

УДК 547.476.2 : 547.36

ХИМИЯ $\Delta^{\alpha,\beta}$ -БУТЕНОЛИДОВ*А. А. Аветисян, М. Т. Дангян*

Обобщены и систематизированы данные по химии $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов. Обсуждены имеющиеся в литературе данные о способах получения $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов. Рассмотрены химические превращения $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов и приведены краткие сведения о биологической активности ненасыщенных γ -лактонов.

Библиография — 253 ссылки.

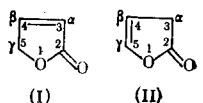
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1250
II. Методы синтеза $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов	1250
III. Химические свойства $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов	1261
IV. Биологическая активность ненасыщенных γ -лактонов	1272

I. ВВЕДЕНИЕ

Интерес к простейшим ненасыщенным γ -лактонам усилился после открытия антибиотических свойств у многих природных соединений —protoанемонина, клавацина, пеницилловой кислоты, витамина С и др. Все они проявляют антибиотическое действие в сочетании с сильными бактерицидными свойствами^{1, 2}. Многочисленные исследования показали, что своеобразное специфическое действие этих антибиотиков определяется главным образом наличием ненасыщенного γ -лактонного кольца, а также характером и положением замещающих функциональных группировок. Ненасыщенное γ -лактонное кольцо встречается и во многих биологически активных соединениях³⁻⁶. К настоящему времени накоплен довольно большой экспериментальный материал по синтезу и превращениям ненасыщенных γ -лактонов. Эти исследования показали возможность широкого использования γ -лактонов в различных областях народного хозяйства, а также в органическом синтезе.

По расположению двойной связи и по химическим свойствам различают α , β (I) и β , γ (II) ненасыщенные γ -лактоны:



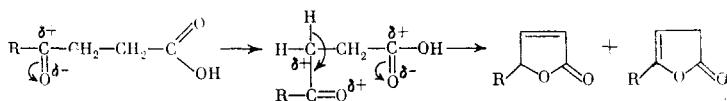
Настоящий обзор является первой в отечественной литературе попыткой обобщить и систематизировать данные по химии $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов, опубликованные по 1976 г. включительно.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА $\Delta^{\alpha,\beta}$ -БУТЕНОЛИДОВ

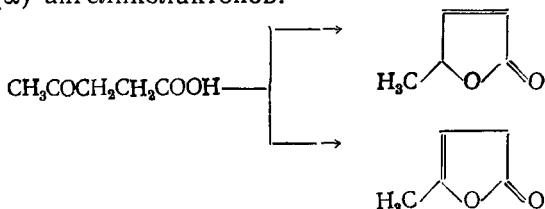
Имеющиеся в литературе данные о способах получения $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов в основном можно разбить на несколько групп.

1. Получение $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов из кетокислот и их производных

Одним из наиболее распространенных методов синтеза $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов является внутримолекулярная циклизация различных кето-, ди-кетокарбоновых кислот и их производных. Для осуществления такого синтеза необходимо, чтобы кето- и карбоксигруппы в этих соединениях находились в γ -положении; необходимо также, чтобы кетокислота могла существовать в енольной форме.

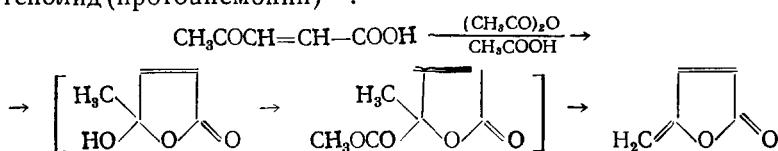


Одним из первых полученных $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов является ангеликолактон, синтезированный еще в 1885 г.⁷⁻¹² из левулиновой кислоты. Под обычным давлением при нагревании левулиновая кислота, теряя молекулу воды, превращается в смесь двух изомерных ненасыщенных $\Delta^{\alpha,\beta}$ (β)- и $\Delta^{\beta,\gamma}$ (α)-ангеликолактонов:

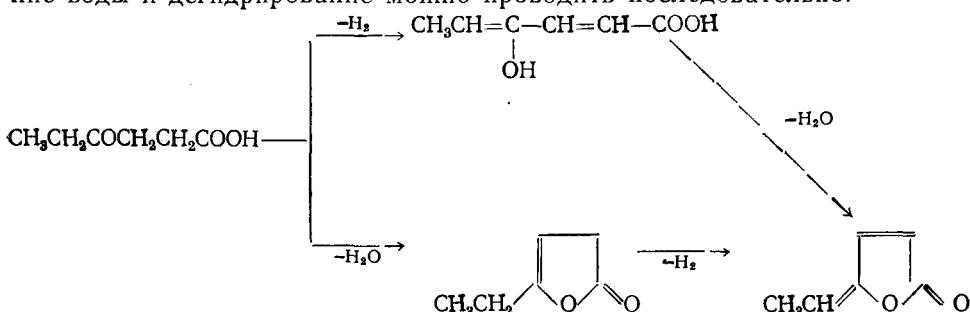


β -Ангеликолактон получается также при нагревании левулиновой кислоты с кетеном¹³ (или с добавкой к нему *n*-толуолсульфокислоты¹⁴), а также при перегонке ацетиллевулиновой кислоты¹⁵.

Нагреванием β -ацетилакриловой кислоты со смесью уксусного ангида-рида и уксусной кислоты в присутствии небольшого количества концентрированной серной или толуолсульфокислоты получается γ -метилен- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид (протоанемонин)¹⁶:



На основе гомологов левулиновой кислоты в присутствии комплексных катализаторов получены замещенныеprotoанемонины¹⁷. Отщепление воды и дегидрирование можно проводить последовательно.



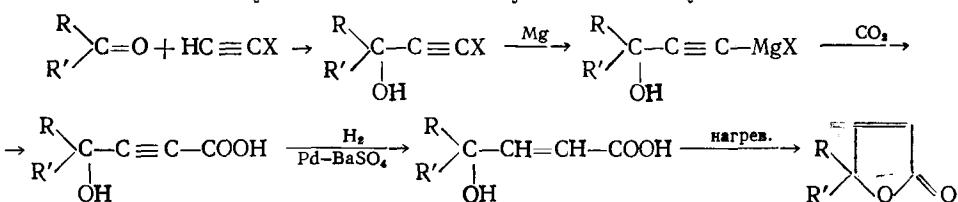
$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Бутенолиды получаются при взаимодействии α -фенил- β -бензоил-пропионовой кислоты и ее производных с хлористым ацетилом¹⁸, ангид-

риодом уксусной¹⁹ и серной кислот²⁰. Эта реакция сопровождается получением β , γ -изомеров^{21, 22} и бис-лактонов^{23–26}. Взаимодействие сложных эфиров этих кислот с ароматическими альдегидами в присутствии оснований приводит к γ -окси- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолидам^{27–29}.

При взаимодействии бензилиденпиророноградной кислоты с ароматическими аминами образуются γ -арил- α -ариламино- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолиды^{30–33}, конденсация же с *o*-нитробензальдегидом приводит к α -окси- γ (*o*-нитрофенил)- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолиду³⁴. Реакцией акролеина с циануксусной кислотой получают α -циано- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолиды³⁵.

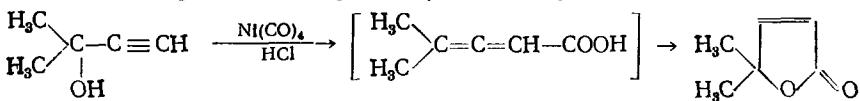
2. Получение $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолидов из α, β -непредельных карбоновых кислот и их производных

Важным методом синтеза $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолидов является внутримолекулярная циклизация α, β -непредельных карбоновых кислот и их производных. При нагревании этилового эфира кротоновой кислоты с двуокисью селена получается $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолид³⁶. Ацетиленкарбоновые кислоты восстанавливаются до этиленовых кислот, которые при нагревании также циклизуются в соответствующие $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолиды^{37–38}:



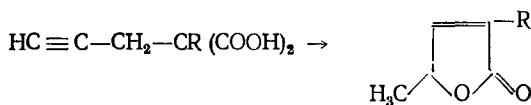
Внутримолекулярная циклизация α, β -непредельных карбоновых кислот и их производных происходит, по-видимому, по механизму, общепринятым для образования сложных эфиров из кислот и спиртов.

Разновидностью этой реакции является превращение ацетиленового карбинола в $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолид при нагревании с карбонилом никеля в смеси бутилового спирта и соляной кислоты³⁹. Предполагается, что реакция протекает через алленкарбоновую кислоту.



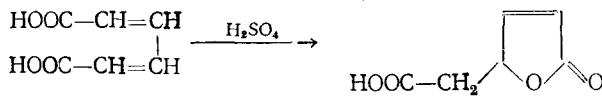
$\Delta^{\alpha, \beta}$ -Бутенолид получается также при нагревании ацетилена с ацетоном и ангидридом уксусной кислоты в автоклаве при 100° и под давлением 250 atm в присутствии октакарбонила дикобалтарта^{40, 41}.

Ацетиленкарбоновые и дикарбоновые кислоты в присутствии кислых или щелочных катализаторов циклизуются в $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолиды. По этой реакции из различных алкил- и арилзамещенных малоновых кислот, содержащих пропаргиловую или дипропаргиловую группы, получены соответствующие $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолиды и дилактоны^{42–44}.



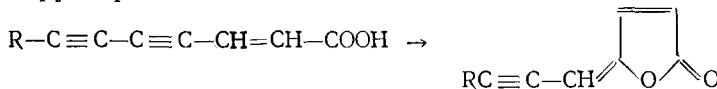
Динепредельные карбоновые кислоты могут быть переведены в лактоны действием серной кислоты. Так, при лактонизации муконовой кис-

лоты образуется γ -карбоксиметил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид^{45, 46}.



При нагревании одноосновных или двуосновных ениновых кислот * происходит циклизация с образованием $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида типа производных протоанемонина⁴⁷⁻⁴⁹.

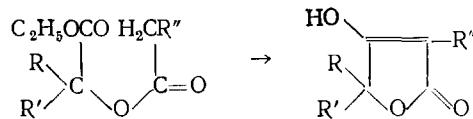
Циклизация ениновых кислот приводит к $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидам с ацетиленовой группировкой⁵⁴.



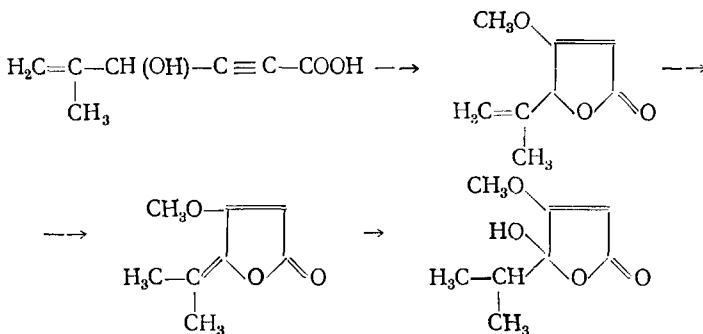
3. Получение $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов из окси- и галоген-кислот, а также их производных

Для синтеза $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов широко используют реакцию циклодегидратации насыщенных и ненасыщенных оксикарбоновых кислот и их производных. Именно по этому методу были синтезированы такие природные соединения, как витамин С, дигидропеницилловая кислота и др.

При нагревании диэфиров α -оксикарбоновых кислот в присутствии металлического натрия получаются тетроновые кислоты⁵⁵.



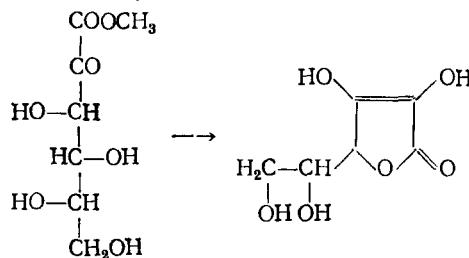
При нагревании 3,4-диоксимасляной кислоты с пятиокисью фосфора образуется $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид, который можно получить также из 3,4-дихлормасляной кислоты при нагревании ее с карбонатом кальция или с метанольным раствором едкого натра⁵⁶. Внутримолекулярной циклизацией 4-окси-5-метил-5-гексен-2-иновой кислоты в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{HgO}$ в среде метанола синтезирован β -метокси- γ -изопропенил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид, который под действием водно-спиртового раствора щелочи превращается в β -метокси- γ -окси- γ -изопропил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид (дигидропеницилловая кислота)^{57, 58}:



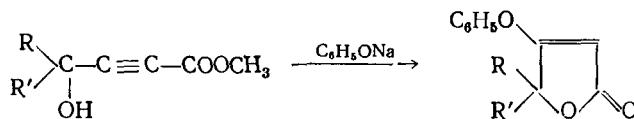
При нагревании метилового эфира 2-оксогулоновой кислоты в растворе метанола в присутствии карбоната натрия в атмосфере азота по-

* Интересно, что эти кислоты под действием сильнощелочных катализаторов циклизуются в пироны.² 47, 48, 50-53.

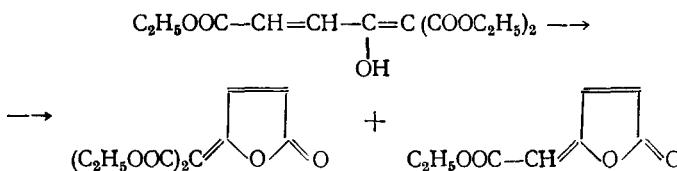
лучается витамин С (*L*-аскорбиновая кислота)⁵⁹.



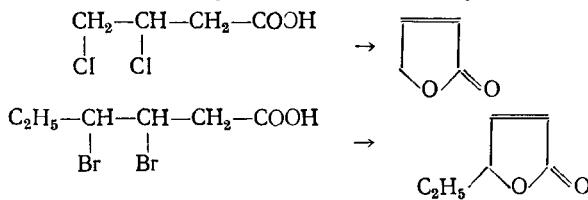
Взаимодействием фенолята натрия с метиловыми эфирами γ -окси-ацетиленовых кислот получили β -фенокси- γ,γ -диалкил- Δ^α, β -бутенолиды⁶⁰.



