

## РЕАКЦИЯ ВИТТИГА

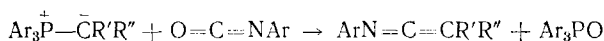
Л. А. Яновская

## ОГЛАВЛЕНИЕ

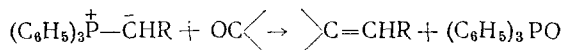
1. Введение . . . . .	813
2. Алкилиденфосфораны . . . . .	814
3. Механизм и стереохимия реакции Виттига . . . . .	821
4. Синтезы в области природных полиацетиленовых соединений . . . . .	824
5. Синтезы в области терпенов, каротиноидов и витамина А . . . . .	826
6. Синтезы в области стероидов и витамина D <sub>2</sub> . . . . .	834
7. Перспективы синтетического использования реакции Виттига . . . . .	838

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Реакция образования олефинов при взаимодействии фосфоранов типа  $\text{Ar}_3\text{P}^+-\text{CR}'\text{R}''$  с карбонильными соединениями типа фенилизотиоцианата по схеме:



была отмечена Штаудингером и Майером<sup>1</sup> еще в 1919 г. Однако лишь в 1953 г. Виттиг с сотрудниками<sup>2</sup> установил, что метилентрифенилфосфониййодид реагирует с бензофеноном с образованием 1,1-дифенилэтилена (выход 84%) и окиси трифенилфосфина (выход 80%) и в последующие годы<sup>3-8</sup> обобщил и развил эту реакцию как общий метод превращения  $\text{C}=\text{O}$  группы в группировку  $\text{C}=\text{C}$ :



Эта реакция приобрела важное значение в органической химии. Реакция проходит, как правило, однозначно и приводит с высоким выходом к однородному продукту со строго определенным положением двойной связи. Поэтому такой способ быстро нашел широкое применение в тонком органическом синтезе и в первую очередь в синтезе природных соединений и их аналогов, где использование реакции Виттига позволило решить ряд кардинальных проблем. Значение этого способа синтеза в химии природных соединений очевидно хотя бы из того факта, что примерно из 100 работ, выполненных до настоящего времени с использованием этой реакции, ~80 посвящены синтезу природных соединений и их аналогов.

В настоящее время в периодической иностранной литературе уже имеется несколько обзоров по реакции Виттига<sup>5-10</sup>. Однако в отечественной литературе эта интереснейшая реакция почти не освещена, если не считать перевода обзорного доклада Виттига<sup>5</sup>, прочитанного в конце ноября 1955 г. и относящегося к начальным этапам развития этой реакции.

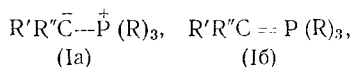
Здесь мы рассматриваем применение реакции Виттига главным образом для синтеза природных соединений (полиацетиленов, терпенов, каротиноидов, витамина А, стероидов, витамина D<sub>2</sub>) и их аналогов, поскольку именно в области природных соединений реакция Виттига нашла свое важнейшее приложение.

## 2. АЛКИЛИДЕНФОСФОРАНЫ

До недавнего времени считалось, что к нормальной реакции Виттига способны только алкилидентрифенилфосфораны [(I), где R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]. Этот взгляд на алкилидентрифенилфосфораны как специфические реагенты для проведения реакции Виттига, был теоретически обоснован Виттигом<sup>2-5</sup> в предложенном им механизме реакции. Между прочим, следует отметить, что еще в 1949 г. Виттиг и Рибер<sup>11</sup> приготовили метилентриметилфосфоран, ввели его в реакцию с бензофеноном и получили после нейтрализации реакционной смеси кислотой и обработки ее йодидом калия (β,β-дифенил-β-оксиэтил)-триметилфосфониййодид с небольшим выходом. Однако в результате систематического изучения реакции Виттига Джонсон<sup>12-15</sup> пришел к заключению, что флуоренилидентрифенилфосфоран и флуоренилидентриметилфосфоран не отличаются по способу реакции с карбонильными соединениями, а лишь по устойчивости и реакционной способности. Несколько позже этот вывод был подтвержден Трайпеттом и Уолкером<sup>16</sup>, которые показали, что фосфораны типа (CH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3-n</sub><sup>+</sup>P<sup>-</sup>CHCOCH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3-n</sub><sup>+</sup>P<sup>-</sup>CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, где n=0, 1, 2, 3 и (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>P<sup>-</sup>CHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> гладко реагируют с карбонильными соединениями, образуя нормальные продукты реакции Виттига с высоким выходом. Интересно, что вышеуказанные авторы провели также реакцию между метилентриметилфосфораном и бензофеноном и, вопреки данным Виттига и Рибера<sup>11</sup> (см. выше), нашли, что при этом получается 1,1-дифенилэтилен с выходом ~40%, т. е. реакция протекает обычным порядком.

Таким образом, реакция Виттига является общей для алкилиденфосфоранов и ограничивается главным образом устойчивостью и реакционной способностью последних.

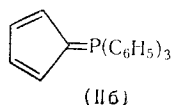
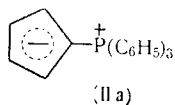
Строение алкилиденфосфоранов (включая алкилидентрифенилфосфораны) может быть выражено формулами (Ia) или (Iб):



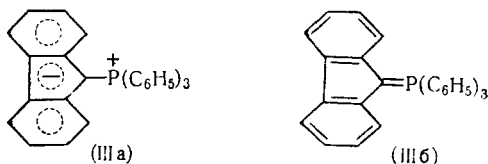
т. е. как ионное или ковалентное.

Устойчивость и реакционная способность по отношению к карбонильным соединениям определяется прежде всего распределением отрицательного заряда в молекуле алкилиденфосфорана, что в свою очередь обусловлено природой заместителей R' и R'' в алкилиденовом остатке и заместителей R у фосфора. Следует указать, что повышение устойчивости фосфорана сопровождается снижением реакционной способности. Очевидно, что нуклеофильной реакции между алкилиденфосфораном и карбонильным соединением должен способствовать ярко выраженный карбанионный характер (Ia) алкилиденфосфорана. Если по какой-либо причине карбанионный характер алкилиденфосфорана ослабевает, то реакционная способность соединения должна уменьшаться.

В самом деле, циклопентадиенилиденфосфоран, структура которого близка к ковалентной (IIб), вообще не реагирует с карбонильными соединениями<sup>17, 18</sup>.



Заметно сниженной реакционной способностью обладает флуоренилидентрифенилфосфоран<sup>13</sup>, имеющий структуру, промежуточную между ионной (IIIa) и ковалентной (IIIб):



Зато очень высокой реакционной способностью обладает метилентрифенилфосфоран<sup>3, 4, 9</sup>, где никакие электронные влияния со стороны  $R'=R''=H$  не снижают карбанионного характера молекулы. В соответствии с вышесказанным метилентрифенилфосфоран является и самым неустойчивым среди алкилидентрифенилфосфоранов. Можно полагать, что группы  $R'$  и  $R''$ , связанные с карбанионом, снижают реакционную способность алкилиденфосфорана пропорционально своей электронооттягивающей силе.

Большое значение для устойчивости и реакционной способности алкилиденфосфоранов имеет взаимодействие между карбанионом и атомом фосфора. Как известно, атом фосфора способен дополнять свой октет до децета, т. е. образовывать пятую ковалентную связь, за счет вакантной  $d$ -орбиты. Это обстоятельство играет большую роль в химии фосфоранов. В крайнем случае атом фосфора принимает на  $d$ -орбиту электронную пару с  $p$ -орбиты углерода и между фосфором и углеродом устанавливается двойная связь (16) с участием  $d$ -орбиты. Возможность образования подобных кратных связей обсуждена Джаффе<sup>19–21</sup>, который пришел к заключению, что такие связи имеют значение только, если центральный атом системы несет положительный заряд. Таким образом, степень вовлечения  $d$ -орбиты фосфора во взаимодействие с карбанионом зависит прежде всего от величины формального положительного заряда фосфора. Чем же определяется эта величина?

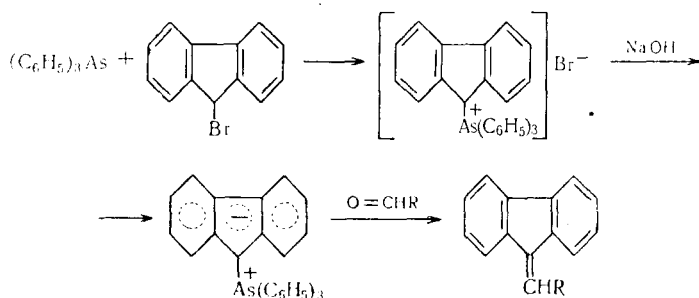
Как показали Джаффе<sup>20, 21</sup> и Раа<sup>22</sup> с сотрудниками, путем изучения ультрафиолетовых спектров полифенильных производных трехвалентного и пятивалентного фосфора (в частности трифенилфосфина и окиси трифенилфосфина), между бензольными кольцами и четырехвалентным атомом фосфора взаимодействие отсутствует. Однако даже при отсутствии электронного взаимодействия заместители  $R$  у фосфора могут влиять на величину его положительного заряда индуктивным путем. В результате можно ожидать, что чем больше — $J$ -эффект заместителей  $R$ , тем более вероятно вовлечение во взаимодействие  $d$ -орбиты фосфора. Это предположение подкрепляется следующими литературными данными. Чэйт с сотрудниками<sup>23</sup> изучили ультрафиолетовые и видимые спектры ряда планарных комплексов типа *транс*- $[L, \text{пиперидин PtCl}_2]$ , где лигандами ( $L$ ) служили алифатические амины, фосфины и др., и нашли, что степень вовлечения  $d$ -орбиты фосфора во взаимодействие с атомом металла увеличивается в порядке  $L=P(n\text{-C}_3\text{H}_7)_3 < L=P(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ , что можно объяснить только за счет большего — $J$ -эффекта метоксильной группы. Ранее Чэйт и Вильямс<sup>24</sup>, изучая трансвлияние лигандов в комплексах трехфтористого фосфора, установили, что способность трехвалентного фосфора к установлению  $\pi$ -связей понижается в порядке  $\text{PF}_3 > \text{PCl}_3 > \text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3 > \text{P}(n\text{-C}_3\text{H}_7)_3$ , т. е. в том же самом порядке, что  $J$ -эффект заместителя. Наконец, на основании изучения инфракрасных спектров никелькарбонилдифосфинов<sup>25</sup> и соединений  $L_3\text{Mo}(\text{CO})_3$ <sup>26</sup>, где  $L=\text{PCl}_3$ ,  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$  и др., было заключено, что вовлечение  $d$ -орбиты фосфора во взаимодействие с металлом снижается в порядке

$\text{PCl}_3 > \text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3 > \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 > \text{P}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$ , т. е. в соответствии с  $-I$ -эффектом.

Таким образом, алкилидентриалкилфосфораны, в которых формальный положительный заряд фосфора снижен, благодаря  $+I$ -эффекту алкильных заместителей, должны быть при прочих равных условиях более реакционноспособны, чем алкилидентрифенилфосфораны, в которых формальный положительный заряд фосфора, вообще говоря, увеличен благодаря  $-I$ -эффекту фенильных колец. Иллюстрацией к этому выводу могут служить следующие опытные данные Джонсона<sup>15</sup>.

Карбонильное соединение	Выход олефина, % на фосфоран, при одинаковых усло- виях реакции	
	флуоренил- дентри- фенил- фосфо- ран	флуоренил- иден-три- -п-бутилфос- форан
$\text{CH}_3\text{CHO}$	90	93
$p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	96	99
$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	93	96
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	84	96
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	37	94
$p\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	0	94
$p\text{-O}_2\text{WC}_6\text{H}_4\text{COC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p$	0	93

В заключение укажем, что способность реагировать с карбонильными соединениями с образованием олефинов не является специфическим свойством, присущим только фосфоранам. Еще Виттиг и Генри<sup>27</sup> отметили, что метилдентрифениларсан реагирует с бензофеноном, образуя среди прочих продуктов 1,1-дифенилэтилен — нормальный продукт реакции Виттига. Несколько позже Джонсон<sup>14, 15</sup> подробно изучил флуоренилидентрифениларсан (IV), легко образующийся при обработке водным раствором едкого натра флуоренилтрифениларсонийбромидом. Флуоренилидентрифениларсан реагирует аналогично соответствующему фосфорану при кипячении с карбонильными соединениями в хлороформном растворе, образуя с высокими выходами соответствующие олефины:



где  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  (74%);  $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$  (92%);  $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (98%);  $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (89%);  $p\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$  (97%);  $\text{CH}_3$  (91%).

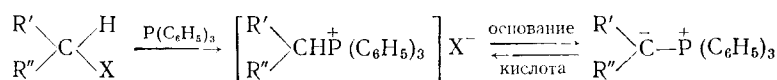
Сам флуоренилидентрифениларсан — устойчивое ярко-желтое вещество, гидролизующееся с образованием окиси трифениларсина лишь при длительном кипячении с водно-спиртовым раствором едкого натра. Таким образом, по своей устойчивости он приближается к соответствующему фосфорану. Что касается реакционной способности, то, как можно

судить из вышеприведенных данных, она не уступает реакционной способности фосфорана.

С целью сравнения реакционной способности различных реагентов Виттига Джонсон<sup>15</sup> определил  $pK_a$  кислот в фосфоранах — производных флуоренилидена и получил следующие значения: для трифенилфосфорана 7,5; трифениларсана 7,8; три-*n*-бутилфосфорана 8,0. Таким образом,  $pK_a$  уменьшается в порядке трифенилфосфоран > трифениларсан > три-*n*-бутилфосфоран, а реакционная способность в этом ряду возрастает. Измерения  $pK_a$ , очевидно, могут послужить основой для определения реакционной способности реагента Виттига.

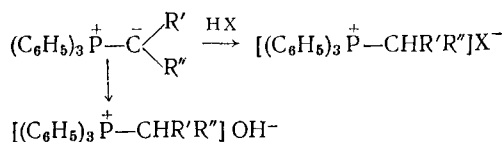
Все реагенты Виттига по признакам устойчивости и реакционной способности можно подразделить на три группы. К первой, наиболее многочисленной группе реагентов относятся алкилидентрифенилфосфораны, характеризующиеся значительной неустойчивостью и высокой реакционной способностью. Ко второй группе принадлежит сравнительно небольшое число соединений, отличающихся устойчивостью и достаточно высокой реакционной способностью. Наконец, к третьей группе относятся всего несколько алкилидентрифенилфосфоранов, для которых типична высокая устойчивость и малая реакционная способность.

