дегидровитамина А), применив реактив Виттига (CXXXId).



В лаборатории Уидона [39] удалось осуществить синтез биогенетических предшественников каротиноидов. Для получения фитофлуена и нейроспорина (см. раздел «Реакция Виттига», стр. 195) анион фосфоната (LI, R-H, R¹-C(CH₃)=CHCOOCH₃) (раздел «Методы, аналогичные реакции Виттига», стр. 141) вводят в реакцию с фарнезалом (CXXXIII); реакция идет с образованием ненасыщенного эфира (CXXXIV), который под действием

Таблица 13

Удлинение цепи на пять атомов углерода по реакции Виттига



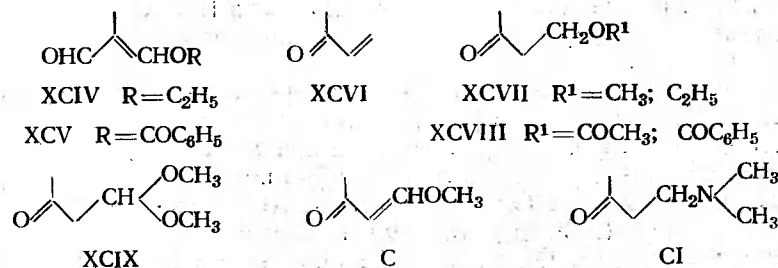
Образующееся соединение	C ₅ -Компонент	Литература
Торулен	CXXXVI	288
R ¹ COOAik	CXXXVIIa	258
R ² COOC ₄ H _{9-n}	CXXXVIIa	296
R ¹ COOCH ₃	CXXXIa	258, 324, 303
R ¹ COOC ₂ H ₅	CXXXIIa	258
R ² COOCH ₃	CXXXIa	49
R ² CN	CXXXId	49
RICH ₃	CXXXIг	261
RICH ₃	CXXXб	258, 261
RICH ₂ OCOCH ₃	CXXXa	258, 267
RICH ₂ OCOCH ₃	CXXXIв	258
RICH ₂ OCH ₃	CXXXIб	258
R ¹ COOH	CXXXVIIб	258, 267
R ³ COOC ₂ H ₅	CXXXVIIa	15
R ⁴ CH(OC ₂ H ₅) ₂	(C ₆ H ₅) ₃ P=CHCH=	210
	=C(CH ₃)CH(OC ₂ H ₅) ₂	
R ⁵ CH=CHC(CH ₃)=CHCH=CH(CH ₃)=	CXXXIIб	39
=CHCOOCH ₃		
R ⁵ CH ₂ CH ₂ C(CH ₃)=CHCH=CHC(CH ₃)=		
=CHCOOCH ₃		

сначала алюмогидрида лития и затем двуокиси марганца был превращен в соответствующий альдегид (CCXLV) (см. табл. 19 в разделе «Реакция Виттига», стр. 195).

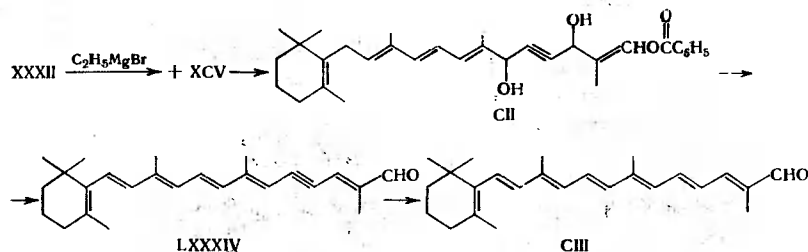
В лаборатории автора конденсацией β -апо-4'-каротиналя (C₃₅) (CXXXV) с бромидом диметилаллилтрифенилфосфония (CXXXVI) в присутствии этилата натрия получен 3', 4'-дегидро- γ -каротин (CXXXVII), идентичный природному торулену [283].

В табл. 13 показаны соединения, полученные по реакциям, близким к реакции Виттига, и вещества, использованные для удлинения цепи на пять атомов углерода. Примененные при этом фосфораны получены в большинстве случаев (без выделения) действием оснований на соответствующие трифенилфосфонийгалогениды.

чаще всего применяются для удлинения цепи на четыре атома углерода по реакции Гриньяра.



β-Апо-12'-каротиналь(C₂₅) CIII, представляющий собой один из продуктов окисления β-каротина перманганатом калия [177], служит исходным соединением для синтеза β-апокаротиноидов; получают его по приведенной ниже схеме [280]. Конденсацией



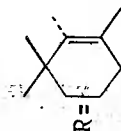
β-C₁₉-альдегида с ацетиленом лития в жидком аммиаке синтезирован C₂₁-ацетиленовый карбинол XXXII (см. раздел «Реакция Нефа», стр. 132). Этот карбинол был без предварительной очистки превращен в реактив Гриньяра, который в свою очередь был использован в реакции с бензоатом метилмалонового альдегида в енольной форме XCV. Образовавшийся эфир β-C₂₅-диоксиенола CII был в свою очередь переведен в 15,15'-дегидро-β-апо-12'-каротиналь(C₂₅) (LXXXIV), а из него частичным гидрированием и изомеризацией получен полностью *транс*-β-апо-12'-каротиналь(C₂₅) (CIII).

В дальнейшем метод удлинения цепи на четыре атома углерода, основанный на применении реакции Гриньяра, был отработан в промышленной лаборатории [99] для синтеза витамина А. Конденсацией C₁₆-ацетиленового карбинола (см. XXVI в разделе «Методы, аналогичные реакции Гриньяра», стр. 150) и 4,4-диметоксибутанона-2 (XCIX) получен гликоль (CIV). Частичное гидрирование тройной связи с последующими дегидратацией

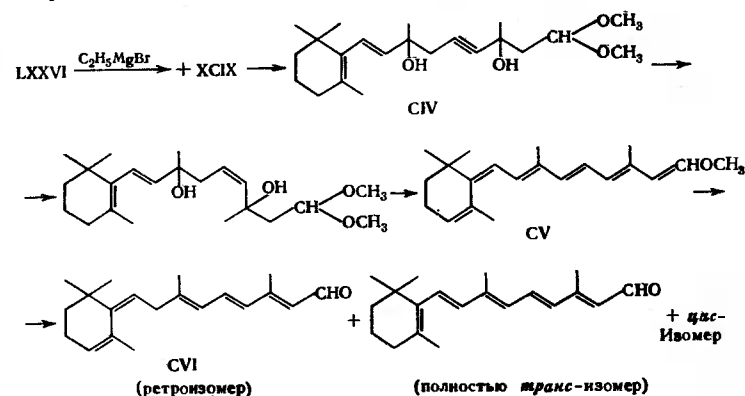
Таблица 11

Удлинение цепи на четыре атома углерода по реакции Гриньяра

С ₄ -Компонент	Литература	Образующийся карбинол
XCIV	162	RCH=CHC(CH ₃)(OH)C ≡ CCH(OH)C(CH ₃)=CHOC ₂ H ₅
XCV	332	RCH=CHC(CH ₃)(OH)C ≡ CCH(OH)C(CH ₃)=CHOC ₆ H ₅
XCV	280	RCH ₂ CH=C(CH ₃)CH=CHC ≡ CCH(OH)C(CH ₃)=CHOC ₆ H ₅
XCVI	151	RCH=CHC(CH ₃)=CHC ≡ CC(CH ₃)(OH)CH=CH ₂
XCVI	17	RCH ₂ CH=C(CH ₃)CH(OH)C ≡ CC(CH ₃)(OH)CH=CH ₂
XCVI	299	RCH=CHC(CH ₃)(OH)CH ₂ C ≡ CC(CH ₃)(OH)CH=CH ₂
XCVI	151	RCH=CHC(CH ₃)=CHC ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃
XCVI	221, 226	RCH ₂ CH=C(CH ₃)CH(OH)C ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃
XCVI	68	RCH=CHC(CH ₃)=CHC ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃
XCVI	225	RCH=CHC(CH ₃)(OH)CH ₂ C ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃
XCVI	99, 166	(CH ₃) ₂ C=CH(CH ₂) ₂ C(CH ₃)=CHCH=CHC(CH ₃)(OH)CH ₂ C ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃
XCVI	278	RCH=CHC(CH ₃)(OH)CH ₂ C ≡ CC(CH ₃)(OH)CH=CH ₂
C	310	RCH ₂ CH=C(CH ₃)CH(OH)C ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
CI	226	



и отщеплением метанола приводят к эфиру альдегида, соответствующего витамину А, в енольной форме (CV), с так называемой ретроконфигурацией. При гидролизе CV образуется смесь ретро-, *цис*- и *транс*-альдегидов, соответствующих витамину А. Ретро-альдегид (CVI) и полностью *транс*-изомер можно выделить из смеси в виде комплексов с гидрохиноном [18]. В результате восстановления такого кристаллического гидрохинонового комплекса боргидридом натрия образуется витамин А.



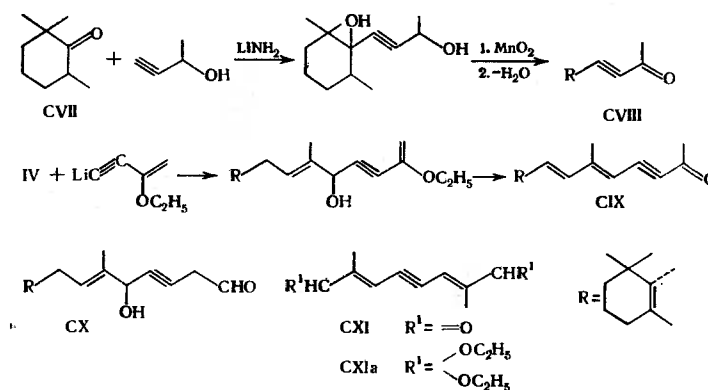
Реакция Гриньяра использовалась также для многих других синтезов на основе упоминавшихся уже эфиров XCIV и XCV или производных бутанона-2 XCVI—CI. Полученные таким образом карбинолы приведены в табл. 11.

Методы, аналогичные реакции Нефа

Карбинолы β -ионоловой структуры или их винилоги часто отщепляют воду с образованием соединений с ретроконфигурацией или систем с сопряженными двойными связями (см. раздел «Дегидратация, аллильная и прототропная перегруппировки», стр. 204). Перегруппировки двойных связей можно избежать при наличии в каротиноидных системах ацетиленовой связи в положении 7,8 (или 11,12). 7,8-Дегидро- β -ионин и соответствующий изопренолог 11,12-дегидро- β -C₁₈-кетон синтезированы по реакции типа реакции Нефа из C₄-ацетиленовых соединений. 7,8-Дегидро- β -ионин (CVIII) получен трехстадийным синтезом из 2,2,6-триметилциклогексана CVII [321], а 11,12-дегидро- β -C₁₈-кетон (CIX) — двухстадийным синтезом из β -C₁₄-альдегида (см. IV в разделе «Реакция Дарзана», стр. 128) [287].

Инхоффен с сотр. [109, 111] применили метод, аналогичный реакции Нефа, для получения альдегида CX из β -C₁₄-альдегида

IV. Рюэгг с сотр. [280] синтезировали *бис*-(диэтилацеталь) (CXIa) C₁₀-диальдегида с тройной связью (CXI) конденсацией C₆-ацета-



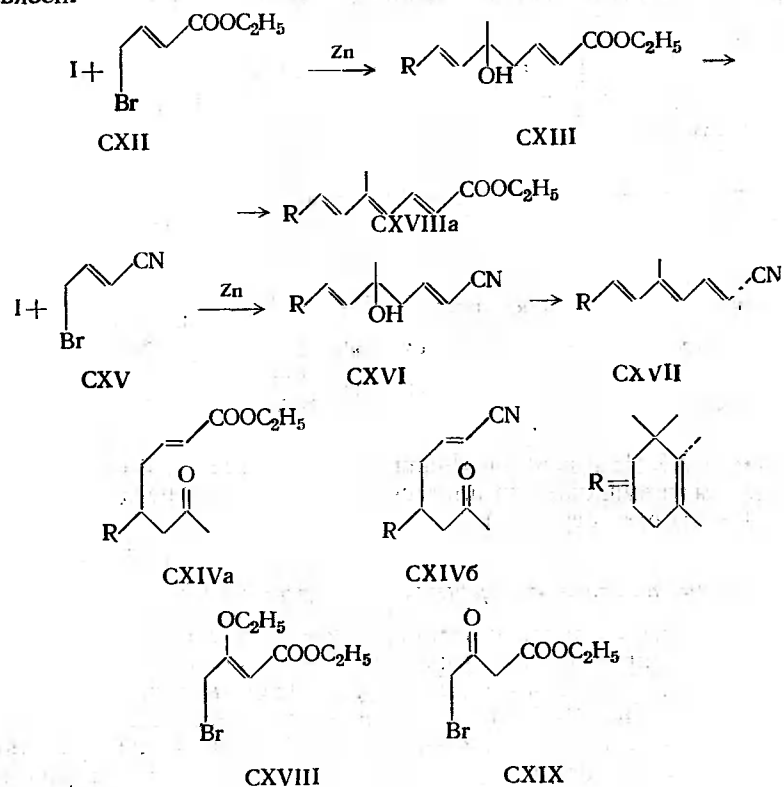
ля (см. XXXIII в разделе «Реакция Нефа», стр. 133) с еноловым эфиром метилмалонного альдегида (см. XCIV в разделе «Реакция Гриньяра», стр. 155).

Методы, аналогичные реакции Реформатского

Во многих синтезах витамина А в качестве промежуточного соединения применяется β -иониленкротоновая кислота или β -C₁₇-кислота XIII, которая под действием метиллития легко превращается в β -C₁₈-кетон XIV (см. раздел «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 128). В ряде лабораторий изучался синтез соединения XIII (раздел «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 129) методом, близким реакции Реформатского, из β -ионина I и эфира γ -бромкротоновой кислоты (CXII) [42, 73, 106, 115, 131]. По мнению Ван Дорпа и Аренса [42] низкие выходы указанной кислоты можно объяснить частичной енолизацией β -ионина. Однако Эйтер с сотр. [46] при соблюдении специфических условий реакции Реформатского выделили оксифир (CXIII) с выходом ~70% и побочное соединение вероятной структуры CXIVa с выходом 15%.

При дегидратации β -ионолоподобных карбинолов обычными методами образуется смесь изомеров с нормальной и ретроконфигурацией двойной связи (см. раздел «Дегидратация, аллильные и прототропные перегруппировки», стр. 204). Однако дегидратация оксифира CXIII действием N-иодсукцинимидом приводит к образованию исключительно эфира β -иониленкротоновой кислоты CXIIIa. По данным Эйлера с сотр. [46], в этом

случае не наблюдается ретроперегруппировки системы двойных связей.



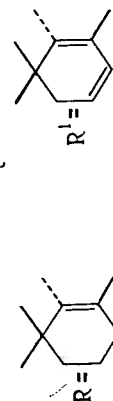
При применении в качестве реагента с 4 атомами углерода γ-бромкротонитрила (CXV) [46] помимо оксинитрила (CXVI) образуется небольшое количество побочного соединения CXIVb. В отличие от оксифира CXIII оксинитрил CXVI можно дегидратировать действием обычных дегидратирующих агентов с образованием нитрила (CXVII) без перегруппировки с обращением конфигурации [46].

Для введения группировки, содержащей четыре атома углерода, методом, близким к реакции Реформатского, применялись также эфир β-этокс-γ-бромкротоновой кислоты (CXVIII) [46] и γ-бромацетоуксусный эфир (CXIX) [47].

В табл. 12 включены наиболее важные примеры применения реакции Реформатского для удлинения цепи на четыре атома углерода.

Таблица 12

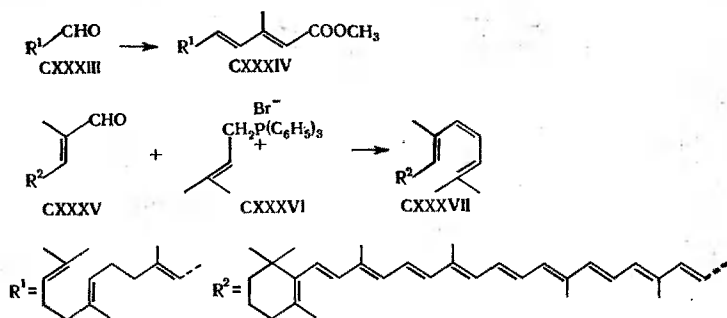
Удлинение цепи на четыре атома углерода по реакции Реформатского



Образуемое соединение	C ₄ -Компонент	Литература
$\text{RCH} = \text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH} = \text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	CXII	42, 46, 106, 131, 115
$\text{RCH} = \text{CHC}(\text{CH}_3) = \text{CHCH} = \text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH} = \text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	CXII	237
$\text{RCH} = \text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH} = \text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	CXII	115, 63
$(\text{CH}_3)_2\text{C} = \text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH} = \text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	CXII	44
$\text{RCH} = \text{CHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH} = \text{CHCN}$	CXV	46, 62
$\text{RCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH} = \text{CHCN}$	CXV	62
$\text{RCH} = \text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5) = \text{CHC}(\text{O})\text{O}$	CXVIII	46
$\text{RCH} = \text{CHC}(\text{CH}_3) = \text{CHCOCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	CXIX	47

СХХVI с эфирами β-формилкротоновой кислоты (СХХVIIa) получены СХХVII, в результате омыления которых образуется в виде смеси полностью *транс*- и 13-*цис*-форм кислоты, соответствующая витамину А [166]. Эта смесь под действием иода изомеризуется в чистую кислоту, соответствующую витамину А (ХLIXб). Аналогичный путь был недавно использован для синтеза витамина А₂ [166, 296] из винилдегидро-β-ионола (СХХIX). Смесь 13-*цис*- и полностью *транс*-кислот, соответствующих витамину А₂, была проэтерифицирована диазометаном, и полученные эфиры были восстановлены алюмогидридом лития. Последующее хроматографирование на окиси алюминия позволило выделить два кристаллических изомера витамина А₂: 13-*цис*- и полностью *транс*-витамин А₂ (см. табл. 1).

Кислота, соответствующая витамину А, синтезирована также непосредственно из кислоты СХХVIIб, использованной в качестве реагента для введения цепи из 5 атомов углерода [258, 271]. При применении формильных производных СХХХа и СХХХб выходы ацетата витамина А или аксерофтена соответственно достигают 55 и 70 %. Производные витамина А образуются также при взаимодействии β-ионилиденацетальдегида (см. ХХХ в разделе «Циангидриновые синтезы», стр. 131) с одним из С₅-фосфоранов (СХХХIа — СХХХIг) или анионом фосфонатов (СХХХIIа или СХХХIIб) [258]. Недавно Эйтер с сотр. [49] синтезировали нитрил, соответствующий витамину А₂ (нитрил 3,4-дегидровитамина А), применив реактив Виттига (СХХХId).



В лаборатории Уидона [39] удалось осуществить синтез биогенетических предшественников каротиноидов. Для получения фитофлуена и нейроспорина (см. раздел «Реакция Виттига», стр. 195) анион фосфоната (LI, R-H, R¹-C(CH₃)=CHCOOCH₃) (раздел «Методы, аналогичные реакции Виттига», стр. 141) вводят в реакцию с фарнезалом (СХХХII); реакция идет с образованием ненасыщенного эфира (СХХХIV), который под действием

Таблица 13

Удлинение цепи на пять атомов углерода по реакции Виттига

Образующееся соединение	C ₅ -Компонент	Литература
Торулен	СХХХVI	283
R ¹ COOAlk	СХХХVIIa	258
R ² COOC ₄ H ₉ -H	СХХХVIIa	296
R ¹ COOCH ₃	СХХХIa	258, 324, 303
R ¹ COOC ₂ H ₅	СХХХIIa	258
R ² COOCH ₃	СХХХIa	49
R ² CN	СХХХId	49
R ¹ CH ₃	СХХХIг	261
R ¹ CH ₃	СХХХб	258, 261
R ¹ CH ₂ OCOCCH ₃	СХХХа	258, 267
R ¹ CH ₂ OCOCCH ₃	СХХХIв	258
R ¹ CH ₂ OCH ₃	СХХХIб	258
R ¹ COOH	СХХХIIб	258, 267
R ² COOC ₂ H ₅	СХХХIIIa	15
R ⁴ CH(OC ₂ H ₅) ₂	(C ₆ H ₅) ₃ P=CHCH=CHC(CH ₃)CH(OC ₂ H ₅) ₂	210
R ⁵ CH=CHC(CH ₃)=CHCH=CH(CH ₃)=CHCOOCH ₃	СХХХIIб	39
R ⁵ CH ₂ CH ₂ C(CH ₃)=CHCH=CHC(CH ₃)=CHCOOCH ₃	СХХХIIб	39

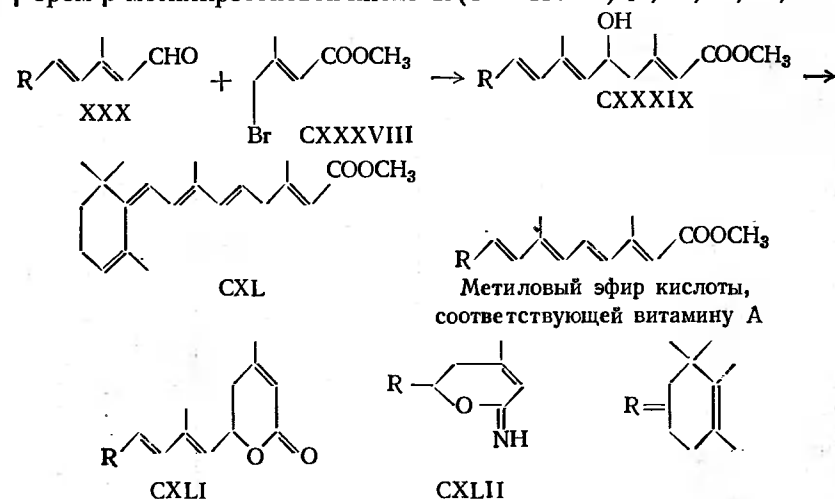
сначала алюмогидрида лития и затем двуокиси марганца был превращен в соответствующий альдегид (СХХIV) (см. табл. 19 в разделе «Реакция Виттига», стр. 195).

В лаборатории автора конденсацией β-апо-4'-каротиналя (С₃₅) (СХХХV) с бромидом диметилаллилтрифенилфосфония (СХХХVI) в присутствии этилата натрия получен 3', 4'-дегидро-γ-каротин (СХХХVII), идентичный природному торулену [283].

В табл. 13 показаны соединения, полученные по реакциям, близким к реакции Виттига, и вещества, использованные для удлинения цепи на пять атомов углерода. Примененные при этом фосфораны получены в большинстве случаев (без выделения) действием оснований на соответствующие трифенилфосфонийгалогениды.

Реакция Реформатского

Во многих случаях удалось в одну стадию удлинить цепь на одну изопреновую или эквивалентную ей группу. Так, эфир кислоты, соответствующий витамину А, синтезирован по реакции Реформатского взаимодействием β -C₁₅-альдегида XXX с эфиром γ -бром- β -метилкротоновой кислоты (CXXXVIII) [6, 46, 71, 94, 95].

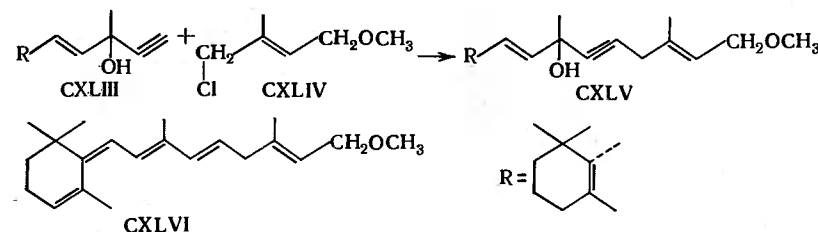


Промежуточное оксисоединение (CXXXIX), по-видимому, весьма неустойчиво и очень легко дегидратируется в эфир CXI, который при действии алкоголята изомеризуется в эфир кислоты, соответствующей витамину А. Однако Эйтер с сотр. [46] показали, что при соблюдении особых условий реакции можно *транс*- β -C₁₅-альдегид XXX количественно превратить в смесь CXXXIX и лактона (CXL). Под действием спиртового раствора этилата натрия CXLI превращается в кислоту, соответствующую 13-*цис*-витамина А [46]. Ацилирование CXXXIX и последующая обработка *трет*-бутилатом натрия приводит к метилловому эфиру кислоты, соответствующей витамину А [46]. Удалось осуществить аналогичные превращения и в случае β -циклоцитраля [46, 71, 110, 311, 330, 331] и диметилакролеина [44]. При взаимодействии нитрила γ -бром- β -метилкротоновой кислоты с β -циклоцитралем образуется имидолактон (CXLI).

В синтезах α - и β -каротиноидов в лаборатории Инхофена в качестве промежуточных соединений были использованы α - и β -C₁₅-альдегиды, полученные с применением другого реагента (эфира γ -бромтиглиновой кислоты) для введения цепи из пяти атомов углерода [116, 120].

Реакция Гриньяра

Орошнику с сотр. [75, 240, 242, 247, 249] удалось получить углеродный скелет витамина А по реакции Гриньяра из метоксихлорида (CXLI) и этинил- β -ионола (CXLI) или этинил- α -ионола; в качестве катализатора в реакции использовалась хлорная медь.

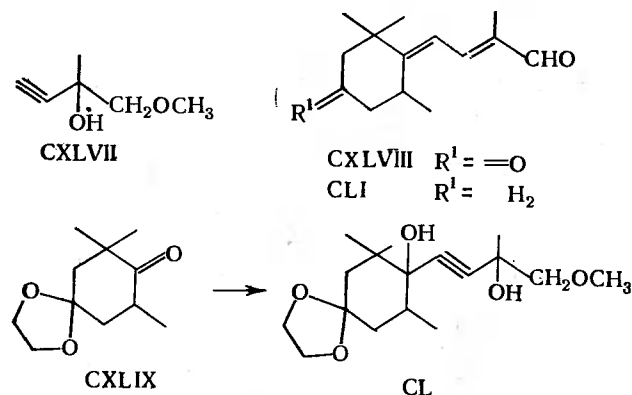


При каталитическом частичном гидрировании тройной связи карбинола (CXLI) и последующей дегидратации, катализируемой кислотами, образуется в основном ретросоединение (CXLI) и только весьма незначительное количество метилового эфира, соответствующего витамину А. Кроме того, описано взаимодействие тиглинового альдегида с реактивом Гриньяра из этинил- β -ионола [244]. Инхофен с сотр. [104] получили 11,12-дегидро-дезметилаксерофтен из β -C₁₄-альдегида (см. IV в разделе «Реакция Дарзана», стр. 128) и 2-метилбутен-1-ина-3 по реакции Гриньяра с последующей дегидратацией.

Заслуживает также внимания предложенный Жюлиа с сотр. [171] метод получения терпеноидных цепей с применением метилциклопропилкетона в качестве реагента для введения цепи из 5 атомов углерода.

Методы, аналогичные реакции Нефа

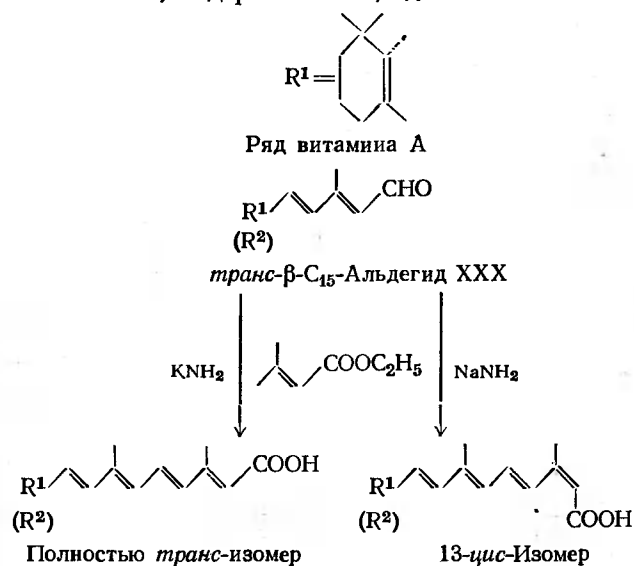
1-Метокси-2-метил-2-оксипутин-3 (CXLVII) оказался очень важным реагентом при получении кетозо-C₁₄-альдегида (CXLVIII) [143] — исходного соединения, применяемого в одном из четырех известных методов синтеза зеаксантина (см. разделы «Синтезы C₄₀-каротиноидов», стр. 194, и «Синтетические полностью *транс*-каротиноиды», стр. 215). При конденсации полученного четырехстадийным синтезом из изофорона кетоацетала (CXLI) с литиевым производным CXLVII в жидком аммиаке образуется гликоль (CL). Последующее гидрирование тройной связи алюмогидридом лития и обработка кислотой приводят к образованию альдегидокетона CXLVIII [143].



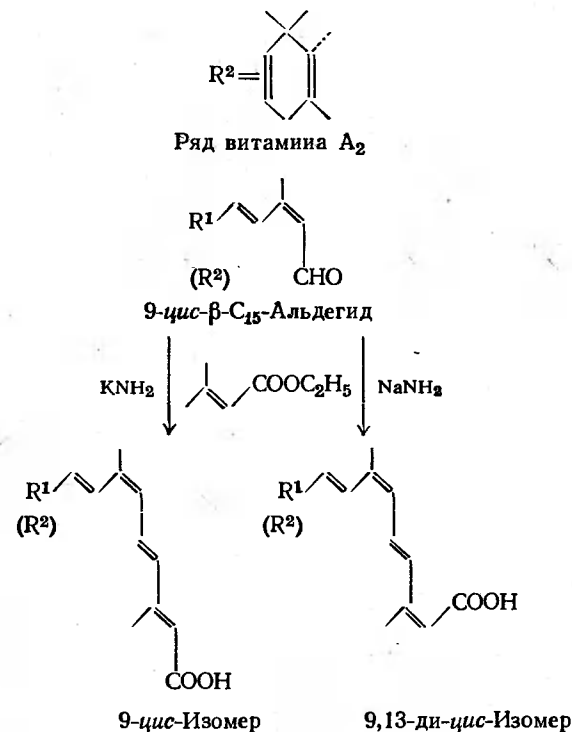
Соединение CXLVII в дальнейшем использовалось Инхоффеном с сотр. [111, 118] для получения C_{14} -изоальдегида (CLI) [118] и $\beta\text{-C}_{19}$ -альдегида (см. XXVII в разделе «Циангидриновые синтезы», стр. 131) [111].

Конденсация, катализируемая основаниями

Куну и Моррису [204] принадлежит заслуга первого синтеза витамина А; конденсацией $\beta\text{-C}_{15}$ -альдегида XXX с β, β -диметилакролеином они получили масло, которое, как показали биологические испытания, содержало $\sim 7,5\%$ витамина А:



Мацуи с сотр. [216] распространили этот метод на эфиры сенециевой кислоты и показали, что XXX легко реагирует с этиловым эфиром сенециевой кислоты в жидком аммиаке в присутствии амидов щелочных металлов. При этом было установлено, что при применении амида калия образуется кислота, соответствующая витамину А, с *транс*-конфигурацией двойной связи в положении 13, 14, тогда как при использовании амидов лития или натрия образуется 13-*цис*-изомер. Из 9-*транс*- или 9-*цис*- $\beta\text{-C}_{15}$ -альдегида XXX (R^1) были получены четыре стереоизомерные кислоты, соответствующие витамину А, с полностью *транс*-, 13-*цис*-, 9-*цис*- и 9,13-ди-*цис*-конфигурацией [166, 215]. Последующее восстановление этих кислот алюмогидридом лития приводит к образованию соответствующих изомеров витамина А.



Мацуи [217] описал синтез соответствующего витамину А альдегида из β -иониленэтанола и β, β -диметилаллилового спирта в условиях окисления по методу Оппенауэра. Этот метод был недавно с успехом использован Швитером в лаборатории автора [295] для синтеза весьма неустойчивых изомеров полностью

Русские ученые исследовали возможность применения 1-этоксиипропена и изопрена в синтезах каротиноидов и витамина А. Назаров и Красная [235], а также Красная и Кучеров [202] применили 1-этоксиипропен для конденсации с эфиром енола (см. разделы «Конденсация с виниловым эфиром», стр. 137, и «Конденсация с пропениловым эфиром», стр. 152) с целью получения 3-этоксидитрала [202] (нумерация, как в каротиноидах) из ацетата β, β -диэтилакролеина и β -C₁₅-альдегида из ацетата β -циклоцитрала соответственно [235]. Однако эти методы, по-видимому, не имеют практического значения, так как в результате дальнейшей конденсации первоначального продукта реакции с другой молекулой этоксиизопрена всегда образуются смеси.

При конденсации 1-хлор-3-метилбутена-2 с изопреном под каталитическим воздействием хлорного олова образуется геранил-хлорид [206].

Удлинение цепи на шесть атомов углерода

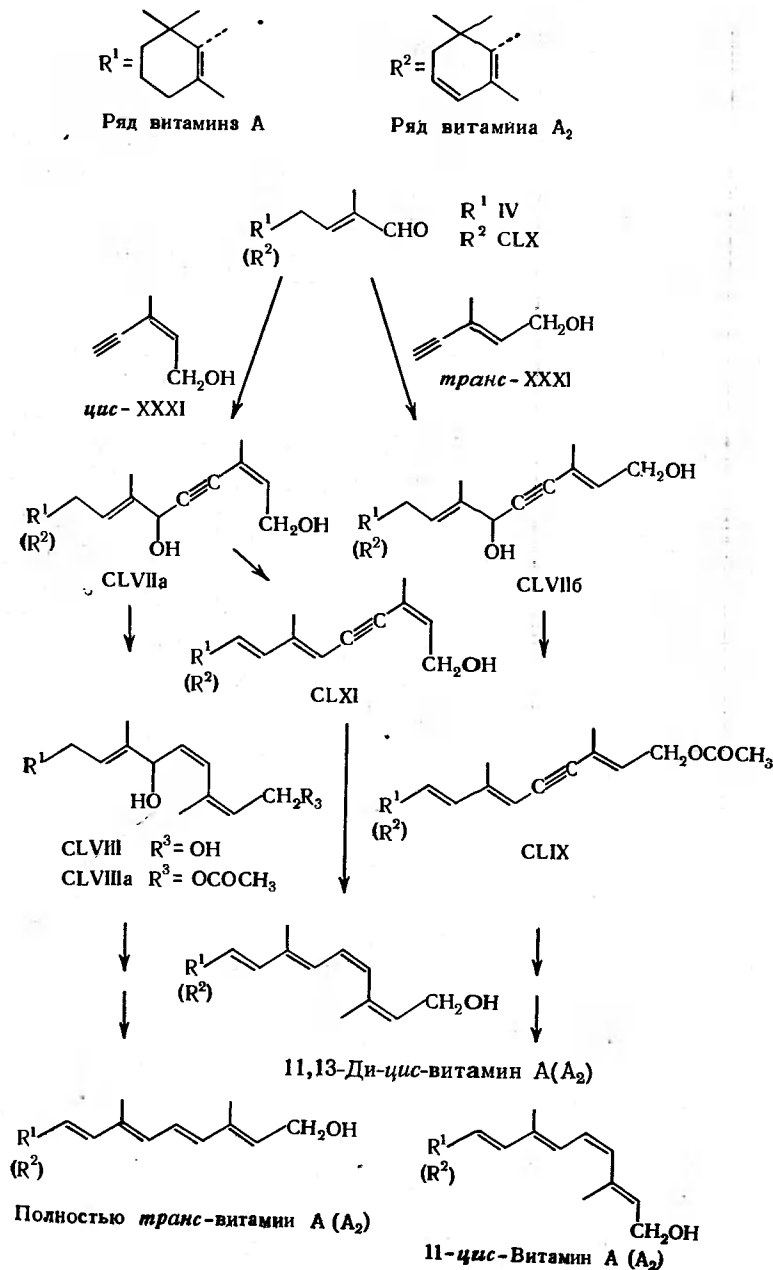
Реакция Гриньяра

Промышленный синтез витамина А [134], разработанный в лабораториях фирмы «Гофман — Ла Рош», основан на взаимодействии β - C_{14} -альдегида IV и 3-метилпентен-2-ин-4-ола-1 XXXI в условиях реакции Гриньяра.

Соединение XXXI получено в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров конденсацией метилвинилкетона с ацетиленом (см. раздел «Реакция Нефа», стр. 132) и последующей аллильной перегруппировкой; причем содержание *транс*-изомера в смеси незначительно. При частичном гидрировании тройной связи в продукте конденсации (CLVIIa, R^1) в присутствии катализатора Линдлара [208] образуется гликоль (CLVIIb), который после ацетилирования первичной спиртовой группы и катализируемой кислотами дегидратации с аллильной перегруппировкой превращается в ацетат полностью *транс*-витамина А. Этот эфир можно омылить в витамин А. Перегруппировка 11,12- и 13,14-*цис*-двойных связей в CLVIIa с образованием *транс*-изомера, по-видимому, происходит на стадии дегидратации.

Для синтеза 11-*цис*-витамина А был использован видоизмененный метод [246]; ацилированию подвергался гликоль (CLVIIb, R^1), в результате последующей дегидратации был получен ацетат 11,12-дегидровитамина А (CLIX, R^1). Дальнейший гидролиз ацетата и последующее частичное гидрирование тройной связи привели к пространственно затрудненному 11-*цис*-изомеру. Частичным гидрированием ацетиленового карбинола (CLXI, R^1), полученного дегидратацией CLVIIa (R^1), синтезирован 11,13-ди-*цис*-витамин А.

Недавно были выполнены аналогичные синтезы в ряду витамина A_2 , где в качестве исходного соединения был использован 3,4-дегидро- β - C_{14} -альдегид (CLX) [294]. В конечном итоге удалось выделить кристаллический полностью *транс*- и 11-*цис*-витамин A_2 (см. табл. 1). Кроме того, частичным гидрированием 11,12-дегидро-13-*цис*-витамина A_2 (CLXI, R^2) был получен 11,13-ди-*цис*-витамин A_2 , очищенный через стадию кристаллического *n*-фенилазобензоата. 11,12-Дегидро-13-*цис*-витамин A_2 CLXI (R^2) получен дегидратацией моноацетата ацетиленового производного CLVIIa(R^2). Стереохимия обоих изомеров витамина A_2

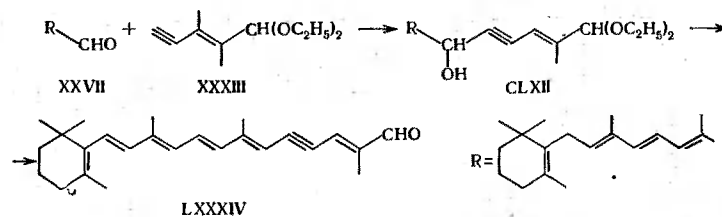


Удлинение цепи на шесть атомов углерода по реакции Гриньяра

R ¹ =	R ² =	Карбонильные соединения	C ₆ -Компонент	Литература
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)=CHCH ₂ OH- <i>транс</i>			305, 166, 246
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	CH ≡ CC(CH ₃)=CHCH ₂ OH- <i>цис</i>			166, 246, 135, 134
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)=CHCH ₂ OH	R ² CHO		249
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)=CHCH ₂ OH	R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO		123, 125
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO		221, 226
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH ₂ OH	R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO		304
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)=CHCH ₂ OCH ₃	R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO		17
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)=CHCH ₂ OC ₂ H ₅	R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO		131
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)=CHCH ₂ OCH(CH ₂) ₄ O	R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO		80
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CC(CH ₃)(OH)CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO		100
R ¹ CH=CHCOCH ₃	ClC ≡ CCH(OC ₂ H ₅)CH(CH ₃)CH(OC ₂ H ₅) ₂	R ¹ CH=CHCOCH ₃		172
R ¹ CH=CHCOCH ₃	HC ≡ CCH=C(CH ₃)CH(OC ₂ H ₅) ₂	R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CH=CHC(CH ₃)CHO		153, 280
R ¹ CH ₂ CH=C(CH ₃)CHO	HC ≡ CCH=C(CH ₃)CH(OC ₂ H ₅) ₂			280

изучена Орошником [246], выводы которого были подтверждены данными спектров ядерного магнитного резонанса [256].

Другой реагент, используемый для введения цепи из шести атомов углерода, так называемый «C₆-ацеталь» (см. XXXIII в разделе «Реакция Нефа», стр. 132) применялся в синтезах каротиноидов [153, 280]. Так, дегидро-β-апо-12'-каротиналь (C₂₅) (LXXXIV) — промежуточный продукт промышленного синтеза β-апо-8'-каротиналя (C₃₀) (см. раздел «Конденсация с пропениловым эфиром», стр. 152) получен по реакции Гриньяра из β-C₁₆-альдегида XXVII с последующей катализируемой кислотами дегидратацией образовавшегося карбинола (CLXII) и омылением ацетальной группировки [280]. Другие ацетиленовые соединения, которые были использованы для введения цепи из шести



атомов углерода в соединения типа витамина А и каротиноидов по реакции Гриньяра, приведены в табл. 14.

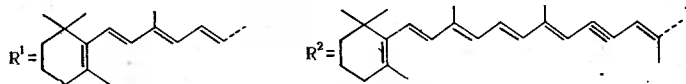
Удлинение цепи на семь атомов углерода

Реакция Виттига

В табл. 15 включены исследованные Поммером [258] методы синтеза производных витамина А из β-иона или его производных в одну стадию при помощи реакции Виттига. Продукты конденсации β-иона с C₇-фосфораном обычно получают с низким (3—10%) выходом, но выходы аксерофтена и 11,12-дегидроаксерофтена значительно выше (70 и 60%). Триппет и Уокер [314] показали, что фосфонаты более реакционноспособны по отношению к кетонам, чем соответствующие фосфораны. Это справедливо и в случае β-иона (табл. 15). Однако β-ионилидентрифенилфосфоран (см. XVI в разделе «Реакции с этилформиа-том, формальдегидом и их производными», стр. 130) довольно спокойно реагирует с альдегидным реагентом C₇. В общем, эти реакции позволяют получать с высокими выходами 9-*цис*-изомеры, которые очень трудно изомеризовать в полностью *транс*-формы.

Таблица 15

Удлинение цепи на семь атомов углерода по методу, аналогичному реакции Виттига



W = (C₆H₅)₃P=CH—CH=CHC(CH₃)=CH . . .

X = (C₆H₅)₃P=CH—C≡C—C(CH₃)=CH . . .

Y = (C₂H₅O)₂P(O)CH₂—CH=CH—C(CH₃)=CH . . .

Z = HOC—CH=CH—C(CH₃)=CH . . .

Исходное соединение	C ₇ -Компонент	Полученное соединение	Выход, %	Литература
β-Ионон I	WCH ₂ OCH ₃	R ¹ CH ₂ OCH ₃	<10	258
β-Ионон I	WCOOR	R ¹ COOR	<3	258
β-Ионон I	WCH ₃	R ¹ CH ₃	70	261, 258
β-Ионон I	XCH ₂ OCH ₃	R ² CH ₂ OCH ₃	<10	325, 13
β-Ионон I	XCH ₃	R ² CH ₃	60	258
β-Ионон I	YCOOC ₂ H ₅	R ¹ COOC ₂ H ₅	~55	302
Дигидро-β-ионон	YCOOC ₂ H ₅	Этиловый эфир 7,8-дигидрокислоты, соответствующей витамину А	~55	302
β-Ионилендтрифенилфосфоран XVI	ZCH ₃	R ¹ CH ₃	70	258
β-Ионилендтрифенилфосфоран XVI	ZCOOCH ₃	R ¹ COOCH ₃	70	265, 12, 258
β-Ионилендтрифенилфосфоран XVI	ZCOOH	R ¹ COOH	70	265, 258
β-Ионилендтрифенилфосфоран XVI	ZCH ₂ OCOCH ₃	R ¹ CH ₂ OCOCH ₃	60	258

Реакция Гриньяра

В начальный период исследования витамина А реакцию Гриньяра часто пытались применить для создания углеродного скелета витамина, используя β-ионон в качестве исходного вещества.

Однако β-ионолы, как правило, дегидратируются и перегруппировываются скорее в ионильные соединения с ретроконфигурацией, чем в β-иониленовые соединения [241] (см. раздел «Дегидратация, аллильные и прототропные перегруппировки», стр. 204). Этим объясняется, почему таким путем не удастся получить биологически активные соединения. В табл. 16 показаны все ацети-

Таблица 16

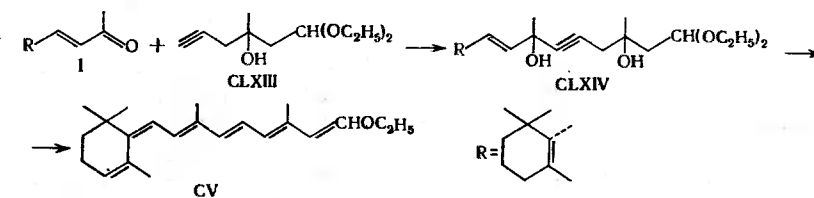
C₇-Компоненты, применяемые в реакции типа реакции Гриньяра

C ₇ -Компонент	Литература
HC≡CCH=C(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	241, 243, 244, 151
HC≡CCH=C(CH ₃)CH=CH ₂	151, 70, 248
HC≡CCH ₂ C(CH ₃)(OH)CH=CH ₂	244
HC≡CCH ₂ C(CH ₃)(OH)CH ₂ CH(OR) ₂	25
HC≡CCH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ OR	249
HC≡CCH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ OCH ₃	151
HC≡CC(CH ₃)=CHCH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	226, 220
CH ₃ COCH=CHCH=CHCH ₃	11
BrCH ₂ C≡CC(CH ₃)=CHCH ₂ OCH ₃	241, 151

леновые соединения с 7 атомами углерода, изученные в качестве компонентов синтеза витамина А по реакции Гриньяра.

В патенте фирмы «Истман Кодак» [25] описан синтез альдегида, соответствующего витамину А, из β-ионона I и ацетиленового карбинола CLXIII.

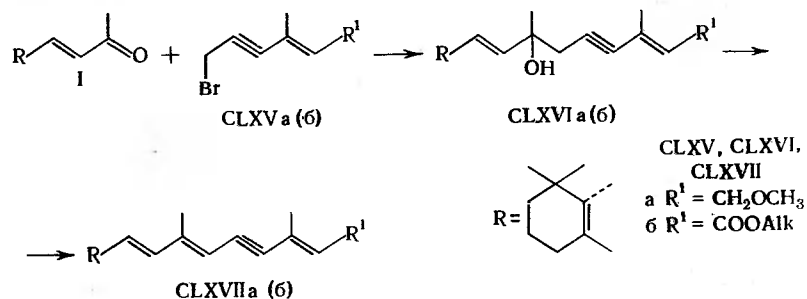
При частичном гидрировании и последующей дегидратации гликоля CLXIV образуется эфир енола CV, ранее он был получен аналогичным образом Хамфлетом [99] и превращен в альдегид, соответствующий витамину А (см. раздел «Реакция Гриньяра», стр. 155).



Методы, аналогичные реакции Реформатского

В ходе работы над синтезом витамина А Орошник с сотр. [241] установили, что β-ионолы, содержащие пропаргильную группу

отличаются от алкил- и аллил- β -ионов и их можно дегидратировать в β -ионилиденные соединения. В соответствии с этим метиловый эфир 11,12-дегидровитамина А (CLXVIIa) можно синтезировать следующим образом [151, 241]: β -ион I обрабатывают в условиях реакции Реформатского CLXVa — реагентом, позволяющим ввести цепь из семи атомов углерода, и полученный ацетиленовый карбинол (CLXVIa) превращают дегидратацией в (CLXVIIa).



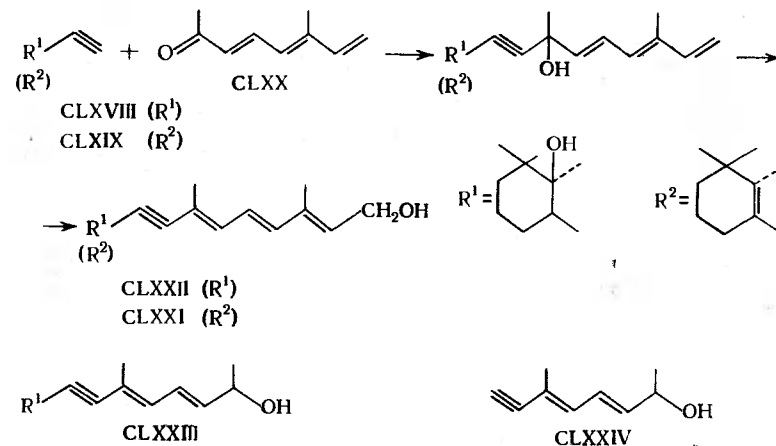
Описан аналогичный способ синтеза эфиров кислоты, соответствующей витамину А, из эфиров CLXVb [258, 260]. При дегидратации ацетиленового карбинола CLXVIb под действием *n*-толуолсульфокислоты в бензоле образуется эфир 11,12-дегидрокислоты, соответствующей витамину А, CLXVIIb; частичным гидрированием тройной связи его превращают в эфир кислоты — аналога витамина А. Если тройная связь гидрируется перед дегидратацией, то, как и следует ожидать, в основном образуется ретроэфир. Реакцию Реформатского можно осуществить и с эфиром ω -бром- β -метилсорбиновой кислоты [14].

Удлинение цепи на девять атомов углерода

Реакция Гриньяра

Аттенберу с сотр. [11] и Эванс [60] синтезировали соединения с углеродным скелетом витамина А, исходя из циклогексана. Важнейшая стадия этих синтезов — реакция Гриньяра, в которой участвуют 1-этинил-2,2,6-триметилциклогексанол (CLXIX) или 2-этинил-1,3,3-триметилциклогексанол (CLXXII) и ненасыщенный кетон (CLXX). Образовавшиеся карбинолы были в результате аниотропной перегруппировки превращены в 7,8-дегидровитамин А (CLXXI). После частичного гидрирования тройной связи в CLXXII алюмогидридом лития первичная спиртовая группа была подвергнута ацетилированию. Дегидратация

образовавшегося третичного карбинола представляет собой наименее удовлетворительную стадию: выходы ацетата витамина А очень низки.



C₁₈-Ацетиленовый гликоль (CLXXIII) получен взаимодействием 2,2,6-триметилциклогексана с C₈-ацетиленовым карбинолом (CLXXIV) [11, 61]. В результате гидрирования тройной связи алюмогидридом лития, последующего окисления двуокисью марганца и дегидратации *n*-толуолсульфокислотой получен β -C₁₈-кетон (см. XIV в разделе «Реакции с металлоорганическими соединениями», стр. 129), далее превращенный в витамин А методами, описанными в разделе «Реакция Реформатского» (стр. 139).

