

РЕАКЦИЯ ВИТТИГА

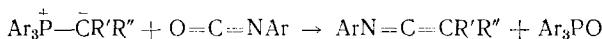
Л. А. Яновская

ОГЛАВЛЕНИЕ

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

1. ВВЕДЕНИЕ

Реакция образования олефинов при взаимодействии фосфоранов типа $\text{Ar}_3\overset{+}{\text{P}}-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{R}'\text{R}''$ с карбонильными соединениями типа фенилизоцианата по схеме:



была отмечена Штаудингером и Майером¹ еще в 1919 г. Однако лишь в 1953 г. Виттиг с сотрудниками² установил, что метилентрифенилфосфоран, образующийся при действии фениллития на метилтрифенилфосфониййодид реагирует с бензофеноном с образованием 1,1-дифенилэтилена (выход 84%) и окиси трифенилфосфина (выход 80%) и в последующие годы³⁻⁶ 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 при ~ 100 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 Виттига⁵⁻¹⁰. Однако в отечественной литературе эта интереснейшая реакция почти не освещена, если не считать перевода обзорного доклада Виттига⁵, прочитанного в конце ноября 1955 г. и относящегося к начальным этапам развития этой реакции.

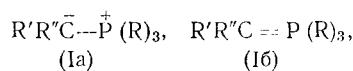
Здесь мы рассматриваем применение реакции Виттига главным образом для синтеза природных соединений (полиацетиленов, терпенов, каротиновидов, витамина A, стероидов, витамина D₂) и их аналогов. поскольку именно в области природных соединений реакция Виттига нашла свое важнейшее приложение.

2. АЛКИЛИДЕНФОСФОРАНЫ

До недавнего времени считалось, что к нормальной реакции Виттига способны только алкилидентрифенилфосфораны [(I), где R=C₆H₅]. Этот взгляд на алкилидентрифенилфосфораны как специфические реагенты для проведения реакции Виттига, был теоретически обоснован Виттигом²⁻⁵ в предложенном им механизме реакции. Между прочим, следует отметить, что еще в 1949 г. Виттиг и Рибер¹¹ 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)- trimетилфосфониййодид с небольшим выходом. Однако в результате систематического изучения реакции Виттига Джонсон¹²⁻¹⁵ пришел к заключению, что флуоренилдентрифенилфосфоран и флуоренилдентриметилфосфоран не отличаются по способу реакции с карбонильными соединениями, а лишь по устойчивости и реакционноспособности. Несколько позже этот вывод был подтвержден Трайпеттом и Уолкером¹⁶, которые показали, что фосфораны типа $(CH_3)_n(C_6H_5)_{3-n}\overset{+}{P}-\overset{\cdot}{C}HCOCH_3$, $(CH_3)_n(C_6H_5)_{3-n}\overset{+}{P}-\overset{\cdot}{C}HC_6H_5$, где $n=0, 1, 2, 3$ и $(CH_3)_2(C_6H_5)\overset{+}{P}-CHCOOC_2H_5$ 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 Рибера¹¹ (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 реакционноспособностью последних.

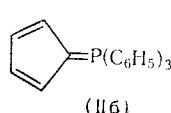
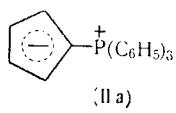
Строение алкилиденфосфоранов (включая алкилидентрифенилфосфораны) может быть выражено формулами (Ia) или (Ib):



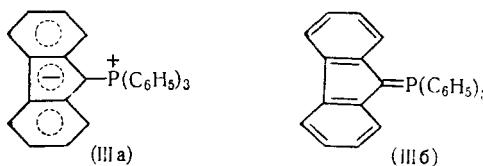
т. е. как ионное или ковалентное.

Устойчивость и реакционноспособность 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 реакционноспособности. 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 реакционноспособность соединения должна уменьшаться.

В самом деле, циклопентадиенилиденфосфоран, структура которого близка к ковалентной (Ib), вообще не реагирует с карбонильными соединениями^{17, 18}.



Заметно сниженной реакционноспособностью обладает флуоренилдицентрифенилфосфоран¹³, имеющий структуру, промежуточную между ионной (IIIa) и ковалентной (IIIb):



Зато очень высокой реакционноспособностью обладает метилентрифенилфосфоран^{3, 4, 9}, 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 реакционноспособность алкилиденфосфорана пропорционально своей электронно-отталкивающей силе.

Большое значение для устойчивости и реакционноспособности 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 (1б) с участием d -орбиты. Возможность образования подобных кратных связей обсуждена Джонсоном¹⁹⁻²¹, 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?

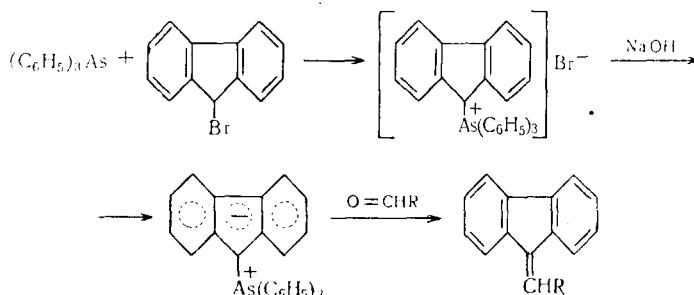
Как показали Джонсон^{20, 21} и Раунд²² с сотрудниками, путем изучения ультрафиолетовых спектров полифенильных производных трехвалентного и пятивалентного фосфора (в частности трифенилфосфина и окиси трифенилфосфина), между бензольными кольцами и четырехвалентным атомом фосфора взаимодействие отсутствует. 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. Чэтт с сотрудниками²³ изучили ультрафиолетовые и видимые спектры ряда планарных комплексов типа *транс*-[L , пиридин $PtCl_2$], где лигандами (L) служили алифатические амины, фосфина и др., и нашли, что степень вовлечения d -орбиты фосфора во взаимодействие с атомом металла увеличивается в порядке $L = P(n-C_3H_7)_3 < L = P(OCH_3)_3$, что можно объяснить только за счет большего $-J$ -эффекта метоксильной группы. Раунд Чэтт и Вильямс²⁴, изучая трансвлияние лигандов в комплексах трехфтористого фосфора, установили, что способность трехвалентного фосфора к установлению π -связей понижается в порядке $PF_3 > PCl_3 > P(OCH_3)_3 > P(n-C_3H_7)_3$, т. е. в том же самом порядке, что $-J$ -эффект заместителя. Наконец, на основании изучения инфракрасных спектров никелькарбонилдифосфинов²⁵ и соединений $L_3Mo(CO)_3$ ²⁶, где $L = PCl_5$, $P(C_6H_5)_3$ и др., было заключено, что вовлечение d -орбиты фосфора во взаимодействии 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 $-J$ -эффектом.

Таким образом, алкилидентриалкилфосфораны, в которых формальный положительный заряд фосфора снижен, благодаря $+J$ -эффекту алкильных заместителей, должны быть при прочих равных условиях более реакционноспособны, чем алкилидентрифенилфосфораны, в которых формальный положительный заряд фосфора, вообще говоря, увеличен благодаря $-J$ -эффекту фенильных колец. Иллюстрацией к этому выводу могут служить следующие опытные данные Джонсона¹⁵.

Карбонильное соединение	Зыход олефина, % на фосфоран, при одинаковых усло- виях реакции	
	флуо- ренилидентри- фенилфос- форан	флуоренил- иден-три- <i>p</i> -бутилфос- форан
CH_3CHO	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
$p\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	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 Генри²⁷ отметили, что метилентрифениларсан реагирует с бензофеноном, образуя среди прочих продуктов 1,1-дифенилэтилен — нормальный продукт реакции Виттига. Несколько позже Джонсон^{14, 15} подробно изучил флуоренилидентрифениларсан (IV), легко образующийся при обработке водным раствором едкого натра флуоренилтрифениларсонийбромида. 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 %); $p\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (97 %); CH_3 (91 %).

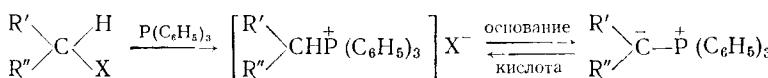
Сам флуоренилидентрифениларсан — устойчивое ярко-желтое вещество, гидролизующееся с образованием окиси трифениларсина лишь при длительном кипячении с водно-спиртовым раствором едкого натра. Таким образом, по своей устойчивости он приближается к соответствующему фосфорану. Что касается реакционноспособности,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

судить из вышеприведенных данных, она не уступает реакционноспособности фосфорана.

С целью сравнения реакционноспособности различных реагентов Виттига Джонсон¹⁵ 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 реакционноспособность в этом ряду возрастает. Измерения pK_a , очевидно, могут послужить основой для определения реакционноспособности реагента Виттига.

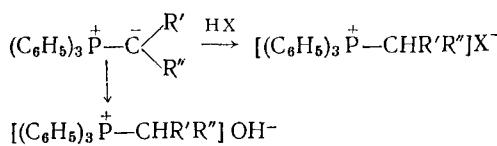
Все реагенты Виттига по признакам устойчивости и реакционноспособности можно подразделить на три группы. К первой, наиболее многочисленной группе реагентов относятся алкилидентрифенилфосфораны, характеризующиеся значительной неустойчивостью и высокой реакционноспособностью. Ко второй группе принадлежит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

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

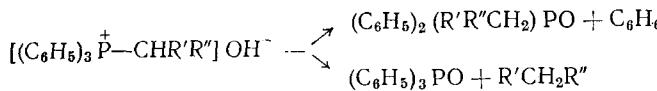


Методика выделения фосфоранов из фосфониевых солей изменяется в зависимости от принадлежности фосфорана к той или иной группе.

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 холода, 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:



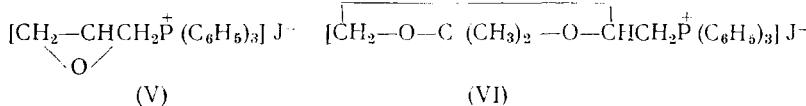
Гидроокиси такого типа крайне неустойчивы и необратимо распадаются на окись дифенилалкилфосфина и бензол или окись трифенилфосфина и алкан:



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

вторичные реакции. Так, Больману и Хербсту²⁸ не удалось превратить в фосфораны фосфониевые соли типа (V) и (VI), по-видимому, из-за крайней неустойчивости образующихся продуктов



Ко второй группе реагентов Виттига относятся соединения, в алкилиденовой группировке которых содержатся атомы или группы атомов, обладающие электроннооттягивающими свойствами, как например, ацильные или карбетоксильные группы, однако, не нарушающие значительно карбанионный характер, а следовательно и реакционноспособность молекулы. Так, ацетилметилентрифенилфосфоран²⁹ или карбетоксиметиленфосфоран³ являются хорошо кристаллизующимися бесцветными соединениями, которые можно хранить в течение длительного времени без заметного изменения. Реагенты Виттига второй группы достаточно легко реагируют со многими карбонильными соединениями. Отметим, однако, что в противоположность реагентам первой группы они, по-видимому, не вступают в реакцию с кетонами, как это отмечено, например, для карбетоксиметиленфосфорана и диэтилацетала ацетоуксусного альдегида³⁰. Алкилидентрифенилфосфораны этого типа не реагируют также с водой, поэтому при проведении реакции можно не заботиться об удалении влаги.