Алкилидентрифенилфосфораны получают, исходя из легко доступных четвертичных фосфониевых солей по общей схеме:

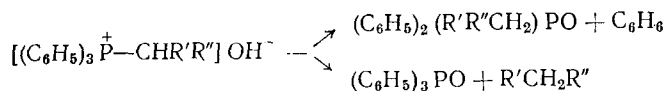


Методика выделения фосфоранов из фосфониевых солей изменяется в зависимости от принадлежности фосфорана к той или иной группе.

В первую группу реагентов входят главным образом фосфораны, содержащие в алкилиденовой группе чисто углеводородные остатки, которые мало или вовсе не влияют на карбанионный характер молекулы. Например, неустойчивыми и реакционноспособными являются метилен-, этилиден-, бензилиден-, циннамилиден- и другие трифенилфосфораны. Эти реагенты Виттига обладают ярко выраженным нуклеофильным характером и вследствие этого чрезвычайно легко, часто на холоду, реагируют с карбонильными соединениями и другими полярными аддендами. Так, при действии галоидоводородов на такие алкилидентрифенилфосфораны вновь образуются исходные фосфониевые соли, а при действии воды образуются гидроокиси:



Гидроокиси такого типа крайне неустойчивы и необратимо распадаются на окись дифенилалкилфосфина и бензол или окись трифенилфосфина и алкан:



Вследствие этого алкилидентрифенилфосфораны первой группы крайне чувствительны к влаге и для выделения их из фосфониевых солей, как правило, нельзя использовать гидроксилсодержащие основания.

В редких случаях реагенты Виттига, относящиеся к первой группе, настолько реакционноспособны, что уже при выделении вступают во



Формилалкилидентрифенилфосфораны, которые, очевидно, принадлежат ко второй группе реагентов Виттига, нормально реагируют с альдегидами при кипячении в бензольном растворе. Например:



где  $R=C_6H_5$ , выход 60%,  $R=n-C_7H_{15}$ , выход 81%.

Небезынтересно отметить, что подобно карбэтоксиметилентрифенилфосфору формилметилентрифенилфосфоран не реагирует с кетонами.

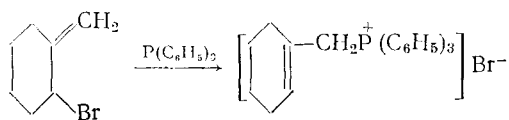
В заключение остановимся на способах получения четвертичных фосфониевых солей и выделения из них алкилидентрифенилфосфоранов.

Для приготовления фосфониевых солей, в зависимости от природы органического галогенида, используют одну из трех возможностей: 1) нагревание трифенилфосфина с избытком галогенида<sup>32, 33</sup>; 2) сплавление трифенилфосфина с эквимольным количеством галогенида<sup>33, 34</sup>; 3) выдерживание при комнатной температуре или нагревание раствора эквимольных количеств трифенилфосфина и галогенида в подходящем растворителе<sup>1, 33</sup>.

Первый и второй способы используются редко, в основном для приготовления труднообразующихся фосфониевых солей. Так, нагреванием трифенилфосфина с избытком 1,2-дибромэтана, 1,3-дибромпропана или 1,4-дибромбутана при 150—180° Виттиг с сотрудниками<sup>32</sup> приготовили бис-фосфониевые соли типа  $[(C_6H_5)_3\overset{+}{P}(CH_2)P(C_6H_5)_3]2Br^-$  с выходом 80—90%. Мондон<sup>34</sup> получил бис-фосфониевую соль  $[(C_6H_5)_3\overset{+}{P}(CH_2)_4\overset{+}{P}(C_6H_5)_3]2Br^-$  с выходом 80%, сплавления при 250° монофосфониевую соль  $[(C_6H_5)_3\overset{+}{P}(CH_2)_3CH_2Br]Br^-$  с трифенилфосфином.

Особенно прост, удобен и гибок третий способ, который и получил наиболее широкое распространение. В качестве растворителей чаще всего используют эфир<sup>3</sup>, бензол<sup>3</sup>, реже толуол или ксилол<sup>33, 35</sup>, а также хлороформ<sup>33</sup>. В случае трудного образования фосфониевой соли рекомендуется применять высокополярные растворители, такие как нитрометан, нитробензол и, в особенности, диметилформамид<sup>10, 33</sup>. Например, при кипячении трифенилфосфина с 1,4-дихлорбутеном-2 или  $\omega, \omega'$ -дибром-*m*-ксилолом в эфирном растворе образуется смесь моно- и бис-фосфониевых солей, в хлороформе получают с небольшим выходом только бис-фосфониевые соли, и лишь при использовании нитробензола или диметилформамида образуются почти с количественным выходом бис-фосфониевые соли<sup>33</sup>.

Следует отметить, что образование фосфониевых солей из аллильных галогенидов иногда может осложняться аллильной перегруппировкой<sup>36</sup>:



В реакцию с трифенилфосфином способны вступать разнообразные первичные и вторичные моно- и дигалогидпроизводные: алифатические насыщенные галогениды (метилхлорид, метилбромид или метилйодид<sup>2, 3</sup>, изоамилбромид<sup>37</sup> или изоамилйодид<sup>38</sup>, *n*-додецилбромид<sup>39</sup>, 1,2-дибромэтан<sup>32</sup> и др.), жирноароматические галогениды (бензилхлорид<sup>40</sup> или бензилбромид<sup>3</sup>,  $\omega, \omega'$ -дихлор-*p*-кислосл<sup>41</sup> и др.), галогениды типа 9-бромфлуорена<sup>14</sup>, различные ненасыщенные галогениды (аллилбромид<sup>3, 42</sup> цинноамилбромид<sup>40</sup>, 1-бромдекадиен-2,8-дин-4,6<sup>42</sup>, геранилбромид<sup>43</sup>, циклогеранилбромид<sup>43</sup>), наконец, что особенно важно, фосфониевые соли способны образовывать различные галогидзамещенные

функциональные производные: галоидкетоны (бромацетон<sup>29</sup>, ω-бромацетонфенон<sup>29</sup>, эфиры галоидзамещенных карбоновых кислот (этиловый эфир α-бромуксусной кислоты<sup>3</sup>, метиловый эфир 4-бромкратоновой кислоты<sup>44</sup> и др.), галоидзамещенные простые эфиры как α-хлоридметиловый эфир<sup>45</sup>. Скорость реакции уменьшается в ряду йодид > бромид > хлорид. Однако чаще используются более доступные бромиды.

В некоторых случаях для успешного проведения реакции Виттига, по-видимому, безразлично какую именно фосфониевую соль: йодид, бромид или хлорид использовать для приготовления фосфорана. Так, Коллинз и Хэммонд<sup>46</sup> не смогли получить метиленициклопентан при использовании в качестве исходного для приготовления реагента Виттига метилтрифенилфосфониййодида.

Важнейшим этапом реакции Виттига является выделение алкилидентрифенилфосфоранов из фосфониевых солей. Выше уже были обсуждены строение, устойчивость и реакционная способность реагентов Виттига. Способ выделения алкилидентрифенилфосфоранов из фосфониевых солей зависит от природы возникающего алкилидентрифенилфосфорана. Неустойчивые алкилидентрифенилфосфораны, принадлежащие к первой группе, выделяются в безводной среде действием металлоорганических соединений, которые и служат акцепторами протона в этом случае. Чаще всего взвесь фосфониевой соли в эфире, тетрагидрофуране или другом подходящем растворителе обрабатывают в атмосфере сухого азота раствором эквивалентного количества фенил- или бутиллития в эфире<sup>3, 4</sup>. Реакция проходит обычно на холоду, образование алкилидентрифенилфосфорана обнаруживается по появлению оранжевой или вишневой окраски раствора. Затем в полученный раствор вводят карбонильное соединение, при необходимости нагревают, по мере реакции окраска реакционной смеси исчезает. Вариантом вышеописанного способа является получение алкилидентрифенилфосфорана обработкой взвеси фосфониевой соли в жидком аммиаке амидом натрия с последующей заменой аммиака на эфир или тетрагидрофуран. Описано также выделение фосфоранов из фосфониевых солей действием ацетиленидов щелочных металлов на раствор фосфониевой соли в диметилформамиде<sup>47, 48</sup>. Поскольку многие фосфониевые соли удобно получать при использовании в качестве растворителя диметилформамида (см. выше), то такой вариант проведения реакции Виттига позволяет осуществить ее в одну стадию, без выделения четвертичной соли.

Второй способ выделения алкилидентрифенилфосфоранов из фосфониевых солей характеризуется использованием в качестве акцепторов протона этилата или метилата натрия, калия или лития<sup>3, 10, 40</sup>. Этот способ применим, конечно, для выделения устойчивых фосфоранов второй и третьей групп, а также для выделения некоторых более устойчивых фосфоранов первой группы, например, из бис-фосфониевых солей.

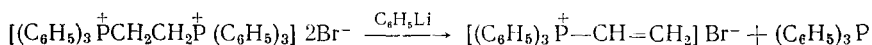
Этот путь был использован Мондоном<sup>34</sup> для выделения  $(C_6H_5)_3P^+ - \bar{S}H(CH_2)_2\bar{S}H - P(C_6H_5)_3$  из соответствующей бис-фосфониевой соли, а также Кэмпбеллом и Мак Дональдом<sup>41</sup> для выделения бис-фосфорана из *p*-ксилилен-бис-(трифенилфосфонийхлорида). В случае малоустойчивых фосфоранов реакцию рекомендуется проводить таким образом, чтобы к раствору смеси фосфониевой соли и карбонильного соединения в спирте, диметилформамиде или смеси спирта с метиленхлоридом или диметилформамидом добавлять спиртовой раствор эквивалентного количества алкоголята щелочного металла<sup>10</sup>.

Наконец, для получения устойчивых фосфоранов второй или третьей групп наиболее удобен способ действия на водные растворы фосфониевых солей водных растворов щелочи<sup>49</sup>. При этом образующийся фосфоран сразу выпадает в кристаллическом состоянии и после высушивания



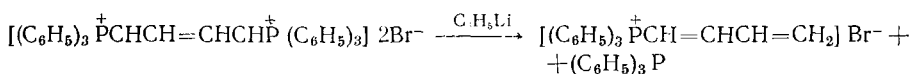
ния на воздухе может быть непосредственно использован в реакции. Конденсацию устойчивого фосфорана с карбонильными соединениями проводят обычно кипячением в бензоле, тетрагидрофуране, хлороформе и других растворителях.

Из осложнений, которые могут наблюдаться при выделении фосфоранов из фосфониевых солей отметим возможность отщепления трифенилфосфина при выделении бис-фосфоранов из бис-фосфониевых солей. Такое отщепление наблюдалось, например, при обработке бис-фосфониевой соли из 1,2-дибромэтана и трифенилфосфина посредством эфирного раствора фениллития<sup>19</sup>:



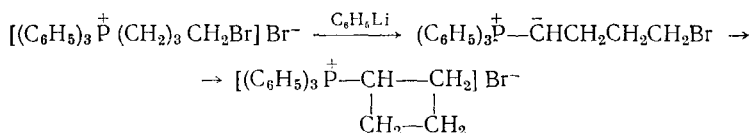
В результате был получен винилтрифенилфосфонийбромид.

Аналогичное явление наблюдалось также при обработке эфирным раствором фениллития четвертичной соли, приготовленной из 1,4-дибромбутена-2<sup>10</sup>:



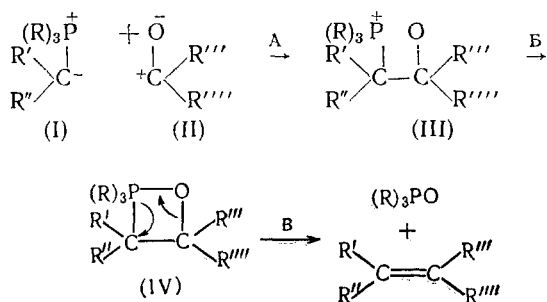
Именно по этой причине в таких случаях для выделения бис-фосфоранов необходимо использовать алкоголяты щелочных металлов.

Отмечен интересный случай разложения алкилдентрифенилфосфора с образованием циклического продукта<sup>34</sup> по схеме:



### 3. МЕХАНИЗМ И СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИИ ВИТТИГА

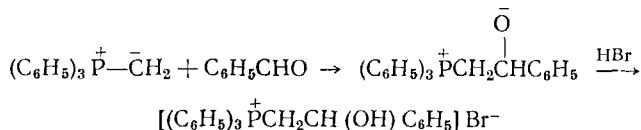
Согласно Виттигу и Шёллькопфу<sup>3</sup>, образование олефинов при действии алкилидентрифенилфосфоранов на карбонильные соединения проходит по следующей схеме:



В первую очередь алкилидентрифенилфосфоран (I) (где  $R = C_6H_5$ ) реагирует с карбонильным соединением (II) по поляризованной карбонильной группе с образованием бетаина (III). В дальнейшем, поскольку фосфор стремится дополнить свою внешнюю электронную оболочку до децета, то при наличии благоприятных пространственных факторов электронная пара кислорода вступает в связь с атомом фосфора, причем образуется четырехчленный цикл (IV), который далее спонтанно или при нагревании распадается на окись трифенилфосфина и олефин.

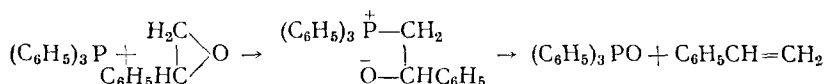
Успех или неуспех реакции Виттига определяется успехом или неуспехом трех фаз реакции (А, Б и В). Фаза (А) облегчается наличием высокополяризованной карбонильной группы или высокой реакционной способностью фосфорана в случае менее полярных карбонильных соединений.

Образование бетаина (III) в первую фазу реакции подтверждено выделением устойчивого бетаина при реакции метилентрифенилфосфорана с бензальдегидом:

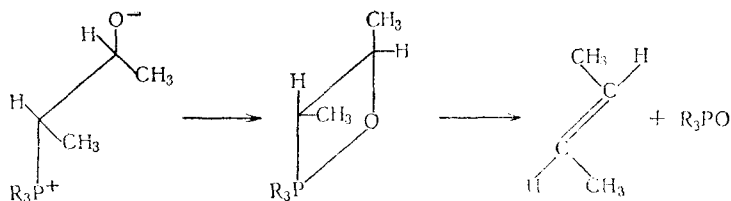


Бетаин характеризуется хорошо кристаллизующимся бромгидратом, который превращается снова в исходный бетаин при действии RLi. Нагреванием в эфирной суспензии при 60–65° в течение нескольких часов бетаин расщепляется до окиси трифенилфосфина (выход 91%) и стирол (выход 67%).

