



УДК 547.392.52.057

© 1994 Д. В. Куклев, В. В. Безуглов

ГАЛОЛАКТОНИЗАЦИЯ И ГАЛОГЕНОЛАКТНЫ

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и
Ю. А. Овчинникова РАН, Москва*

Обзор посвящен рассмотрению механизмов и условий реакции галолактонизации, ее применению при анализе, выделении и модификации карбоновых кислот, а также галогенолактонам — важным промежуточным соединениям в синтезах широкого спектра биорегуляторов.

Содержание

1. Реагенты и реакционные условия галолактонизации
2. Механизм и стереохимия реакции галолактонизации
3. Применение галолактонов в биоорганической химии
 - 3.1. Галолактонизация
 - 3.2. Регенерация ненасыщенных кислот из галолактонов
 - 3.3. Восстановительное дегалогенирование галолактонов
 - 3.4. Дегидрогалогенирование галолактонов с образованием ненасыщенных лактонов
 - 3.5. Превращение галолактонов в эпоксиды

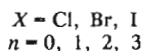
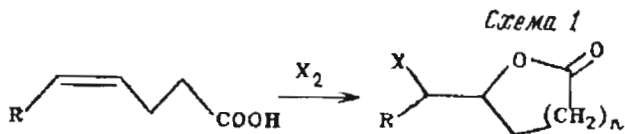
Реакция образования галогенолактонов из β -, γ - или δ -ненасыщенных карбоновых кислот под действием галогенирующего агента известна с прошлого века. В общем виде эта реакция приведена на схеме 1.

В течение последних 60 лет свойства и способы получения галогенолактонов интенсивно изучались. Были предложены механизмы, описывающие образование галогенолактонов, разработаны удобные, обеспечивающие высокие выходы методики их синтеза, а также описаны разнообразные реакции превращений галогенолактонов в другие типы соединений.

Реакция галолактонизации позволяет дифференцировать карбоновые кислоты, различающихся положением ближайшей к карбоксильной группе двойной связи, и избирательно модифицировать молекулы полиеновых природных соединений.

Наиболее эффективно галогенолактоны использовались в синтезе норборненовых и стероидных систем, простагландинов и ациклических эйкозаноидов, феромонов и антибиотиков. В обзоре кратко рассмотрены различные механизмы, предложенные для описания галолактонизации; особое внимание уделяется стереоспецифичности реакции.

В отечественной химической литературе реакция галолактонизации рассматривалась в последний раз наряду с другими реакциями присоединения с циклизацией в обзоре В. И. Станинца и Е. А. Шилова [1]. Последний по времени, достаточно полный, обзор в англоязычной литературе был опубликован М. Д. Доулом и Д. И. Девисом в 1979 г. [2]. С этого времени были накоплены



новые данные как о самой реакции галолактонизации, так и о применении галолактонов. Все это побудило нас сделать обзор последних наблюдений и провести систематизацию имеющегося материала.

Мы полагаем, что обзор реакции галолактонизации и применения галолактонов — соединений, обладающих большим синтетическим потенциалом, будет интересен широкому кругу читателей.

1. Реагенты и реакционные условия галолактонизации

О превращении β - и γ -ненасыщенных жирных кислот в иодлактоны впервые сообщил Буго [3—6]. Он подробно и систематически исследовал образование иодзамещенных лактонов при иодировании ненасыщенных карбоновых кислот в водных растворах KI и NaHCO₃, т. е. в условиях, когда кислоты находятся в виде анионов. Эти условия проведения иодлактонизации являются обычными. Проиллюстрировать реакцию иодлактонизации можно превращением 4-пентаеновой кислоты (1) [7, 8] в γ -иодлактон (2) и 1-циклогексен-1-ил-уксусной кислоты (3) в γ -иодлактон (4) [7, 9, 10].

Бромлактонизация ненасыщенных кислот может быть выполнена сходным образом; впервые о проведении бромлактонизации сообщили Фиттиг и Хьелт [11, 12], Штоббе [13, 14] и Перкин [15]. К настоящему времени существует относительно малое количество сообщений о превращении ненасыщенных кислот в хлорлактоны [16—18].