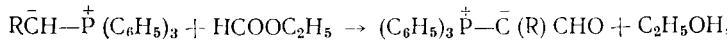
Типичным представителем реагентов Виттига третьей группы является циклопентадиенилдентрифенилфосфоран — кристаллическое желтое вещество с т. пл. 229—231°, которое не реагирует с бензофеноном, флуореноном, циклогексаноном и другими кетонами при кипячении в эфире, хлороформе, спирте или тетрагидрофуране в течение 120 часов^{17, 18}, но, по-видимому, взаимодействует с бензальдегидом¹⁷, однако чистого продукта реакции выделено не было.

Необычайная устойчивость этого фосфорана обусловлена, как было упомянуто выше, образованием ковалентной связи между фосфором и углеродом за счет вакантной *d*-орбиты фосфора.

Интересно, что флуоренилдентрифенилфосфоран¹³, который близок по строению к циклопентадиенилдентрифенилфосфорану, но в котором тенденция к установлению такой связи заметно снижена, приближается по устойчивости к циклопентадиенилдентрифенилфосфорану, подобно последнему не реагирует с ацетоном, циклогексаноном, флуореноном и *p*-диметиламинобензальдегидом, однако достаточно реакционноспособен по отношению к бензальдегиду, *p*-метоксибензальдегиду, *p*-нитробензальдегиду и 2,4,7-тринитрофлуоренону, с которыми с выходами 84—100% образует соответствующие 9-арилметиленфлуорены. Вышеописанные реагенты Виттига не гидролизуются даже при длительном кипячении с водой.

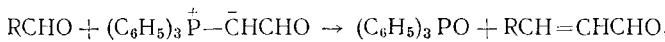
Таким образом, использование реакции Виттига в органическом синтезе для введения алкилиденовых группировок ограничено применением реагентов первой и второй и лишь частично третьей групп и реакционноспособностью карбонильных соединений в отношении этих реагентов.

Отметим, что недавно³¹ был предложен новый способ синтеза алкилидентрифенилфосфоранов, а именно формилалкилиденфосфоранов типа $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\overset{+}{\text{P}}-\overset{-}{\text{C}}(\text{R})\text{CHO}$ действием метилентрифенилфосфорана на избыток муравьиного эфира:



где $\text{R}=\text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$.

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



где $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, выход 60%, $\text{R}=n\text{-C}_7\text{H}_{15}$, выход 81%.

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

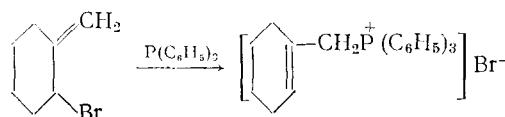
В заключение остановимся на способах получения четвертичных фосфониевых солей и выделения из них алкилдентрифенилфосфоранов.

Для приготовления фосфониевых солей, в зависимости от природы органического галогенида, используют одну из трех возможностей: 1) нагревание трифенилфосфина с избытком галогенида^{32, 33}; 2) сплавление трифенилфосфина с эквимолярным количеством галогенида^{33, 34}; 3) выдерживание при комнатной температуре или нагревание раствора эквимолярных количеств трифенилфосфина и галогенида в подходящем растворителе^{1, 33}.

Первый и второй способы используются редко, в основном для приготовления труднообразующихся фосфониевых солей. Так, нагреванием трифенилфосфина с избытком 1,2-дibромэтана, 1,3-дibромпропана или 1,4-дibромбутана при 150—180° Виттиг с сотрудниками³² приготовили бис-фосфониевые соли типа $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\overset{+}{\text{P}}(\text{CH}_2)\overset{+}{\text{P}}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Br}^-$ с выходом 80—90%. Мондон³⁴ получил бис-фосфониевую соль $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\overset{+}{\text{P}}(\text{CH}_2)_4\overset{+}{\text{P}}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Br}^-$ с выходом 80%, сплавляя при 250° монофосфониевую соль $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\overset{+}{\text{P}}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{Br}]^+\text{Br}^-$ с трифенилфосфином.

Особенно прост, удобен и гибок третий способ, который и получил наиболее широкое распространение. В качестве растворителей чаще всего используют эфир³, бензол³, реже толуол или ксиол^{33, 35}, а также хлороформ³³. В случае трудного образования фосфониевой соли рекомендуется применять высокополярные растворители, такие как нитрометан, нитробензол и, в особенности, диметилформамид^{10, 33}. Например, при кипячении трифенилфосфина с 1,4-дихлорбутеном-2 или ω, ω' -дibром-*t*-ксиолом в эфирном растворе образуется смесь моно- и бис-фосфониевых солей, в хлороформе получаются с небольшим выходом только бис-фосфониевые соли, и лишь при использовании нитробензола или диметилформамида образуются почти с количественным выходом бис-фосфониевые соли³³.

Следует отметить, что образование фосфониевых солей из аллильных галогенидов иногда может осложняться аллильной перегруппировкой³⁶:



В реакцию с трифенилфосфином способны вступать разнообразные первичные и вторичные моно- и дигалоидпроизводные: алифатические насыщенные галогениды (метилхлорид, метилбромид или метилйодид^{2, 3}, изоамилбромид³⁷ или изоамилийодид³⁸, *n*-лодекилбромид³⁹, 1,2-дibромэтан³² и др.), жирноароматические галогениды (бензилхлорид⁴⁰ или бензилбромид³, ω, ω' -дихлор-*p*-ксиол⁴¹ и др.), галогениды типа 9-бромфлуорена¹⁴, различные ненасыщенные галогениды (аллилбромид^{3, 42} цинноамилбромид⁴⁰, 1-бромдекадиен-2,8-дин-4,6⁴², геранилбромид⁴³, циклогеранилбромид⁴³), наконец, что особенно важно, фосфониевые соли способны образовывать различные галоидзамещенные

функциональные производные: галоидкетоны (бромацетон²⁹, ω -бромацетоферон²⁹, эфиры галоидзамещенных карбоновых кислот (этиловый эфир α -бромукусной кислоты³, метиловый эфир 4-бромквасной кислоты⁴⁴ и др.), галоидзамещенные простые эфиры как α -хлоридметиловый эфир⁴⁵. Скорость реакции уменьшается в ряду йодид $>$ бромид $>$ хлорид. Однако чаще используются более доступные бромиды.

В некоторых случаях для успешного проведения реакции Виттига, по-видимому, небезразлично какую именно фосфониевую соль: йодид, бромид или хлорид использовать для приготовления фосфорана. Так, Коллинз и Хэммонд⁴⁶ не смогли получить метиленциклоантан 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 реакционноспособность 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 эквимолярного количества фенил- или бутиллития в эфире^{3, 4}. Реакция проходит обычно на холода, 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 жидким 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^{47, 48}. 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.

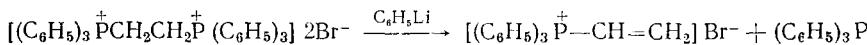
Второй способ выделения алкилидентрифенилфосфоранов из фосфониевых солей характеризуется использованием в качестве акцепторов протона этилата или метилата натрия, калия или лития^{3, 10, 40}. Этот способ применим, конечно, для выделения устойчивых фосфоранов второй и третьей групп, а также для выделения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

Этот путь был использован Мондоном³⁴ для выделения $(C_6H_5)_3P^+—\bar{CH}(CH_2)_2\bar{CH}—P(C_6H_5)_3$ из соответствующей бис-фосфониевой соли, а также Кэмпбеллом и Мак Дональдом⁴¹ для выделения бис-фосфорана из *p*-ксилилен-бис-(трифенилфосфонийхлорида). В случае малоустойчивых фосфоранов реакцию рекомендуется проводить таким образом, чтобы в раствору смеси фосфониевой соли и карбонильного соединения в спирте, диметилформамиде или смеси спирта с метиленхлоридом или диметилформамидом добавлять спиртовой раствор эквивалентного количества алкоголята щелочного металла¹⁰.

Наконец, для получения устойчивых фосфоранов второй или третьей групп наиболее удобен способ действия на водные растворы фосфониевых солей водных растворов щелочи⁴⁹. При этом образующийся фосфоран сразу выпадает в кристаллическом состоянии и после высушивания

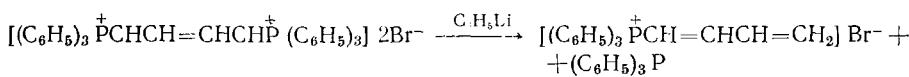
ния на воздухе может быть непосредственно использован в реакции. Конденсацию устойчивого фосфорана с карбонильными соединениями проводят обычно кипячением в бензоле, тетрагидрофуране, хлороформе и других растворителях.

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-дигидрометана и трифенилфосфина посредством эфирного раствора фениллития¹⁹:



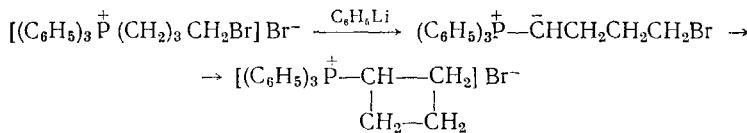
В результате был получен винилтрифенилфосфонийбромид.

Аналогичное явление наблюдалось также при обработке эфирным раствором фениллития четвертичной соли, приготовленной из 1,4-дигидрометана-2¹⁰:



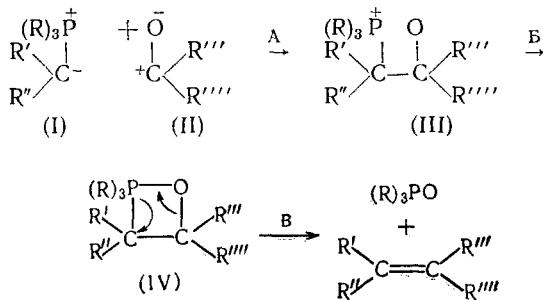
Именно по этой причине в таких случаях для выделения бис-фосфоранов необходимо использовать алкоголяты щелочных металлов.

Отмечен интересный случай разложения алкилидентрифенилфосфорана с образованием циклического продукта³⁴ по схеме:



3. МЕХАНИЗМ И СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИИ ВИТТИГА

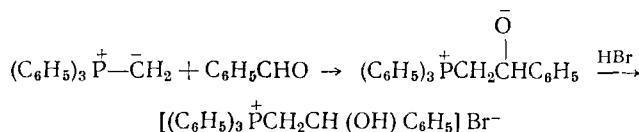
Согласно Виттигу и Шёллькопфу³, образование олефинов при действии алкилидентрифенилфосфоранов на карбонильные соединения проходит по следующей схеме:



В первую очередь алкилидентрифенилфосфоран (I) (где R = C₆H₅) реагирует с карбонильным соединением (II) по поляризованной карбонильной группе с образованием бетамина (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.