Образование этого же бетаина Виттиг и Хааг<sup>4</sup> постулируют при реакции окиси стирола с трифенилфосфином, которая проходит при 165° и приводит к стиролу (50%) и окиси трифенилфосфина:



Боскин и Денни<sup>50</sup> изучили эту реакцию на примере окисей *транс*-бутена-2 и *цис*-бутена-2, используя трибутилфосфин. Оказалось, что при этом из *транс*-окиси образуется смесь 72% *цис*-бутена-2 и 28% *транс*-бутена-2, а из *цис*-окиси — смесь 81% *транс*-бутена-2 и 19% *цис*-бутена-2. При этом в условиях реакции (150°) взаимная изомеризация олефинов составляла менее 2%. Эта работа, таким образом, подтвердила предложенный ранее механизм Виттига:



Расщепление бетаина приводит к основному продукту в реакционной смеси, механизм образования второго продукта неясен.

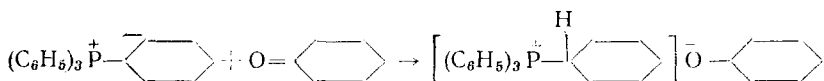
Следует отметить, что первая фаза (А) реакции Виттига обратима, это подтверждается повышением выхода олефина при увеличении количества алкилдитрифенилфосфорана против теоретического.

Механизм третьей фазы (В) реакции неясен, поскольку до настоящего времени кинетика реакции Виттига не изучена.

Виттиг<sup>3, 5, 6</sup> считал, что общий успех реакции определяет фаза Б — переход бетаина (III) в четырехчленный цикл (IV), и полагал, что, если из-за пространственных или электронных факторов цикл (IV) не образуется, то реакция останавливается на стадии бетаина. Исходя из этой предпосылки, Виттиг считал, что алкилдитриалкилфосфораны не могут входить в реакцию с карбонильными соединениями с образованием олефинов потому, что циклизация бетаина (III) (где R=алкил) в промежуточный цикл (IV) невозможна вследствие индуктивного влияния алкильных групп, препятствующих будто бы атаке оксианиона на

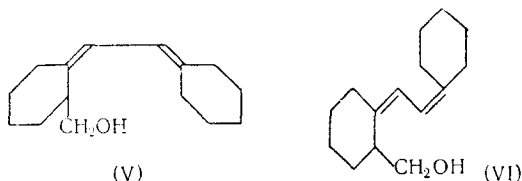
фосфор. Однако в свете новейших работ Джонсона<sup>13-15</sup> и Трайпета<sup>16</sup> эти доводы отпадают, поскольку индуктивного влияния алкильных групп с подавлением атаки оксианиона у фосфора не существует, и алкильные фосфораны с равным успехом как и алкилидентрифенилфосфораны входят в реакцию Виттига. Джонсон<sup>15</sup> считает наиболее важной стадией реакции первую фазу (А) и полагает, что вторая фаза (Б) может контролироваться лишь пространственными влияниями.

При реакции с енолизующимися кетонами алкилидентрифенилфосфораны, в особенности пространственно затрудненные, могут реагировать с образованием енолятов, а не продуктов присоединения по карбонильной группе. Иногда эта побочная реакция становится основной. Например<sup>10</sup>:



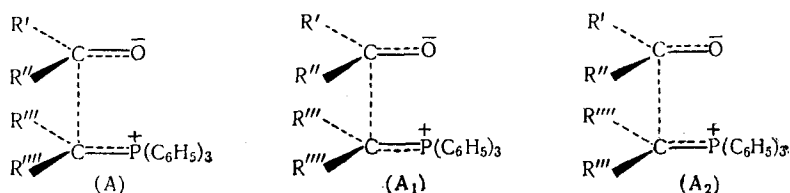
Для несимметричных алкилидентрифенилфосфоранов и карбонильных соединений, вообще говоря, может получиться смесь *цис*- и *транс*-изомеров. Так, при реакции винилметилентрифенилфосфорана с бензальдегидом<sup>2</sup> (нагревание в эфирной суспензии при 65°) образуется с выходом 58% 1-фенилбутadiен-1,3, представляющий собой смесь 50% *цис*- и 50% *транс*-изомера. В ряде случаев, однако, наблюдается предпочтительное или исключительное образование *транс*-изомеров. Так, при реакции бензилидентрифенилфосфорана с бензальдегидом получен стильбен (выход 82%), являющийся смесью 70% *транс*- и 30% *цис*-формы. Только *транс*-изомеры образуются в большинстве случаев синтеза природных соединений (ликопин, β-каротин и др.). Впрочем описаны также случаи преобладания в смеси *цис*-изомера (до 80%)<sup>39</sup>.

Систематических исследований по стереохимии реакции Виттига пока не имеется. Так же не изучен вопрос о влиянии изменения условий реакции на соотношение *цис*- и *транс*-форм, хотя такое влияние, по-видимому, имеет место. В самом деле, при реакции *о*-оксиметилциклогексилдентрифенилфосфорана с циклогексаном в тетрагидрофуране при -25° образуется почти исключительно *цис*-диен (V), в то время как при комнатной температуре в смеси содержатся значительные количества *транс*-изомера (VI)<sup>51</sup>.



Стереоспецифичность реакции в ряде случаев пытается объяснить Левисалле<sup>9</sup>. Он считает, что стереохимия образующегося олефина  $\text{R}'\text{R}''\text{C}=\text{CR}'''\text{R}''''$  обусловлена переходным состоянием, предшествующим образованию бетанина. Наиболее вероятным переходным состоянием является, по Левисалле, состояние (А), где диполи  $\text{C}^+-\text{O}^-$  и  $\text{C}^--\text{P}^+$  расположены таким образом, что электростатическое взаимодействие между ними сводится к минимуму. В переходном состоянии (А) действуют две противоположно направленные силы: 1) смещение электронов от кислорода к фосфору ( $\text{O} \rightarrow \text{P}$ ), которое приводит к возникновению четырехчленного цикла и 2) тенденция к повороту вокруг оси  $\text{C}-\text{C}$  вследствие взаимного отталкивания несвязанных атомов угле-

рода. Так как смещение электронов протекает быстрее, чем смещение атомов, то стереохимия четырехчленного кольца и конечного олефина определяется переходным состоянием (А). В зависимости от объема заместителей  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  и  $R''''$  и их полярности возникает предпочтительное переходное состояние ( $A_1$ ) или ( $A_2$ ), при котором взаимодействие между несвязанными атомами наименьшее и в промежуточном четырехчленном цикле наиболее объемистые группы расположены возможно более удаленно друг от друга:



В этом случае в конечном олефине наиболее объемистые группы будут расположены в *транс*-положении. Исключительное образование *транс*-изомеров в ряде случаев можно приписать неблагоприятным пространственным соотношениям для *цис*-расположения групп в переходном состоянии, что повышает энергетический барьер реакции или вызывает диссоциацию А на исходные компоненты.

#### 4. СИНТЕЗЫ В ОБЛАСТИ ПРИРОДНЫХ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

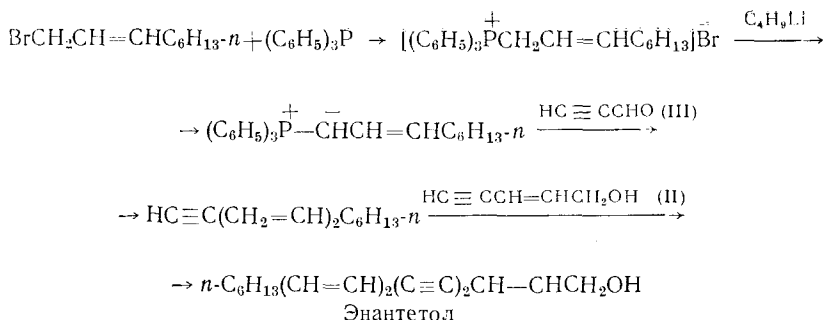
В последние годы показано, что соединения с тройными связями довольно широко распространены в растениях. Систематическое изучение этих соединений показало, что они могут представить практический интерес, поскольку обладают в ряде случаев интересными биологическими свойствами (антибиотическая активность в значительном разбавлении, сильные токсические свойства и т. п.). В связи с этим многими исследователями была начата разработка методов синтеза полиацетиленов, близких или идентичных природным, с целью подробного изучения их физиологического действия.

Как известно, при построении любой высоконепредельной цепочки углеродных атомов наиболее сложна задача введения двойной связи определенной конфигурации в строго определенном месте. Большинство ранее известных способов введения двойной связи приводит к смеси изомеров положения и конфигурационных изомеров. Поэтому реакция Виттига, позволяющая вводить двойную связь в строго определенном положении, как правило стереоспецифически, и, что особенно важно, с одновременным удлинением углеродной цепи на звено желаемого строения, сразу привлекала внимание исследователей, работающих в области полиацетиленов.

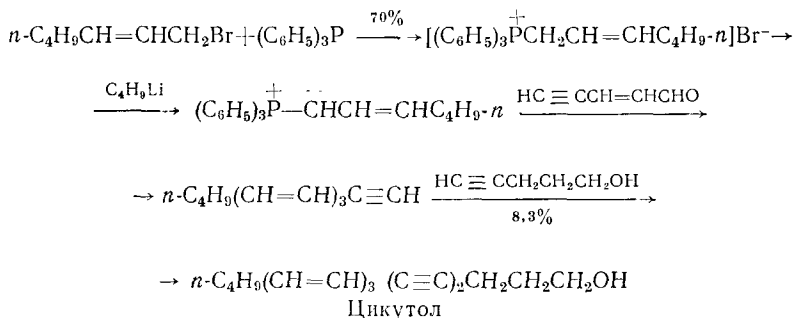
Как показано многочисленными работами Больмана с сотрудниками<sup>28, 40, 42, 44, 52-61</sup> реакция Виттига, действительно, может быть широко и плодотворно использована в синтезе полиенинов. Наиболее интересными примерами, иллюстрирующими применение этой реакции в области природных полиацетиленовых соединений являются синтезы энантетола<sup>52, 60</sup>, выделенного из *Oenanthе crocata*, дикутола<sup>53</sup> из *Cicuta virosa*, анацилина<sup>56</sup> — природного инсектицида из корней *Anacyclus pyrethrum* и этузанола В<sup>61</sup> из *Aethusa cynapium* L.

В синтезе энантетола реакция Виттига была использована для получения додекадиен-3,5-ина-1 (I), окислительной конденсацией которого с пентан-3-ин-1-олом-5 (II) в присутствии полухлористой меди был получен искомый энантетол с выходом 14,1%. Для получения (I) фосфо-

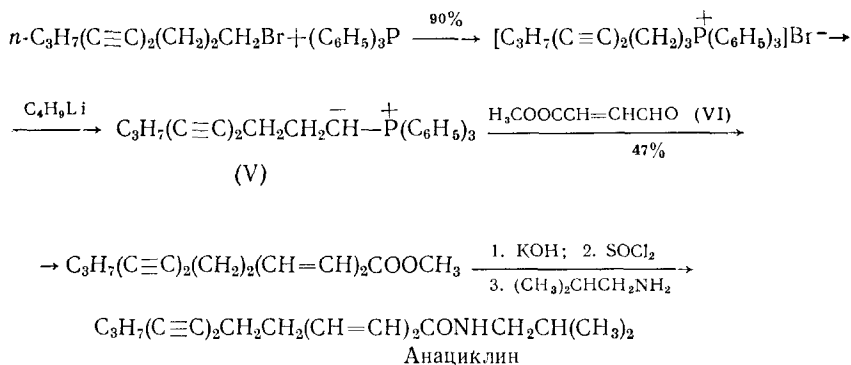
ниевую соль (III), приготовленную с выходом 44% из 1-бромнонена-2 и трифенилфосфина, обрабатывают жирным раствором *n*-буллития и к полученному раствору понен-2-илидентрифенилфосфорана добавляют пропаргиловый альдегид. Выход конечного енина (I) составляет 43%.



Аналогичная схема была использована также для синтеза цикутола:



Для синтеза анациклина фосфониевая соль, полученная из декадиин-бромид (IV) с выходом 90%, была превращена в фосфоран (V) обработкой буллитием, V вводился в реакцию с метиловым эфиром бутен-2-аль-1-овой-4 кислоты (VI), при этом с выходом 47% был получен ключевой продукт для синтеза анациклина — метиловый эфир тетрадекадиен-2,4-диин-8,10-овой-1 кислоты (VII), из которого после омыления, превращения в хлорангидрид действием хлористого тионила и обработки изобутиламином был приготовлен желаемый анациклин — изобутиламид тетрадекадиен-2,4-диин-8,10-овой-1 кислоты.



Реакция Виттига была использована также для получения ряда полиенинов в процессе синтетического построения природных полиаце-

тиленов, выделенных из различных видов *Corlopsis*, *Artemisia vulgaris*, *Centaurea ruthenica* и др. Так были получены гексадиен-3,5-ин-1<sup>55</sup> (из пропаргилового альдегида и винилметилентрифенилфосфорана), додекатриен-3,5,11-ин-1<sup>58</sup> (из пропаргилового альдегида и нонадиен-1,7-илидентрифенилфосфорана, выход 53%), тридекатетраен-1,3,5,11-дин-7,9<sup>42</sup> (из додекадиен-2,8-дин-4,6-аля-1 и винилметилентрифенилфосфорана, выход 50%), гептадекатриен-8,10,16-триин-2,4,6<sup>51</sup>; 2,2,15,15-тетраметилгексадекадиен-7,9-тетраин-3,5,11,13<sup>57</sup> и другие.

Таким образом, используя реакцию Виттига и комбинируя альдегиды и алкилидентрифенилфосфораны можно приготовить разнообразнейшие полиенины с различными заместителями. Реакция ограничивается только доступностью исходных соединений.

В большинстве случаев выходы искоемых соединений вполне удовлетворительны (40—60%). Однако иногда полиенины образуются с очень низкими выходами. Так, при конденсации акролеина с декадиен-2,8-дин-4,6-илидентрифенилфосфораном<sup>42</sup> желаемый тридекатетраен-1,3,5,11-дин-7,9 (в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров) получен с выходом лишь 5%. С очень низким выходом образуется также 1-фенилундекадиен-7,9-триин-1,3,5 при конденсации 1-фенилнонаен-7-триин-1,3,5-аля-9 с этилидентрифенилфосфораном.