Удлинение цепи на десять атомов углерода

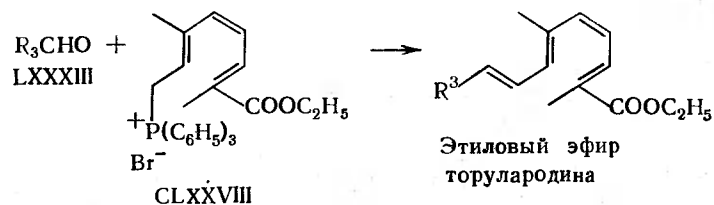
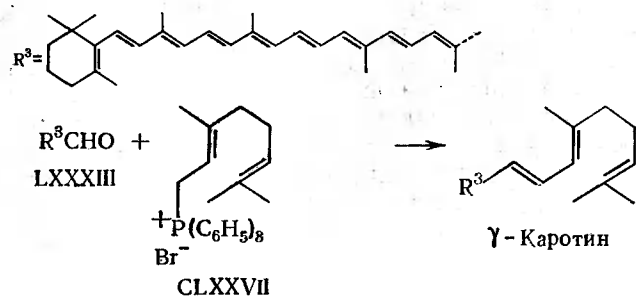
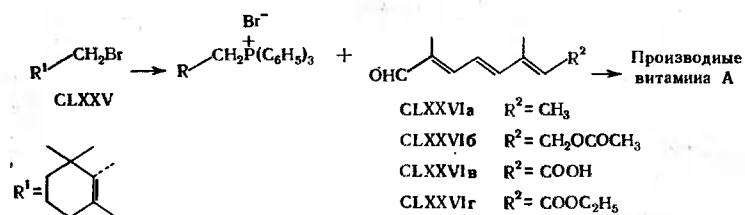
Реакция Виттига

Для синтеза соединений типа витамина А по схеме C₁₀ + C₁₀ = C₂₀ были использованы трифенилфосфонийбромид [258], полученный из β -циклогеранилбромид (CLXXV), и трижды ненасыщенные альдегиды (CLXXVIa — CLXXVIr).

Аксерофен [82, 258], кислота [258] и этиловый эфир кислоты [258], соответствующие витамину А, получены при применении реакции Виттига с выходами ~60%.

Описан также синтез аксерофена из β -циклоцитраля и C₁₀-фосфорана с таким же углеродным скелетом, как у CLXXVIa [261].

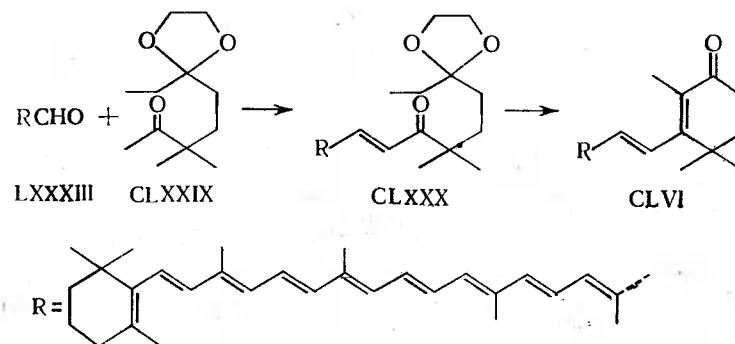
Для синтеза γ -каротина из β -апо-8'-каротиналя (C_{30}) LXXXIII или 15,15'-дегидро- β -апо-8'-каротиналя (C_{30}) (см. LXXXVI в разделе «Конденсация с пропениловым эфиром», стр. 152) вместо бромистого β -циклогеранилтрифенилфосфония был использован бромистый геранилтрифенилфосфоний (CLXXVII) [282]. Таким образом было твердо установлено, что синтетический полностью *транс*- γ -каротин (т. пл. 152—153°) идентичен природному продукту. Описанные в литературе расхождения в температурах плавления различных образцов аналитически чистого полностью *транс*- γ -каротина, возможно, объясняются полиморфизмом [333].



C_{10} -Фосфонийбромид (CLXXVIII) особенно пригоден для синтеза эфиров торулародина [167, 168]; так, темно-красный пигмент можно легко получить из β -апо-8'-каротиналя (C_{30}) LXXXIII реакцией Виттига.

Методы, аналогичные альдольной конденсации

Катализируемая основаниями конденсация типа альдольной была использована Уорреном и Уидоном [319] для введения 2,6,6-триметил-3-оксоциклогексенильной группировки в скелет каротиноида.

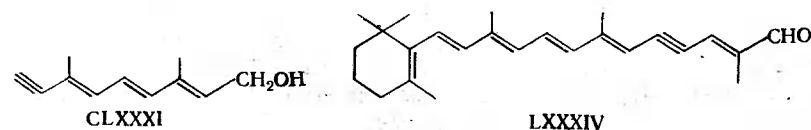


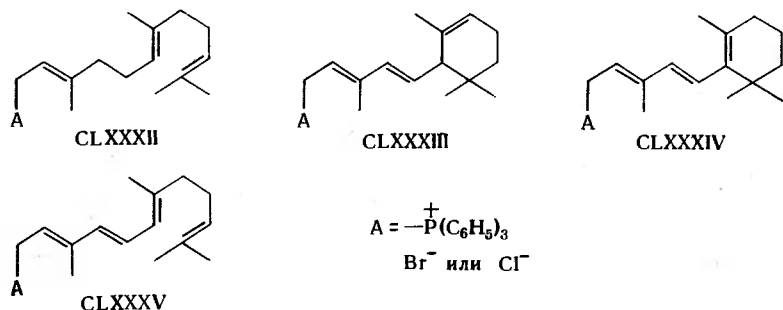
Удлинение цепи на десять атомов углерода было достигнуто конденсацией кетона (CLXXIX) с β -апо-8'-каротиналем (C_{30}) LXXXIII в щелочной среде, при этом образовывался декаен-кетон (CLXXX). После катализируемого кислотой гидролиза кетала и внутримолекулярной конденсации типа альдольной был выделен эхиненон CLVI. Аналогичным образом по схеме $C_{10} + C_{20} + C_{10} = C_{40}$ (см. этот раздел, стр. 203) был синтезирован кантаксантин.

Удлинение цепи на одиннадцать и пятнадцать атомов углерода

Реакция Гриньяра; удлинение цепи на одиннадцать атомов углерода

В патенте, принадлежащем фирме «Глаксо» [169], описано взаимодействие реактива Гриньяра из C_{11} -ацетиленового спирта (CLXXXI) с 2,2,6-триметилциклогексаноном с образованием гликоля (см. CLXXII в разделе «Реакция Гриньяра», стр. 179), обладающего углеродным скелетом витамина А.





Реакция Виттига; удлинение цепи на пятнадцать атомов углерода

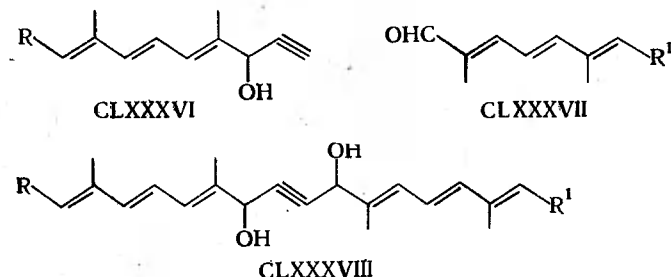
Петцольд с сотр. [254] недавно выделили из зрелых зерен кукурузы новый провитамин 7',8'-дигидро-γ-каротин, названный β-зеакарином. Это соединение было впоследствии синтезировано из 15,15'-дегидро-β-апо-12' каротиналя (C₂₅) (LXXXIV) [283]. Реагент для введения цепи из пятнадцати атомов углерода (CLXXXII) получен действием трифенилфосфина в бензоле на бромистый фарнезил. В результате частичного гидрирования тройной связи в 15,15'-дегидро-β-зеакаротине и последующей изомеризации получен кристаллический 7',8'-дигидро-γ-каротин, у которого спектр поглощения и поведение при хроматографировании аналогичны спектру и поведению при хроматографировании природного β-зеакаротина. По такой же схеме с применением в качестве компонентов с 15 атомами углерода CLXXXIII—CLXXXV синтезированы *dl*-α-, β- и γ-каротины [282].

Удлинение цепи на девятнадцать атомов углерода

Реакция Гриньяра

Многие каротиноиды можно синтезировать взаимодействием реактива Гриньяра из C₂₁-ацетиленового карбинола (CLXXXVI) с C₁₉-альдегидом (CLXXXVII).

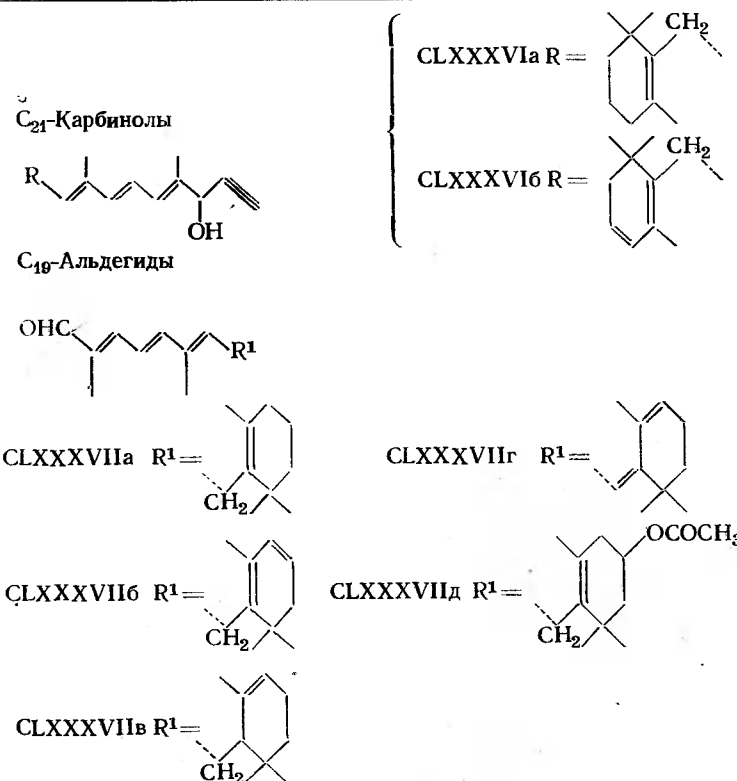
Образовавшийся C₄₀-диол (CLXXXVIII) в дальнейшем можно превратить в требуемый каротиноид либо прямым гидрированием алюмогидридом лития по методу, предложенному Нейлером и Уайтингом [232], либо последовательным применением следующих реакций: а) дегидратация с одновременной анионотропной перегруппировкой; б) частичное гидрирование центральной тройной связи; в) изомеризация образовавшегося *цис*-изомера в полностью *транс*-форму.



Синтез по схеме C₂₁ + C₁₉ особенно полезен для получения криптоксантина и асимметричных членов ряда каротиноидных углеводов [136, 138]. Этот метод принципиально не отли-

Таблица 17

C₁₉-Альдегиды и C₂₁-карбинолы, применяемые для синтеза каротиноидов (см. табл. 18)



чается от способа получения каротиноидов взаимодействием ацетиленов с двумя молями β - C_{16} -альдегида (см. также стр. 196), хотя условия этих реакций различны.

В табл. 17 показаны C_{21} - и C_{19} -компоненты, использованные для синтезов каротиноидов, перечисленных в табл. 18.

Таблица 18

Каротиноиды, синтезированные по реакции Гриньяра ($C_{21} + C_{19}$)

Каротиноиды	C_{21} -Ацетиленовые карбинолы (см. табл. 17)	C_{19} -Альдегиды (см. табл. 17)	Литература
	CLXXXVI	CLXXXVII	
Криптоксантин	а	д	144, 160
3,4-3',4'-Бисдегидро- β -каротин	б	б	138
3,4-Дегидро- β -каротин	{ б а }	{ а б }	138
dl- α -Каротин	а	в	120
4,7-Дигидро-4,4'-дегидро- β -каротин	а	г	140
3,4-Дегидро-7,7'-дигидро- β -каротин	б	а	140
β -Каротин	а	а	136, 129

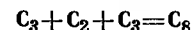
СИММЕТРИЧНЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ($C_8 - C_{30}$), ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СИНТЕЗА КАРОТИНОИДОВСимметричные промежуточные соединения (C_8)

Углеродный скелет октадиен-3,5-диона-2,7 LXI, который действием цинка в уксусной кислоте можно восстановить в октен-4-дион-2,7 (CLXXXIX) [184], идентичен центральному участку углеродного скелета β -каротина. Оба указанных кетона интересны как промежуточные соединения для синтеза различных каротиноидов. Они использовались, в частности, Каррером для получения dl- α -, β -, γ - и ϵ_1 -каротинов, ликопина и изоренератина (см. раздел « $C_{16} + C_8 + C_{16} = C_{40}$ », стр. 198).

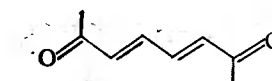
 $C_4 + C_4 = C_8$. Окислительная конденсация

Исходным веществом для синтеза C_8 -дикетона LXI послужил бутин-3-ол-2. C_8 -Дикетон получен в результате конденсации бутин-3-ола-2 в присутствии хлорода и хлорной меди с образованием диацетиленового гликоля (CXC) [19, 127], после-

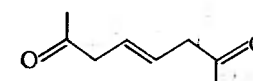
дующего восстановления СХС алюмогидридом лития и окисления двуокисью марганца полученного промежуточного соединения [1].



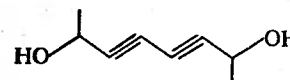
Конденсация типа альдольной. Каррер с сотр. [184] разработали другой способ получения C_8 -дикетона LXI. Он заключается в конденсации глиоксала с ацетоуксусной кислотой в очень жестких условиях.



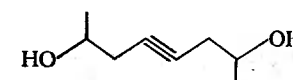
LXI



CLXXXIX



CXC



CXCI

Реакция Гриньяра. При взаимодействии двух молей окиси пропилена с ацетилендимagnesiumбромидом образуется гликоль CXCI [1], который, однако, не удалось окислить в соответствующий дикетон.

Симметричные промежуточные соединения (C_{10})

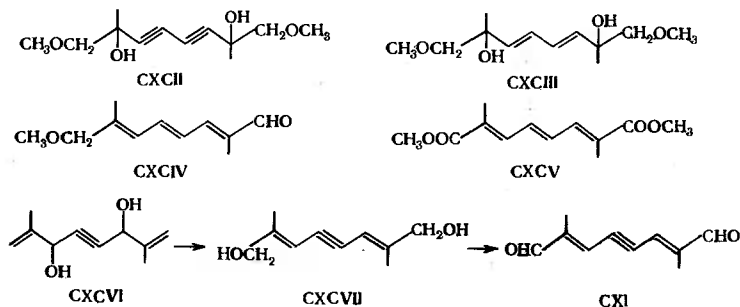
Симметричные C_{10} -диальдегиды CXI и CXCVIII (см. раздел « $C_3 + C_4 + C_3 = C_{10}$ », стр. 186) были применены в качестве исходных соединений для получения кроцетиндиальдегида [141] и ликопина [141], а позднее для синтезов кроцетина [24, 117, 145, 259], производных биксина [145], β -каротина [259, 308] и симметричного ζ -каротина [39].

 $C_5 + C_5 = C_{10}$. Окислительная конденсация

Методом окислительной конденсации Инхоффен с сотр. [119], Амад и Уидон [2] получили из 1-метокси-2-метилбутин-3-ола-2 C_{10} -гликоль (CXCII) с выходом $\sim 70\%$. При гидрировании этого гликоля алюмогидридом лития образуется диенгликоль (CXCIII) [2]; в результате дегидратации CXCIII и последующей обработки минеральной кислотой получен триенальдегид (CXCIV).

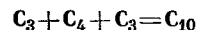
Инхоффену с сотр. [119] удалось синтезировать C_{10} -диэфир (CXCV) по реакции типа реакции Вюрца. C_{10} -Диэфир получен

ими из эфира γ -бромтиглиновой кислоты bromированием и последующим отщеплением HBr .



$\text{C}_4 + \text{C}_2 + \text{C}_4 = \text{C}_{10}$. Реакция Гриньяра

При конденсации магнийорганического производного ацетиленов с α -метакролеином образуется 2,7-диметилоктадиен-1,7-ин-4-диол-3,6 (CXCVI). В результате перегруппировки его в 2,7-диметилоктадиен-2,6-ин-4-диол-1,8 (CXCVII) [39a] и окисления двуокисью марганца получен ацетиленовый C_{10} -диальдегид CXCI [117, 121, 227, 309].

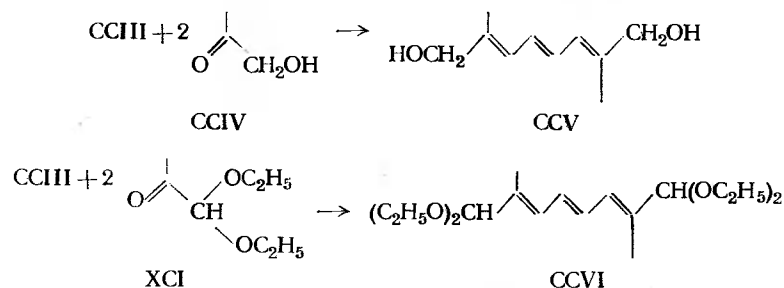
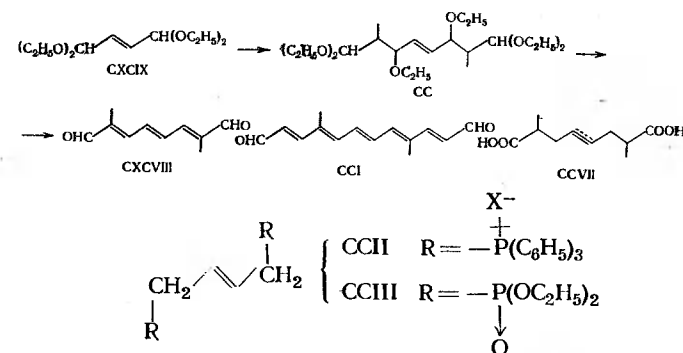


Конденсация с эфирами енолов. C_{10} -Диальдегид (CXCVIII) был использован в качестве исходного соединения для синтеза C_{20} -диальдегида (см. CCXXX в разделе « $\text{C}_3 + \text{C}_{14} + \text{C}_3 = \text{C}_{20}$ », стр. 192) — промежуточного продукта синтезов ликопина, выполненных Ислером с сотр. [141] и Поммером [259]. Для получения C_{20} -диальдегида бис-диэтилацеталь малеинового альдегида (CXCI) конденсировали с двумя молями пропенилового эфира в присутствии хлористого цинка [155] или трехфтористого бора [259]. Образовавшийся C_{10} -диацеталь (CC) гидролизовался в кислой среде в C_{10} -диальдегид CXCVIII. При аналогичной последовательности превращений [141] (после предварительной ацетализации альдегидных групп) удалось получить из этилвинилового эфира C_{14} -диальдегид (CCI), который дальнейшей конденсацией с пропениловым эфиром был превращен в C_{20} -диальдегид (CCXXX) (см. раздел « $\text{C}_3 + \text{C}_{14} + \text{C}_3 = \text{C}_{20}$ », стр. 192).

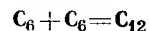
Реакции типа реакции Виттига. Исследована возможность применения галофосфоната (CCII) или дифосфоната (CCIII) для синтеза каротиноидов [259]. Выходы продуктов взаимодействия соли CCII с оксиацетоном (CCIV) или с ацеталем

CXI, несмотря на большую проделанную работу, не удалось поднять выше 10%. Однако при применении дифосфоната CCIII, который можно получить с выходом 90% взаимодействием 1,4-дихлорбутена-2 с двумя молями триэтилфосфита [259], искомые C_{10} -соединения CCV и CCVI удалось синтезировать с хорошими выходами.

Алкилирование малоновыми эфирами. Бухта и Шлезингер [21] получили C_{10} -дискислоту (CCVII) алкилированием 1,4-дибромбутена-2 или 1,4-дибромбутена-2 двумя молями диэтилового эфира метилмалоновой кислоты. При омылении промежуточного тетраэфира и последующем декарбоксилировании образуется дискислота CCVII.

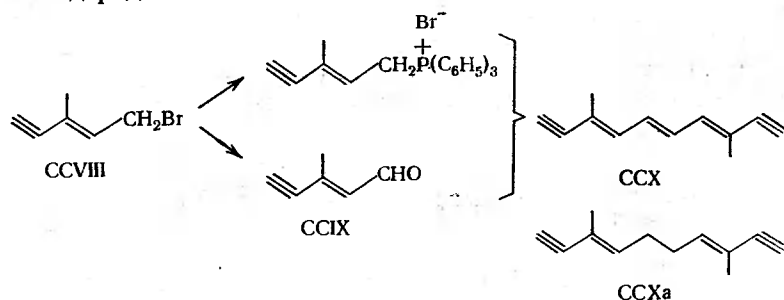


Симметричные промежуточные соединения (C_{12})



Реакция Виттига. Синтез 11,11'-ди-*цис*- β -каротина, выполненный Инхоффеном [125] и Ислером с сотр. [146], основан на применении C_{12} -центрального компонента (CCX), содержащего две концевые ацетиленовые группы. Для получения C_{12} -

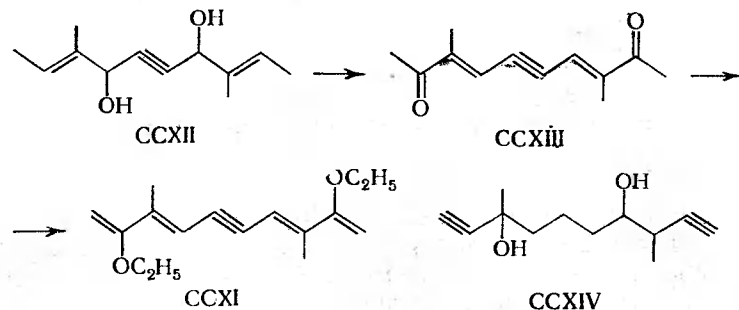
углеводорода, содержащего две концевые ацетиленовые группы сначала 1-бром-3-метилпентен-2-ин-4 ССVIII превращают в соответствующий трифенилфосфонийбромид, который затем окисляют нитропропаном (см. раздел «Окисление нитропропаном», стр. 212) в альдегид (ССIX). При конденсации фосфоний-бромид с альдегидом в условиях реакции Виттига получен углеводород ССХ [89].



Реакция Вюрца. Инхоффен с сотр. [81, 107, 113, 124] применили для синтеза C_{12} -углеводорода ССХа реакцию типа реакции Вюрца.

$C_5 + C_2 + C_5 = C_{12}$. Реакция Гриньяра

Эфир диенола (C_{12}) (ССXI) представляет собой важное промежуточное соединение для синтеза зеаксантина, физалиена, β -каротина и 3,4,3',4'-бисдегидро- β -каротина [149]. Эфир ССXI получен конденсацией комплекса Юича с двумя молями тиглинового альдегида. Дикетон ССХIII получен в результате аллильной перегруппировки образовавшегося гликоля (ССХII) и последующего окисления двуокисью марганца. Катализация ССХIII под действием ортомуравьиного эфира и последующее отщепление спирта привели к эфиру ССXI.



$C_2 + C_8 + C_2 = C_{12}$. Реакция Нефа

Диацетиленовый гликоль (ССХIV), полученный взаимодействием 2,7-октандиона с двумя молями ацетиленида лития, служит промежуточным соединением при синтезе 15,15'-дегидро- β -каротина [212].

$C_1 + C_{10} + C_1 = C_{12}$. Реакция Гриньяра

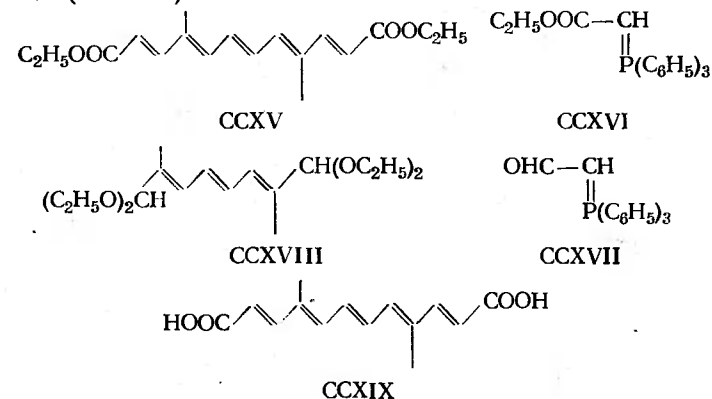
Упомянутый в разделе «Конденсация с ацетоуксусным эфиром» (стр. 147) дикетон ССХIII также получен обработкой ацетиленового C_{10} -диальдегида СХI (раздел «Методы, аналогичные реакции Нефа», стр. 158) двумя молями метилмагнийбромид и последующим окислением образовавшегося промежуточного продукта двуокисью марганца [82].

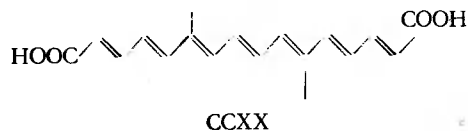
Симметричные промежуточные соединения (C_{14})

$C_2 + C_{10} + C_2 = C_{14}$

Конденсация с эфирами енолов. Промежуточным соединением в синтезе ликопина [141, 259] (см. раздел « $C_{10} + C_{20} + C_{10} = C_{40}$ », стр. 203) служил C_{14} -диальдегид (см. ССI в разделе « $C_3 + C_4 + C_3 = C_{10}$ », стр. 187), полученный взаимодействием диацетала (ССХVIII) с этилвиниловым эфиром в присутствии хлористого цинка [141] или эфира трехфтористого бора [259].

Реакция Виттига. Бухта с сотр. [22], а также Триппетт и Уокер [315] синтезировали C_{14} -диэфир (ССХV) и C_{14} -диальдегид (см. ССI в разделе « $C_3 + C_4 + C_3 = C_{10}$ », стр. 187) обработкой C_{10} -диальдегида (см. СХCVIII, стр. 187) фосфораном (ССХVI) [22] или (ССХVII) [315] соответственно.





Реакция типа конденсации Кневенагеля — Дебнера. Для синтеза C_{14} -дикислоты (CCXIX) и ее диметилового эфира [4] использована конденсация с C_{10} -диальдегидом (см. CXCVIII в разделе « $C_3 + C_4 + C_3 = C_{10}$ », стр. 186).

Симметричные промежуточные соединения (C_{18})

$C_4 + C_{10} + C_4 = C_{18}$. Реакции типа конденсации Кневенагеля — Дебнера

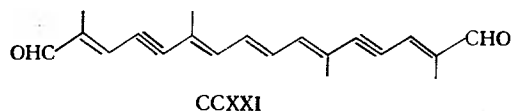
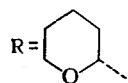
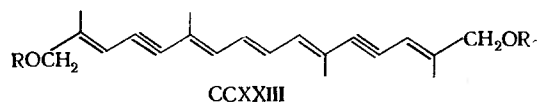
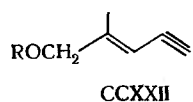
Метилловый эфир бисноркроцетина получен Амадом и Уидоном [4] конденсацией этилового эфира этилиденмалоновой кислоты с C_{10} -диальдегидом (см. CXCVIII в разделе « $C_3 + C_4 + C_3 = C_{10}$ », стр. 186). Последующий гидролиз привел к гептаентетракислоте, при декарбоксилировании которой получена C_{18} -дикислота (CCXX).

Симметричные промежуточные соединения (C_{20})

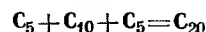
Кроцетин, C_{20} -дикарбоновая кислота, вероятно, образуется биогенетически в растениях в результате окислительного расщепления C_{40} -каротиноидов. Биксин, представляющий собой моно-метилловый эфир C_{24} -дикарбоновой кислоты (см. раздел « $C_2 + C_{20} + C_2 = C_{24}$ », стр. 193), и кроцетин — каротиноидные дикарбоновые кислоты — давно применяются для окрашивания пищевых продуктов.

$C_6 + C_8 + C_6 = C_{20}$. Реакция типа реакции Нефа

Для полного синтеза полностью *транс*-метилбиксина (см. «Симметричные промежуточные соединения (C_{24})», стр. 192)

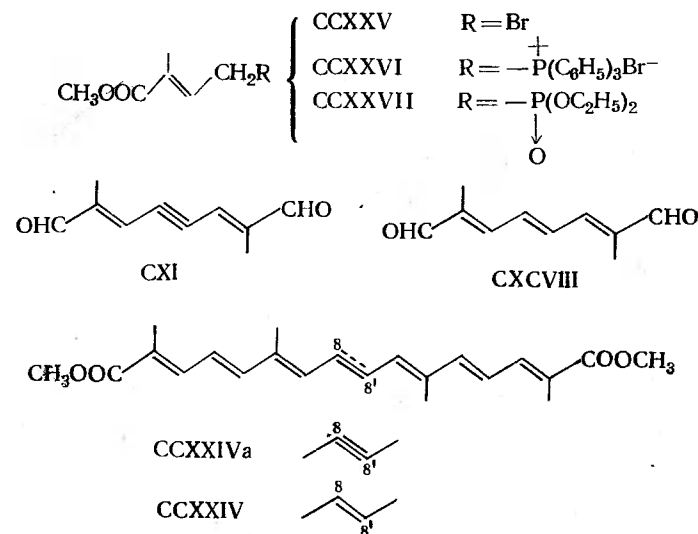


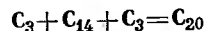
Амад и Уидон [3] получили бис-дегидро- C_{20} -диальдегид (CCXXI). При взаимодействии литиевого производного тетрагидропирилового эфира (CCXXII) с C_8 -дикетоном (см. CLXXXIX в разделе « $C_4 + C_4 = C_8$ », стр. 185) и последующей дегидратации образовавшегося продукта ими был получен эфир (CCXXIII), который под действием спиртового раствора *n*-толуолсульфокислоты превратился в соответствующий гликоль (CCXXIII, R = H), окисленный двуокисью марганца в диальдегид CCXXI с почти количественным выходом.



Реакция Реформатского. Диметилловый эфир кроцетина (CCXXIV) получен Инхоффеном с сотр. [82, 117, 121] конденсацией γ -бромтиглилового эфира (CCXXV) с C_{10} -ацетиленовым диальдегидом CXI в условиях реакции Реформатского. Дегидратация начального продукта реакции приводит к образованию CCXXIVa, которое в результате частичного гидрирования тройной связи превращается в диметилловый эфир 8,8'-*цис*-кроцетина (CCXXIV, 8,8'-*цис*), изомеризующийся при облучении в присутствии иода в полностью *транс*-форму.

Реакции типа реакции Виттига. Для синтеза диметилового эфира кроцетина (CCXXIV) из C_{10} -диальдегида (CXCVIII) Бухта и Андрее [24] применяли фосфониевую соль (CCXXVI), а Поммер [259] использовал фосфонат (CCXXVII).

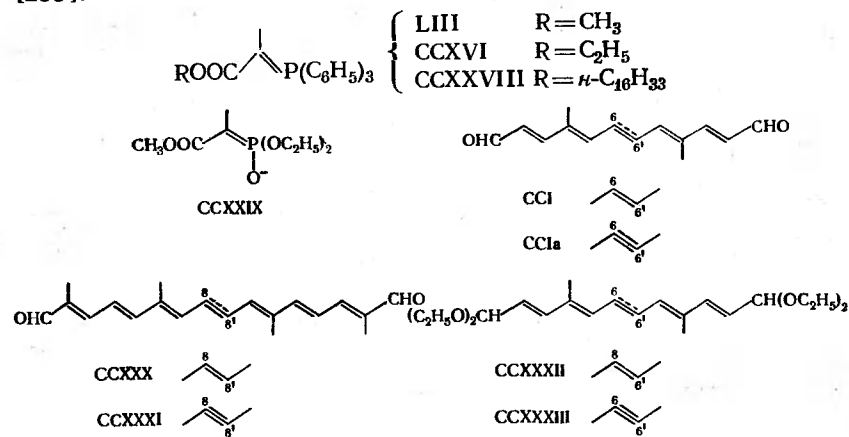




Реакция Виттига. Ислер с сотр. [145] синтезировали из фосфоранов LIII, CCXVI и CCXXVIII и C_{14} -диальдегида CCI три диэфира кроцетина.

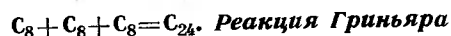
Аналогичным образом из 6,6'-дегидро- C_{14} -диальдегида CCIIa были синтезированы соответствующие 8,8'-дегидро- C_{20} -диэфиры (например, CCXXIVa) [90]. Поммер [259] в синтезе диэфира кроцетина CCXXIV заменил фосфоран (LIII) соответствующим анионом фосфоната (CCXXIX).

Конденсация с пропениловым эфиром. C_{20} -диальдегид (CCXXX) и 8,8'-дегидро- C_{20} -диальдегид (CCXXXI), получаемые конденсацией пропенилового эфира с диацеталем CCXXII или CCXXXIII соответственно [141, 259], применяются в качестве промежуточных соединений при синтезах ликопина [141, 259] и β -каротина [259].

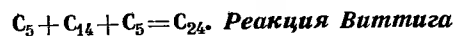
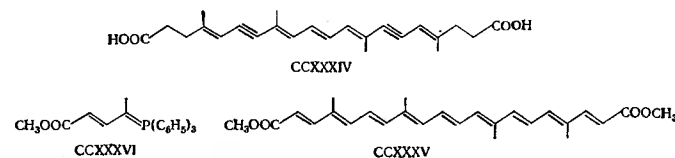


Симметричные промежуточные соединения (C_{24})

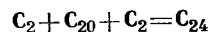
Биксин, монометилловый эфир C_{24} -дикислоты, представляет собой первый каротиноид, для которого выделены различные стереоизомеры. Недавно стереохимия различных изомеров биксина изучена методом ядерного магнитного резонанса [16].



Каррер с сотр. [195] синтезировали C_{24} -дикислоту (CCXXXIV) с углеродным скелетом норбиксина взаимодействием C_8 -дикетона (см. CI XXXIX в разделе « $C_4 + C_4 = C_8$ », стр. 185) с магниевым органическим производным 4-метилгептен-4-ин-6-овой кислоты

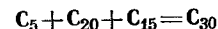


Полностью *транс*-метилбиксин CCXXXV [23] синтезирован из фосфорана CCXXXVI и C_{14} -диальдегида (см. CCI в разделе « $C_3 + C_4 + C_3 = C_{10}$ », стр. 186).

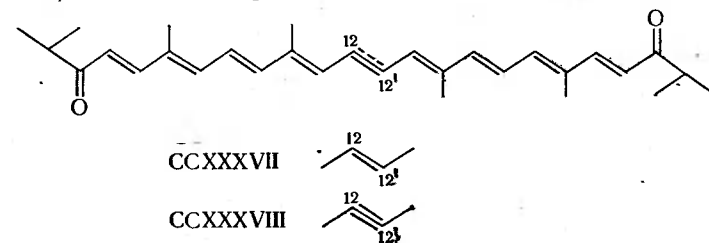


Реакция типа конденсации Кневенагеля-Дебнера. Первый синтез биксина, выполненный Амадом и Уидоном [3], основан на конденсации диальдегида бисдегидрокроцетина (см. CCXXI в разделе « $C_6 + C_8 + C_6 = C_{20}$ », стр. 190) с малоновой кислотой. Этерификация образовавшейся дикислоты ведет к получению бисдегидрометилбиксина [3], превращенного частичным гидрированием в полностью *транс*-метилбиксин CCXXXV.

Симметричные промежуточные соединения (C_{30})



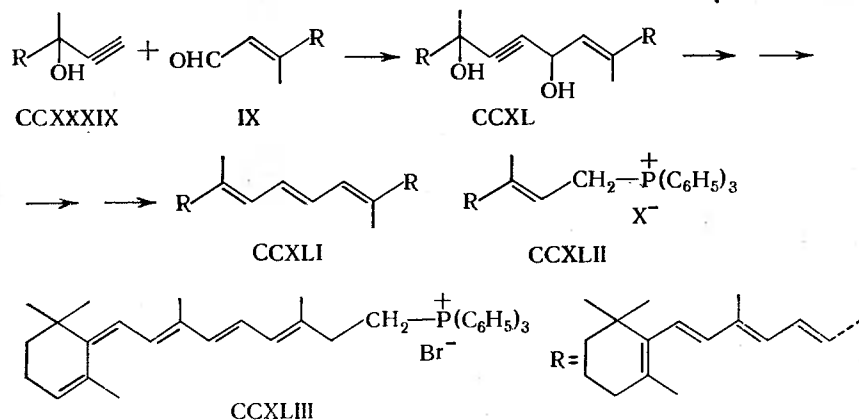
Конденсация типа альдольной. Конденсация изопропилметилкетона с карбонильным компонентом CLV, использованная Актаром и Уидоном [5] в их новом синтезе эхиненона, описана в § разделе «Конденсация, катализируемая основаниями» (стр. 168). Указанные авторы получили C_{30} -дикетоны (CCXXXVII) и (CCXXXVIII) в качестве промежуточных соединений для синтеза кантаксантина конденсацией двух молей изопропилметилкетона с кроцетиндиальдегидом CCXXX или с 8,8'-дегидро- C_{20} -диальдегидом CCXXXI (см. раздел « $C_3 + C_{14} + C_3 = C_{20}$ », стр. 192) в щелочной среде.



СИНТЕЗ C₄₀-КАРОТИНОИДОВ (C_x + C_y + C_z = C₄₀)

Каррер и Швицер [181a] и позднее Поммер [259] нашли, что некоторые производные витамина А могут димеризоваться в β-каротины с очень низкими выходами. Недавно Бестману и Кратцеру [18a] удалось получить β-каротин самоокислением ретинилидентрифенилфосфорана, синтезированного из соответствующего фосфонийгалогенида (см. CCXLII в разделе «Реакция Гриньяра»). Для препаративного синтеза C₄₀-каротиноидов применялись главным образом реакции Гриньяра, Виттига и Вюрца.

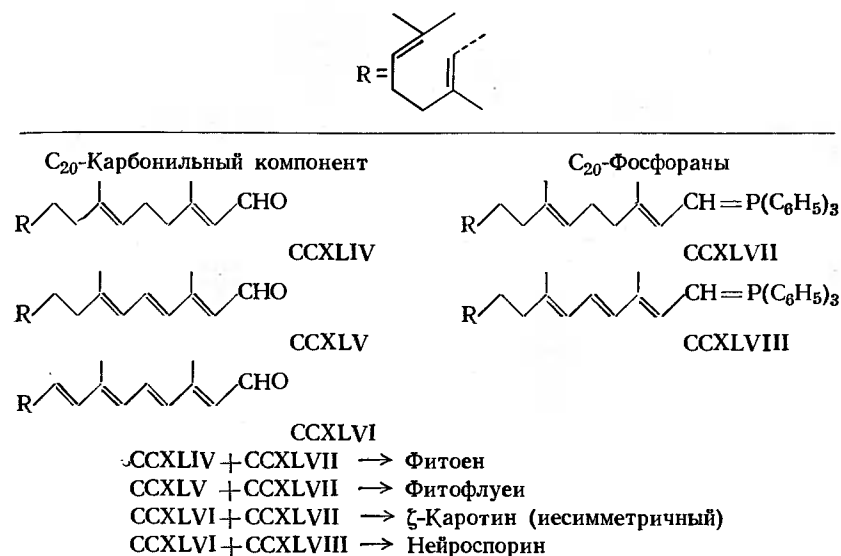
Реакция Гриньяра. β-Каротин удалось получить из альдегида, соответствующего витамину А (IX), и реактива Гриньяра на основе C₂₀-ацетиленового карбинола (CCXXXIX) [24, 140]. Образовавшийся при их взаимодействии несимметричный C₄₀-диол (CCXL) был восстановлен алюмогидридом лития в β-каротин (CCXLI).



Реакция Виттига. β-Каротин получен с выходом 70% в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров взаимодействием одного моля альдегида, соответствующего витамину А, с одним молем ретинилфосфониевой соли (CCXLII) в присутствии метанольного раствора едкого кали [259, 268]. Из этой смеси фракционной кристаллизацией можно выделить полностью *транс*-β-каротин. В патенте Штерна [300] описан способ синтеза β-каротина конденсацией ретро-C₂₀-трифенилфосфонийбромида (CCXLIII) с альдегидом, соответствующим витамину А, в присутствии бутиллития по методу Виттига.

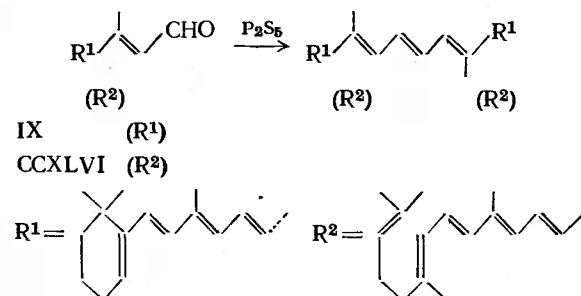
Таблица 19

Синтетические бесцветные каротиноиды, полученные по реакции Виттига (C₂₀ + C₂₀) [39]



Бесцветные каротиноиды — фитоеен, фитофлуен, нейтроспорин и несимметричный ζ-каротин — получены конденсацией альдегидов CCXLIV — CCXLVI (табл. 19) с фосфоранами CCXLVII и CCXLVIII [39].

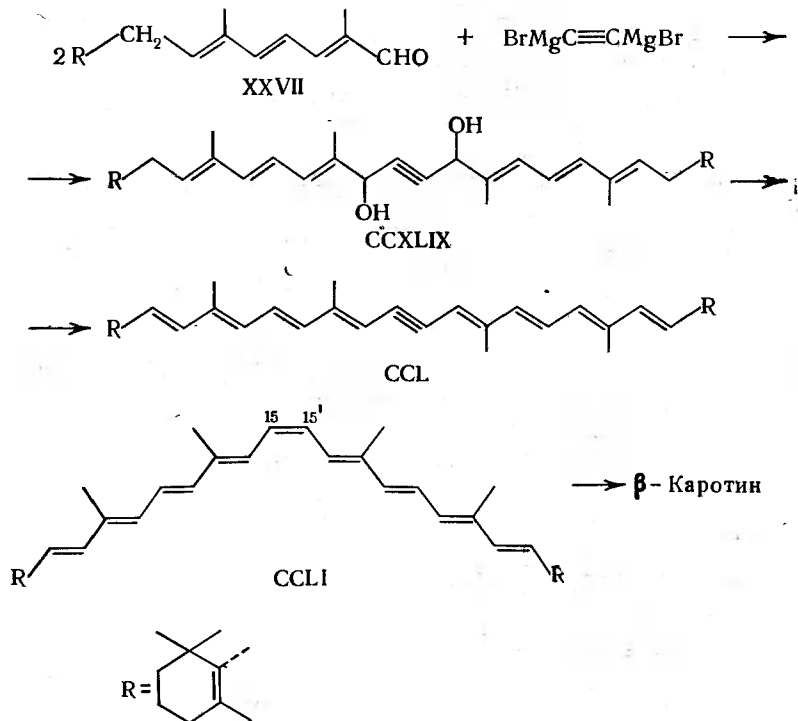
Восстановительная димеризация под действием пентасернистого фосфора. Робисон [278] установил, что под действием пентасернистого фосфора в пиридине из альдегидов, соответствующих витамину А (IX) или псевдовитамину А (CCXLVI), сразу в одну стадию образуются β-каротин и ликопин соответственно.



Реакция типа реакции Вюрца. Ликоперсин получен при обработке геранил-геранилбромидом натрием [178]. При применении лития в эфире [168] по аналогии с синтезом сквалена из фарнезилбромид [142] выходы повышаются. Образующееся тяжелое масло можно очистить через аддукт с тиомочевинной [168].

$C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$. Реакция Гриньяра

Первый синтез β -каротина, выполненный Инхоффеном с сотр. [111], состоял во взаимодействии ацетилендиметилбромид с двумя молями β - C_{19} -альдегида (XXVII). Этот метод был усовершенствован Ислером с сотр. [136] с тем, чтобы его можно было применить для промышленного синтеза β -каротина. Конденсацией двух молей β - C_{19} -альдегида (XXVII) с ацетиленом получен β - C_{40} -диол (CCXLIX), из которого в результате аллильной перегруппировки и одновременного дегидрирования образуется 15,15'-дегидро- β -каротин (CCL). Частичное гидрирование CCL в присутствии катализатора Линдлера приводит главным образом к 15,15'-*цис*- β -каротину (CCLI), изомеризованному

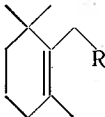


в высококипящем петролейном эфире в кристаллический полностью *транс*- β -каротин.

По этой же схеме синтезированы 3,4,3',4'-бисдегидро- β -каротин [138], 4,4'-дегидро- β -каротин [140], 7,7'-дигидро- β -каротин [140], зеаксантин [143, 144], физалиен [143], изозеаксантин [139] и кантаксантин [332]. В табл. 20 приведены различные C_{19} -альдегиды [137, 143, 144] и полученные из них каротиноиды.

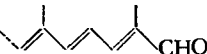
Таблица 20

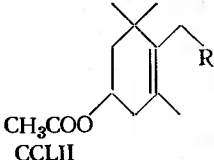
Синтез каротиноидов по реакции Гриньяра ($C_{19} + C_2 + C_{19}$)



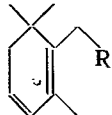
XXVII

R =

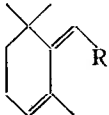




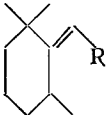
CCLII



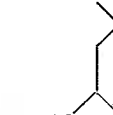
CCLIII



CCLIV



CCLV

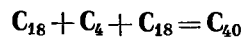


CCLVI

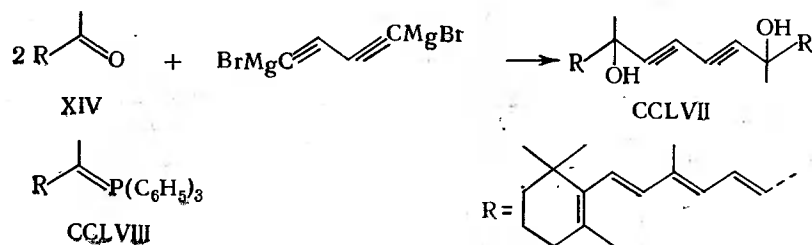
Каротиноид	C_{19} -Альдегид	Литература
β -Каротин	XXVII	136, 111
7,7'-Дигидро- β -каротин	XXVII	140
4,4'-Дегидро- β -каротин	CCLIV	140
3,4,3',4'-Бисдегидро- β -каротин	CCLIII; CCLIV	138, 122
3,4,3',4'-Бисдегидро-7,7'-дигидро- β -каротин	CCLIII	140
Зеаксантин, физалиен	CCLII; CCLVI	144, 143
Изозеаксантин	CCLIV	139, 332
Кантаксантин	CCLIV	332

При действии алюмогидрида лития на C_{40} -диол (CCXLIX) центральная тройная связь частично гидрируется (см. раздел на стр. 209) и образуется 7,7'-дигидро- β -каротин [140].

В некоторых случаях каротиноидный скелет можно получить в две стадии. Сначала C_{19} -альдегид превращают по реакции Нефа (см. раздел «Реакции Нефа», стр. 132) в C_{21} -карбинол, который затем реагирует обычно в условиях реакции Гриньяра со вторым молем C_{19} -альдегида (см. раздел «Удлинение цепи на девятнадцать атомов углерода», стр. 182).



Реакция Гриньяра. Инхофферу с сотр. [114] удалось получить β -каротин при взаимодействии магнийорганического производного диацетилена с β - C_{18} -кетонем XIV. Образовавшийся при этом диацетиленовый гликоль CCLVII был превращен в результате частичного гидрирования и последующей обработки P_2I_4 в β -каротин с низким выходом.



Реакция Виттига. Поммер [259] синтезировал β -каротин по реакции Виттига взаимодействием фосфорана CCLVIII с малеиновым или фумаровым ангидридом.

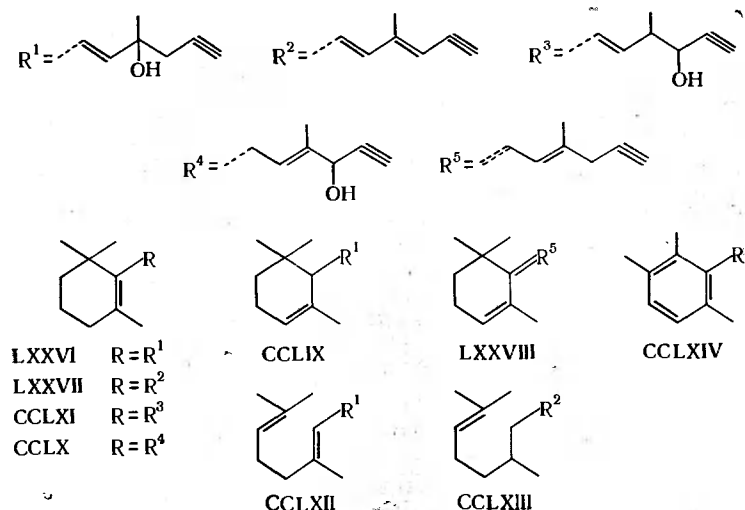


Первый синтез каротиноида выполнен Каррером и Эйгстером [186] в 1950 г. В основе многих методов получения соединений ряда каротиноидов, разработанных позднее другими исследователями, лежит схема, предложенная Каррером и Эйгстером. Она заключается в следующем: два моля одного из C_{16} -ацетиленовых соединений, указанных в табл. 21, превращают в соответствующие магнийорганические соединения и затем вводят в реакцию с одним молем C_8 -дикетона (CLXXXIX), о способах получения которых уже говорилось в разделе « $C_4 + C_4 = C_8$ » (стр. 184).

Частичное каталитическое гидрирование и дегидратация образовавшихся C_{40} -ацетиленовых диолов или тетраолов приводит к получению каротиноидных углеводов. Таким образом были синтезированы следующие симметричные каротиноиды: β -каротин [56, 110, 112, 186, 223], ϵ_1 -каротин [188], ликопин [187], 5,6,5',6'-тетрагидроликопин [59] и изорениератин [199, 328]. Такие несимметричные каротиноидные углеводороды, как α -каротин [57, 189] и γ -каротин [67], были получены взаимодействием смеси (1 : 1) двух различных C_{16} -компонентов с C_8 -дикетоном (см. CLXXXIX в разделе « $C_4 + C_4 = C_8$ », стр. 184); при этом всегда образуются смеси, из которых хроматографически можно выделить несимметричные каротиноиды с низкими

Таблица 21

C_{16} -Ацетиленовые соединения, применяемые в синтезах каротиноидов



выходами. В табл. 22 приведены различные C_{40} -каротиноидные углеводороды, полученные в соответствии со схемой $C_{16} + C_8 + C_{16}$.