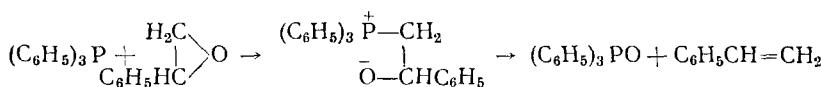
Успех или неуспех реакции Виттига определяется успехом или неуспехом трех фаз реакции (А, Б и В). Фаза (А) облегчается наличием высокополяризованной карбонильной группы или высокой реакционноспособностью фосфорана в случае менее полярных карбонильных соединений.

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

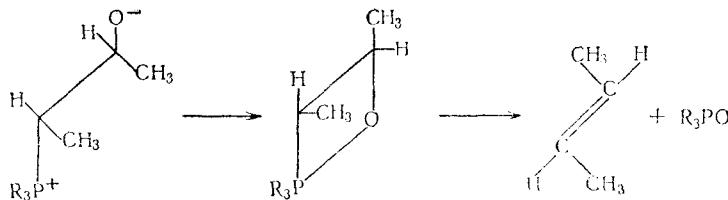


Бетаин характеризован хорошо кристаллизующимся бромидом, который превращается снова в исходный бетаин при действии RLi . Нагреванием в эфирной суспензии при $60-65^\circ$ в течение нескольких часов бетаин расщепляется до окиси трифенилфосфина (выход 91%) и стирола (выход 67%).

Образование этого же бетаина Виттиг и Хааг⁴ постулируют при реакции окиси стирола с трифенилфосфином, которая проходит при 165° и приводит к стиролу (50%) и окиси трифенилфосфина:



Боскин и Денни⁵⁰ изучили эту реакцию на примере окисей *транс*-бутена-2 и *цик*-бутена-2, используя трибутилфосфин. Оказалось, что при этом из *транс*-окиси образуется смесь 72% *цик*-бутена-2 и 28% *транс*-бутена-2, а из *цик*-окиси — смесь 81% *транс*-бутена-2 и 19% *цик*-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.

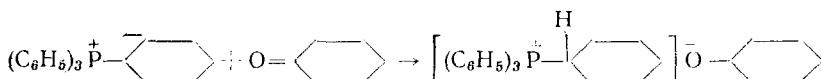
Следует отметить, что первая фаза (А) реакции Виттига обратима, это подтверждается повышением выхода олефина при увеличении количества алкилидентрифенилфосфорана против теоретического.

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

Виттиг^{3, 5, 6} 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 алкилидентриалкилфосфораны 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

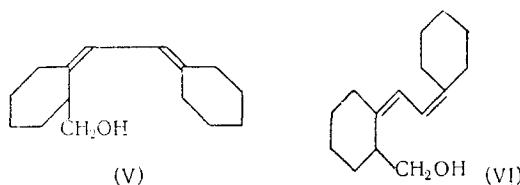
фосфор. Однако в свете новейших работ Джонсона¹³⁻¹⁵ и Трайпета¹⁶ эти доводы отпадают, поскольку индуктивного влияния алкильных групп с подавлением атаки оксианона у фосфора не существует, и алкильные фосфораны с равным успехом как и алкилидентрифенилфосфораны входят в реакцию Виттига. Джонсон¹⁵ считает наиболее важной стадией реакции первую фазу (А) и полагает, что вторая фаза (Б) может контролироваться лишь пространственными влияниями.

При реакции с енолизующимися кетонами алкилидентрифенилfosфораны, в особенности пространственно затрудненные, могут реагировать с образованием енолятов, а не продуктов присоединения по карбонильной группе. Иногда эта побочная реакция становится основной. Например¹⁰:



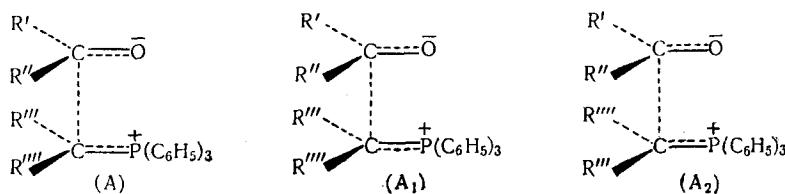
Для несимметричных алкилидентрифенилфосфоранов и карбонильных соединений, вообще говоря, может получиться смесь *цис*- и *транс*-изомеров. Так, при реакции винилметилентрифенилфосфорана с бензальдегидом² (нагревание в эфирной суспензии при 65°) образуется с выходом 58% 1-фенилбутадиен-1,3, представляющий 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 стилен (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%)³⁹.

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 *o*-оксиметилициклогексилиденэтилidenтрифенилfosфорана с циклогексаноном 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)⁵¹.



Стереоспецифичность реакции в ряде случаев пытается объяснить Левисалле⁹. Он считает, что стерсохимия образующегося олефина $R'R''C=CR'''R''''$ обусловлена переходным состоянием, предшествующим образованию бетамина. Наиболее вероятным переходным состоянием является, по Левисалле, состояние (A), где диполи $\overset{\oplus}{C}-\overset{\ominus}{O}$ и $\overset{\oplus}{C}-\overset{\ominus}{P}$ расположены таким образом, что электростатическое взаимодействие между ними сводится к минимуму. В переходном состоянии (A) действуют две противоположно направленные силы: 1) смещение электронов от кислорода к фосфору ($O \rightarrow P$), которое приводит к возникновению четырехчленного цикла и 2) тенденция к повороту вокруг оси $C-C$ 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 (A). 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 *цик*-расположения групп в переходном состоянии, что повышает энергетический барьер реакции или вызывает диссоциацию А на исходные компоненты.

4. СИНТЕЗЫ В ОБЛАСТИ ПРИРОДНЫХ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

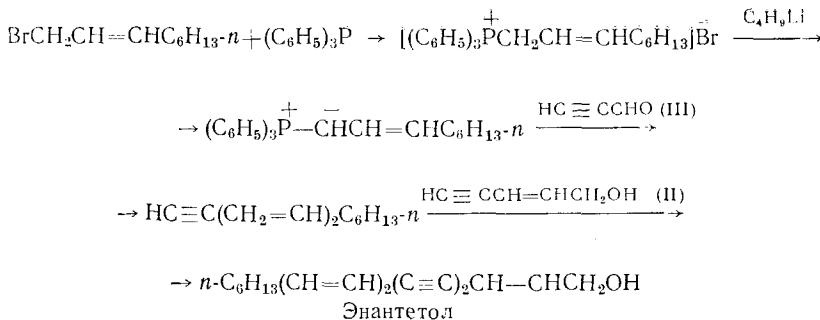
В последние годы показано, что соединения с тройными связями довольно широко распространены в растениях. Систематическое изучение этих соединений показало, что они могут представить практический интерес, поскольку обладают в ряде случаев интересными биологическими свойствами (антибиотическая активность 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 стереоспецифична, и, что особенно важно, с одновременным удлинением углеродной цепи на звено желаемого строения, сразу привлекала внимание исследователей, работающих в области полиацетиленов.

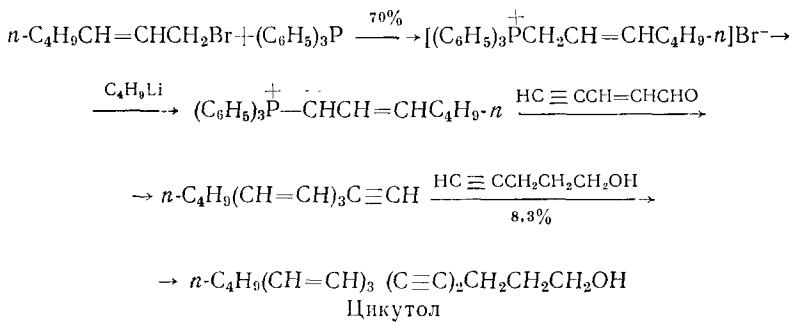
Как показано многочисленными работами Больмана с сотрудниками^{28, 40, 42, 44, 52-61} реакция Виттига, действительно, может быть широко и плодотворно использована в синтезе полиенинов. Наиболее интересными примерами, иллюстрирующими применение этой реакции в области природных полиацетиленовых соединений являются синтезы энантетола^{52, 60}, выделенного из *Oenanthe crocata*, цикутоля⁵³ из *Cicuta virosa*, анациклина⁵⁶ — природного инсектицида из корней *Anacyclus pyrethrum* и этузанола В⁶¹ из *Aethusa sumparum* 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 полуухлористой меди был получен искомый энантетол с выходом 14,1%. Для получения (I) фосфо-

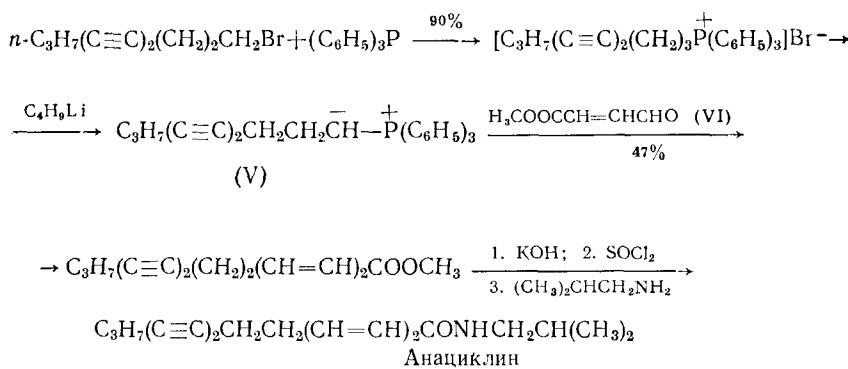
ниевую соль (III), приготовленную с выходом 44% из 1-бромнонена-2 и трифенилфосфина, обрабатывают жирным раствором *n*-бутиллития и к полученному раствору ионен-2-илидентрифенилфосфорана добавляют пропаргиловый альдегид. Выход конечного енина (I) составляет 43%.



Аналогичная схема была использована также для синтеза цикутоля:



Для синтеза анациклина фосфониевая соль, полученная из декадини-бромида (IV) с выходом 90%, была превращена в фосфоран (V) обработкой бутиллитием, 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 полиаци-

тиленов, выделенных из различных видов *Corlopsis*, *Artemisia vulgaris*, *Centauraea ruthenica* и др. Так были получены гексадиен-3,5-ин-1⁵⁵ (из пропаргилового альдегида и винилметилентрифенилфосфорана), додекатриен-3,5,11-ин-1⁵⁸ (из пропаргилового альдегида и нонадиен-1,7-илидентрифенилфосфорана, выход 53%), тридекатетраен-1,3,5,11-дин-7,9⁴² (из додекадиен-2,8-дин-4,6-алля-1 и винилметилентрифенилфосфорана, выход 50%), гептадекатриен-8,10,16-триин-2,4,6⁵¹; 2,2,15,15-тетраметилгексадекадиен-7,9-тетраин-3,5,11,13⁵⁷ 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 искомых соединений вполне удовлетворительны (40—60%). Однако иногда полиенины образуются с очень низкими выходами. Так, при конденсации акролеина с декадиен-2,8-дин-4,6-илидентрифенилфосфораном⁴² 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-алля-9 с этилидентрифенилфосфораном.