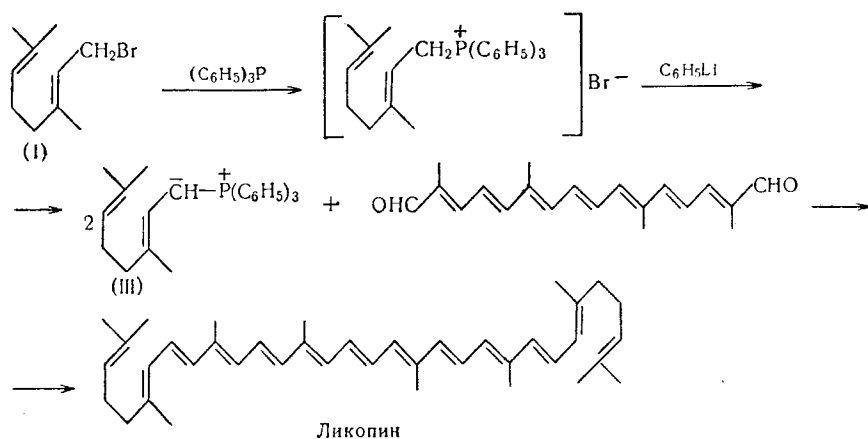
Реакция Виттига — очень ценный метод в синтезе полиинов и политенинов, позволяющий синтезировать разнообразнейшие сложные соединения желаемого строения. Надо отметить, что возможности реакции Виттига еще далеко не развернуты в синтетическом приложении к области природных полиацетиленов, в частности совсем почти не варьировались условия реакции, благодаря чему во многих случаях безусловно не достигнуты оптимальные выходы.

## 5. СИНТЕЗЫ В ОБЛАСТИ ТЕРПЕНОВ, КАРОТИНОИДОВ И ВИТАМИНА А

Особенно широкие перспективы открыла реакция Виттига в области синтеза терпенов, каротиноидов и витамина А, методы синтеза которых до недавнего времени оставались сложными и трудоемкими. Значение этой реакции для синтеза каротиноидов и витамина А отметил впервые сам Виттиг в 1954 г.<sup>5</sup> С этого времени реакция Виттига прочно вошла в круг методов, используемых в химии изопrenoидов и приобрела даже практическое значение, свидетельством чему является все возрастающее число патентов, взятых на применение реакции Виттига для синтеза разнообразных практически важных веществ, в частности витамина А,  $\beta$ -каротина, кислоты витамина А и др.

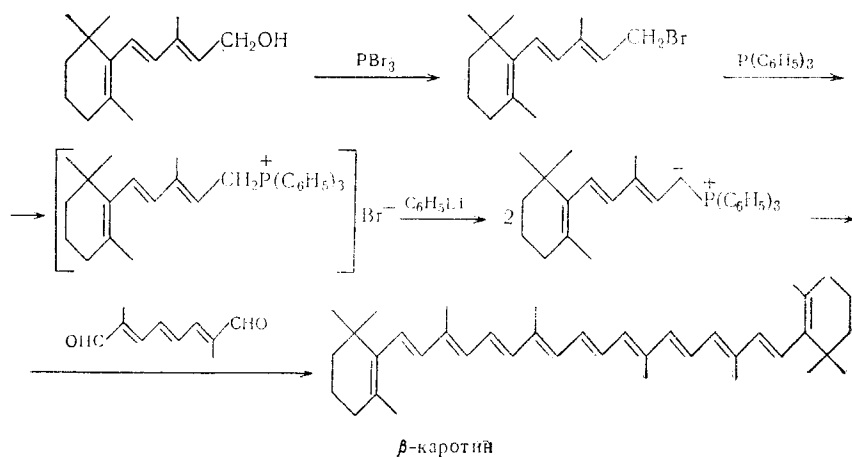
В первую очередь реакция Виттига дала возможность легкого построения симметричных каротиноидных углеводов на основе легко доступных изопrenoидных бромидов и сравнительно доступных диальдегидов.

Так, на основе этой реакции Ислер с сотрудниками<sup>62, 63</sup> разработали наиболее простой метод синтеза ликопина (природный пигмент помидоров) из всех известных до настоящего времени. По предложенной ими схеме, действием трехбромистого фосфора на линалоол (в настоящее время синтез линалоола осуществлен в промышленном масштабе) был получен геранилбромид (I), который чрезвычайно легко уже на холоду реагировал с трифенилфосфином, образуя кристаллическую фосфониевую соль (II) с высоким выходом. При обработке этой соли эфирным раствором фениллития образовался красный раствор геранилидентрифенилфосфорана (III), последний быстро реагировал при добавлении кроцетинового диальдегида. В результате из реакционной смеси был выделен ликопин, идентичный природному, с выходом порядка 70%.

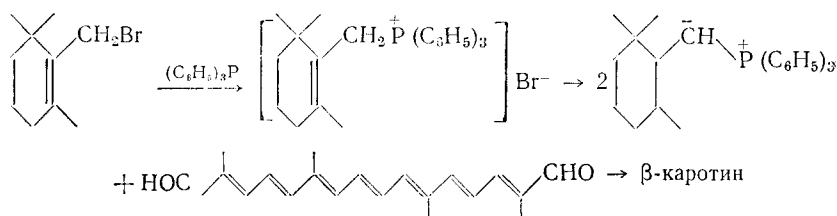


Аналогично из 6,7-дигидрогеранилидентрифенилфосфорана и кроцетинового альдегида был получен 2,2', 3,3'-тетрагидроликопин<sup>63, 64</sup>, а из геранилидентрифенилфосфорана и 8,8'-дегидрокроцетинового диальдегида — 15,15'-дегидроликопин<sup>62-65</sup>.

Очень интересный и удобный путь синтеза β-каротина — важнейшего широко распространенного в растительном мире красного пигмента, служащего провитамином А — был разработан Виттигом и Поммером<sup>47</sup> на основе легко доступного β-иониленэтилового спирта, через соответствующий бромид и фосфоран. Этот путь выгодно отличается от всех ранее разработанных методов малым числом стадий и безусловно перспективен в смысле использования для промышленного синтеза β-каротина.



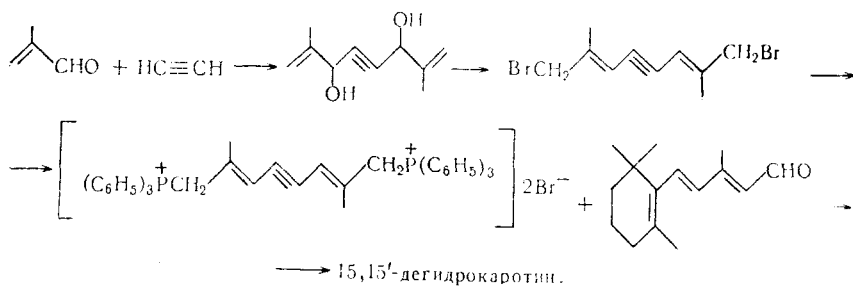
Еще более простая схема предложена в одном из патентов<sup>66</sup>.



Следует отметить, что в настоящее время используемый в этой схеме 2,6,11,15-тетраметилдекагексагептаен-2,4,6,8,10,12,14-диаль-1,16 вполне доступное соединение.

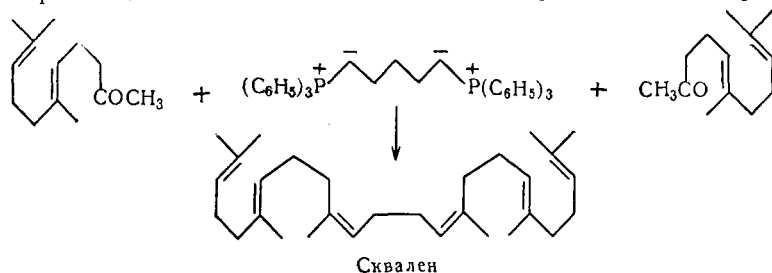
Аналогичными путями конденсаций  $\beta$ -ионилиденэтилидентрифенилфосфорана с 2,7-диметилоктадиен-2,6-ин-4-диалем-1,8<sup>47</sup> или  $\beta$ -циклогеранилидентрифенилфосфорана с 8,8'-дегидрокроцетиновым диальдегидом<sup>62</sup> был получен 15,15'-дегидро- $\beta$ -каротин.

Интересный вариант синтеза 15,15'-дегидро- $\beta$ -каротина дали Сарматис и Офнер<sup>67</sup>:



Эта же схема была использована авторами для синтеза самого  $\beta$ -каротина и декапreno- $\beta$ -каротина.

Особенно ярким примером успешного применения реакции Виттига для синтеза симметричных изопреноидных углеводов является синтез сквалена — алифатического тритерпенового углевода, содержащегося в живых организмах и являющегося предшественником стероидов. Для построения молекулы сквалена был использован несколько иной принцип, чем в случае  $\beta$ -каротина. В то время как для синтеза  $\beta$ -каротина использовалась конденсация фосфорана с симметричным диальдегидом нужного строения, для синтеза сквалена была применена конденсация симметричного дифосфорана, полученного из 1,4-дибромбутана, с геранилацетоном<sup>34, 68–70</sup>. Из реакционной смеси был выделен сквален с выходом 26%. Этот синтез фактически был первым синтезом сквалена, идентичного природному. Ранее использованные пути приводили к сложным смесям, из которых чистый сквален выделен не был. Вышеописанный синтез сквалена также, как и ранее упомянутые синтезы  $\beta$ -каротина, отличаются исключительной простотой и доступностью.

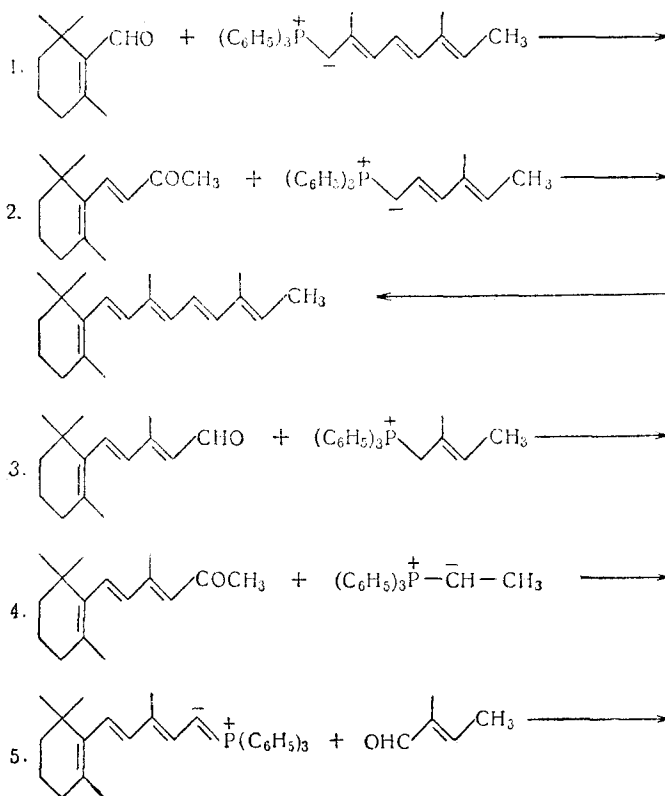


Аналогично, исходя из 1,4-дибром-2,3-С<sup>14</sup>-бутана, был синтезирован сквален, меченый С<sup>14</sup> в положениях 11 и 14<sup>71</sup>, необходимый для изучения биосинтеза стероидов в животном организме. Способ был использован и для синтеза 3,8-диметилдекатриен-3,5,7-диина-1,9<sup>72</sup> — важного полупродукта на пути синтеза многих каротиноидов.

Синтез Виттига был применен также для получения несимметричных изопреноидных углеводов, прежде всего аксерофтена — углевода со скелетом витамина А<sup>73–75</sup>. Этот пример очень наглядно показы-



зает гибкость реакции Виттига, позволяющей использовать разнообразнейшие исходные для синтеза одного и того же продукта. Так, аксерофтен был приготовлен по пяти следующим схемам:



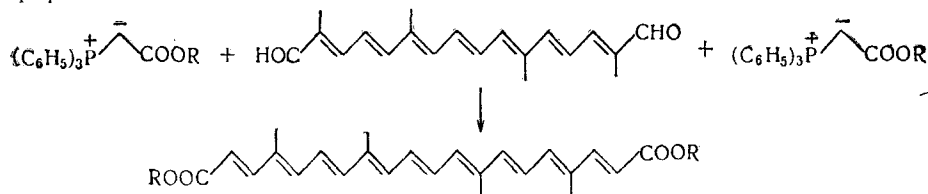
В процессе изучения стереохимии фитола, гераниола и нерола Баррелл<sup>76</sup> получил действием на  $DL=6$ ,  $D'=10$ , 14-триметилпентадеканон-2 метилентрифенилфосфорана соответствующий углеводород.

В области изопреноидов использование реакции Виттига не ограничилось только синтезом углеводов. Применяя фосфораны, приготовленные из галоидзамещенных кислот, удалось разработать удобный и простой способ введения в полиеновую цепь карбоксильной группы и таким образом сделать доступными каротиноидные и другие полиеновые кислоты.