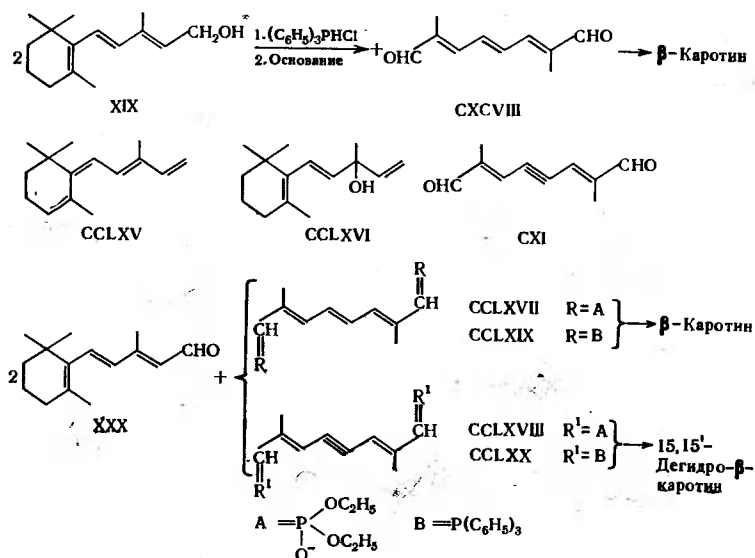
Таблица 22

Каротиноиды, синтезированные по реакции Гриньяра ($C_{16} + C_8 + C_{16}$)

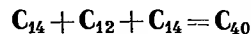
Каротиноид	C_{16} -Компонент (см. табл. 21)	C_8 -Компонент (см. стр. 184)	C_{16} -Компонент (см. табл. 21)	Литература
β -Каротин	LXXVI	CLXXXIX	LXXVI	186, 112
β -Каротин	LXXVIII	CLXXXIX	LXXVIII	110
	LXXVII (?)		LXXVII (?)	
β -Каротин	CCLX	CLXXXIX	CCLX	223
	CCLXI (?)		CCLXI (?)	
Ликопин	CCLXII	CLXXXIX	CCLXII	187
ϵ_1 -Каротин	CCLIX	CLXXXIX	CCLIX	188
γ -Каротин	LXXVI	CLXXXIX	CCLXII	67
α -Каротин	LXXVI	CLXXXIX	CCLIX	57, 189
Изорениератин	CCLXIV	CLXXXIX	CCLXIV	328, 199
5,6,5',6'-Тетрагидро- ликопин	CCLXIII	CLXXXIX	CCLXIII	59

$C_{15} + C_{10} + C_{15} = C_{40}$. Методы, аналогичные реакции Виттига

Поммер [259] синтезировал β -каротин из β - C_{15} -спирта (XIX) и гидрохлорида трифенилфосфина; после прибавления основания и C_{10} -диальдегида CXCVIII образовался β -каротин. При этом из β - C_{15} -спирта XIX образуется как промежуточный продукт C_{15} -трифенилфосфонийхлорид (см. CLXXXIV в разделе «Удлинение цепи на пятнадцать атомов углерода», стр. 182); выделен он не был. Такие же результаты получены при применении вместо β - C_{15} -спирта углеводорода (CCLXV) или карбинола (CCLXVI).

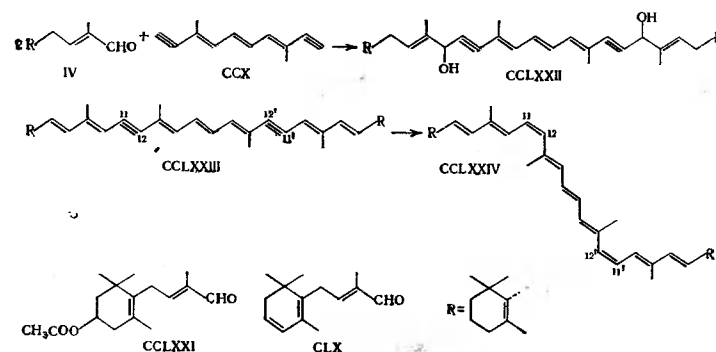


При замене диальдегида CXCVIII на дегидро- C_{10} -диальдегид CXI образуется 15,15'-дегидро- β -каротин (см. раздел « $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ », стр. 196). Это соединение и β -каротин получены также конденсацией β - C_{15} -альдегида XXX с анионами фосфонатов (CCLXVIII) и (CCLXVII) или же с фосфоранами (CCLXX) и (CCLXIX) соответственно [309]. Девис и сотр. [39] аналогичным образом получили симметричный полностью *транс*- ζ -каротин — промежуточное соединение в биогенезе каротиноидов.



Реакции Нефа и Гриньяра. C_{12} -Ацетиленовый углеводород (см. CCX в разделе « $C_6 + C_6 = C_{12}$ », стр. 187) был использован для синтеза 11,11'-ди-*цис*-каротиноидов [146], например 11,11'-ди-*цис*- β -каротина (CCLXXIV). Конденсацией дилитиевого про-

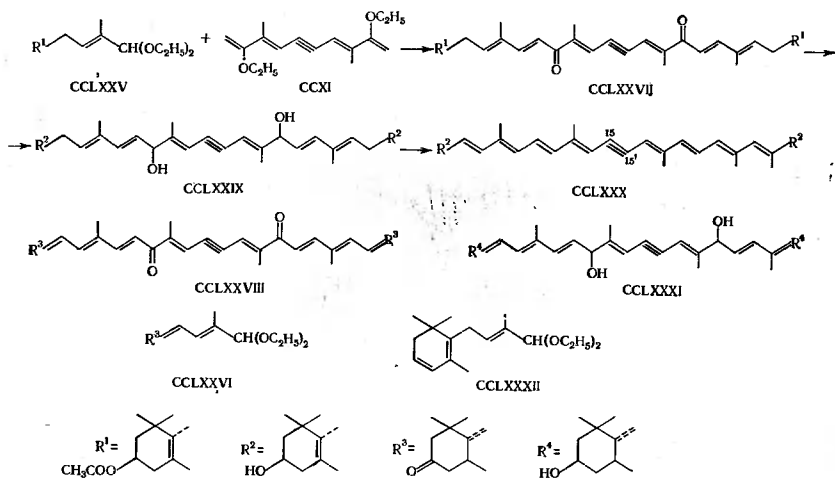
изводного CCX с двумя молями β - C_{14} -альдегида (см. IV в разделе «Реакция Дарзана», стр. 128) [146], 3-ацетокси- β - C_{14} -альдегида (CCLXXI) [88] или 3,4-дегидро- β - C_{14} -альдегида (CLX) [88] получены соответствующие C_{40} -диолы, например CCLXXIII. 11,12,11',12'-Бисдегидросоединения, например CCLXXIII, образуются при катализируемой кислотами дегидратации C_{40} -диолов. В результате частичного гидрирования с применением катализатора Линдлара и последующей изомеризации полученных 11,11'-ди-*цис*-каротиноидов, например CCLXXIV, синтезированы соответствующие полностью *транс*-каротиноиды, в частности полностью *транс*- β -каротин [146], полностью *транс*-зеаксантин [88, 149] и 3,4,3',4'-бисдегидро- β -каротин [88, 149].



7,7'-Дигидро- β -каротин получен Инхоффеном с сотр. [113] при взаимодействии двух молей β - C_{14} -альдегида (см. IV в разделе «Реакция Дарзана», стр. 128) с димагнийевым производным C_{12} -углеводорода (см. CCXa в разделе « $C_5 + C_2 + C_5 = C_{12}$ », стр. 188). Для синтеза 15,15'-дигидро- β -каротина был использован гликоль (см. CCXIV в разделе « $C_5 + C_2 + C_5 = C_{12}$ », стр. 188) [212].

Конденсация с эфирами енолов. Ислер с сотр. [88, 149] разработали три варианта синтеза зеаксантина (3,3'-диокси- β -каротин) в соответствии с общей схемой $C_{14} + C_{12} + C_{14}$. В двух случаях [149] для создания углеродного скелета C_{40} применяется конденсация с эфирами енолов, третий вариант основан на использовании реакции Нефа [88]. Ацеталь 3-ацетокси- β - C_{14} -альдегида (CCLXXV) и ацеталь 3-кетониз- C_{14} -альдегида (CCLXXVI) вводят в реакцию с C_{12} -диеноловым эфиром CCXI в этилацетате; катализатором реакции служит хлористый цинк.

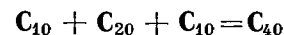
В результате гидролиза образовавшихся продуктов были получены диацетокси- β - C_{40} -дикетон (CCLXXVII) и C_{40} -тетраке-



тон (CCLXXXVIII) соответственно. По первому варианту после омыления CCLXXVII и последующего восстановления изопропилом алюминия был выделен соответствующий тетраол (CCLXXXIX). При дегидратации CCLXXXIX и аллильной перегруппировке получен 15,15'-дегидрозеаксантин (CCLXXX), превращенный в зеаксантин частичным гидрированием центральной тройной связи и последующей *цис-транс*-изомеризацией в высококипящем петролейном эфире. По второму варианту тетракетон CCLXXXVIII был восстановлен в тетраол (CCLXXXI), из которого аллильной дегидратацией получен 15,15'-дегидрозеаксантин CCLXXX. Аналогичным образом синтезированы β -каротин и 3,4,3',4'-бисдегидро- β -каротин соответственно из ацетала β -C₁₄-альдегида (см. XLII в разделе «Конденсация с виниловыми эфирами», стр. 137) и ацетала 3,4-дегидро- β -C₁₄-альдегида (CCLXXXII) [149].

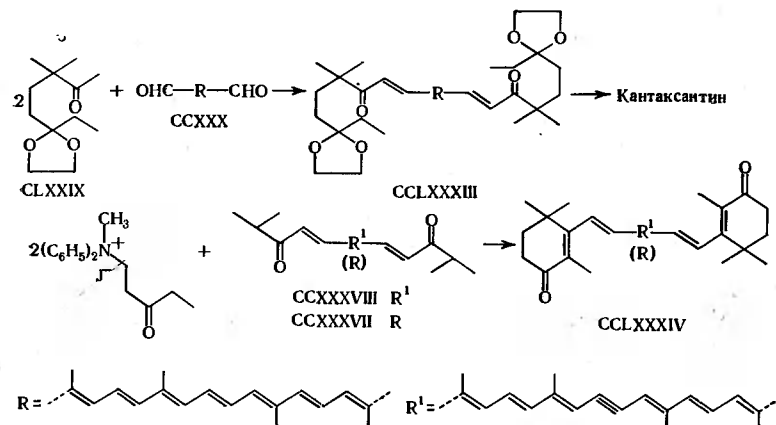
C₁₃ + C₁₄ + C₁₃ = C₄₀. Реакция Виттига

Поммер [259] изучил возможность синтеза β -каротина из β -ионилидентрифенилфосфорана (см. XVI в разделе «Реакции с этилформиатом, формальдегидом или их производными», стр. 130) и центросимметричного C₁₄-диальдегида (см. CCI в разделе «C₃ + C₄ + C₃ = C₁₀», стр. 186). При их взаимодействии образуется смесь ряда геометрических изомеров с преобладанием 9,9'-ди-*цис*-изомера, который сравнительно стоек и с трудом изомеризуется в полностью *транс*- β -каротин.



Реакция Виттига. Для синтеза каротиноидов по реакции Виттига можно применять C₂₀-диальдегид (CCXXX) и 8,8'-дегидро-C₂₀-диальдегид (см. CCXXXI в разделе «C₃ + C₁₄ + C₃ = C₂₀», стр. 192). К числу C₁₀-компонентов, используемых для получения ликопина [141, 161, 259, 266] и β -каротина [83, 141, 259], относятся соответственно геранилтрифенилфосфоний-галогенид (см. CLXXVII в разделе «Реакция Виттига», стр. 179) и циклогеранилтрифенилфосфонийгалогенид.

Конденсация типа альдольной. Такая конденсация очень редко применялась для синтеза каротиноидов. Уоррен и Уидон [319] с успехом использовали ее для синтеза эхиненона из β -апо-8'-каротиналя (C₃₀) (см. LXXXIII, стр. 182). C₁₀-Компонент CLXXIX применялся также для синтеза кантаксантина из кроцетиндиальдегида CCXXX. Конденсацией в присутствии едкого кали получен нонаендиен (CCLXXXIII), который после кислотного гидролиза кетальных группировок был подвергнут циклизации в кантаксантин в присутствии щелочи.



C₅ + C₃₀ + C₅ = C₄₀. Синтез с применением оснований

Робинсона — Манниха

Описано удлинение цепи с обоих концов молекулы на пять атомов углерода (см. раздел «Конденсация, катализируемая основаниями», стр. 168) с образованием кантаксантина [5]. Конденсацией дегидро-C₃₀-дикетона (см. CCXXXVIII в разделе «Симметричные промежуточные соединения (C₃₀)», стр. 193) с большим избытком иодметилата 1-диэтиламинопентанона-3 в присут-

ствии спиртового раствора этилата калия получен 15,15'-дегидро-кантаксантин (CCLXXXIV, R¹) [5] и превращен в полностью *транс*-кантаксантин частичным гидрированием центральной тройной связи с последующей *цис-транс*-изомеризацией [143]. Значительно худшие выходы отмечены при реакции оснований Робинсона — Манниха с C₃₀-нонаендионом (см. CCXXXVII в разделе «Симметричные промежуточные соединения (C₃₀)», стр. 193), используемым в качестве исходного соединения. Вызывают удивление заметные преимущества, достигаемые при применении ацетиленового промежуточного соединения CCXXXVIII.

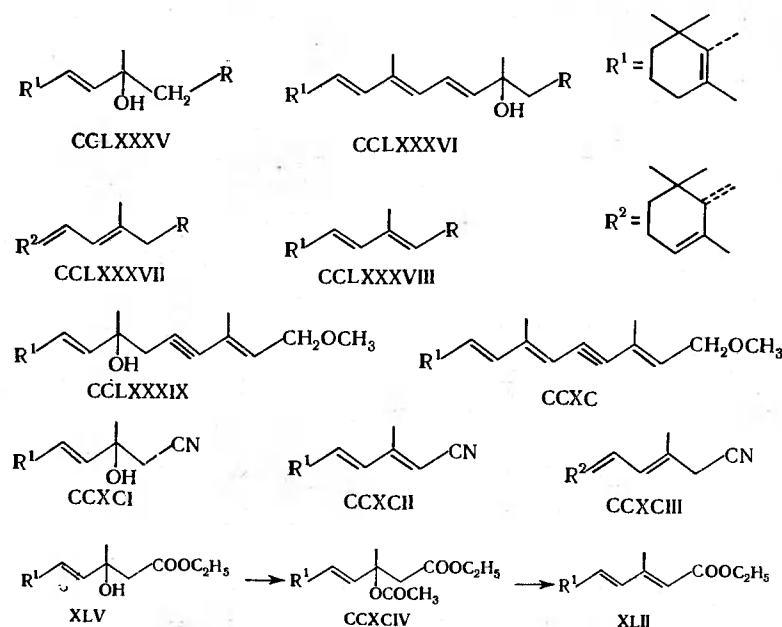
РАЗЛИЧНЫЕ РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА КАРОТИНОИДОВ И ВИТАМИНА А

Подробное описание всех различных превращений углеродного скелета каротиноидов и витамина А лежит вне рамок данного обзора. Большая часть реакций, в результате которых образуется система сопряженных двойных связей, характерная для каротиноидов и витамина А, уже рассматривалась в предыдущих главах. Поэтому здесь они обсуждаются в самой общей форме. Следует указать на превосходный исчерпывающий обзор Зекмейстера [335], в котором рассматривается *цис-транс*-изомерия терпеноидных полиенов и подробно обсуждаются многочисленные методы взаимных превращений различных *цис*- и *транс*-каротиноидов и соединений группы витамина А. В связи с этим *цис-транс*-изомерия каротиноидов в данной главе не обсуждается.

Дегидратация, аллильная и прототропная перегруппировки

В 1952 г. опубликован ряд работ [17, 95, 194, 241], в которых было показано, что дегидратация молекулы β-ионолового строения (CCLXXXV) или соответствующего винилога (например, CCLXXXVI) может протекать в двух конкурирующих направлениях с образованием так называемой ретроионильной (CCLXXXVII) и β-ионилиденовой (CCLXXXVIII) системы. При дегидратации, катализируемой кислотами, всегда преобладает первое направление, если только оно не сведено к минимуму под влиянием других факторов.

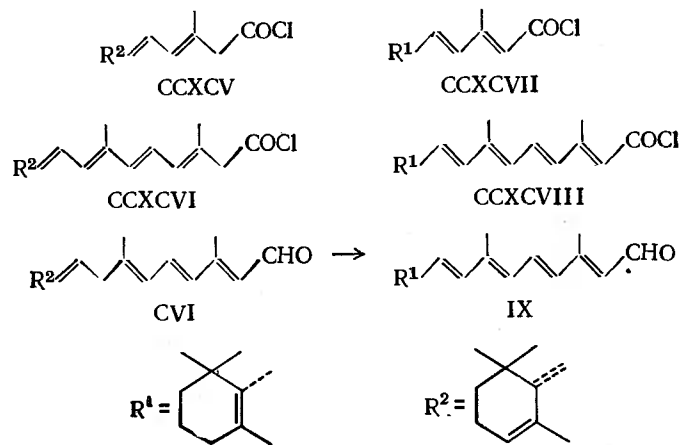
Как было установлено [241], промежуточное оксисоединение (CCLXXXIX) дегидратируется с образованием только метилового эфира 11,12-дегидровитамина А CCXC. Это объясняется [241] более сильной электроноакцепторной природой ацетиленовой группы по сравнению с этиленовой [20]. Так же объясняют то, что β-ионилацетонитрил (CCXCI) под влиянием обычных кислотных катализаторов (например, иода в четыреххлористом



углероде или галогеноводородной кислоты в присутствии третичных аминов) дегидратируется с образованием преимущественно β-ионилиденацетонитрила (CCXCII) и лишь следов ретросоединения (CCXCIII) [46]. Однако в присутствии каталитических количеств N-бромсукцинимиды или N-иодфталимида [46] при дегидратации нитрила CCXCI получают исключительно β-ионилиденовое соединение CCXCII. Образование ретросоединения XLVIII (см. «Реакция Реформатского», стр. 139) из этилового эфира β-ионилилуксусной кислоты (XLV) можно избежать только следующим образом: XLV переводят в ацетат (CCXCIV), при последующем отщеплении ацетатной группы в присутствии катализаторов основного характера образуется эфир XLII [46]. На основании приведенных примеров можно сделать вывод, что методы синтеза, ведущие к образованию оксисоединений с гидроксильной группой в «винилога-аллильном» положении к двойной связи в циклогексановом кольце, следует считать непригодными для получения витамина А в больших масштабах. Однако этот вывод теряет силу, если указанные методы допускают почти количественную перегруппировку ретросистемы в нормальную систему сопряженных двойных связей.

В процессе исследований соединений группы витамина А Хюисман с сотр. [96] установили, что хлорангидриды ретро-

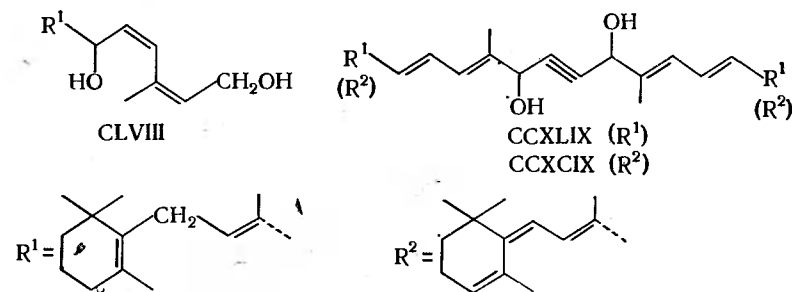
C_{15} -кислоты (CCXCV) и ретро- C_{20} -кислоты (CCXCVI) в условиях их получения (например, в бензоле в присутствии треххлористого фосфора) гладко перегруппировываются в хлорангидриды с нормальной системой сопряженных двойных связей CCXCVII и CCXCVIII, т. е. в хлорангидриды β -ионилиденуксусной кислоты и кислоты, соответствующей витамину А. Перемещение двойных связей вызывается сильным электроакцепторным характером хлоркарбонильной группы. На основании недавних исследований Ван Лоуэн и Хюисман [207] пришли к выводу, что «при действии кислотных реагентов на замещенные β -ионолы или их изопренологи сначала образуются только ретроизомеры. Затем, иногда даже в условиях реакции, может произойти таутомеризация, т. е. аллильная перегруппировка, и в результате образуется равновесная смесь ретро- и β -изомеров, соотношение которых зависит от природы концевых групп».



В литературе, особенно в патентной, описано много примеров превращения ретроконфигурации в нормальную систему двойных связей в молекуле витамина А [25, 31—33, 40, 95, 242, 248, 298, 329]. Практическое значение имеет метод перегруппировки, разработанный в лабораториях фирмы «Дистилейшн продактс индастриз» (см. раздел «Реакция Гриньяра», стр. 156). Согласно этому методу промежуточный эфир енольной формы альдегида, соответствующего витамину А CV (см. «Реакция Гриньяра», стр. 156), гидролизует в ацетоне в присутствии следов концентрированной соляной кислоты с образованием со значительным выходом ретроизомера CVI [32] (см. «Реакция Гриньяра», стр. 156). Этот изомер можно превратить в альдегид, соответствующий витамину А IX (см. «Реакции с металлоорга-

ническими соединениями», стр. 128), пропуская его раствора в петролейном эфире через колонку с синтетическим $NaAl(SiO_3)_2$ [31, 33]. Обработка ретроальдегида CVI щелочным восстановительным агентом, например алюмогидридом лития, приводит непосредственно к витамину А. Кроме того, возможна изомеризация ретроальдегида CVI в альдегид, соответствующий витамину А IX при применении кислотных катализаторов [25].

В промышленном синтезе витамина А и β -каротина [134, 136] применяется аллильная перегруппировка ионлов с одновременной дегидратацией.



В обоих указанных синтезах не образуется «ретросоединений». Метиленовая группа в положении 7 промежуточного гликоля CLVIII в синтезе витамина А (см. «Реакция Гриньяра», стр. 172) или промежуточного C_{40} -диола (CCXLIX) в синтезе β -каротина (см. раздел « $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ », стр. 196) обрывает сопряжение двойных связей в боковой цепи с двойной

Таблица 23

Синтез C_{40} -каротиноидов через стадии дегидратации и аллильной перегруппировки

Каротиноиды	Литература
α -Каротин	120
β -Каротин	223, 136, 111, 129, 149, 146
15,15'-Дигидро- β -каротин	212
3,4-Дегидро- β -каротин	138
3,4,3'4'-Бисдегидро- β -каротин	149, 138, 88, 122, 84
7,7'-Дигидро- β -каротин	113
Криптоксантин	144
Зеаксантин	143, 149, 144, 88

связью в циклогексеновом кольце. Поэтому аллильная перегруппировка и дегидратация приводят непосредственно к витамину А или к β -каротиновым пигментам. Из гликоля ССХСIX в результате аллильной перегруппировки с дальнейшим замещением перемещенной оксигруппы бромом [139], метоксильной [332] или ацетатной группой [332] были синтезированы изо-зеаксантин [139], диметилловый эфир изо-зеаксантина [332] и кантаксантин [332]. Каротиноиды, перечисленные в табл. 23, получены из промежуточных диолов или тетраолов дегидратацией с соответствующей аллильной перегруппировкой. Однако при синтезе C_{40} -каротиноидов (табл. 24) промежуточные диолы или тетраолы были дегидратированы без аллильной перегруппировки.

Таблица 24

Синтез C_{40} -каротиноидов через стадию дегидратации без аллильной перегруппировки

Каротиноиды	Литература
α -Каротин	57, 187
β -Каротин	186, 112, 110, 149
ϵ_1 -Каротин	188
γ -Каротин	67
Ликопин	187
3,4,3',4'-Бисдегидро- β -каротин	149
5,6,5',6'-Тетрагидроликопин	59
Изорениератин	199, 328
Зеаксантин (отщепление C_2H_5OH)	149

Восстановление

При изучении химии витамина А и каротиноидов применялись многие восстановители, например водород в присутствии различных катализаторов, алюмогидрид лития [103, 295], диалкилалюминийгидрид [255], алколюаты алюминия (восстановление по методу Меервейна — Пондорфа) [149, 176], натрийэтоксид, этилалюминийгидрид [258], натрийдиэтоксид, алюминийгидрид [258], дигидроокись хрома [242, 244], иодистый водород [257] и т. д. Из них особого внимания заслуживают: 1) водород, абсорбированный на специально отравленном палладиевом катализаторе по методу Линдлара, и 2) производные гидрида алюминия.

Катализатор Линдлара

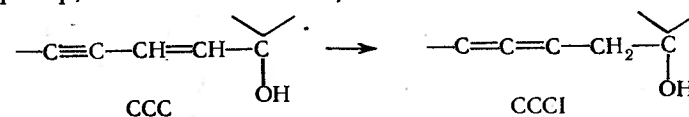
В синтетической химии полиенов большую роль сыграло открытие Линдлара [208]. Оно заключается в том, что особым образом приготовленный палладиевый катализатор, дезактивированный свинцом и следами хинолина, позволяет весьма избирательно осуществить частичное гидрирование тройной связи в атмосфере водорода. Гидрирование не затрагивает уже имевшиеся или вновь образовавшиеся двойные связи.

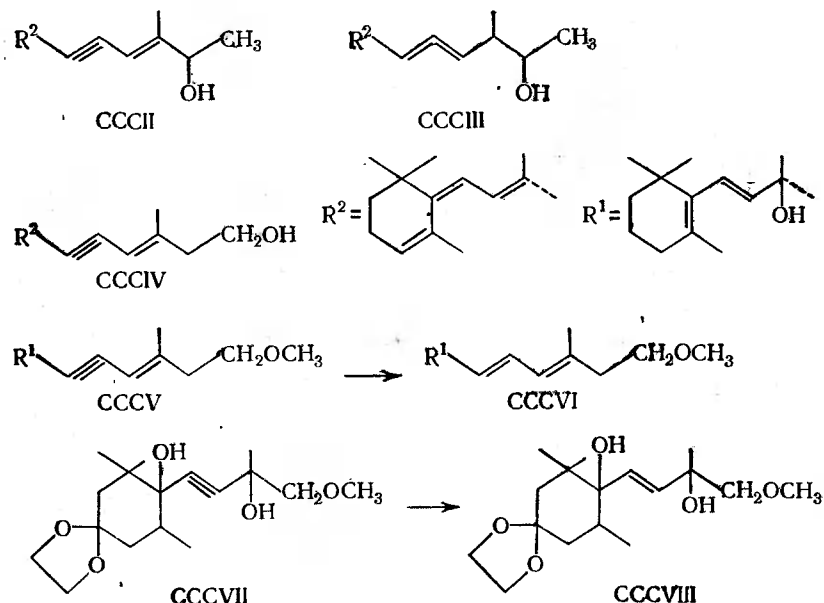
Различные применявшиеся ранее катализаторы, например палладий на древесном угле, сульфате бария или карбонате кальция, никель Ренея с ацетатом свинца и др., никогда не позволяли добиться избирательности, характерной для катализатора Линдлара. Этот катализатор — основной катализатор в промышленных синтезах витамина А [134, 135] и β -каротина [136], осуществленных фирмой «Гофман — Ла Рош». При синтезе витамина А ацетиленовый гликоль (CLVIIa) удается гидрировать в промежуточный CLVIII (см. раздел «Реакция Гриньяра» стр. 172) с почти количественным выходом. Аналогичным образом из 15,15'-дегидро- β -каротина CCL получают 15,15'-*цис*- β -каротин CCL [136] с выходом 95% (см. « $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ », стр. 196).

Производные гидрида алюминия

Восстановление карбонильных групп алюмогидридом лития — метод известный любому органику. Он особенно широко применяется при получении витамина А, например для превращения альдегида или кислоты, соответствующих витамину А, в витамин А. Помимо обычного восстановления карбонильных групп, алюмогидридом лития можно избирательно гидрировать ениновую группировку в соединении CCC в β -оксиалленовую (CCCI). При действии алюмогидрида лития на ацетиленовый полиен, например CCCII, образуется в основном одно соединение алленового строения (CCCI) [245]. При этом наличие аллильной оксигруппы играет существенную роль; в ее отсутствие, например в случае соединения CCCIV, тройную связь не удастся гидрировать.

В основном аналогичная картина наблюдается и при гидрировании алюмогидридом лития сопряженных ениолов в диенолы (например, CCCV в CCCVI) [34, 241] и при гидрировании ацетиленовых гликолей в соответствующие этиленовые гликоли (например, CCCVII в CCCVIII) [143].

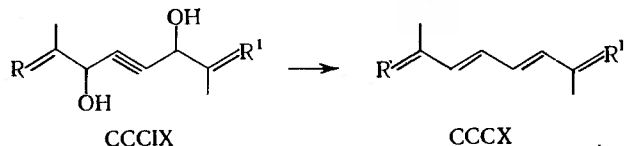




В дальнейшем Нейлер и Уайтинг [232] расширили эти данные и показали (табл. 25), что ацетиленовый гликоль (CCCIX) можно восстановить в соответствующий диен (CCCX). Ислер с сотр. [140] применили так называемую «реакцию Уайтинга» для синтеза пяти каротиноидов, указанных в табл. XXV, из соответствующих C_{40} -15,15'-ин-14,14'-диолю CCCIX.

Таблица 25

Синтез каротиноидов с применением реакции Уайтинга



Каротиноиды	Литература
7,7'-Дигидро-β-каротин	138
3,4-Дегидро-7,7'-дигидро-β-каротин	138
3,4,3',4'-Бисдегидро-7,7'-дигидро-β-каротин	138
4,4'-Дегидро-β-каротин	138
4,7-Дигидро-4,4'-дегидро-β-каротин	138

Литература

138
138
138
138
138

Для восстановления кислоты или эфиров, соответствующих витамину А, в промышленном масштабе Поммер [258] искал восстановитель, удовлетворяющий следующим требованиям: удобство и безопасность в обращении, невоспламеняемость при контакте с воздухом или с водой, возможность применения в таких неполярных растворителях, как гексан, гептан, октан. Как было установлено, этим требованиям удовлетворяет натрий-этоксидэтилалюминийгидрид [290].

Хюисманом [98, 255] и позднее русскими химиками [289] для превращения нитрила XXIX, соответствующего витамину А (см. раздел «Циангидриновые синтезы», стр. 131), в альдегид был применен диизобутилалюмогидрид.

Нитрил XXIX восстанавливают в неполярном растворителе, например, в циклогексане, в отсутствие влаги, на промежуточной стадии реакции образуется альдимин, который во влажном эфире гидролизует в альдегид, соответствующий витамину А.

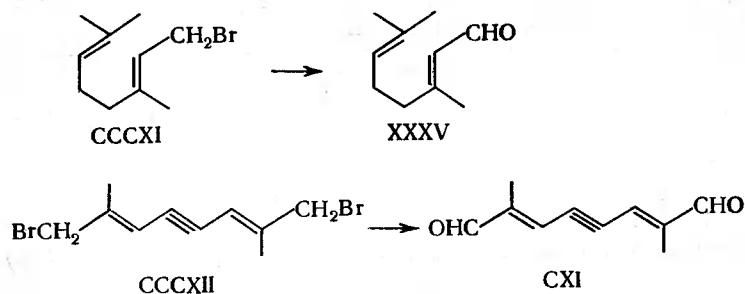
Окисление

К числу окислителей, наиболее часто применяемых при исследованиях в области каротиноидов и соединений группы витамина А, относятся: алкоголяты алюминия, используемые, как и при окислении по методу Оппенауэра [332]; активированная двуокись марганца, применяемая для окисления аллильных карбинолов [139, 294] и аминов [70]; органические надкислоты, применяемые для превращения каротиноидов в соответствующие эпоксисоединения [197]; нитропарафины (преимущественно нитропропан), используемые в присутствии едкого кали для превращения галогенидов в карбонильные соединения [229]. Так, для окисления зеаксантина и криптоксантина соответственно в родоксантин и 3-кето-4,4'-дегидро-β-каротин применялась двуокись марганца [54]. Первые два из указанных методов окисления подробно рассматриваться не будут. Детально исследованные Каррером эпоксикаротиноиды и соответствующие окиси фураноидов рассматриваются в исчерпывающих обзорах [170, 197] и далее не обсуждаются.

Окисление нитропропаном

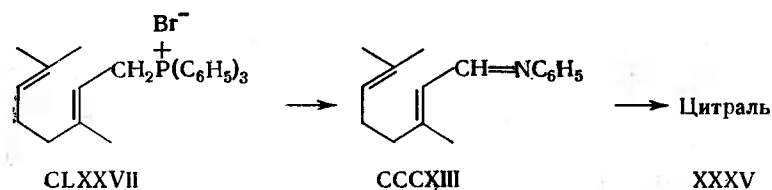
Окисление галогенидов нитропропаном и едким кали в карбонильные соединения — метод, известный в химии ароматических соединений, — было распространено Монтаном с сотр. [229] на алифатические и алициклические соединения. Аллилгалогениды, например геранилбромид (CCCXI), при действии нитропропана и едкого кали легко окисляются в соответствующие

карбонильные соединения, например цитраль XXXV. Этот метод окисления, при котором в качестве промежуточных соединений образуются эфиры нитроновых кислот, характеризуется широкими границами применимости, что можно увидеть на примере превращения ацетиленового C_{10} -дибромид (CCCXII) в соответствующий C_{10} -диальдегид (CXI) [229].



Окисление, аналогичное реакции Виттига

Другой способ превращения геранилбромида в цитраль состоит в обработке соответствующей фосфониевой соли CLXXVII основанием и нитробензолом и последующем кислотном гидролизе образовавшегося шиффа основания CCCXIII [264].



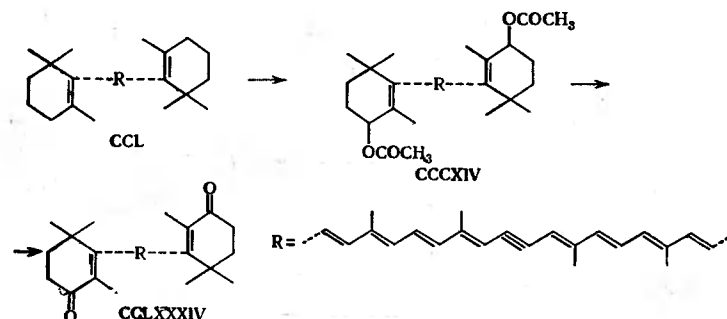
Интересны еще три метода окисления: 1) окисление N-бромсукцинимидом, 2) превращение кантаксантина в астацин действием сильных оснований и кислорода и 3) окисление аксерофтена двуокисью селена в витамин А.

Окисление N-бромсукцинимидом

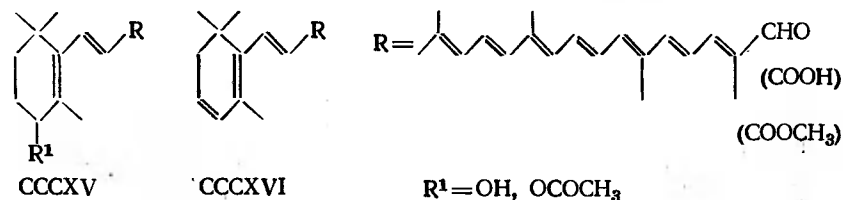
Каррер с сотр. [51, 53, 213] и Зекмейстер [334] окислили многие C_{40} -каротиноиды N-бромсукцинимидом. В данном обзоре можно ограничиться ссылкой на промышленный синтез кантаксантина, в основу которого положены данные Энтшела и Каррера [52, 196] о превращении β -каротина в 4,4'-диацетокси- β -каротин

под действием N-бромсукцинимид в хлороформе, содержащем уксусную кислоту.

При аналогичной обработке 15,15'-дегидро- β -каротина CCL получается диацетат дегидроизоэаксантина CCCXIV, который после омыления и последующего окисления по методу Оппенауэра превращается в 15,15'-дегидрокантаксантин (CCLXXXIV). В результате частичного гидрирования тройной связи в CCLXXXIV и *цис-транс*-изомеризации центральной двойной связи образуется кристаллический полностью *транс*-кантаксантин.



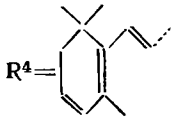
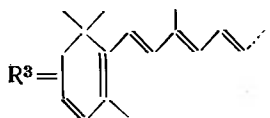
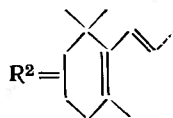
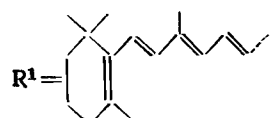
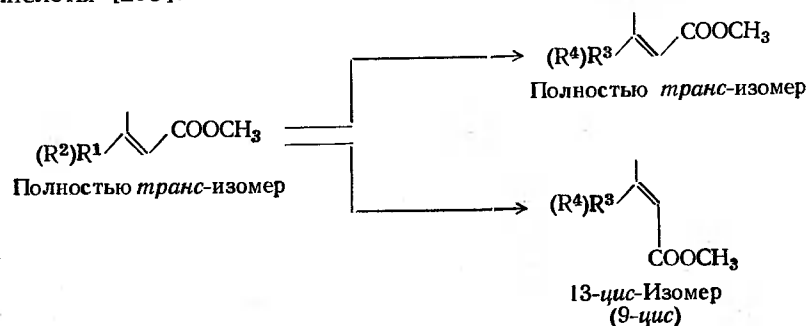
Этот же метод был в основном использован Энтшелом и Каррером [55] для получения некоторых 4-ацетокси- и 4-окси- β -апокаротиноидных соединений (CCCXV), являющихся гомологами производных витамина А, окисленных в положении 4 [78]. Однако из CCCXV при действии N-бромсукцинимид в чистом хлороформе и последующем катализируемом основаниями отщеплении бромистого водорода образуются соответствующие 3,4-дегидросоединения (CCCXVI) [55]; такие же соединения получают дегидратацией соответствующих 4-оксипроизводных CCCXV ($R^1 = OH$).



Бромирование N-бромсукцинимидом в аллильное положение с последующим отщеплением бромистого водорода было применено для синтеза производных витамина A_2 (3,4-дегидровитамина А) из соответствующих соединений ряда витамина А [63, 77, 296]. Только в последнее время [296] этот метод окисления был

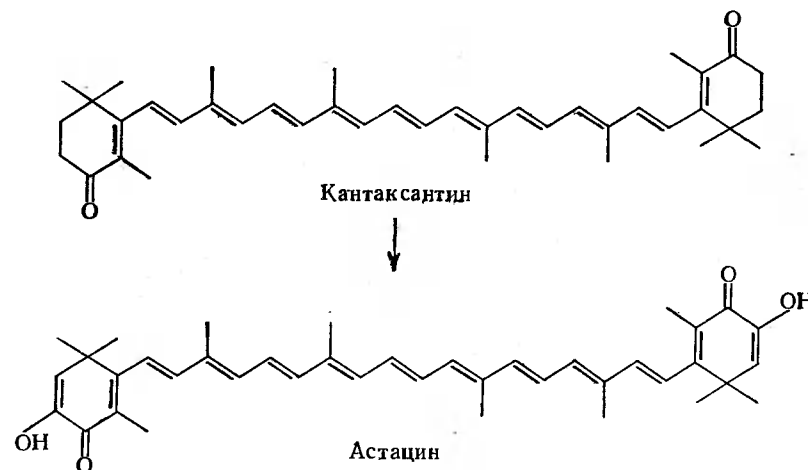
изучен с точки зрения возможности использования для получения геометрических изомеров.

Швигер с сотр. [296] установили, что при окислении чистого метилового эфира полностью *транс*-кислоты, соответствующей витамину А, образуется помимо эфира кислоты, отвечающей полностью *транс*-витамину А₂, небольшое количество эфира кислоты, соответствующей 13-*цис*-витамину А₂. Бромирование β-ионилиденовых соединений N-бромсукцинимидом в аллильное положение и последующее отщепление бромистого водорода, катализируемое основанием, сопровождается превращением боковой ненасыщенной цепи в геометрический изомер. Этот интересный факт подтверждается получением эфира 3,4-дегидро-β-ионилиденуксусной кислоты из эфира β-ионилиденуксусной кислоты [295].



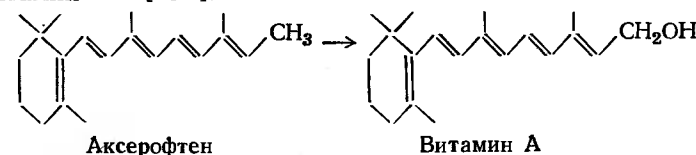
Окисление кантаксантина в астацин

Астацин, красный пигмент омаров, получен окислением кантаксантина кислородом в присутствии бутилата калия [38]. Этот весьма изящный способ введения гидроксила в α-положение к кетогруппе в некоторых случаях представляет собой очень важный дополнительный метод синтеза в области полиенов.



Окисление аксерофтена в витамин А

Селенистый ангидрид также нашел применение как окислитель при получении соединений ряда витамина А. Аксерофтен, который можно легко получить по реакции Виттига во многих вариантах, при действии селенистого ангидрида окисляется в витамин А [258]:



СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛНОСТЬЮ *транс*-КАРОТИНОИДЫ

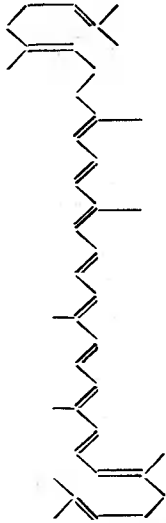
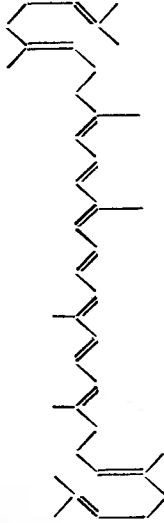
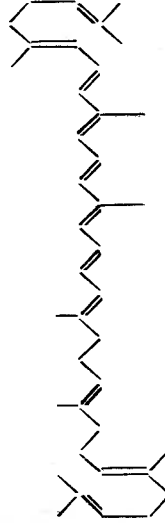
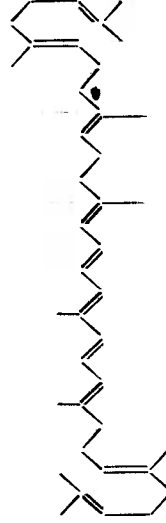
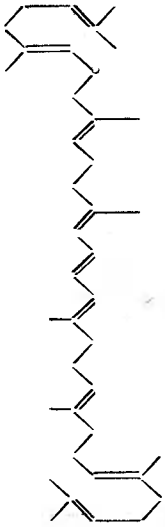
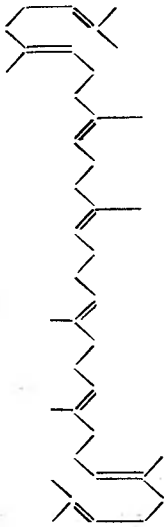
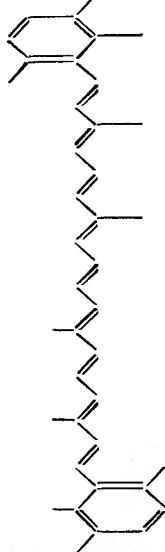
В предыдущих главах были приведены различные методы образования углеродного скелета С₄₀-каротиноидов. Их можно разбить на следующие 9 типов: реакция Гриньяра или Нефа, конденсация типа реакции Виттига, конденсация с эфирами енолов, реакция Реформатского, конденсация по методу Кневенагеля (модификация Дебнера), синтезы с применением оснований Робинсона — Манниха, конденсация типа альдольной, реакция типа реакции Вюрца, восстановительная димеризация под действием пентасернистого фосфора.

Для наглядности все полностью *транс*-каротиноиды, для которых разработаны полные синтезы, перечислены в табл. 26—29, где приведены их структурные формулы, схемы образования углеродного скелета, методы синтеза. В таблицы не включены

Синтетические полностью транс-каротиноидные углеводороды

Каротиноиды	Строение	Схема синтеза	Тип реакции *	Литература
β -Каротин		$C_{19} + C_2 + C_{19}$ $C_{18} + C_4 + C_{18}$ $C_{16} + C_8 + C_{16}$ $C_{15} + C_{10} + C_{15}$ $C_{14} + C_{12} + C_{14}$ $C_{13} + C_{14} + C_{13}$ $C_{10} + C_{20} + C_{10}$ $C_{25} + C_{15}$ $C_{21} + C_{19}$ $C_{20} + C_{20}$ { $C_{14} + C_{12} + C_{14}$	A A, Б A Б A, Б Б Б Б A A, Б Г A	111, 136, 327 114, 259 186, 223, 112, 56 259, 309, 269, 270 146, 149 259 259, 141, 83 282 136, 129 136, 259, 300 278 212
15,15'-Дигидро- β -каротин				
7,7'-Дигидро- β -каротин		$C_{14} + C_{12} + C_{14}$ $C_{19} + C_2 + C_{19}$	A A	113 140
3,4-Дегидро- β -каротин				
3,4,3',4'-Бисдегидро- β -каротин		$C_{21} + C_{19}$	A	138
3,4-Дегидро-7,7'-дигидро- β -каротин		$C_{19} + C_2 + C_{19}$ $C_{21} + C_{19}$ $C_{14} + C_{12} + C_{14}$	A A B, A	122, 138 138 149, 88
3,4,3',4'-Бисдегидро-7,7'-дигидро- β -каротин		$C_{21} + C_{19}$	A	140
3,4,3',4'-Бисдегидро-7,7'-дигидро- β -каротин		$C_{19} + C_2 + C_{19}$	A	140
α -Каротин		$C_{10} + C_8 + C_{10}$ $C_{21} + C_{19}$ $C_{25} + C_{15}$	A A Б	57, 189, 316 120 282

Каротиноиды	Строение	Схема синтеза	Тип реакции *	Литература
4,4'-Дегидро-4,7-дигидро-β-каротин		$C_{21} + C_{19}$	A	140
ε ₁ -Каротин		$C_{16} + C_8 + C_{16}$	A	188, 317
4,4'-Дегидро-β-каротин		$C_{19} + C_2 + C_{19}$	A	140
γ-Каротин		$C_{16} + C_8 + C_{16}$ $C_{25} + C_{15}$ $C_{30} + C_{10}$	A Б Б	67 282 282
β-Зеаксантин		$C_{25} + C_{15}$	Б	283
Торуленин		$C_{35} + C_5$	Б	283
Ликопин		$C_{16} + C_8 + C_{16}$ $C_{10} + C_{20} + C_{10}$ $C_{20} + C_{20}$	A Б Г	187, 66 141, 259 278
5,6,5',6'-Тетрагидроликопин		$C_{16} + C_8 + C_{16}$	A	59
3,4,3',4'-Бисдегидроликопин		Из ликопина		179

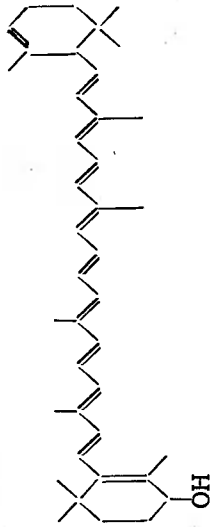
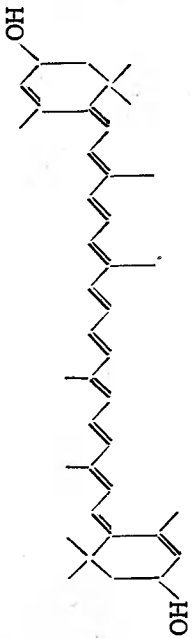
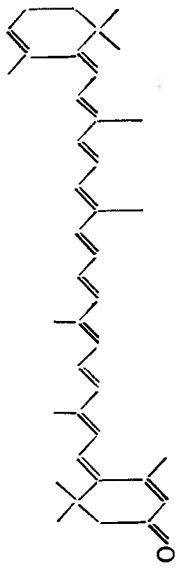
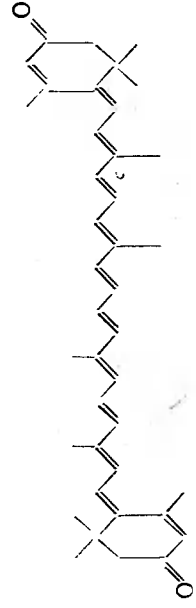
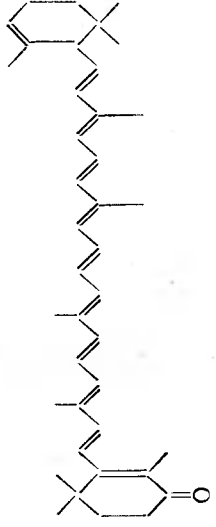
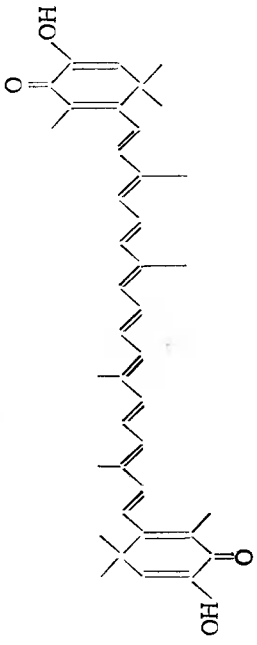
Каротиноиды	Строение	Схема синтеза	Тип реакции *	Литература
Нейроспорин		$C_{20} + C_{20}$	Б	39
ζ-Каротин (симметричный)		$C_{15} + C_{10} + C_{15}$	Б	39
ζ-Каротин (несимметричный)		$C_{20} + C_{20}$	Б	39
Фитофлуен		$C_{20} + C_{20}$	Б	39
Фитоеи		$C_{20} + C_{20}$	Б	39
Ликоперсин		$C_{20} + C_{20}$	Д	168, 178
Изореинератин		$C_{16} + C_8 + C_{16}$	А	328, 199

* А—реакция Гриньяра или Нефа; Б—конденсация типа реакции Виттига; В—конденсация с эфиром енола; Г—восстановительная димеризация под действием P_2S_6 ; Д—реакция типа реакции Вюрца.

Синтетические полностью *транс*-каротиноидные спирты и кетоны

Каротиноиды	Строение	Схема синтеза	Тип реакции *	Литература
Криптоксантин		$C_{21} + C_{19}$	A	144
Зеаксантин, R = H		$C_{19} + C_2 + C_{19}$ $C_{14} + C_{12} + C_{14}$	A A, B	144, 143 149, 88
Физален, R = пальмитоил				
Изозеаксантин, R = H				
Диметилловый эфир изозеаксантина, R = CH ₃		$C_{19} + C_2 + C_{19}$	A	139, 332
Эхинонен		$C_{30} + C_{10}$ $C_{35} + C_5$	Ж Е	319 5
Кантаксантин		$C_{19} + C_2 + C_{19}$ $C_{10} + C_{20} + C_{10}$ $C_5 + C_{30} + C_5$ Из β-каротина	A Ж Е	332 319 5 252, 52
Изокриптоксантин		Из β-каротина		53

Продолжение табл. 27

Каротиноиды	Строение	Схема синтеза	Тип реакции *	Литература
4-Окси- α -каротин		Из α -каротина		53
Эншолцксантин		Из физалина		51
3-Кето-4,4'-дигидро- β -каротин		Из криптоксантина		54
Родоксантин		Из зеаксантина		54
4-Кето- α -каротин		Из α -каротина		53
Астаксин		Из кантаксантина		38

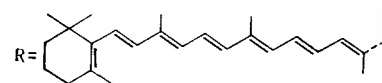
* А — реакция Гриньяра или Нефа; В — конденсация с эфиром енола; Е — синтез с применением оснований Робинсона — Манниха; Ж — конденсация типа альдольной.

различные производные каротиноидов, например эпосикаротиноиды и фураноидные соединения (они рассматриваются в обзорной работе Каррера [1971]), каротиноиды, образующиеся при действии N-бромсукцинимиды или трехфтористого бора, описанные Зекмейстером [334], и некоторые 4-окси- и 3,4-дегидро-β-апокаротиноиды, полученные Энтшелом и Каррером [55].

Таблица 28

Синтетические полностью *транс*-β-апокаротиноиды

β-Апо-х-каротиналь (C_y), Z=CHO Метилловый эфир β-апо-х-каротиновой кислоты (C), Z=COOCH₃,
β-Апо-х-каротинол (C_y), Z=CH₂OH β-апо-х-каротиновой кислоты (C_y),
Z=COOH



y	x	Каротиноид	Схема синтеза	Тип реакции *	Литература
12'	25	RZ	C ₂₁ +C ₄	A	280
10'	27		C ₁₉ +C ₈	A	280
8'	30		C ₂₅ +C ₂	В, Б	281, 148
6'	32		C ₂₇ +C ₃	В, Б	281, 148
4'	35		C ₃₀ +C ₂	В, Б	281, 148
2'	37		C ₃₂ +C ₃	В, Б	281, 148
—	40		C ₃₅ +C ₂	В, Б	281, 148
—	40		C ₃₇ +C ₃	В, Б	281, 148
—	—	(Торулардин, Z=COOH)	C ₃₀ +C ₁₀	Б	168

* А — реакция Гриньяра или Нефа; Б — реакция типа реакции Виттига; В — конденсация с эфиром енола.