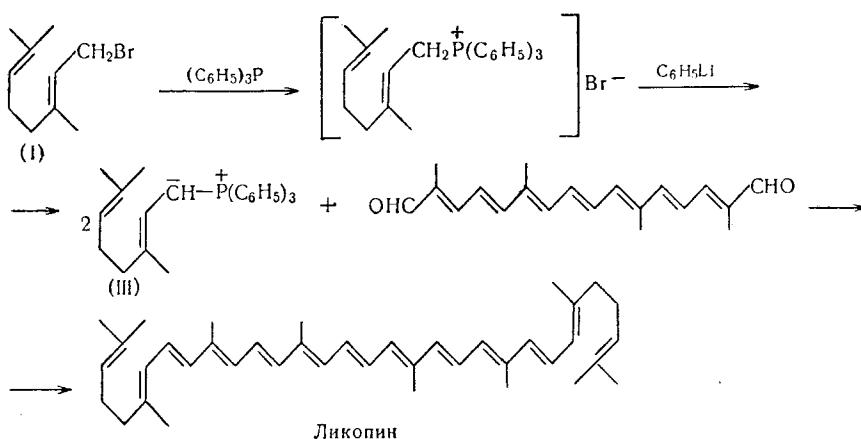
Реакция Виттига — очень ценный метод в синтезе полининов и политетенинов, позволяющий синтезировать разнообразнейшие сложные соединения желаемого строения. Надо отметить, что возможности реакции Виттига еще далеко не развернуты в синтетическом приложении к области природных полиацетиленов, в частности 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.⁵. С этого времени реакция Виттига прочно вошла в круг методов, используемых в химии изопреноидов 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, β-каротина, кислоты витамина А и др.

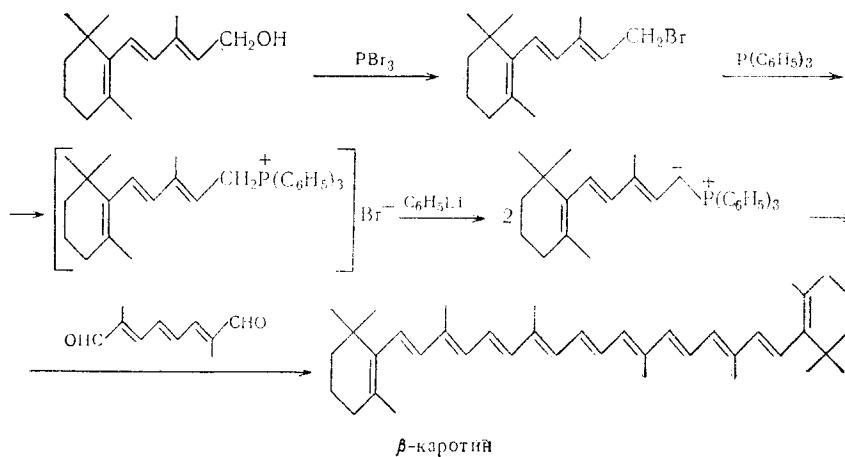
В первую очередь реакция Виттига дала возможность легкого построения симметричных каротиноидных углеводородов на основе легко доступных изопреноидных бромидов и сравнительно доступных диальдегидов.

Так, на основе этой реакции Ислер с сотрудниками^{62, 63} 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 холода реагировал с трифенилфосфином, образуя кристаллическую фосфоневую 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%.

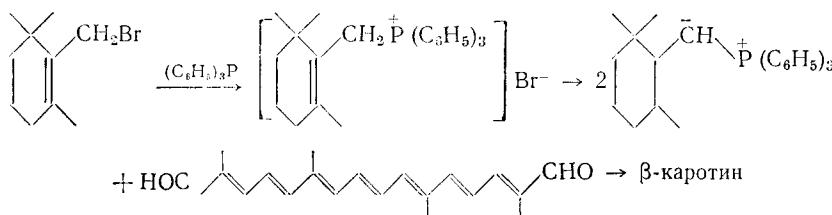


Аналогично из 6,7-дигидрогеранилидентрифенилфосфорана и кроцетинового альдегида был получен 2,2', 3,3'-тетрагидроликопин^{63, 64}, а из геранилидентрифенилфосфорана и 8,8'-дегидрокроцетинового диальдегида — 15,15'-дегидроликопин⁶²⁻⁶⁵.

Очень интересный и удобный путь синтеза β -каротина — важнейшего широко распространенного в растительном мире красного пигмента, служащего провитамином А — был разработан Виттигом и Поммером⁴⁷ на основе легко доступного β -ионилиденэтилового 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.



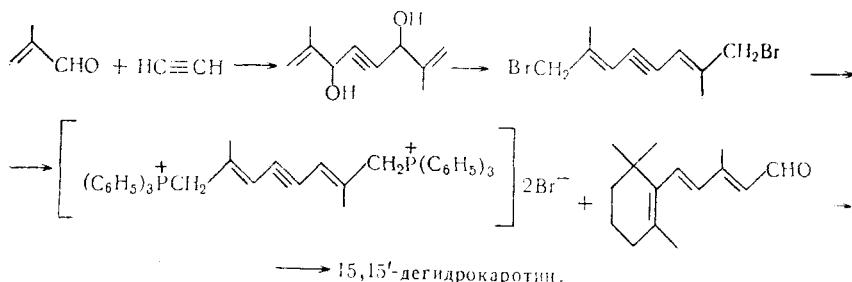
Еще более простая схема предложена в одном из патентов⁶⁶.



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.

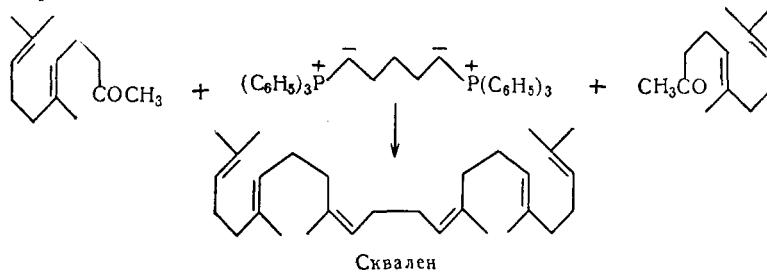
Аналогичными путями конденсацией β -ионилиденэтидентрифенилфосфорана с 2,7-диметилоктадиен-2,6-ин-4-диалем-1,8⁴⁷ или β -циклогеранилидентрифенилфосфорана с 8,8'-дегидрокроцетиновым диальдегидом⁶² был получен 15,15'-дегидро- β -каротин.

Интересный вариант синтеза 15,15'-дегидро- β -каротина дали Сарматис и Офнер⁶⁷:



Эта же схема была использована авторами для синтеза самого β -каротина и декапено- β -каротина.

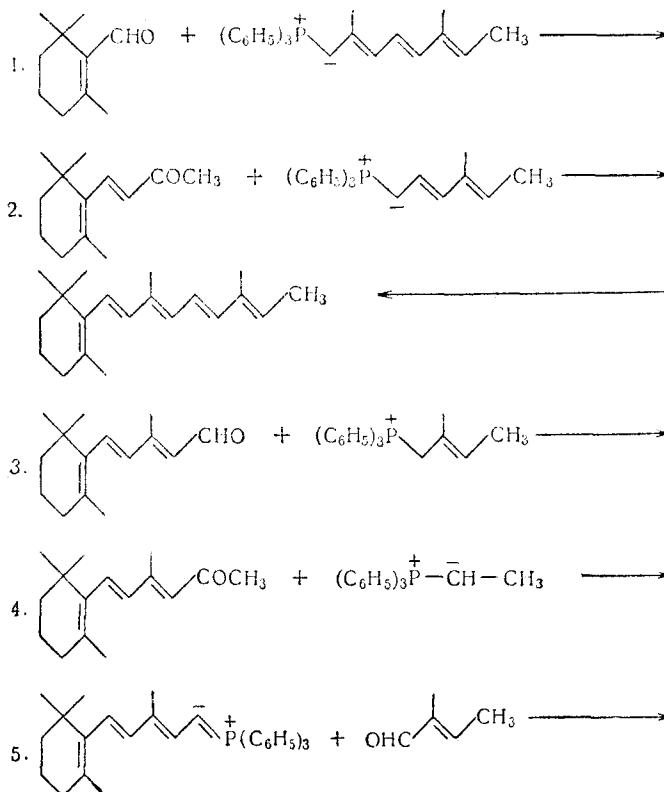
Особенно ярким примером успешного применения реакции Виттига для синтеза симметричных изопренOIDНЫХ углеводородов является синтез сквалена — алифатического тритерпенового углерода, содержащегося в живых организмах и являющегося предшественником стероидов. Для построения молекулы сквалена был использован несколько иной принцип, чем в случае β -каротина. В то время как для синтеза β -каротина использовалась конденсация фосфорана с симметричным диальдегидом нужного строения, для синтеза сквалена была применена конденсация симметричного дифосфорана, полученного из 1,4-дибромбутана, с геранилацетоном^{34, 68-70}. 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 β -каротина, отличаются исключительной простотой и доступностью.



Аналогично, исходя из 1,4-дибром-2,3-С¹⁴-бутана, был синтезирован сквален, меченный С¹⁴ в положениях 11 и 14⁷¹, необходимый для изучения биосинтеза стероидов в животном организме. Способ был использован и для синтеза 3,8-диметилдекатриен-3,5,7диона-1,9⁷² — важного полупродукта на пути синтеза многих каротиноидов.

Синтез Виттига был применен также для получения несимметричных изопренOIDНЫХ углеводородов, прежде всего аксерофтена — углеводорода со скелетом витамина А⁷³⁻⁷⁵. Этот пример очень наглядно показы-

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



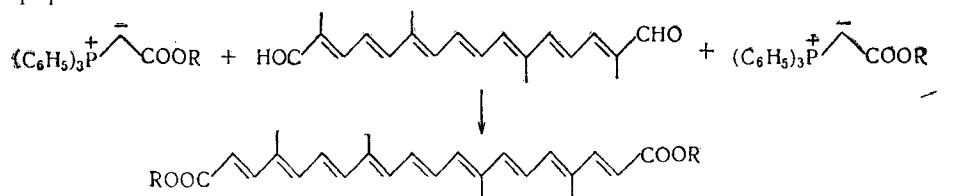
В процессе изучения стереохимии фитола, гераниола и нерола Баррелл⁷⁶ получил действием на $DL=6$, $D'=10$, 14-тритиленпентадеканон-2 метилентрифенилфосфорана соответствующий углеводород.