Очень широкое применение получило введение метиленкарбэтоксильной группы по общей схеме:

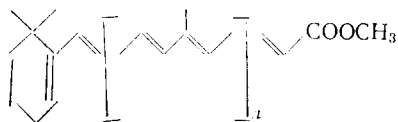


По этой схеме Ислер с сотрудниками<sup>49</sup> конденсацией кроцетинового диальдегида с карбалкоксиметилентрифенилфосфораном получили ряд эфиров биксина:



Биксин (где  $R = H$ )

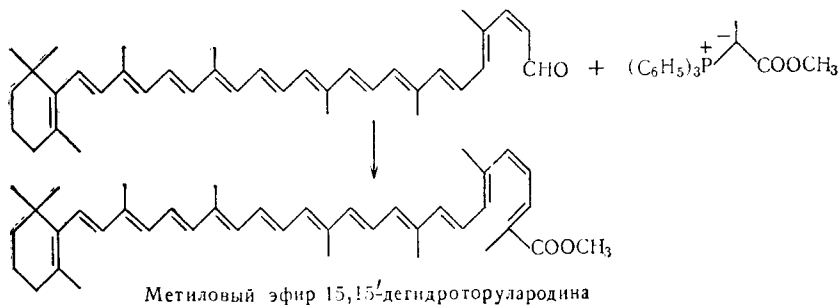
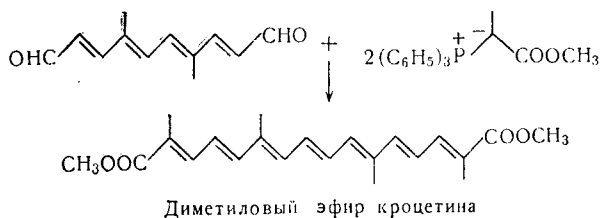
Конденсацией карбметокситрифенилфосфорана с 15,15'-дегидро- $\beta$ -апо-12'-каротиналем ( $C_{25}$ ) и его винилогами вплоть до 15,15'-дегидро- $\beta$ -апо-2'-каротиналя ( $C_{37}$ )<sup>77-80</sup> были впервые получены метиловый эфир 15,15'-дегидро- $\beta$ -апо-10'-каротиновой кислоты ( $C_{27}$ ) и его винилоги до метилового эфира 15,15'-дегидро- $\beta$ -апо-2-каротиновой кислоты ( $C_{37}$ ), частичное гидрирование которых дало соответствующие метиловые эфиры  $\beta$ -апо-каротиновых кислот



где  $n=3, 4, 5$

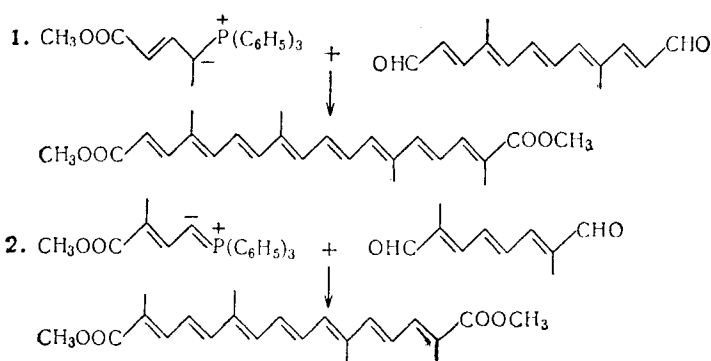
Ранее известные методы введения карбоксильной группы непригодны для синтеза таких высоконепредельных кислот.

Применение  $\alpha$ -карбалкокситетилдентрифенилфосфоранов из эфиров  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты позволяет ввести не только метиленкарбоксильную группировку, но и боковую метильную группу. Эту возможность использовал Ислер с сотрудниками<sup>49, 77-80</sup> в синтезе диметилового эфира кроцетина, метилового эфира 15,15'-дегидроторулародина и его винилогов по схемам:

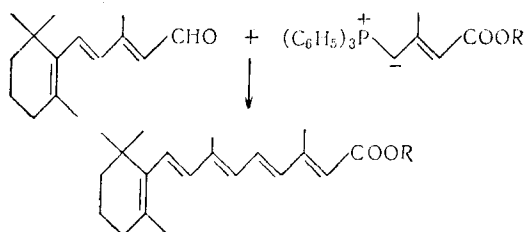


Частичное гидрирование, изомеризация и омыление метилового эфира 15,15'-дегидроторулародина привело к каротиноиду торулародину, который оказался идентичным природному торулародину, выделенному из *Rhodotorula mucilaginosa*. Таким образом, была подтверждена структура природного торулародина. Эти успехи стали возможными только благодаря реакции Виттига.

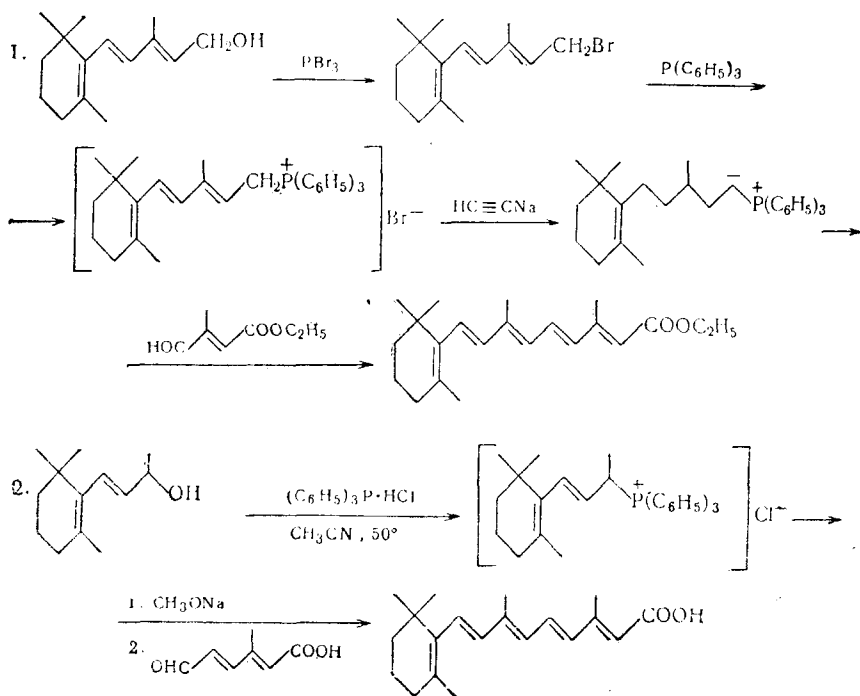
Еще более интересен и перспективен для построения изопреноидных и других непредельных кислот путь, основанный на использовании фосфоранов, приготовленных из  $\omega$ -галогидкислот. На такую возможность указали недавно Бухта и Андрее<sup>81-84</sup>. Эти исследователи предложили новые способы синтеза диметилового эфира биксина, кроцетина и диметилового эфира 4,4'-десметилбиксина конденсацией фосфоранов, полученных из метилового эфира  $\gamma$ -бромкротоновой кислоты и метилового эфира  $\gamma$ -бромтиглиновой кислоты с соответствующими диальдегидами по схемам:



Аналогичные схемы синтеза были запатентованы для эфиров кислоты витамина А<sup>73, 85-87</sup>. Например:



Впрочем, для синтеза эфиров кислоты витамина А значительно более интересен второй возможный путь построения по реакции Виттига, а именно, конденсация фосфоранов с альдегидокислотами<sup>88-93</sup>. Так, конденсацией фосфорана, приготовленного из β-ионилиденэтилового спирта через соответствующий хлорид или бромид, с этиловым эфиром 3-метилбутен-2-аль-4-овой-1 кислоты был получен этиловый эфир кис-



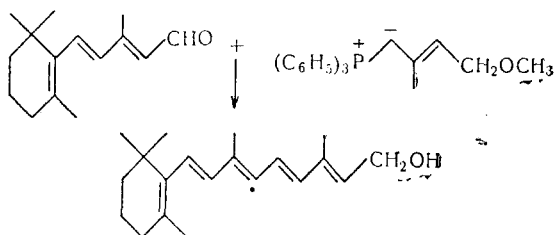
лоты витамина А<sup>90-92</sup>. Метилловый эфир кислоты витамина А был приготовлен также при реакции между фосфораном, полученным из β-ионилхлорида, и 3-метилгексадиен-2,4-аль-6-овой кислоты<sup>92,93</sup> после последующей этерификации. Эти конденсации проводят в диметилформамиде, для выделения фосфоранов используют ацетиленид или метилат натрия. Выходы конечных продуктов высокие.

Следует указать, что для получения β-ионилтрифенилфосфонийхлорида<sup>92,93</sup> был предложен новый оригинальный метод, заключающийся в действии на β-ионол хлоргидрата трифенилфосфина. Таким образом удалось обойти стадию синтеза галогенида. Возможно, что такая методика может быть применена и для получения других фосфониевых солей непосредственно из спиртов.

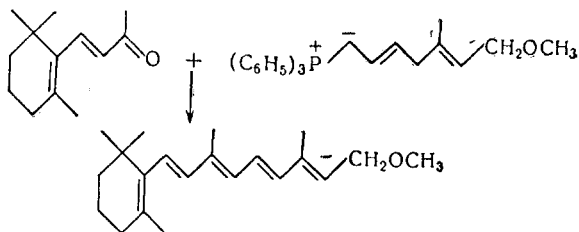
Как уже отмечалось выше<sup>30</sup>, карбэтоксиметилентрифенилфосфоран не реагирует с кетонами. Все попытки ввести в реакцию с карбэтокситрифенилфосфораном нопинон окончились неудачей<sup>94</sup>. Это обстоятельство несколько ограничивает реакцию алкилиденкарбэтоксилирования по Виттигу.

Основная ценность реакции Виттига в ряду изопреноидов заключается не только в том, что она может быть широко использована для синтеза разнообразнейших углеводов и кислот полиенового типа, труднодоступных иными способами, но также в том, что этот метод при подборе соответствующих компонентов применим для синтеза других функциональных производных: спиртов, простых эфиров, альдегидов и кетонов. Эти возможности реакции Виттига пока еще разработаны далеко недостаточно. Тем не менее имеющихся примеров достаточно, чтобы судить о возможностях, тающихся в этой реакции.

В ряде патентов<sup>95-99</sup> предложены новые простые схемы синтеза витамина А, его эфиров и 11,12-дегидровитамина А. По одной из этих схем<sup>85,95</sup> легко доступный β-ионилиденуксусный альдегид конденсируют с 2-метил-4-метоксибутен-2-илидентрифенилфосфораном и сразу получают метилловый эфир витамина А:

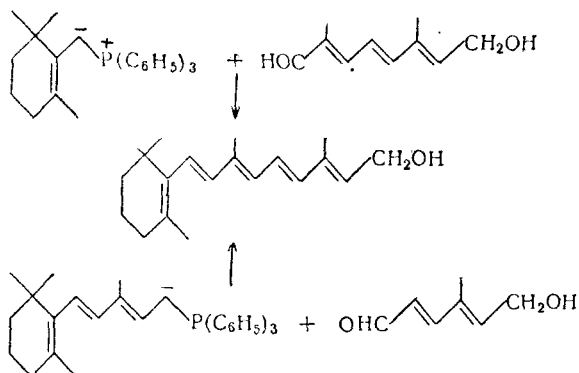


По другой схеме<sup>96,98</sup>, метилловый эфир витамина А готовят взаимодействием β-ионона с 1-метокси-3-метилгексадиен-2,4-илидентрифенилфосфораном:



Для синтеза самого витамина А использовали конденсацию β-циклогеранилидентрифенилфосфорана<sup>97</sup> с 8-окси-2,6-диметилоктатриен-2,4,6-

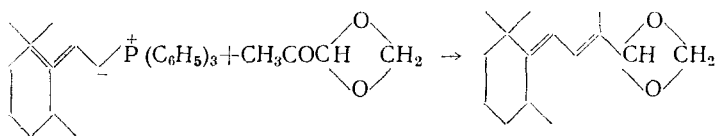
алем-1 или  $\beta$ -ионилиденэтилидентрифенилфосфорана<sup>88, 89</sup> с 6-оксн-4-метилгексадиен-2,4-алем-1:



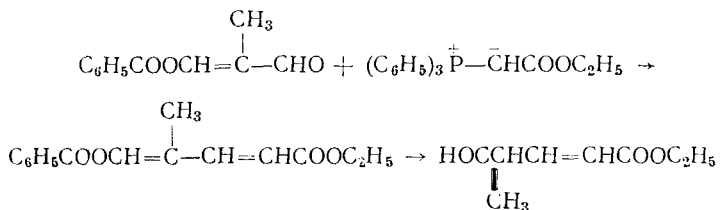
Таким образом, здесь использовались углеводородные фосфораны и оксиальдегиды. Применение алкоксиальдегидов или ацетоксиальдегидов приводит в данном случае к образованию простых эфиров или ацетата витамина А.

Приведенные выше схемы вполне могут соперничать с применяемой в настоящее время промышленной схемой синтеза витамина А.

Введение альдегидной группировки по реакции Виттига разработано пока еще недостаточно. Интересный случай описан Ислером с сотрудниками<sup>100</sup> в одном из патентов, где в конденсацию с 2-(2',6',6'-триметилциклогексиден)-этилидентрифенилфосфораном был введен 1-этиленацеталь 2-оксопропаналя и в результате был получен этиленацеталь соответствующего альдегида:



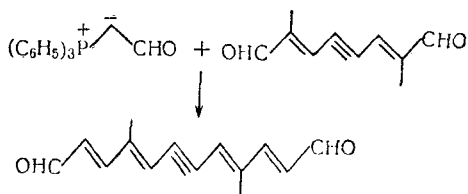
Введение альдегидной группы в молекулу возможно также при использовании в конденсации Виттига енольных эфиров диальдегидов. Например, было показано<sup>30</sup>, что карбэтоксиметилентрифенилфосфоран реагирует с бензоатом метилмалонового диальдегида с образованием соответствующего енольного эфира альдегидокарбоновой кислоты, после омыления которого получается соответствующая альдегидокарбоновая кислота.



Этот путь позволяет удобно и просто получать дифункциональные производные.

Для введения альдегидных группировок безусловно очень интересен формилметилентрифенилфосфоран, предложенный недавно Триппетом и Уокером<sup>31</sup> (см. выше раздел 2). При помощи этого реагента из 2,7-октадиен-2,6-ин-4-диаля-1,8 был приготовлен 4,9-диметилдодекате-

траен-2,4,8,10-ин-6-диаль-1,12 — ценный промежуточный продукт в синтезе каротиноидов:



Выход конечного диальдегида составил по спектральным данным 50%, однако, ввиду трудностей, возникших при отделении продукта от больших количеств окиси трифенилфосфина, удалось выделить диальдегид с выходом лишь 15%.

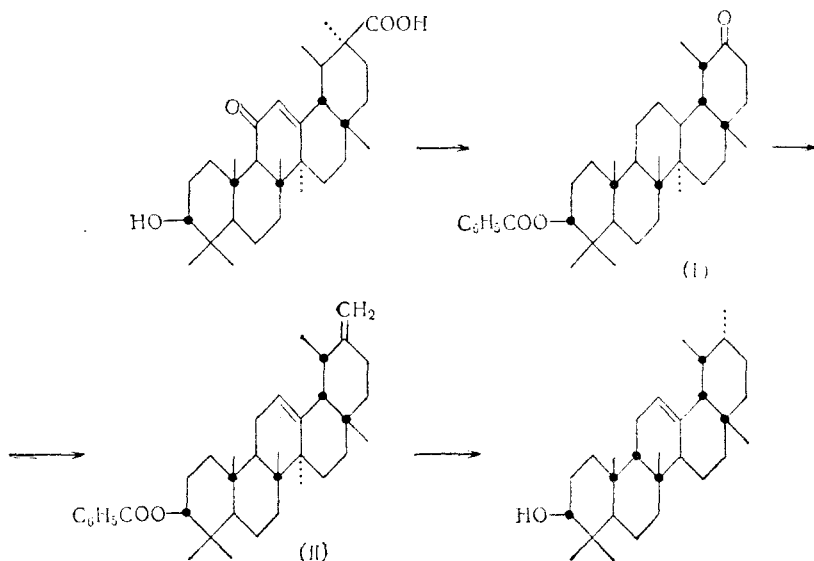
Еще об одной возможности введения альдегидной группы при помощи метоксиметиленфосфорана<sup>45</sup> будет подробнее рассказано ниже, в следующем разделе.