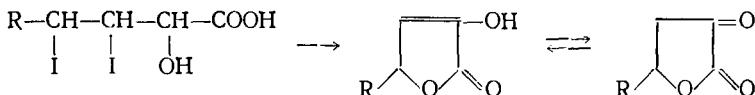
Для синтеза ненасыщенных Δ^α, β -бутенолидов в качестве исходного вещества авторы работы⁶¹ использовали производные муконовой кислоты; так, пиролиз диэтилового эфира α -карбетокси- β -оксимуконовой кислоты приводит к смеси двунепредельных лактонов — производных типаprotoанемонина.



Для синтеза непредельных Δ^α, β -бутенолидов в качестве исходных веществ применяются также галогенкарбоновые кислоты и их производные. Дегидрогалогенированием β,γ -дигалогенмаслянных^{62, 63} и β,γ -дibромкапроновой⁶⁴ кислот в присутствии карбоната натрия, бикарбоната натрия или триэтиламина получаются соответствующие Δ^α, β -бутенолиды:

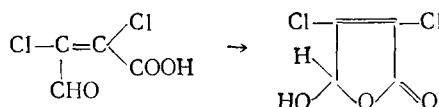


Отщеплением воды от β,γ -диiod- α -оксикарбоновых кислот получены α -окси- γ -алкил- Δ^α, β -бутенолиды, которые находятся в равновесии с кетоформой⁶⁵:



α,β -Дигалоген- β -формилакриловые кислоты конденсируются с фенолом, анизолом, гвайколом, тимолом, галогенбензолами, 1,2,3- trimетоксибензолом и *o*-диметоксибензолом в присутствии минеральных кислот или кислот Льюиса с образованием γ -замещенных- Δ^α, β -бутенолидов⁶⁶⁻⁶⁹.

Сложные эфиры мукогалоидных кислот существуют в циклической лактонной форме⁷⁰.

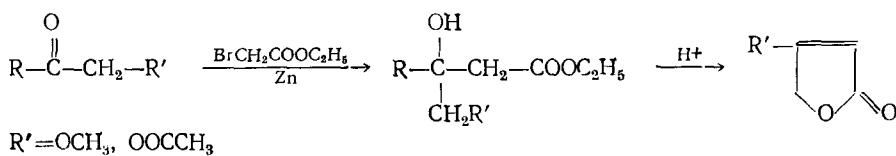


При конденсации хлормуконовой кислоты с ацетофеноном, нитрометаном или нитроэтаном в присутствии едкого натра получаются γ -замещенные α,β -дихлор- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолиды^{71, 72}; конденсация ее с бензолом и хлорбензолом дает соответственно γ -фенил- и γ -(*n*-хлорфенил)- α,β -дихлор- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолиды^{24, 73}, а с ароматическими соединениями (фенол и анизол) в присутствии полифосфорной кислоты получаются α,β -дихлор- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолиды^{68, 74}.

Броммуконовая кислота взаимодействует с ацетофеноном с образованием γ -фенацил- α,β -дибром- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида⁷⁵.

4. Получение $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов по реакции Реформатского

Важным методом синтеза $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов и стероидных лактонов является реакция Реформатского. В качестве исходных веществ здесь применяют α -метокси- или ацетокси-кетоны. Этот путь синтеза $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов использован многими исследователями⁷⁶⁻⁹⁹.



$R' = OCH_3, OOCCH_3$

Превращение сложного ацетоксиэфира в $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид осуществляется нагреванием его в присутствии бисульфатов щелочных металлов, безводной щавелевой кислоты или фосфата калия¹⁰⁰. Модификацией этой реакции является внутримолекулярная реакция Реформатского, т. е. взаимодействие указанных соединений с цинком или магнием в инертных растворителях¹⁰¹.

5. Получение $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов из соответствующих $\Delta^{\beta,\gamma}$ -изомеров

$\Delta^{\beta,\gamma}$ -Бутенолиды под действием таких оснований, как триэтиламин, пиперидин и бензиламин, превращаются в соответствующие $\Delta^{\alpha,\beta}$ -изомеры^{8, 102, 103}. Иногда с этой целью в качестве катализатора используют также уксусный ангидрид^{104, 105}.

6. Получение $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов из замещенных γ -бутиrolактонов

При обработке насыщенных γ -лактонов, содержащих заместители ($OH, OOCCH_3, SH, NH_2$) в α - или γ -положении, кислотами или солями происходит отщепление молекулы HX с образованием смеси $\Delta^{\alpha,\beta}$ - и $\Delta^{\beta,\gamma}$ -изомеров. Обработка этой смеси основанием приводит к чистому $\Delta^{\alpha,\beta}$ -изомеру^{106, 107}.

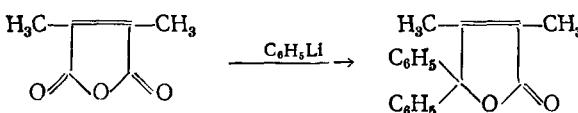
Так, например, α -хлор- β -циклогексилбутиrolактон под действием ацетата калия в уксусной кислоте превращается в β -циклогексил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид^{108, 109}. β -Бром- β -ароилакриловые кислоты, которые находятся

в циклической форме, превращены в соответствующие Δ^{α}, β -бутенолиды¹¹⁰⁻¹¹². Раствор β -фенил- γ -бензоилакриловой кислоты содержит около 70% α, β -дифенил- γ -гидрокси- Δ^{α}, β -бутенолида¹⁰⁹.

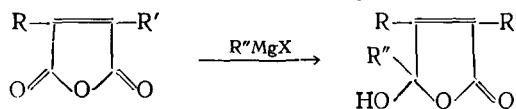
Пиролизом насыщенных γ -лактонов, содержащих заместители (Н, C_7H_{15} или C_2H_5 , OAc) в γ -положении, в присутствии серной кислоты при 200–330° получаются γ -алкилзамещенные Δ^{α}, β -бутенолиды¹¹⁴. Окислительным декарбоксилированием γ -замещенных параконовых кислот в присутствии $Na_2S_2O_8$, $AgNO_3$ и $CuSO_4$ образуются γ -замещенные Δ^{α}, β -бутенолиды¹¹⁵.

7. Получение Δ^{α}, β -бутенолидов из ангидридов замещенной малеиновой кислоты

Следующим по значимости методом получения Δ^{α}, β -бутенолидов является взаимодействие замещенного малеинового ангидрида с металлоорганическими соединениями. Так, при реакции диметилмалеинового ангидрида с фениллитием получается α, β -диметил- γ, γ -дифенил- Δ^{α}, β -бутенолид¹¹⁶.



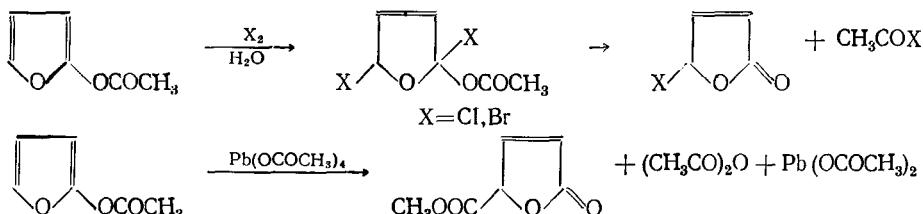
При взаимодействии моно- и диалкилмалеиновых ангидридов с алкилмагний- или аралкилмагнийгалогенидами при низких температурах получены γ -гидрокси- γ -алкил- Δ^{α}, β -бутенолиды¹¹⁷. Дегидратация этих бутенолидов приводит к α -алкилиден- Δ^{α}, β -бутенолидам¹¹⁷.



По реакции Фриделя — Крафтса из диметилмалеинового ангидрида и дифенила в сероуглероде получаются α, β -диметил- γ, γ -дизамещенные- Δ^{α}, β -бутенолиды¹¹⁸.

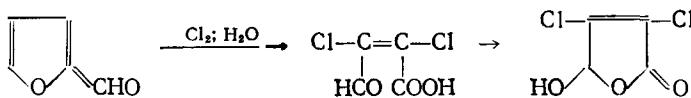
8. Получение Δ^{α}, β -бутенолидов из производных фурана и фуранкарбоновой кислоты

Взаимодействие 2-ацетоксифурана с галогенами (хлор, бром) в присутствии воды или тетраацетата свинца приводит к синтезу γ -галоген- или γ -ацетоксизамещенных Δ^{α}, β -бутенолидов¹¹⁹:



При действии брома на пирослизевую кислоту в присутствии воды происходит сложный процесс — декарбоксилирование, присоединение брома и окисление с образованием γ -окси- α, β -дибром- Δ^{α}, β -бутенолида¹²⁰. γ -Окси- α, β -дибром- Δ^{α}, β -бутенолид получается при одновременном прибавлении хлора и фурфурола в концентрированный раствор соляной

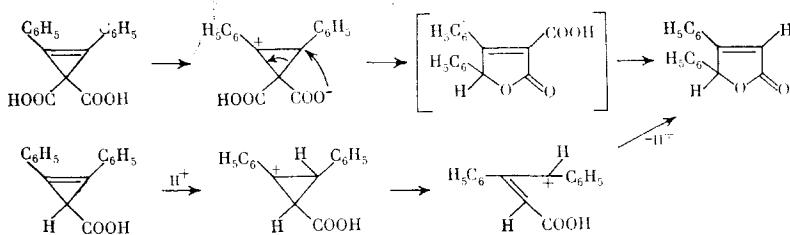
кислоты при 70°¹²¹.



Кислотный гидролиз сложного метилового эфира 3,4-дигало-2,5-диметокситетрагидроуранкарбоновой кислоты приводит к α,β -дигалоген- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидам¹²².

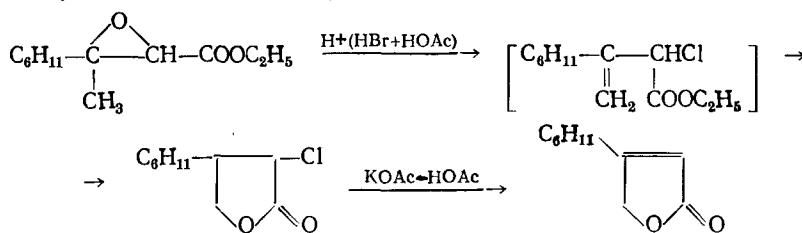
9. Получение $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов из производных циклопропана

Взаимодействие дифенилацетилена с диазомалоновым эфиром в присутствии меди приводит к 1,2-дифенилциклогептан-3,3-дикарбоновой кислоте, при термическом разложении которой получается β,γ -дифенил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид¹²³. Этот бутенолид получается также из производных уксусной кислоты и из 1,2-дифенилциклогептан-3-карбоновой кислоты в присутствии кислых катализаторов^{124–126}.

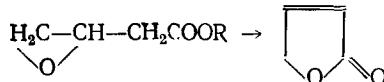


10. Получение $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов из эпоксисоединений

$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Бутенолиды получаются также из эпоксисоединений. Так, этиловый эфир 2,3-эпокси-3-циклогексилбутиановой кислоты, который легко образуется по реакции Дарзана, в присутствии катализаторов превращается в β -циклогексил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид^{108, 109}.



Эфир 3,4-эпоксибутиановой кислоты при обработке серной кислотой образует $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид¹²⁷.

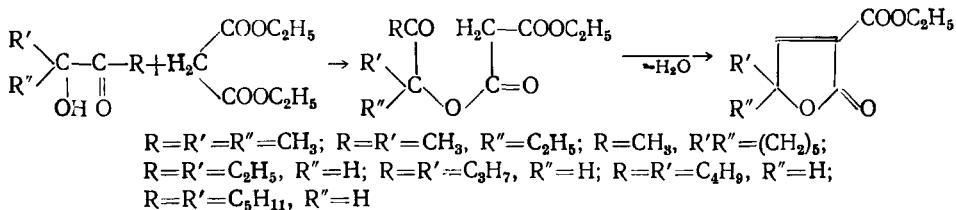


11. Получение $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов из оксикетосоединений

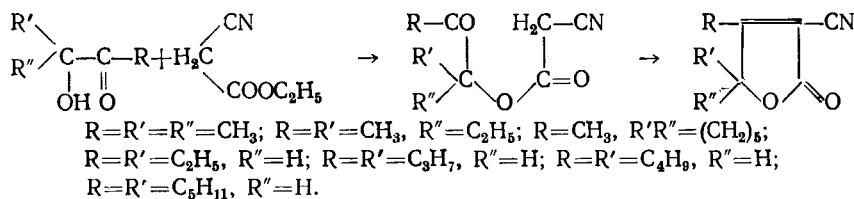
Существенным недостатком приведенных способов является трудность введения различных функциональных групп в кольцо ненасыщенного лактона. Поэтому наиболее общим preparативным методом синте-

за функционально-замещенных Δ^α, β -бутенолидов можно считать конденсацию оксикетонов со сложными эфирами, содержащими активные метиленовые группы *. В качестве эфиров с активными метиленовыми группами используются ацетоуксусный, бензоилуксусный, малоновый, циануксусный, фенилуксусный эфиры и подобные им соединения, например, дикетен.

Так, ацилоины и третичные α -кетоспирты взаимодействуют с этиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии щелочных катализаторов с образованием замещенных α -карбэтокси- Δ^α, β -бутенолидов ¹²⁸⁻¹³³. Эффективным катализатором реакции является этилат натрия ^{132, 133}.