В области изопреноидов использование реакции Виттига не ограничилось только синтезом углеводородов. 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 метиленкарбетоксильной группы по общей схеме:

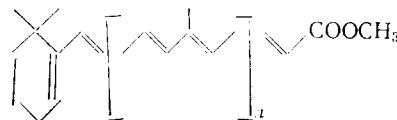


По этой схеме Ислер с сотрудниками⁴⁹ конденсацией кроцетинового диальдегида с карбалкоксиметилентрифенилфосфораном получили ряд эфиров биксина:



Биксин (где $R = H$)

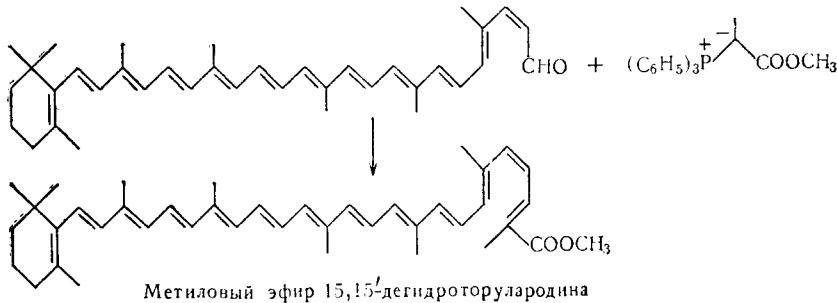
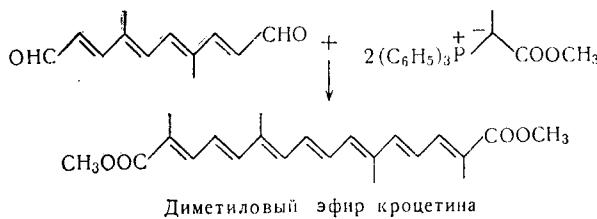
Конденсацией карбметокситрифенилфосфорана с 15,15'-дегидро- β -апо-12'-каротиналем (C_{25}) и его винилогами вплоть до 15,15'-дегидро- β -апо-2'-каротиналя (C_{37})⁷⁷⁻⁸⁰ были впервые получены метиловый эфир 15,15'-дегидро- β -апо-10'-каротиновой кислоты (C_{27}) и его винилоги до метилового эфира 15,15'-дегидро-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



где $n=3, 4, 5$

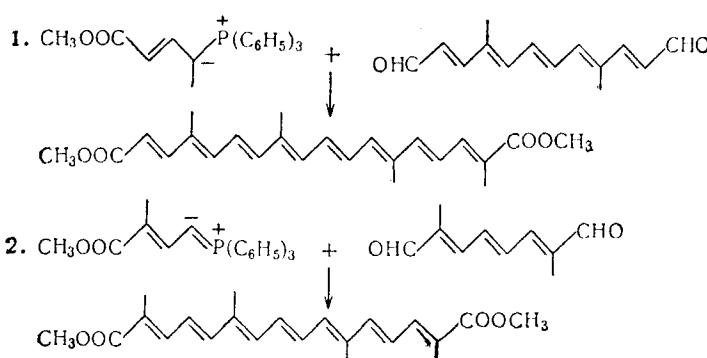
Ранее известные методы введения карбоксильной группы непригодны для синтеза таких высоконепредельных кислот.

Применение α -карбалкоксиэтилидентрифенилфосфоранов из эфиров α -бромпропионовой кислоты позволяет ввести не только метиленкарбоксильную группировку, но и боковую метильную группу. Эту возможность использовал Ислер с сотрудниками^{49, 77-80} в синтезе диметилового эфира кроцетина, метилового эфира 15,15'-дегидроторулародина и его винилогов по схемам:

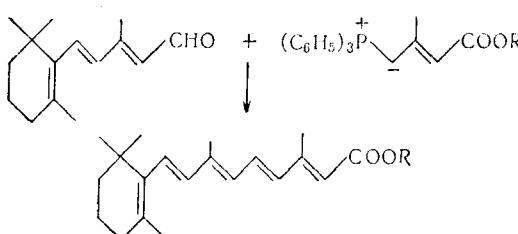


Частичное гидрирование, изомеризация и омыление метилового эфира 15,15'-дегидроторулародина привело к каротиноиду торулародину, который оказался идентичным природному торулародину, выделенному из *Rhodotorula mucilaginosa*. Таким образом, была подтверждена структура природного торулародина. Эти успехи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

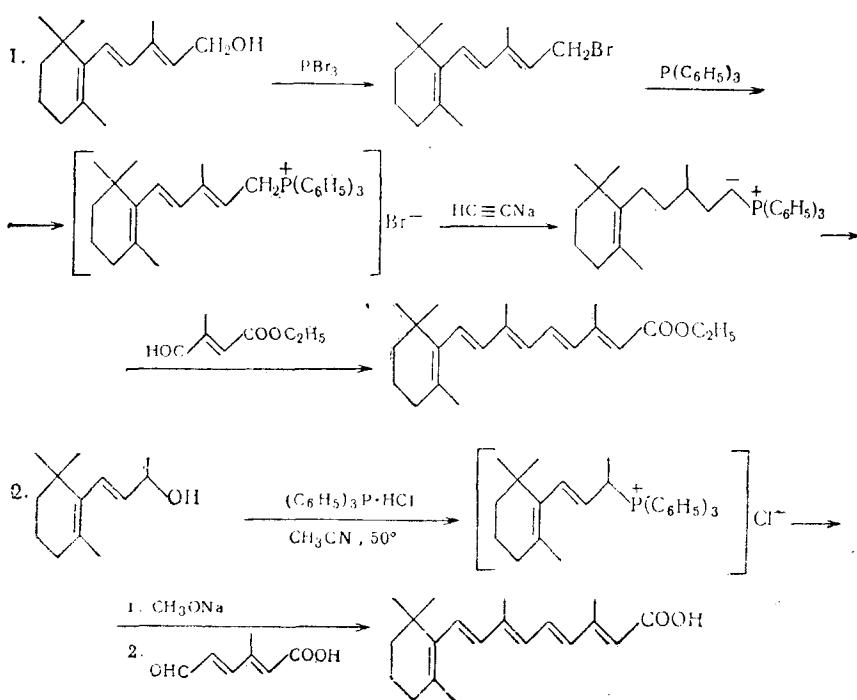
Еще более интересен и перспективен для построения изопренOIDНЫХ и других непредельных кислот путь, основанный на использовании фосфоранов, приготовленных из ω -галоидкислот. На такую возможность указали недавно Бухта и Андреев⁸¹⁻⁸⁴. Эти исследователи предложили новые способы синтеза диметилового эфира биксина, кроцетина и диметилового эфира 4,4'-десметилбиксина конденсацией фосфоранов, полученных из метилового эфира γ -бромкрутоновой кислоты и метилового эфира γ -бромтиглиновой кислоты с соответствующими диальдегидами по схемам:



Аналогичные схемы синтеза были запатентованы для эфиров кислоты витамина А^{73, 85-87}. Например:



Впрочем, для синтеза эфиров кислоты витамина А значительно более интересен второй возможный путь построения по реакции Виттига, а именно, конденсация фосфоранов с альдегидокислотами⁸⁸⁻⁹³. 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-



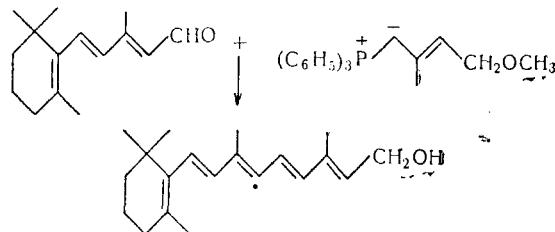
лоты витамина А⁹⁰⁻⁹². Метиловый эфир кислоты витамина А был приготовлен также при реакции между фосфораном, полученным из β -ионилхлорида, и 3-метилгексадиен-2,4-аль-6-овой кислоты^{92,93} после последующей этерификации. Эти конденсации проводят в диметилформамиде, для выделения фосфоранов используют ацетиленид или метилат натрия. Выходы конечных продуктов высокие.

Следует указать, что для получения β -ионилтрифенилфосфонийхлорида^{92,93} 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.

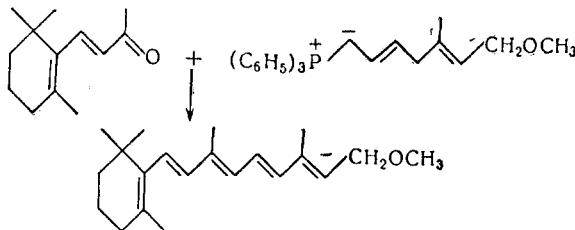
Как уже отмечалось выше³⁰, карбэтоксиметилентрифенилфосфоран не реагирует с кетонами. Все попытки ввести в реакцию с карбэтокситрифенилфосфорачом нопинон окончились неудачей⁹⁴. Это обстоятельство несколько ограничивает реакцию алкилиденкарбэтоксилирования по Виттигу.

Основная ценность реакции Виттига в ряду изопреноидов заключается не только в том, что она может быть широко использована для синтеза разнообразнейших углеводородов 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, таящихся в этой реакции.

В ряде патентов⁹⁵⁻⁹⁹ предложены новые простые схемы синтеза витамина А, его эфиров и 11,12-дегидровитамина А. По одной из этих схем^{85,95} легко доступный β -ионилиденуксусный альдегид конденсируют с 2-метил-4-метоксибутен-2-илидентрифенилфосфораном и сразу получают метиловый эфир витамина А:

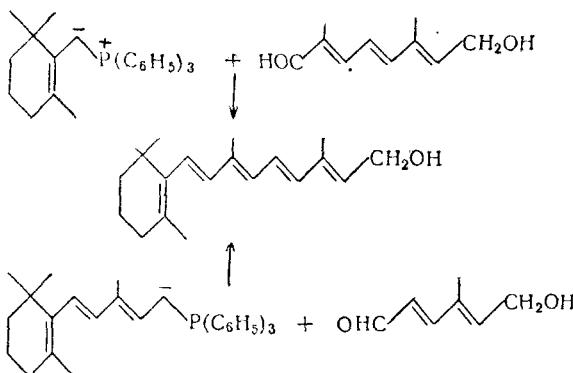


По другой схеме^{96,98}, метиловый эфир витамина А приготовляют взаимодействием β -ионона с 1-метокси-3-метилгексадиен-2,4-илидентрифенилфосфораном:



Для синтеза самого витамина А использовали конденсацию β -циклогеранилидентрифенилфосфорана⁹⁷ с 8-окси-2,6-диметилоктатриен-2,4,6-

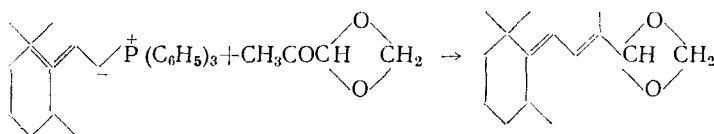
алем-1 или β -ионилиденэтилидентрифенилfosфорана^{88, 89} с 6-окси-4-метилгексадиен-2,4-алем-1:



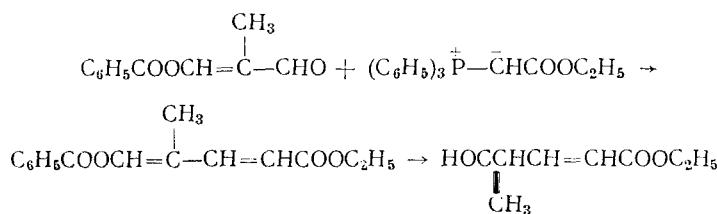
Таким образом, здесь использовались углеводородные фосфораны и оксиальдегиды. Применение алcoxиальдегидов или ацетоксиальдегидов приводит в данном случае к образованию простых эфиров или ацетата витамина А.