Таблица 29

Синтетические полностью *транс*-каротиноидные дикарбоновые кислоты и их эфиры

Название соединения	Строение	Схема синтеза	Тип реакции *	Литература
Диэфир кроцетина		C ₅ +C ₁₀ +C ₅	Г, Б	117, 24 259
Кроцетиндальдегид		C ₃ +C ₁₄ +C ₃ C ₃ +C ₁₄ +C ₃	В	145, 259 145
4,5,4',5'-Бис-дегидрокроцетиндальдегид		C ₃ +C ₁₄ +C ₃	В	141
Метилбиксин		C ₈ +C ₈ +C ₄	А	3
Диэфир норбиксина		C ₂ +C ₂₀ +C ₂	Д	3
		C ₅ +C ₁₄ +C ₅ C ₂ +C ₂₀ +C ₂	Г	121
			Б	145
			Б	259
			Б	23
			Б	145

* А — реакция Гриньяра или Нефа; В — реакция типа реакции Виттига; В — конденсация с эфиром енола; Г — реакция Реформатского; Д — конденсация по методу Клеменсгелла — Дебнера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmad R., Sondheimer F., Weedon B. C. L., Woods R. J., J. Chem. Soc., 1952, 4089.
2. Ahmad R., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1953, 2125.
3. Ahmad R., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1953, 3286.
4. Ahmad R., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1953, 3299.
5. Akhtar M., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1959, 4058.
6. Akiyoshi S., Ueno K., J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., 73, 126 (1952); Chem. Abs. 47, 9944h (1953).
7. Arens J. F., Van Dorp D. A., Nature, 157, 190 (1946).
8. Arens J. F., Van Dorp D. A., Rec. trav. chim., 67, 973 (1948).
9. Arens J. F., Van Dorp D. A., Rec. trav. chim., 68, 604 (1949).
10. Аренс Дж. Ф., Этилиновые эфиры и тиоэфиры как синтетические продукты для синтезов, Усп. орг. хим., т. II, изд-во «Мир», 1964, стр. 113.
11. Attenburrow J., Cameron A. F. B., Chapman J. H., Evans R. M., Hems B. A., Jansen A. B. A., Walker T., J. Chem. Soc., 1952, 1094.
12. Badische Anilin- und Soda-Fabrik, Akt.-Ges., англ. пат. 789437 (1958).
13. Badische Anilin- und Soda-Fabrik, Akt.-Ges., англ. пат. 789362 (1958).
14. Badische Anilin- und Soda-Fabrik, Akt.-Ges., англ. пат. 811697 (1959).
15. Badische Anilin- und Soda-Fabrik, Akt.-Ges., англ. пат. 817884 (1959).
16. Barber M. S., Hardisson A., Jackman L. M., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1961, 1625.
17. Baxter J. G., Synthesis and Properties of Vitamin A and Some Related Compounds, в кн. L. Zechmeister, ed., Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. IX, Springer-Verlag, Vienna, 1952.
18. Benton C. H., Robeson C. D., пат. США 2683746 (1954).
- 18a. Bestmann H. J., Kratzer O., Angew. Chem., 73, 757 (1961).
19. Bowden K., Heilbron I., Jones E. R. H., Sargent K., J. Chem. Soc., 1947, 1579.
20. Braude E. A., Jones E. R. H., J. Chem. Soc., 1946, 128.
21. Buchta E., Schlesinger H., Ann., 598, 1 (1956).
22. Buchta E., Andree F., Ann., 640, 29 (1961).
23. Buchta E., Andree F., Ber., 92, 3111 (1959).
24. Buchta E., Andree F., Ber., 93, 1349 (1960).
25. Burness D. M., Robeson C. D., Пат. США 2676994 (1954).
26. Canonica L., Fedeli E., Jommi G., Rend. ist. lombardo sci., Pt. I, 91, 109 (1957); Chem. Abs., 52, 11783b (1958).
27. Carington T. R., Wilkinson P. A., англ. пат. 833088 (1960).
28. Carroll M. F., J. Chem. Soc., 1940, 704.
29. Cawley J. D., Robeson C. D., Weisler L., Shantz E. M., Embree N. D., Baxter J. G., Sci., 107, 346 (1947).
30. Cawley J. D., Baxter J. G., Weisler L., пат. США 197646, Official Gaz. U.S. Pat. Office, 674, 1366 (1953).

31. Cawley J. D., Robeson C. D., Humphlett W. J., пат. США 2676989 (1954).
32. Cawley J. D., Robeson C. D., Humphlett W. J., англ. пат. 730793 (1955).
33. Cawley J. D., Robeson C. D., Humphlett W. J., пат. ФРГ 1076681 (1960).
34. Chanley J. D., Sobotka H., J. Am. Chem. Soc., 71, 4140 (1949).
35. Cheeseman G. W. H., Heilbron I., Jones E. R. H., Sondheimer F., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1949, 1516.
36. Cheeseman G. W. H., Heilbron I., Jones E. R. H., Sondheimer F., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1949, 2031.
37. Cymerman J., Heilbron I. M., Jones E. R. H., J. Chem. Soc., 1945, 90.
38. Davis J. B., Weedon B. C. L., Proc. Chem. Soc. (London), 1960, 182.
39. Davis J. B., Jackman L. M., Siddons P. T., Weedon B. C. L., Proc. Chem. Soc. (London), 1961, 261.
- 39a. Deemer L. F., Lutwak L., Strong F. M., J. Am. Chem. Soc., 70, 154 (1948).
40. Distillation Products Industries, англ. пат. 650302 (1951).
41. Van Dorp D. A., Arens J. F., Nature, 160, 189 (1947).
42. Van Dorp D. A., Arens J. F., Rec. trav. chim., 65, 338 (1946).
43. Van Dorp D. A., Arens J. F., Rec. trav. chim., 67, 459 (1948).
44. Van Dorp D. A., Arens J. F., Inhoffen H. H., пат. ФРГ 893051 (1953).
45. Eastman Kodak Co., англ. пат. 691026 (1953).
46. Eiter K., Truscheit E., Oediger H., Angew. Chem., 72, 948 (1960).
47. Eiter K., Truscheit E., пат. ФРГ 1019299 (1957).
48. Eiter K., Truscheit E., пат. ФРГ 1085522 (1960).
49. Eiter K., Oediger H., Truscheit E., пат. ФРГ 1110633 (1961).
50. Entschel R., Eugster C. H., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 39, 686 (1956).
51. Entschel R., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 40, 1809 (1957).
52. Entschel R., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 41, 402 (1958).
53. Entschel R., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 41, 983 (1958).
54. Entschel R., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 42, 466 (1959).
55. Entschel R., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 43, 94 (1960).
56. Eugster C. H., Garbers C. F., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 36, 1378 (1953).
57. Eugster C. H., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 38, 610 (1955).
58. Eugster C. H., Trivedi A. H., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 38, 1359 (1955).
59. Eugster C. H., Linner E., Trivedi A. H., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 39, 690 (1956).
60. Evans R. M., англ. пат. 669129 (1952).
61. Evans R. M., англ. пат. 674088 (1952).
62. Farbenfabriken Bayer Akt.-Ges., англ. пат. 819897 (1959).
63. Farrar K. R., Hamlet J. C., Henbest H. B., Jones E. R. H., J. Chem. Soc., 1952, 2657.
64. Fletcher G. L., пат. США 2811561 (1957).

65. Froning J. F., Hennion G. F., J. Am. Chem. Soc., 62, 653 (1940).
66. Garbers C. F., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 36, 828 (1953).
67. Garbers C. F., Eugster C. H., Karrer P., Helv. Chim. Acta, 36, 1783 (1953).
68. Golse R., Gavarret J., Demange G., Bull. trav. soc. pharm. Bordeaux, 88, 57 (1950); Chem. Abs., 46, 4507b (1952).
69. Goodwin T. W., The Comparative Biochemistry of the Carotenoids, Chapman and Hall, London, 1952.
70. Grasseti R., Klein H. C., англ. пат. 862040 (1961).
71. Harper S. H., Oughton J. F., Chem. a. Ind. (London), 1950, 574.
- 71a. Haynes L. J., Heilbron I., Jones E. R. H., Sondheimer F., J. Chem. Soc., 1947, 1583.
72. Heilbron I. M., Johnson A. W., Jones E. R. H., Spinks A., J. Chem. Soc., 1942, 727.
73. Heilbron I., Jones E. R. H., O'Sullivan D. G., J. Chem. Soc., 1946, 866.
74. Heilbron I., Jones E. R. H., Julia M., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1949, 1823.
75. Heilbron I., Weedon B. C. L., Bull. Soc. chim. France, 1958, 83.
76. Heilbron I. M., Jones B. C. L., Jones E. R. H., пат. США 2606930 (1952).
77. Henbest H. B., Jones E. R. H., Owen T. C., J. Chem. Soc., 1955, 2765.
78. Henbest H. B., Jones E. R. H., Owen T. C., J. Chem. Soc., 1957, 4909.
79. Hoffman—La Roche & Co, Ltd., швейц. пат. 258514 (1949).
80. Hoffman—La Roche & Co. Ltd., швейц. пат. 275432 (1951).
81. Hoffman—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 684544 (1952).
82. Hoffmann—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 744887 (1956).
83. Hoffmann—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 787497 (1957).
84. Hoffmann—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 786003 (1957).
85. Hoffmann—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 788387 (1958).
86. Hoffman—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 797635 (1958).
87. Hoffmann—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 803765 (1958).
88. Hoffmann—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 812267 (1959).
89. Hoffmann—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 812268 (1959).
90. Hoffmann—La Roche & Co, Ltd., англ. пат. 831901 (1960).
91. Horner L., Hoffmann H., Wippel H. G., Ber., 91, 61 (1958).
92. Horner L., Hoffmann H., Wippel H. G., Klahre G., Ber., 92, 2499 (1959).
93. Horner L., Hoffmann H., Klink W., Ertel H., Toscano V. G., Ber., 95, 581 (1962).
- 93a. Huber W., Businger A., пат. США 2540116 (1951).
94. Huisman H. O., Rec. trav. chim., 69, 851 (1950).
95. Huisman H. O., Smit A., Vromen S., Fisscher L. G. M., Rec. trav. chim., 71, 899 (1952).
96. Huisman H. O., Smit A., Van Leeuwen P. H., Van Rij J. H., Rec. trav. chim., 75, 977 (1956).
97. Huisman H. O., Smit A., Fisscher L. G. M., голл. пат. 83143 (1956).
98. Huisman H., Smit A., пат. ФРГ 1025412 (1958) или англ. пат. 811527 (1959).

- 98a. Humphlett W. J., англ. пат. 717095 (1954).
99. Humphlett W. J., Burness D. M., пат. США 2676990 (1954).
100. Humphlett W., пат. США 2676992, 2676994 (1954).
101. Inhoffen H. H., Bohlmann F., Bartram K., Ann., 561, 13 (1948).
102. Inhoffen H. H., Pommer H., Bohlmann F., Ann., 561, 26 (1948).
103. Inhoffen H. H., Bohlmann F., Bohlmann M., Ann., 565, 35 (1949).
104. Inhoffen H. H., Bohlmann F., Ann., 565, 41 (1949).
105. Inhoffen H. H., Pommer H., Meth E.-G., Ann., 565, 45 (1949).
106. Inhoffen H. H., Bohlmann F., Bohlmann M., Ann., 568, 47 (1950).
107. Inhoffen H. H., Pommer H., Winkelmann K., Ann., 568, 174 (1950).
108. Inhoffen H. H., Pommer H., Meth E.-G., Ann., 569, 74 (1950).
109. Inhoffen H. H., Bohlmann F., Rummert G., Ann., 569, 226 (1950).
110. Inhoffen H. H., Pommer H., Bohlmann F., Ann., 569, 237 (1950).
111. Inhoffen H. H., Bohlmann F., Bartram K., Rummert G., Pommer H., Ann., 570, 54 (1950).
112. Inhoffen H. H., Pommer H., Westphal F., Ann., 570, 69 (1950).
113. Inhoffen H. H., Pommer H., Meth. E.-G., Ann., 572, 151 (1951).
114. Inhoffen H. H., Bohlmann F., Aldag H.-J., Bork S., Leibner G., Ann., 573, 1 (1951).
115. Inhoffen H. H., Arend W., Ann., 578, 177 (1952).
116. Inhoffen H. H., Bork S., Schwieter U., Ann., 580, 1 (1953).
117. Inhoffen H. H., Isler O., Bey G. v. d., Raspé G., Zeller P., Ahrens R., Ann., 580, 7 (1953).
118. Inhoffen H. H., Siemer H., Möhle K.-D., Ann., 585, 126 (1954).
119. Inhoffen H. H., Krause H.-J., Bork S., Ann., 585, 132 (1954).
120. Inhoffen H. H., Schwieter U., Raspé G., Ann., 588, 117 (1954).
121. Inhoffen H. H., Raspé G., Ann., 592, 214 (1955).
122. Inhoffen H. H., Raspé G., Ann., 594, 165 (1955).
123. Inhoffen H. H., Erdmann D., Ann., 598, 51 (1956).
124. Inhoffen H. H., Pommer H., пат. США 2609396 (1952).
125. Inhoffen H. H., пат. США 2798101 (1957).
126. Inhoffen H. H., пат. ФРГ 857963 (1952).
127. Inhoffen H. H., Pommer H., Winkelmann K., Aldag H.-J., Ber., 84, 87 (1951).
128. Inhoffen H. H., Pommer H., Bohlmann F., Chemiker-Ztg., 74, 309 (1950).
129. Inhoffen H. H., Schwieter U., Chichester C. O., Mackinney G., J. Am. Chem. Soc., 77, 1053 (1955).
130. Inhoffen H. H., Siemer H., Synthetische Chemie der Carotinoide, в кн. L. Schmeister, ed., Progress in The Chemistry of Organic Natural Products, Vol. IX, Springer-Verlag, Vienna, 1952.

131. Inhoffen H. H., Bohlmann F., *Synthesen in der Carotinoid-Chemie seit 1939*, в кн. F. G. Fischer, H. W. Kohlschütter, Kl. Schäfer, eds., *Fortschritte der Chemischen Forschung*, Vol. I, Springer-Verlag, Berlin, 1949/1950.
132. International Union of Pure and Applied Chemistry, *Comptes rendus de la quatorzième conférence*, London, 1947; см. также J. Am. Chem. Soc., 82, 5583 (1960).
133. Ishikawa, S., Matsuura T., *Sci. Repts. Tokyo Bunrika Daigaku, Sect. A.3*, 1783 (1937); *Chem. Zentr.*, 1937, II, 3452.
134. Isler O., Huber W., Ronco A., Kofler M., *Helv. Chim. Acta*, 30, 1911 (1947).
135. Isler O., Ronco A., Guex W., Hindley N. C., Huber W., Dialer K., Kofler M., *Helv. Chim. Acta*, 32, 489 (1949).
136. Isler O., Lindlar H., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 39, 249 (1956).
137. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 39, 259 (1956).
138. Isler O., Lindlar H., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 39, 274 (1956).
139. Isler O., Lindlar H., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 39, 449 (1956).
140. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 39, 454 (1956).
141. Isler O., Gutmann H., Lindlar H., Montavon M., Rüegg R., Ryser G., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 39, 463 (1956).
142. Isler O., Rüegg R., Chopard-dit-Jean L. H., Wagner H., Bernhard K., *Helv. Chim. Acta*, 39, 897 (1956).
143. Isler O., Lindlar H., Montavon M., Rüegg R., Saucy G., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 39, 2041 (1956).
144. Isler O., Lindlar H., Montavon M., Rüegg R., Saucy G., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 40, 456 (1957).
145. Isler O., Gutmann H., Montavon M., Rüegg R., Ryser G., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 40, 1242 (1957).
146. Isler O., Chopard-dit-Jean L. H., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., *Helv. Chim. Acta*, 40, 1256 (1957).
147. Isler O., Rüegg R., Chopard-dit-Jean L. H., Winterstein A., Wiss O., *Helv. Chim. Acta*, 41, 786 (1958).
148. Isler P., Guex W., Rüegg R., Ryser G., Saucy G., Schwieter U., Walter M., Winterstein A., *Helv. Chim. Acta*, 42, 864 (1959).
149. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., *Ann.*, 603, 129 (1957).
150. Isler O., Huber W., *Chimia (Switz.)*, 1, 203 (1947).
151. Isler O., *Chimia (Switz.)*, 4, 103 (1950).
152. Isler O., Montavon M., *Chimia (Switz.)*, 12, 1 (1958).
153. Isler O., Guex W., Lindlar H., Montavon M., Rüegg R., Ryser G., Saucy G., Schwieter U., *Chimia (Switz.)*, 12, 89 (1958).
154. Isler O., Rüegg R., Schudel P., *Chimia (Switz.)*, 15, 208 (1961).
155. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., швейц. пат. 321106 (1957).
156. Isler O., Rüegg R., пат. США 2798095 (1957).

- 156a. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., швейц. пат. 318817 (1957).
157. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., пат. США 2819312.
158. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Saucy G., Zeller P., пат. США 2827481 (1958).
159. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Saucy G., Zeller P., пат. США 2827482 (1958).
160. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., пат. США 2819297 (1958).
161. Isler O., Montavon M., Rüegg R., Zeller P., пат. США 2842599 (1958).
162. Isler O., Zeller P., швейц. пат. 337189 (1959).
163. Isler O., Lindlar H., Montavon M., Rüegg R., Saucy G., Zeller P., *Chem. Soc. (London), Spec. Publ.*, № 4, 47—63 (1956).
164. Isler O., Zeller P., *Total Syntheses of Carotenoids*, в кн. R. S. Harris, G. F. Marrian, K. V. Thimann, eds., *Vitamins and Hormones*, Vol. XV, Academic Press Inc., N. Y., 1957.
165. Isler O., Montavon M., *Compt. rend. Congr. inter. chim. ind.*, 31e, Liège, 1957.
166. Isler O., Rüegg R., Schwieter U., Würsch J., *The Synthesis and Labeling of Vitamin A and Related Compounds*, в кн. R. S. Harris, G. F. Marrian, K. V. Thimann, eds., *Vitamins and Hormones*, Vol. XVIII, Academic Press Inc., N. Y., 1960.
167. Isler O., Schudel P., *Synthese und Markierung von Carotin und Carotinoiden*, в кн. K. Lang, ed., *Wissenschaftliche Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung*, Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, в печати.
168. Isler O., Rüegg R., Schudel P., *Recent Developments in the Carotenoid Field*, в кн. T. S. Gore, B. S. Joshi, S. V. Suntharkar, B. D. Tilak, eds., *Recent Progress in the Chemistry of Natural and Synthetic Colouring Matters and Related Fields*, Academic Press N. Y., 1962.
169. Jones E. R. H., Evans R., англ. пат. 696235 (1953).
170. Jucker E., *Angew. Chem.*, 71, 253 (1959).
171. Julia M., Julia S., Guégan R., *Bull. Soc. chim. France*, 1960, 1072.
172. Julia M., Bouchaudon J., *Compt. rend.*, 253, 1111 (1961).
173. Karrer P., Helfenstein A., Wehrli H., Wettstein A., *Helv. Chim. Acta*, 13, 1084 (1930).
174. Karrer P., Morf R., Schöpp K., *Helv. Chim. Acta*, 14, 1431 (1931).
175. Karrer P., Salomon H., Morf R., Walker O., *Helv. Chim. Acta*, 15, 878 (1932).
176. Karrer P., Solmssen U., *Helv. Chim. Acta*, 18, 477 (1935).
177. Karrer P., Solmssen U., *Helv. Chim. Acta*, 20, 682 (1937).
178. Karrer P., Kramer H., *Helv. Chim. Acta*, 27, 1301 (1944).
179. Karrer P., Rutschmann J., *Helv. Chim. Acta*, 28, 793 (1945).
180. Karrer P., Jucker E., Schick E., *Helv. Chim. Acta*, 29, 704 (1946).
181. Karrer P., Benz J., *Helv. Chim. Acta*, 31, 1049 (1948).
- 181a. Karrer P., Schwyzer R., *Helv. Chim. Acta*, 36, 1055 (1948).
182. Karrer P., Benz J., *Helv. Chim. Acta*, 31, 1607 (1948).

183. Karrer P., Karanth K. P., Benz J., *Helv. Chim. Acta*, **32**, 436 (1949).
184. Karrer P., Eugster C. H., *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1934 (1949).
185. Karrer P., Eugster C. H., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 443 (1950).
186. Karrer P., Eugster C. H., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1172 (1950).
187. Karrer P., Eugster C. H., Tobler E., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1349 (1950).
188. Karrer P., Eugster C. H., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1433 (1950).
189. Karrer P., Eugster C. H., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1952 (1950).
190. Karrer P., Karanth K. P., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 2202 (1950).
191. Karrer P., Eugster C. H., *Helv. Chim. Acta*, **34**, 28 (1951).
192. Karrer P., Eugster C. H., Faust M., *Helv. Chim. Acta*, **34**, 823 (1951).
193. Karrer P., Eugster C. H., *Helv. Chim. Acta*, **34**, 1805 (1951).
194. Karrer P., Kehrle J., *Helv. Chim. Acta*, **35**, 2570 (1952).
195. Karrer P., Eugster C. H., Recordati M., *Ber.*, **89**, 366 (1956).
196. Karrer P., Entschel R., пат. ФРГ 1069146 (1959).
197. Karrer P., Carotinoid-epoxyde und furanoide Oxyde von Carotinoidfarbstoffen, в кн. L. Zechmeister, ed., *Progress in The Chemistry of Natural Products*, Vol. V, Springer-Verlag, Vienna, 1948.
198. Karrer P., Jucker E., Carotenoids, Elsevier Publishing Company, Inc., N.Y., 1950.
199. Khosla M. C., Karrer P., *Helv. Chim. Acta*, **43**, 453 (1960).
200. Kimel W., Core A. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1992 (1943).
201. Kimel W., Sax N. W., Kaiser S., Eichmann G. G., Chase G. O., Ofner A., *J. Org. Chem.*, **23**, 153 (1958).
202. Красная З. А., Кучеров В. Ф., *ЖОХ*, **30**, 3918 (1960).
203. Krishna H. J. V., Joshi B. N., *J. Org. Chem.*, **22**, 224 (1957).
204. Kuhn R., Morris C. J. O. R., *Ber.*, **70**, 853 (1937).
205. Lacey R. N., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 827.
206. Лиц К. В., Шумейко А. К., Розеноер А. А., Кудряшова Н. В., Пилевская А. И., *ЖОХ*, **27**, 1584 (1957).
207. Van Leeuwen P. H., Huisman H. O., *Rec. trav. chim.*, **80**, 1115 (1961).
208. Lindlar H., *Helv. Chim. Acta*, **35**, 446 (1952).
209. Londergan T. E., пат. США 2734091 (1956).
210. Макин С. М., ДАН СССР, **138**, 387 (1961).
211. Marbet R., Saucy G., *Chimia (Switz.)*, **14**, 362 (1960).
212. Markovač-Prpić A., Fleš D., *Croat. Chem. Acta*, **32**, 91 (1960).
213. Martin C., Karrer P., *Helv. Chim. Acta*, **42**, 464 (1959).
214. Marusich W., de Ritter E., Vreeland J., Krukar R., *Agricultural and Food Chem.*, **8**, 390 (1960).
215. Matsui M., Okano S., Yamashita K., Miyano M., Kitamura S., Kobayashi A., Sato T., Mikami R., *J. Vitaminol. (Osaka)*, **4**, 178 (1958).
216. Matsui M., Yamashita K., Miyano M., Kitamura S., Okano S., Kobayashi A., Sato T., Mikami R., *Proc. Japan Acad.*, **34**, 220 (1958), *Chem. Abs.*, **52**, 18507d (1958).
217. Matsui M., Kitamura S., яп. пат. 5145 (1958).
218. Milas N. A., Harrington T. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2247 (1947).

219. Milas N. A., Lee S. W., Sakal E., Wohlers H. C., MacDonald N. S., Grossi F. X., Wright H. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1584 (1948).
220. Milas N. A., Lee S. W., Schuerch C., Edgerton R. O., Plati J. T., Grossi F. X., Weiss Z., Campbell M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1591 (1948).
221. Milas N. A., Sakal E., Plati J. T., Rivers J. T., Gladding J. K., Grossi F. X., Weiss Z., Campbell M. A., Wright H. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1597 (1948).
222. Milas N. A., MacDonald N. S., Black D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1829 (1948).
223. Milas N. A., Davis P., Belič I., Fleš D., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4844 (1950).
224. Milas N. A., пат. США 2369157 (1945).
225. Milas N. A., англ. пат. 672211 (1952).
226. Milas N. A., The Synthesis of Vitamin A and Related Products в кн. R. S. Harris and K. V. Thimann, eds., *Vitamins and Hormones*, Vol. V, Academic Press, Inc., N.Y., 1947.
227. Mildner P., Weedon B. C. L., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3294.
228. Миропольская М. А., Мельник С. Я., Вопросы химии терпенов и терпеноидов, Изд-во АН ЛитССР, Труды Всесоюзного совещания, Вильнюс, 1959, стр. 179.
229. Montavon M., Lindlar H., Marbet R., Rüegg R., Ryser G., Saucy G., Zeller P., Isler O., *Helv. Chim. Acta*, **40**, 1250 (1957).
230. Moore T., Vitamin A, Elsevier Publishing Company, N. Y., 1957.
231. Mousseron M., Mousseron-Canet M., *Compt. rend.*, **247**, 1937 (1958).
- 231a. Müller-Cunradi M., Pieroh K., пат. США 2165962 (1936); *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, E. Müller, ed., Vol. VII, part I, p. 115, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.
232. Nayler P., Whiting M. C., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 4006.
233. Назаров И. Н., Яновская Л. А., *Усп. хим.*, **27**, 241 (1958).
234. Назаров И. Н., Яновская Л. А., Гусев Б. П., Макин С. М., Назарова И. И., ДАН СССР, **114**, 1029 (1957).
235. Назаров И. Н., Красная З. А., ДАН СССР, **121**, 1034 (1958).
236. Синтезы органических препаратов, т. 3, ИЛ, 1952.
237. Organon, англ. пат. 634925 (1950).
238. Organon, голл. пат. 65954 (1950).
239. Oroshnik W., Mebane A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2062 (1949).
240. Oroshnik W., Karmas G., Mebane A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 295 (1952).
241. Oroshnik W., Karmas G., Mebane A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3807 (1952).
242. Oroshnik W., Mebane A. D., Karmas G., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1050 (1953).
243. Oroshnik W., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5499 (1954).
244. Oroshnik W., Mebane A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5719 (1954).
245. Oroshnik W., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4048 (1955).
246. Oroshnik W., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2651 (1956).
247. Oroshnik W., пат. США 2602092 (1952).

248. Oroschnik W., пат. США 2819316 (1958).
249. Oroschnik W., пат. США 2845462 (1958).
250. Pasedach H., Seefelder M., пат. ФРГ 1081883 (1960).
251. Pasedach H., Seefelder M., швейц. пат. 348699 (1960).
252. Petracek F. J., Zechmeister L., J. Am. Chem. Soc., **78**, 1427 (1956).
253. Petrow V., Stephenson O., J. Chem. Soc., **1950**, 1310.
254. Petzold E. N., Quackenbush F. W., McQuistan M., Arch. Biochem. Biophys., **82**, 117 (1959).
255. Philips' Gloeilampenfabrieken, англ. пат. 813517 (1959).
256. Von Planta C., Schwieter U., Chopard-dit-Jean L. H., Rüegg R., Kofler M., Isler O., Helv. Chim. Acta, **45**, 548 (1962).
257. Polgár A., Zechmeister L., J. Am. Chem. Soc., **65**, 1528 (1943).
258. Pommer H., Angew. Chem., **72**, 811 (1960).
259. Pommer H., Angew. Chem., **72**, 911 (1960).
260. Pommer H., пат. ФРГ 950551 (1956).
261. Pommer H., пат. США 2898368 (1959).
262. Pommer H., пат. ФРГ 1025871 (1958).
263. Pommer H., пат. ФРГ 1031301 (1958).
264. Pommer H., Wittig G., Schöllkopf U., пат. ФРГ 1048568 (1959).
265. Pommer H., Sarnecki W., пат. ФРГ 1050763 (1959).
266. Pommer H., Sarnecki W., пат. ФРГ 1068707 (1959).
267. Pommer H., Sarnecki W., пат. ФРГ 1068710 (1959).
268. Pommer H., Sarnecki W., пат. ФРГ 1068709 (1959).
269. Pommer H., Sarnecki W., пат. ФРГ 1068703 (1959).
270. Pommer H., Sarnecki W., пат. ФРГ 1068704 (1959).
271. Pommer H., Sarnecki W., пат. ФРГ 1059900 (1959).
272. Pommer H., Sarnecki W., пат. ФРГ 1068706 (1960).
273. Robeson C. D., Cawley J. D., Weisler L., Stern M. H., Eddinger C. C., Chechak A. J., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4111 (1955).
274. Robeson C. D., Blum W. P., Dieterle J. M., Cawley J. D., Baxter J. G., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4120 (1955).
275. Robeson C. D., англ. пат. 701808 (1954).
276. Robeson C. D., Lindsay J. K., пат. США 2676988 (1954).
277. Robeson C. D., Chechak A. J., пат. США 2904593 (1959).
278. Robeson C. D., пат. США 2932674 (1960).
279. Royals E. E., Ind. Eng. Chem., **38**, 546 (1946).
280. Rüegg R., Lindlar H., Montavon M., Saucy G., Schaeron S. F., Schwieter U., Isler O., Helv. Chim. Acta, **42**, 847 (1959).
281. Rüegg R., Montavon M., Ryser G., Saucy G., Schwieter U., Isler O., Helv. Chim. Acta, **42**, 854 (1959).
282. Rüegg R., Schwieter U., Ryser G., Schudel P., Isler O., Helv. Chim. Acta, **44**, 985 (1961).
283. Rüegg R., Schwieter U., Ryser G., Schudel P., Isler O., Helv. Chim. Acta, **44**, 994 (1961).
284. Ruzicka L., Fornasir V., Helv. Chim. Acta, **2**, 182 (1919).
285. Ruzicka L., Helv. Chim. Acta, **6**, 492 (1923).
286. Самохвалов Г. И., Вакулова Л. А., Мен П. В., Жикарева Л. Т., Колтунова В., Преображенский Н. А., ЖОХ, **29**, 2538 (1959).

287. Самохвалов Г. И., Миропольская М. А., Вакулова Л. А., Преображенский Н. А., Труды Всесоюз. научно-исследовательского ин-та, **4**, 5 (1953).
288. Самохвалов Г. И., Захарин Л. И., Давыдова Л. П., Хорлина И. М., ДАН СССР, **126**, 1013 (1959).
289. Самохвалов Г. И., Давыдова Л. П., Захарин Л. И., Хорлина И. М., Вакулова Л. А., Жикарева Л. Т., ЖОХ, **30**, 1823 (1960).
290. Sarnecki W., Schwarzmänn M., Hamprecht G., Hummel G., Pommer H., белг. пат. 583531 (1959).
291. Saucy G., Chopard-dit-Jean L. H., Guex W., Ryser G., Isler O., Helv. Chim. Acta, **41**, 160 (1958).
292. Saucy G., Marbet R., Lindlar H., Isler O., Chimia (Switz.), **12**, 326 (1958); Helv. Chim. Acta, **42**, 1945 (1959).
293. Schwarzkopf O., Cahnmann H. J., Lewis A. D., Swidinsky J., Wüest H. M., Helv. Chim. Acta, **32**, 443 (1949).
294. Schwieter U., Saucy G., Montavon M., Von Planta C., Rüegg R., Isler O., Helv. Chim. Acta, **45**, 517 (1962).
295. Schwieter U., Von Planta C., Rüegg R., Isler O., Helv. Chim. Acta, **45**, 528 (1962).
296. Schwieter U., Von Planta C., Rüegg R., Isler O., Helv. Chim. Acta, **45**, 541 (1962).
297. Shantz E. M., J. Am. Chem. Soc., **68**, 2553 (1946).
298. Shantz E. M., Robeson C. D., Kascher H. M., пат. США 2576104 (1951).
299. Société l'alimentation équilibrée, франц. пат. 1021307 (1953).
300. Stern M. H., пат. США 2945069 (1960).
301. Stilz W., Pommer H., пат. ФРГ 1108208 (1961).
302. Stilz W., Pommer H., пат. ФРГ 1109671 (1961).
303. Stilz W., Pommer H., франц. пат. 1237623 (1960).
304. Suga K., J. Chem. Soc., Japan Pure Chem. Sect., **79**, 676 (1958).
305. Suga K., J. Chem. Soc., Japan Pure Chem. Sect., **79**, 819, 823 (1958).
306. Suga K., Mihara K., J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **75**, 460 (1954).
307. Suga K., Nippon Kagaku Zasshi, **79**, 823 (1958).
308. Surmatis J. D., Maricq J., Ofner A., J. Org. Chem., **23**, 157 (1958).
309. Surmatis J. D., Ofner A., J. Org. Chem., **26**, 1171 (1961).
310. Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd., англ. пат. 861460 (1961).
311. Tanabe K., Pharm. Bull. Japan, **3**, 25 (1955).
312. Tiemann F., Krüger P., Ber., **26**, 2675 (1893).
313. Триппет С., Реакция Виттига, Усп. орг. хим., т. I, ИЛ, М., 1963, стр. 94.
314. Trippett S., Walker D. M., Chem. a. Ind. (London), **1961**, 990.
315. Trippett S., Walker D. M., J. Chem. Soc., **1961**, 1266.
316. Tschärner Ch., Eugster C. H., Karrer P., Helv. Chim. Acta, **40**, 1676 (1957).
317. Tschärner Ch., Eugster C. H., Karrer P., Helv. Chim. Acta, **41**, 32 (1958).
318. Wadsworth W. S., Emmons W. D., J. Am. Chem. Soc., **83**, 1733 (1961).
319. Warren C. K., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., **1958**, 3986.
320. Weisler L., пат. США 2583194 (1952).
321. Weisler L., Dieterle J. M., пат. США 2672481 (1954).

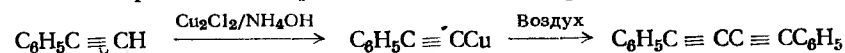
322. Wendler N. L., Slates H. L., Trenner N. R., Tishler M., J. Am. Chem. Soc., 73, 719 (1951).
323. Winterstein A., Studer A., Rüegg R., Ber., 93, 2951 (1960).
324. Wittig G., Pommer H., пат. ФРГ 950552 (1956).
325. Wittig G., Pommer H., Hartwig E., пат. ФРГ 957942 (1957).
326. Wiss O., Thommen H., Stoffwechsel der Carotine, в кн. K. Lang, ed., Wissenschaftliche Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt, в печати.
327. Würsch J., Schwieter U., Helv. Chim. Acta, 39, 1067 (1956).
328. Yamaguchi M., Bull. Chem. Soc. Japan, 32, 1171 (1959).
329. Yamamoto K., Kaguna I., Fujiwara H., Inoue M., яп. пат. 38079 (1961).
330. Yoshida S., Tanabe K., яп. пат. 8420 (1957).
331. Young W. G., Andrews L. J., Cristol S. J., J. Am. Chem. Soc., 66, 520 (1944).
332. Zeller P., Bader F., Lindlar H., Montavon M., Müller P., Rüegg R., Ryser G., Saucy G., Schaefer S. F., Schwieter U., Stricker K., Tamm R., Zürcher P., Isler O., Helv. Chim. Acta, 42, 841 (1959).
333. Zechmeister L., Schroeder W. A., Arch. Biochem., 1, 231 (1943).
334. Zechmeister L., Some in vitro Conversions of Naturally Occurring Carotenoids, в кн. L. Zechmeister, ed., Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. XV, Springer-Verlag, Vienna, 1958.
335. Zechmeister L., *Cis-trans-Isomeric Carotenoid Pigments*, в кн. L. Zechmeister, ed., Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. XVIII, Springer-Verlag, Vienna, 1960, and *Cis-trans-Isomeric Carotenoids. Vitamins A and Arylpolyenes*, Springer-Verlag, Vienna, 1962.

КОНДЕНСАЦИЯ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

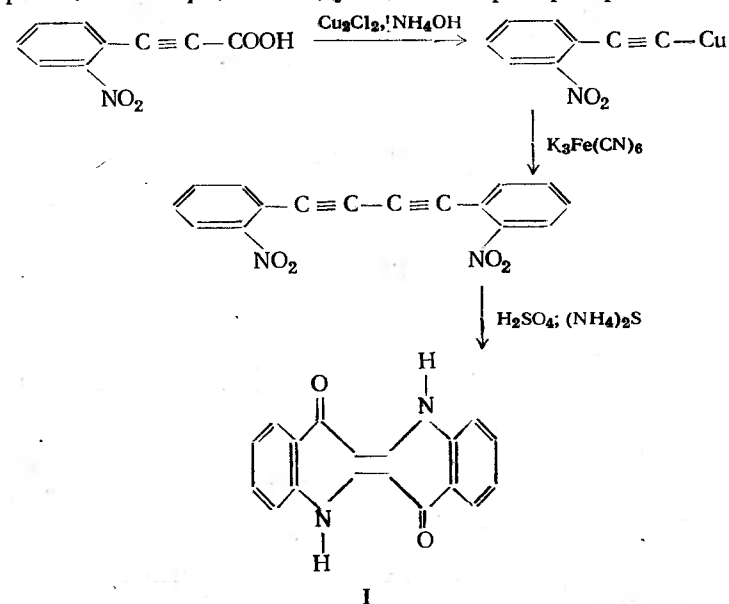
Г. ЭГЛИНТОН и В. МАКРАЕ

ВВЕДЕНИЕ

Окислительная конденсация ацетиленовых углеводов с тройной связью в концевом положении была обнаружена около 90 лет назад Глязером [1] на примере окисления на воздухе медных производных фенилэтина в дифенилдиэтин.



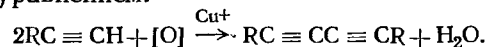
Такого рода окислительная конденсация, получившая название реакции Глязера, в последующем была распространена на раз-



личные органические соединения, содержащие концевую этинильную группу, и применялась не только для синтеза ацетиленовых соединений с сопряженной системой тройных связей (для этой цели она и была разработана), но также в качестве важнейшей стадии синтеза таких природных продуктов, как полиены, витамины, аминокислоты, сахара, жирные кислоты и плесневые метаболиты. В своем историческом синтезе индиго (I) в 1882 г. Байер [2] использовал метод Глязера и однозначно установил строение углеродного скелета индиго.

В дальнейшем рядом авторов было найдено, что для окислительной конденсации медных производных ацетиленовых соединений можно применять разнообразные окислители: воздух, кислород, перекись водорода, соли двухвалентной меди, перманганат калия и красную кровяную соль.

Медные производные могут присутствовать в реакционной смеси в ничтожном количестве, и в настоящее время их не выделяют перед окислением, как это было предусмотрено первоначальной методикой. Реакцию Глязера можно выразить следующим суммарным уравнением:



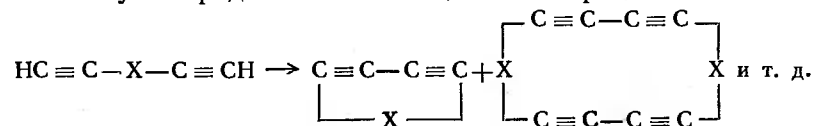
Общеприняты два варианта реакции Глязера, которые, по видимому, мало отличаются один от другого по механизму (раздел «Реакция Глязера — окислительная конденсация α -ацетиленов в присутствии солей меди», стр. 242).

1. Перемешивание этинильного соединения со смесью хлористой меди и хлористого аммония в водной среде в атмосфере воздуха или кислорода.

2. Гомогенная реакция этинильного соединения в пиридиновом растворе уксуснокислой окисной меди.

Первый метод широко использовался в различных модификациях на протяжении ряда лет и был положен в основу обширных исследований, проведенных в 50-х годах и посвященных синтезам многочисленных незадолго до этого открытых природных полиацетиленов (см. обзор [181]).

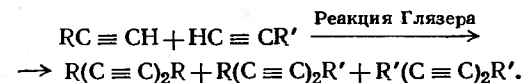
Хотя пиридиновый раствор уксуснокислой меди был впервые использован для окислительной конденсации ацетиленов только в 1956 г., важность этого реактива следует из того факта, что циклизация диацетиленов с концевыми тройными связями позволила получить ряд новых ненасыщенных макроциклов.



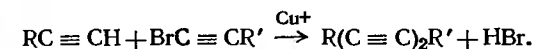
II

Используя этот реактив, Зондгеймер с сотр. синтезировали много новых циклических систем, в том числе первый полностью планарный циклический гомолог бензола [18]-аннулен (см. раздел «Практическое приложение», стр. 310).

Описанные выше методы вполне пригодны для окислительной конденсации двух одинаковых ацетиленовых соединений с образованием симметричных продуктов конденсации (см. раздел «Практическое приложение», стр. 296), но не позволяют добиться хороших результатов при конденсации неодинаковых ацетиленовых соединений с образованием несимметричных продуктов конденсации (см. раздел «Практическое применение», стр. 299). Однако описан ряд случаев окислительной конденсации неодинаковых ацетиленов, ибо нередко одностадийная реакция с низким выходом целевого продукта оказывается выгоднее многостадийного синтеза, несмотря на трудности, связанные с разделением трех образующихся диенов.



Кадыо и Ходкевич недавно разработали специфический метод окислительной конденсации двух неодинаковых ацетиленовых углеводов. Этинильное соединение и 1-бромацетиленовое производное реагируют в присутствии основания с отщеплением бромистого водорода. Реакция катализируется солью одновалентной меди; в результате быстро образуется несимметричный дин с высоким выходом.



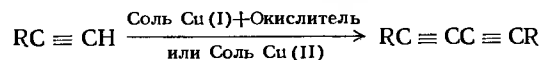
Из опубликованных работ (см. раздел «Конденсация Кадыо — Ходкевича — получение несимметричных диенов из α -ацетиленов и 1-бромацетиленов», стр. 267) следует, что предложенный Кадыо и Ходкевичем метод значительно расширяет возможности конденсации ацетиленовых углеводов.

Следует отметить, что известен ряд других методов конденсации ацетиленовых углеводов, но они в настоящее время не представляют практической ценности. Эти методы вкратце рассмотрены в разделах «Конденсация магниевых производных α -ацетиленов» и «Различные методы конденсации ацетиленовых углеводов». Хотя некоторые из этих методов близки к трем основным описанным выше вариантам, они заслуживают отдельного рассмотрения ввиду их специфических особенностей.

Конденсация ацетиленовых углеводов представляет собой, бесспорно, один из самых легких способов образования углерод — углеродной связи, и ее можно поставить в один ряд

с такими реакциями, как ацилоиновая конденсация [76] и реакции Кольбе, Вюрца и Ульмана. Следует указать на формальное сходство между реакцией Глязера и теми процессами окислительной конденсации, которые, как известно, происходят при биосинтезе многих природных соединений. Однако в настоящее время считают [181], что реакция Глязера возможна только при синтезе природных полиацетиленов и даже там играет второстепенную роль. Бесспорно интересно было бы выяснить, что происходит с этинильными соединениями в живых тканях, так как эти ткани содержат медь (в виде ионов), а реакция Глязера, как известно, легко протекает при низких температурах.

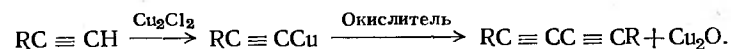
РЕАКЦИЯ ГЛЯЗЕРА — ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ α-АЦЕТИЛЕНОВ В ПРИСУТСТВИИ СОЛЕЙ МЕДИ



Известны три основных варианта реакции Глязера.

1. Предложенная Глязером методика, предусматривающая выделение медного производного ацетиленового углеводорода и последующее его окисление.
2. Видоизмененная методика, предусматривающая использование хлористой меди, растворенной в водном растворе хлористого аммония, совместно с окислителем, например кислородом.
3. Методика, основанная на использовании соли двухвалентной меди.

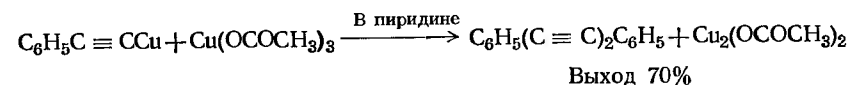
Окисление выделенного медного производного ацетиленового углеводорода



При рассмотрении этого варианта метода следует иметь в виду, что конденсация ацетиленовых углеводородов по двум другим вариантам также протекает через стадию образования медного производного. По этой причине теоретические аспекты реакции Глязера рассмотрены в обобщенном виде ниже (стр. 257) после изложения всех трех вариантов указанной реакции.

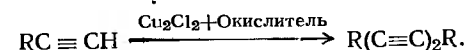
Рассматриваемый метод по существу не отличается от описанного Глязером в 1869 г. Этинильное соединение вводят в аммиачный раствор хлористой меди, образовавшееся медное производное (осадок желтого или красного цвета) отфильтровывают и окисляют воздухом, кислородом, перекисью водорода, солью двухвалентной меди или щелочным раствором красной кровяной соли. Вайттекунас и Норд [97] считают, что в качестве окисли-

теля лучше использовать хлорную медь, а не красную кровяную соль. Медные производные ацетиленовых углеводородов, как правило, получаются с низким выходом в виде некристаллических веществ, нерастворимых в большинстве растворителей. Поэтому первоначальный метод Глязера значительно уступает другим вариантам реакции, подробно описанным ниже, хотя не исключено, что для исследования механизма конденсации ацетиленовых углеводородов удобнее применять растворы предварительно выделенных медных производных. В пользу этого говорят, например, предварительные опыты по окислительной конденсации медных производных ацетилена в пиридиновом растворе [165, 216].



В табл. 1 систематизировано большинство известных примеров окислительной конденсации ацетиленовых углеводородов, проведенной в две стадии: выделением медного производного и его последующим окислением. Для получения медных производных рекомендуется применять раствор хлористой меди в 50%-ном водном этанолаmine [22, стр. 166].

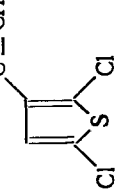
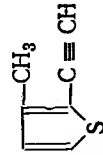
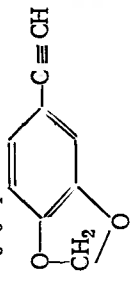
Хлористая медь и окислитель



По обычному варианту этого метода окислительной конденсации, часто именуемому реакцией Глязера, этинильное соединение перемешивают с водным раствором хлористой меди и хлористого аммония в атмосфере кислорода или на воздухе. Этот метод нашел наиболее широкое применение для окислительной конденсации ацетиленовых углеводородов с тройной связью в α-положении и дает вполне удовлетворительные результаты в большинстве случаев конденсации двух одинаковых ацетиленов (см. раздел «Получение симметричных диацетиленов», стр. 296), но мало пригоден для получения несимметричных продуктов конденсации (стр. 299) или же для синтеза циклических ацетиленовых углеводородов (см. стр. 310). Однако метод, основанный на использовании системы хлористая медь — хлористый аммоний, часто применялся и для получения продуктов «несимметричной конденсации» (см. табл. 8) в тех случаях, когда таким образом можно было непосредственно получить природные полиацетилены. На протяжении ряда лет было опубликовано несколько фундаментальных исследований, посвященных усо-

Таблица 1

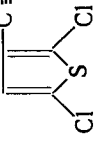
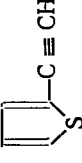
Окисление предварительно полученных медных производных *

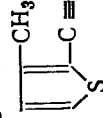
Исходное этилильное соединение		Выход, %	Окислитель, условия реакции	Литература **
C_2H_2 C_3HN $\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_2$ $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$ C_4H_6 $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$ $\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_2$ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$	$\text{HC} \equiv \text{CH}$ $\text{N} \equiv \text{CC} \equiv \text{CH}$ $\text{HOOC} \equiv \text{CH}$ $\text{HOCH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC} \equiv \text{CH}$ $\text{HOOC}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{H}$ $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{C} \equiv \text{CH}$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC} \equiv \text{CH}$ $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{C} \equiv \text{CH}$	~9 36 60 — — — — 40 — — 78	CuCl_2 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ в воде и бензоле, 7 мин при 5° $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ H_2O_2 или $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ при 20° $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ при 0°, 30 мин $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ Электролитическая конденсация CuCl_2 в воде, 5 час при 75°	8, (20) 102, (19) 5 6 11 121 2 39 4 45 97
$\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$		65	CuCl_2 при 80°, 5 час, или $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, pH 13, 24 час при 20°	97
C_6H_6 C_8H_{10}	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{H}$ $(\text{CH}_3)_3\text{CC} \equiv \text{CH}$	0 —	$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ или нагревание	71 18
$\text{C}_7\text{H}_6\text{S}$		85	CuCl_2	97
$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{N}$ C_8H_6	$o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C} \equiv \text{CH}$ $m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C} \equiv \text{CH}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{C} \equiv \text{CH}$	— — 70 90 65 18 — 93	$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, 24 час при 20° $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, 24 час при 20° Ацетат меди в пиридине O_2 или CuCl_2 в воде $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ CuCl_2 , 6 час $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ или O_2	2 17 165 (1, 15, 20, 35) 9 112 16 15
$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}$ C_9H_8 $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2$	$o\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{C} \equiv \text{CH}$ $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{C} \equiv \text{CH}$ 	56 ~100 55 8 20 — —	CuCl_2 (добавляют постепенно), 6 час $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, 24 час, O_2 CuCl_2 , 5 час $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ при 60°, 3 час CuCl_2 при 20°, O_2 , 6 час $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	65 15 65 166
$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{NO}$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}$	$o\text{-CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{C} \equiv \text{CH}$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C} \equiv \text{CH}$	— —		3 16

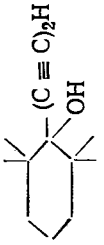
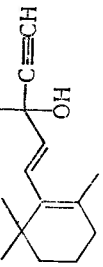
* Несимметричные продукты конденсации (иногда называемые «смешанными» или «перекрестными») рассматриваются в разделе «Получение несимметричных диацетиленовых соединений» (стр. 300), табл. 8.