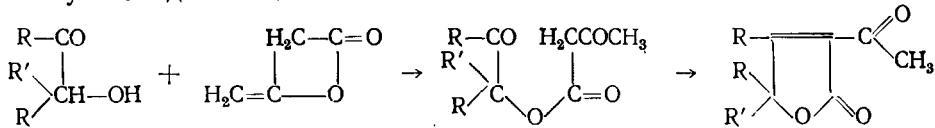


Как и следовало ожидать, циануксусный эфир легче, чем малоновый, вступает в реакцию конденсации с α -кетоспиртами в присутствии основных катализаторов с образованием замещенных α -циан- Δ^α, β -бутенолидов ^{133, 134}.

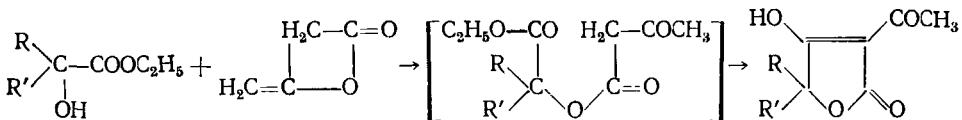


В аналогичных условиях бензоин взаимодействует с циануксусным эфиром с образованием α -циано- β, γ -дифенил- Δ^α, β -бутенолида ¹³⁵.

Эфиры ацилоинов и ацетоуксусной кислоты могут подвергаться внутримолекулярной конденсации с образованием Δ^α, β -бутенолидов. Например, ацилоины и третичные α -кетоспирты реагируют с дикетеном в присутствии пиридина или триэтиламина с образованием эфиров ацетоуксусной кислоты, которые при нагревании циклизуются в замещенные Δ^α, β -бутенолиды ¹³⁶⁻¹³⁸.



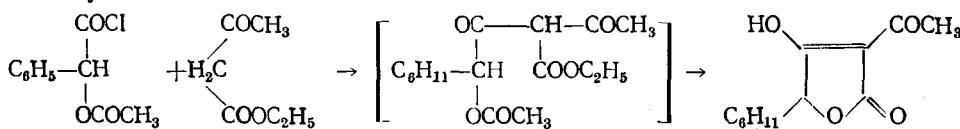
В аналогичных условиях с дикетеном реагируют также эфиры α -оксикислот, образуя соответствующие Δ^α, β -бутенолиды — ацетилтетроновые кислоты ^{136, 139}.



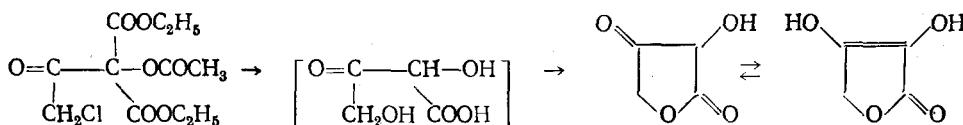
Для синтеза производных тетроновой кислоты в работе ¹⁴⁰ осуществили реакцию хлорангидрида ацетоксиминдальной кислоты с ацето-

* Среди достоинств этого метода следует отметить доступность исходных соединений, а также простоту технологии процесса.

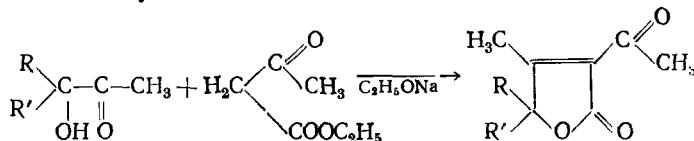
уксусным эфиром, в результате чего получили α -ацетил- β -окси- γ -фенил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид.



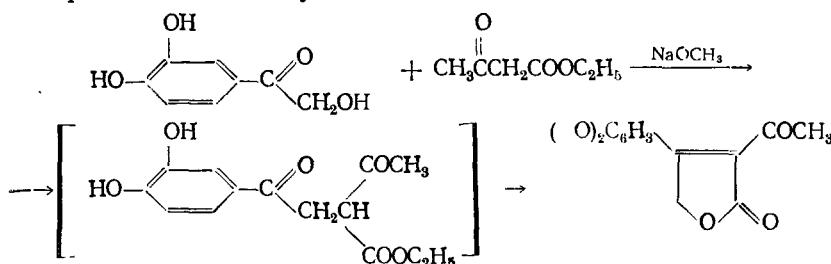
Для этой цели был использован также ряд ацилированных малоноевых и циануксусных кислот¹⁴⁰. Так, из диэтилового эфира ацетоксихлор-ацетилмалоновой кислоты в присутствии щелочи получена α -окситетроновая кислота¹⁴¹.



Конденсация третичных α -кетоспиртов с ацетоуксусным эфиром в присутствии этилата натрия протекает с образованием соответствующих α -ацетил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов¹⁴²⁻¹⁴⁴.

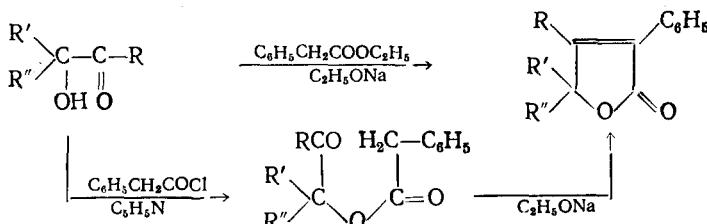


ω -Оксиацетофеноны, содержащие гидроксильные группы в бензольном кольце, взаимодействуют с ацетоуксусным эфиром в растворе метанола с образованием $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов¹⁴²⁻¹⁴⁴.



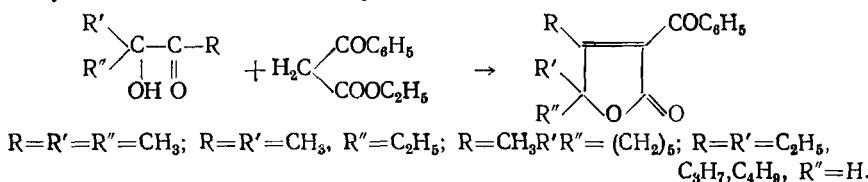
Аналогично из ацетофенона и β -бензоакриловой кислоты получена 2-метил-3,3-ди(*n*-толил)пропионовая кислота, которая при нагревании с уксусным ангидридом дает смесь $\Delta^{\alpha,\beta}$ - и $\Delta^{\beta,\gamma}$ -изомеров¹⁰⁸.

Осуществлен синтез замещенных α -фенил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов конденсацией α -кетоспиртов с фенилуксусным эфиrom и хлорангидридом фенилуксусной и замещенных фенилуксусных кислот в присутствии основных катализаторов (пиридин, этилат натрия)^{128, 129, 145, 146}.



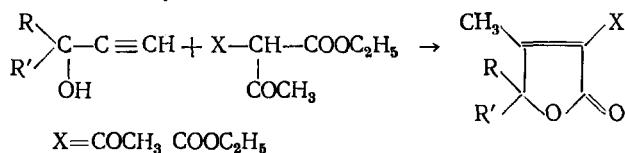
$R=R'=R''=CH_3$; $R=R'=CH_3$, $R''=C_2H_5$; $R=CH_3$, $R'R''=(CH_2)_5$;
 $R=R'=C_2H_5$, C_3H_7 , C_4H_9 , $R''=H$.

Вторичные и третичные α -кетоспирты при конденсации с бензоилуксусным эфиром в присутствии этилата натрия превращаются в соответствующие α -бензоил- Δ^{α}, β -бутенолиды^{147, 148}.



Способность перечисленных сложных эфиров к лактонообразованию в реакциях конденсации с α -кетоспиртами уменьшается в ряду: циануксусный > ацетоуксусный > малоновый > бензоилуксусный > фенилуксусный. Предложен вероятный механизм реакции^{132, 133, 138}.

Для синтеза Δ^{α}, β -бутенолидов в качестве исходных веществ были использованы также карбинолы ацетиленового ряда. Так, Лейси¹³⁸ взаимодействием этинилкарбинолов с ацетилацетоуксусными или ацетилмалоновыми эфирами при температуре 135–200° получил α -ацетил- или α -карбэтокси- Δ^{α}, β -бутенолиды.

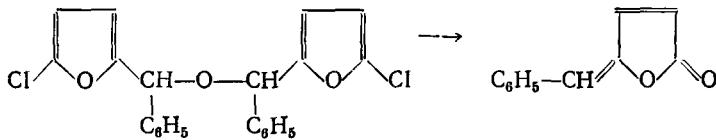


12. Окисление надкислотами

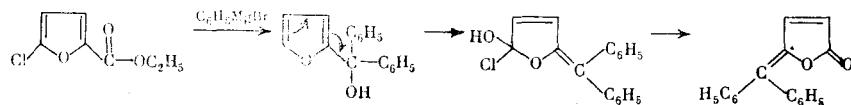
При окислении 2,5-диметилфенола надкислотами получается α, α' -диметил-*цикло-цикло*-муконовая кислота, которая при нагревании в этаноле превращается в α -метил- γ -карбэтокси- Δ^{α}, β -бутенолид¹⁴⁹.

13. Получение γ -арил(алкил)-иден- Δ^{α}, β -бутенолидов

Бис(5-хлорфурил-2-метилфениловый) эфир при взаимодействии с концентрированной серной кислотой образует γ -бензилиден- Δ^{α}, β -бутенолид¹⁵⁰.

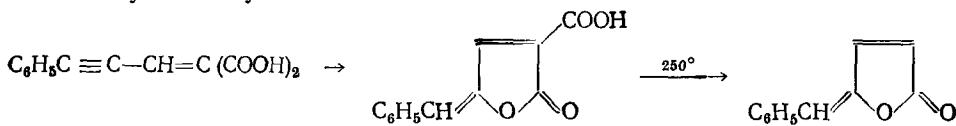


γ -Дифенилметилен- Δ^{α}, β -бутенолид синтезирован из этилового эфира 5-хлор-2-фуранкарбоновой кислоты действием фенилмагнийбромида¹⁵⁰.



При взаимодействии малоновой кислоты с фенилпропаргилальдегидом получается фенилпропаргилиденмалоновая кислота, которая при нагревании до 190° превращается в α -карбокси- γ -бензилиден- Δ^{α}, β -бутенолид⁴⁸. Декарбоксилирование последнего при 250° приводит к γ -бен-

зилиденбутенолиду^{48, 151}.

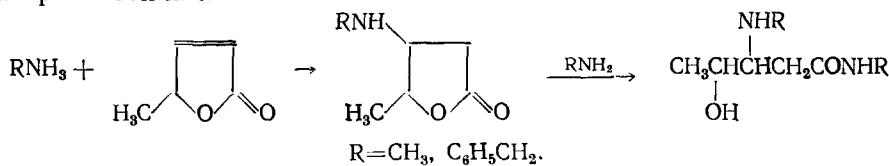


При обработке моно- или диалкилмалеиновых ангидридов реактивом Гриньара при низких температурах получаются ди- или тризамещенные γ -окси- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолиды¹¹⁷. Дегидратация последних смесью уксусного ангидрида, уксусной и серной кислот приводит к γ -алкилиден (или арилиден)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидам¹¹⁷.

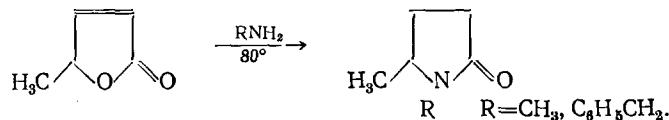
III. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА $\Delta^{\alpha,\beta}$ -БУТЕНОЛИДОВ

$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Бутенолиды обладают высокой реакционной способностью. Благодаря наличию таких реакционных центров, как двойная связь и лактонное кольцо, они способны вступать в реакции с нуклеофильными и электрофильными агентами, а также в другие реакции, протекающие как с сохранением лактонного кольца, так и с раскрытием его.

$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Бутенолиды реагируют с аммиаком и аминами по-разному. Джонс и Янг¹⁵² показали, что, при взаимодействии ангеликолактона с водными растворами метиламина и бензиламина при комнатной температуре, последние присоединяются по непредельной углерод-углеродной связи лактонного кольца¹⁵². Поскольку распределение электронной плотности в лактонном кольце таково, что на втором и пятом углеродных атомах имеется недостаточная электронная плотность, можно ожидать, что атака нуклеофильных агентов будет протекать по одному из этих атомов углерода с последующим разрывом связи C(1)—C(2) или C(1)—C(5) и образованием соответствующих производных. Поэтому полученный продукт, являясь производным бутиролактона, вступает в реакцию со второй молекулой амина с образованием метиламида β -метиламино- и бензидамида β -бензиламино- γ -окси-валериановой кислоты¹⁵².



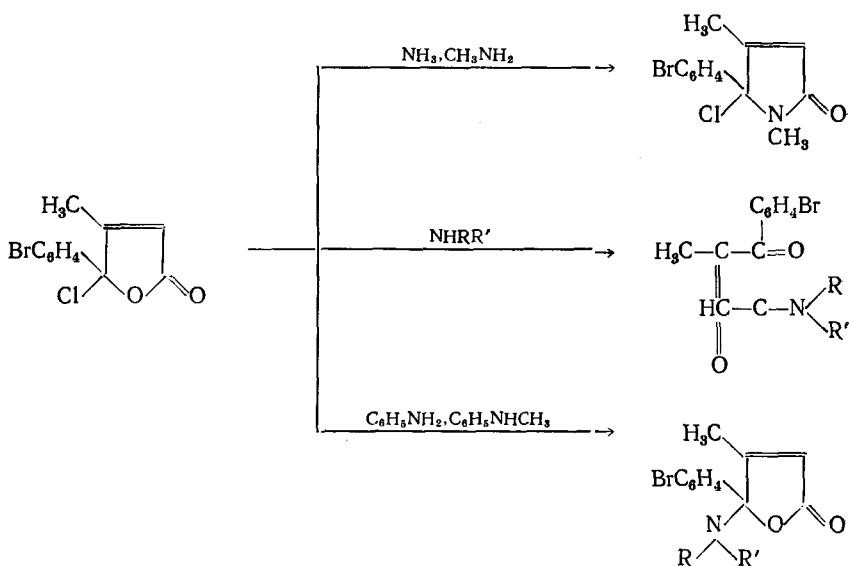
Однако при нагревании ангеликолактона с эквимолярным количеством метиламина или бензиламина до температуры 80° получаются 1,5-диметил- Δ^3 -пиррол-2-он и 1-бензил-5-метил- Δ^3 -пиррол-2-он¹⁵³.