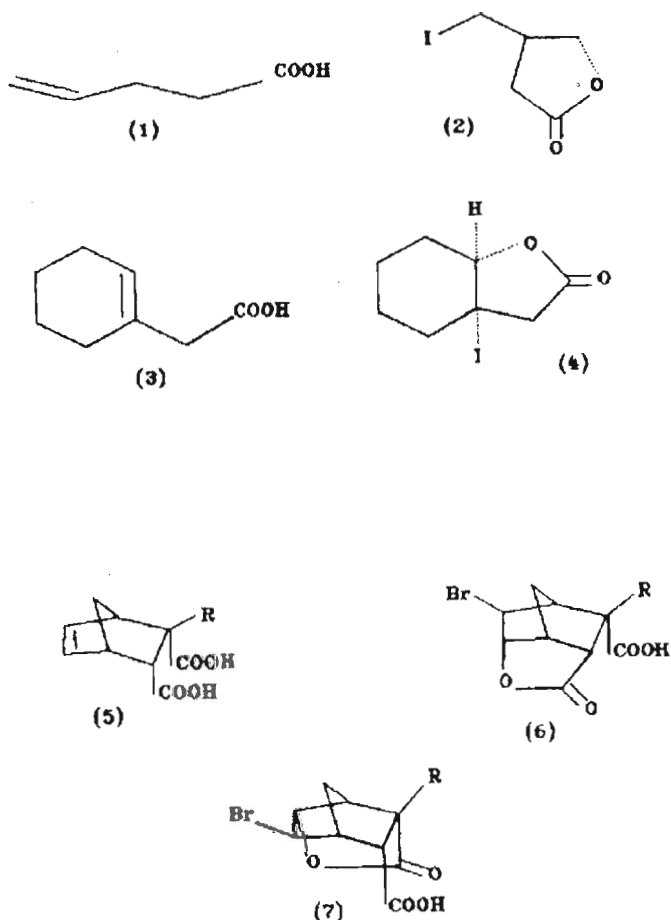
Реакцию галолактонизации проводили в двухфазных системах растворителей (например, хлористый метилен — вода [19], четыреххлористый углерод — вода [19, 20]), а также в смесях растворителей (например, смесь вода — тетрагидрофуран [21] и смесь вода — метанол [18]). Описано также проведение реакции иодлактонизации без растворителя [22].

Как правило, реакцию иодлактонизации проводят в водных средах, в то время как для реакций бром- и хлорлактонизации применяют неполярные инертные органические растворители, например хлороформ [8, 13, 16, 22—24] и четыреххлористый углерод [3, 16, 25]. В растворителях с низкой диэлектрической константой галолактонизация почти всегда сопровождается конкурирующими реакциями присоединения галогена по двойной связи ненасыщенной кислоты [26].

В водной среде избыток основания обычно нежелателен, и в некоторых случаях его нейтрализуют перед добавлением галогена [27—29]. Увеличение избытка карбоната натрия способствует уменьшению выхода иодлактонов, часто до следовых количеств последних, из-за образования побочных продуктов [5].

При изучении бромлактонизации норборненовой дикарбоновой кислоты (5, R = Me) Ранганатан [30] обнаружил, что структура превалирующего лактона зависит от pH реакционной среды. При реакции кислоты (5) с бромом в водном растворе при pH 3 в циклизацию предпочтительно вовлекается более замещенная карбоксильная группа с образованием лактона (7, R = Me); напротив, в растворе бикарбоната натрия при pH 8 с кратной связью взаимодействует наименее замещенная карбоксильная группа с образованием лактона (6, R = Me).

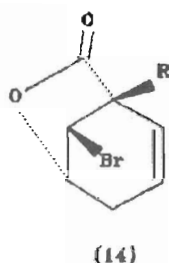
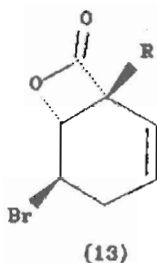
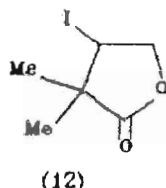
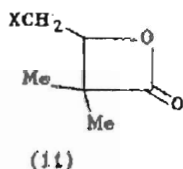
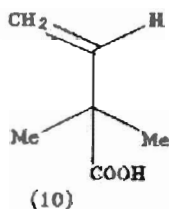
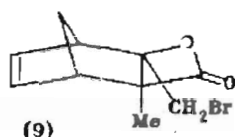
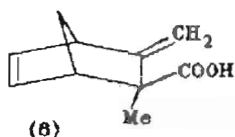
Галолактонизацию проводят в широком интервале температур (0 — 80° C) и времени (от нескольких минут до 72 ч). Отмечены изменения структуры продуктов галолактонизации в зависимости от времени ее проведения [31].