Для введения кетогруппы по реакции Виттига можно воспользоваться ацетилметиленилфосфораном, описанным впервые Рамирецом<sup>29</sup>. Однако до сих пор эта возможность почти не была использована.

Недавно<sup>35</sup> намечен интересный путь построения  $\gamma$ -бромзамещенных кислот по схеме:



В заключение этого раздела упомянем интересную работу Корея и Кантрелла<sup>101</sup>, которые в связи с изучением стереохимических соотношений в ряду тритерпенов, исходя из глицерретовой кислоты (конфигуративно известное производное  $\beta$ -амирина) через кетон (I) по реакции Виттига приготовили олефин (II), при селективном гидрировании которого посредством лития в диэтиламине получили  $\alpha$ -амирин.

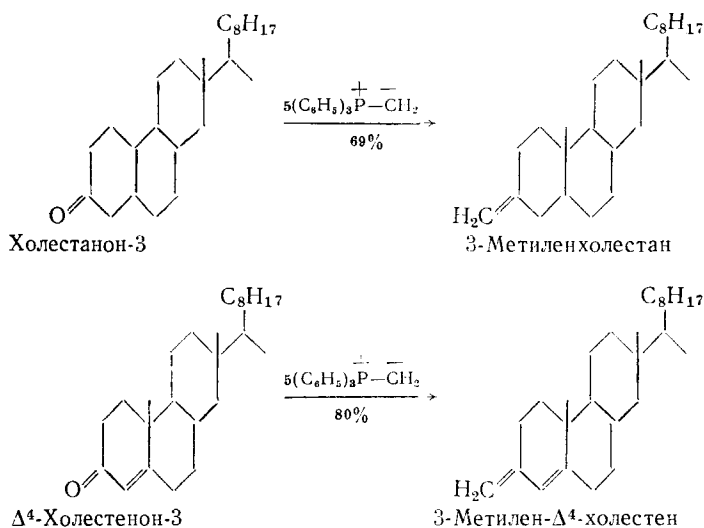


## 6. СИНТЕЗЫ В ОБЛАСТИ СТЕРОИДОВ И ВИТАМИНА D<sub>2</sub>

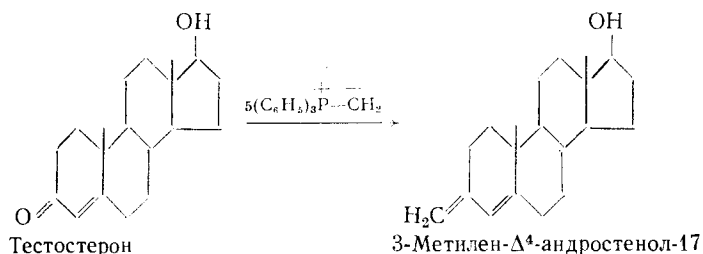
В ряду стероидов реакция Виттига была впервые использована Бартоном с сотрудниками<sup>102</sup> для синтеза 3-метиленхолестанона-3.

Начиная с 1957 г. эту реакцию начали довольно широко применять в ряду стероидов и значение ее, по-видимому, будет в дальнейшем возрастать. Пока что использование реакции Виттига в области стероидов ограничивается почти исключительно введением метиленовой группировки.

Наиболее подробно реакция метилирования по Виттигу для стероидов изучена Зондхеймером и Мехолэмом<sup>103, 104</sup>. Авторы заинтересовались этой реакцией в связи с разработкой методов построения боковой цепи на основе 17- и 20-кетостероидов. Оказалось, что как насыщенные (холестанон-3), так и ненасыщенные ( $\Delta^4$ -холестенон-3) стероидные кетоны гладко реагируют с метилентрифенилфосфораном при кипячении в тетрагидрофуране с образованием соответствующих метиленстероидов высокой степени чистоты, которые трудно приготовить иными методами.



В реакцию могут быть вовлечены также оксикетоны стероидного ряда, причем защита оксигруппы необязательна. Например, тестостерон гладко реагирует с метилентрифенилфосфораном, образуя 3-метилен- $\Delta^4$ -андростенон-17 с выходом 75%.

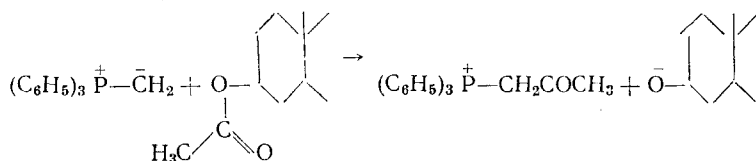


В случае стероидов особенно ярко выступает обратимость реакции Виттига в первую фазу (см. раздел 3). В самом деле, для достижения максимального выхода метиленстероидов необходимо применять значительный избыток метилентрифенилфосфорана. Например, взаимодействие андростанол-3 $\beta$ -он-17<sup>103</sup> с тремя эквивалентами метилентрифенилфосфорана приводит к 17-метиленандростанолу-3 $\beta$  с выходом 32%, в то время как при использовании пяти эквивалентов реагента Виттига метиленандростанол получен с выходом 58%. То же наблюдается при

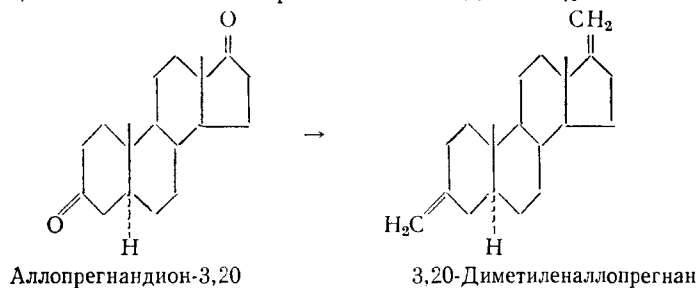
метиленировании андростанол-17 $\beta$ -она-3,  $\Delta^3$ -прегненол-3 $\beta$ -она-20<sup>103</sup>, аллопрегнанол-3 $\beta$ -она-20<sup>104</sup>.

Хотя, как указывалось выше, защита оксигруппы для осуществления реакции Виттига не обязательна, все же в случае защищенной оксигруппы выходы метиленстероидов, как правило, повышаются. Например,  $\Delta^5$ -андростенол-3 $\beta$ -он-17 дает при метиленировании по Виттигу 17-метилен- $\Delta^5$ -андростенол-3 $\beta$  с выходом 36%, а при использовании тетрагидропиранилового эфира выход конечного продукта (после омыления) составляет 44%<sup>103</sup>.

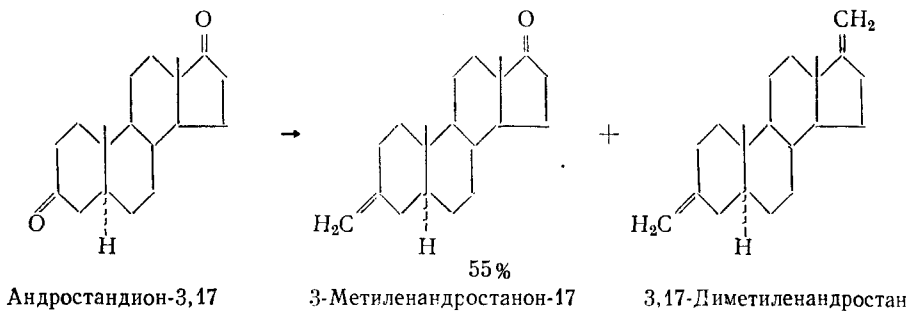
Ацетаты 21-нор-20-кетохолестерина и  $\Delta^{5,16}$ -прегнадиенол-3 $\beta$ -она-20, диацетаты андростандиола-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -она-7 и  $\Delta^5$ -андростендиола-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -она-7 реагируют с метилентрифенилфосфораном без отщепления ацетатной группы<sup>103, 104</sup>. Однако в некоторых случаях, например, при реакции гексогонина<sup>102</sup> или ацетата 7-кетохолестерина<sup>103</sup>, ацетильная группа отщепляется и образуются соответственно 12-метилентигогенин и 7-метиленхолестерин. Расщепление проходит по общей схеме:



У стероидных diketонов в зависимости от природы diketона реакция проходит либо по обеим кетогруппам, либо предпочтительно по одной. Так, при реакции метилентрифенилфосфорана с аллопрегнандионом-3,20<sup>104</sup> в эфирном растворе при комнатной температуре сразу образуется 3,20-диметиленаллопрегнан с выходом 75%.



В тех же условиях из андростандиона-3,17<sup>104</sup> в качестве основного продукта получен 3-метиленандростанон-17 и лишь побочно 3,17-диметиленандростан.



В идентичных условиях из 3-метиленандростанона-17 был получен 3,17-диметиленандростан с выходом 76%.

Помимо вышеописанных случаев реакция метиленирования по Виттигу была использована для синтеза 24-метиленхолестерина<sup>105, 106</sup> (содержится в некоторых моллюсках) и 25-дегидрохолестерина<sup>107</sup>.

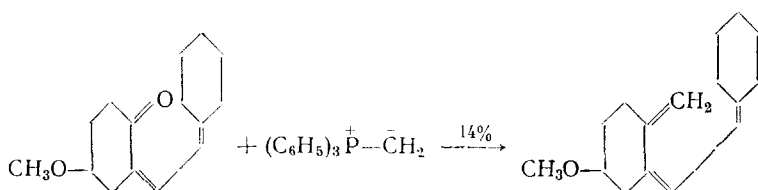


Конденсацией 3- $\beta$ -ацетокси-5-холенового альдегида с изопропилидентрифенилфосфораном был приготовлен 24-дегидрохолестерин<sup>108</sup>, оказавшийся идентичным десмостеролу, выделенному из эмбриона цыпленка.

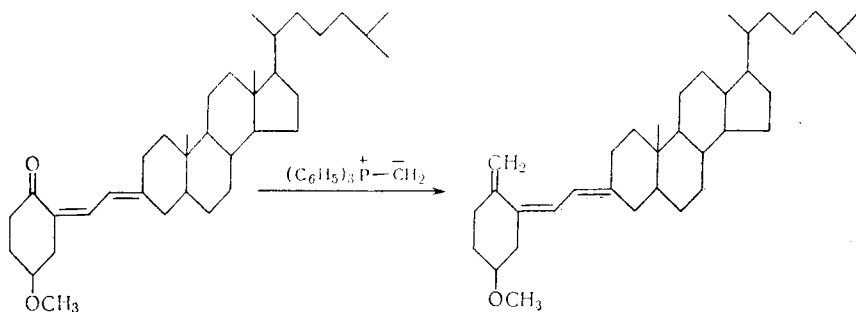
Таким образом, в стероидном ряду реакция Виттига применялась почти исключительно для метилирования кетостероидов, что представляет немалый интерес, поскольку другие способы введения метиленовой группы в стероиды далеко не столь удобны, выгодны и доступны.

Реакцию Виттига, несомненно, можно использовать и для введения в стероиды других группировок, кроме метиленовой. Такой пример дан Левиным<sup>45</sup>, который ввел в реакцию с тигогеноном (5 $\alpha$ ,22 $\beta$ ,25D-спиро-станон-3) метоксиметилен-5 $\alpha$ ,22 $\beta$ ,25D-спиро-стан, после встряхивания последнего с эфиром, насыщенным 72%-ной хлорной кислотой, образовался с количественным выходом 5 $\alpha$ ,22 $\beta$ ,25D-спиро-стан-3-карбоксиальдегид. Этот способ введения альдегидной группировки, почти одновременно предложенный также Виттигом<sup>109</sup>, несомненно весьма перспективен.

Большое значение приобрела реакция Виттига на пути к синтезу витамина D<sub>2</sub>. В модельных опытах Майлас с сотрудниками<sup>110, 111</sup> показали возможность построения типичной для кальциферола системы двойных связей:



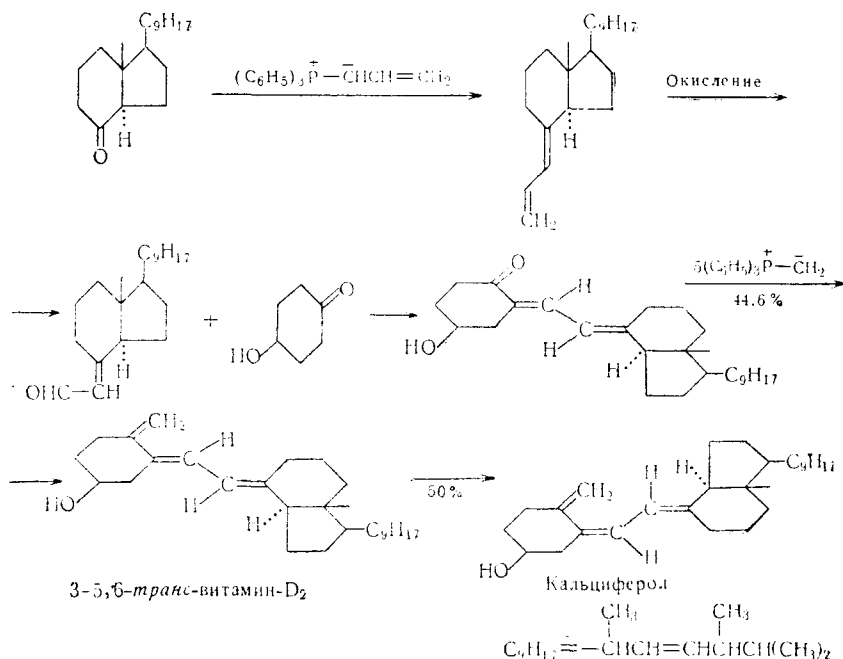
По этой схеме был синтезирован биологически активный гомолог витамина D<sub>2</sub> — 1-холестанилиден-2(5'-метокси-2'-метилен-1'-циклогексалиден)-этан<sup>112</sup>.