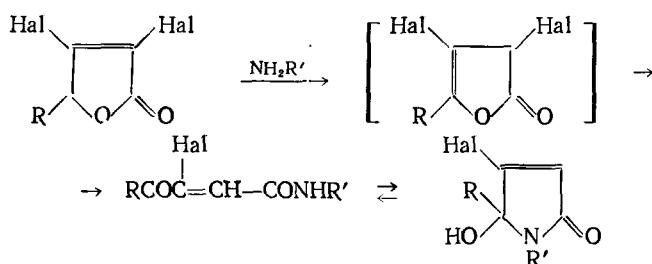
Реакции галогенсодержащих бутенолидов с аммиаком или аминами могут протекать в следующих направлениях: раскрытие бутенолидного цикла с образованием соответствующего амида оксикислоты или аминокислоты¹⁵⁴⁻¹⁵⁷, нуклеофильное замещение галогена на остаток амина^{30, 154-157} и присоединение амина по связи C=C $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидного кольца¹⁵². По какому из этих направлений будет реагировать тот или

иной нуклеофильный реагент, определяется, по-видимому, главным образом термодинамической устойчивостью образующихся продуктов присоединения¹⁵⁸.

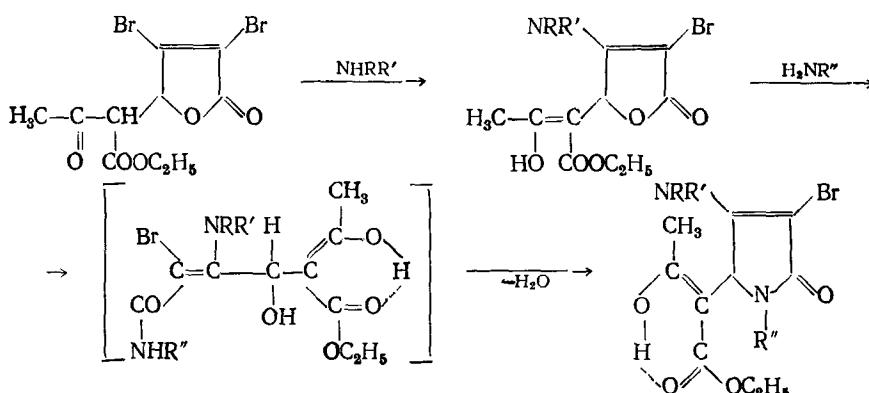
Например, при взаимодействии β -метил- γ,γ -хлорбромфенил- Δ^{α},β -бутенолида с аммиаком при комнатной температуре в среде бензола получается γ -оксилактам, с диметиламином — *цик*- β -(*n*-бромбензоил)- β -метилакрилилалкиламид, с анилином и метиланилином — β -метил- γ,γ (N,N-диалкиламино) бромфенил- Δ^{α},β -бутенолид³⁰.



Показано^{156, 157}, что при действии первичных аминов на α,β -дигалоген- Δ^{α},β -бутенолиды в этаноле при температуре $-5 \div -10^\circ$ происходит раскрытие бутенолидного цикла с образованием амида, легко циклизующегося в условиях реакции и находящегося в равновесии с соответствующим лактамом.

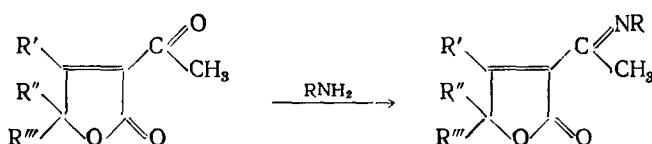


При взаимодействии α,β -дибром- γ -(α' -карбэтоксицетонил)- Δ^{α},β -бутенолида с двухкратным количеством первичного и вторичного аминов в этаноле происходит нуклеофильное замещение галогена на остаток амина без затрагивания лактонного кольца; при этом образуются α -бром- β -амино- Δ^{α},β -бутенолиды, которые при комнатной температуре в диоксане превращаются в соответствующие Δ^{α},β -кротонолактамы¹⁵⁹.

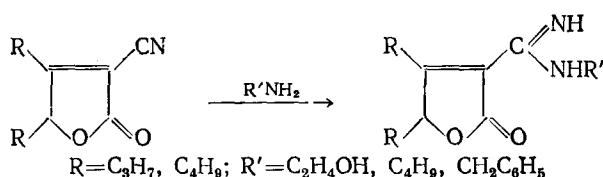


Замещение брома происходит в β -положении, что можно объяснить наименьшей электронной плотностью на соответствующем атоме углерода¹⁶⁰.

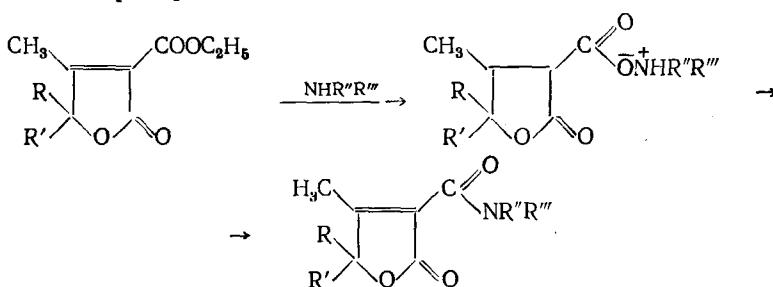
При взаимодействии замещенных α -ацетил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов с первичными аминами нуклеофильная атака амина направляется исключительно по ацетильному карбонилу с образованием соответствующих аминопроизводных α -ацетил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов¹⁶¹.



Первичные амины присоединяются к цианогруппе замещенных α -циан- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов с образованием амидинов соответствующих лактонов¹⁶².

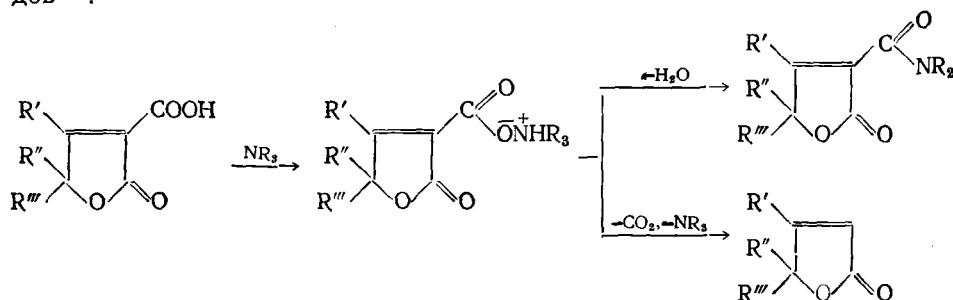


Взаимодействие замещенных α -карбэтоци- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов с первичными и вторичными аминами осуществляется путем нуклеофильной атаки амина исключительно по сложноэфирной группе; при этом образуются амиды или соли замещенных γ -лактонокислот, т. е. реакции протекают без раскрытия лактонного кольца^{163–165}.



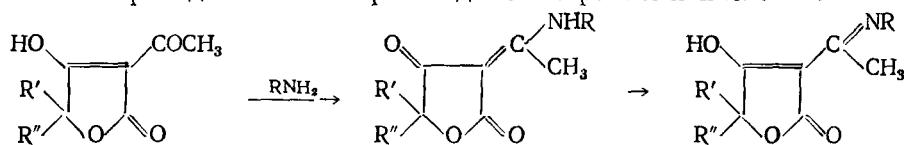
α -Карбокси- β,γ,γ -триалкил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолиды легко взаимодействуют с водными растворами аммиака, анилина, с первичными и вторичными

аминами с образованием аммониевых солей α -карбокси- Δ^{α}, β -бутенолидов¹⁶⁴.

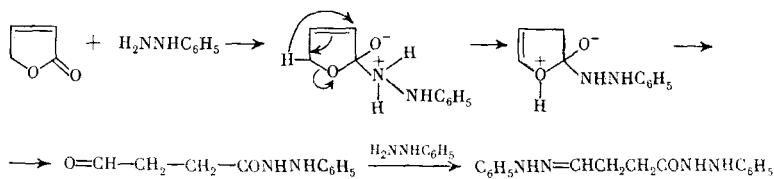


Разложение этих солей в зависимости от характера амина протекает в двух направлениях с образованием амидолактонов α -карбокси- Δ^{α}, β -бутенолидов и β,γ,γ -триалкил- Δ^{α}, β -бутенолидов. В обоих случаях насыщенное лактонное кольцо остается неизменным¹⁶⁴.

Нагревание α -ацетилтетроновых кислот с аммиаком и первичными аминами приводит к иминопроизводным тетроновых кислот¹³⁹.

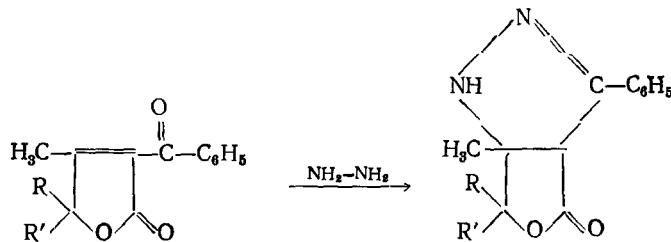


При взаимодействии Δ^{α}, β -бутенолидов с фенилгидразином происходит разрыв связи C(1)—C(2) лактонного кольца с образованием фенилгидразид-фенилгидразона альдегидоянтарной кислоты¹⁶⁶; ход реакции авторы представляют следующей схемой:



Реакция α - и β -ацетил- Δ^{α}, β -бутенолидов с гидразином, фенилгидразином и гидроксиламином при комнатной температуре протекает за счет кетогруппы без раскрытия лактонного кольца и без присоединения по двойной связи^{161, 167}.

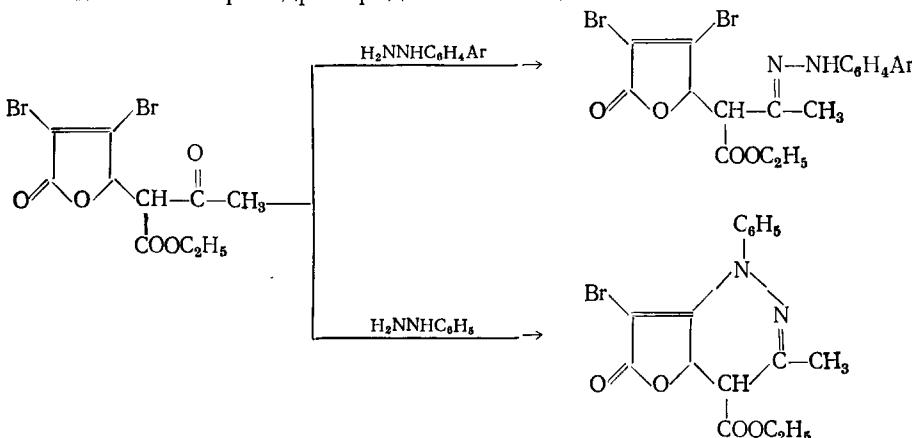
Взаимодействием гидразина с замещенными α -бензоил- Δ^{α}, β -бутенолидами получаются пиразолины, содержащие γ -лактонное кольцо¹⁶⁸.



Аналогичные пиразолины получены также реакцией Δ^{α}, β -бутенолидов с алифатическими диазосоединениями¹⁶⁹.

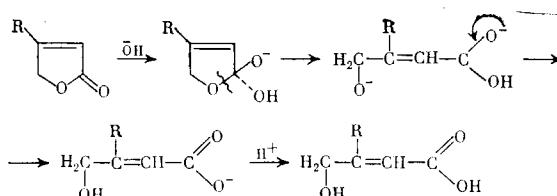
Калнинь и Гудринице¹⁵⁹ показали, что при взаимодействии α,β -дигалоген- γ -(α' -карбоэтоциацетонил)- Δ^{α}, β -бутенолида с *n*-нитро- и 2,4-ди-

нитрофенилгидразинами при комнатной температуре получаются соответствующие арилгидразоны, а при реакции α,β -дигидро- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида с фенилгидразином происходит и отщепление бромистого водорода с замыканием тетрагидропиридазинового цикла¹⁵⁹.

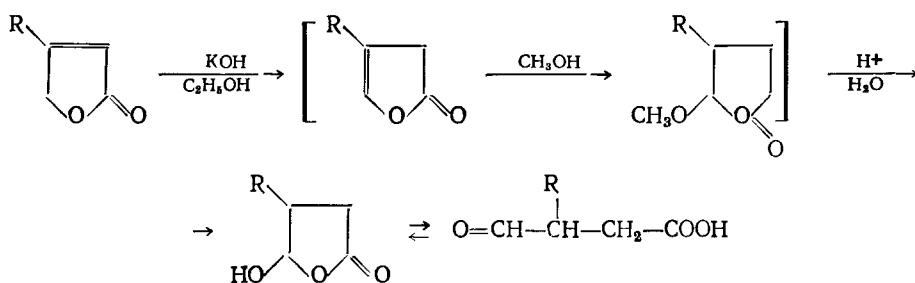


Таким образом, изучение реакции с аммиаком и азотсодержащими основаниями показало, что в ненасыщенных замещенных бутенолидах, в отличие от насыщенных аналогов, лактонное кольцо пассивно по отношению к нуклеофилам. Сравнительное исследование реакционноспособности функциональных групп и двойной связи ясно доказывает значительно меньшую электрофильтность двойной связи в этих реакциях.