** Некоторые сведения читатель может получить из литературы, приведенной в скобках.

Получение симметричных диацетиленовых соединений с применением галогенида меди и окислителя *

$RC \equiv CH \xrightarrow{Cu_2X_2, \text{ Окислитель}} R(C \equiv C)_2R$		Условия реакции и некоторые замечания	Выход «димера», %	Литература
C_3H_4O $C_4H_4O_2$	$HOCH_2C \equiv CH$ $CH_3OOC \equiv CH$	(или H_2O_2) Состав основного продукта реакции см. [161]	88 Очень низкий	70 (81, 104, 131) 69
C_4H_6O	$HO(CH_2)_2C \equiv CH$ $CH_3CH(OH)C \equiv CH$	Образуются мезо- и рацемический димеры	82 94	70 70 (40, 49, 61, 104)
C_4H_6S C_5H_3N	$CH_3CH_2OC \equiv CH$ $CH_3CH_2SC \equiv CH$ $N \equiv CCH = CHC \equiv CH$	Cu_2Cl_2 в конц. NH_4OH и CH_3OH Cu_2Cl_2 в конц. NH_4OH и CH_3OH Также образуется $C_8H_4Cl_2$	0 72 Главный продукт реакции	121 121 145
C_5H_4	$CH_2 = C = CHC \equiv CH$ $CH_3C \equiv C_2H$	4,5 час в темноте с O_2 Вводится углерод в спирте	21 50	182 71
C_5H_4O $C_5H_4O_2$ C_5H_6	$HOCH_2C \equiv C_2H$ $HOOSCH = CHC \equiv CH$ $CH_3CH = CHC \equiv CH$	Вводится в спирте, 3 час на воздухе при 65° В ацетоне с O_2 при 5° В CH_3OH с O_2 . Образуются <i>цис</i> - и <i>транс</i> -соединения	74 95 ~90	71 (64) 149 110
C_5H_6O	$CH_2 = CHCH_2C \equiv CH$ $HOCH_2CH = CHC \equiv CH$ $CH_3OCH = CHC \equiv CH$	Cu_2X_2 в смеси пиридин—метанол при 25° с O_2	59 86 84 >60	204 87 70 (50, 80) 147
$C_5H_6O_2$ C_5H_6O	$HOOC(CH_2)_2C \equiv CH$ $CH_3CH(OH)CH_2C \equiv CH$ $CH_3CH_2CH(OH)C \equiv CH$	При 0° На воздухе при 20° , реакция завершается через 3—5 мин В присутствии следов HCl с O_2 В водном спирте при pH 8—9 с O_2 24 час	~100 98 Очень низкий ~100 ~100 85	104 70 (49) 40 35 (81, 90, 113, 132) 87 97
$C_6H_4Cl_2S$	$(CH_3)_2C(OH)C \equiv CH$ $HO(CH_2)_3C \equiv CH$ 	В смеси ацетон—вода с H_2O_2 при температуре $<10^\circ$ В водном спирте при pH 8—9 с O_2 24 час	— 95	93 97
C_6H_4 C_6H_4S	$CH_2 = CHC \equiv CH$ 	В водном спирте с O_2 при 20° То же при 55° Образуются линейные «димер» и «тетрамер»	~50 28 20 50 78 82 25 93 80 95	71 124 205 71 86 49 70 86 197
C_6H_6	$CH_3CH_2C \equiv C_2H$ $HC \equiv C(CH_2)_2C \equiv CH$			
C_6H_6O $C_6H_6O_2$ C_6H_8O	$CH_2 = CHCH = CHC \equiv CH$ $CH_3CH(OH)(C \equiv C_2H)$ $HOOC(CH_2)_3 = CHC \equiv CH$ $CH_3CH(OH)CH = CHC \equiv CH$ $CH_3CH = CHCH(OH)C \equiv CH$ $HOCH_2C(CH_3) = CHC \equiv CH$ $CH_3CO(CH_2)_2C \equiv CH$			

R ≡ CH	Условия реакции и некоторые замечания	Выход «димера», %	Литература
C_6H_{10} $C_6H_{10}O$	$(CH_3)_3CC \equiv CH$ $CH_3CH_2CH(OH)CH_2C \equiv CH$	— 70	78 (41) 49
$C_6H_{10}S$ C_7H_{14} C_7H_6OS	$CH_3(CH_2)_2CH(OH)C \equiv CH$ $CH_3CH_2C(CH_3)(OH)C \equiv CH$ $(CH_3)_3CSC \equiv CH$ $CH_3(C \equiv C)_3H$  $CH(OH)C \equiv CH$	92 ~90 ~50 5 4	49 81 121 72 97
C_7H_6S	 CH_3 $C \equiv CH$	85	97
C_7H_8	$HC \equiv C(CH_2)_3C \equiv CH$	26	143
C_7H_8O $C_7H_8O_2$ $C_7H_{10}O$ $C_7H_{12}O$ $C_7H_{12}O_2$	$(CH_3)_2C(OH)(C \equiv C)_2H$ $HOOCCH \equiv CH(CH_2)_2C \equiv CH$ $(CH_2)_4C(OH)C \equiv CH$ $CH_3(CH_2)_2C(CH_3)(OH)C \equiv CH$ $(CH_3)_2C(OH)C(CH_3)(OH)C \equiv CH$	18 89 ~100 ~100 90	(127) 71 79 40 81
$C_7H_{13}N$	$(CH_3)_2C(NH_2)CH(CH_3)C \equiv CH$	80	103 (61)
		Высокий (гидрат)	51
C_8H_3Br C_8H_5Cl $C_8H_5NO_2$ C_8H_6	$(CH_3)_2NC(CH_3)_2C \equiv CH$ $n\text{-}BrC_6H_4C \equiv CH$ $n\text{-}ClC_6H_4C \equiv CH$ $n\text{-}NO_2C_6H_4C \equiv CH$ $C_6H_5C \equiv CH$	59 45 50 28	207 41 41 41
C_8H_6OS	$CH_3CH_2C \equiv C_3H$  $C(CH_3)(OH)C \equiv CH$	86 10 12	179 (35, 41) 72 97
C_8H_{10}	$CH_3(CH_2)_3(C \equiv C)_2H$ $(CH_3)_3C(C \equiv C)_2H$ $HC \equiv C(CH_2)_4C \equiv CH$	15	97
$C_8H_{10}O$ $C_8H_{10}O_2$ $C_8H_{12}O$	$CH_3(CH_2)_2CH(OH)(C \equiv C)_2H$ $CH_3COOCH_2CH=C(CH_3)C \equiv CH$ $CH_3COCH(C_2H_5)CH_2C \equiv CH$ $(CH_2)_5C(OH)C \equiv CH$	23 — 57 18	71 78 124
$C_8H_{13}NO$	 $N-CH(CH_3)C \equiv CH$	55	71
$C_8H_{15}N$	$CH_3CH_2)_2NCH(CH_3)C \equiv CH$	95	110
C_9H_8	$CH_3CH_2)_3NCH(CH_3)C \equiv CH$ $n\text{-}CH_3C_6H_4C \equiv CH$	96 ~100 ~90 90	197 40 81 (49) 52
	Нагревание 2 час	90 70 96	52 52 41

RC $\equiv$ CH	Условия реакции и некоторые замечания	Выход «димера», %	Литература
C_9H_8O	$C_6H_5CH(OH)C \equiv CH$ $(CH_3)_2C(OH)(C \equiv C)_3H$	88	70 (40, 49)
C_9H_{12}	$HC \equiv C(CH_2)_5C \equiv CH$	10	72
$C_9H_{12}O$	$CH_3COOCH_2CH(CH_2CH=CH_2)C \equiv CH$	58	143 (127)
$C_9H_{15}N$	$(CH_3CH_2)_2NCH_2CH=CHC \equiv CH$		197
	В 2 н. HCl (гомогенный раствор) при 50° на воздухе	65	52
$C_{10}H_6$	$(CH_2)_4NC(CH_3)_2C \equiv CH$	80	207
	При 55° 4 час с O_2	23	88
$C_{10}H_8$	$C_6H_5(C \equiv C)_2H$		
$C_{10}H_{10}$	$m-HC \equiv CC_6H_4C \equiv CH$	~100	179
$C_{10}H_{14}$	$C_6H_5CH=CHC \equiv CH$	60	166
	$(CH_3)_3C(C \equiv C)_3H$	—	78
	$HC \equiv C(CH_2)_6C \equiv CH$	60	143 (127)
$C_{10}H_{14}O$	$CH_3OCH_2C \equiv C(CH_2)_4C \equiv CH$	80	113
	Медное производное выпадает в осадок в водном спирте с O_2 при 55°. Образуется линейный «димер»		
	В присутствии следов HCl с O_2 . Образуется смола		
	В 2 н. HCl (гомогенный раствор) при 50° на воздухе		
	При 55° 4 час с O_2		
	В водном спирте с O_2 . Медное производное выпадает в осадок		
	Полимер выпадает в осадок		
	В водном спирте с O_2 6 час		
	O_2		
	В водном спирте с O_2 при 55°. Образуется линейный «димер»		
	В спирте		
$C_{10}H_{14}O_2$	$CH_3COOCH_2CH=CHC \equiv CH$	70	86
$C_{11}H_8O_2$	$CH_3COOCH_2CH=CH(C \equiv C)_3H$ (транс-форма)	—	118
$C_{11}H_8O_4$	$\alpha-HOOC C_6H_4COOCH_2C \equiv CH$	83	131
$C_{11}H_{12}O$	$n-CH_3C_6H_4C(CH_3)(OH)C \equiv CH$	—	
$C_{11}H_{18}O_2$	$HOOC(CH_2)_8C \equiv CH$	49	134
$C_{12}H_6$	$C_6H_5(C \equiv C)_3H$	75	189
$C_{12}H_{12}O$	$(CH_2)_5C(OH)(C \equiv C)_3H$	30	88
$C_{12}H_{20}O_2$	$CH_3OOC(CH_2)_6C \equiv CH$	—	64
$C_{13}H_{24}O$	$CH_3(CH_2)_8C(CH_3)(OH)C \equiv CH$	80	85
$C_{14}H_6$	$C_6H_5(C \equiv C)_4H$	28	49
	В водном спирте с O_2	Низкий	88
$C_{14}H_{20}O$		25	96
$C_{15}H_{22}O$		—	42

вершенствованию первоначальной методики Глязера [15, 20, 26, 35, 37, 40, 41, 49, 50, 70, 81, 97, 104, 131, 132, 155, 165].

Работами Ньюленда [26] в области димеризации и полимеризации ацетилена, опубликованными в 1931 г., заложена основа современных методов окислительной конденсации, в которых хлористый аммоний используется в качестве эффективного комплексообразователя для хлористой меди. Несколько позднее Залькинд [37, 40], пытаясь превратить третичные ацетиленовые карбинолы общей формулы $R_2C(OH)C \equiv CH$ в соответствующие винилацетиленовые диолы, получил диндиолы. В дальнейшем эта реакция была распространена на все типы соединений, содержащих тройную связь: карбинолы [49, 50, 70], ароматические [41] и алифатические [78] углеводороды, тиофены [97], сложные эфиры [134], кислоты [39, 134], тиоэфиры [121], простые эфиры [113, 121] и нитрилы [145], а также на енины [166], алленины [182], α -диины [71], триины [72] и тетраины [88]. В табл. 2 приведен довольно полный перечень известных примеров конденсации двух одинаковых ацетиленовых соединений с использованием хлористой меди и окислителя.

Стандартная пропись. Если в табл. 2 нет указания на метод, то использовалась стандартная пропись, приведенная ниже. Этинильное соединение без растворителя или в растворе (например, этаноле) прибавляют к водному раствору хлористой меди (в виде комплекса с хлористым аммонием) при pH 6,5, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в присутствии окислителя (воздуха или лучше кислорода) до прекращения поглощения газообразного окислителя. Полученный динн обычно отфильтровывают или экстрагируют эфиром.

Окислительная конденсация протекает удовлетворительно в следующих условиях. Этинильное соединение (0,2 моля), растворенное в воде или этаноле, прибавляют к раствору хлористой меди (0,25 моля) и хлористого аммония (1,5 моля) в воде (400 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере кислорода или на воздухе в течение нескольких часов (см. раздел «Экспериментальная часть», стр. 322). Ниже детально рассмотрены различные факторы, влияющие на ход реакции.

Этинильное соединение. Абсолютное большинство заместителей не оказывает отрицательного влияния на окислительную конденсацию. Имеются данные, что соединения со слабокислыми этинильными группами, например, алкины, конденсируются быстрее в кислой среде (см. стр. 256 и 257).

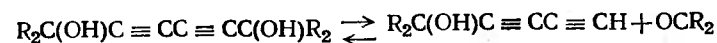
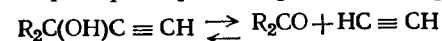
Хлористая медь. Реакция идет, хотя и очень медленно, уже в присутствии только каталитических количеств хлористой меди. Обычно применяют довольно большой избыток ее (до трех молей на моль этинильного соединения), так как это способствует

ускорению реакции. В качестве комплексообразователя в основном используется хлористый аммоний; солянокислые амины также представляют собой хорошие комплексообразователи [131].

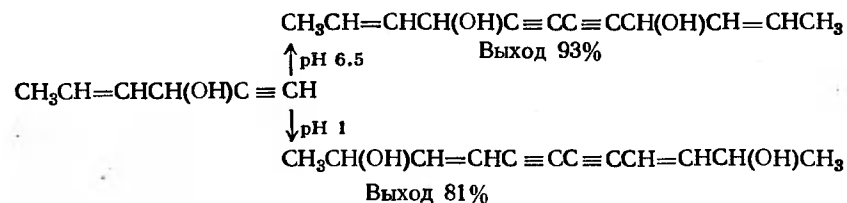
Окислитель. Рекомендуется проводить реакцию в атмосфере кислорода. Майлас и Маджели [81] считают, что перекись водорода ускоряет реакцию, но использование этого окислителя, как и применение в качестве окислителя красной кровяной соли, может привести к окислению других групп.

Растворитель. Реакцию проводят в водной среде или в смеси воды со спиртом, ацетоном, диоксаном или тетрагидрофураном. Данных об использовании в качестве растворителя N-метилпирролидона не имеется. О применении пиридина см. ниже (стр. 256).

pH. Окисление гладко протекает в широком интервале pH, благодаря чему удается осуществить конденсацию соединений, чувствительных к действию как кислот, так и оснований. Для создания щелочной среды обычно используют аммиак, хотя известны также случаи применения *трет*-бутиламина [131]. В водных растворах при $pH > 5$ медное производное часто плохо осаждается, а в сильнощелочной среде возможны побочные реакции, например, обратная реакция Нефа.



В нейтральных условиях реакция идет вполне удовлетворительно. Конденсацию часто проводят при pH от 3 до 7, для чего в реакционную смесь вводят небольшое количество концентрированной соляной кислоты. Таким образом, амины можно использовать в виде солей. В сильнокислой среде одновременно протекают конденсация и анионотропная перегруппировка, как это показано на примере следующей реакции [70]:



В сильнокислой среде возможны и другие побочные реакции, например, дегидратация, гидролиз и конденсация Штрауса (см. ниже).

Продолжительность реакции и температура. При использовании в качестве окислителя кислорода реакция обычно завер-

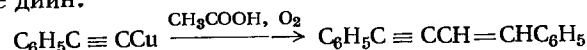
шается за период от нескольких минут до нескольких часов. Об окончании реакции можно судить по прекращению поглощения кислорода. Температура реакционной смеси может быть комнатной или более низкой, а в отдельных случаях достигать 70°.

Выделение продукта конденсации. Рекомендуются непосредственно экстрагировать продукт реакции из реакционной смеси эфиром. Добавлением концентрированного аммиака часто можно растворить осадки солей меди, затрудняющие выделение продукта конденсации.

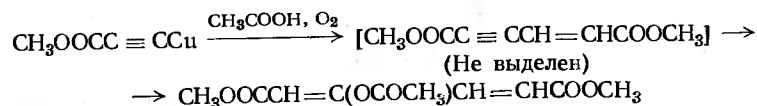
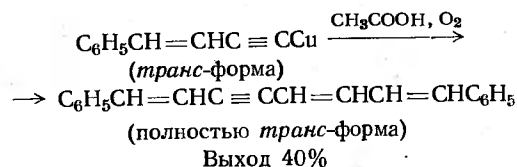
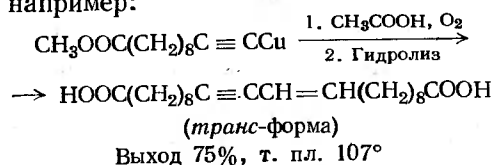
В ходе реакции Глязера иногда наблюдается другой тип конденсации ацетиленовых соединений, представляющий собой истинную димеризацию и часто называемый конденсацией Штрауса:



Еще в 1905 г. Штраус [9] нашел, что при продувании воздухом горячего желтого раствора медного производного фенилацетилена в ледяной уксусной кислоте выпадает 1,4-дифенилбутенин, а не диин.

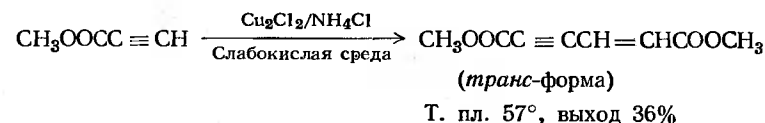


В дальнейшем Уидон с сотр. [148, 166] показали, что указанную выше реакцию можно применить для синтеза разнообразных соединений, например:



Спектроскопическое исследование неочищенных продуктов реакции показало, что образуются *цис*- и *транс*-формы винилацетиленовых соединений. Совершенно ясно, что область прило-

жения этой реакции весьма широка. Однако в данном обзоре конденсация Штрауса представляет интерес только в связи с тем, что получаемые по реакции Глязера α -диины могут оказаться загрязненными енинами, т. е. продуктами конденсации Штрауса. Как показал Скаттебёль [161], при взаимодействии метилового эфира пропиоловой кислоты с хлористой медью и хлористым аммонием в слабокислой среде образуется енин, причем кислород для этого не нужен.

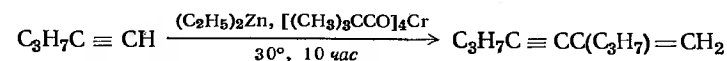


Как известно, кислая среда способствует димеризации. Это используется в общеизвестном методе димеризации и полимеризации ацетилена, предложенном Ньюлендом [26, 34, 47, 53,



54]. Причем образующийся в начале реакции винилацетилен легко присоединяет хлористый водород, и в результате получается 2-хлорбутадиен-1,3. Аналогичными реакциями можно объяснить появление хлорсодержащих соединений при окислительной конденсации нонадиина-1,8 и других диinov с концевыми тройными связями [143]. Небольшие количества подобного енина загрязняют простые циклические α -диины, полученные по реакции Глязера с использованием ацетата двухвалентной меди (стр. 256). В этом случае енины удается легко обнаружить по их значительно более сильному поглощению в ультрафиолетовой области.

До настоящего времени нет удовлетворительного механизма реакции Штрауса, но важно отметить, что в продуктах реакции не обнаружено изомеров типа $RC \equiv CC(R)=CH_2$ с разветвленной цепью. Однако совсем недавно [202] опубликованы данные о специфическом катализаторе димеризации подобного типа, позволяющем получить при комнатной температуре с почти количественным выходом енин с разветвленной цепью.



Можно ожидать, что с помощью этой и подобных ей других реакций удастся получить ароматические соединения тримеризацией, а более сложные системы полимеризацией ацетиленовых соединений [158, 177, 202].

Соли двухвалентной меди



Использование солей двухвалентной меди в окислительной конденсации ацетиленовых углеводородов основано на том, что при обработке ацетиленида одновалентной меди хлорной медью образуется диацетилен (установлено Нойесом и Такером в 1897 г. [8]). Последующие работы вкратце рассмотрены в разделе «Механизм реакции Глязера» (стр. 257). По применяемому в настоящее время методу [165] этинильное соединение нагревают или выдерживают при комнатной температуре в присутствии избытка ацетата двухвалентной меди в пиридиновом растворе. Образование производного одновалентной меди в ходе реакции сопровождается изменением цвета гомогенного раствора от первоначального глубокого синего до зеленоватого. Производное одновалентной меди считают необходимым промежуточным соединением в реакции Глязера, но введение в реакционную смесь солей одновалентной меди для инициирования реакции не обязательно, так как в соли двухвалентной меди, по-видимому, присутствуют следы одновалентной меди, что достаточно для начала реакции. Преимущество подобной методики состоит в том, что выпадение в осадок производного одновалентной меди наблюдается весьма редко. Конденсация наблюдается даже в тех случаях, когда реакционная смесь содержит лишь каталитические количества иона двухвалентной меди при условии, что он регенерируется при пропускании кислорода через реакционную смесь. Однако в указанных условиях конденсация протекает медленно.

В качестве растворителя можно использовать, кроме пиридина, и другие основания, например морфолин, но применение пиридина имеет ряд важных преимуществ. Он удерживает соли меди или медные производные в растворе в виде комплексов или сольватов; является хорошим растворителем органических соединений различных типов; легко доступен в чистом виде; связывает уксусную кислоту, выделяющуюся в свободном виде в процессе конденсации; после окончания реакции легко выделяется из реакционной смеси отгонкой под уменьшенным давлением или при выливании реакционной смеси в большой объем разбавленной кислоты; допускает разбавление реакционной смеси другими растворителями, например метанолом или эфиром, и допускает нагревание реакционной смеси с обратным холодильником до 60—70° без потери растворителя. Сольватация медных солей, по-видимому, способствует присутствию метанола, хотя использование этого растворителя нежелательно

при конденсации ацетиленовых сложных эфиров в связи с возможностью перезтерификации.

Использование ацетата меди и пиридина наиболее целесообразно для окислительной конденсации с образованием цикла (см. раздел «Практическое приложение», стр. 296) и также может быть рекомендовано для окислительной конденсации малорастворимых в воде этинильных соединений, которые в обычных условиях реакции Глязера при использовании водного раствора хлористой меди и хлористого аммония (см. стр. 243) конденсируются с трудом. Однако в случае алкинов $RC \equiv CH$ реакция протекает несколько медленно, и по данным Большана [155] этот класс соединений целесообразно подвергать окислительной конденсации в кислой среде в условиях реакции Глязера. Этинильные соединения, содержащие более кислый атом водорода у тройной связи, например, $C_6H_5C \equiv CH$ или $R(C \equiv C)_2H$, легко подвергаются окислительной конденсации в присутствии ацетата меди и пиридина.

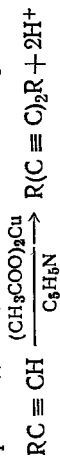
Обычно реакция Глязера с использованием ацетата двухвалентной меди дает хорошие результаты (табл. 3), но, как установлено, этот реактив окисляет также и другие системы, например, α -кетолы, ендиолы, сахара, ароматические амины, тиолы и фенолы. Димеризация нитроалканов ацетатом двухвалентной меди может рассматриваться как аналог реакции Глязера. Использовать ацетат меди при окислительной конденсации этинильных соединений, содержащих другие реакционноспособные группы, нужно очень осторожно. Следовые количества енина, образующегося при конденсации по Штраусу, часто присутствуют в некоторых диннах (см. раздел «Хлористая медь и окислитель», стр. 243).

Реактив «хлористая медь — пиридин», предложенный Штумпфом [147] и Хейем [179], в действительности представляет собой реактив «хлорная медь — пиридин», так как хлористая медь быстро окисляется в хлорную кислородом при встряхивании реакционной смеси. Действие подобного реактива не должно существенно отличаться от действия ацетата меди в пиридине.

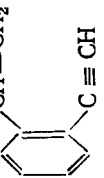
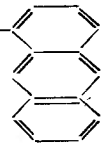
Механизм реакции Глязера

Общие вопросы

В первой статье [35], посвященной работам в области окислительной конденсации ацетиленовых углеводородов, Залькинд в 1936 г. отметил, что, хотя по аналогии с выполненной ранее Ньюлендом работой [26] он ожидал получения енина, в действительности им был выделен с хорошим выходом динн. Залькинд



Обычно применяется избыток ацетата меди, растворенного в пиридине или в смеси пиридина с другими растворителями.

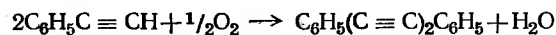
Этинильное соединение	Выход, %	Условия реакции	Литература
$(CH_3)_2C(OH)C \equiv CH$	88	Кипячение в смеси пиридин — метанол 20 мин	165 (132)
$HO(CH_2)_4C \equiv CH$	Высокий	То же	165
$C_6H_5C \equiv CH$	90	»	216
$CH=CH_2$	—	»	188
			
$CBr=CH_2$	80	30 мин	216
			
$(CH_3)_3C(C \equiv C)_4H$	Хороший	В смеси пиридин — вода при 17° в темноте 72 часа	181
$(CH_3)_3C(C \equiv C)_5H$	39 (из дн-ла)	Образуется декан	186
$(CH_3)_3C(C \equiv C)_2CH(Cl)C \equiv CH$	Хороший	В смеси пиридин — вода при 20° 3 суток	181
$(CH_3)_3C(C \equiv C)_2CH=CH_2$	—	При 55° 9 час	129
$C \equiv CH$	85		1926
			

* О конденсации и попытках конденсации диенов с концевыми кратными связями с образованием циклических соединений см. раздел «Конденсация α, ω-диенов как метод получения циклических соединений» (стр. 310), табл. 10, 11.

считал, что он наблюдал реакцию диспропорционирования, а то, что в процессе реакции водород не выделялся, объяснял частичным восстановлением этинильного соединения или полученного диина.



В трех последующих работах [37, 40, 41] Залькинд показал, что реакция протекает как в кислых (Cu_2Cl_2 , NH_4Cl , следы HCl), так и в щелочных (Cu_2O , NH_4OH) средах. Он считал, что водород при этом не образуется потому, что реакция происходит только в присутствии кислорода.



Залькинд предположил, что вначале происходит гомолитическая диссоциация этинильного соединения $RC \equiv CH \rightarrow RC \equiv C \cdot + \cdot H$, а затем димеризация $2RC \equiv C \cdot \rightarrow R(C \equiv C)_2R$.

Его исследования были продолжены в Германии в период второй мировой войны Вальтером Реппе с сотрудниками. Некоторые результаты интенсивных исследований, проведенных в этой лаборатории, были изложены в 1949 г. в монографии Копенгейвера и Бигелу [53]. В 1956 г. Реппе сам опубликовал ряд статей [104], в которых высказал следующие соображения.

1. Окислительную конденсацию пропаргилового спирта по Глязеру можно осуществить в промышленном масштабе при непрерывном введении пропаргилового спирта в реакционную смесь, содержащую раствор катализатора (водный раствор хлористой меди и хлористого аммония), и непрерывном удалении кристаллического диола центрифугированием.



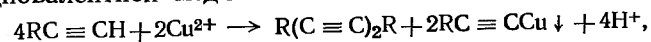
Кислород вводят под давлением в реакционную смесь, которую при этом необходимо охлаждать. При использовании 1 моля катализатора удается подвергнуть окислительной конденсации ~ 50 молей карбинола, прежде чем побочные реакции вызовут подавление его каталитической активности.

2. Оптимальное соотношение пропаргилового спирта и хлористой меди равно 2—4 : 1. В указанных условиях не происходит образования хлорной меди до тех пор, пока реакционная смесь содержит непрореагировавшее этинильное соединение. Это объясняет тот факт, что при препаративной окислительной конденсации с использованием катализатора $Cu_2Cl_2/NH_4Cl/O_2$ в момент завершения реакции внезапно снижается расход кислорода. Однако, как было установлено, соли двухвалентной меди, например ацетат меди, значительно ускоряют конденса-

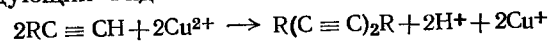
цию. Реппе учитывает это обстоятельство в предложенной им сложной схеме реакции с участием ряда медных комплексов.

Хейлбронн Джонс с сотр. [49, 50, 70] также изучали реакцию Глязера и установили, что она имеет широкую область применения. В отличие от Реппе указанные авторы предпочитали работать с большим избытком хлористой меди. Рядом авторов были проведены частные исследования окислительной конденсации ацетиленовых углеводородов [97, 131, 165]; но наиболее важные работы в этой области выполнены в последнее время Уэсткоттом и Баксендейлом [99], Клебанским с сотр. [132] и Больманом [146, 155].

Уэсткотт и Баксендейл [99] показали, что ион двухвалентной меди играет роль окислителя. Из диметилэтинилкарбинола и стехиометрического количества иона двухвалентной меди (в виде CuSO_4) в водном растворе в присутствии буфера, поддерживающего pH реакционной смеси 6 с тем, чтобы предотвратить подавление реакции за счет возрастающей кислотности среды, быстро образуется диин с выходом 50 %. Остальная часть этинильного соединения превращается в нерастворимое производное одновалентной меди.

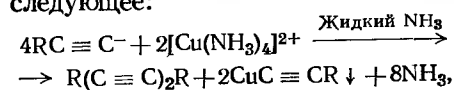


Медное производное может медленно окисляться избытком иона двухвалентной меди, кислородом или другим окислителем с образованием диина. Поэтому суммарное уравнение реакции имеет следующий вид:



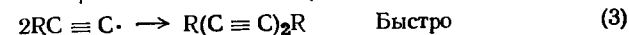
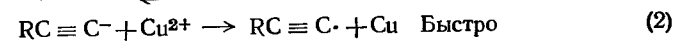
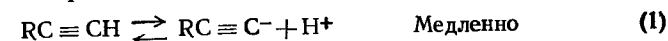
Впоследствии указанный метод с применением ацетата двухвалентной меди в пиридине был использован Эглинтоном и Голбрайтом [117, 165] для препаративных целей. В этих условиях производное одновалентной меди не осаждается, а образующаяся кислота связывается пиридином. Уэсткотт и Баксендейл нашли, что скорость первоначальной реакции пропорциональна концентрации $\text{RC} \equiv \text{CH}$ и Cu^{2+} и обратно пропорциональна $[\text{H}^+]$, но суммарная скорость реакции определяется постоянной концентрацией Cu^+ . Следовательно, длительность индукционного периода зависит от автокаталитических свойств Cu^+ . Авторы пришли к выводу, что окислитель — это ион Cu^{2+} , но как таковой он неэффективен в отсутствие Cu^+ . Конечно, не исключено, что истинным катализатором может быть $\text{RC} \equiv \text{CCu}$ или другой родственный ему комплекс. Следует отметить, что окисление сульфатом меди в водном растворе можно сопоставить с кажущимся аналогичным окислением в жидком аммиаке. Нэст [173]

предположил следующее:

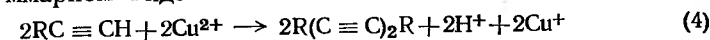


Другие окислители также могут вызвать конденсацию (см. раздел «Различные методы окислительной конденсации», стр. 293).

В 1957 г. советскими учеными Клебанским, Грачевым и Кузнецовой была опубликована большая статья [132], в которой также содержится вывод, что ион двухвалентной меди представляет собой окислитель конденсации, и предложен трехстадийный механизм образования диацетиленов в водном растворе.



или в суммарном виде

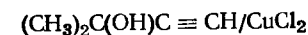


В подтверждение предложенного механизма авторы приводят следующие доводы.

1. Соли двухвалентной меди реагируют с этинильными соединениями только в щелочной среде [водные растворы NaOH или NH_4OH , пиридин и, возможно, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, хотя Камерон и Беннет [131] считают триэтиламин неэффективным]. Так, в водном растворе аммиака реакция начинается при $\text{pH} > 7$ и протекает с максимальной скоростью при $\text{pH} 10$, т. е. при максимальной диссоциации аммониевого основания. Подобную зависимость скорости реакции от pH следует рассматривать как доказательство того, что суммарная скорость процесса определяется реакцией (1).

2. В щелочной среде (хлорная медь в смеси пиридин — вода) скорость окислительной конденсации ряда этинильных соединений общей формулы $\text{RC} \equiv \text{CH}$ падает примерно в том же порядке, в каком уменьшается степень диссоциации соответствующих карбоновых кислот RCOOH .

3. При полярографическом исследовании системы



в NH_4OH следов медных производных ($\text{RC} \equiv \text{CCu}$ и др.) обнаружено не было.

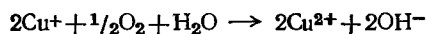
3. Введение солей одновалентной меди в смесь $\text{RC} \equiv \text{CH}$ и CuCl_2 в аммиачном растворе не оказывает никакого эффекта. В дальнейшем, правда, было показано [146, 155], что соли одно-

валентной меди в основной среде оказывают некоторое каталитическое действие (по данным Уэсткотта и Баксендейла автокаталитическое действие Cu^+ проявляется при pH 6).

4. Скорость реакции зависит как от $[\text{RC} \equiv \text{CH}]$, так и от $[\text{CuCl}_2]$ и соответствует реакции второго порядка. Из уравнения (1) следует, что скорость медленного процесса должна подчиняться кинетике реакции первого порядка, но, по мнению советских исследователей, в реакции принимают участие ацетилениды меди неустойчивого строения.

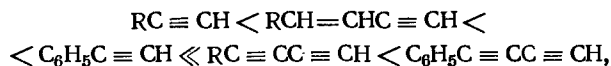
Клебанский с сотрудниками поэтому считают, что в щелочной среде реакция Глязера протекает через стадию ионизации ацетиленового соединения, определяющую суммарную скорость процесса; ионизация легче идет в присутствии основания (1) и ионов меди и при подвижном ацетиленовом водороде. Следующая стадия (2), формально представляющая собой перенос одного электрона от этинильного аниона к иону двухвалентной меди, приводит к образованию этинильного радикала, который, можно предположить, обладает высокой реакционной способностью и немедленно димеризуется (3).

Такой же трехстадийный механизм предложен для реакции Глязера в кислой среде (например, Cu_2Cl_2 и NH_4Cl в разбавленной HCl/O_2). Однако допускается, что ионизация (1) протекает через образование промежуточного комплекса [ср. 15, 47, 54, 56, 104] типа $[\text{RC} \equiv \text{C} \cdot \text{CuCl} \cdot \text{NH}_4\text{Cl}]^-$, о чем свидетельствует немедленное падение pH реакционной среды до значений < 1 при введении этинильного соединения в слабокислый (pH ~ 4) раствор хлористой меди и хлористого аммония. Клебанский с сотрудниками высказали мало обоснованное предположение, что основание, образующееся при окислении иона одновалентной меди на воздухе, может вызвать ионизацию.



В действительности указанная реакция приводит к образованию иона Cu^{2+} , необходимого для реакции (2).

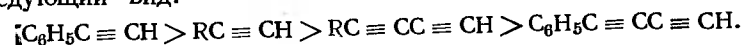
Результаты последних работ Большана [146, 155, 220] частично согласуются с приведенными выше данными. Так, например, в щелочной среде $[(\text{CH}_2\text{COO})_2\text{Cu}]$ в водной смеси метанола и пиридина скорость реакции изменяется соответственно предполагаемой кислотности следующих этинильных групп:



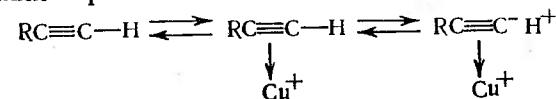
где R=алкил.

В гомогенной кислой среде (Cu_2Cl_2 , $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ и CuCl_2 в 80 %-ном метаноле при pH 3 за счет прибавления HCl)

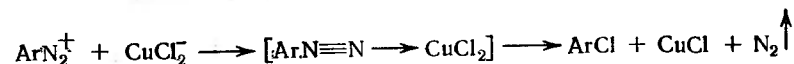
зависимость скорости реакции от типа этинильных групп имеет следующий вид:



Большан считает, что в кислой среде суммарную скорость реакции определяет стадия образования медного комплекса указанного выше типа. В дальнейшем этот комплекс может диссоциировать, выделяя протон.

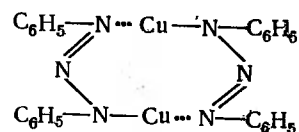


Подобное квазиэлектрофильное присоединение должно облегчить отщепление протона даже при pH 3—6. В подтверждение этого положения Большан приводит тот факт, что скорость электрофильных реакций различных ацетиленовых систем, указанных выше, имеет один и тот же порядок. И если допустить, что более сильно выраженный ненасыщенный характер обуславливает повышенную способность к комплексообразованию, то следует ожидать усиления комплексообразования за счет электрофильных групп в R и, следовательно, создания более благоприятных условий для окислительной конденсации. π -Комплексы аналогичного типа хорошо изучены, и установлено, что поглощение $\nu(\text{C}=\text{C})$ в олефинах и соединениях типа $\text{RC} \equiv \text{CR}$ сдвигается соответственно на ~ 60 и 100 см^{-1} (область спектра комбинационного рассеяния) в присутствии ионов Ag^+ , Cu^+ , Pt^+ и т. д. Между реакциями Глязера и Зандмейера существует, по-видимому, сходство в том, что координационные эффекты также способствуют ее протеканию [74].



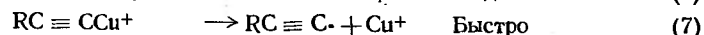
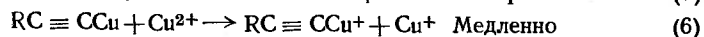
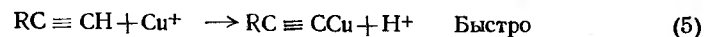
Общепринято, что реакция Глязера начинается с ионизации, которой способствует, вероятно, образование комплекса одновалентной меди, затем происходит перенос электрона, затрагивающий ион двухвалентной меди, и реакция завершается димеризацией образовавшегося радикала. Поэтому механизм реакции Глязера можно отнести к типу ионно-радикальных, но первоначальное предположение Залькинда о прямом образовании радикалов мало убедительно, так как для гомолитического разрыва связи $\text{C}-\text{H}$ требуется значительная энергия (121 ккал). Можно провести прямую аналогию между реакциями Глязера и Кольбе, хотя высокие выходы в случае реакции Глязера трудно объяснить, исходя из предположения об образовании радикалов.

Не исключено, что образование радикала происходит в каком-то металлическом комплексе, содержащем два этинильных остатка, что облегчает последующую димеризацию. Рентгенографическое исследование ацетиленида меди могло бы пролить свет на этот вопрос. В связи с этим интересно отметить, что кристаллический медный комплекс диазоаминобензола имеет, как установлено Брауном и Дунитцем [173], плоскостное, координационное, димерное строение.



Образование в результате реакции Глязера сильнонапряженных циклических диацетиленов нельзя себе представить без допущения существования какого-либо промежуточного комплекса, в котором тройные связи находились бы друг от друга на расстоянии, способствующем конденсации.

Вряд ли можно сомневаться в том, что истинная картина гораздо сложнее, чем это следует из уравнений (1) — (3). Например, установлено [219], что реакции (1) и (2) могут идти следующим образом:

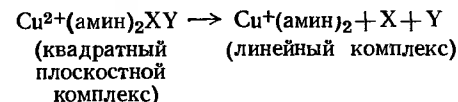


Ион одновалентной меди и его производные в отличие от предложенной Клебанским схемы непосредственно принимают участие в реакции, и суммарная скорость окислительной конденсации в таком случае определяется реакцией (6). Дополнительные трудности возникают в связи с вопросом о том, какова истинная природа участвующих в реакции соединений; в частности, находятся ли они в растворе в виде димеров подобно хлористой меди, каковы их стехиометрические соотношения и степень сольватации. Механизм окислительной конденсации ацетиленовых углеводородов еще ожидает своего подробного и полного исследования.

Особая роль ионов меди

Хотя окислительная конденсация ацетиленовых соединений с концевыми тройными связями может быть осуществлена в отсутствие ионов меди, например, с помощью перманганата калия (см. раздел «Различные методы конденсации», стр. 293), специ-

фическая и особая роль ионов меди в реакции Глязера привлекает к себе внимание. Большое количество работ, например [123, 125, 141, 157, 208, 209], посвящено исследованию системы $\text{Cu}^+ - \text{Cu}^{2+}$, которая, бесспорно, заслуживает тщательного изучения в связи со сказанным. Интересный реактив описан Бракманом [174], который, исследуя медноаминные комплексы алкоголятов в качестве катализаторов окисления спиртов, установил, что наибольшей каталитической активностью обладают комплексы медных солей с лишенными комплексообразующих свойств ионами NO_3^- , ClO_4^- и циклическими вторичными аминами, например, пиперидином или морфолином. В связи с большим размером молекул этих аминов они не могут занять более двух координационных положений у иона Cu^{2+} . Исследование механизма реакции позволило выявить еще один фактор, обуславливающий реакционную способность комплексов типа $\text{Cu}^{2+}(\text{амин})_2\text{XY}$. Так, сильная окислительная способность этих комплексов связана с низкой свободной энергией активации перегруппировки лигандов, которая сопровождает реакцию окисления, если лиганды X и Y слабо связаны с Cu^{2+} .



Предварительными опытами с использованием нитрата двухвалентной меди и морфолина показано, что этот реактив пригоден для окислительной конденсации ацетиленовых углеводородов; но в настоящее время еще нельзя сказать, будет ли он более или менее эффективен в отношении скорости реакции, чем ацетат двухвалентной меди — пиридин.

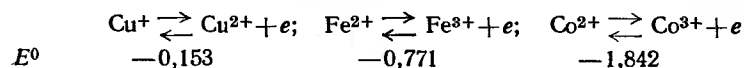
В указанных реакциях медь в основном играет роль акцептора электронов, и можно предположить, что в подобных реакциях переноса электрона ионы Fe^{3+} и Co^{3+} будут вести себя так же. Для изыскания оптимальных условий окислительной конденсации был проведен ряд опытов [58, 216] с большим количеством солей Cu(II) и некоторыми солями Fe(III) и Co(III) . Применение солей двухвалентной меди почти всегда дает хорошие результаты, за исключением тех случаев, когда ион меди настолько прочно связан в комплексе, что не может участвовать в реакции (салицилат меди или комплексы иона двухвалентной меди с этилендиамином). Попытки применить соли Fe(III) и Co(III) не привели к желаемым результатам. В последующей серии опытов при введении воднометанольных растворов хлористого железа, сульфата железа и железоммониевых квасцов в раствор фенилацетилена в метаноле осадка не образовывалось.

При пропускании кислорода в течение 2 час через раствор сульфата железа и фенилацетилена в пиридине никаких изменений не произошло, и исходные соединения были количественно выделены из реакционной смеси.

Четт [152] указывал, что атомы-акцепторы можно разделить на два класса. В класс а входят акцепторы, образующие наиболее прочные комплексы с первым атомом лиганда в каждой группе: азотом, кислородом и фтором; представители класса б образуют комплексы со вторым и последующими атомами в лигандах каждой группы.

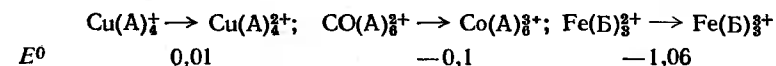
В класс б входит значительно меньше акцепторов, чем в класс а, и почти все они производные элементов, занимающих в периодической системе трехугольный участок с вершиной в клетке меди. Возможно, подобное положение меди объясняет ее исключительную роль в окислительной конденсации ацетиленовых углеводородов. Четт далее отметил, что наиболее характерные акцепторы класса б это Cu^+ , Ag^+ и Hg^{2+} , которые, как известно, образуют устойчивые комплексы с олефинами, так же как и ацетилениды. Очевидно, атом углерода как лиганд образует координационную связь только с сильными акцепторами класса б; причем подобный характер акцепторов в свою очередь зависит от того, насколько легко электроны нижних d -орбиталей металла могут образовывать донорные π -связи.

Тот факт, что электроны предпоследних d -орбиталей центрального атома углерода могут образовывать довольно прочные σ -связи со свободными электронами π -орбиталей лигандов, служит дополнительным свидетельством, что подобные связи возможны между одновалентной медью и ацетиленовым углеродом. Ионы двух- и трехвалентных железа и кобальта не образуют таких связей. Приведенными соображениями не исчерпывается вся полнота картины; следует также учитывать величины окислительно-восстановительных потенциалов участвующих в реакции ионов. Исходя из приведенных выше данных, можно ожидать, что превращение $\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+}$ происходит легче, чем аналогичные переходы ионов железа и кобальта. Этот вывод подтверждают соответствующие величины окислительно-восстановительных потенциалов, определенные в водной среде.



Однако они не дают полной характеристики поведения ионов в реакционной среде, так как медь обычно присутствует в виде комплекса. В настоящее время нет данных о величинах окислительно-восстановительных потенциалов этих трех металлов для

того случая, когда они находятся в виде комплекса с одним и тем же амином, но известны потенциалы следующих комплексов [75]:

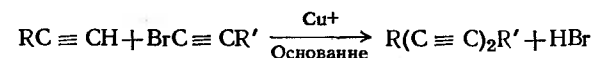


где А — аммиак и Б — основание o -фенантролина.

Как и в предыдущем случае, окисление $\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+}$ протекает легче, чем окисление остальных ионов. Насыщенные азот-содержащие основания (например, аммиак), по-видимому, снижают потенциал, в то время как основания типа пиридина повышают его, т. е. происходит снижение устойчивости иона Cu^{2+} по сравнению с ионом Cu^+ (Джеймс и Уильямс [173]).

КОНДЕНСАЦИЯ КАДЬЮ — ХОДКЕВИЧА — ПОЛУЧЕНИЕ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ДИИНОВ ИЗ α -АЦЕТИЛЕНОВ И 1-БРОМАЦЕТИЛЕНОВ

Конденсация Кадью — Ходкевича



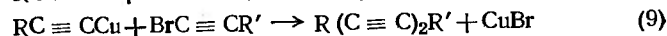
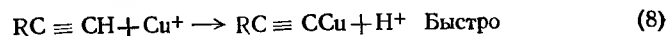
С помощью этой реакции была решена проблема синтеза несимметричных диацетиленовых углеводородов. Реакция усовершенствована и запатентована французскими учеными Кадью и Ходкевичем [137, 138] и широко использовалась ими для получения большого количества различных ацетиленовых соединений [137, 138, 162, 163]. Она также успешно применялась в ряде других лабораторий [156, 167, 183, 194]. Далее в табл. 4 приведены соединения, полученные этим методом.

Конденсация Кадью — Ходкевича представляет собой, судя по всему, универсальный метод синтеза сопряженных полиацетиленов, так как она осуществима в присутствии почти всех функциональных групп в составе конденсируемых ацетиленовых соединений. Так, Кадью и Ходкевич с сотрудниками недавно получили по указанному методу [139] с высокими выходами те природные соединения, которые ранее удалось синтезировать лишь с низкими выходами обычной реакцией Глязера (см. раздел «Практическое приложение», стр. 296).

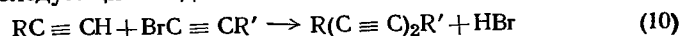
Методика конденсации по Кадью — Ходкевичу следующая. Каталитическое количество хлористой меди, растворенной в первичном амине (водный этиламин, безводный этиламин в метаноле или тетрагидрофуране или же n -бутиламин), вводят в раствор этинильного соединения в соответствующем раствори-

теле, например, воде, спирте или бензоле. Для поддержания требуемой концентрации иона одновалентной меди в реакционную смесь также добавляют необходимое (обычно небольшое) количество восстановителя солянокислого гидроксилamina и при энергичном перемешивании по каплям вводят раствор 1-бром-ацетилена в органическом растворителе. Во многих случаях необходимо внешнее охлаждение реакционной смеси, так как реакция идет весьма быстро. Реакцию можно остановить, добавив в реакционную смесь цианид — он связывает в виде комплекса ионы меди — или просто нейтрализовав основание охлажденной льдом разбавленной серной кислотой. Образовавшиеся диины экстрагируют эфиром.

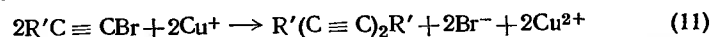
При конденсации Кадью — Ходкевича, по-видимому, происходят в основном следующие реакции:



Поскольку реакция (9) сопровождается образованием Cu^+ , ион одновалентной меди играет чисто каталитическую роль, и поэтому во избежание автоконденсации бромалкина [см. (11)] концентрация его должна быть низкой (~1%). Суммарная реакция имеет следующий вид:



Введение в реакционную смесь основания способствует реакции по той причине, что основание связывает выделяющуюся кислоту и облегчает растворение производного одновалентной меди, вероятно, за счет образования комплекса. Основание оказывает влияние на реакционную способность реагирующих веществ и, по-видимому, благоприятствует окислительной конденсации с образованием несимметричных диалкинов. Чтобы избежать нежелательной побочной реакции (11), приводящей к автоконденсации 1-бромалкина с образованием симметричного диалкина (см. стр. 288), реакцию следует вести строго в заданных условиях.



Наличие в реакционной смеси лишь каталитических количеств Cu^+ , наличие восстановителя, медленное добавление бромалкина к реакционной смеси при сильном перемешивании, а также надлежащие температурные условия снижают возможности протекания этой побочной реакции. Расход восстановителя может служить мерилем степени протекания побочной реакции, если восстановитель добавлять к реакционной смеси малыми порциями по мере появления синей окраски, характерной для ионов

двухвалентной меди. Образование ионов двухвалентной меди нежелательно, так как они, во-первых, могут способствовать образованию симметричных диinov (реакция Глязера) и, во-вторых, замедлять или даже прекращать конденсацию Кадью — Ходкевича в результате соответствующего снижения концентрации ионов одновалентной меди.

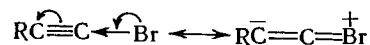
Ходкевич подробно рассмотрел [137] влияние отдельных компонентов на ход реакции и пришел к следующим выводам.

Этинильный реагент $RC \equiv CH$. Кажущаяся реакционная способность этинильного компонента зависит в первую очередь от свойств его медного производного, например, от его растворимости в реакционной среде. В качестве этинильного компонента обычно используется соединение, содержащее группы, повышающие растворимость, например OH. Карбоновые кислоты можно применять в виде натриевых солей. Обычный ход конденсации нарушается при применении таких этинильных соединений, как, например, пропаргильовый альдегид $HC \equiv CCHO$, который реагирует с аминами; $(C_6H_5)_2PC \equiv CH$, образующий прочный комплекс с ионами меди; $(CH_3)_3SiC \equiv CH$ и $(C_6H_5)_3SnC \equiv CH$, разлагающихся в присутствии Cu^+ . Следует отметить, что вопреки ожиданиям $(CH_3)_3SiC \equiv CH$ подвергается окислительной конденсации по методу Глязера (выход конечного продукта 50%).

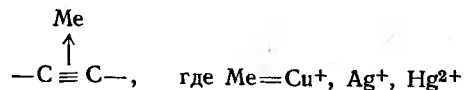
Выходы образующихся диinov [137] в расчете на бромалкин изменяются в следующем порядке: $n-NO_2C_6H_4C \equiv CH > C_6H_5C \equiv CH > RC \equiv CH$, где R — алкил, что, по-видимому, как-то связано с кислотностью атома водорода у тройной связи [151, 185]. Поэтому вполне допустимо, что сольватированный анион (8) образуется через промежуточный комплекс такого же типа, как комплекс, постулированный для окислительной конденсации в присутствии иона двухвалентной меди. Конденсация в основном протекает между анионом и 1-бромалкином, и, хотя вряд ли можно сомневаться в том, что комплексы действительно образуются, не исключено, что реакция может протекать по механизму типа S_N2 .

1-Бромацетилен, $R'C \equiv CBr$. В отличие от заместителя R в этинильном компоненте, заместитель R' в 1-бромацетиле не оказывает слабое влияние на высокую реакционную способность бромсодержащих соединений в отношении ацетиленида меди. Однако некоторые заместители все же способствуют образованию симметричного диалкина из 1-бромацетилена [см. (11), стр. 268], и по этой причине, возможно, целесообразнее изображать этот заместитель как заместитель R в этинильном компоненте.

1-Бромацетилены, обычно считающиеся резонансно стабилизированными, легко реагируют с ацетиленидом меди



и с ионом одновалентной меди, в то время как алкилгалогениды в эту реакцию не вступают (ср. аллилгалогениды [73, 133]). Это следует объяснять способностью группы $-\text{C}\equiv\text{C}-$ образовывать комплексы с ионами металлов.



Подобные комплексы могут облегчить конденсацию. Тот же принцип, вероятно, применим и к реакции (8), в ходе которой образование комплекса способствует потере протона; этинильные соединения представляют собой настолько слабые кислоты, что обычно нельзя ожидать образования аниона, за исключением тех случаев, когда в реакционную смесь введено сильное основание, например, $\text{NH}_2^-/\text{NH}_3$, $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$.