Хотя в большинстве ранних работ постулировали, что β -ненасыщенные кислоты образуют исключительно β -гало- γ -лактоны, позже [31] установлено, что возможно и образование γ -гало- β -лактонов.

В результате бромлактонизации кислот (8) и (10) образуются бром- β -лактоны (9) и (11; $X = \text{Br}$). В отличие от этого иодлактонизация кислоты (10) в стандартных условиях протекает селективно и приводит исключительно к иод- γ -лактону (12). Столь неожиданные результаты обусловлены не различием в природе галогена, а различием в методиках бром- и иодлактонизации. Когда иодлактонизацию кислоты (10) осуществляли в условиях, аналогичных бромлактонизации, т. е. без KI с прямым добавлением эфирного раствора I_2 , то получили иод- β -лактон (11, $X = \text{I}$).

Тщательное исследование иодлактонизации соединения (10) показало, что уже через 15 мин образуется иод- β -лактон (11, $X = \text{I}$), но после 24 ч пребывания в реакционной среде он полностью конвертируется в иод- γ -лактон (12). Таким образом, продукт (11) является кинетически предпочтительным, а продукт (12) термодинамически предпочтительным. В соответствии с этими наблюдениями Ганем [32] обнаружил, что в бром- β -лактоне (13) при нагревании до 130°C происходит 1,2-миграция брома с сопутствующим расширением лактонного цикла, в результате которого образуется термодинамически более стабильный γ -лактон (14). Удобная методика для иодлактонизации при нейтральных условиях была разработана Кэмби [33]. Сущность ее состоит в добавлении иода к таллиевой (1) соли ненасыщенной кислоты в эфире при 20°C . При этом образуются в основном продукты кинетического контроля.



R = Me, CH₂OH

Освещение может влиять на реакции галолактонизации, и в сообщаемых методиках для реакций бром-, а особенно иодлактонизации часто специально оговаривается, что реакцию следует проводить в темноте. Образующийся иодлактон иногда бывает светочувствительным и подвергается фотолизу с образованием смеси продуктов. Наиболее часто это справедливо для иодлактонов норборненового ряда [34].

Одна из модификаций реакции Бородина [35], в которой кислоту обрабатывают галогеном и красной окисью ртути, успешно применена для конверсии норборненовых и стероидных ненасыщенных кислот в галолактоны [36, 37].

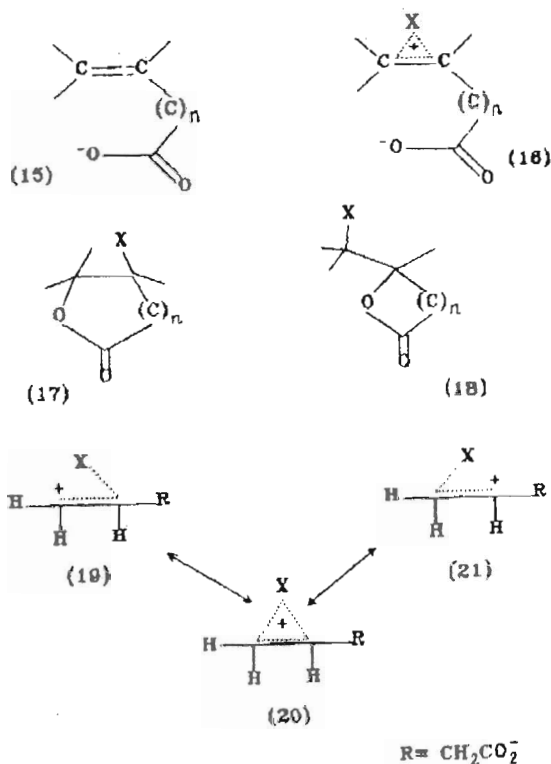
В качестве источника галогена в реакциях галолактонизации применяли: гипобромит натрия [38, 39], ацетилгипобромит [22], иодциан [23], азид иода [40] и N-бромсукцинимид [41].