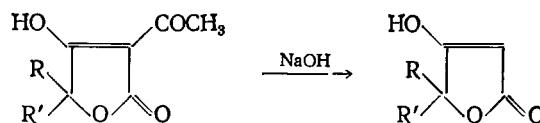
Гидролиз $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов протекает с раскрытием лактонного кольца или без него. Легкость раскрытия цикла при гидролизе зависит от характера и положения заместителей. Так, при действии щелочи на β -замещенные $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолиды были отмечены две различные реакции⁸⁶. В водной среде лактон подвергается гидролизу, образуя соль соответствующей кислоты⁸⁶.



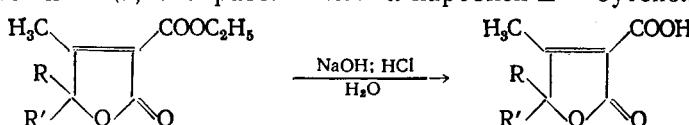
В растворе спирта двойная связь необратимо перемещается в β,γ -положение, и образующийся виниловый эфир присоединяет элементы спирта, давая ацеталь. При подкислении ацеталь гидролизуется в оксилактон, который существует в равновесии с нециклической альдегидокислотой⁸⁶.



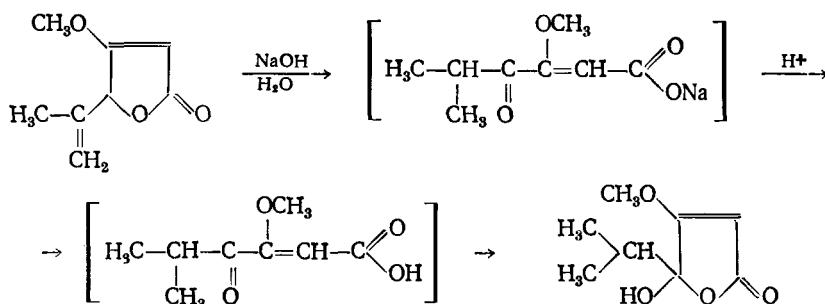
При действии водных растворов щелочей непредельное лактонное кольцо α -ацетил- γ -метил- и α -ацетил- γ,γ -дифенилтетроновых кислот остается неизменным, при этом образуются γ -алкилтетроновые кислоты¹³⁹



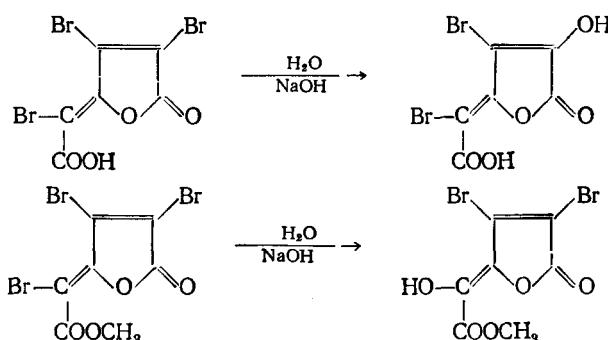
Щелочной и кислотный гидролиз замещенных α -карбэтокси- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутиленолов протекает только за счет карбэтоксигруппы с сохранением лактонного кольца, с образованием α -карбокси- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутиленолов^{163, 164}.



Киллиан с сотр.¹⁷⁰ показали, что при взаимодействии пеницилловой кислоты с разбавленным холодным раствором едкого натра образуется дигидропеницилловая кислота. Предполагается, что при действии щелочи происходит смещение двойной связи с последующим размыканием и замыканием вновь лактонного кольца.

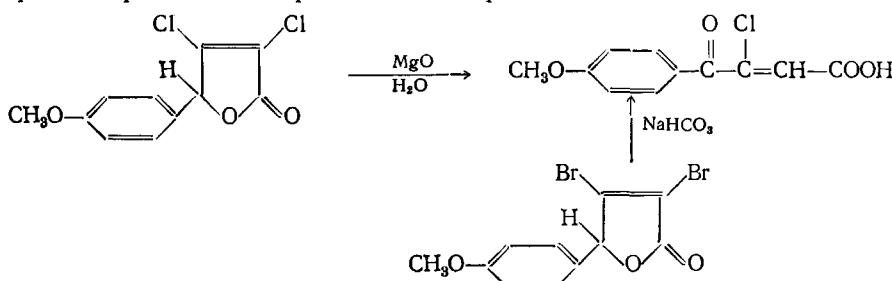


Щелочной гидролиз галогенсодержащих $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутиленолов протекает только за счет галогена с сохранением лактонного кольца. Так, при щелочном гидролизе γ -лактона и метилового эфира γ -лактона α,β,δ -триброммуконовой кислоты получаются соответственно γ -лактон α -окси- β,γ -дивароммуконовой кислоты¹⁷¹ и γ -лактон метилового эфира α,β -дибром- δ -оксимуконовой кислоты¹⁷².

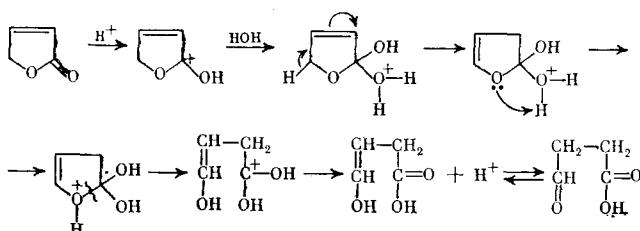


Гидролиз галогенсодержащих $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутиленолов проходит также при помощи окиси магния в водном диоксане или в растворе бикарбоната

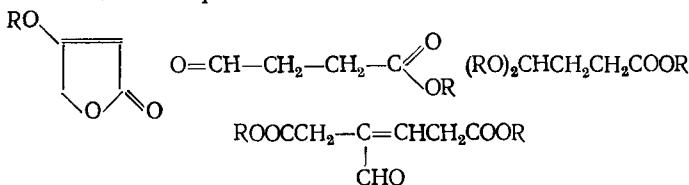
натрия с образованием производных акриловой кислоты¹⁷³.



Кислотный гидролиз γ -лактонов, который протекает с раскрытием лактонного кольца, описан лишь на примере ненасыщенного $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида¹⁶⁶. Размыкание цикла $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида в кислой среде сопровождается появлением альдегидной функции и приводит к образованию 4-оксибутен-3-овой кислоты, которая превращается в таутомерную альдегидоянтарную кислоту¹⁶⁶.

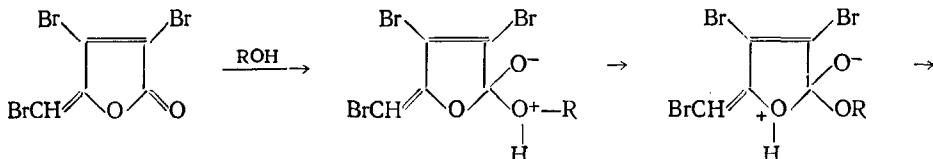


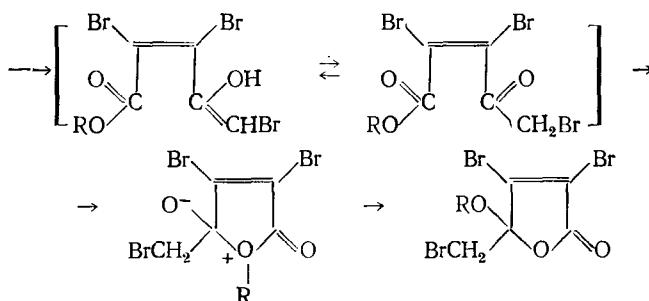
Алкоголиз $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов протекает в присутствии кислых катализаторов (в отсутствие катализаторов реакция протекает очень медленно и при длительном нагревании) и приводит к образованию оксикислот. Так, при нагревании $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида со спиртами получается смесь продуктов^{12, 166, 174–176}, которые выделены путем фракционной перегонки идентифицированы путем получения различных производных и с помощью ИК- и КР-спектров:



$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Бутенолиды взаимодействуют со спиртами в присутствии хлористого водорода⁴³ или хлористого тионила¹⁷⁴ с образованием эфиров оксикислот.

Взаимодействие α,β -дибром- γ -бромметилен- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида со спиртами при кипячении приводит к образованию α,β -дибром- γ -бромметилен- γ -алкокси- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов¹⁷⁷. По-видимому, сначала образуются эфиры, превращение которых в циклическую форму связано со стабилизацией образующихся оксониевых производных $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов.

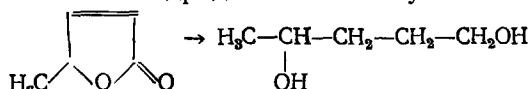




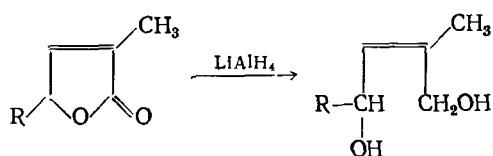
Систематическое изучение катализитического гидрирования $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолидов показало, что они легко присоединяют водород по двойной связи, превращаясь в соответствующие производные бутиrolактона^{139, 162, 165, 178, 179}. В качестве катализаторов применяются палладиевая чернь, никель Ренея, а также палладий на карбонате кальция.

Катализитическое гидрирование α -карбетокси-, α -карбокси-, амидов α -карбокси-, α -ацето- и α -циан- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолидов над Pd/CaCO₃ протекает избирательно за счет непредельной связи лактонного кольца и приводит к синтезу соответствующих производных бутиrolактона^{139, 162, 165}.

Известны работы относительно действия на $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолиды комплексных гидридов металлов^{180–182}. $\Delta^{\alpha, \beta}$ -Бутенолиды восстанавливаются алюмогидридом лития в соответствующие диолы. Так, при обработке β -ангеликолактона алюмогидридом лития получается 1,4-пентандиол¹⁸³.

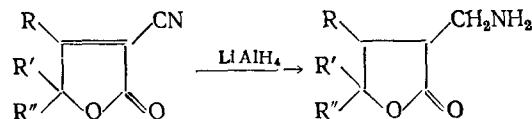


Восстановление α -метил- γ -фенил- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолида и γ -(2-нафтил)- α -метил- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолида приводит к получению соответствующих диолов¹⁸¹.



Раскрытие лактонного кольца наблюдается и при взаимодействии $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолидов с диметил- и диэтилалюминийхлоридом¹⁸⁴. При различных соотношениях вводимых в реакцию лактона и алюмогидрида лития получаются кетоспирты, соответствующие ненасыщенные и насыщенные диолы^{181–183}.

Восстановление замещенных α -циан- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолидов алюмогидридом лития протекает по циангруппе с одновременным восстановлением непредельной связи лактона и приводит к α -аминометилбутиrolактонам¹⁸².

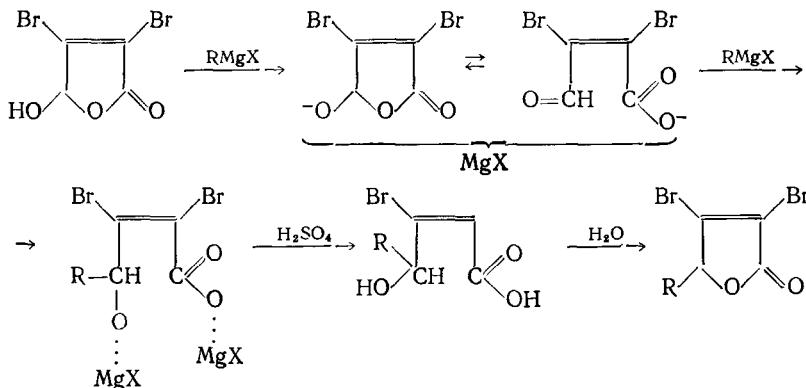


В аналогичных условиях из α -карбетокси-, α -ацетил- и α -бензоил- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолидов получены α -оксиметил- α (1-оксиэтил)- и α (1-оксибензил)- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолиды¹⁸².

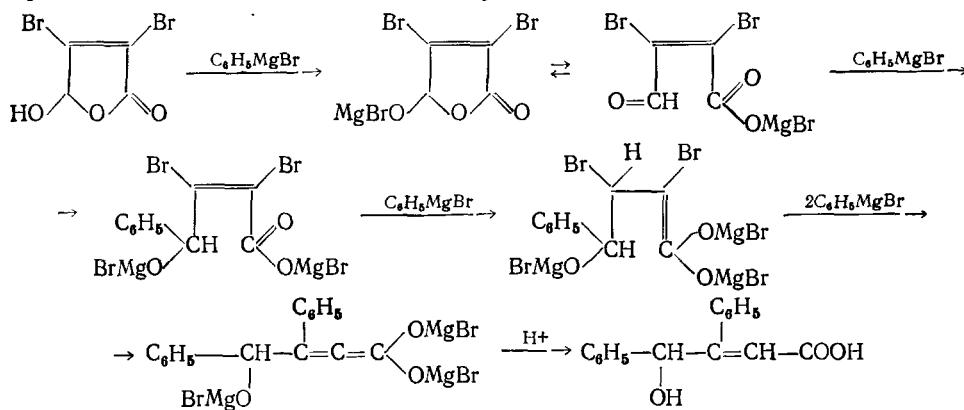
$\Delta^{\alpha, \beta}$ -Бутенолиды можно рассмотреть как дигидрофураноны, следовательно, можно ожидать, что они легко могут быть превращены в произ-

водные фурана. Так, α -ацетил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолиды подвергаются очень интересной перегруппировке. При нагревании α -ацетил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов (т. е. α -ацетил-2,5-дигидро-2-фуранонов) со смесью уксусной и соляной кислот получаются фуран-3-карбоновые кислоты^{136, 138, 139}.

Изучено взаимодействие $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов с металлогорганическими соединениями. $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Бутенолиды ведут себя различно в реакциях с магнийорганическими соединениями. Так, при действии алкилмагнийгалоидов на броммуконовую кислоту в эфирном растворе получаются α,β -дибром- γ -алкил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолиды^{75, 154}.