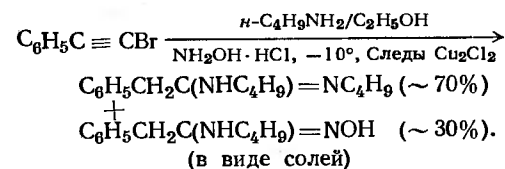
Для конденсации Кадью — Ходкевича следует использовать только 1-бромацетилены, так как по имеющимся данным 1-хлор-ацетилены в эту реакцию не вступают, а 1-иодацетилены характеризуются слишком высокой реакционной способностью.

Соль меди Cu_2X_2 (обычно Cu_2Cl_2). При введении малых количеств Cu_2X_2 в реакционную смесь высокая концентрация $\text{RC}\equiv\text{CH}$ может быть причиной того, что концентрация Cu^+ окажется практически равной нулю и побочная реакция (11) будет подавлена. Вопрос о том, могут ли ионы других металлов вызывать реакции (10) и (11), остается открытым; но все имеющиеся данные говорят, что ион одновалентной меди в этом отношении занимает особое положение.

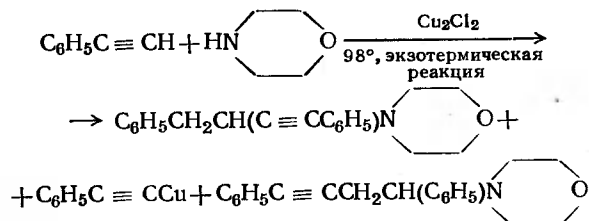
Основание. Основание необходимо для нейтрализации выделяющейся кислоты, для образования ацетиленида меди и воздействия на его окислительную способность. Гидроокись аммония нашла широкое применение для приготовления ацетиленида меди в реакции Глязера, но она благоприятствует реакции (11). По данным Кадью и Ходкевича реакция (10) идет с высоким выходом целевого продукта в присутствии первичного алкиламина (1,8 моля алкиламина на моль этинильного соединения; хорошие результаты получены с этиламином, *n*- и изопропиламином и *n*-бутиламином). При использовании в качестве амина пиридина, обладающего очень слабыми основными свойствами, для нейтрализации общей кислотности можно ввести в реакционную смесь неорганические основания; но в реакции (8) неорганические основания без амина оказываются неэффективными. Комплексообразующие свойства аминов имеют очень важное значение; так, например, этилендиамин, образующий внутрикомплексные

соединения, неэффективен в основном потому, что слишком прочно связывает соли одновалентной меди.

Большой избыток первичного амина оказался полезным в тех случаях, когда обычно используемый водный раствор этиламина вызывает необратимое осаждение медной соли этинильного реагента. Однако в лаборатории авторов найдено [216], что при этом может преимущественно протекать побочная реакция. Так, 1-бромацетиленовый реагент при конденсации Кадью — Ходкевича может полностью превратиться в смесь амидина и амидоксима.



Относительные количества образующихся амидина и амидоксима частично зависят от соотношения растворителя (*n*-бутиламина) и восстановителя (солянокислого гидроксилана). При растворении в *n*-бутиламина 1-бромфенилацетилен количественно превращается в соль амидина, причем процесс протекает медленно в отсутствие иона двухвалентной меди и быстро в присутствии этого иона. Оптимальные условия конденсации Кадью — Ходкевича — использование малого количества первичного амина, достаточного лишь для того, чтобы амин мог сыграть свою роль комплексообразователя и основания, и минимального количества восстановителя. Следует отметить, что известна реакция между вторичными аминами и этинильными соединениями, катализируемая хлористой медью; на промежуточной стадии этой реакции, как предполагают, образуются виниламины [52].



Растворитель. В идеальном случае этинильное соединение должно быть полностью растворено в реакционной среде, а концентрация медного производного должна быть такой, чтобы оно не выпадало в осадок. Ниже приведены некоторые этинильные соединения и рекомендуемые [137] для использования в сочетании с ними растворители.

RC $\equiv$ CH	Рекомендуемый растворитель
Карбинолы, кислоты и амины	Вода
Алкил- и арилацетилены	Метанол или этанол
Труднорастворимые соединения	Эфир, тетрагидрофуран
Весьма малорастворимые соединения	Диметилформамид или N-метилпирролидон

Бромацетилены можно вводить в реакционную смесь в том же растворителе.

Температура реакции. Оптимальными температурами реакции Кадью и Ходкевич считают следующие.

а. При использовании этиламина как основания:

	Минимальная температура, °C	Рекомендуемая температура, °C
RC $\equiv$ CH	—10 до +10	~ 15
RCH=CH—C $\equiv$ CH	15 до 20	~ 30
RC $\equiv$ C—C $\equiv$ CH	15 до 20	~ 30
RC $\equiv$ C—C $\equiv$ C—C $\equiv$ CH	30 до 40	~ 50°, но возможна и более низкая температура

б. При использовании типичного этинильного соединения, например, (C₆H₅)₂C(OH)C $\equiv$ CH:

	Рекомендуемая температура, °C
Аммиак	—20 до —25
RNH ₂	—10 до 10
R ₂ NH или R ₃ N	30 до 40

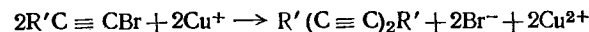
При указанных температурах реакция (10) идет почти мгновенно и сопровождается выделением тепла. При более высоких температурах легче протекает реакция (11), что нежелательно.

Стандартная пропись. Для большинства реакций конденсации указанного типа рекомендуется [137] приведенная ниже методика. Она использовалась для получения соединений, приведенных в табл. 4. При отклонении условий реакции от стандартных в таблице даны соответствующие указания.

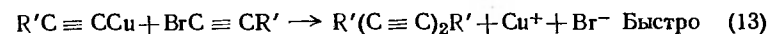
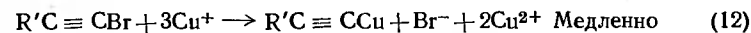
Раствор хлористой меди (~0,1 г) в водном этилаmine (28 мл 33%-ного раствора; т. е. 0,17 моля) прибавляют к смеси солянокислого гидроксиламина (0,1 моля) и этинильного соединения (0,1 моля) в этаноле. В полученную смесь при энергичном перемешивании вводят по каплям в течение 10—15 мин 1-бромалкин (0,1 моля), также растворенный в этаноле. Температура реакционной смеси поддерживается на требуемом уровне, т. е.

~20°, с помощью наружного охлаждения. Для прекращения реакции добавляют избыток цианистого калия (1 г), и продукт реакции экстрагируют обычным путем.

Образование симметричных диinov конденсацией 1-бромацетиленов

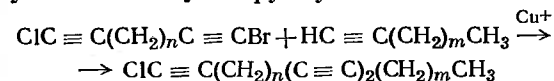


Автоконденсация 1-бромацетиленов представляет собой нежелательную побочную реакцию [100] при получении несимметричных диinov конденсацией Кадью — Ходкевича (см. стр. 267), но она оказалась полезным методом определения 1-бромацетиленов. Считается, что конденсация двух молекул 1-бромацетилена протекает через две следующие стадии:



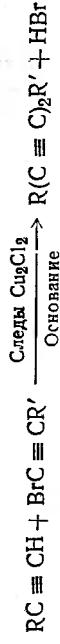
Реакция (13) по существу идентична второй стадии обычной конденсации Кадью — Ходкевича, приводящей к получению несимметричных диinov (9). В соответствии с методикой анализа, разработанной Кадью и Ходкевичем [137, 154], используется раствор сульфата меди в водном этилаmine, содержащий значительный избыток восстановителя NH₂OH·H₂SO₄. Бром-ион количественно образуется из анализируемого соединения менее, чем за 5 мин, после чего он определяется аргентометрически. Точность анализа составляет ±2% для 1-бромацетиленов, содержащих такие заместители, как алкил, арил и ацетиленил, и для соединений общей формулы RC $\equiv$ CBr, где R = HO(CH₂)_n—, вторичные и третичные карбинолы, R¹OCH₂—, R₂NCH₂—, HOOC(CH₂)_n—, CH₃COO(CH₂)_n— и (R¹O)₂CH—, где R¹ — алкил.

Следует отметить, что аналогичным образом реагируют и другие типы бромпроизводных, например, BrC $\equiv$ N, BrCH₂C $\equiv$ CH и BrCH₂CH = CHR'. Таким образом удастся также определить 1-иодацетилены (но не 1-хлорацетилены). Не исключено, что низкую реакционную способность 1-хлорацетиленов удастся использовать, если рассматривать подобные соединения как «защищенную этинильную группу».



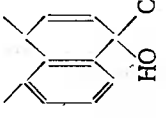
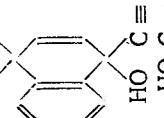
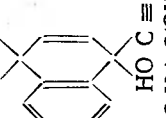
Полученный этим путем хлорацетилен можно использовать как таковой (ср. [160]) или в виде соответствующего этинильного соединения.

Конденсация 1-бромацетиленов с этилильными соединениями по методу Кады—Ходкевича с образованием несимметричных динов

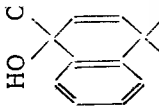
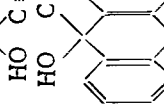
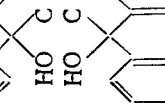
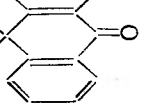
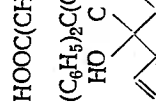
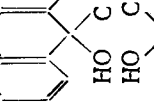
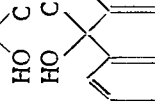
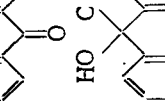
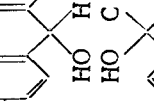
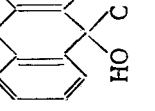


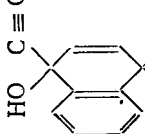
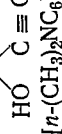
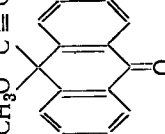
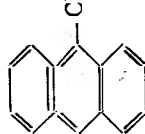
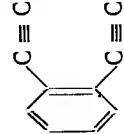
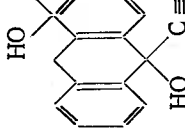
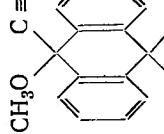
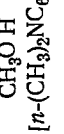
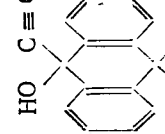
	Продукт конденсации $R(C \equiv C)_2R'$	Выход, %	Условия реакции и некоторые замечания	Литература
$C_6H_4O_3$ C_6H_6O $C_7H_6O_3$ $C_8H_5NO_3$	$HOCH_2C \equiv C - C \equiv CCOOH$ $HOCH_2C \equiv C - C \equiv CCH_3$ $HO(CH_2)_2C \equiv C - C \equiv CCOOH$ $H_2NCOC \equiv C - C \equiv C \equiv CCH = CHCOOH$	84 89 94 92	В водной среде при 35° То же, при 40° То же, при 20° В диметилформамиде, бромид растворяют в эфире	137 137 137 139
C_8H_6O $C_8H_6O_3$ $C_8H_9NO_2$ $C_8H_{10}O$	$CH_3(C \equiv C)_2 - C \equiv C \equiv CCH_2OH$ $(CH_3)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv CCOOH$ $H_2NCOC \equiv C - C \equiv C \equiv CC(OH)(CH_3)_2$ $HOCH_2C \equiv C - C \equiv C \equiv C(CH_2)_2CH_3$	97 95 77 81	В метаноле при 30° В водной среде при 20° В диметилформамиде при 5° В водной среде при 45°	137 137 137 137
$C_8H_{10}O_2$ C_9H_6O $C_9H_6O_2$ C_9H_8O	$(CH_3)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv C \equiv CCH_3$ $(CH_3)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv C \equiv CCH_2OH$ $HC \equiv CC \equiv C - C \equiv C \equiv CCH = CHCH_2OH$ $CH_3(C \equiv C)_2 - C \equiv C \equiv CCH_2COOH$	93 90 — 91	То же при 20° » — В 50%-ном растворе водного $C_2H_5NH_2$ в диметилформамиде и метаноле при 45—50° 2 час	137 137 199 217
$C_9H_{10}O_3$ $C_9H_{12}O_2$	$HOOCCH_2C \equiv C - C \equiv C \equiv CC(CH_3)_2OH$ $CH_3CH(OH)C \equiv C - C \equiv C \equiv CC(CH_3)_2OH$	— 96 95	То же при 25°	199 137 137
$C_{10}H_6O_2$ $C_{10}H_6O_3$ $C_{10}H_8O$ $C_{10}H_8O_2$	$HOOCCH = CHC \equiv C - (C \equiv C)_2CH_3$ $HOCH_2C \equiv C - C \equiv C \equiv CCH = CHCOOH$ $(trans\text{-форма})$ $HOCH_2CH = CHC \equiv C - (C \equiv C)_2CH_3$ $HOOC(CH_2)_2C \equiv C - (C \equiv C)_2CH_3$ $HOCH_2(C \equiv C)_2 - C \equiv C \equiv CCH = CHCH_2OH$	88 70 95 86 43	То же В метаноле при 35° В водной среде при 20° То же В метаноле при 25° 20 мин	137, 183 137 137 167
$C_{10}H_{10}O$	$HOCH_2CH = CHC \equiv C - C \equiv C \equiv CCH = CHCH_3$ $(cis\text{-форма})$	82	В метаноле при 35°	183
$C_{10}H_{10}O_2$	$CH_3CH(OH)CH_2C \equiv C - (C \equiv C)_2CH_3$ $(CH_3)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv C \equiv CCH_3$ $HO(CH_2)_2C \equiv C - (C \equiv C)_2CH_3$	77 97 89	— В метаноле при 20° То же	217 137 139
$C_{10}H_{10}O_2$	$HOOC(CH_2)_2C \equiv C - C \equiv C \equiv CC(CH_3)_2$ $HOCH_2CH(OH)CH_2C \equiv C - (C \equiv C)_2CH_3$ $HOOCCH = CHC \equiv C - C \equiv C \equiv C(CH_2)_3OH$	90 70 82	— — В метаноле при 20°	217 217 139
$C_{10}H_{10}O_3$ $C_{10}H_{11}N$ $C_{10}H_{12}O$ $C_{10}H_{12}O_2$ $C_{10}H_{12}O_3$	$(CH_3)_2NCH_2C \equiv C - C \equiv C \equiv CCH_3$ $HOCH_2CH = CHC \equiv C - C \equiv C \equiv C(CH_2)_2CH_3$ $HOOC(CH_2)_2C \equiv C - C \equiv C \equiv C(CH_2)_2CH_3$ $HOOC(CH_2)_2C \equiv C - C \equiv C \equiv CC(OH)(CH_3)_2$ $HOCH_2CH(OH)CH_2C \equiv C - C \equiv C \equiv CCH = CHCH_2OH$	91 84 96 95 67	В водной среде при 20° В водной среде при 20° «Лахнофильный» метанол, 20° — —	137 139 217 217 217
$C_{10}H_{14}O$ $C_{10}H_{14}O_2$ $C_{10}H_{15}NO$ $C_{11}H_6O_2$ $C_{11}H_7NO$ $C_{11}H_7NO_3$	$(CH_3)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv C \equiv C(CH_2)_2CH_3$ $CH_3CH_2OCH_2C \equiv C - C \equiv C \equiv CC(OH)(CH_3)_2$ $(CH_3)_2NCH_2C \equiv C - C \equiv C \equiv CC(OH)(CH_3)_2$ $H_2NCOC \equiv C - C \equiv C \equiv CCOOH$ $H_2NCOC \equiv C - C \equiv C \equiv CC_6H_5$ $n\text{-}NO_2C_6H_4C \equiv C - C \equiv C \equiv CCH_2OH$	93 85 97 75 76 80	В водной среде при 20° В метаноле при 20° В водной среде при 20° В N-метилпирролидоне при 20° В диметилформамиде при < 10° То же при 40°	137 137 137 137 137 137
$C_{11}H_8O_2$	$HC \equiv CC \equiv C - C - C \equiv CCH_2CH(CH_2)_2C(O)O$	—	—	199

	Продукт конденсации $R(C \equiv C)_2R'$	Выход, %	Условия реакции и некоторые замечания	Литература
$C_{11}H_{10}O_4$	$HOOC(CH_2)_3C \equiv C - C \equiv CCH = CHCOOH$ (транс-форма)	—		184
$C_{12}H_6$	$HC \equiv CC \equiv C - C \equiv CC_6H_5$	11	Также образуется дифенилтетраацетилен (55%)	199
$C_{12}H_8O_2$	$HOOSCH_2C \equiv C - C \equiv CC_6H_5$	47	Также образуется дифенилтетраацетилен (37%)	137
$C_{12}H_{10}$	$CH_3(CH=CH)_2C \equiv C - (C \equiv C)_2CH_3$	82	В водной среде при 20°	156
$C_{12}H_{10}O$	$CH_3CH=CH(C \equiv C)_2 - C \equiv CCH=CHCH_3$	—		156
$C_{12}H_{10}O_2$	$CH_3(C \equiv C)_2 - (C \equiv C)_2C(CH_3)_2OH$	91	В метаноле при 30°	137
$C_{12}H_{12}O_2$	$C_6H_5CH(OH)C \equiv C - C \equiv CCH_2OH$	92	То же при 20°	137
$C_{12}H_{12}O_2$	$(CH_2)_4C(OH)(C \equiv C)_2 - C \equiv CCH_2OH$	94	То же	137
	$HC \equiv CC \equiv C - C \equiv C \equiv CCH_2CH - CH_2$ 	~15		199
$C_{12}H_{12}O_3$	$(CH_2)_4C(OH)C \equiv C - C \equiv CCH = CHCOOH$ $HC \equiv CC \equiv C - C \equiv C \equiv CCH - CHCH_2OH$	75 ~30	В метаноле при 20°	139 199
	$HOOC(CH_2)_2CH(OH)CH_2C \equiv C - (C \equiv C)_2CH_3$ 	—	Предшественник «Одиссина»	187
$C_{12}H_{14}O_2$	$(CH_3)_2C(OH)(C \equiv C)_2 - C \equiv CC(OH)(CH_3)_2$	99	В метаноле при 20°	137
$C_{12}H_{14}O_3$	$HOCH_2CH(OH)CH_2C \equiv C - (C \equiv C)_2C(OH)(CH_3)_2$	73	—	217
$C_{12}H_{14}O_4$	$(CH_3CH_2O)_2CHC \equiv C - C \equiv CCH = CHCOOH$	80		217
$C_{12}H_{16}O$	$CH_3OOC(CH_2)_2C \equiv C - C \equiv CC(CH_2)_3CH_3$	89	В метаноле при 10°	137
$C_{12}H_{16}O_2$	$(CH_2)_4C(OH)C \equiv C - C \equiv CC(OH)(CH_3)_2$	94	То же при 20°	137
$C_{12}H_{16}O_4$	$(CH_3CH_2O)_2CHC \equiv C - C \equiv C(CH_2)_2COOH$	50	—	217
$C_{12}H_{18}O$	$HO(CH_2)_3C \equiv C - C \equiv CC_5H_{11}$	60	В смеси изобутиламин + вода, реагент прибавляют при 35° в течение 1 час, затем 2 час при 45—55°	180
$C_{13}H_7NO_4$	$n-NO_2C_6H_4C \equiv C - C \equiv CCH = CHCOOH$	30	В диметилформамиде при 20°	139
$C_{13}H_8$	$CH_3(C \equiv C)_2 - C \equiv CC_6H_5$	91	В метаноле при 20°	139
$C_{13}H_8O_2$	$HOOSCH = CHC \equiv C - C \equiv CC_6H_5$	74	То же	139
$C_{13}H_{10}O$	$HOCH_2CH = CHC \equiv C - C \equiv CC_6H_5$	70	»	139
$C_{13}H_{10}O_2$	$HOOC(CH_2)_2C \equiv C - C \equiv CC_6H_5$	95	»	217
$C_{13}H_{11}NO_3$	$n-NO_2C_6H_4C \equiv C - C \equiv CC(OH)(CH_3)_2$	83	В N-метилпирролидоне при 40°	137
$C_{13}H_{12}O$	$(CH_3)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv CC_6H_5$	92	В водной среде при 20°	137
$C_{13}H_{13}N$	$(CH_3)_2NCH_2C \equiv C - C \equiv CC_6H_5$	86	То же при 25°	137
$C_{13}H_{14}O$	$CH_3CH_2(CH=CH)_2C \equiv C - C \equiv CCH = CHCH_2OH$	83	В метаноле при 40°, 2 час	194
$C_{13}H_{14}O_2$	$HOOC(CH_2)_2C \equiv C - C \equiv C - \langle \text{бенз. кольцо} \rangle$	90	Выделен в виде насыщенного соединения	138
$C_{13}H_{14}O_3$	$(CH_2)_5C(OH)C \equiv C - C \equiv CCH = CHCOOH$	72		139
$C_{14}H_{10}O_3$	$C_6H_5CH(OH)C \equiv C - C \equiv CCH = CHCOOH$	82	В метаноле при 20°	217
$C_{14}H_{10}O_5$	$HOOSCH_2C \equiv C - C \equiv CCCH_2$ 	89	В водной среде при 20°	137
$C_{14}H_{14}O_2$	$HOOSCH_2C \equiv C - C \equiv CCCH_2$ $CH_3CH(OH)CH_2(C \equiv C)_2 - (C \equiv C)_2C(OH)(CH_3)_2$	90	В метаноле при 30°	137

	Продукт конденсации $R(C \equiv C)_2R'$	Выход, %	Условия реакции и некоторые замечания	Литература
$C_{14}H_{20}O_3$	$HOOC(CH_2)_8C \equiv C - C \equiv CCH_2OH$	75	Выделен в виде насыщенного соединения	213
$C_{15}H_{18}O_2$	$C_6H_5(C \equiv C)_2 - C \equiv CCH = CHCOOH$	20	В эфире	139
$C_{15}H_{12}O$	$(CH_3)_2C(OH)(C \equiv C)_2 - C \equiv CC_6H_5$	95	В метаноле при 20°	137
$C_{15}H_{22}O_3$	$HOOC(CH_2)_8C \equiv C - C \equiv C(CH_2)_2OH$	87	Выделен в виде насыщенного соединения	213
$C_{16}H_9NO_2$	$n\text{-NO}_2C_6H_4C \equiv C - C \equiv CC_6H_5$	79	В диметилформамиде при 40°	137
$C_{16}H_{16}O_2$	$(CH_2)_4C(OH)(C \equiv C)_2 - (C \equiv C)_2C(OH)(CH_2)_2$	92	В метаноле при 25°	137
$C_{16}H_{22}O_2$	$HOOC \equiv C(CH_2)_2C \equiv C - C \equiv C(CH_2)_2C \equiv CC_3H_7$	80	В этаноле при 25°	218
	$HOOC(CH_2)_8C \equiv C - C \equiv C \equiv CC(CH_3) = CH_2$	92	Выделен в виде насыщенного соединения	138
$C_{16}H_{24}O_3$	$(CH_2)_5C(OOCCH_3)C \equiv C - C \equiv CC(CH_2)_3CH_3$	83	В метаноле при 10°	137
	$HOOC(CH_2)_8C \equiv C - C \equiv CC(CH_2)_8OH$	81	Выделен в виде насыщенного соединения	213
$C_{17}H_{14}O_2$	$HOOC(CH_2)_8C \equiv C - C \equiv CC(OH)(CH_2)_2$	88	Выделен в виде насыщенного соединения	213
	$HO \quad C \equiv CH$ 	49	В метаноле при 25°	138 162
$C_{17}H_{24}O_2$	$HOOC(CH_2)_8C \equiv C - C \equiv CC(CH_3) = CHCH_3$	98	Выделен в виде насыщенного соединения	138
$C_{18}H_{12}O_3$	$(C_6H_5)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv CCOOH$	65	В метаноле при 20°	137
$C_{18}H_{13}NO_2$	$H_2NOC \equiv C - C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	98	В N-метилпирролидоне при 5°	137
$C_{18}H_{14}O$	$(C_6H_5)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv CCH_3$	90	В метаноле при 20°	137
$C_{18}H_{14}O_2$	$(C_6H_5)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv CCH_2OH$	84	То же	137
$C_{18}H_{22}O_2$	$HO(CH_2)_2CC \equiv C - C \equiv CC(CH_2)_4$	91	В водной среде при 30°	137
$C_{18}H_{12}O_3$	$HO(CH_2)_2CC \equiv C - C \equiv CC$	93	В метаноле при 25°	137
$C_{19}H_{14}O_3$	$(C_6H_5)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv CCOOH$	93	То же при 20°	137
$C_{19}H_{16}O_3$	$HOOCCH_2C \equiv C - C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	—		162
$C_{20}H_{14}O_2$	$HO \quad C \equiv CH$ 	98		162
$C_{20}H_{14}O_3$	$HO \quad C \equiv C \equiv C - C \equiv CCH_2OH$			
$C_{20}H_{18}O_2$	$HO \quad C \equiv C - C \equiv CCCH_3$ 			
$C_{20}H_{19}NO$	$HO \quad C \equiv C \equiv C - C \equiv CCCH_3$ $(C_6H_5)_2C(OH)C \equiv C - C \equiv CCH = CHCOOH$ $HO(CH_2)_2CC \equiv C - C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$ $CH_3CH_2OCH_2C \equiv C - C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$ $(CH_3)_2NCH_2C \equiv C - C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	82 83 90 90	В метаноле, эфире В метаноле при 20° То же » »	139 137 137 137

Продолжение табл. 4

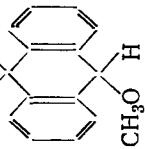
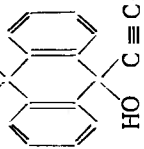
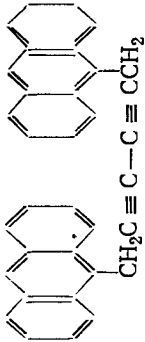
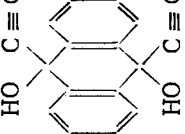
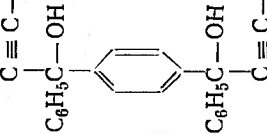
	Продукт конденсации $R(C \equiv C)_2R'$	Выход, %	Условия реакции и некоторые замечания	Литература
$C_{20}H_{22}O_2$	 $HO-C \equiv C-C \equiv CC_6H_5$	60	При 25°	162
$C_{24}H_{14}O_2$	 $HO-C \equiv C-C \equiv CC_6H_5$	98	—	162
$C_{24}H_{16}O_3$	 $HO-C \equiv C-C \equiv C-C(OH)(CH_3)_2$	95	В N-метилпирролидоне при 25°	162
$C_{22}H_{14}O_3$	 $(C_6H_5)_2C(OH)(C \equiv C)_2-C \equiv CCH=CHCOOH$	95	—	139
$C_{22}H_{16}O_2$		94	—	217
$C_{22}H_{16}O_2$		99	В метаноле при 20°	137
$C_{22}H_{34}O_4$	 $HOOC(CH_2)_8C \equiv C-C \equiv C(CH_2)_8COOH$	67	Выделен в виде насыщенного соединения	213
$C_{23}H_{16}O$	 $(C_6H_5)_2C(OH)C \equiv C-C \equiv CC_6H_5$	87	В метаноле при 20°	137
$C_{23}H_{16}O_3$		96	То же	162
$C_{24}H_{14}O_2$	 $HO-C \equiv C-C \equiv CC_6H_5$	92		162
$C_{24}H_{16}O_2$	 $HO-C \equiv C-C \equiv CC_6H_5$	95		163
	 $HO-C \equiv C-C \equiv C-CH_3$			
	 $HO-C \equiv C-C \equiv C-CH_3$	92	В метаноле при 20°	162

	Продукт конденсации $R(C \equiv C)_2R'$	Выход, %	Условия реакции и некоторые замечания	Литература
$C_{24}H_{22}O_4$	 $HO-C \equiv C-C \equiv C-CC(CH_3)_2OH$	96	В метаноле при 20°	162
$C_{24}H_{24}N_2O$	 $[n-(CH_3)_2NC_6H_4]_2C(OH)C \equiv C-(C \equiv C)_2CH_3$	94	В смеси тетрагидрофуран—этанол при 20°	137
$C_{24}H_{28}N_2O_2$	 $[n-(CH_3)_2NC_6H_4]_2C(OH)C \equiv C-C \equiv C \equiv CC(CH_3)_2OH$	84	То же	137
$C_{25}H_{16}O$		94	В метаноле при 20°	137
$C_{25}H_{16}O_2$		92	В N-метилпирролидоне при 25°	162
$C_{25}H_{18}$	 $CH_3O-C \equiv C-C \equiv C \equiv CC_6H_5$	80	—	167
$C_{26}H_{14}$	 $C \equiv C-C \equiv C \equiv CC_6H_5$	60	В этаноле при 20°	216
$C_{26}H_{16}O_2$	 $HO-C \equiv C-C \equiv C \equiv CC_6H_5$	93	В метаноле при 25°	162
$C_{28}H_{20}O_2$	 $CH_3O-C \equiv C-C \equiv C \equiv CC_6H_5$	90	—	163
$C_{27}H_{26}N_2O$	 $[n-(CH_3)_2NC_6H_4]_2C(OH)C \equiv C-C \equiv C \equiv CC_6H_5$	84	В смеси тетрагидрофуран—этанол при 20°	137
$C_{28}H_{24}O_4$	 $HO-C \equiv C-C \equiv C \equiv CC(CH_3)_2OH$	88	В метаноле при 25°	162

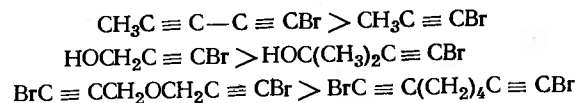
Продолжение табл. 4

	Продукт конденсации $R(C \equiv C)_2R'$	Выход, %	Условия реакции и некоторые замечания	Литература
$C_{20}H_{20}O_3$	$HO-C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	62	В метаноле при 25°	162
$C_{30}H_{18}O_2$	$HO-C \equiv C-C \equiv CC_6H_5$	93	То же	162
$C_{30}H_{20}O_2$	$HO-C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	91	В метаноле при 20°	137
$C_{30}H_{22}O_2$	$(C_6H_5)_2C(OH)C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	97	То же	137
$C_{31}H_{20}O_3$	$HO-C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	96	В N-метилпирролидоне при 25°	162
$C_{32}H_{20}O_2$	$HO-C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	98	В метаноле при 20°	137
$C_{32}H_{22}O_2$	$(C_6H_5)_2C(OH)(C \equiv C)_2-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	96	То же	137
$C_{32}H_{24}O$	$CH_2C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	84	—	214
$C_{33}H_{22}O_3$	$HO-C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	97	—	162

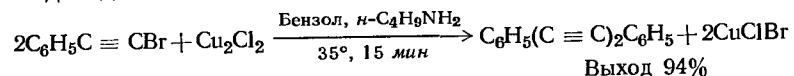
Продолжение табл. 4

	Продукт конденсации $R(C \equiv C)_2R'$	Выход, %	Условия реакции и некоторые замечания	Литература
$C_{33}H_{26}O_3$	 $CH_3O-C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	94	Выход по антрацену, полученному после обработки кислотой	162, 163
$C_{34}H_{20}O_2$	 $HO-C \equiv C-C \equiv CC_6H_5$	91	В метаноле при 20°	162
$C_{34}H_{26}$	 $CH_2C \equiv C-C \equiv CC_6H_5$	98		214
$C_{34}H_{32}N_2O_2$	 $[n-(CH_3)_2NC_6H_4]_2C(OH)C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	86	В смеси тетрагидрофуран — этанол при 20°	137
$C_{44}H_{30}O_4$	 $HO-C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	97	В метаноле при 25°	162
$C_{48}H_{32}O_4$	 $HO-C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	86	То же	162
$C_{54}H_{32}O_4$	 $C \equiv C-C \equiv CC(OH)(C_6H_5)_2$	85	Выход не изменяется при обратном порядке смешения реагентов	198

По имеющимся данным относительная скорость реакций 1-бромацетиленов с Cu^+ следующая:



Автоконденсация 1-бромацетиленов как метод синтеза не имеет особенного значения, так как бромацетилены обычно получают из соответствующих ацетиленов (см. ниже), и, кроме того, она часто затрудняет использование 1-бромацетиленов. Однако реакция эта идет быстро и с почти количественными выходами продукта. Поэтому ее целесообразно использовать для синтеза симметричных диенов в тех случаях, когда другие методы не оправдывают себя из-за малой скорости реакции, выпадения в осадок медного производного и т. п. По предварительным данным [216], автоконденсация 1-бромфенилацетилена идет с высоким выходом диена.

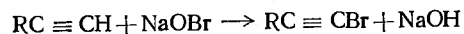


Попытки использовать эту реакцию для циклизации α, ω -бромдиенов не увенчались успехом.

Синтез 1-бромацетиленов

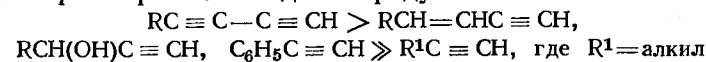
Сведения о способах синтеза 1-бромацетиленов включены в данный обзор потому, что соединения этого типа необходимы для конденсации Кадью — Ходкевича. Известно несколько способов синтеза этих соединений, но только два из них с успехом использовались в лаборатории авторов: гипобромитный метод и метод, основанный на использовании ртутных производных (см. раздел «Экспериментальная часть», стр. 322).

Гипобромитный метод впервые предложен в 1930 г. Штраусом с сотр. [24, 25] как общий способ синтеза 1-бромацетиленов, и с тех пор в него были внесены лишь несущественные изменения [137, 198].



Ацетиленовый углеводород с концевой тройной связью перемешивают с сильнощелочным раствором гипобромита натрия. Более тяжелый 1-бромацетилен оседает через несколько минут или часов в зависимости от «кислотности» атома водорода у тройной связи и от растворимости образующегося соединения в воде.

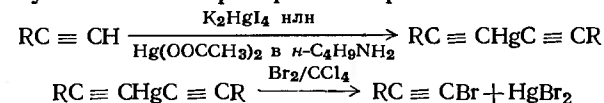
Так, скорость реакции падает в ряду:



Реакции с ацетиленами с несопряженными концевыми тройными связями нужно вести при энергичном перемешивании (вибросмеситель) и добавлении в реакционную смесь эмульгаторов и растворителей, например, спирта, диоксана, эфира, тетрагидрофурана и пиридина. В случае легко окисляющихся соединений, таких, как пропаргиловый спирт, раствор гипобромита медленно прибавляют к охлажденному карбинолу и реакцию ведут в атмосфере азота.

Некоторые соединения, содержащие активные метиленовые группы, подвергаются бромированию под действием гипобромита в щелочной среде. В таких условиях возможно образование побочных продуктов за счет реакций гидратации, гидролиза, расщепления под действием щелочи и т. д. К сожалению, бромацетилены при перегонке даже в вакууме часто бурно разлагаются, поэтому обычно их используют неочищенными. Но все же следует применять только такой продукт, в спектре поглощения которого нет полос, обусловленных наличием нежелательных групп $-\text{C} \equiv \text{CH}$ ($\sim 3300 \text{ см}^{-1}$), OH ($\sim 3400 \text{ см}^{-1}$) и $\text{C} = \text{O}$ ($\sim 1700 \text{ см}^{-1}$). Группа $-\text{C} \equiv \text{CBr}$ дает сильную полосу поглощения при $\sim 2200 \text{ см}^{-1}$ за счет $\nu(\text{C} \equiv \text{C})$. Обладающие низким молекулярным весом 1-бромацетилены, как правило, представляют собой маслянистые жидкости с резким, неприятным запахом. Они, возможно, токсичны, поэтому их следует хранить в холодильнике в плотно закрытых склянках.

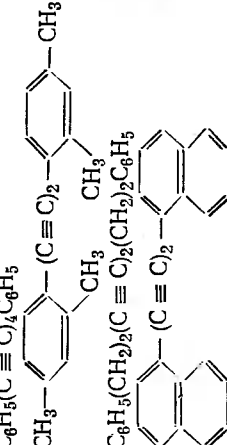
Второй метод получения 1-бромацетиленов — бромирование ацетиленидов ртути — был предложен Карозерсом [30] и в дальнейшем изучался в лаборатории авторов [216].

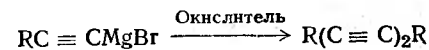


Первую стадию проводят по методике Джонсона и Мак Эвана [101] или с применением ацетата ртути, растворенного в *n*-бутиламине [216]. Ацетилениды окисной ртути имеют четко выраженный кристаллический характер, и их легко выделить в чистом виде. Вторая стадия сопровождается выпадением в осадок большей части образовавшейся бромной ртути, остальную бромную ртуть можно удалить с помощью палладия на активированном угле. Таким образом обычно получают достаточно чистый 1-бромацетилен.

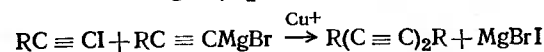
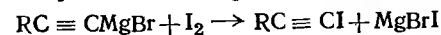
Опубликован ряд статей [27—30, 32, 38, 44, 89, 101, 135, 160], содержащих ценные данные об 1-галогенацетиленях.

Гриньяровы производные соединений с концевой тройной связью и окислители.
Получение симметричных продуктов конденсации

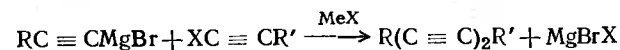
	Окислитель $\xrightarrow{\text{RC} \equiv \text{CMgBr}}$		Выход, %	Окислитель	Литература
	Продукты конденсации	$\text{RC} \equiv \text{CMgBr}$			
C_6H_6 C_{10}H_6	$\text{CH}_3(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_3(\text{C} \equiv \text{C})_4\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ CuCl_2 I_2 в эфире. Кипятят в течение 1,5 час	58 78 66		10, 12 62 71
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2(\text{C} \equiv \text{C})_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Быстро прибавляют I_2 в эфире	~ 70		23
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}$ $\text{C}_{12}\text{H}_{18}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{C} \equiv \text{C})_4\text{CH}_3$ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{C} \equiv \text{C})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ CuBr_2 , вводят постепенно	— 47		10, 12 71
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{C} \equiv \text{C})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Вследза Cu_2Cl_2 быстро вводят I_2 . Кипятят в течение 3 час	70		89, 23 (36)
$\text{C}_{14}\text{H}_{22}$ $\text{C}_{16}\text{H}_{10}$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{C} \equiv \text{C})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ $\text{C}_6\text{H}_5(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ I_2 в эфире 1 моль CuBr_2	— ~ 70 72		10, 12 23 62 (23)
$\text{C}_{16}\text{H}_{18}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{C} \equiv \text{C})_4(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ CuBr_2 , вводят постепенно. Кипятят в течение 30 мин	60 50		10, 12 71
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{10}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{C} \equiv \text{C})_4\text{CH}_3$ $\text{C}_6\text{H}_5(\text{C} \equiv \text{C})_4\text{C}_6\text{H}_5$	I_2 в эфире CuBr_2 при 20° CuCl_2 и I_2 в эфире	57 — 47		23 83 62 23 (21)
$\text{C}_{24}\text{H}_{14}$		То же » »	57 Хороший		23 (21) 21

КОНДЕНСАЦИЯ БРОММАГНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ α -АЦЕТИЛЕНОВБроммагнелиевое производное и окислитель —
получение симметричных диенов

Реакция, приведенная выше, представляет собой частный пример широко известной автоконденсации броммагневых реагентов $2\text{RMgBr} \rightarrow \text{R}-\text{R}$ и проводится в тех же условиях. В качестве окислителей используются иод, галогениды окисных меди или кобальта и нитробензол. На промежуточных стадиях, возможно, образуются ацетиленид металла, 1-галогенацетилен и радикал. Этот способ получения симметричных диенов представляет в значительной мере лишь теоретический интерес, так как условия конденсации и характер заместителя весьма сильно ограничивают его применимость. До настоящего времени удалось провести этим методом конденсацию только ацетиленовых углеводородов (табл. 5). Наиболее эффективным катализатором в присутствии хлористой меди, по-видимому, является иод [89]; реакцию в этом случае можно представить следующим образом:



Первая стадия приведенной реакции рассматривается ниже.

Получение несимметричных диенов конденсацией
броммагневых производных α -ацетиленов
и 1-галогенацетиленов, катализируемой ионом металла

В том виде, в каком она представлена выше, эта реакция имеет очевидное сходство с конденсацией Кадью — Ходкевича. Она также представляет собой катализируемую ионом металла конденсацию 1-галогеналкина с производным ацетилена. Однако у рассматриваемой реакции есть ряд недостатков; во-первых, в ней используется реактив Гриньяра, а, во-вторых, реакция неспецифична, вследствие чего одновременно образуются несимметричные и симметричные продукты и в результате получается смесь всех трех возможных диенов $\text{R}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{R}'$, $\text{R}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{R}$ и $\text{R}'(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{R}'$.

Эта реакция была довольно подробно изучена Уидоном с сотр. [89], и не вызывает сомнения, что при выборе метода синтеза несимметричных диенов предпочтение должно быть отдано

Катализируемая ионом металла конденсация гриньяровых производных, полученных из соединений с концевой тройной связью, и 1-галогенацетиленов. Получение несимметричных диенов

$RC \equiv CMgBr + XC \equiv CR' \xrightarrow{MeX} R(C \equiv C)_2R'$					
RC $\equiv$ CMgBr	XC $\equiv$ CR'	Образующиеся соединения	Выход, %	Катализатор	Литература
$CH_3(CH_2)_3C \equiv CMgBr$ $CH_3(CH_2)_3C \equiv CMgBr$ $CH_3(CH_2)_3C \equiv CMgBr$ $CH_3(CH_2)_2C \equiv CMgBr$ $C_6H_5C \equiv CMgBr$	$BrC \equiv C(CH_2)_3CH_3$ $BrC \equiv CC_6H_5$ $IC \equiv CC_6H_5$ $I(C \equiv C)_2H$ $IC \equiv C(CH_2)_3CH_3$	$CH_3(CH_2)_3C \equiv C)_2(CH_2)_3CH_3$ $CH_3(CH_2)_3C \equiv C)_2C_6H_5$ — $CH_3(CH_2)_2C \equiv CI$ $C_6H_5(C \equiv C)_2(CH_2)_3CH_3$	28 25 — — 35	$CoCl_2$ $CoCl_2$ $CoCl_2$ Cu_2Cl_2	89 89 89 60, 95 89
$C_6H_5C \equiv CMgBr$ $C_6H_5C \equiv CMgBr$ $C_6H_5C \equiv CMgBr$ $C_6H_5C \equiv CMgBr$ 	$BrC \equiv C(CH_2)_3CH_3$ $BrC \equiv CC_6H_5$ $IC \equiv CC_6H_5$ $IC \equiv CI$ $I(C \equiv C)_2I$ $IC \equiv C(CH_2)_3CH_3$	$C_6H_5(C \equiv C)_2(CH_2)_3CH_3$ $C_6H_5(C \equiv C)_2C_6H_5$ $C_6H_5(C \equiv C)_2C_6H_5$ $C_6H_5C \equiv CI$ —  $C_6H_5(C \equiv C)_2C_6H_5$	15 39 75 — — 34	Cu_2Cl_2 $CoCl_2$ $CoCl_2$ Cu_2Cl_2	89 89 89, 62 60, 95 88 89
$C_6H_5C \equiv CMgCl$	$ClC \equiv CCl$	$C_6H_5(C \equiv C)_2C_6H_5$	33	Нет	160

Образуются также
симметричные
соединения

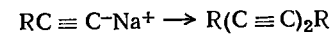
Образуются также
симметричные
соединения

конденсации Кадью — Ходкевича. Виз [160] недавно опубликовал интересную работу по конденсации фенилацетиленмагнийхлорида с дихлорацетиленом (табл. 6).

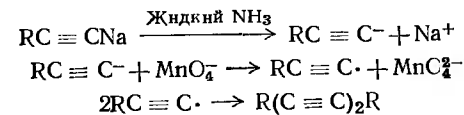
Между данной реакцией и синтезом диенов в присутствии катализатора иона одновалентной меди [111] можно найти некоторое сходство.

РАЗЛИЧНЫЕ МЕТОДЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ КОНДЕНСАЦИИ

В табл. 7 приведены такие примеры реакций окислительной конденсации α -ацетиленов и их производных, которые нельзя отнести ни к одному из трех вышеприведенных методов. Один из наиболее интересных примеров — окисление перманганатом ацетиленида натрия в жидком аммиаке при -35° .



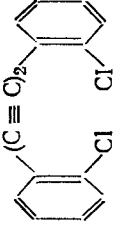
Реакция была впервые описана Шульбах и Вольфом [55] и в дальнейшем изучалась в лаборатории авторов [216]. При использовании натриевого производного фенилацетилена выход диена составляет 67 % и падает до 20 %, если применять литиевую соль, что, вероятно, обусловлено более высокой степенью ковалентности последнего. Предварительные опыты по конденсации октина-1 и тетрагидропиранилового эфира пропаргилового спирта с использованием натриевой соли и перманганата не увенчались успехом, как, впрочем, и попытки окислить перманганатом фенилацетиленид натрия в диглиме или диметилформамиде вместо жидкого аммиака. Как показал Наст [173], окислительную конденсацию можно осуществить в жидком аммиаке, применив комплексы Cu^{2+} и Fe^{3+} . Вполне допустимо, что конденсация протекает через стадии образования аниона и радикала.



Наличие стадии переноса одного электрона $MnO_4^- + e \rightarrow MnO_4^{2-}$ доказано достаточно убедительно [153], стадия спаривания радикалов аналогична процессу, рассмотренному выше в разделе «Реакция Глязера». Этого рода конденсация аналогична окислительной циклизации в присутствии перманганата, которая в настоящее время представляет интерес в связи с проблемами биосинтеза [144] и бесспорно заслуживает углубленного исследования. Недостаток рассмотренной окислительной конденсации заключается в возможности дальнейшего окисления продукта реакции [66, 77], но использование перманганата в количестве,

Таблица 7

Различные случаи конденсации ацетиленовых соединений

Условия реакции	Полученное соединение	Выход, %	Литература
Окисление $\text{NaC} \equiv \text{CH}$ перманганатом калия в жидком аммиаке	$\text{H}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{H}$	35	55
Окисление $\text{NaC} \equiv \text{CC}_6\text{H}_5$ перманганатом калия в жидком аммиаке	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{C}_6\text{H}_5$	67	216
Окисление $\text{HC} \equiv \text{CCOONa}$ кислородом с последующим гидрированием (H_2/Ni)	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	11—50	43
Нагревание $(\text{CH}_3)_3\text{CC} \equiv \text{CCu}$ до 150°	$(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	—	18
Электролиз $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{C} \equiv \text{CH}$ с Ni - или Cu -анодом	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, образуется также $\text{RC} \equiv \text{CCu}$	20—30	45, 136
Нагревание в пиридине или хинолине: $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C} \equiv \text{CCOO})_2\text{Cu}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{C}_6\text{H}_5$	Высокий	9, 48
		—	48
$[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C} \equiv \text{CCOO}]_2\text{Cu}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{C} \equiv \text{C})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	—	48
$[(\text{CH}_3)_3\text{C} \equiv \text{CCOO}]_2\text{Cu}$	$\text{CH}_3(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{CH}_3$	—	48
$[\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{C} \equiv \text{CCOO}]_2\text{Cu}$	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2(\text{C} \equiv \text{C})_2(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	—	48
Обработка паром $\text{C}_6\text{H}_5\text{C} \equiv \text{CCOONa} + \text{CuCl}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C} \equiv \text{CH} + \text{C}_6\text{H}_5(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{C} \equiv \text{CCu}$	—	9
$\text{RC} \equiv \text{CK} + [\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ в жидком аммиаке	$\text{R}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{R} + \text{RC} \equiv \text{CCu}$	—	173
$\text{RC} \equiv \text{CK} + [\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3]^{2-}$ или $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]^{3-}$ в жидком аммиаке	$\text{R}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{R}$	—	173

меньшем теоретически необходимого, и поддержание щелочной реакции среды, препятствующей образованию перманганата, позволяют избежать нежелательных побочных процессов окисления.

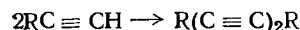


Приведенную в табл. 7 «димеризацию» пропиолата натрия можно рассматривать как анионную конденсацию. Все остальные реакции, по-видимому, основаны на реакции Глязера: карбоксилаты окисной меди легко претерпевают декарбоксилирование, и последующая конденсация катализируется солями меди.

Следует отметить, что электролиз этинильных соединений и их производных [45, 136], особенно в неводных средах, заслуживает серьезного изучения.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

Получение симметричных диацетиленов



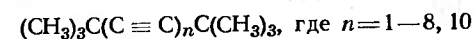
(Конденсация одинаковых ацетиленовых углеводородов, приводящая к получению циклических продуктов, рассмотрена ниже, см. стр. 310).

В качестве препаративных методов получения симметричных диацетиленов заслуживают рассмотрения только два способа, основанных на использовании хлористой меди и окислителя (стр. 243) и реактива «ацетат меди — пиридин» (стр. 256). Первый способ широко применяется, так как он удобен: при комнатной температуре в водной или водно-спиртовой среде реакция идет быстро в широком интервале pH, а прекращение поглощения кислорода, как правило, означает, что конденсация завершена. Однако все же следует отдавать предпочтение сравнительно недавно предложенному реактиву «ацетат меди — пиридин»; он непригоден только в тех случаях, когда нежелательно присутствие пиридина в реакционной смеси.

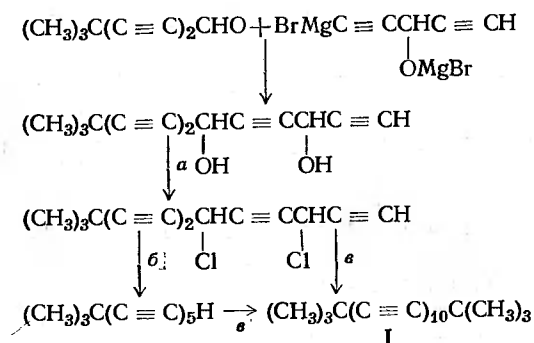
Ниже приведены примеры, иллюстрирующие окислительную конденсацию, приводящую к симметричным диацетиленам.

Синтез полиинов [181]. Интересно, что реакция, которая в далеком прошлом была использована Байером для синтеза индиго (см. «Введение» стр. 239), в последнее время сыграла важную роль в синтезе целого ряда полиацетиленов $\text{R}(\text{C} \equiv \text{C})_n\text{R}$, изучение которых было в свое время начато также Байером.

Джонс и Больман с сотрудниками синтезировали три основных ряда полиинов



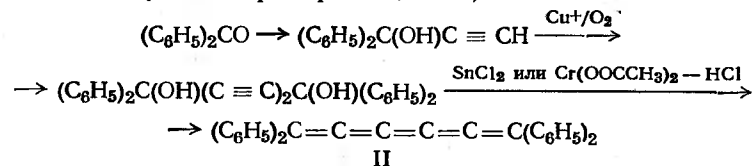
Характер поглощения и относительная стабильность полиинов привлекают к ним большое внимание. В частности, в отличие от метильной группы, имеющая большой объем концевая *tert*-бутильная группа обуславливает значительную устойчивость молекулы полиина. Так, ди-(*tert*-бутил)декаин (I), содержащий двадцать линейно расположенных углеродных атомов, соединенных между собой тройными связями, является исключительным по стойкости соединением, которое не разлагается при нагревании выше 100° и имеет максимум поглощения в ультрафиолетовой области при ϵ , несколько меньшем миллиона.