2. Механизм и стереохимия галолактонизации

Буго предполагал, что иод в водном растворе карбоната натрия образует иодноватистую кислоту, которая присоединяется к двойной связи ненасыщенной карбоновой кислоты, а образовавшийся иодгидрин затем лактонизируется. Однако исследования Линстеда и Мая [10], а также Тарбелла и Бартлетта [42] не подтвердили такую последовательность превращений. По механизму Ван Тамелена и Шаммы [7] (см. схему 2), атака наведенного положительного заряда галогена на двойную связь ненасыщенной кислоты (15) приводит к образованию галониевого

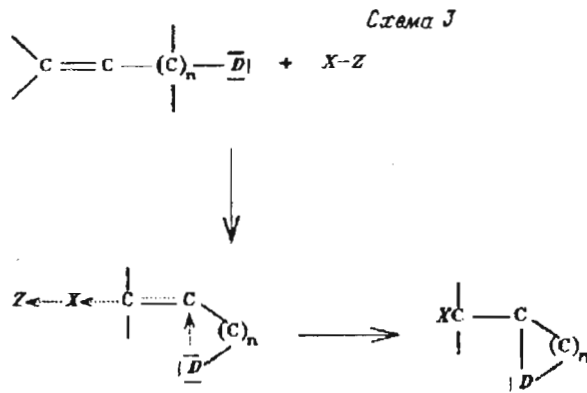
иона (16), который затем подвергается внутримолекулярному замещению карбоксилат-анионом с образованием одного либо двух возможных продуктов галолактонизации (17) или (18). Направление атаки карбоксилат-аниона на галониевый ион (16) контролируется электронными и стереохимическими факторами. Низкая реакционная способность винилуксусной кислоты ($\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{COOH}$) в реакциях галолактонизации была интерпретирована Ван Тамеленом и Шаммой [7] как подтверждение существования интермедиата, галониевого иона (20), и опровержение существования «открытых» ионных форм (19) и (21).

Схема 2



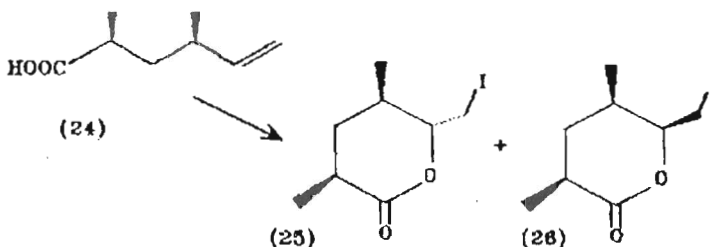
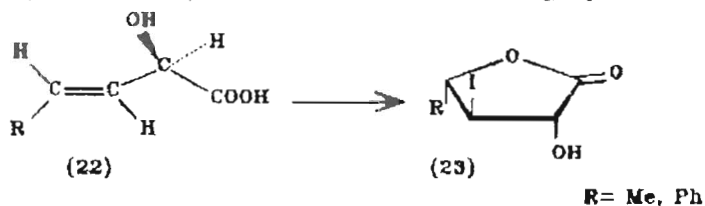
Современное представление о механизме реакции галолактонизации развито в работах Е. А. Шилова и соавт. [1, 43—45]. Они рассматривали галолактонизацию как частный случай реакций присоединения с циклизацией (ПЦ-реакций), определяя ПЦ-реакции как «гетеролитические реакции присоединения, где действие электрофила на двойную или тройную связь приводит к внутримолекулярному замыканию цикла на электронодонорную группу» [1]. ПЦ-реакции подчиняются кинетическим уравнениям для реакций второго порядка. От аналогичных тримолекулярных акцепторно-донорных реакций присоединения они отличаются синхронностью электрофильной и нуклеофильной стадий в элементарном акте, что обусловлено стерическими условиями образования цикла. Таким образом, по современным представлениям в реакции галолактонизации (как частном случае ПЦ-реакций) донорная группа D (COO^- , COOH или COOAlk) реагирует уже с первичным слабополяризованным комплексом (см. схему 3), образованным молекулой электрофила $X-Z$ с кратной связью.