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 сотрудниками¹⁰⁰ в одном из патентов, где в конденсацию с 2-(2',6',6'-trimethylcyclotriphosphazene)-этилидентрифенилфосфораном был введен 1-этиленацеталь 2-оксопропаналя и в результате был получен этиленацеталь соответствующего альдегида:



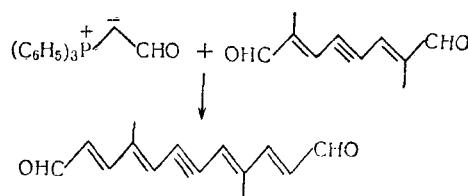
Введение альдегидной группы в молекулу возможно также при использовании в конденсации Виттига енольных эфиров диальдегидов. Например, было показано³⁰, что карбэтоксиметилентрифенилфосфоран реагирует с бензоатом метилмалонового диальдегида с образованием соответствующего енольного эфира альдегидокарбоновой 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 Триппеттом и Уокером³¹ (см. выше раздел 2). При помощи этого реагента из 2,7-октадиен-2,6-ин-4-диала-1,8 был приготовлен 4,9-диметилдодекате-

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

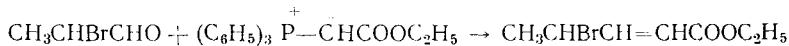


Выход конечного диальдегида составил по спектральным данным 50 %, однако, ввиду трудностей, возникших при отделении продукта от больших количеств окиси трифенилфосфина, удалось выделить диальдегид с выходом лишь 15 %.

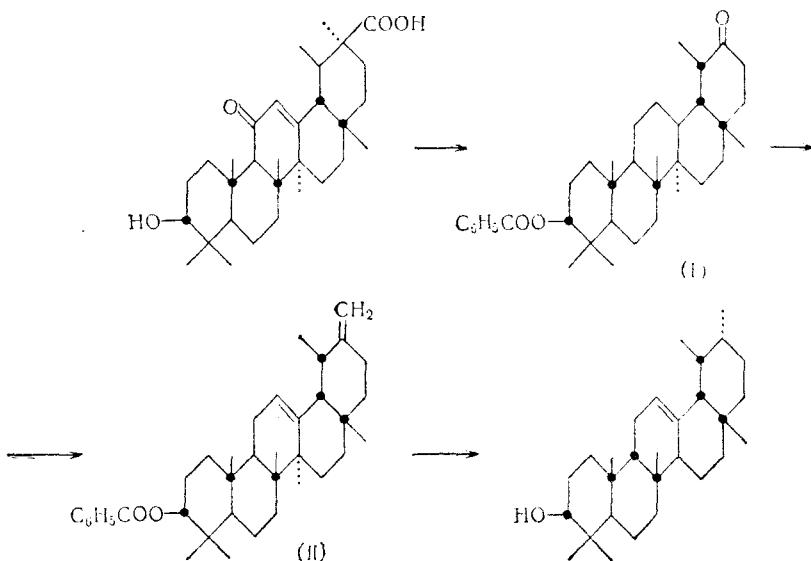
Еще об одной возможности введения альдегидной группы при помощи метоксиметиленфосфорана⁴⁵ будет подробнее рассказано ниже, в следующем разделе.

Для введения кетогруппы по реакции Виттига можно воспользоваться ацетилметиленфосфораном, описанным впервые Рамирецом²⁹. Однако до сих пор эта возможность почти не была использована.

Недавно³⁵ намечен интересный путь построения γ -бромзамещенных кислот по схеме:



В заключение этого раздела упомянем интересную работу Корея и Кантрелла¹⁰¹, которые в связи с изучением стереохимических соотношений в ряду тритерленов, исходя из глицерретовой кислоты (конфигуративно известное производное β -амирина) через кетон (I) по реакции Виттига приготовили олефин (II), при селективном гидрировании которого посредством лития в диэтиламине получили α -амирин.

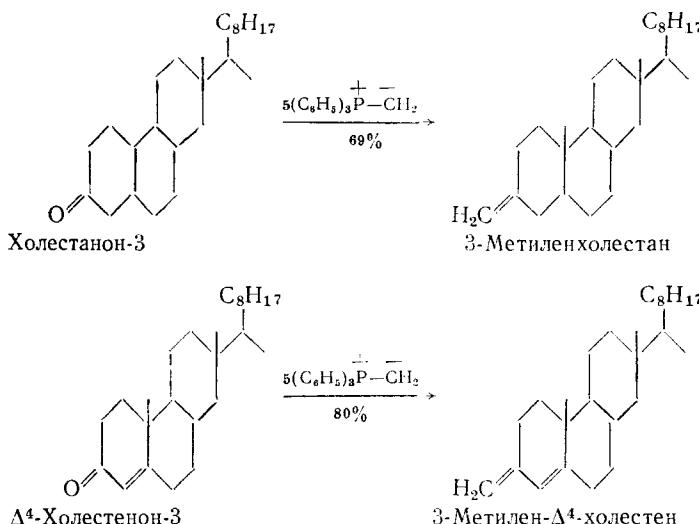


6. СИНТЕЗЫ В ОБЛАСТИ СТЕРОИДОВ И ВИТАМИНА D₂

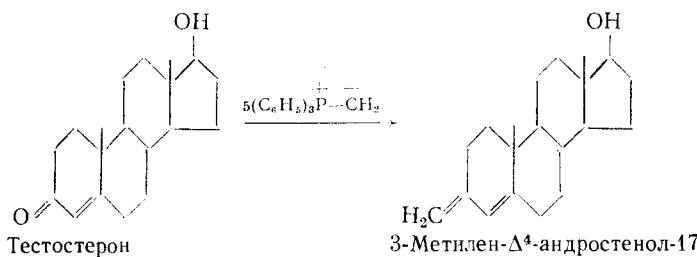
В ряду стероидов реакция Виттига была впервые использована Бартоном с сотрудниками¹⁰² для синтеза 3-метиленхолестанона-3.

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 метиленирования по Виттигу для стероидов изучена Зондхаймером и Мехолэмом^{103, 104}. 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 (Δ^4 -холестенон-3) стероидные кетоны гладко реагируют с метилентрифенилфосфораном при кипячении в тетрагидрофуране с образованием соответствующих метиленстериоидов 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- Δ^4 -андростенол-17 с выходом 75 %.

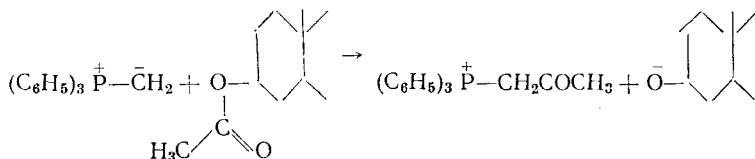


В случае стероидов особенно ярко выступает обратимость реакции Виттига в первую фазу (см. раздел 3). В самом деле, для достижения максимального выхода метиленстериоидов необходимо применять значительный избыток метилентрифенилфосфорана. Например, взаимодействие андростанол-3 β -она-17¹⁰³ с тремя эквивалентами метилентрифенилфосфорана приводит к 17-метиленандростанолу-3 β с выходом 32 %, в то время как при использовании пяти эквивалентов реагента Виттига метиленандростанол получен с выходом 58 %. То же наблюдается при

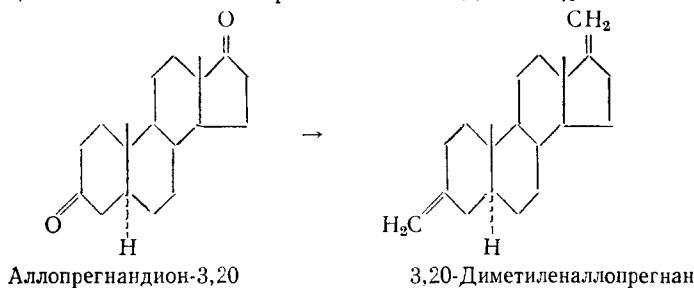
метиленировании андростанол-17 β -она-3, Δ^3 -прегненол-3 β -она-20¹⁰³, аллопрегнанол-3 β -она-20¹⁰⁴.

Хотя, как указывалось выше, защита оксигруппы для осуществления реакции Виттига необязательна, все же в случае защищенной оксигруппы выходы метиленстериоидов, как правило, повышаются. Например, Δ^5 -андростенол-3 β -она-17 дает при метиленировании по Виттигу 17-метилен- Δ^5 -андростенол-3 β с выходом 36%, а при использовании тетрагидропирилилового эфира выход конечного продукта (после омыления) составляет 44%¹⁰³.

Ацетаты 21-нор-20-кетохолестерина и $\Delta^{5,16}$ -прегнадиенол-3 β -она-20, диацетаты андростандиола-3 β , 17 β -она-7 и Δ^5 -андростендиола-3 β , 17 β -она-7 реагируют с метилентрифенилfosфораном без отщепления ацетатной группы^{103, 104}. Однако в некоторых случаях, например, при реакции гексогенина¹⁰² или ацетата 7-кетохолестерина¹⁰³, ацетильная группа отщепляется и образуются соответственно 12-метилентигогенин и 7-метиленхолестерин. Расщепление проходит по общей схеме:



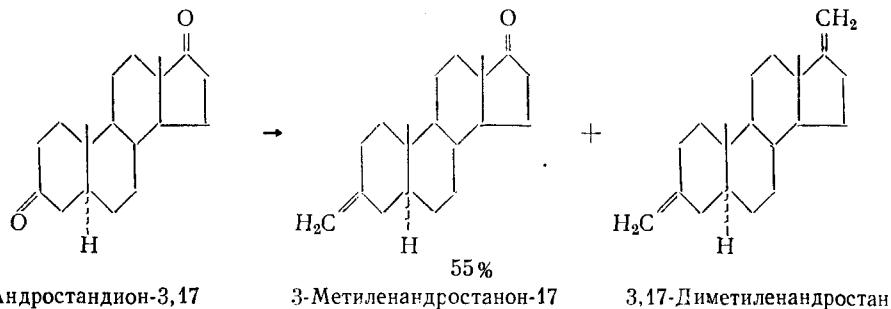
У стероидных дикетонов в зависимости от природы дикетона реакция проходит либо по обеим кетогруппам, либо предпочтительно по одной. Так, при реакции метилентрифенилfosфорана с аллопрегнандионом-3,20¹⁰⁴ в эфирном растворе при комнатной температуре сразу образуется 3,20-диметиленаллопрегнан с выходом 75%.



Аллопрегнандион-3,20

3,20-Диметиленаллопрегнан

В тех же условиях из андростандиона-3,17¹⁰⁴ в качестве основного продукта получен 3-метиленандростанон-17 и лишь побочно 3,17-диметиленандростан.



Андростандион-3,17

3-Метиленандростанон-17

3,17-Диметиленандростан

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

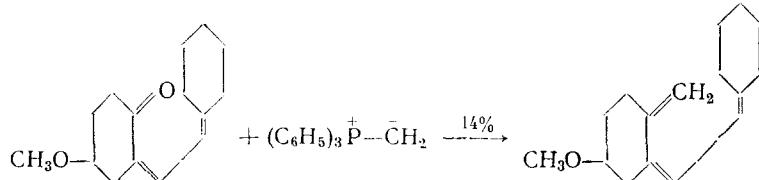
Помимо вышеописанных случаев реакция метиленирования по Виттигу была использована для синтеза 24-метиленхолестерина^{105, 106} (содержится в некоторых моллюсках) и 25-дегидрохолестерина¹⁰⁷.