Реагенты: *a* $\text{SOCl}_2/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; *b* $\text{KOH}/\text{Al}_2\text{O}_3$; *c* $\text{Cu}(\text{OOCCH}_3)_2/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$.

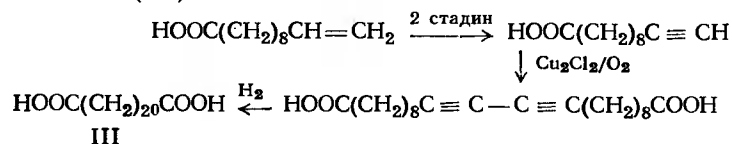
Из числа основных реакций, используемых при синтезе полиинов, в приведенной выше схеме синтеза [182] применение нашли три реакции: конденсация броммагниевого производного этинильного соединения и карбонильного соединения, дегидрогалогенирование и окислительная конденсация. Указанные реакции часто дополняют друг друга, и в некоторых случаях позволяют синтезировать искомое соединение различными путями. Так, в приведенном выше примере реактив «ацетат меди — пиридин» служит как для дегидрогалогенирования, так и для окислительной конденсации. Попытки осуществить конденсацию полиинов с концевыми тройными связями по обычной реакции Глязера не увенчались успехом, по-видимому, из-за ничтожно малой растворимости производного одновалентной меди.

Кумулены, например соединения типа II (весьма интересные, но не пользующиеся должным вниманием глубоконенасыщенные вещества), были также синтезированы методом окислительной конденсации (см., например, [96, 198]).



Химия кумуленов в целом и особенно синтез циклических кумуленов представляют собой интересный объект для дальнейших исследований.

Соединения с длинной цепью. Окислительная конденсация представляет собой быстрый и гибкий способ удлинения углеродной цепи и общий метод синтеза соединений с длинной цепью. Указанным способом была синтезирована [134] феллогеновая кислота (III).

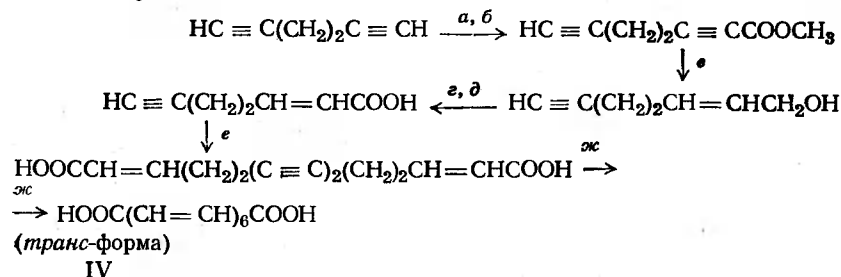


При синтезе этого соединения по реакции Кольбе в качестве исходного соединения можно применять только дикарбоновую кислоту C_{12} , а она труднодоступна.

α, ω -Диин, *транс*- $\text{HC} \equiv \text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C} \equiv \text{CH}$, интересен тем, что окислительная конденсация диина в присутствии хлористой меди на воздухе [206] приводит не к ожидаемым циклическим соединениям, а к простому ациклическому димеру (выход ~50%). Причину этого, по-видимому, следует искать в растворимости компонентов в реакционной смеси. Если бы подобную однократную конденсацию α, ω -диэтинильных соединений можно было предсказывать, то ее можно было бы использовать как препаративный метод. Желательно также разработать какой-либо способ защиты одной из ацетиленовых групп.

Следует еще отметить два разработанных независимо друг от друга метода синтеза [79, 80] неизопреноидного грибкового полиена кортикроцина (IV). В обоих методах использована окислительная конденсация, позволяющая простым путем получить с высоким выходом соединение с необходимой углеродной цепью. Ниже приведена подробная схема получения кортикроцина

по одному из методов [79].



Реагенты: *a* $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}/\text{CO}_2$; *b* $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$; *c* LiAlH_4 ;

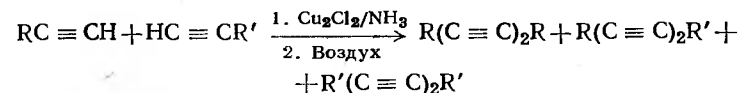
г CrO_3 ; *д* MnO_2 ; *e* $\text{Cu}_2\text{Cl}_2/\text{O}_2$; *жс* 20%-ный KOH

Выходы на предпоследней и последних стадиях равны соответственно ~100 и 11%.

Получение несимметричных диацетиленовых соединений



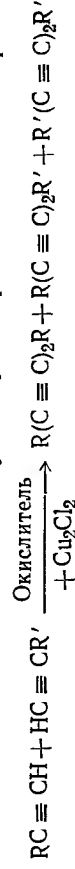
Несимметричные диацетиленовые производные были впервые получены в 1882 г. Байером и Ландсбергом [2, 3] смешиванием *о*-нитрофенилацетилена, фенилацетилена и раствора хлористой меди в аммиаке и окислением образовавшегося производного одновалентной меди. Из реакционной смеси были выделены все три возможных продукта конденсации.



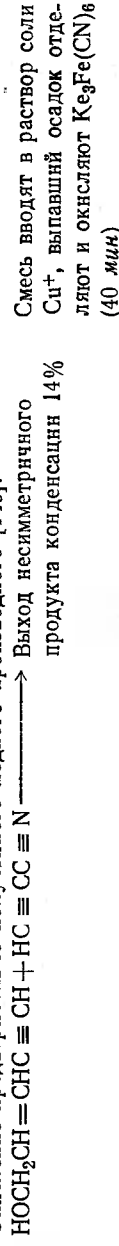
Если не считать мелких усовершенствований в методе реакции Глязера (см. раздел «Реакция Глязера», стр. 242) оказалась пригодной для синтеза большинства многочисленных несимметричных диацетиленовых соединений типа $\text{R}(\text{C} \equiv \text{C})_2\text{R}'$, которые удалось выделить из природных продуктов за последние 20 лет [181] (табл. 8). Однако применение этой реакции часто сопряжено с большим расходом дорогих реактивов, так как при использовании эквимольных количеств компонентов выход несимметричного диина составляет ~30%. Но расход дорогостоящего этинильного компонента можно несколько снизить, если вести реакцию при большом избытке более дешевого компонента. Так как такая конденсация протекает в мягких условиях, то с ее помощью удастся синтезировать весьма малостойкие системы. Как и в случае конденсации другого типа, например реакции Кольбе [196], получаемые продукты часто значительно

Таблица 8

Конденсация ацетиленовых соединений по методу Глязера с образованием несимметричных соединений



А. Окисление предварительно полученного медного прозводного [149].



Б. Хлористая медь + Окислитель.

Стандартная методика. Растворы этилильных соединений в инертном растворителе, например метаноле, прибавляют к раствору комплекса хлористой меди, полученную смесь окисляют, как указано в табл. 2. Выходы несимметричных соединений в расчете на компонент, используемый в меньшем количестве, часто повышаются при применении значительного избытка другого компонента. Плюс (+) показывает, что продукт выделен, выход его не установлен.

	Образующиеся несимметричные соединения $R(C \equiv C)_2R'$	Выход	$R(C \equiv C)_2R'(C \equiv C)_2R$	Условия реакции	Литература
C_8H_8O	$CH_3C \equiv C-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2OH$ $CH_2=CHC \equiv C-C \equiv C \equiv CCH(OH)CH_3$ (60 з) (70 з)	+	+	В метаноле с O_2 В эфире при 0° с O_2	156 104
$C_9H_8O_2$	$CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv CCOOCH_3$ (1,5 з) (3 з)	1,5 з	+	В метаноле при 0° с O_2 4 час	120 (98)
$C_9H_8O_3$	$HOCH_2(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv CCOOCH_3$	5%		(Аммонолиз с «агроцибном») в этаноле при $<4^\circ$ с H_2O_2 1 час	149 (98)
$C_9H_8O_4$	$HOOSCH=CHC \equiv C-C \equiv C \equiv CCOOCH_3$ (транс-форма)	10%		(Амид-«клитобин») в ацетоне при 5° 15 час с O_2 или 15 мин с H_2O_2	149 (98)
$C_9H_8O_2$	$CH_3CH=CHC \equiv C-C \equiv C \equiv CCOOCH_3$ (транс-форма)	+	+	В метаноле (воде) при 0° с O_2 4 час	106
$C_9H_8O_3$	$HOCH_2CH=CHC \equiv C-C \equiv C \equiv CCOOCH_3$	5%		В этаноле при $<0^\circ$, с 30%-ной H_2O_2 , 1 час	149
$C_{10}H_8O$	$CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2OH$ (избыток) (цис-форма)	+		В растенных семейства сложных ноцветных	116
$C_{10}H_{10}O$	$CH_3CH=CHC \equiv C-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2OH$ (избыток) (цис-форма)	+		«Матрикарнаол»	116
$C_{10}H_{12}O$	$CH_3(CH_2)_2C \equiv C-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2OH$ (3,5 з) (4,1 з) (избыток) (цис-форма)	2,2 з 12,6%	1,2 з 0,8 з	4,2 з 3,2 з	59 57
$C_{10}H_{14}O$ $C_{11}H_{17}N$	$CH_3(CH_2)_2C \equiv C-C \equiv C \equiv C(CH_2)_3OH$ $CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2CN$ (5 з) 3,3 з)	+	+	В присутствии небольшого количества NH_4OH с $FeCl_3$ на воздухе при 20° 6,5 час «Лакнофилот» В метаноле при 0° с O_2 5 час В этаноле с O_2 2 час	116 119 94

Продолжение табл. 8

	Образующие несимметричные соединения $R(C \equiv C)_2R'$	Выход	$R(C \equiv C)_2R'(C \equiv C)_2R$	Условия реакции	Литература
$C_{11}H_8O_2$	$CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv CCH=CHCOOCH_3$ (транс-форма) (3, 2 з) (5, 5 з)	0,05 з	Основ- ной про- дукт	2 час при 20° (эфир транс-де- гидроматрика- рин)	86 (91)
	$CH_3CH=CH(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv CCOOCH_3$ (транс-форма) (2 з)	+	+	В метаноле при 0° с O_2 4 час	129
$C_{11}H_{10}O_2$	$CH_3CH=CHC \equiv C-C \equiv C \equiv CCH-CHCOOCH_3$ (транс-форма) (3 з) (6 мл) (17, 3 з)		0,02 з	Без обработки NH_4OH («эфир матрикарин») (Эфир цис-дигид- роматрикарин)	59 69
$C_{11}H_{12}O_2$	$CH_3CH=CHC \equiv C-C \equiv C \equiv C(CH_2)_2COOCH_3$ (цис- или транс-форма) (17, 3 з)	+	+		106
$C_{11}H_{14}O$	$(CH_3)_3CC \equiv C-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2OH$	+			69
$C_{11}H_{14}O_2$	$CH_3(CH_2)_4C \equiv C-C \equiv C \equiv CCOOCH_3$	+			114
$C_{11}H_{16}O_2$	$CH_3(CH_2)_2C \equiv C-C \equiv C \equiv C(CH_2)_2COOCH_3$ $(CH_3)_2C(OH)C \equiv C-C \equiv C \equiv C \equiv C(OH)(CH_3)$ CH_2CH_3	+	+	Отмечен высокий выход (57%) продукта пере- крестной кон- денсации; види- мо, смесь раз- делена непол- ностью	69 114
$C_{12}H_{10}O_2$	$CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2COOCH_3$ (5 з) (1, 7 з)	1,75 з		В этиоле с O_2 2 час	94
	$CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv CCH=CH(CH_2)_2COOH$ (транс-форма)	+		Одиссин А	187
$C_{12}H_{12}O$	$CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2OC_2H_5$ (14 з) (10 з)	2,1 з	+	С O_2 5 час	94
$C_{12}H_{16}OS$	$CH_3CH_2SC \equiv C-C \equiv C \equiv C \equiv C(OH)(CH_2)_5$	+	+	Прибавляют NH_4OH	121
$C_{12}H_{16}O_2$	$CH_3(CH_2)_3C \equiv C-C \equiv C \equiv C(CH_2)_2COOCH_3$ $(CH_3)_2C(OH)C \equiv C-C \equiv C \equiv C \equiv C(OH)(CH_2)_4$ (эквимоллярная смесь)	+	?	Выход 88%, по- видимому, обра- зуется смесь	69 90
$C_{13}H_9N$	$CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv C(CH=CH)_2CH_2CN$ (1, 5 з) (1, 5 з)	0,4 з	+		94
$C_{13}H_{10}$	$C_6H_5C \equiv C-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_3$ (цис- или транс-форма) (4 мл) (2 мл)	0,5 з	+	В смеси метанол — ацетон (1:1) в присутствии следов HCl , $FeCl_3$ и O_2 при -20° 18 час	150
$C_{13}H_{10}O$	$C_6H_5C \equiv C-C \equiv C \equiv CCH=CHCH_2OH$ (5 з) (4, 1 з)	0,3 з	+	Ацетат встречает- ся в растении	92
$C_{13}H_{10}O_2$	$CH_3(C \equiv C)_2-C \equiv C \equiv C(CH_2)_2COOCH_3$	+	+	В этиоле 2 час	94
$C_{13}H_{12}O_2$	$HOCH=CHCH(OH)C \equiv C-(C \equiv C)_2CH=CHCH_3$ (0, 8 з) (2, 5 з)	+		В водном метано- ле с O_2 6 час	159
$C_{14}H_{10}O_2$	$C_6H_5C \equiv C-C \equiv C \equiv CCH=CHCOOCH_3$	+	+	Ацетат встречает- ся в растении	92
$C_{14}H_{12}O_2$	$CH_3CH=CHC \equiv C-(C \equiv C)_2CH=CHCH_2COOCH_3$ (транс-форма) (7 з) (5 з)	2,4 з	+	В смеси метанол — ацетон 5 час	156

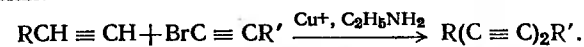
Продолжение табл. 8

Образующие несимметричные соединения $R(C\equiv C)_2R'$	Выход	$R(C\equiv C)_2R'$	Условия реакции	Литература
$C_{14}H_{14}O$ $CH_3CH=CH(C\equiv C)_2-C\equiv C(CH_2)_2COC_2H_5$ (транс-форма)	+			105
$C_{14}H_{16}O$ $CH_3(C\equiv C)_2-C\equiv C-CH(CH_2)_2COC_2H_5$ (транс-форма)	+		Кетоны цитварной полыни	105
$C_{14}H_{16}O_2$ $CH_3(CH_2)_2C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_2(CH=CH)_2COOH$ (транс-форма)	+			115
$C_{14}H_{16}O_2$ $CH_3(CH_2)_2C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_2(CH=CH)_2COOH$ (транс-форма)	+			115
$C_{15}H_{10}O$ $C_6H_5(C\equiv C)_2-C\equiv C-CH=CH_2$ (15 з)	5,5 з	+	В смеси метанол-ацетон 12 час. Выделено 8 з	109
$C_{15}H_{12}O_2$ $CH_2=CHCH=CHC\equiv C-(C\equiv C)_2CH=CHCH_2OOCCH_3$ (транс-форма)	+	+	$C_6H_5(C\equiv C)_2H$ В метаноле при 0° 3 час. «Карлина»	118
$C_{15}H_{14}O_3$ $CH_3COOCH_2CH=CHCH(OH)C\equiv C-(C\equiv C)_2CH=CHCH_3$ (2,3 з)	1 з		В водном метаноле с O_2 5 час	159
$C_{15}H_{16}O_2$ $CH_2=CHCH_2C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_2CH=CH(CH_2)_2C\equiv CH$ $CH_3(CH=CH)_3C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_2OOCCH_3$ (1,2 з)	25 1 з	35 0,06 з	17 4 з	204 195
$C_{16}H_9NO_2$ $C_6H_5C\equiv C-C\equiv C-CC_6H_4NO_2$	+	+	В смеси с медным производным	3
$C_{17}H_{18}O_5$ $CH_3COOCH_2CHCH(OH)CH_2C\equiv C-(C\equiv C)_2CH=CHCH_3$ OOCCH ₃ (6з)	3 з		В водном метаноле с O_2	159
$C_{17}H_{20}O$ $CH_3CH=CHC\equiv C-C\equiv C(CH=CH)_2(CH_2)_2CO(CH_2)_2CH_3$ (0,75 з)	0,1 з	+	В метаноле 3 час. «Энантгон»	107
$C_{17}H_{20}O_2$ $HOCH_2CH=CHC\equiv C-C\equiv C(CH=CH)_2(CH_2)_2CO(CH_2)_2CH_3$ (транс-форма)	0,7 з	+	В метаноле 3 час. «Энантотоксин»	107
$C_{17}H_{22}O$ $HOCH_2CH=CHC\equiv C-C\equiv C(CH=CH)_2(CH_2)_2CH_3$ (транс-форма)	0,1 з		«Энантотол»	107
$C_{17}H_{22}O$ $HO(CH_2)_3C\equiv C-C\equiv C(CH=CH)_3(CH_2)_3CH_3$ (5 з)	1,5 з		В метаноле 3 час. «Циклотол»	108
$C_{17}H_{28}O_2$ $CH_3(CH_2)_3C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_8COOH$ (3 з)	30% (2,2 з)	2 з	Важна гомогенность среды. Продукты реакции легко разделяются	84
$C_{18}H_{25}NO$ $CH_3(CH_2)_2C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_2(CH=CH)_2CONHCH_2C(CH_3)_3$ (3 моля)	51% (в расчете на $R'C\equiv CH$)		«Аноцилин»	115
$C_{18}H_{26}O_2$ $CH_3(CH_2)_3CH=CHC\equiv C-C\equiv C(CH_2)_7COOH$ (8,4 з)	24%		В метаноле 80 мин. Выделен в виде метилового эфира	126

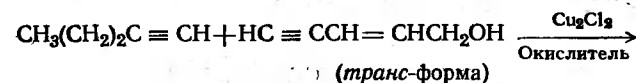
	Образующиеся несимметричные соединения $R(C\equiv C)_2R'$	Выход	$R(C\equiv C)_2R'(C\equiv C)_2R$	Условия реакции	Литература
$C_{18}H_{28}O_2$	$CH_2=CH(CH_2)_4C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_7COOH$ (6,6 з) $CH_3(CH_2)_5C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_7COOH$ (3,2 з) $CH_3(CH_2)_4C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_8COOH$ (50 з) $CH_3(CH_2)_5C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_8COOH$ (3,5 з) $CH_3OOC(CH_2)_8C\equiv C-C\equiv C(CH_2)_8CH_2OH$ (5 з)	4,7 з 2,4 з 38 з 2,1 з	3,2 з 2,8 з 16 з 1 з	Эритрогеновая кислота Дигидроэритрогеновая кислота В этаноле при 20° 12 час	84 84 122 84
$C_{17}H_{18}$	Ацетат меди в пиридине $CH_3(C\equiv C)_2-C\equiv C(CH=CH)_2(CH_2)_4CH=CH_2$ (2,25 з)	14% (в виде насыщенных соединений)	5% 9%	В этаноле 1,5 час. Феллоновая кислота $HO(CH_2)_{21}COOH$	134
$C_{10}H_8O$	$CH_3(C\equiv C)_2-C\equiv CCH=CHCH_2OH$ (транс-форма) (10 з) (2 з)	60% (в расчете на $CH_3(C\equiv C)_2H$)	транс- и транс-цис-изомеры (0,1 з несимметричного соединения)	В смеси метанол — вода при 20° 15 мин при 20°	130 130

отличаются друг от друга по молекулярному весу, количеству и типу функциональных групп, и их разделение методами хроматографии, кристаллизации и т. п. не представляет труда. Неожиданное утверждение Ногайдели [114], что при введении в реакцию эквимольных количеств некоторых карбинолов образуются преимущественно несимметричные диины, не получило подтверждения [216]. В действительности получаемый кристаллический продукт реакции представляет собой смесь трех гликолей. Вариант реакции Глязера с использованием соли двухвалентной меди имеет весьма ограниченное применение при синтезе несимметричных диinov, так как он был разработан почти одновременно с конденсацией Кадью — Ходкевича.

Таким образом, до последнего времени основным методом синтеза несимметричных диinov была конденсация неодинаковых ацетиленовых соединений по реакции Глязера. Другие методы были значительно менее удобными (стр. 291 и 293), хотя первоначально некоторый успех был достигнут Гриньяром и несколько позднее Уидоном с сотрудниками, применившими катализируемую ионами кобальта реакцию между броммагниевыми производными этинильных соединений и галогеналкинами (стр. 291). С введением в практику конденсации Кадью — Ходкевича (см. соответствующий раздел, стр. 267, и табл. 4) положение коренным образом изменилось, так как эта реакция позволяет получать с высокими выходами несимметричные диины, не содержащие симметричные диины. Конденсация Кадью — Ходкевича, бесспорно, представляет собой наилучший метод синтеза несимметричных диinov при условии, что необходимый для реакции 1-бромацетилен легкодоступен. Само собой разумеется, при проведении указанной конденсации необходимы определенные меры предосторожности, так как в составе реагирующих ацетиленовых соединений могут быть нежелательные функциональные группы.



Значительное число природных ацетиленов, первоначально синтезированных по реакции Глязера, позднее было получено с высокими выходами Кадью и Ходкевичем с сотрудниками. Так, например, сложный эфир транс-лахнофиллума (I) составная часть эфирного масла *Lachnophyllum gossypinum* Bge. (Compositae) [82] был одним из первых природных полиацетиленовых соединений, полученных по реакции Глязера. Сёренсен с сотр. [57] использовали для его синтеза следующий путь:



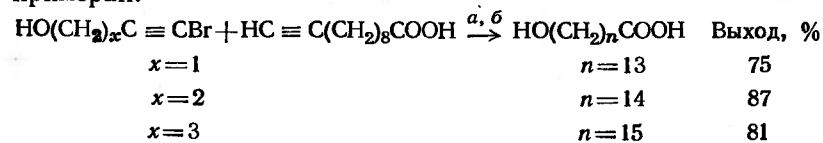
Карбинол или енин целесообразно использовать в виде 1-бромацетиленового соединения, так как иначе побочная автоконденсация, которую нельзя полностью устранить (стр. 288), приведет к получению соответственно углеводорода C_{10} или диола C_{10} . В любом случае образовавшаяся примесь легко отделяется от целевого продукта, т. е. карбоновой кислоты; при небольшом избытке 1-бромацетилена не остается непрореагировавшей ундециновой кислоты. Если же использовать в качестве 1-бромацетиленового соединения карбоновую кислоту, то целевой продукт (кислота C_{16}) окажется загрязненным симметричным продуктом автоконденсации дикарбоновой кислотой C_{26} . Это затрудняет выделение кислоты C_{16} в чистом виде. Еще одна особенность метода состоит в том, что нужно избегать применения в качестве этинильного компонента малорастворимых соединений, например углеводов, так как образующееся производное одновалентной меди может оказаться столь малорастворимым, что получение несимметричного продукта конденсации будет протекать весьма медленно и основной реакцией окажется автоконденсации 1-бромацетилена, сопровождающаяся образованием симметричных продуктов.

Таблица 9

Конденсация $\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{CH}$ по методу Глязера [206]

Реагенты	Условия реакции	Образующиеся соединения
1. $\text{Cu}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}/\text{O}_2$	а 2,5 г углеводорода в 27 мл 20%-ного водного этанола при 65° 4 час	Линейный «димер» (44%), циклических соединений не обнаружено
O_2	б 7,4 г углеводорода в 320 мл 75%-ного водного метанола при 65° 4 час	Линейные «димер» (15%), «тример» (6%), «тетрамер» (3%) и полимер
2. $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}/\text{Пиридин}$	12 г углеводорода в 1200 мл пиридина при 70° 4 час	Линейные соединения не обнаружены, Циклические «димер» (7%), «тример» (2,5%), «тетрамер» (2%), «пентамер» (1%) и полимеры

Аналогичным путем удалось синтезировать из легкодоступных соединений насыщенные ω -оксикислоты нормального строения. Синтез указанных кислот можно показать на следующих примерах.

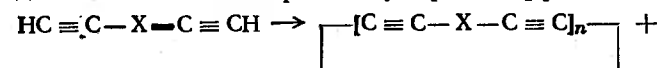


а $\text{Cu}^+/\text{Водный } \text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$; б Каталитическое гидрирование.

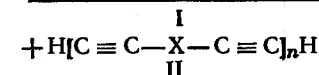
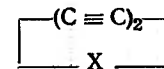
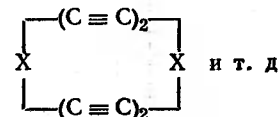
Конденсация α , ω -диенов как метод получения циклических соединений

В 1956 г. Эглинтон и Голбрайт [117], а также Зондгеймер и Амшель [124] впервые описали окислительную конденсацию диацетиленов с концевыми тройными связями $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{X}-\text{C}\equiv\text{CH}$. Эта реакция, как сейчас установлено [215], представляет собой универсальный метод синтеза различных циклических соединений, включая насыщенные и ненасыщенные циклические углеводороды, лактоны и простые эфиры (табл. 10 и 11). С помощью этой реакции удается синтезировать в одну стадию макроциклы значительных разме-

ров (в настоящее время самый крупный цикл, полученный указанным методом, состоит из 54 атомов). Большой интерес вызвали новые псевдоароматические сопряженные системы, которые можно получить непосредственной конденсацией диенов или же перегруппировкой, частичным гидрированием, дегидрированием или дегидратацией продуктов конденсации (I). При этом наблюдались необычные трансаннулярные эффекты.



Мономер

I, $n=1$ Циклический «мономер» $n=2$ Циклический «димер»

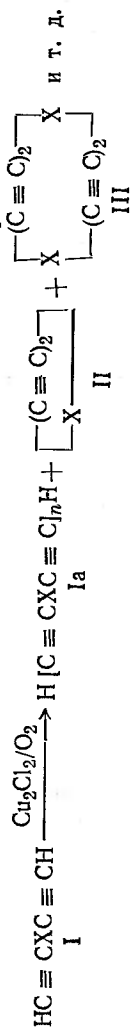
Терминами «мономер», «димер» и т. д. в данной работе называют циклические продукты конденсации, образующиеся из ациклического мономера.

Методы конденсации

При конденсации по условному методу Глязера Зондгеймер с сотр. [124, 127, 142, 143, 165] применили Cu_2Cl_2 в водном растворе хлористого аммония в присутствии кислорода (табл. 10) и достигли некоторого успеха; но в указанных условиях обычно образовывались ациклические олигомеры (II) (ср. [117]), выпадавшие в осадок в виде нерастворимых медных закисных производных. По-видимому, в этом случае целесообразно вводить в реакционную смесь такие растворимые в воде соразтворители, как спирт или тетрагидрофуран. Иногда наблюдалось образование побочных хлорсодержащих соединений [143].

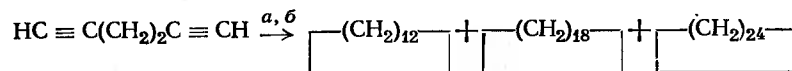
В табл. 9 приведены примеры конденсации с применением $\text{Cu}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{O}_2$ и $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; в последнем случае гомогенная безводная слабоосновная среда в значительной мере способствует образованию циклических «полимеров» I. Влияние разбавления точно не установлено, хотя следует ожидать, что чем меньше концентрация диена, тем меньше тенденция к образованию олигомеров. При большом разбавлении [31, 33] выходы циклических «мономеров» были очень высокими.

Конденсация α, ω-динов как способ получения циклических полиинов. Хлористая медь и окислитель



НС≡CXC≡CH, где X	Выход полиинов, %				Замечания	Литера- тура
	ациклических		циклических			
	«ди- мер» (n=2)	«три- мер» (n=3)	«тетра- мер» (n=4)	«ди- мер» (n=3) (II)		
—(CH ₂) ₂ — —(CH ₂) ₃ —	28 26	— —	20 18	— —	— 12	Длин в спирте прибавляют к C ₂ Cl ₂ и NH ₄ Cl в воде при pH 3, перемешивают встряхиванием в атмосфере O ₂ при 55° 1,5—6 час Образуются хлорсодержащие соединения. При 20° оста- ется много исходного угле- водорода III не обнаружен В водном этаноле с O ₂ при 70°
—(CH ₂) ₄ — —(CH ₂) ₅ — —(CH ₂) ₆ —	45 58 60	— — —	19 — 3	— — —	8 2 —	
—(CH ₂) ₄ (C≡C) ₂ (CH ₂) ₄ — —(CH ₂) ₂ OOC (CH ₂) ₈ COO (CH ₂) ₂ —	—	—	31	—	—	
—CH ₂ CH (OH) CH ₂ — —CH ₂ CH (OCONH ₂) CH ₂ —						172

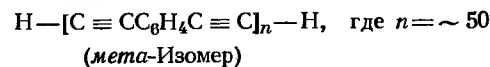
В некоторых случаях «жесткая» этинильная группа так расположена в молекуле, что число возможных конформаций уменьшается и значительно облегчается циклизация [63]. Было бы интересно установить действительные выходы циклических соединений в условиях точно известных концентраций исходного α, ω-диина и медной соли. Каталитическое гидрирование образующейся смеси и последующая газожидкостная хроматография смеси полностью насыщенных циклоалканов, по-видимому, могут быть эффективным аналитическим методом исследования продуктов конденсации диinov, например, гексадиина-1,5.



и т. д.

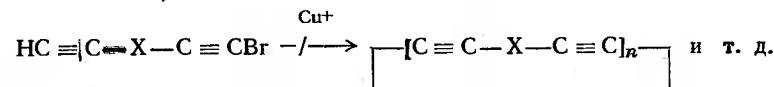
Реагенты: а (CH₃COO)₂Cu/C₅H₅N; б H₂/Pd

Линейные олигомеры и полимеры с очень большим циклом получаются даже в условиях большого разбавления, если пространственные эффекты не благоприятствуют образованию циклических соединений. Так, при конденсации *m*-диэтилбензола образуется бледно-желтый полимер с мол. весом ~7000, вероятно, типа



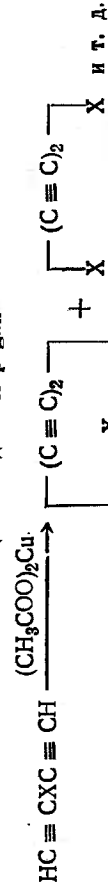
В этом случае не применяют высокого разбавления [179]. Оно обычно достигается в том случае, когда диин с концевыми тройными связями уносится кипящим растворителем (раздел «Дополнение», стр. 333). Температуру реакции можно в известных пределах регулировать, используя различные дополнительные растворители (например, этиловый эфир) и вводя их в реакционную смесь в различных количествах.

Приходится сожалеть, что конденсация по методу Кадью — Ходкевича оказалась неэффективной в условиях высокого разбавления [216, 217].



Основной недостаток метода заключается в побочных реакциях, которых трудно избежать; при температурах >30° солянокислый гидроксилламин атакует 1-бромацетиленовую группировку. Некоторого успеха можно добиться в том случае, если применить мягкий восстановительный агент в низкипящем инертном растворителе или же реакцию вести под вакуумом и ацетилено-

Окислительная конденсация α, ω-динов как способ получения циклических полиинов*
 Ацетат меди — Пиридин

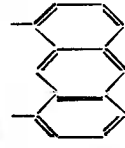


I

II

III

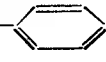
HC ≡ CXC ≡ CH, где X	Выход циклических полиинов, %					Замечания	Литература
	«моно-мер» (I)	«ди-мер» (II)	«три-мер»	«тет-рамер»	«пента-мер»		
—(CH ₂) ₂ —	—	—	6	6	6	2% циклических «гексамера» и «гептамера» + 8,8% линейного «димера»	210
—(CH ₂) ₃ —	—	—	3	4	—	+ Полимеры	(140), 170
—(CH ₂) ₄ —	—	9	14	8	9	+ Полимеры	(140), 170
—(CH ₂) ₅ —	—	10	13	11	4	+ Полимеры, а также линейные полиины	170
—(CH ₂) ₆ —	—	3	3	2	—	+ Полимеры, а также линейные полиины	170
—(CH ₂) ₁₀ —	17	30	—	—	—	Получают в условиях высокого разбавления	165
CH(CH ₂) ₂ — CH(CH ₂) ₂ — (транс-форма)	40	10	—	—	—	Кипятят 144 час	206
	—	7,3	2,5	2,3	0,9	—	

o-C₆H₄CH₂CH=CHCH₂—

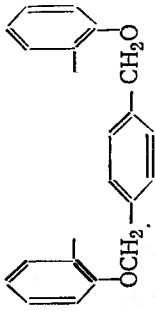
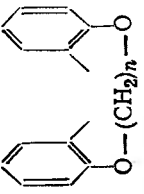
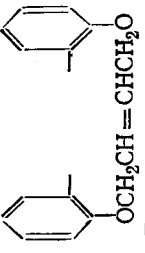
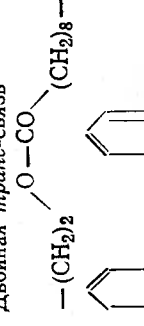
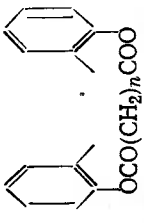
(транс-форма)

CH₂CH=CHCH₂—

(транс-форма)

—(CH₂)₃C ≡ C(CH₂)₃— }—(CH₂)₂C ≡ C(CH₂)₂——CH(OH)CH₂——(CH₂)₂OOC(CH₂)₈COO(CH₂)₂—COO(CH₂)₄—COO(CH₂)₄—

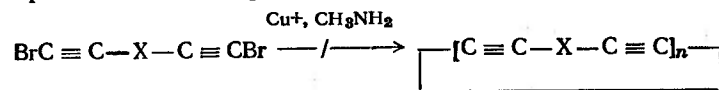
—	—	34	—	—	—	Получают в условиях высокого разбавления. Образуются также полимеры	(128), 188
—	95	—	—	—	—	~ 5 час при 55°	193
2	—	—	—	—	—	Образуются другие соединения	191
—	6	—	—	—	—	При 55° 4 час	203
—	—	5	—	—	—	То же	190
Образуется полиол, циклическое строение доказано восстановлением и дегидратацией в циклооктадекагексен-1, 3, 7, 9, 13, 15-трина-5, 11, 17. Выход 0,18%							211
63	~ 2	—	—	—	—	Условия высокого разбавления	165
—	30	—	—	—	—	Из соответствующих пропаргильного и бутинильного эфиров не выделено индивидуальных соединений. Условия высокого разбавления	165

HC $\equiv$ CXC $\equiv$ CH, где X	Выход циклических полинов, %					Замечания	Литература
	«моно- мер» (II)	«ди- мер» (III)	«три- мер» мер»	«тет- рамер» рамер»	«пента- мер» мер»		
 	25	—	—	—	—	4 час при 50°	201
n=2	—	2,5	—	—	—		200
n=3	5	7	—	—	—		
n=4	40	2	—	—	—	~ 4 час при 50°	
n=5	40	—	—	—	—		
n=6	40	10	—	—	—		
 Двойная <i>цис</i> -связь Двойная <i>транс</i> -связь 	33 30 88	— — —	— — —	— — —	— — —	~ 3 час при 50° Высокое разбавление; в смеси эфир — бензол — пиридин, 8 час	200 175, 176
 n=3 n=4 n=5 —CH2CH(OCOSCH3)CH2—	20 40 21 —	— — — —	— — — 1,5	— — — —	— — — —		192 172

* В большинстве случаев для окислительной конденсации 1%-ный раствор α, ω-диэтильного соединения нагревали в смеси ацетат меди — пиридин.

вое соединение вводить в условиях вакуума. Добавление комплексобразователя, специфичного для солей двухвалентной меди, может оказаться очень выгодным, так как таким образом будет достигаться избыток восстановительного агента; в реакционную смесь время от времени следует дополнительно вводить галогенид одновалентной меди для компенсации потерь. Большая скорость конденсации по методу Кадью — Ходкевича может привести к увеличению выходов низших циклических гомологов.

Попытка провести конденсацию симметричных 1-галоген-ацетиленов (см. раздел «Образование симметричных диinov конденсацией 1-бромацетиленов», стр. 273) с дифункциональными мономерами также не привела к успеху [216, 217].

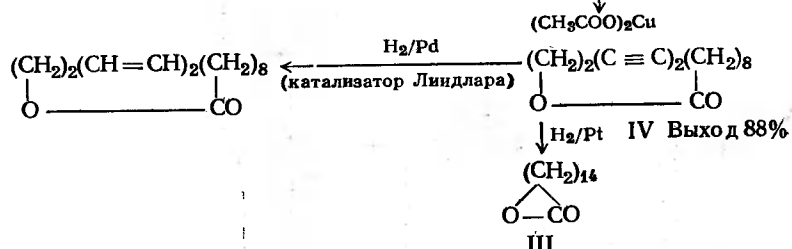


Вероятно, неудачу можно отчасти объяснить тем, что медь служит катализатором некоторых побочных реакций (см. раздел «Конденсация Кадью — Ходкевича», стр. 267).

Приведенные ниже примеры дают представление о применимости реакции Глязера для синтеза циклических соединений.

Синтез экзальтолида [175, 176] (см. также «Экспериментальная часть», стр. 322)

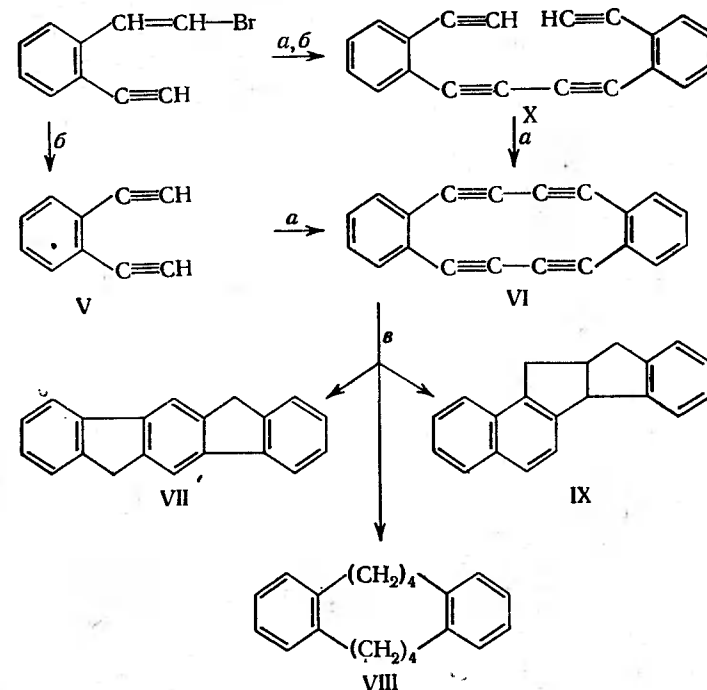
Синтез макроциклического лактона «экзальтолида» (III) до настоящего времени в большинстве случаев был основан на циклизации соответствующей 15-замещенной пентадекановой кислоты. В приведенном ниже методе используются другие исходные соединения. Приятный запах корней ангелики, применяемых в парфюмерии, частично объясняется содержанием в нем экзальтолида.



Диин (IV) и полученные из него частично гидрированные макролиды также принадлежат к числу душистых веществ.

Конденсация *o*-диэтинилбензола [V] [117, 164, 188]

Метод высокого разбавления был впервые применен к *o*-диэтинилбензолу (V) в надежде на получение ненапряженного тримера хотя бы в смеси с другими соединениями. Однако из продуктов реакции удалось выделить лишь одно чистое соединение; это были желтые красивые кристаллы заметно нестойкого



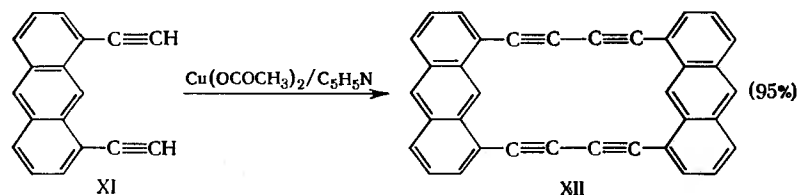
Реагенты: *a* — $\text{Cu}(\text{COOCH}_3)_2/\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$;
b — *трет*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$; *с* — H_2/Pd
Выходы: $\text{V} \rightarrow \text{VI}$ и $\text{X} \rightarrow \text{VI} \sim 40\%$

димера (VI). Рентгеноструктурное исследование этого интересного соединения показало, что диацетиленовые группировки в нем расположены несколько наклонно и молекула почти планарна. В очень мягких условиях происходят *транс*-аннулярные реакции; при каталитическом гидрировании образуется смесь трех углеводородов (VII), (VIII) и (IX). Такая чрезвычайно напряженная молекула, как VI, могла образоваться в результате одновременной конденсации обеих этинильных групп через промежуточные специфически ориентированные металлические

комплексы. Однако при циклизации димера с открытой цепью (X) углеводород VI образуется очень легко, несмотря на значительное напряжение возникающего цикла [216].

Конденсация 1,8-диэтинилантацена (XI) [193]

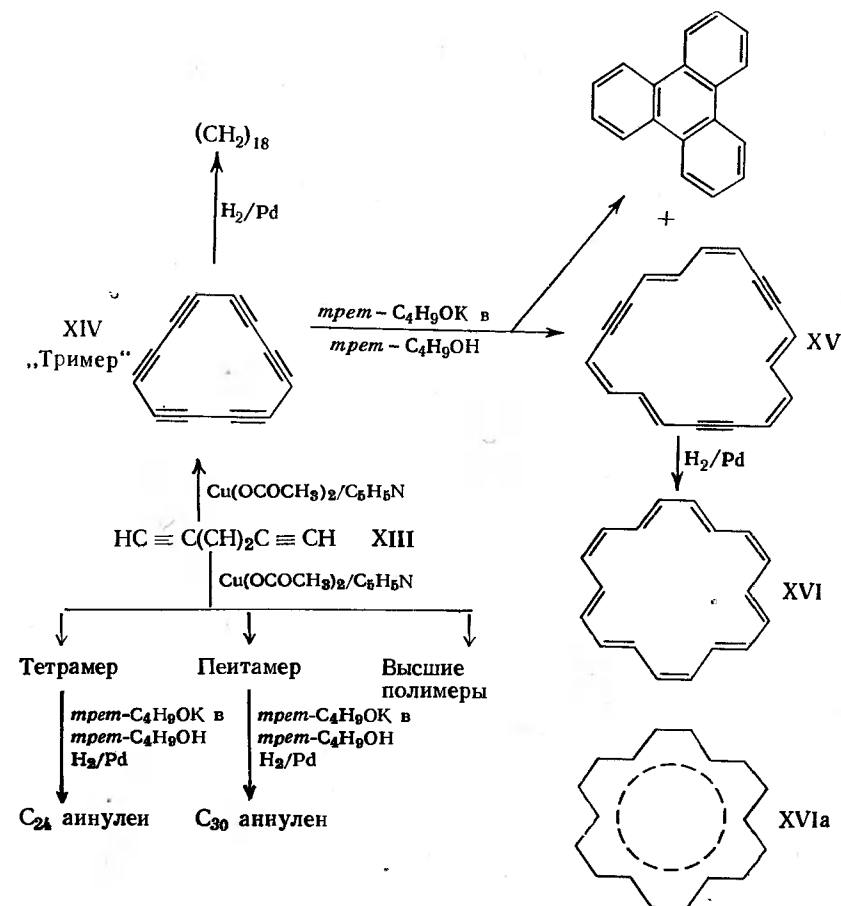
При конденсации *o*-диэтинилбензола V осаждения нерастворимых медных солей и полимеров можно избежать, только применяя большие объемы двух растворителей, таких, как пиридин и метанол с примесью минимального количества диэтилового эфира, способствующего переходу реагентов в раствор. Очевидно, такие жесткие условия не всегда необходимы, так как Накагава с сотр. [193] использовали обычные концентрации при конденсации 1,8-диэтинилантацена (XI) и получили с высоким выходом интересный димер (XII). Этот димер кристаллизуется в оранжевые кубические кристаллы с т. пл. 370° (с разложением); молекула его, почти несомненно, планарна.



«Аннулены» [168, 169, 171, 178, 203–206, 210–212]

Наиболее важная область применения окислительной циклизации ацетиленов была совсем недавно показана Зондгеймером с сотрудниками, синтезировавшими целый ряд моноциклических сопряженных полиолефинов $[(CH=CH)]_m$, где $m = 7, 9, 10, 12$ и 15 . К числу ранее известных соединений этой общей формулы относятся только чрезвычайно устойчивый, планарный, с совершенно выровненными связями бензол и неустойчивый, расположенный во многих плоскостях циклооктатетраен с чередующимися одинарными и двойными связями. Такие макроциклические соединения были названы «[N]-аннуленами», N — число атомов углерода в цикле. Их получение, несомненно, свидетельствует о наступлении новой фазы в химии небензоидных ароматических соединений; интересна теоретическая трактовка строения аннуленов. Общий подход к этой проблеме со стороны израильских ученых можно рассмотреть на примере [18]-аннулена. При конденсации гексадина-1,5 (XIII) под воздействием ацетата меди и пиридина образуется очень сложная смесь углеводородов, которую можно разделить

тщательным хроматографированием на окиси алюминия на циклические «тример», «тетрамер» и др. Из «тримера» (XIV) после многократной катализируемой основаниями прототропной перегруппировки был получен полностью сопряженный гексацентрин (XV). При избирательном каталитическом частичном гидрировании XV образуется требуемый циклооктадеканонаен, [18]-аннулен (XVI). Хотя каталитическое гидрирование ацетиленовой группы обычно приводит к образованию двойной *цис*-связи, в данном случае промежуточный комплекс принимает такую конформацию, что наступает *транс*-присоединение-



Выходы: XIII → XIV → XV 2,8%; XV → XVI 25%. Поглощение света XVI: главн. $\lambda_{\text{макс}}$ 370 мкм ($\epsilon \sim 300\,000$).

[18]-Аннулен имеет 18 π -электронов и представляет собой первое моноциклическое соединение, подчиняющееся правилу ароматичности Хюккеля ($4n + 2$), где $n > 1$; более того, «внутренние» атомы водорода расположены настолько далеко от цикла, что молекула принимает приблизительно копланарную конформацию. [18]-Аннулен — очень инертное, буровато-красное кристаллическое вещество с т. пл. 230° (с разложением), которое возгоняется при $120\text{—}130^\circ$ (0,5 мм рт. ст.). Зондгеймер с сотрудниками установили, что [18]-аннулен по химическим свойствам напоминает обычные сопряженные полиены, например, $\text{CH}_3[\text{CH}=\text{CH}]_n\text{CH}_3$, а не типичные бензоеидные соединения. Ароматичность и устойчивость ни в коем случае не синонимы; циклическая сопряженная система обычно считается ароматической, если все π -электроны в основном состоянии делокализованы. В этом смысле [18]-аннулен — подлинная ароматическая система (XVIa), и можно ожидать, что ароматические свойства его найдут отражение в длинах связей, энтальпии, спектрах и т. д. Рентгеноструктурные данные, хотя и не полные, явно подтверждают общую геометрию молекулы и показывают, что длины всех углерод-углеродных связей лежат в пределах $1,37\text{—}1,42 \text{ \AA}$. В спектрах ядерного магнитного резонанса имеются только две хорошо различимые полосы с интенсивностью, соответствующей двенадцати («внутренние» атомы водорода) и шести протонам («внешние» атомы водорода); положение полос поглощения находится в соответствии только с такой планарной «ароматической» системой, как XVIa.

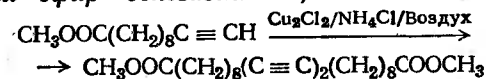
В отличие от [18]-аннулена [20]- и [24]-аннулены, не подчиняющиеся правилу Хюккеля, заметно неустойчивы, быстро разлагаются на воздухе и на солнечном свете и обладают совершенно другим, «неароматическим», спектром ядерного магнитного резонанса. Это можно было ожидать; но несколько неожиданно, что и [30]-аннулен, отвечающий правилу Хюккеля, также, как было установлено, неустойчив.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Катализируемая медью окислительная конденсация этинильных соединений

Хлористая медь — воздух. Конденсация с образованием симметричных соединений

Диметиловый эфир докозадиин-10,12-овой кислоты (ср. [85])

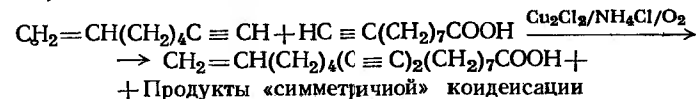


Раствор 9,6 г исходного эфира в 70 мл этанола прибавляют по каплям при постоянном перемешивании к раствору 12,8 г хлористой меди, 22,4 г хлористого аммония и 2 капель концентрированной соляной кислоты в 120 мл воды. Смесь нагревают при $55\text{—}56^\circ$ в течение 5 час, пропуская через нее воздух, затем охлаждают, выливают в воду и экстрагируют эфиром. Эфирный слой фильтруют для удаления нерастворимых медных солей, промывают несколько раз водой, высушивают и упаривают. Твердый остаток кристаллизуют из эфира при -50° и получают чистый диметиловый эфир докозадиин-10,12-овой кислоты, выход 8 г (84 %), т. пл. $41\text{—}42^\circ$; $\lambda_{\text{макс}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 226, 239 и 254 мк (в 464, 391 и 229 соответственно).

Примечание. Реакция идет быстрее, если реакционную смесь перемешивают встряхиванием в атмосфере кислорода, а не воздуха (см. описание следующего опыта).

Хлористая медь — кислород. Конденсация с образованием несимметричных соединений

Октадецен-17-диин-9,11-овая-1 (эритрогеновая) кислота [84]



Раствор 6,6 г октен-1-ина-7 и 10,0 г децин-9-овой кислоты в 100 мл спирта прибавляют к раствору 12,0 г хлористой меди и 36 г хлористого аммония в 100 мл 0,08 н. соляной кислоты в колбе на 500 мл. В реакционную смесь пропускают кислород и перемешивают встряхиванием до тех пор, пока не прекратится поглощение кислорода. После этого смесь обрабатывают 200 мл 2 н. соляной кислоты и затем встряхивают с эфиром. Эфирный слой промывают водой и экстрагируют 2 н. раствором едкого натра. Щелочной экстракт подкисляют 2 н. соляной кислотой, при этом выделяется 12,5 г кислотного вещества, которое обрабатывают эфиром и перегоняют (компактный прибор). При перегонке было выделено:

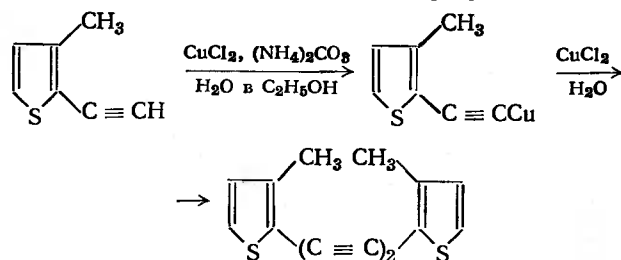
а. 1,9 г жидкости с т. кип. 100° (температура бани) (10^{-3} мм рт. ст.); она не исследовалась и

б. 5,1 г жидкости с т. кип. 140° (температура бани) (10^{-3} мм рт. ст.), при затвердевании которой образуется воскообразное вещество с т. пл. $32\text{—}35^\circ$. После повторной перегонки выделено 4,7 г твердого вещества с т. пл. $37,5\text{—}38,5^\circ$.

В результате четырехкратной перекристаллизации из петролейного эфира (т. кип. $60\text{—}80^\circ$) выделены призматические кристаллы октадецен-17-диин-9,11-овой (эритрогеновой) кислоты, т. пл. $38,4\text{—}39^\circ$.