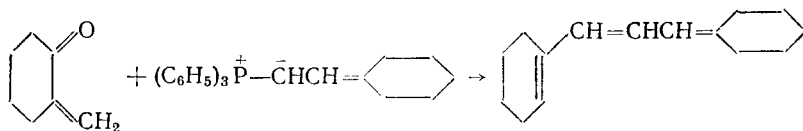
Наконец, в результате систематических исследований Инхоффену с сотрудниками<sup>36, 113-121</sup> удалось осуществить полный синтез 3 $\beta$ -5,6-*транс*-витамина D<sub>2</sub><sup>119-121</sup>, фотоизомеризация которого привела к самому витамину D<sub>2</sub> (кальциферолу) (см. схему на стр. 838).

Этот синтез был бы невозможен, если бы при помощи реакции Виттига не удалось решить кардинальнейшую проблему химии витамина D<sub>2</sub> — введение метиленовой группы в положение 10. Почти одновременно и независимо путь синтеза кальциферола с использованием реакции Виттига был разработан Харрисоном и Литгоэ<sup>51, 122-125</sup>.

В процессе исследования путей синтеза витамина D<sub>2</sub> было обнаружено, что некоторые ненасыщенные кетоны способны реагировать с



фосфоранами по типу 1,4-присоединения. Например,



Таковы основные успехи использования реакции Виттига в области природных соединений.

## 7. ПЕРСПЕКТИВЫ СИНТЕТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕАКЦИИ ВИТТИГА

Выше мы рассмотрели использование реакции Виттига для построения полиеновых и полиениновых углеводородов, введения метиленовых и других алкилиденовых группировок в молекулу стероидов и терпенов, введение альдегидной, карбоксильной, спиртовой и других группировок в процессе построения природных и близких к природным веществ.

В настоящем разделе мы кратко остановимся на некоторых иных синтетических приложениях и перспективах развития реакции Виттига.

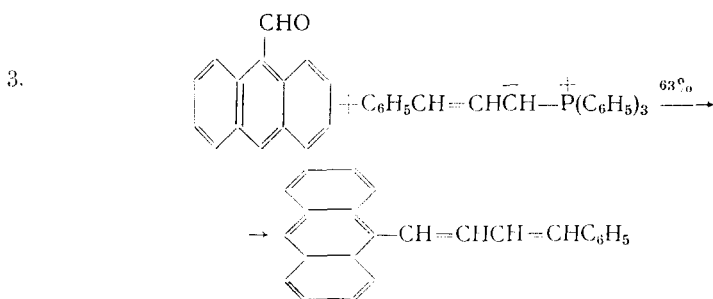
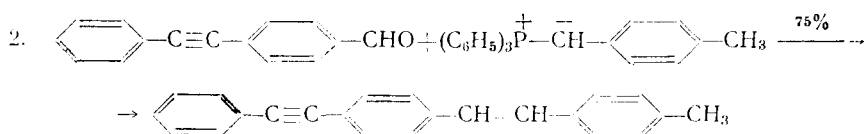
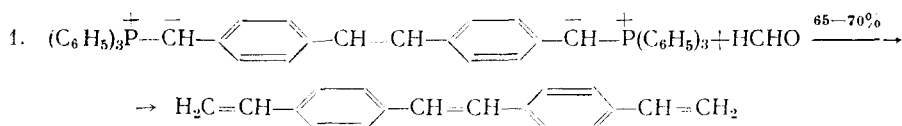
Естественно, что эта реакция может быть использована не только для синтеза сложных природных и близких к ним соединений, но и для приготовления разнообразнейших продуктов на основе любых карбонильных соединений. Однако для синтеза простых соединений, как правило, существует достаточно широкий выбор других простых методов и способ Виттига в ряде случаев становится просто невыгодным. Например, не могут иметь синтетического значения методики синтеза стирола из бензальдегида и метилентрифенилфосфорана, 1-фенилбутадина из коричного альдегида и того же метилентрифенилфосфорана и т. п. Поэтому применение реакции Виттига в органическом синтезе, кроме сложных природных и близких к ним веществ, ограничено.

Ниже мы рассмотрим наиболее интересные и перспективные области применения реакции Виттига в органическом синтезе.

*Синтез углеводов.* Здесь реакция Виттига может быть использована для синтеза ряда труднодоступных обычными методами алифатических и циклических углеводов. Например, представляет интерес синтез пентадецен-3-ина-1<sup>126</sup> по схеме:

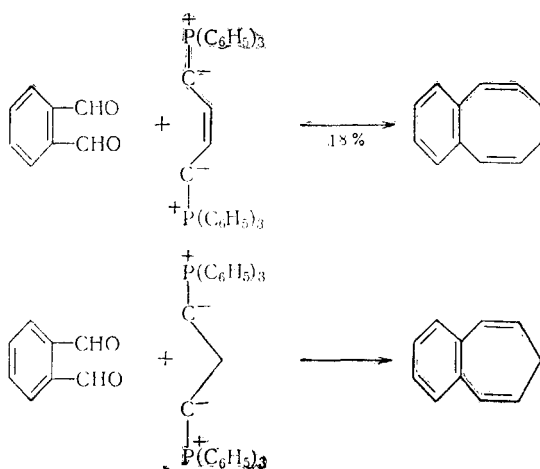


Дрефаль с сотрудниками<sup>127-129</sup> синтезировал по реакции Виттига ряд труднодоступных винильных производных стильбена, толана и арилбутадиенов. Например:



Патент на получение разнообразных арилполиеновых углеводов был взят также Виттигом и Поммером<sup>130</sup>.

Несомненный интерес представляет синтез 1,2-бензоциклооктатриена-1,3,7 и 1,2-бензоциклогептатриена-1,3,5 по схемам<sup>10, 32</sup>:

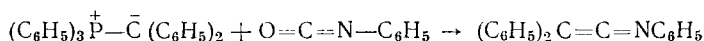


Может иметь препаративное значение также синтез *о*-дивинилбензола<sup>32</sup> из *о*-фталевого диальдегида и метилентрифенилфосфорана с выходом 75% и синтез 9-винилантрацена из 9-антранилальдегида и

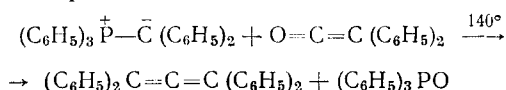


Поскольку шиффовы основания легко гидролизуются до карбонильных соединений, эта реакция представляет собой новый метод синтеза альдегидов или кетонов. По этой схеме из геранилидентрифенилфосфорана и нитрозобензола был получен с хорошим выходом цитралю<sup>10</sup>. Аналогично из флуоренилидентрифенилфосфорана и нитробензола образовался анил флуоренона<sup>136</sup>.

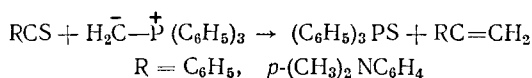
**Реакция с изоцианатами.** Штаудингер и Мейер<sup>1</sup> описали реакцию дифенилметилентрифенилфосфина с фенилизоцианатом с образованием фенилимина дифенилкетена:



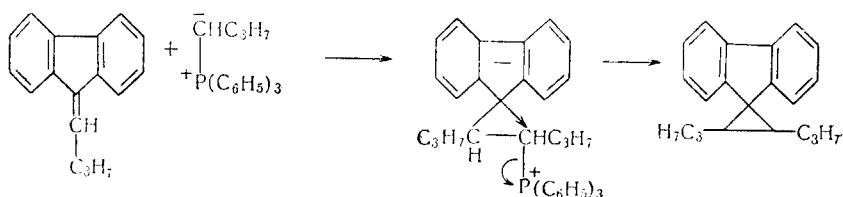
**Реакция с кетенами.** По Люмеру<sup>137, 138</sup>, дифенилметилентрифенилфосфоран реагирует с дифенилкетеном по схеме:



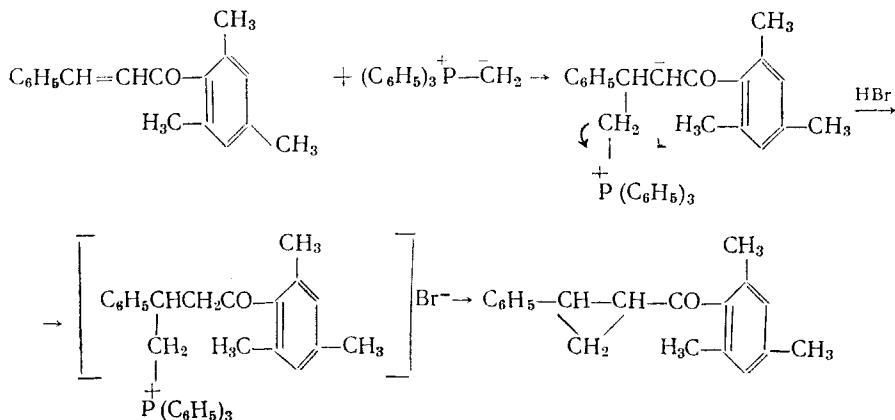
**Реакция с тиокарбонильными соединениями.** Тиобензофенон и тиокетон Михлера реагируют как обычные кетон с метилентрифенилфосфораном<sup>10</sup>:



**Присоединение алкилиденфосфоранов по двойной связи.** Алкилидентрифенилфосфораны способны присоединяться по легко поляризуемой углерод—углеродной связи. Так, пропилметилентрифенилфосфоран реагирует с 9-п-бутилиденфлуореном по схеме<sup>139</sup>:



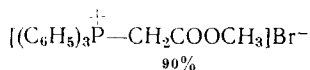
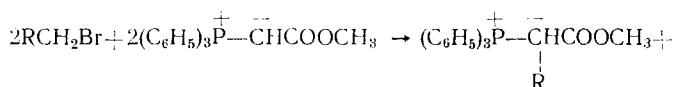
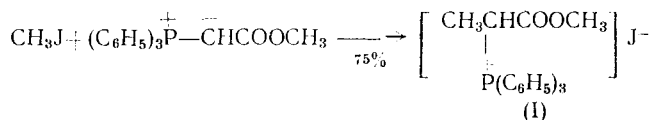
Таким образом, алкилидентрифенилфосфораны могут быть использованы для построения циклопропанового кольца. В развитие этой работы Фриман<sup>140</sup> показал, что метилентрифенилфосфоран присоединяется по двойной связи мезитилстирилкетона с образованием продукта, который при действии бромистого водорода дает неустойчивую нерастворимую фосфониевую соль:



При нагревании этой соли в ксилоле в течение четырех часов получен 2-фенилциклопропилмезитилкетон с выходом 52%.

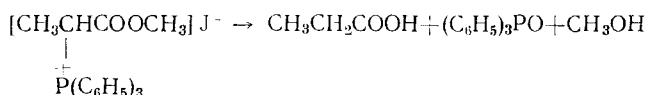
Недавно<sup>141</sup> образование трибензоилциклопропана, правда, с выходом всего 7%, было отмечено при реакции бензоилметилентрифенилфосфорана с фенанцилбромидом.

Очень перспективную реакцию присоединения к алкилидентрифенилфосфоранам описал недавно Бестман<sup>142, 143</sup>. Как оказалось, в кипящем этилацетате йодистый метил, а также  $\alpha$ -бромзамещенные кислоты способны присоединяться по двойной связи карбметоксиметилентрифенилфосфорана по схемам:



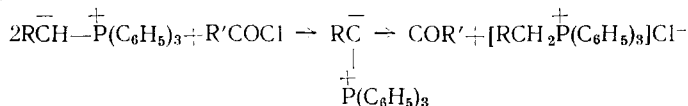
для (II)  $\text{R}=\text{COOCH}_3$  (75%); для (III)  $\text{R}=\text{C}_3\text{H}_5$  (80%)

При щелочном гидролизе (I) проходит распад до кислоты, окиси трифенилфосфина и метанола:



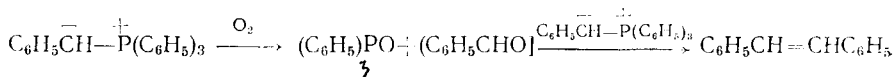
II и III распадаются в аналогичных условиях с образованием соответственно янтарной и гидрокоричной кислот с выходом 90—100%. Таким образом, открывается новый путь синтеза моно- и дикарбоновых кислот.

Было найдено также, что к аналогичной реакции присоединения способны хлорангидриды кислот<sup>143</sup>.

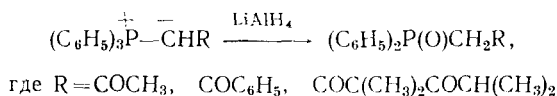


Выход ацилированного алкилидентрифенилфосфорана составляет 60—80%. В случае, если  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ , полученные соединения устойчивы к гидролизу, алкильные производные при гидролизе образуют кетоны. Таким образом, открывается новый путь получения кетонов из хлорангидридов и алкилидентрифенилфосфоранов.

**Реакция самоокисления.** Бестман<sup>144</sup> обнаружил интересную реакцию образования симметричных олефинов из алкилидентрифенилфосфоранов. Оказалось, что при самоокислении бензилидентрифенилфосфорана возникает стильбен с выходом 55% (35% *транс*- и 20% *цис*-формы), аналогично из циннамилидентрифенилфосфорана был получен 1,6-дифенилгексатриен. Реакция проходит, по-видимому, через первоначальное образование альдегида, который далее конденсируется с избытком фосфорана:



**Реакция с  $\text{LiAlH}_4$ .** При действии на алкилидентрифенилфосфораны алюмогидрида лития в тетрагидрофуране при  $-20^\circ$  к углероду метиленовой группы присоединяется водород, а от фосфора отщепляется одна из фенильных групп<sup>145</sup>:



Выходы продуктов не превышают 34—42%.

**Реакция с солями металлов.** Зейферт<sup>146,147</sup> недавно исследовал реакцию между метилентрифенилфосфораном и галогидными солями металлов II, IV и V группы периодической системы. При этом образуются растворимые в воде фосфониевые соли. Например, из метилентрифенилфосфорана и бромистой ртути получена соль состава  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCH}_2\text{HgCH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3][\text{HgBr}_3]_2$ ; при использовании триметилбромсилана образуется  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Br}]$ ; с диметилдибромоловом получается  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCH}_2\text{Sn}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3][(\text{CH}_3)_2\text{SnBr}_4]$ .