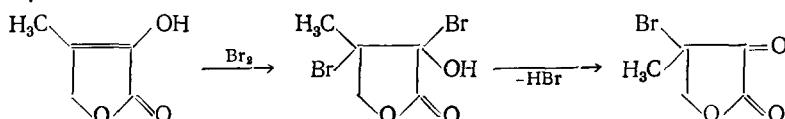


Броммуконовая кислота значительно труднее реагирует с фенилмагнийбромидом^{75, 154}, претерпевая целый ряд превращений: взаимодействие приводит к галогенмагнийалкоголяту.

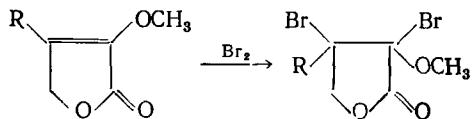


При обработке разбавленной серной кислотой конечного магнийорганического соединения получается производное коричной кислоты.

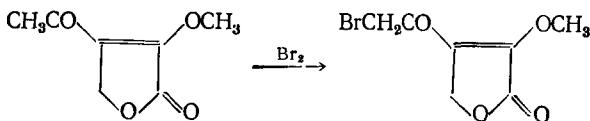
Способность двойной связи $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов к электрофильным реакциям изучалась также на примерах галоидирования. Эти реакции протекают с сохранением лактонного кольца. Показано¹³⁵, что α -окси- β -метил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид реагирует с эквимолярным количеством брома с образованием α -окси- α,β -дигидро- β -метил- γ -лактона, который отщепляет одну молекулу бромистого водорода, превращаясь в α -кето- β -брому- β -метил- γ -лактон.



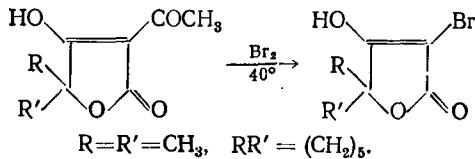
Бромирование α -метокси- β -алкил- Δ^{α}, β -бутенолидов приводит к образованию α, β -дигром- α -метокси- β -алкилбутиrolактонов¹⁸⁶.



При наличии в качестве заместителя ацетильной группы бромирование протекает по последней с образованием α -метокси- β -бромацетил- Δ^{α}, β -бутенолида.

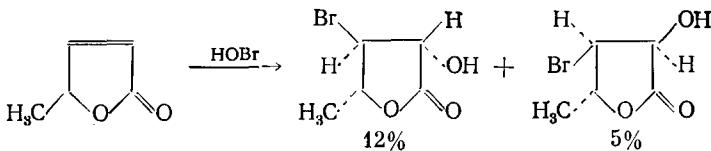


При действии брома на α -ацетил- γ, γ -диметил-, α -ацетил- γ, γ -спироциклогексантетроновые кислоты отщепляется ацетильная группа и получаются соответствующие α -бром- γ, γ -диметил- и α -бром- γ, γ -спироциклогексантетроновые кислоты¹⁵⁶.



При взаимодействии α -ацетил- Δ^{α}, β -бутенолидов с эквимолярным количеством пятихлористого фосфора получаются α -(α -хлорвинил)- Δ^{α}, β -бутенолиды, а избыток пятихлористого фосфора приводит к образованию α -(α, β -дихлорвинил)- Δ^{α}, β -бутенолидов¹⁸⁷.

Взаимодействие β -ангеликолактона с бромноватистой кислотой приводит к образованию (с незначительными выходами) кристаллических диастереоизомеров α -окси- β -бром- γ -валеролактона¹⁸⁸.

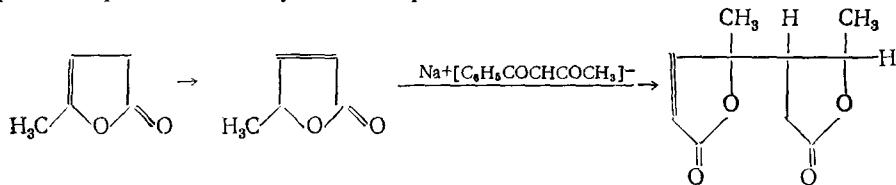


При соединении хлористого или бромистого водорода с Δ^{α}, β -бутенолидом получаются β -хлор(бром)- γ -бутиrolактоны¹⁸⁹. Во втором случае наблюдается также образование 3,4-дигромасляной кислоты¹⁸⁹.

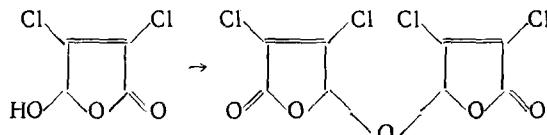
Δ^{α}, β -Бутенолиды реагируют с диазометаном с образованием метилированных продуктов^{34, 151, 187, 190, 191}. Так, при взаимодействии α -карбометокси- γ -бензилиден- Δ^{α}, β -бутенолида с диазометаном получается соответствующее β -метилпроизводное. Таким образом, С-метилирование проходит быстрее, чем образование циклопропанового производного. Аналогично получен α -циан- β -метил- γ -бензилиден- Δ^{α}, β -бутенолид¹⁵¹.

β -Ангеликолактон или смесь α - и β -изомеров димеризуются при температуре 20—200° в присутствии третичных аминов, щелочных металлов или их алкалоидов и гидроокисей^{192—194}. Установлено, что β -ангеликолактоны более реакционноспособны, чем их α -изомеры. Димеризация β -ангеликолактонов протекает также в присутствии натриевой соли бензилацетона или безводного поташа^{195, 196}; авторы предполагают, что

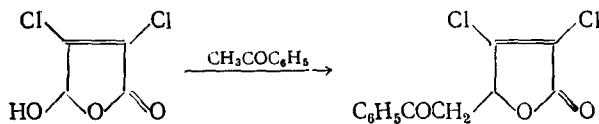
процесс протекает следующим образом:



Димеризация наблюдается также при дегидратации α,β -дихлор- γ -оксиангеликолактона под действием бензосульфокислоты⁷⁰.

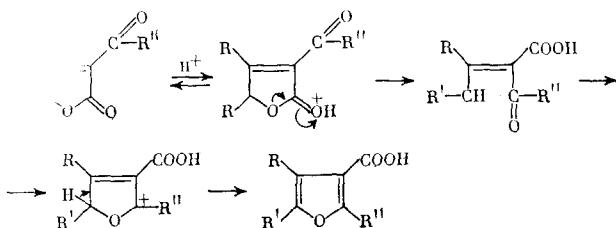


Дикман и Платц¹⁹⁷ впервые осуществили реакцию конденсации хлормуконовой кислоты и ацетофенона в присутствии водно-спиртового раствора щелочи; в результате с малым выходом был получен α,β -дихлор- γ -фенацил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолид.

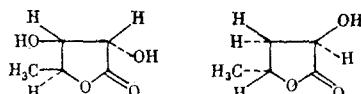


Позднее было показано⁷⁵, что при проведении конденсации в водном щелочном растворе выход γ -фенацил- Δ^{α},β -бутенолида значительно повышается⁷⁵.

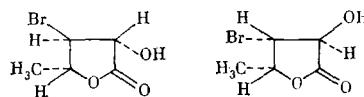
$\Delta^{\alpha, \beta}$ -Бутенолиды легко подвергаются окислению марганцовокислым калием с образованием диоксилактонов, которые могут гидролизоваться до соответствующих триоксикислотов^{103, 198}. Так, α, γ -диметил- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолид при окислении превращается в α, γ -дифенил- α, β -диокси- γ -бутиrolактон¹⁹⁹. Но такое направление реакции не носит общий характер, так как β, γ -дифенил- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -бутенолид, например, вовсе не образует окси-производных¹⁰³.



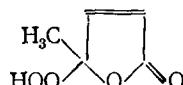
β -Ангеликолактон в водном растворе хлористого натрия в присутствии тетраоксида осмия образует смесь оксилактонов²⁰⁰.



Стереоизомерные α -окси- β -бром- γ -валеролактоны образуются при обработке β -ангеликолактона бромноватистой кислотой¹⁸⁸.



β -Ангеликолактон подвергается также автоокислению с образованием гидроперекисного соединения²⁰¹.



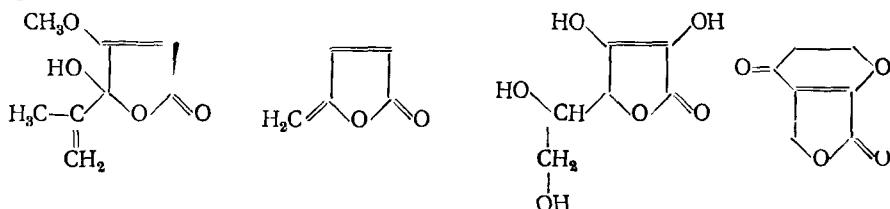
β -Ангеликолактон в присутствии двуокиси кремния или пемзы при температуре 450—650° подвергается пиролизу с образованием метилвинилкетона²⁰².

$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Бутенолиды, в отличие от предельных аналогов — γ -бутиrolактонов^{203, 204}, обладают малой реакционной способностью в реакциях полимеризации^{205—207}, но хорошо сополимеризуется с различными виниловыми мономерами. Так, в присутствии радикальных инициаторов получен сополимер $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолида со стиролом²⁰⁵. Изучены реакции сополимеризации α -карбэтокси- β,γ,γ -триалкил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов с акрилонитрилом, N-винилкапролактамом, N-винилпирролидоном, метилакрилатом и винилацетатом^{208, 209}. Получены сополимеры α -ацетил- и α -циан- β,γ,γ - trimетил- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов со стиролом, акрилонитрилом, метилметакрилатом и N-винилкапролактамом^{208, 209}. Для некоторых пар мономеров определены константы относительных активностей^{208, 209}.

Дихлорпротоанемонин также легко сополимеризуется с виниловыми мономерами по радикальному механизму²¹⁰. Эти реакции протекают с сохранением лактонного кольца и образованием реакционноспособных сopolимеров.

IV. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕНАСЫЩЕННЫХ γ -ЛАКТОНОВ

Ненасыщенное лактоновое кольцо содержится в ряде природных соединений^{3—6, 57, 211, 212} и физиологически активных веществ^{211—218}; например, в пеницилловой кислоте,protoанемонине, витамине С, клавацине и др.



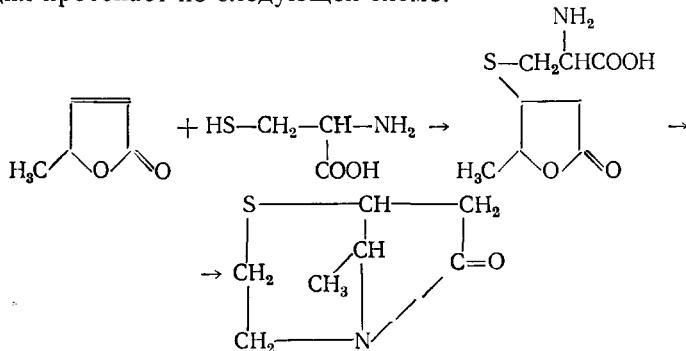
Установлено, что витаминная активность L-аскорбиновой кислоты обусловлена наличием $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидной системы²¹¹.

α - и β -Ангеликолактоны обладают бактерицидными свойствами¹⁴. Гидролиз лактона, так же как и гидрирование двойной связи, приводит к потере активности этих соединений.

Антибиотическая активность непредельных лактонов объясняется их способностью легко реагировать с цистином, а также с некоторыми ферментами, содержащими сульфогидрильные группы и имеющими большое значение для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов^{219—221}. Существует представление, что бактерицидное действие ненасыщенных

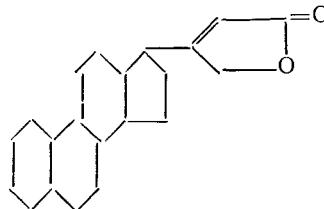
лактонов связано со способностью двойной связи лактона присоединять SH-группы, которые присутствуют в бактериальных белках; тем самым тормозятся процессы, связанные с развитием бактерий^{220, 221}. Была специально изучена реакция цистеина с некоторыми ненасыщенными лактонами, в частности, с ангеликолактоном^{220, 221}.

Реакция протекает по следующей схеме:

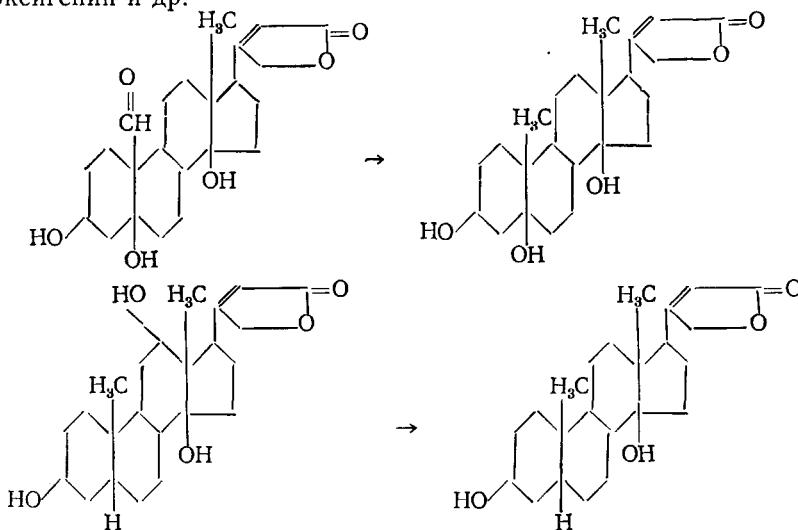


Эффективным антибактериальным веществом являетсяprotoанемонин²²¹.

Интересен класс природных соединений, содержащих в своем составе ненасыщенное γ -лактонное кольцо — природные стероиды такого общего строения^{222–226}:

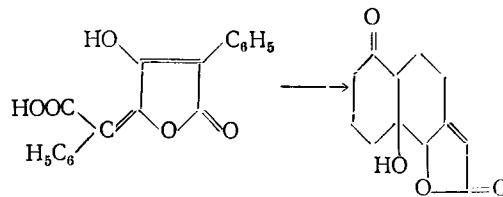


Соединения этого типа — карденолиды — способствуют нормальной деятельности сердечной мышцы людей и животных. Карденолиды — это стероиды, имеющие $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидное кольцо в боковой цепи^{223, 227–250}. К ним относятся, например, строфантидин, периплогенин, дигоксигенин, дигитоксигенин и др.