Конденсацией 3- β -ацетокси-5-холенового альдегида с изопропилидентрифенилfosфораном был приготовлен 24-дегидрохолестерин¹⁰⁸, оказавшийся идентичным десмостеролу, выделенному из эмбриона цыпленка.

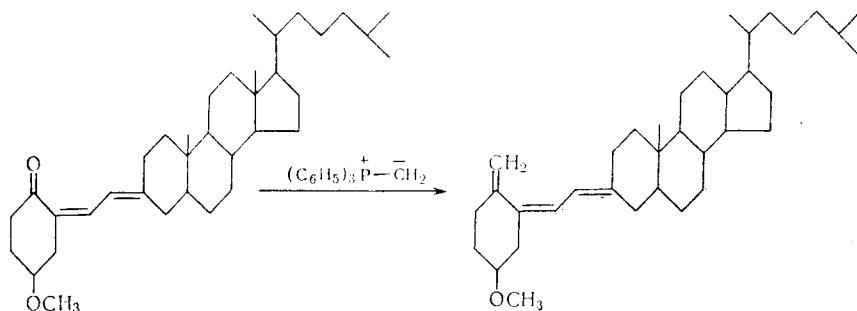
Таким образом, в стероидном ряду реакция Виттига применялась почти исключительно для метилирования кетостероидов, что представляет немалый интерес, поскольку другие способы введения метиленовой группы в стероиды далеко не столь удобны, выгодны и доступны.

Реакцию Виттига, несомненно, можно использовать и для введения и стероиды других группировок, кроме метиленовой. Такой пример дан Левиным⁴⁵, который ввел в реакцию с тигогеноном ($5\alpha,22\beta,25D$ -спиростанон-3) метоксиметилентрифенилfosфоран и получил с выходом 85% 3-метоксиметилен- $5\alpha,22\beta,25D$ -спиростан, после встряхивания последнего с эфиром, насыщенным 72%-ной хлорной кислотой, образовался с количественным выходом $5\alpha,22\beta,25D$ -спиростан-3-карбоксиальдегид. Этот способ введения альдегидной группировки, почти одновременно предложенный также Виттигом¹⁰⁹, несомненно весьма перспективен.

Большое значение приобрела реакция Виттига на пути к синтезу витамина D₂. В модельных опытах Майлес с сотрудниками^{110, 111} показали возможность построения типичной для кальциферола системы двойных связей:



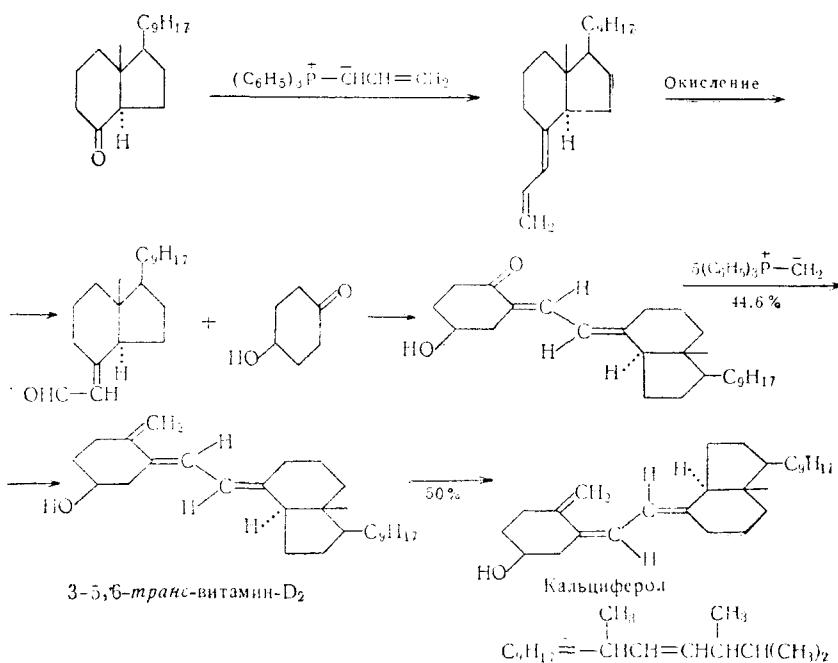
По этой схеме был синтезирован биологически активный гомолог витамина D₂ — 1-холестанилиден-2(5'-метокси-2'-метилен-1'-циклогексилиден)-этан¹¹².



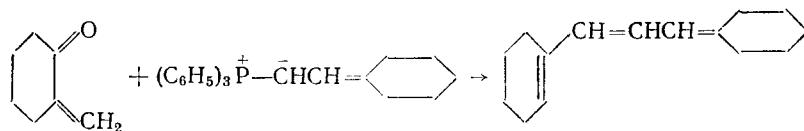
Наконец, в результате систематических исследований Инхофену с сотрудниками^{36, 113-121} удалось осуществить полный синтез 3 β -5,6-транс-витамина D₂¹¹⁹⁻¹²¹, фотоизомеризация которого привела к самому витамины D₂ (кальциферолу) (см. схему на стр. 838).

Этот синтез был бы невозможен, если бы при помощи реакции Виттига не удалось решить кардинальнейшую проблему химии витамина D₂ — введение метиленовой группы в положение 10. Почти одновременно и независимо путь синтеза кальциферола с использованием реакции Виттига был разработан Харрисоном и Литгоэ^{51, 122-125}.

В процессе исследования путей синтеза витамина D₂ 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, введение 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.

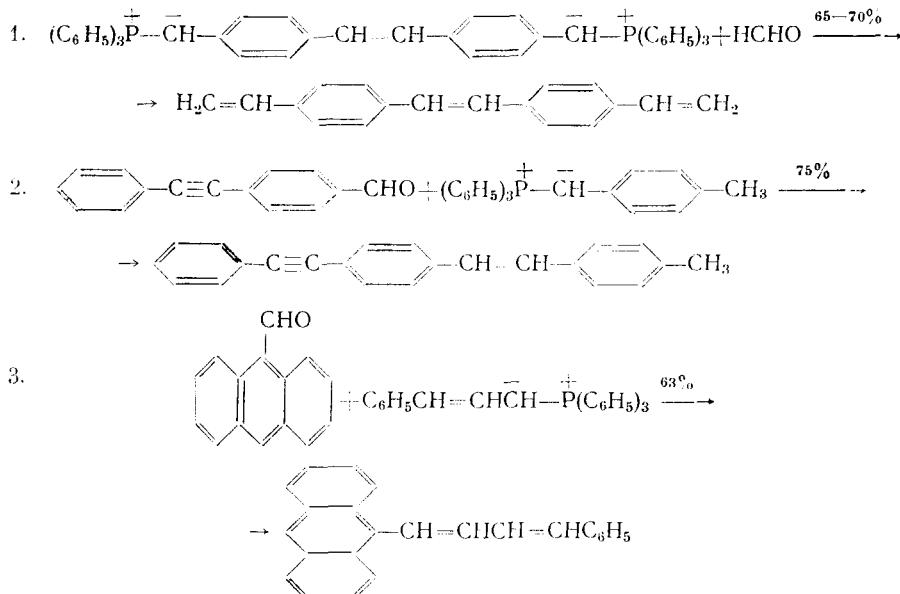
Естественно, что эта реакция может быть использована не только для синтеза сложных природных и близких к ним соединений, но и для приготовления разнообразнейших продуктов на основе любых карбонильных соединений. Однако для синтеза простых соединений, как правило, существует достаточно широкий выбор других простых методов и способ Виттига в ряде случаев становится просто невыгодным. Например, не могут иметь синтетического значения методики синтеза стирола из бензальдегида и метилентрифенилfosфорана, 1-фенилбутадиена из коричного альдегида и того же метилентрифенилfosфорана 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 углеводородов. Здесь реакция Виттига может быть использована для синтеза ряда труднодоступных обычными методами алифатических и циклических углеводородов. Например, представляет интерес синтез пентадецен-3-ина-1¹²⁶ по схеме:

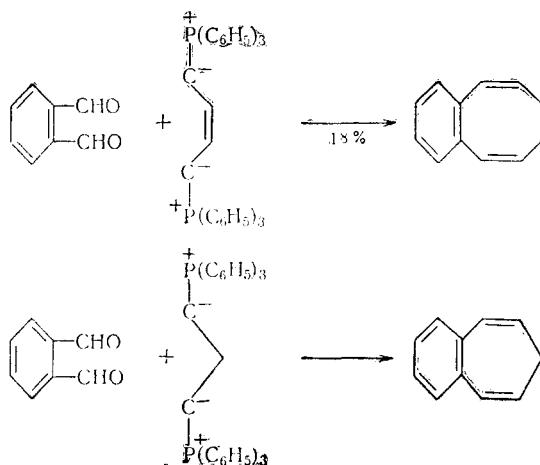


Дрефаль с сотрудниками¹²⁷⁻¹²⁹ синтезировал по реакции Виттига ряд труднодоступных винильных производных стильбена, толана и арилбутадиенов. Например:



Патент на получение разнообразных арилполиеновых углеводородов был взят также Виттигом и Поммером¹³⁰.

Несомненный интерес представляет синтез 1,2-бензоциклооктатриена-1,3,7 и 1,2-бензоциклогептатриена-1,3,5 по схемам^{10, 32}:

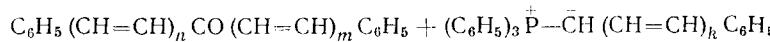


Может иметь препаративное значение также синтез *o*-дивинилбензола³² из *o*-фталевого диальдегида и метилентрифенилфосфорана с выходом 75% и синтез 9-винилантрацена из 9-антранилальдегида и

метилентрифенилfosфорана¹³¹. Реакция Виттига оказалась удобной для получения 2-метокси-3-метилстильбена¹³².

В применении к ароматическим кетонам реакция Виттига имеет значение только в специальных случаях. Например для синтеза *o,o'*-дистирилдифенила¹³³, который нельзя получить дегидратацией гликоля, образующегося по реакции Гриньара между *o,o'*-дibenзоилдифенилом и магнийбромидом, поскольку при попытках дегидратации проходит циклизация.

При реакции алкилидентрифенилfosфоранов с ненасыщенными кетонами часто наблюдается 1,4 присоединение. Так, при синтезе кросс-конъюгированных углеводородов по схеме⁴⁰:



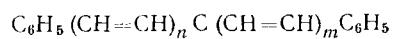
$$n=1 \quad m=0 \quad k=0,1$$

$$n=2 \quad m=1$$

$$n=2 \quad m=1$$

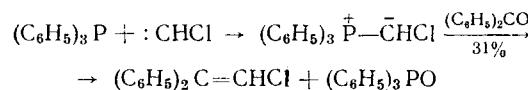
$$n=2 \quad m=2$$

$$n=2, m=0$$

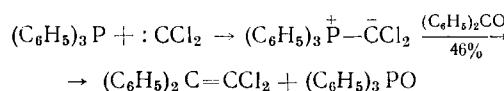


В случае $n=0$, $m=2$ и $k=1$, наряду с нормальным продуктом реакции получен 1,6-дифенилгексатриен-1,3,5 — продукт 1,4-присоединения. Для других веществ получены нормальные продукты реакции с высокими выходами.