Вышеприведенные примеры наглядно иллюстрируют дальнейшие тенденции развития реакции Виттига и использования алкилидентрифенилфосфоранов в органическом синтезе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. chim. acta*, **2**, 619 (1919).
2. G. Wittig, G. Geisler, *Ann. Chem.*, **580**, 44 (1953).
3. G. Wittig, U. Schöllkopf, *Ber.*, **87**, 1318 (1954).
4. G. Wittig, W. Haag, *Ber.*, **88**, 1654 (1958).
5. Г. Виттиг, *Усп. химии*, **26**, 1141 (1957); *Experientia*, **12**, 41 (1956).
6. G. Wittig, *Angew. Chem.*, **68**, 505 (1956).
7. K. Kostka, *Wied. chem.*, **12**, 521 (1958).
8. B. Pelc, *Chem. Listy*, **53**, 177 (1959).
9. J. Levisalles, *Bull. soc. chim. France*, **1958**, 1021.
10. U. Schöllkopf, *Angew. Chem.*, **71**, 240 (1959).
11. G. Wittig, M. Rieber, *Ann. chem.*, **562**, 177 (1949).
12. A. W. Johnson, R. B. La Count, *Chem. & ind.*, **1959**, 1440.
13. A. W. Johnson, *J. org. chem.*, **24**, 282 (1959); *Chem. & ind.*, **1959**, 52.
14. A. W. Johnson, *Там же*, **25**, 183 (1960).
15. A. W. Johnson, R. B. La Count, *Tetrahedron*, **9**, 130 (1960).
16. S. Trippett, D. M. Walker, *Chem. & ind.*, **1960**, 933.
17. F. Ramirez, S. Levy, *J. org. chem.*, **21**, 488 (1956).
18. F. Ramirez, S. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 67 (1957).
19. H. H. Jaffe, *J. phys. chem.*, **58**, 185 (1954).
20. H. H. Jaffe, L. D. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1069 (1952).
21. H. H. Jaffe, *J. chem. phys.*, **22**, 1430 (1954).
22. C. N. Rao, J. Ramachandran, M. S. Jah, S. Somasekhara, T. V. Rajakumar, *Nature*, **183**, 1475 (1959).
23. J. Chatt, G. A. Gamlen, L. E. Orgel, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1047.
24. J. Chatt, A. A. Williams, *Там же*, **1951**, 3061.
25. L. Meriwether, M. L. Fine, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4200 (1954).
26. E. W. Abel, M. Bennett, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2323.
27. G. Wittig, M. C. Henry, *Abstr. Amer. chem. soc. 135-th meeting*, **67**, 0 (1959).
28. F. Bohlmann, P. Herbst, *Ber.*, **92**, 1319 (1959).
29. F. Ramirez, S. Dershowitz, *J. Org. Chem.*, **22**, 41 (1957).
30. В. Ф. Кучеров, Л. А. Яновская, Б. Г. Ковалев, *ДАН*, **133**, 370 (1960).
31. S. Trippett, D. M. Walker, *Chem. & ind.*, **1960**, 202.
32. G. Wittig, H. Eggers, P. Duffner, *Ann. Chem.*, **619**, 10 (1958).
33. K. Friedrich, H. H. Henning, *Ber.*, **92**, 756 (1959).
34. A. Mondon, *Ann. Chem.*, **603**, 115 (1957).
35. В. Ф. Кучеров, Б. Г. Ковалев, И. И. Назарова, Л. А. Яновская, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1960**, 1512.
36. H. H. Inhoffen, K. Bruckner, G. F. Domagk, H. M. Erdmann, *Ber.*, **88**, 1415 (1955).
37. H. H. Inhoffen, H. Burkhardt, G. Quinkert, *Ber.*, **92**, 1564 (1959).
38. W. Bergmann, J. P. Dusza, *J. org. chem.*, **23**, 1245 (1958).

39. P.C. Wailes, *Chem. & ind.*, **1958**, 1086.
40. F. Bohlmann, *Ber.*, **89**, 2191 (1956).
41. T.W. Campbell, R.N. McDonald, *J. Org. Chem.*, **24**, 1246 (1959).
42. F. Bohlmann, H.J. Mannhardt, *Ber.*, **88**, 1330 (1955).
43. O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. chim. acta*, **39**, 469 (1956).
44. F. Bohlmann, *Ber.*, **90**, 1519 (1957).
45. S.G. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6150 (1958).
46. G.H. Collins, G.S. Hammond, *J. Org. Chem.*, **25**, 1434 (1960).
47. G. Wittig, H. Pommer, *пат. ФРГ 954247*; *C. A.*, **53**, 2279 (1959).
48. H. Pommer, G. Wittig, W. Sarnecki, *пат. ФРГ 1026745*; *РЖХим.*, **1960**, 31994.
49. O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, *Helv. chim. acta*, **40**, 1242 (1957).
50. M.J. Boskin, D.B. Denney, *Chem. & ind.*, **1959**, 330.
51. J.T. Harrison, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 843.
52. F. Bohlmann, H.G. Viehe, *Ber.*, **88**, 1245 (1955).
53. F. Bohlmann, H.G. Viehe, *Ber.*, **88**, 1347 (1955).
54. F. Bohlmann, *Ber.*, **88**, 1755 (1955).
55. F. Bohlmann, E. Inhoffen, *Ber.*, **89**, 21 (1956).
56. F. Bohlmann, E. Inhoffen, *Ber.*, **89**, 1276 (1956).
57. F. Bohlmann, J. Politt, *Ber.*, **90**, 130 (1957).
58. F. Bohlmann, E. Inhoffen, P. Herbst, *Ber.*, **90**, 1661 (1957).
59. F. Bohlmann, H.J. Mannhardt, *Ber.*, **89**, 1307 (1956).
60. F. Bohlmann, *Angew. Chem.*, **67**, 389 (1955).
61. F. Bohlmann, Ch. Arndt, H. Bornowski, P. Herbst, *Ber.*, **93**, 981 (1960).
62. O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. chim. acta*, **39**, 463 (1956).
63. Англ. пат. 792593; *C. A.*, **53**, 16203 (1959).
64. O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, *Ам. пат. 2842599*; *C. A.*, **53**, 2279 (1959).
65. Англ. пат. 793236; *C. A.*, **54**, 627 (1960).
66. Англ. пат. 787487; *C. A.*, **52**, 10189 (1958).
67. J.D. Surmatis, A. Oiner, *Abstracts of Papers 137-th meeting Amer. Chem. Soc., Ohio, april 5-14, 1960*, **37** 0.
68. S. Trippett, *Chem. & ind.*, **1956**, 80.
69. D.W. Dicker, M.C. Whiting, *там же*, **1956**, 351.
70. D.W. Dicker, M.C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1994.
71. R.E. Wolf, L. Pichat, *C. r.*, **246**, 1868 (1958).
72. Англ. пат. 812268; *C. A.*, **53**, 18983 (1959).
73. H. Pommer, G. Wittig, *пат. ФРГ 951212*; *C. A.*, **53**, 436 (1959).
74. Пат. ФРГ 812097; *C. A.*, **54**, 1596 (1960).
75. Пат. ФРГ 1029366; *РЖХим.*, **1960**, 23552.
76. J.W.K. Burrell, L.M. Jackman, B.C.L. Weedon, *Proc. Chem. Soc.*, **1959**, 263.
77. O. Isler, W. Guex, R. Rüegg, G. Ryser, G. Saucy, U. Schwieter, M. Walter, A. Wintersein, *Helv. chim. acta*, **42**, 864 (1959).
78. R. Rüegg, W. Guex, M. Montavon, U. Schwieter, G. Saucy, O. Isler, *Chimia*, **12**, 327 (1958).
79. O. Isler, W. Guex, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, U. Schwieter, *Chimia*, **12**, 89 (1958).
80. R. Rüegg, W. Guex, M. Montavon, U. Schwieter, G. Saucy, O. Isler, *Angew. Chem.*, **71**, 46 (1959).
81. E. Buchta, F. Andree, *Naturwiss.*, **46**, 75 (1959).
82. E. Buchta, F. Andree, *там же*, **46**, 74 (1959).
83. E. Buchta, F. Andree, *Ber.*, **92**, 3111 (1959).
84. E. Buchta, F. Andree, *Ber.*, **93**, 1349 (1960).
85. G. Wittig, H. Pommer, *пат. ФРГ 950552*; *C. A.*, **53**, 436 (1959).
86. Швейц. пат. 335657, *Chimia*, **13**, 272 (1959).
87. H. Pommer, G. Wittig, *пат. ФРГ 1026745*; *C. A.*, **54**, 11074 (1960).
88. Англ. пат. 789437; *C. A.*, **52**, 14719 (1958).
89. H. Pommer, G. Wittig, *пат. ФРГ 1001256*; *C. A.*, **53**, 13081 (1959).
90. H. Pommer, W. Sarnecki, G. Wittig, *пат. ФРГ 1025869*; *РЖХим.*, **1959**, 87669.
91. Англ. пат. 817884; *C. A.*, **54**, 11073 (1960).
92. Англ. пат. 882685; *C. A.*, **54**, 4671 (1960).
93. H. Pommer, W. Sarnecki, *пат. ФРГ 1035647*; *РЖХим.*, **1959**, 75874.
94. M. Vilkas, N. Abraham, *C. r.*, **246**, 1434 (1958).
95. Англ. пат. 788387; *C. A.*, **53**, 437 (1959).
96. G. Wittig, H. Pommer, R. Hartwig, *пат. ФРГ 957942*; *РЖХим.*, **1959**, 12896.
97. Англ. пат. 778487; *C. A.*, **52**, 2077 (1958).
98. Англ. пат. 789362; *C. A.*, **53**, 16203 (1959).



99. Швейц. пат. 344718; *Chimia*, **14**, 280 (1960).  
100. O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, Ам. пат. 2819312; *C. A.*, **52**, 11915 (1958).  
101. E. J. Corey, E. W. Cantrall, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 499 (1958).  
102. D. H. R. Barton, A. S. Campos-Neves, R. C. Cookson, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 3500.  
103. F. Sondheimer, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5029 (1957).  
104. F. Sondheimer, R. Mechoulam, Там же, **30**, 3087 (1958).  
105. D. R. Idler, U. H. M. Fagerlund, Там же, **79**, 1988 (1957).  
106. W. Bergmann, J. P. Dusz a, *Ann. Chem.*, **603**, 36 (1957).  
107. W. Bergmann, J. P. Dusz a, *J. Org. Chem.*, **23**, 459 (1958).  
108. U. H. M. Fagerlund, D. R. Idler, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6473 (1957).  
109. G. Wittig, E. Knauss, *Angew. Chem.*, **71**, 53 (1959).  
110. N. A. Milas, Li-Chin-Chiang, C. P. Priesing, A. A. Hyatt, J. Peters, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4180 (1955).  
111. N. A. Milas, C. P. Priesing, Там же, **79**, 6295 (1957).  
112. N. A. Milas, C. P. Priesing, Там же, **79**, 3610 (1957).  
113. H. H. Inhoffen, J. F. Kath, K. Brückner, *Angew. Chem.*, **67**, 276 (1955).  
114. H. H. Inhoffen, K. Brückner, H. J. Hess, *Ber.*, **88**, 1850 (1955).  
115. H. H. Inhoffen, K. Irmischer, *Ber.*, **89**, 1833 (1956).  
116. H. H. Inhoffen, G. Quinkert, H. J. Hess, *Naturwiss.*, **44**, 11 (1957).  
117. H. H. Inhoffen, J. Kath, W. Sticherling, K. Brückner, *Ann. Chem.*, **603**, 25 (1957).  
118. H. H. Inhoffen, G. Quinkert, S. Schutz, D. Kampe, D. F. Domagk, *Ber.*, **90**, 664 (1957).  
119. H. H. Inhoffen, *Ber.*, **90**, 1283 (1957).  
120. H. H. Inhoffen, K. Irmischer, H. Hirschfeld, U. Stache, A. Kreutzer, *Ber.*, **91**, 2309 (1958).  
121. H. H. Inhoffen, K. Irmischer, G. Friedrich, D. Kampe, O. Berges, *Ber.*, **92**, 1772 (1959).  
122. J. T. Harrison, B. Lythgoe, S. Trippett, *Chem. & ind.*, **1955**, 507.  
123. J. T. Harrison, B. Lythgoe, S. Trippett, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4016.  
124. J. T. Harrison, B. Lythgoe, *Proc. Chem. Soc.*, **1957**, 261.  
125. J. T. Harrison, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 837.  
126. P. C. Wailes, *Australian J. chem.*, **12**, 173 (1959).  
127. G. Drefahl, G. Plötner, *Ber.*, **93**, 990 (1960).  
128. G. Drefahl, G. Plötner, F. Rudolph, *Ber.*, **93**, 998 (1960).  
129. G. Drefahl, G. Plötner, W. Hartradt, H. Kuhmstedt, *Ber.*, **93**, 1799 (1960).  
130. G. Wittig, H. Pommer, пат. ФРГ 971986; *РЖХим.*, **1960**, 58135.  
131. E. G. Hawkins, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3858.  
132. F. Wessely, E. Zbiral, E. Lahrmann, *Ber.*, **92**, 2141 (1959).  
133. G. Wittig, W. Stilz, *Ann. chem.*, **598**, 93 (1956).  
134. G. Wittig, M. Schlösser, *Angew. Chem.*, **72**, 74 (1960).  
135. A. J. Speziale, C. J. Marco, K. W. Ratts, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1260 (1960).  
136. A. Schönberg, K. H. Brosowski, *Ber.*, **92**, 2602 (1959).  
137. См. J. Meyer, *Ber.*, **89**, 842 (1956).  
138. См. J. Meyer, *Helv. chim. acta*, **40**, 1052 (1957).  
139. R. Mechoulam, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4386 (1958).  
140. J. P. Freeman, *Chem. & ind.*, **1959**, 1224.  
141. M. Siemiatycki, H. Strzelecka, *C. r.*, **250**, 3480 (1960).  
142. H. J. Bestman, *Tetrahedron letters*, **1960**, N 4, 5.  
143. H. J. Bestman, там же, **1960**, N 4, 7.  
144. H. J. Bestman, *Angew. Chem.*, **72**, 34 (1960).  
145. M. Saunders, G. Burchman, *Tetrahedron letters*, **1959**, N 1, 8.  
146. S. O. Grim, D. Seyferth, *Chem. & ind.*, **1959**, 849.  
147. D. Seyferth, *Angew. Chem.*, **72**, 66 (1960).

Ин-т органической химии  
АН СССР им. Н. Д. Зелинского