Сердечные глюкозиды, имеющие в своем составе Δ^{α}, β -бутенолидное кольцо, содержатся в карденолиде, агликоне или остатке сахара²²⁷.

Вульпиновая кислота — α -фенил- β -гидрокси- γ -фенилкарбоксиметилен- Δ^{α}, β -бутенолид и ф-сантонин, обладающий высокой физиологической активностью, также содержат в своем составе Δ^{α}, β -бутенолидную структуру^{21, 251–253}.



ЛИТЕРАТУРА

1. R. M. Mariarty, C. R. Romain, J. L. Karle, J. Am. Chem. Soc., 87, 3251 (1965).
2. M. H. Benn, L. J. Yelland, Canad. J. Chem., 46, 729 (1968).
3. A. R. Pinder, Chem. Rev., 64, 551 (1964).
4. D. M. Green, A. G. Long, P. J. May, A. F. Turner, J. Chem. Soc., 1964, 766.
5. G. Bach, J. Capitaine, Ch. R. Engel, Canad. J. Chem., 46, 733 (1968).
6. A. Lordon, K. Stöchel, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 52, 1940 (1969).
7. L. Wolff, Lieb. Ann., 229, 249 (1885).
8. J. Thiele, Там же, 319, 144 (1901).
9. J. Thiele, R. Tischben, E. Lossov, Там же, 319, 180 (1901).
10. K. von Auwers, H. Wisselbach, Ber., 56B, 731 (1923).
11. C. S. Marvel, C. L. Levesque, J. Am. Chem. Soc., 61, 1682 (1939).
12. J. Thiele, W. Wedemann, Lieb. Ann., 347, 132 (1906).
13. J. H. Nebberger, S. Ulubay, H. Civelekoglu, Там же, 561, 215 (1949).
14. Y. Iwakura, K. Nagakubo, J. Chern. Soc. Japan, 59, 476 (1956).
15. J. Bredt, Lieb. Ann., 256, 314 (1890).
16. E. Walton, J. Chern. Soc., 1940, 438.
17. R. N. Loonard, Ind. Chem., 48, 1331 (1956).
18. R. Anschutz, W. F. Montfort, Lieb. Ann., 284, 1 (1895).
19. F. G. Badar, S. Sherif, J. Chem. Soc., 1961, 707.
20. H. F. Ford, A. R. Johnson, J. W. Hinman, J. Am. Chem. Soc., 72, 4529 (1950).
21. W. G. Dauben, P. D. Hance, Там же, 7, 3352 (1953).
22. M. Robertson, H. Stephen, J. Chem. Soc., 1931, 863.
23. R. Rummerer, E. Buchta, Ber., 69, 1005 (1936).
24. H. H. Wasserman, R. M. Waters, J. E. McKeon, Chem. Ind. 1961, 1795.
25. K. B. Wiberg, T. W. Hutton, J. Am. Chem. Soc., 76, 5367 (1954).
26. P. Yates, T. J. Klark, Tetrahedron Letters, 1961, 453.
27. C. F. H. Allen, T. J. Davis, D. W. Stewart, J. A. Van Allan, Canad. J. Chem., 34, 926 (1956).
28. C. F. H. Allen, G. F. Frame, Canad. J. Res., 6, 605 (1932).
29. C. F. H. Allen, G. F. Frame, J. B. Normington, C. V. Wilson, Там же, 8, 137 (1943).
30. R. E. Lutz, C. T. Klark, J. B. Feifer, J. Org. Chem., 25, 346 (1960).
31. W. L. Meyer, W. R. Vaughan, Там же, 22, 1554 (1957).
32. W. R. Vaughan, R. Tripp, J. Am. Chem. Soc., 82, 4370 (1960).
33. H. H. Wasserman, R. C. Koch, Chem. Ind., 1957, 428.
34. E. D. Stecher, E. Gelblum, J. Org. Chem., 26, 2693 (1961).
35. Пат. США 3729488 (1973); РЖХим., 1974, 5Н273.
36. H. H. Sobotka, J. J. Rubin, Пат. США 2390335 (1945); C. A., 40, 1872 (1946).
37. L. J. D. Haynes, R. N. Jones, J. Chem. Soc., 1946, 954.
38. R. J. D. Smith, R. N. Jones, Canad. J. Chem., 37, 2092 (1959).
39. E. R. H. Jones, G. H. Whitham, M. C. Whiting, J. Chem. Soc., 1957, 4623.
40. H. F. Heek, J. Am. Chem. Soc., 85, 657 (1963).
41. H. W. Sternberg, J. B. Shukys, C. D. Donne, R. Markby, Там же, 81, 2339 (1959).
42. K. E. Shulte, L. Meinek, K. Schär, Arct. Pharm., 291, 227 (1958).
43. F. A. Kuehl, R. P. Linstead, B. A. Orkin, J. Chem. Soc., 1950, 2213.
44. K. E. Schuite, G. Nimke, Arch. Pharm. 290, 597 (1957).
45. P. P. Linstead, H. N. Rydon, J. Chem. Soc., 1933, 580.
46. J. A. Elvidge, R. P. Linstead, B. A. Orkin, P. Sims, H. Baer, D. B. Pattison, Там же, 1950, 2228.

47. M. Vandam, Rec. trav. chim. Pays Bas., 83, 31 (1964).
48. J. Castaner, J. Pascual, J. Chem. Soc., 1958, 3962.
49. K. E. Schulte, K. Baranowsky, Pharm. Zentralhalle, 98, 403 (1959).
50. T. Jacobs, D. Danker, J. Am. Chem. Soc., 80, 864 (1958).
51. M. Julia, J. Bullot, Compt. rend., 247, 474 (1958).
52. M. Julia, J. Bullot, Bull. soc. chim. France, 1960, 23.
53. L. H. Allan, E. R. H. Jonce, M. C. Whiting, J. Chem. Soc., 1955, 1862.
54. R. H. Willey, C. H. Jarboe, F. N. Hayes, J. Am. Chem. Soc., 79, 2602 (1957).
55. L. J. Haynes, A. H. Stanners, J. Chem. Soc., 1956, 4103.
56. L. N. Owen, M. U. S. Sultanbawa, Там же, 1949, 3105.
57. R. A. Raphael, J. Chem. Soc., 1947, 805.
58. D. B. Killian, G. F. Hennion, J. A. Nieuwland, J. Am. Chem. Soc., 58, 80 (1936).
59. W. H. Haworth, E. L. Hirstc, J. K. N. Jones, F. Smith, Chem. Zbl., 1936, 821.
60. В. Ф. Кучеров, А. И. Кузнецова, М. В. Маеврова, Е. Ф. Алексеев, Изв. АН СССР, ОХН, 1962, 484.
61. U. Eisner, J. A. Elvidge, R. P. Linstead, J. Chem. Soc., 1951, 1051.
62. R. Rambaud, S. Ducher, A. Broche, M. Brinl-Fritz, M. Vessiere, Bull. soc. chim. France, 1955, 877.
63. C. S. King, E. S. Waight, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, 1499.
64. R. Kuhn, D. Jerchel, Ber., 76, 413 (1943).
65. A. Rossi, H. Schinz, Helv. Chim. Acta, 31, 473 (1948).
66. V. Etzel, M. Semonsky, V. Zikan, Chem. Listy, 46, 634 (1952).
67. E. P. Kohler, W. D. Peterson, C. L. Bickel, J. Am. Chem. Soc., 56, 2000 (1934).
68. T. Shono, Y. Hachihama, J. Chem. Soc. Japan, 58, 692 (1955).
69. M. Semonsky, J. Harth, J. Krepelka, M. Beran, Coll. Czech. Chem. Commun., 40, 2869 (1975).
70. D. T. Mowry, J. Am. Chem. Soc., 72, 2535 (1950).
71. D. T. Mowry, Там же, 75, 1909 (1953).
72. H. H. Wasserman, F. M. Precopio, Там же, 76, 1242 (1954).
73. V. Etzel, M. Semonsky, V. Sikan, Chem. Listy, 46, 232 (1952).
74. Пат. ЧССР 144477 (1972); РЖХим., 1976, 30484.
75. Е. Ж. Виноградова, М. М. Шемякин, Ж. общ. химии, 16, 1279 (1946).
76. E. Beschke, Lieb. Ann., 384, 143 (1912).
77. E. Beschke, Там же, 391, 111 (1912).
78. E. Beschke, G. Kohres, E. Marchall, Там же, 398, 265 (1912).
79. J. Fried, R. C. Linville, R. C. Elderfield, J. Org. Chem., 7, 362 (1942).
80. E. Hardegger, H. Heusser, F. Blank, Helv. Chim. Acta, 29, 473 (1946).
81. H. Heusser, H. Wuthier, Там же, 30, 1500 (1947).
82. W. S. Knowles, J. A. Kuck, R. C. Elderfield, J. Org. Chem., 7, 372 (1942).
83. W. S. Knowles, J. Fried, R. C. Elderfield, Там же, 382 (1942).
84. R. G. Linville, R. C. Elderfield, Там же, 6, 270 (1941).
85. E. R. Marshall, J. A. Kuch, R. C. Elderfield, Там же, 7, 444 (1942).
86. W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle, R. C. Elderfield, Там же, 6, 273 (1941).
87. P. A. Plattner, E. Hardegger, H. Bucher, Helv. Chim. Acta, 28, 167 (1945).
88. P. A. Plattner, H. Heusser, Там же, 28, 1044 (1945).
89. P. A. Plattner, H. Heusser, Там же, 29, 727 (1946).
90. P. A. Plattner, A. Segre, O. Ernst, Там же, 30, 1432 (1947).
91. M. Rubin, W. D. Paist, R. C. Elderfield, J. Org. Chem., 6, 260 (1941).
92. Пат. США 2417017 (1947); С. А., 41, 3264 (1947).
93. Пат. США 2429171 (1947); С. А., 42, 930 (1948).
94. L. Ruzicka, P. A. Plattner, H. Heusser, Helv. Chim. Acta, 28, 473 (1946).
95. L. Ruzicka, P. A. Plattner, H. Heusser, O. Ernst, Там же, 28, 269 (1946).
96. L. Ruzicka, P. A. Plattner, H. Heusser, W. Schlegel, Там же, 27, 186 (1944).
97. J. M. Stewart, D. W. Wooley, J. Am. Chem. Soc., 81, 4951 (1959).
98. M. U. S. Sultanbawa, P. Veeravagu, T. Padmanathan, J. Chem. Soc., 1960, 1262.
99. J. V. P. Torrey, J. A. Kuck, R. C. Elderfield, J. Org. Chem., 6, 289 (1941).
100. Пат. США 2356153 (1944); С. А., 39, 1175 (1945).
101. Пат. США 2435018 (1948); С. А., 42, 4200 (1948).
102. R. Filler, E. J. Piasek, H. A. Leipold, Org. Syn., 43, 3 (1963).
103. J. Thiele, Lieb. Ann., 319, 129 (1901).
104. Пат. США 2761869 (1956); С. А., 51, 2853 (1057).
105. J. Thiele, Ann., 303, 217 (1898).
106. R. E. Lutz, C. T. Klark, J. Org. Chem., 25, 193 (1960).
107. H. Schinz, M. Hinder, Helv. Chim. Acta, 30, 1349 (1947).
108. E. R. Blout, R. C. Elderfield, J. Org. Chem., 8, 29 (1943).
109. Пат. США 2390526 (1945); С. А., 40, 1872 (1946).
110. G. Swain, A. R. Todd, W. S. Warring, J. Chem. Soc., 1944, 548.