Синтез галоидолефинов. Недавно было обнаружено еще одно интересное приложение реакции Виттига. Оказалось, что хлоркарбен легко присоединяется к трифенилfosфину, причем сразу образуется хлорметилентрифенилfosфоран¹³⁴, который способен реагировать с карбонильными соединениями обычным путем:



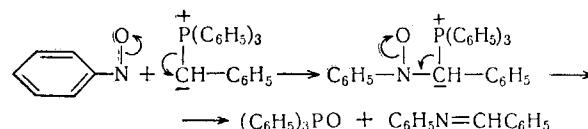
Аналогично проходит реакция с дихлоркарбеном ¹³⁵



Эти синтезы представляют собой новый путь получения 1-моно- и 1,1-дигалоолефинов.

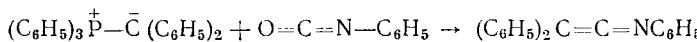
Синтез кислот. По Больману⁴⁴, для получения метиловых эфиров 5-арилсорбиновых кислот реакцию Виттига между замещенными бензальдегидами и карбметоксивинилметиленфосфораном следует предпочтеть реакции Реформатского между теми же замещенными бензальдегидами и метиловым эфиром γ -бромкрутононой кислоты, в случае, если используются нитро-, хлор- или оксибензальдегиды.

Реакция с нитрозосоединениями. Установлено^{10, 136}, что нитрозосоединения, в которых нитрозогруппа, подобно карбонильной, имеет электрофильный характер, способны присоединять алкилидентрифенилфосфораны с образованием оснований Шиффа:

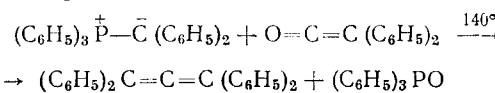


Поскольку шиффовы основания легко гидролизуются до карбонильных соединений, эта реакция представляет собой новый метод синтеза альдегидов или кетонов. По этой схеме из геранилидентрифенилфосфорана и нитрозобензола был получен с хорошим выходом цитрилиден-анил, гидролиз которого привел к цитралю¹⁰. Аналогично из флуоренидентрифенилфосфорана и нитробензола образовался анил флуоренона¹³⁶.

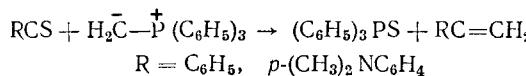
Реакция с изоцианатами. Штаудингер и Мейер¹ описали реакцию дифенилметилентрифенилфосфина с фенилизоцианатом с образованием фенилимина дифенилкетена:



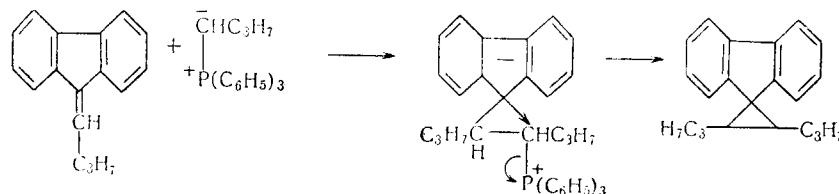
Реакция с кетенами. По Люмеру^{137, 138}, дифенилметилентрифенилфосфоран реагирует с дифенилкетеном по схеме:



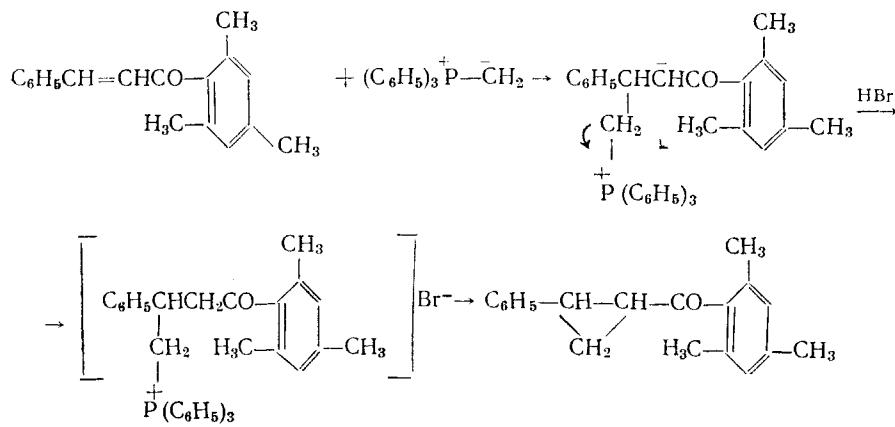
Реакция с тиокарбонильными соединениями. Тиобензофенон и тиокетон Михлера реагируют как обычные кетон с метилентрифенилфосфораном¹⁰:



Присоединение алкилиденфосфоранов по двойной связи. Алкилиден-трифенилфосфораны способны присоединяться по легкому поляризованному углерод — углеродной связи. Так, пропилметилентрифенилфосфоран реагирует с 9-*n*-бутилиденфлуореном по схеме¹³⁹:



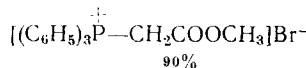
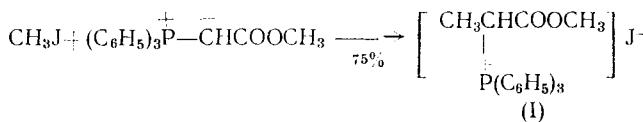
Таким образом, алкилиден-трифенилфосфораны могут быть использованы для построения циклопропанового кольца. В развитие этой работы Фриман¹⁴⁰ показал, что метилентрифенилфосфоран присоединяется по двойной связи мезитилстирилкетона с образованием продукта, который при действии бромистого водорода дает неустойчивую нерастворимую фосфониевую соль:



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

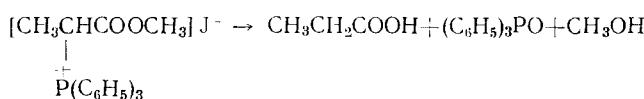
Недавно¹⁴¹ образование трибензоилциклогексана, правда, с выходом всего 7%, было отмечено при реакции бензоилметилентрифенилфосфорана с фенанцилбромидом.

Очень перспективную реакцию присоединения к алкилидентрифенилфосфоранам описал недавно Бестман^{142, 143}. Как оказалось, в кипящем этилацетате йодистый метил, а также α -бромзамещенные кислоты способны присоединяться по двойной связи карбметоксиметилентрифенилфосфорана по схемам:



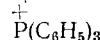
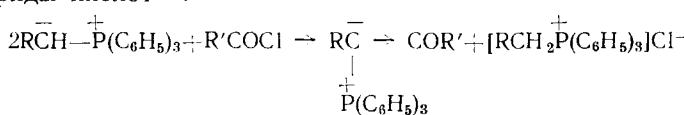
для (II) $\text{R} = \text{COOCH}_3$ (75%); для (III) $\text{R} = \text{C}_3\text{H}_5$ (80%)

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



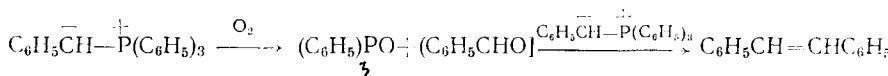
II и III распадаются в аналогичных условиях с образованием соответственно янтарной и гидрокоричной кислот с выходом 90—100%. Таким образом, открывается новый путь синтезаmono- и дикарбоновых кислот.

Было найдено также, что к аналогичной реакции присоединения способны хлорангидриды кислот¹⁴³.



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. Бестман¹⁴⁴ обнаружил интересную реакцию образования симметричных олефинов из алкилидентрифенилфосфоранов. Оказалось, что при самоокислении бензилидентрифенилфосфорана возникает стилен с выходом 55% (35% *транс*- и 20% *цик*-формы), аналогично из циннамилидентрифенилфосфорана был получен 1,6-ди-фенилгексатриен. Реакция проходит, по-видимому, через первоначальное образование альдегида, который далее конденсируется с избытком фосфорана:



Реакция с LiAlH₄. При действии на алкилидентрифенилфосфораны алюмогидрида лития в тетрагидрофуране при -20° к углероду метиленовой группы присоединяется водород, а от фосфора отщепляется одна из фенильных групп¹⁴⁵:



где R = COCH₃, COC₆H₅, COC(CH₃)₂COCH(CH₃)₂

Выходы продуктов не превышают 34—42%.

Реакция с солями металлов. Зейферт^{146,147} недавно исследовал реакцию между метилентрифенилфосфораном и галоидными солями металлов II, IV и V группы периодической системы. При этом образуются растворимые в воде фосфоневые соли. Например, из метилентрифенилфосфорана и бромистой ртути получена соль состава $[(C_6H_5)_3PCH_2HgCH_2P(C_6H_5)_3][HgBr_3]_2$; при использовании trimетилбромометана образуется $[(C_6H_5)_3PCH_2Si(CH_3)_3Br]$; с диметилдиглобромоловом получается $[(C_6H_5)_3PCH_2Sn(CH_3)_2CH_2P(C_6H_5)_3][(CH_3)_2SnBr_4]$.

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, Wiad. chem., 12, 521 (1958).
8. B. Pele, 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, Theatraedron, 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. Jahan, 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. Hennig, 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. Brukner, 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. Sarnecski, 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. Ofner, 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. Н. Роммер, 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. Schwieger, M. Waller, A. Winterstein, Helv. chem. acta, **42**, 864 (1959).
 78. R. Rüegg, W. Guex, M. Montavon, U. Schwieger, G. Saucy, O. Isler, Chimia, **12**, 327 (1958).
 79. O. Isler, W. Guex, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, U. Schwieger, Chimia, **12**, 89 (1958).
 80. R. Rüegg, W. Guex, M. Montavon, U. Schwieger, 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. Н. Роммер, G. Wittig, пат. ФРГ 1026745; C. A., **54**, 11074 (1960).
 88. Англ. пат. 789437; C. A., **52**, 14719 (1958).
 89. Н. Роммер, G. Wittig, пат. ФРГ 1001256; C. A., **53**, 13081 (1959).
 90. Н. Роммер, W. Sarnecski, 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. Н. Роммер, W. Sarnecski, 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, Н. Роммер, R. Hargrave, 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. Cantrell, 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, 80, 3087 (1958).
105. D. R. Idler, U. H. M. Fagerlund, Там же, 79, 1988 (1957).
106. W. Bergmann, J. P. Duszka, Ann. Chem., 603, 36 (1957).
107. W. Bergmann, J. P. Duszka, 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, Н. Роммер, 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. Schlosser, Angew. Chem., 72, 74 (1960).
135. A. J. Spezzale, C. J. Marco, K. W. Ratts, J. Am. Chem. Soc., 82, 1260 (1960).
136. A. Schönberg, K. H. Broswski, 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. Strzelcza, С. г., 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. Seyforth, Chem. & ind., 1959, 849.
147. D. Seyforth, Angew. Chem., 72, 66 (1960).

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