**Производное одновалентной меди—хлорная медь.
Конденсация с образованием симметричных соединений**

3,3'-Диметил-2,2'-дитиенилдиацетилен [97]

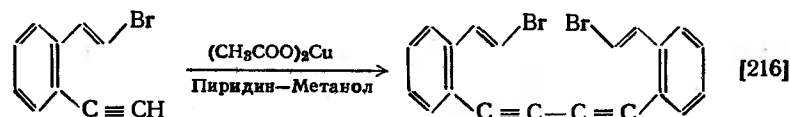


Раствор 5 г (0,041 моля) 3-метил-2-тиенилацетилена в 100 мл абсолютного спирта прибавляют при непрерывном перемешивании к аммиачному раствору хлористой меди, полученному растворением 15 г (0,152 моля) хлористой меди в 50 мл концентрированного раствора углекислого аммония. Образовавшийся объемистый осадок отфильтровывают, промывают разбавленным раствором гидроксида аммония, водой, спиртом и, наконец, три раза эфиром. Желтый осадок высушивают в вакууме над безводным сернокислым натрием.

Сухой комплекс двухвалентной меди и 3-метил-2-тиенилацетилена (5,0 г, 0,027 моля) тщательно смешивают с 8 г (0,06 моля) хлорной меди в 10 мл воды, смесь нагревают на водяной бане при 70—80° в течение 5 час при периодическом встряхивании. Уже через 3 час начинает выделяться бурое масло. При охлаждении оно затвердевает, его отфильтровывают, промывают разбавленным раствором гидроксида аммония и экстрагируют кипящим метанолом. Выход 3,3'-диметил-2,2'-дитиенилдиацетилена 5,5 г (85%), т. пл. 62—63°.

Ацетат меди—пиридин. Конденсация с образованием симметричных соединений

о,о'-Ди(транс-β-бромвинил)-1,4-дифенилбутadiн [216]



К раствору 4,04 г (0,02 моля) транс-β-бромвинилэтинилбензола в 25 мл метанола прибавляют раствор 7 г (0,04 моля) безводного [13] ацетата меди в 160 мл смеси пиридина и метанола (1 : 1). Уже после введения примерно одной трети указанного

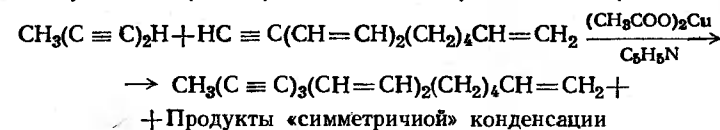
раствора смесь немного нагревается и из темно-синей становится зеленой. Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 5 мин, затем охлаждают, выливают в большой избыток охлажденной до 0° 3 н. соляной кислоты и тщательно экстрагируют эфиром. Эфирную вытяжку встряхивают с водно-спиртовым раствором нитрата серебра для удаления непрореагировавшего исходного соединения, промывают водой, сушат и упаривают. После испарения растворителя остается желтое масло (3,84 г), его помещают в смесь эфир — метанол. При потирании из масла выкристаллизовывается диин-сырец. Его помещают в раствор бензол — петролейный эфир и фильтруют через 150 г окиси алюминия. Чистый диин получают в виде рыхлых игл, выход 2 г (50 %), т. пл. 107—108° (из метанола) [216].

Примечания. 1. Рекомендуется исследовать алиquotную часть реакционной смеси во время конденсации; если при этом будут обнаружены неизмененные этинильные группы (поглощение в инфракрасном спектре ~ 3300 см⁻¹ или образование осадка с раствором нитрата серебра), то реакцию следует продолжить.

2. Моногидрат нейтрального ацетата меди так же эффективен, как и безводная соль.

Ацетат меди—пиридин. Конденсация с образованием несимметричных соединений

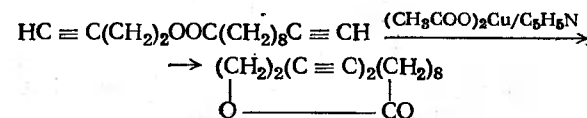
транс-транс- и транс-цис-Гептадекатриен-1,7,9-триин-11,13,15



Раствор 2,25 г метилдиацетилена и 2,5 г додекатриен-3,5,11-ина-1 в 250 мл метанола прибавляют к раствору 60 г ацетата меди в 160 г пиридина и 90 мл воды. Образовавшийся гомогенный раствор оставляют стоять на 1,5 час, затем разбавляют водой и экстрагируют эфиром. Выход смеси транс, транс- и транс, цис- гептадекатриен-1,7,9-триина-11,13,15 700 мг.

Ацетат меди—пиридин. Конденсация с образованием циклических соединений

Лактон 15-оксипентадекадиин-10,12-овой кислоты [176, 216]



Эту реакцию проводят в приборчике для работы при высоком разбавлении. Раствор 2,5 г бутин-3-ил-1-ового эфира ундецин-10-овой кислоты в 90 мл смеси эфир — пиридин (1 : 8) прибавляют в течение 8 час к кипящему раствору 12 г безводного ацетата меди в 800 мл смеси эфир — бензол — пиридин (1 : 1 : 5).

После кипячения еще в течение 2 час ставший зеленым раствор охлаждают и медленно прибавляют при перемешивании к 5 л 0,05 М серной кислоты при 0°. Нейтральные продукты реакции экстрагируют эфиром, и их раствор в бензоле пропускают через 7 г окиси алюминия (активность III). После удаления элюэнта циклический мономер (лактон) получают в виде бесцветных кристаллов, выход 2,18 г (88%), т. пл. 53—54°. После перекристаллизации из петролейного эфира он имеет вид длинных, бесцветных кристаллов, т. пл. 55—56°, $\lambda_{\text{макс}}$ 227,5, 238 и 254 мкм (ϵ 815, 677 и 290 соответственно).

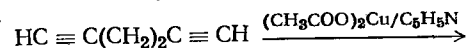
В другом опыте получен лактон с $\lambda_{\text{макс}}$ 228, 238 и 254 мкм (ϵ 1070, 905 и 310 соответственно); высокое значение ϵ при 228 и 238 мкм, вероятно, объясняется небольшой примесью (~4%) енина, образовавшегося в результате конденсации по Штраусу.

Примечания. 1. При конденсации ацетиленов со сложными эфирами не следует применять метанол в качестве добавочного растворителя, так как возможна перэтерификация.

2. Используемый в лаборатории авторов прибор для работ при высоком разбавлении показан на стр. 327. Раствор ацетата меди кипятят с обратным холодильником, конденсирующий растворитель возвращается в реактор через указанный непрерывный экстрактор с эфиром. Раствор этинильного соединения вводится через капельную воронку (типа воронки Гершберга) с регулируемой скоростью и попадает в реакционную колбу вместе со струей конденсирующегося растворителя. Наличие двух резервуаров и кипение жидкости облегчают перемешивание.

Помимо объема введенного растворителя, на степень достигнутого разбавления влияют еще три фактора: скорость прибавления α , ω -диэтинильного соединения, скорость конденсации выкипающего растворителя, скорость конденсации этинильных соединений. В идеальном случае в реакторе не должно быть заметных количеств свободного этинильного соединения.

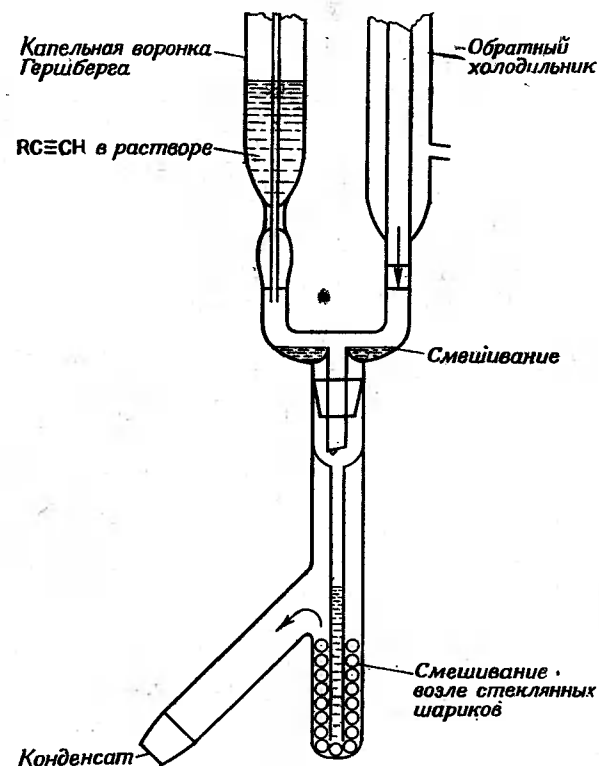
Циклизация гексадиина-1,5 [210]



→ Преимущественно циклические «тример» «тетрамер» и т. д.

Раствор 15 г свежеперегнанного гексадиина-1,5 в 100 мл пиридина прибавляют к суспензии 225 г тщательно измельченного нейтрального ацетата меди в 1,4 л пиридина (технический продукт, высушенный и перегнанный над едким натром), предварительно нагретого до 55°. Смесь нагревают с обратным холодильником при 55° (температура в колбе) в течение 3 час. Охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь, затем

фильтруют. Осадок хорошо промывают теплым бензолом, протой раствор хранят отдельно. Фильтрат упаривают почти ха в вакууме (температура бани не должна превышать 45°) и прибавляют промывной бензольный раствор. Раствор хорошо промывают водой, разбавленной соляной кислотой, и снова водой, высушивают и упаривают в вакууме до ~80 мл (температура бани 50°). Упаривание досуха небольшой аликвотной части раствора показало, что образуется 6,42 г бурого нелетучего продукта, содержащего немного концевых ацетиленовых групп (полоса средней интенсивности при 3300 см^{-1} в CHCl_3).



Прибор для работы в условиях высокого разбавления.

Объединенные аликвотный и упаренный растворы подвергают хроматографированию на колонке с 3 кг окиси алюминия, приготовленной с применением петролейного эфира. Последовательным вымыванием при возрастающей концентрации бензола

хлористого аммония в количестве, достаточном для связывания избытка гипобромита, экстрагируют эфиром и обрабатывают вытяжку обычным способом. Получают 32,4 г бромфенилацетилена в виде желтого масла, выход 89%, n_D^{20} 1,6080, $\nu_{\text{пл.}}^{\text{пл.}} 2200 \text{ см}^{-1}$ ($\text{C} \equiv \text{C}$), не содержит этинильных групп (нет поглощения при 3300 см^{-1}).

Примечания. 1. Обычно не рекомендуется перегонять 1-бромацетилены даже в хорошем вакууме ввиду того, что они заметно разлагаются. Бромацетилены быстро темнеют при хранении, но это обстоятельство не препятствует их применению для конденсации. Они в некоторой мере токсичны.

2. Сильнощелочная среда иногда способствует протеканию побочных реакций, например, гидратации. Описанное ниже галогенирование кристаллического ртутного производного может представлять интерес как препаративный метод.

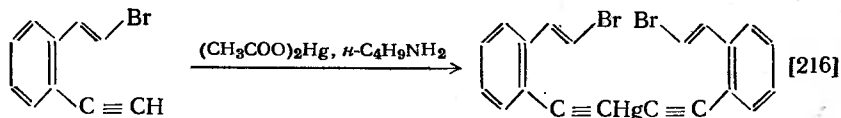
3. При прибавлении небольшого количества детергента (растворимого в щелочи!) наблюдается ускорение реакции.

б. Бромирование ацетиленидов ртути. Промежуточные ацетилениды ртути можно приготовить двумя методами, характерные примеры которых приведены ниже. Но следует рекомендовать второй метод, так как в этом случае реакция идет быстро и в мягких условиях.



16,5 г хлорной ртути и 40,5 г иодистого калия растворяют при нагревании в 40 мл воды, после чего приливают 35 мл 10%-ного раствора едкого натра. К раствору при непрерывном перемешивании прибавляют в течение 45 мин 5,1 г фенилацетилена в 250 мл спирта. Постепенно выпадает бесцветный кристаллический осадок ртутного производного. Кристаллизуется из 96%-ного спирта в бесцветные пластинки, выход 10 г (92%), т. пл. 124—125°.

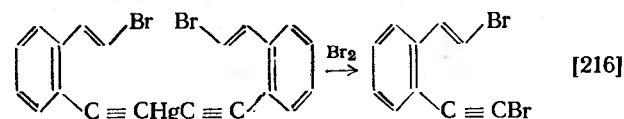
Примечание. При замене разбавленного раствора гидроокиси аммония едким натром выход снижается до 54%.



К мутному раствору 3,8 г (0,012 моля) ацетата ртути в 15 мл *n*-бутиламина прибавляют 4,95 г 80%-ного (0,019 моля) 1-*транс*- β -бромвинил-2-этинилбензола. Смесь выливают в воду и тотчас же экстрагируют этилацетатом. Вытяжку промывают разбавленной кислотой и водой. В органическом слое содержится желтый осадок, его отфильтровывают и выбрасывают. Фильтрат

высушивают, после испарения растворителя остается 4,5 г ртутного производного; выход 78%, считая на чистое этинильное соединение. При перекристаллизации из этилацетата получены бесцветные иглы ртутного производного, т. пл. 187—189°, острый пик поглощения средней интенсивности $\sim 2130 \text{ см}^{-1}$ [нуйол, ν ($\text{C} \equiv \text{C}$) для группировки $-\text{C} \equiv \text{CHgC} \equiv \text{C}-$].

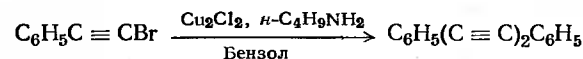
В качестве примера приводится бромирование ртутного производного, ди-(1-*транс*- β -бромвинил-2-этинилбензол) ртути, полученного методом (б)



К раствору 3,4 г (0,0055 моля) ртутной соли в 1,5 мл бензола прибавляют по каплям при перемешивании раствор 1,81 г (0,0226 моля) брома в бензоле. После введения $\sim 80\%$ раствора брома смесь приобретает сохраняющееся красное окрашивание. Прибавляют остаток брома, перемешивают еще 10 мин и удаляют растворитель. Остаток растворяют в минимальном объеме петролейного эфира, фильтруют и для удаления растворенной бромной ртути пропускают через колонку с 1,5 г древесного угля, содержащего 10 %-ный (300 мг) палладий на угле. После упаривания элюата остается 1-бромацетилен. Выход почти количественный $\nu_{\text{C} \equiv \text{CBr}}^{\text{CCl}_4} 2200 \text{ см}^{-1}$; достаточно чист для непосредственного использования в конденсации по методу Кадью—Ходкевича.

Автоконденсация 1-бромацетиленов

Дифенилдиацетилен [216]



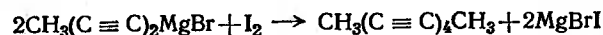
Раствор 3,66 г 1-бромфенилацетилена в 10 мл бензола прибавляют при перемешивании к раствору 3 г хлористой меди в 30 мл *n*-бутиламина и 20 мл бензола в атмосфере азота. При смешивании реагентов температура реакционной смеси поднимается на 17°. Смесь охлаждают, выливают в разбавленную соляную кислоту, экстрагируют эфиром и после обычной обработки выделяют 1,92 г дифенилдиацетилена, выход 94%, т. пл. 85—86°.

Примечание. Реакция в различных условиях может служить методом определения 1-бромацетиленов [100, 137, 154].

Конденсация гриньяровых производных этинильных соединений

Реакция с иодом. Конденсация с образованием симметричных соединений

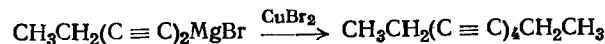
Декатетраин-2,4,6,8 [71]



К этилмагнийбромиду, приготовленному из 0,67 г магния в 30 мл абсолютного эфира и находящемуся в трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником и вводом для азота, приливают 1,5 г пентадина-1,3 в 20 мл эфира; смесь кипятят при перемешивании 1 час. Прибавляют раствор 3,1 г иода в 25 мл сухого эфира и вновь кипятят 1,5 час; после охлаждения вводят лед и 20 мл 2 н. уксусной кислоты. Экстрагируют эфиром (4 × 50 мл), объединенные эфирные вытяжки промывают раствором бикарбоната натрия и высушивают. После удаления эфира в вакууме получают 1,2 г бурого осадка углеводорода, выход 80%. Декатетраин-2,4,6,8 кристаллизуется из петролейного эфира (т. кип. 80—100°) в виде длинных игл, выход 1,0 г (66%). Разлагается при температуре >80°, на воздухе через 2 мин становится розовым. Тетраин можно также очистить возгонкой при 50° (температура бани) и давлении 10⁻⁵ мм рт. ст.

Реакция с бромной медью. Конденсация с образованием симметричных соединений

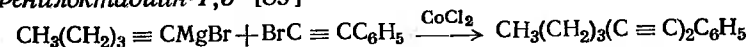
Додекатетраин-3,5,7,9 [71]



К раствору этилмагнийбромиды, полученному из 1,34 г магния в 50 мл сухого эфира, прибавляют 3,9 г гексадина-1,3 в 10 мл эфира. Смесь кипятят 2 час при перемешивании. Прибавляют в десять приемов 11,2 г безводной бромной меди и кипятят 30 мин. После охлаждения льдом экстрагируют эфиром (4 × 50 мл), объединенные эфирные вытяжки высушивают. Удаляют растворитель в вакууме, остаток (2,6 г) перегоняют и получают додекатетраин-3,5,7,9 (1,8 г, 47%) в виде бледно-желтого масла, т. кип. 60° (температура бани) при давлении 10⁻⁵ мм рт. ст. При хранении масло затвердевает; оно кристаллизуется из петролейного эфира (т. кип. 40—60°) в виде игл, т. пл. 26°, на воздухе через 2 мин становится синим.

Катализируемая хлористым кобальтом конденсация с 1-бромацетиленом. Конденсация с образованием несимметричных соединений

1-Фенилоктадин-1,3 [89]

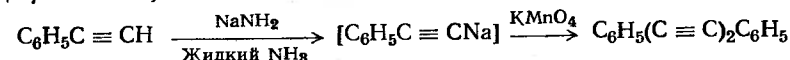


К перемешиваемому хорошо охлажденному (лед с солью) эфирному раствору гексинилмагнийбромиды (из 3,9 г магния и 13,2 г гексина) прибавляют 1 г хлористого кобальта, высушенного при 150° в вакууме. Вводят в течение 1,5 час 18,2 г 1-бром-2-фенилацетилена, и смесь перемешивают при комнатной температуре ~12 час. Прибавляют избыток 10 %-ной уксусной кислоты, эфирный слой отделяют, промывают водой и высушивают. Остаток после испарения растворителя нагревают при 0,1 мм рт. ст. В ловушке, охлаждаемой смесью спирта и твердой двуокиси углерода, конденсируется 1-фенилоктадин-1,3. Выход после перегонки 3,7 г (30%), т. кип. 107° (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,5922. Кроме того, выделяется 6,3 г (35%) исходного бром-фенилацетилена.

Окисление $\text{RC} \equiv \text{CNa}$ перманганатом

Конденсация с образованием симметричных соединений

Дифенилдиацетилен [216]



Амид натрия получают в присутствии нитрата железа в качестве катализатора растворением 1,15 г натрия в 200 мл жидкого аммиака, находящегося в сосуде Дьюара. К взвеси амида натрия при перемешивании по каплям прибавляют в течение 30 мин 5,1 г фенилацетилена в 50 мл эфира. Смесь перемешивают еще 10 мин, вводят постепенно (~0,5 г в один прием) 4,47 г тщательно измельченного перманганата калия. Каждое прибавление перманганата сопровождается обильным пенообразованием и выпадением зеленого осадка на стенках сосуда.

После введения всего перманганата дают испариться аммиаку и тщательно экстрагируют эфиром. Вытяжку обрабатывают обычным образом и выделяют дин в виде бесцветных игл; выход 3,4 г (67%), т. пл. и т. пл. смешанной пробы 87—88°.

ДОПОЛНЕНИЕ

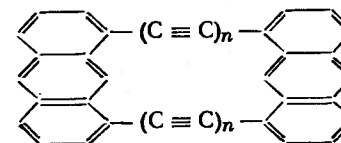
В предыдущих главах была использована литература, опубликованная до конца 1961 г. Следует кратко остановиться на некоторых более новых работах.

Подробно описано [221] применение лишь следовых количеств хлористой меди в качестве катализатора для препаративной конденсации ацетиленов в метанольном растворе пиридина; Хей [222] рекомендует использовать комплекс хлористой меди с лигандом типа $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. При встряхивании алкинов с концевой тройной связью в ацетоне или изопропиловом спирте, содержащем небольшое количество указанного катализатора, в атмосфере кислорода при комнатной температуре очень быстро наступает окислительная конденсация. Нейтральная среда благоприятствует реакции. Больман с сотр. [220] полагают, что ионы Cu^+ не играют существенной роли в реакции, если применять Cu^{2+} и пиридин (см. разделы «Соли двухвалентной меди», стр. 256, и «Механизм реакции Глязера», стр. 257), хотя ионы одновалентной меди все же ускоряют реакцию. Скорость процесса в целом скорее всего определяет стадия «димеризации», а скорость конденсации этинильных соединений в известной степени зависит от их кислотности. Кислотность этинильных соединений может быть установлена рядом независимых методов [223].

Выполнены некоторые интересные работы, связанные с применением медных комплексов. Например, показано, что соединение $\text{трет-C}_4\text{H}_9\text{C} \equiv \text{CCu(I)}$ является октамерным в бензоле, а класс солей $\text{RC} \equiv \text{CCu(I)}$ рассматривается как координационные полимеры с обратной координацией от $3d$ -орбиталей меди к ацетиленовым орбиталям [224]. Некоторые комплексы одновалентной меди могут принимать участие в реакции Штрауса в присутствии закиси меди и уксусной кислоты (см. раздел «Хлористая медь и окислитель», стр. 243), так как в настоящее время известно, что наличие кислорода при этом необязательно [225].

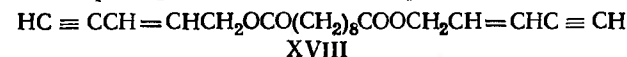
К недавно описанным примерам применения реакция Глязера относится конденсация этинилстероидов [226], этиниламинов и этинилкарбинолов как в отдельности, так и совместно [227] и арилдиенов [228]. В недавно выполненных исследованиях в области циклических ацетиленов (см. раздел «Конденсация α, ω -диенов как метод получения циклических соединений», стр. 310; см. [229]) обсуждается вопрос о наличии ароматических свойств у аннуленов [230], описан синтез 9,10-фенантрильного аналога димера *о*-диэтинилбензола (см. соединение V в разделе «Конденсация *о*-диэтинилбензола», стр. 319) [231] и октаина (XVII, $n = 4$) [232]. Авторы [232] обсуждают причины низкого выхода октаина, составляющего лишь 17%, тогда как соответствующий тетраин ($n = 2$) [193] получен с почти количественным выходом тем же методом (Cu^{2+} /пиридин). Выходы еще больше снижаются, если длительность реакции > 1 мин

при 20° , что, по-видимому, объясняется неустойчивостью промежуточного медного комплекса.



XVII

Больман с сотр. [220] изучили кинетику циклизации диендиена (XVIII) в пиридине и нашли, что образование циклического «мономера» представляет собой реакцию первого порядка по отношению к диендиину. Эти данные подтверждают мнение указанных авторов (см. раздел «Механизм реакции Глязера», стр. 257), считающих, что действительное образование связи C—C представляет собой стадию, определяющую скорость конденсации при применении Cu^{2+} /пиридина.



XVIII

ЛИТЕРАТУРА

1. Glaser C., Ann., 154, 137 (1870); Ber., 2, 422 (1869).
2. Baeyer A., Ber., 15, 50 (1882).
3. Baeyer A., Landsberg L., Ber., 15, 57 (1882).
4. Baeyer A., Ber., 18, 674 (1885).
5. Baeyer A., Ber., 18, 2269 (1885).
6. Lespieau R., Compt. rend., 123, 1295 (1896).
7. Lespieau R., Ann. chim. et phys., 11, 281 (1897).
8. Noyes A. A., Tucker C. W., Am. Chem. J., 19, 123 (1897).
9. Straus F., Ann., 342, 190 (1905).
10. Иоцич Ж. И., ЖФХ, 35, 1269 (1903).
11. Dupont G., Compt. rend., 148, 1522 (1909).
12. Иоцич Ж. И., Орелкин Б. И., ЖФХ, 42, 718 (1910).
13. Spath E., Sitzber., Akad. Wiss. Wien, Math. Naturw. Kl., Abt. 11b, 120, 1117 (1911).
14. Lespieau R., Ann. chim. et phys., 27, 177 (1912).
15. Manchot W., Ann., 387, 257 (1912).
16. Kunczell F., Ber. Pharm. Ges., 23, 188.
17. Reich S., Arch. sci. phys. et nat., 191—216, 259—276 (1918).
18. Фаворский А. Е., Морев Л., ЖФХ, 50, 571 (1920).
19. Moureu C., Bongrand J. C., Ann. chim. et phys., 14, 47 (1920).
20. Grignard V., Perrichon H., Ann. chim. et phys., 5, 5 (1920).
21. Moureu C., Dufraisse C., Johnson J. R., Ann. chim. et phys., 7, 14 (1927).
22. Grignard V., Tcheoufaki, Compt. rend., 188, 357 (1929).
23. Straus F., Kollek L., Heyn W., Ber., 63B, 1868 (1930).
24. Straus F., Kollek L., Hauptmann H., Ber., 63, 1886 (1930).

26. Nieuwland J. A., Calcott W. S., Downing F. B., Carter A. S., J. Am. Chem. Soc., 53, 4197 (1931).
27. Lespieau R., Compt. rend., 194, 287 (1932).
28. Vaughn T. H., Nieuwland J. A., J. Am. Chem. Soc., 55, 2150 (1933).
29. Vaughn T. H., J. Am. Chem. Soc., 55, 3453 (1933).
30. Jacobson R. A., Carothers W. H., J. Am. Chem. Soc., 55, 4667 (1933).
31. Ziegler K., Eberle H., Ohlinger H., Ann., 504, 94 (1933).
32. Vaughn T. H., Nieuwland J. A., J. Am. Chem. Soc., 56, 1207 (1934).
33. Solomon G., Helv. Chim. Acta, 17, 851 (1934).
34. Клебанский А. Л., Чурих Л. Г., Долгопольский И. М., Бюлл. Ак. Наук СССР, № 2, 189; J. Research Assoc. Brit. Rubber Mfrs., 4, 505 (1935).
35. Залькинд Ю. С., Фундлер Б. В., Бер., 64, 128 (1936).
36. Danehy J. P., Nieuwland J. A., J. Am. Chem. Soc., 58, 1609 (1936).
37. Залькинд Ю. С., Айзикович М. А., ЖОХ, 7, 227.
38. McCusker P. A., Vogt R. R., J. Am. Chem. Soc., 59, 1307 (1937).
39. Schjanberg E., Ber., 71, 569 (1938).
40. Залькинд Ю. С., Гвердцители И. М., ЖОХ, 9, 971 (1939).
41. Залькинд Ю. С., Фундлер Б. В., ЖОХ, 9, 1725 (1939).
42. Шокина В. В., Кильдишева О. В., Преображенский Н. А., ЖОХ, 11, 425 (1941).
43. Du Pont de Nemours and Co., E. I., англ. пат. 533648 (1941).
44. Jacobs T. L., Whitcher W. L., J. Am. Chem. Soc., 64, 2635 (1942).
45. Лебедева А. И., ДАН УССР, 42, 70.
46. Piganiol P., Acetylene Homologues and Derivatives, Dunod, Paris, 1945, p. 263.
47. Ньюлэнд Ю., Форт Р., Химия ацетилена, ИЛ, М., 1947.
48. Coates G. E., J. Chem. Soc., 1946, 838.
49. Bowden K., Heilbron I., Jones E. R. H., Sargent K. H., J. Chem. Soc., 1947, 1579.
50. Heilbron I., Jones E. R. H., Sondheimer F., J. Chem. Soc., 1947, 1586.
51. Залькинд Ю. С., Иремадзе И., ЖОХ, 18, 1554 (1948).
52. Rose J. D., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1949, 782.
53. Copenhagen J. W., Bigelow M. H., Acetylene and Carbon Monoxide Chemistry, Reinhold, N.Y., 1949, p. 31, 309.
54. Vestin R., Ralf E., Acta Chem. Scand., 3, 101 (1949); Vestin R., Somersalo A., ibid., 3, 125 (1949); Vestin R., ibid., 3, 650 (1949).
55. Schlubach H. H., Wolf V., Ann., 568, 141 (1950).
56. Österlöf J., Acta Chem. Scand., 4, 374 (1950).
57. Bruun T., Haug C. M., Sørensen N. A., Acta Chem. Scand., 4, 850 (1950).
58. Crawford M., Nature, 165, 728 (1950).
59. Bruun T., Christensen P. K., Haug C. M., Stene J., Sørensen N. A., Acta Chem. Scand., 5, 1244 (1951).
60. Schlubach H. H., Franzen V., Ann., 573, 115 (1961).

61. Inhoffen H. H., Pommer H., Winkelmann K., Aldag H. J., Ber., 84, 87 (1951).
62. Schlubach H. H., Franzen V., Ann., 572, 116 (1951).
63. Baker W., McOmie J. F. W., Ollis W. D., J. Chem. Soc., 1951, 200.
64. Bohlmann F., Ber., 84, 785 (1951).
65. Nakagawa M., J. Japan Chem., 4, 564; Proc. Japan Acad., 26, № 10, 38 (1950); Nakagawa M., Proc. Japan Acad., 26, № 10, 43 (1950); Nakagawa M., J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., 72, 561 (1951).
66. Dupont G., Dulou R., Lefort D., Bull. Soc. chim. France, 1951, 755.
67. Hanaoka A., Harada T., Takizawa T., J. Agr. Chem. Soc. Japan, 26, 151 (1952).
68. Christensen P. K., Sørensen N. A., Acta Chem. Scand., 6, 602 (1952).
69. Christensen P. K., Sørensen N. A., Acta Chem. Scand., 6, 893 (1952).
70. Armitage J. B., Cook C. L., Entwistle N., Jones E. R. H., Whiting M. C., J. Chem. Soc., 1952, 1998.
71. Armitage J. B., Jones E. R. H., Whiting M. C., J. Chem. Soc., 1952, 2014.
72. Cook C. L., Jones E. R. H., Whiting M. C., J. Chem. Soc., 1952, 2883.
73. Herbertz T., Ber., 85, 475 (1952).
74. Cowdrey W. A., Davies D. S., Quart. Rev. Chem. Soc., 6, 358 (1952).
75. Latimer W. M., Oxidation Potentials, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1952, pp. 186, 213, 226.
76. Blomquist A. T., Liu L. H., Bohrer J. C., J. Am. Chem. Soc., 74, 3643 (1952).
77. Khan N. A., Newman M. S., J. Org. Chem., 17, 1063 (1952).
78. Bohlmann F., Ber., 86, 657 (1953).
79. Shaw B. L., Whiting M. C., Chem. a. Ind., 1953, 409 (см. Shaw, Whiting, J. Chem. Soc., 1954, 3217).
80. Weedon B. C. L., Chem. a. Ind., 1953, 1388.
81. Milas N. A., Mageli O. L., J. Am. Chem. Soc., 75, 5970 (1953).
82. Tronvold G. M., Nestvold N., Holme D., Sørensen J. S., Sørensen N. A., Acta Chem. Scand., 7, 1375 (1953).
83. Skattebøl L., Sørensen N. A., Acta Chem. Scand., 7, 1388 (1953).
84. Black H. K., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1953, 1785.
85. Riley J. P., J. Chem. Soc., 1953, 2193.
86. Ahmad R., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1953, 3286.
87. Paul R., Tchelitcheff S., Bull. Soc. chim. France, 1953, 417.
88. Armitage J. B., Entwistle N., Jones E. R. H., Whiting M. C., J. Chem. Soc., 1954, 147.
89. Black H. K., Horn D. H. S., Weedon B. C. L., J. Chem. Soc., 1954, 1704.
90. Ногаидели А. И., Швангирадзе Р., ЖОХ, 24, 1025 (1954).
91. Sørensen J. S., Bruun T., Holme D., Sørensen N. A., Acta Chem. Scand., 8, 26 (1954).
92. Bruun T., Skattebøl L., Sørensen N. A., Acta Chem. Scand., 8, 1757 (1954).

93. Jones E. R. H., Thompson J. M., Whiting M. C., *Acta Chem. Scand.*, **8**, 1944 (1954).
94. Bohlmann F., Viehe H., *Ber.*, **87**, 712 (1954).
95. Franzen V., *Ber.*, **87**, 712 (1954).
96. Bohlmann F., Kieslich K., *Ber.*, **87**, 1363 (1954).
97. Vaitiekunas A., Nord F. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2733 (1954).
98. Bu'Lock J. D., Jones E. R. H., Mansfield G. H., Thompson J. W., Whiting M. C., *Chem. a. Ind.*, **1954**, 990.
99. Westcott A., Ph. D. Thesis, Manchester, 1954; Westcott A., Baxendale J. H., частное сообщение.
100. Chodkiewicz W., Cadiot P., *Compt. rend.*, **241**, 1055 (1955).
101. Raphael R. A., *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*, Butterworths, London, 1955, pp. 17, 19, 21.
102. Brockman F. J., *Canadian J. Chem.*, **33**, 507 (1955).
103. Ansell M. F., Hickinbottom W. J., Hyatt A. A., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 1781.
104. Reppe W., et al., *Ann.*, **596**, 1 (1955).
105. Bohlmann F., Mannhardt H. J., Viehe H., *Ber.*, **88**, 361 (1955).
106. Bohlmann F., Mannhardt H. J., *Ber.*, **88**, 429 (1955).
107. Bohlmann F., Viehe H., *Ber.*, **88**, 1245 (1955).
108. Bohlmann F., Viehe H., *Ber.*, **88**, 1347 (1955).
109. Bohlmann F., *Ber.*, **88**, 1755 (1955).
110. Bohlmann F., Sinn H., *Ber.*, **88**, 1869 (1955).
111. Gensler W. J., Mahadevan A. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3076 (1955).
112. Odaira X., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **29**, 470 (1956).
113. Epszstein R., Marszak I., *Compt. rend.*, **243**, 283 (1956).
114. Нораидели А. И., Гонадзе Г., Гогиридзе М., *Тбилисский ГУ*, **60**, 117 (1956).
115. Crombie L., Manzoor-I-Khuda M., *Chem. a. Ind.*, **1956**, 409.
116. Bell I., Jones E. R. H., Whiting M. C., *Chem. a. Ind.*, **1956**, 549.
117. Eglinton G., Galbraith A. R., *Chem. a. Ind.*, **1956**, 737.
118. Bohlmann F., Inhoffen E., *Ber.*, **89**, 21 (1956).
119. Bohlmann F., Inhoffen E., *Ber.*, **89**, 1276 (1956).
120. Bohlmann F., Mannhardt H. J., *Ber.*, **89**, 2268 (1956).
121. Arens J. F., Volger H. C., Doornbos T., Bonne-
ma J., Griedanus J. W., Van den Hende J. H., *Rec
trav. chim.*, **75**, 1459 (1956).
122. Allen R. R., *J. Am. Oil Chemists Soc.*, **33**, 301 (1956).
123. Calvin M., Wilmarth W. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 130 (1956).
124. Sondheimer F., Amiel Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4178 (1956).
125. Halpern J., *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **10**, 463 (1956).
126. Crombie L., Jacklin A. G., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1632.
127. Amiel Y., Sondheimer F., Wolovsky R., *Proc. Chem. Soc.*, **1957**, 22.
128. Eglinton G., Galbraith A. R., *Proc. Chem. Soc.*, **1957**, 350.
129. Bohlmann F., Politt J., *Ber.*, **90**, 130 (1957).

130. Bohlmann F., Inhoffen E., Herbst P., *Ber.*, **90**, 1661 (1957).
131. Cameron M. D., Bennett G. E., *J. Org. Chem.*, **22**, 557 (1957).
132. Клебанский А. Л., Грачев И. В., Кузнецова М. ЖОХ, **27**, 3008 (1957); *Zhur. Obshchei Khim.*, **27**, 2977.
133. Colonge J., Falcotet, *Bull. Soc. chim. France*, **1957**, 1166.
134. Chicoisne A., Dupont G., Dulou R., *Bull. Soc. chim. France*, **1957**, 1232.
135. Normant H., Cuvigny T., *Bull. Soc. chim. France*, **1957**, 1447.
136. Audier V., *Ann. Chim.*, **1957**, 105.
137. Chodkiewicz W., Thesis, Paris, June, 1957; *Ann. Chim.*, **2**, 819 (1957).
138. Chodkiewicz W., Alhuwalia J. S., Cadiot P., Willemart A., *Compt. rend.*, **245**, 322 (1957).
139. Meier J., Chodkiewicz W., Cadiot P., Willemart A., *Compt. rend.*, **245**, 1634 (1957).
140. Sondheimer F., Amiel Y., Wolovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4247 (1957).
141. Flitman R., Frieden E., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5198 (1957).
142. Sondheimer F., Amiel Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5817 (1957).
143. Sondheimer F., Amiel Y., Wolovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6263 (1957).
144. Barton D. H. R., Cohen T., *Festschrift Arthur Stoll*, Birkhäuser Basel, 1957, p. 117.
145. Bohlmann F., Inhoffen E., Politt J., *Ann.*, **604**, 207 (1957).
146. Bohlmann F., *Angew. Chem.*, **69**, 82 (1957).
147. Stumpf W., *Angew. Chem.*, **69**, 727 (1957).
148. Akhtar M., Weedon B. C. L., *Proc. Chem. Soc.*, **1958**, 303.
149. Ashworth P. J., Jones E. R. H., Mansfield G. H., Schlögl K., Thompson J. M., Whiting M. C., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 950.
150. Sørensen J. S., Sørensen N. A., *Acta Chem. Scand.*, **12**, 756 (1958).
151. Lewis E. S., Symons M. C. R., *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **12**, 230 (1958).
152. Ahrland S., Chatt J., Davies N. R., *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **12**, 265 (1958).
153. Waters W. A., *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **12**, 277 (1958).
154. Chodkiewicz W., Cadiot P., *Bull. Soc. chim. France*, **1958**, 298.
155. Bohlmann F., частное сообщение, 1958.
156. Bohlmann F., Herbst P., *Ber.*, **91**, 1631 (1958).
157. Basolo F., Pearson R. G., *Mechanism of Inorganic Reactions*, Wiley, N.Y., 1958.
158. Herwig W., Metlesics W., Zeiss H., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6203 (1959).
159. Bohlmann F., Herbst P., *Ber.*, **92**, 1319 (1959).
160. Viehe H., *Ber.*, **92**, 1270, 1950, 3064 (1959).
161. Skatteböl L., *Acta Chem. Scand.*, **13**, 198 (1959).
162. Chodkiewicz W., Cadiot P., *Compt. rend.*, **248**, 116 (1959).

163. Chodkiewicz W., Cadiot P., *Compt. rend.*, **248**, 259 (1959).
164. Behr O. M., Eglinton G., Raphael R. A., *Chem. a. Ind.*, **1959**, 699.
165. Eglinton G., Galbraith A. R., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 889.
166. Akhtar M., Richards T. A., Weedon B. C. L., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 933.
167. Jones E. R. H., Stephenson J. S., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2197.
168. Sondheimer F., Amiel Y., Gaoni Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1771 (1959).
169. Sondheimer F., Wolovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1771 (1959).
170. Sondheimer F., Amiel Y., Wolovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4600 (1959).
171. Sondheimer F., Wolovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4755 (1959).
172. Sondheimer F., Gaoni Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6301 (1959).
173. Nast R., International Conference on Co-ordination Chemistry, Special Publication № 13, The Chemical Society, London, 1959.
174. Brackman W., International Conference on Co-ordination Chemistry, Special Publication № 13, The Chemical Society, London, 1959, p. 128.
175. Бергельсон Л. Д., Молотковский Ю. Г., Шемякин М. М., *Chem. a. Ind.*, **1960**, 558.
176. Carnduff J., Eglinton G., McCrae W., Raphael R. A., *Chem. a. Ind.*, **1960**, 559.
177. Luttinger L. B., *Chem. a. Ind.*, **1960**, 1135.
178. Amiel Y., Sondheimer F., *Chem. a. Ind.*, **1960**, 1162.
179. Hay A. S., *J. Org. Chem.*, **25**, 1275 (1960).
180. Meisters A., Wailes P. C., *Australian J. Chem.*, **13**, 347 (1960).
181. Jones E. R. H., *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 199; см. также, Bohlmann F., Mannhardt H., *Fortstr. Chem. org. Naturstoffe (Wien)* **14**, 1 (1957).
182. Jones E. R. H., Lee H. H., Whiting M. C., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 341.
183. Gardner J. N., Jones E. R. H., Leeming P. R., Stephenson J. S., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 691.
184. Jones E. R. H., Leeming P. R., Remers W. A., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2257.
185. Brand J. C. D., Eglinton G., Morman J. F., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2526.
186. Jones E. R. H., Lee H. H., Whiting M. C., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3483.
187. Jones E. R. H., Jones J. B., Skatteböl L., Whiting M. C., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3489.
188. Behr O. M., Eglinton G., Galbraith A. R., Raphael R. A., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3614.
189. Попова Е. Г., Крафт М. Я., *ЖОХ*, **30**, 1771 (1960).
190. Sondheimer F., Wolovsky R., Gaoni Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 754 (1960).
191. Sondheimer F., Gaoni Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5765 (1960).

- 192a. Toda F., Nakagawa M., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 223 (1960).
- 192b. Akiyama S., Nakagawa M., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 1291 (1960).
193. Akiyama S., Misumi S., Nakagawa M., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 1293 (1960).
194. Bohlmann F., Arndt C., Bornowski H., Herbst P., *Ber.*, **93**, 981 (1960).
195. Bohlmann F., Bornowski H., Herbst P., *Ber.*, **93**, 1931 (1960).
196. Уидон Б., Электролитическая конденсация по Колизе, *Усп. орг. хим.*, т. I, стр. 9, ИЛ, М., 1963.
197. Colonge J., Infarnet Y., *Bull. Soc. chim. France*, **1960**, 1914.
198. Rauss J., Cadiot P., Willemart A., *Compt. rend.*, **250**, 558 (1960).
199. Bohlmann F., Herbst P., Gleinig H., *Ber.*, **94**, 948 (1961).
200. Toda F., Nakagawa M., *Bull. Chem. Soc., Japan*, **34**, 862 (1961).
201. Toda F., Nakagawa M., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 874 (1961).
202. Hagihara N., Tamura M., Yamazaki H., Fujiwara M., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 892 (1961).
203. Sondheimer F., Gaoni Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1259 (1961).
204. Sondheimer F., Ben-Efraim D. A., Wolovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1675 (1961).
205. Sondheimer F., Ben-Efraim D. A., Wolovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1682 (1961).
206. Sondheimer F., Wolovsky R., Ben-Efraim D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1686 (1961).
207. Hennion G. F., Perrino A. L., *J. Org. Chem.*, **26**, 1073 (1961).
208. Schechter H., Kaplan R. B., *Chem. Eng. News.*, June 12th, 1961, p. 44.
209. Nonhebel D. C., *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 307.
210. Sondheimer F., Wolovsky R., *J. Am. Chem. Soc.*, в печати (см. [230]).
211. Sondheimer F., Amiel Y., Gaoni Y., *J. Am. Chem. Soc.*, в печати.
212. Sondheimer F., Wolovsky R., Amiel Y., *J. Am. Chem. Soc.*, в печати.
213. Willemart A., Cadiot P., Cabanne J., в печати.
214. Skowronski R., Chodkiewicz W., в печати.
215. Raphael R. A., Tilden Lecture, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 97.
216. Behr O. M., Eglinton G., Lardy I., McCrae W., Raphael R. A., неопубликованные данные.
217. Cadiot P., частное сообщение.
218. Wailes P. C., частное сообщение.
219. Brand J. C. D., частное сообщение.
220. Bohlmann F., Schönowsky H., Inhoffen E., в печати.
221. Stansbury H. A., Proops W. R., *J. Org. Chem.*, **27**, 320 (1962).
222. Hay A. S., *J. Org. Chem.*, **27**, 2928 (1962).

223. Charman H. B., Vinard D. R., Kreevoy M. M., J. Am. Chem. Soc., **84**, 347 (1962).
224. Coates G. E., Parkin C., J. Inorg. Nuclear Chem., **22**, 59 (1961).
225. Garwood R. F., Oskay E., Weedon B. C. L., Chem. a. Ind., **1962**, 1684.
226. Grabbé P., Zderic J. A., Bull. Soc. Chim. Belges, **70**, 403 (1961).
227. Hennion G. F., Price L., J. Org. Chem., **27**, 1587 (1962).
228. Akiyama S., Misumi S., Nakagawa M., Bull. Chem. Soc. Japan, **35**, 1826 (1962).
229. Kolinskii R., Russ. Chem. Rev. (English Transl.), **1961**, 30, 309.
230. Jackman J. M., Sondheimer F., Amiel Y., Ben-Efraim D. A., Gaoni Y., Wolovsky R., Bothner-By A. A., J. Am. Chem. Soc., **84**, 4307 (1962).
231. Morimoto M., Akiyama S., Misumi S., Nakagawa M., Bull. Chem. Soc. Japan, **35**, 857 (1962).
232. Akiyama S., Misumi S., Nakagawa M., Bull. Chem. Soc. Japan, **35**, 1829 (1962).

СОДЕРЖАНИЕ

Енамины (Дж. Шмушкович)	5
Введение	5
Общие соображения	5
Исторические данные	5
Синтез енаминов	11
Синтез из карбонильных соединений и аминов	11
Окисление ацетатом ртути	14
Реакция Бишлера — Напиральского	18
Другие методы получения енаминов	19
Строение енаминов 2-замещенных кетонов	23
Применение енаминов в избирательных реакциях полифункциональ- ных молекул	23
Енамины как защитные группы	23
Енамины как промежуточные соединения при окислительном распаде	26
Алкилирование енаминов	26
Алкилирование алкилгалогенидами	27
Алкилирование электрофильными олефинами	29
Алкилирование активированных енаминов	49
Ацилирование енаминов	57
Реакции с хлорангидридами кислот	57
Реакции с галогеноцианами	59
Реакции с изоцианатами	60
Ацилирование енаминов с последующим внутримолекулярным присоединением	62
Алкилирование и ацилирование циклических енаминов	69
Введение других групп, помимо алкильных и ацильных	72
Галогенирование	72
Реакции с азидами и диазониевыми солями	74
Арилирование	76
Сульфирование	78
Внутримолекулярные реакции енаминов	82
Реакции с промежуточной нуклеофильной атакой электрофиль- ных реагентов енаминовой системой	82

Реакции с промежуточной нуклеофильной атакой на иминиевую форму	85
Межмолекулярные реакции нуклеофильных реагентов с енаминами в виде их иминиевых солей	88
Взаимодействие с реактивами Гриньяра, цианистым калием и меркаптидами	89
Восстановление	89
Реакции с диазометаном	95
Реакции N,N-диэтил-1,2,2-трихлорвиниламина	95
Диенамины	96
Общие соображения	96
Реакции диенаминов	97
Различные реакции диенаминов	101
Некоторые реакции с предположительным промежуточным образованием енаминов	104
Физические свойства енаминов	106
Основность	106
Инфракрасные спектры	108
Ультрафиолетовые спектры	109
Экспериментальная часть	109
Получение енаминов	109
Алкилирование енаминов	112
Ацилирование енаминов	113
Л и т е р а т у р а	114
Методы синтеза в области каротиноидов и витамина А (О. Ислер и П. Шудель)	124
Введение	124
Общие замечания	124
Общая характеристика обзора	125
Методы удлинения цепи	128
Удлинение цепи на один атом углерода	128
Удлинение цепи на два атома углерода	132
Удлинение цепи на три атома углерода	146
Удлинение цепи на четыре атома углерода	155
Удлинение цепи на пять атомов углерода	163
Удлинение цепи на шесть атомов углерода	172
Удлинение цепи на семь атомов углерода	175
Удлинение цепи на девять атомов углерода	178
Удлинение цепи на десять атомов углерода	179
Удлинение цепи на одиннадцать и пятнадцать атомов углерода	181
Удлинение цепи на девятнадцать атомов углерода	182
Симметричные промежуточные соединения (C_8 — C_{30}), используемые для синтеза каротиноидов	184

Симметричные промежуточные соединения (C_8)	184
Симметричные промежуточные соединения (C_{10})	185
Симметричные промежуточные соединения (C_{12})	187
Симметричные промежуточные соединения (C_{14})	189
Симметричные промежуточные соединения (C_{16})	190
Симметричные промежуточные соединения (C_{20})	190
Симметричные промежуточные соединения (C_{24})	192
Симметричные промежуточные соединения (C_{30})	193
Синтез C_{40} -каротиноидов ($C_x + C_y + C_x = C_{40}$)	194
$C_{20} + C_{20} = C_{40}$	194
$C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$. Реакция Гриньяра	196
$C_{18} + C_4 + C_{18} = C_{40}$	198
$C_{16} + C_8 + C_{16} = C_{40}$. Реакция Гриньяра	198
$C_{15} + C_{10} + C_{15} = C_{40}$. Методы, аналогичные реакции Виттига	200
$C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$	200
$C_{13} + C_{14} + C_{13} = C_{40}$. Реакция Виттига	202
$C_{10} + C_{20} + C_{10} = C_{40}$	203
$C_5 + C_{30} + C_5 = C_{40}$. Синтез с применением оснований Робинсона Манниха	203
Различные реакции с участием углеродного скелета каротиноидов и витамина А	204
Дегидратация, аллильная и прототропная перегруппировки	204
Восстановление	208
Окисление	211
Синтетические полностью <i>транс</i> -каротиноиды	215
Л и т е р а т у р а	228
Конденсация ацетиленовых соединений. (Г. Эглинтон и В. МакРae)	239
Введение	239
Реакция Глязера — окислительная конденсация α -ацетиленов в присутствии солей меди	242
Окисление выделенного медного производного ацетиленового углеводорода	242
Хлористая медь и окислитель	243
Соли двухвалентной меди	256
Механизм реакции Глязера	257
Конденсация Кадью — Ходкевича — получение несимметричных диенов из α -ацетиленов и 1-бромацетиленов	267
Конденсация Кадью — Ходкевича	267
Образование симметричных диенов конденсацией 1-бромацетиленов	273
Синтез 1-бромацетиленов	288
Конденсация броммагниевого производного α -ацетиленов	291
Броммагниевого производного и окислитель — получение симметричных диенов	291

Получение несимметричных диinov конденсацией броммагневых производных α -ацетиленов и 1-галогенацетиленов, катализируемой ионом металла	291
Различные методы окислительной конденсации	293
Практическое приложение	296
Получение симметричных диацетиленов	296
Получение несимметричных диацетиленовых соединений	299
Конденсация α , ω -диinov как метод получения циклических соединений	310
Экспериментальная часть	322
Катализируемая медью окислительная конденсация этинильных соединений	322
Конденсация 1-бромацетиленов с этинильными соединениями по методу Кадью — Ходкевича	328
Автоконденсация 1-бромацетиленов	331
Конденсация гриньяровых производных этинильных соединений	332
Окисление $RC \equiv CNa$ перманганатом	333
Дополнение	333
Л и т е р а т у р а	335