111. I. Zugravescu, M. Petrovanu, C. Leonte, A. Borcea, Analele Stiint. Univ. A. I. Cuza Jasi, Sect. I, 3, 325 (1957); C. A., 53, 39 (1959).
112. I. Zugravescu, M. Petrovanu, R. Ratea, Rev. Chim. Acad. Rep. Populaire Roumaine, 7, 663 (1962).
113. C. I. Browne, R. E. Litz, J. Org. Chem., 18, 1638 (1953).
114. J. P. Wineburg, C. Abrams, D. Swern, J. Heterocycl. Chem., 12, 749 (1975).
115. Г. И. Никишин, Ю. Н. Огабин, Л. Х. Рахматуллина, Н. Г. Максимова, Изв. АН СССР, сер. хим., 1976, 117.
116. D. S. Tarbell, C. Weaver, J. Am. Chem. Soc., 62, 2747 (1940).
117. Пат. ФРГ 1072629 (1960); С. А., 55, 19949 (1961).
118. R. E. Lutz, J. Couper, J. Org. Chem., 6, 77 (1941).
119. N. Elming, N. Clason-Kaan, Acta Chem. Scand., 6, 656 (1953).
120. H. Schenel, F. Beilstein, Lieb. Ann., 3, 275 (1864).
121. A. P. Dunlop, E. Sherman, Chem. Z., 1960, 2327.
122. H. Gilman, R. J. Vander Wal, R. A. Franz, E. V. Brown, J. Am. Chem. Soc., 67, 1146 (1935).
123. R. Breslow, R. Winter, M. Battiste, J. Org. Chem., 24, 415 (1959).
124. E. Erlenmeyer, M. Lux, Ber., 31, 2224 (1898).
125. J. Thiele, Lieb. Ann., 306, 194 (1899).
126. J. Thiele, F. Straus, Там же, 319, 155 (1901).
127. R. Rambaud, S. Ducher, Bull. soc. chim. France, 1956, 466.
128. Авт. свид. СССР № 1219178 (1968); Бюлл. изобр., 1969, № 28.
129. Авт. свид. СССР № 1303013 (1969); Бюлл. изобр., 1970, № 30.
130. J. Colonge, J. Dreux, Compt. rend., 243, 498 (1956).
131. А. А. Павлова, В. В. Белогородский, Э. Д. Венус-Данилова, Ж. общ. химии, 8, 1386 (1966).
132. А. А. Аветисян, Г. Е. Татевосян, Ц. А. Мангасарян, С. Г. Мацоян, М. Т. Дангян, Ж. орг. химии, 6, 962 (1970).
133. А. А. Аветисян, Г. С. Меликян, М. Т. Дангян, С. Г. Мацоян, Там же, 8, 274 (1972).
134. А. А. Аветисян, Ц. А. Мангасарян, Г. С. Меликян, М. Т. Дангян, С. Г. Мацоян, Там же, 7, 962 (1971).
135. E. Buchta, F. Moldenhauer, Ber., 74B, 1560 (1941).
136. R. N. Lacey, J. Chem. Soc., 1954, 816.
137. А. А. Аветисян, Ц. А. Мангасарян, М. Т. Дангян, С. Г. Мацоян, Ж. орг. химии, 7, 964 (1971).
138. R. N. Lacey, J. Chem. Soc., 1960, 3153.
139. R. N. Lacey, J. Chem. Soc., 1954, 832.
140. L. J. Haynes, J. W. Jamilson, Там же, 1958, 4132.
141. K. C. Chose, J. Ind. Chem. Soc., 23, 311 (1946).
142. Пат. ФРГ 1026234 (1958); С. А., 54, 10961 (1960).
143. Пат. ФРГ 1027665 (1958); С. А., 54 (1960).
144. Бельг. пат. 613932 (1962); С. А., 57, 13692 (1962).
145. А. А. Аветисян, Ц. А. Мангасарян, С. Г. Мацоян, М. Т. Дангян, Г. Е. Татевосян, Ж. орг. химии, 8, 876 (1972).
146. А. А. Аветисян, А. Н. Джанджапанян, Б. Э. Баятян, М. Т. Дангян, Арм. хим. ж., 28, 819 (1975).
147. А. А. Аветисян, Ц. А. Мангасарян, М. Т. Дангян, Г. Е. Татевосян, С. Г. Мацоян, Там же, 26, 581 (1973).
148. Авт. свид. СССР № 1307282 (1969); Бюлл. изобр., 1971, № 8.
149. J. A. Elvindge, R. P. Linstead, J. F. Smith, J. Chem. Soc., 1952, 1026.
150. H. Gilman, R. A. Franz, A. P. Hewlett, G. F. Wrigth, J. Am. Chem. Soc., 72, 3 (1950).
151. M. Alguero, J. Bosch, J. Castaner, J. Castells, R. Metres, J. Pascual, F. Serratosa, Tetrahedron, 18, 1381 (1962).
152. J. B. Jones, J. M. Young, Canad. J. Chem., 44, 1059 (1966).
153. R. Lukes, Z. Koblicova, K. Blaha, Coll. Czech. Chem. Commun., 28, 2183 (1963).
154. В. И. Виноградова, М. М. Шемякин, Ж. общ. химии, 16, 709 (1946).
155. R. Lukes, Z. Linhartova, Coll., Czech. Chem. Commun., 25, 502 (1950).
156. M. Semonsky, A. Cerny, R. Kotva, V. Zikan, B. Kakac, Там же, 33, 2698 (1968).
157. M. Semonsky, A. Cerny, B. Kakac, V. Subert, Там же, 28, 3278 (1963).
158. R. A. Strojny, H. C. White, E. J. Strojny, J. Org. Chem., 27, 1241 (1962).
159. И. К. Калнинь, Э. Ю. Гидриниеце, Химия гетероциклических соединений, 1972, 867.
160. H. H. Wasserman, F. M. Precopio, J. Am. Chem. Soc., 76, 1242 (1954).
161. А. А. Аветисян, Ц. А. Мангасарян, М. Т. Дангян, С. Г. Мацоян, Арм. хим. ж., 26, 559 (1973).
162. А. А. Аветисян, Г. С. Меликян, М. Т. Дангян, Там же, 25, 2 (1972).
163. А. А. Аветисян, Г. Е. Татевосян, М. Т. Дангян, Там же, 24, 688 (1971).
164. А. А. Аветисян, Г. Е. Татевосян, М. Т. Дангян, Там же, 24, 777 (1971).
165. А. А. Аветисян, Г. С. Меликян, М. Т. Дангян, Ж. орг. химии, 8, 961 (1972).

166. D. Suzanne, Bull. soc. chim. France, 1960, 430.
167. J. Paris, M. Rayard, J. Couqulet, Compt. rend., C281, 555 (1975).
168. А. А. Аветисян, А. Н. Джанджапанян, Г. В. Симонян, М. Т. Данеян, Арм. хим. ж., 27, 954 (1974).
169. S. W. Peltier, Z. Djarmati, S. D. Lajšić, I. V. Mićović, D. T. C. Yang, Tetrahedron, 31, 1659 (1975).
170. D. B. Killian, G. F. Hennion, J. A. Nienwland, J. Am. Chem. Soc., 58, 30 (1936).
171. P. Karrer, Th. Hohl, Helv. Chim. Acta, 32, 1029 (1949).
172. P. Karrer, U. Albers, Там же, 36, 573 (1953).
173. M. Semonsky, E. Bockova, A. Černy, B. Kakac, K. Macek, Coll., Czech. Chem. Commun., 27, 1939 (1962).
174. S. Ducher, Bull. soc. chim. France, 1959, 1259.
175. R. Rambaud, S. Ducher, Там же, 1956, 466.
176. R. Rambaud, S. Ducher, R. Bouvet, Там же, 1956, 1419.
177. И. К. Калниш, Э. Ю. Гудриницер, Э. Э. Липениши, Изв. АН Латв. ССР, 1971, 103.
178. W. A. Jacobs, A. B. Scott, J. Biol. Chem., 87, 601 (1930).
179. W. A. Jacobs, A. B. Scott, Там же, 93, 131 (1931).
180. F. Ramirez, M. R. Rubin, J. Am. Chem. Soc., 77, 2905 (1955).
181. F. Ramirez, M. R. Rubin, Там же, 77, 3768 (1955).
182. А. А. Аветисян, Г. С. Меликян, М. Т. Данеян, Арм. хим. ж., 24, 1087 (1971).
183. N. G. Gaylord, Reduction with complex, Metal Hydrides Intersci. Publ., N. Y., 1956.
184. H. Reinheckel, G. Sonnek, R. Gansike, J. prakt. Chem., 317, 273 (1975).
185. H. Schinz, M. Hinder, Helv. Chim. Acta, 30, 1354 (1947).
186. R. Fleck, A. Rossi, H. Schinz, Там же, 32, 998 (1949).
187. А. А. Аветисян, А. Н. Джанджапанян, Л. Е. Асцатрян, М. Т. Данеян, Химия гетероциклических соед., 1974, 310.
188. R. Lukes, J. Nemec, J. Jary, Coll. Czech. Chem. Commun., 24, 3228 (1954).
189. S. Ducher, A. Michel, Compt. rend. C264, 597 (1967).
190. L. Knorr, F. Haber, Ber., 27, 1158 (1894).
191. F. Pelizoni, G. Jommi, Gazz. Chem. Ital., 89, 1894 (1959).
192. Пат. США 2493373 (1950); C. A., 44, 2796 (1950).
193. Пат. США 2493375 (1950); C. A., 44, 3012 (1950).
194. S. Eskola, Suomen Kemostilehti, 30B, 52 (1957); C. A., 53, 16014 (1959).
195. K. Syohara, Chem. Listy, 53, 311 (1959).
196. K. Syohara, Coll. Czech. Chem. Commun., 26, 2058 (1951).
197. W. Dieckman, Z. Platz, Ber., 37, 4641 (1904).
198. R. Lukes, J. Jary, Chem. Listy, 49, 1808 (1955).
199. E. P. Kohler, R. H. Kimball, J. Am. Chem. Soc., 55, 4632 (1933).
200. R. Lukes, J. Jary, Coll. Czech. Chem. Commun., 24, 3223 (1959).
201. A. Rieche, M. Schulz, H. E. Seyfarth, G. Gottschalk, Fette, Seifen, Anstrichmittel, 64, 198 (1962); C. A., 57, 4779 (1962).
202. Англ. пат. 601922 (1948); C. A., 42, 7319 (1948).
203. Ю. Н. Сазонов, Успехи хим., 37, 1084 (1968).
204. Т. М. Фрунзе, В. В. Курацев, Там же, 37, 1600 (1968).
205. J. M. Judge, C. C. Price, J. Polymer Sci., 41, 435 (1959).
206. C. Pinazzi, J. C. Danjard, R. Pantrat, Bull. soc. chim. France, 1961, 2433.
207. C. S. Marvel, C. L. Levesque, J. Am. Chem. Soc., 61, 1682 (1939).
208. А. А. Аветисян, Г. С. Меликян, М. Т. Данеян, Арм. хим. ж., 24, 1088 (1971).
209. А. А. Аветисян, Г. С. Меликян, М. Т. Данеян, Там же, 4, 995 (1973).
210. A. Winston, J. C. Sharp, J. Am. Chem. Soc., 88, 4196 (1966).
211. Б. М. Березовский, Химия витаминов, «Пищевая промышленность», М., 1973.
212. J. Froborg, G. Magnusson, S. Thoren, J. Org. Chem., 40, 1595 (1975).
213. I. Fleming, J. Harley-Mason, J. Chem. Soc., 1963, 4779.
214. Z. Foldi, Acta Chim. Sci. Hung., 6, (1955).
215. L. J. Haynes, J. R. Plimer, Quart. Rev., 14, 292 (1960).
216. E. R. H. Jones, M. C. Whiting, J. Chem. Soc., 1949, 1419.
217. E. R. H. Jones, M. C. Whiting, Там же, 1949, 1423.
218. E. Klingsberg, Chem. Rev., 54, 59 (1954).
219. B. Walton, J. Creiger, J. Am. Chem. Soc., 67, 1121 (1945).
220. Ch. I. Cavolitto, H. T. Haskell, Там же, 67, 1991 (1945).
221. E. Shaw, Там же, 68, 2510 (1946).
222. L. F. Fieser, M. Fieser, Steroids, Feinhold Publ. Col., N. Y., 1959, p. 727.
223. E. H. Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, v. 1B, Elsevier Publ., N. Y., 1951.
224. Пат. ФРГ 1568499 (1975); РЖХим., 1976, 50178.
225. K. H. Lee, T. Ibuka, S. H. Kim, B. R. Vestal, I. H. Hall, E. S. Huang, J. Med. Chem., 18, 812 (1975).
226. U. Valcavi, B. Corsi, S. Innocenti, P. Martelli, Farmaco. Ed. Sci., 30, 597 (1975).
227. L. J. Haynes, Quart. Rev., 2, 46 (1948).

228. *J. T. Beck, J. E. Boulding*, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **105**, 203 (1952).
229. *K. H. Bolze*, *Math-Naturwiss.*, *Reine*, 545 (1954—1955); *C. A.*, **50**, 15, 912 (1956).
230. *K. H. Chemnitius*, *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, **236**, 392 (1959).
231. *K. H. Chemnitius, M. Doss, M. Karl*, *Acta Biol. Med. Ger.*, **4**, 216 (1960); *C. A.*, **54**, 506 (1960).
232. *K. H. Chemnitius, H. Holman*, *Pharm. Lentrahalle*, **99**, 290 (1960); *C. A.*, **56**, 899 (1961).
233. Пат. ФРГ 1058697 (1959); *C. A.*, **55**, 9797 (1961).
234. *K. K. Chen, F. A. Steidt, J. Fried, R. C. Elderfield*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **74**, 381 (1942).
235. *F. Elsaid*, *Proc. Pharm. Soc. Egypt. Sci.*, Ed., **35**, 81 (1953); *C. A.*, **51**, 812 (1957).
236. *W. C. Evans, B. S. W. Smith, R. P. Linstead, J. A. Elvidge*, *Nature*, **168**, 772 (1951).
237. *N. J. Giarman*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **102**, 185 (1951).
238. *H. Hoffman, K. H. Chemnitius*, *Math.-Naturwiss.*, *Reine*, 551 (1955).
239. *O. Krayer, R. Mendez, E. Moisset de Espanes, R. P. Linstead*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **74**, 372 (1942).
240. *S. Nordmann, W. Klinger*, *Acta Biol. Med. Ger.*, **6**, 416 (1961).
241. *H. Oettel*, *Pharmazie*, **2**, 385 (1947).
242. *W. F. Von Oettingen*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **36**, 335 (1929).
243. *W. F. Von Oettingen*, *Там же*, **39**, 59 (1930).
244. *J. St. Philpot, J. E. Stanier*, *Biochem. J.*, **1963**, 373.
245. *V. Pujman*, *Geskoslov. Akad. Ved.*, **66**, 1 (1956); *C. A.*, **51**, 2171 (1957).
246. *V. Pujman, V. Dolezelova, S. Prokopova*, *Cesk. Onkol.*, **2**, 33 (1955).
247. *F. W. Schueler, C. Hanna*, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **86**, 91 (1951); *C. A.*, **5**, 7238 (1951).
248. *W. R. Sistrom, R. Y. Stanier*, *Nature*, **174**, 513 (1954).
249. *G. Smets*, *Veaam. Chem. Ver.*, **7**, 95 (1945); *C. A.*, **41**, 3317 (1947).
250. *J. A. C. Von Pinxteren, A. L. O. M. Smithius*, *Pharm. Weekblad*, **89**, 741 (1954).
251. *Y. Arata*, *Pharm. Soc. Japan*, **68**, 241 (1948); *C. A.*, **48**, 3955 (1954).
252. Пат. США 3868454 (1975); РЖХим., 230295 (1975).
253. *D. W. Knight, C. Pattenden*, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 1115.

Ереванский государственный университет,
Химфак