Синхронное действие акцептора и донора на кратную связь молекул в реакциях галолактонизации значительно снижает их энергию активации, поэтому реакции галолактонизации успешно протекают даже с участием такого слабого электрофила, как раствор иода в водном KI (который вовсе не способен присоединяться к ненасыщенным молекулам по обычной схеме). Таким образом, нуклеофильная



атака в реакции галолактонизации (в отличие от реакций нециклического присоединения) приобретает особое значение, которое проявляется в наблюдаемой высокой и экстремально высокой стереоселективности галолактонизации (особо ярко выраженной при иодлактонизации) [1, 46—49].

Так, например, иодлактонизация различных (*R*)-2-гидрокси-3-еновых кислот (22) приводила к (2*S*, 3*R*, 4*S*)-2-гидрокси-3-иод- γ -бутиролактонам (23) с диастереомерной чистотой более 96% (авторы особо указывают на то, что другие диастереомеры не были обнаружены в реакционной смеси) [50]. Аналогично при иодлактонизации (2*S*, 4*S*)-2,4-диметил-5-гексеновой (24) кислоты получали изомерные иодлактоны (25, 26) в соотношении 20 : 1 [51].



К настоящему времени установлено, что к реакциям галолактонизации способны только те ненасыщенные соединения, структура которых допускает образование четырех-, пяти-, шести- или семичленных циклов [1], причем с наибольшей легкостью протекает образование четырех-, пяти- и шестичленных циклов. Кроме того, четырехчленные циклы, образованные из β -, γ -ненасыщенных кислот, способны изомеризоваться в реакционной смеси с образованием пятичленных циклов β -гало-, γ -лактонов [31].

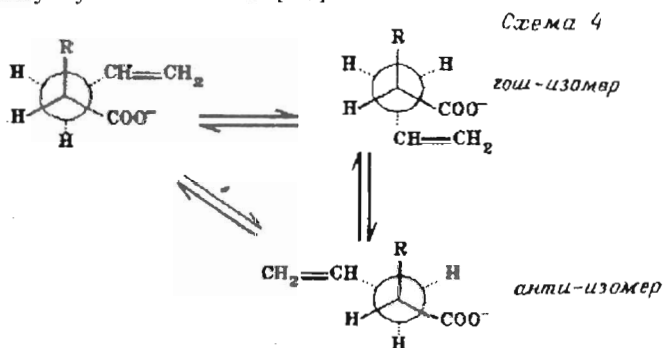
Опубликовано немного достоверных данных о направлении циклизации в тех случаях, где возможно образование как пяти-, так и шестичленных циклов. Направление присоединения электрофильных агентов в реакциях галолактонизации (т. е. конкурирующее образование пяти- и шестичленных колец), как правило, определяется правилом Марковникова [52], однако точное предсказание структуры продукта галолактонизации не всегда возможно. Это связано с наложением различных электронных и стерических эффектов, оказываемых заме-

стителами при двойной связи, что не позволяет выделить решающий фактор в чистом виде [1].

Установлено, что акцепторные группы у реагирующей двойной связи значительно затрудняют или даже полностью исключают реакцию галолактонизации [53]; сопряжение с другой двойной связью также значительно замедляет реакцию [53].

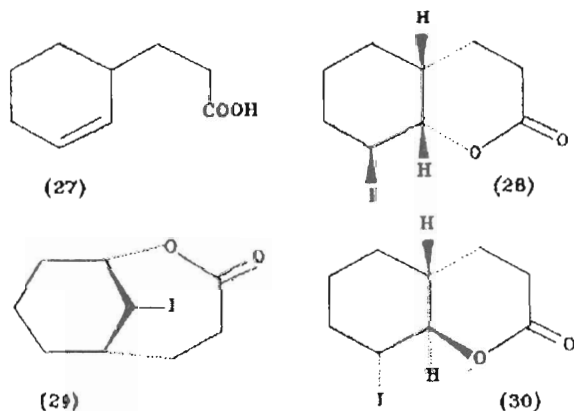
Влияние геометрической изомерии на образование пяти- и шестичленных иодлактонов изучено на примере иодлактонизации циннамоилуксусной кислоты и ее β , β' -диметилзамещенного производного [54]. *цис*-Циннамоилуксусная кислота образует только пятичленный продукт, *транс*-изомер — смесь пяти- и шестичленных иодлактонов; *цис*- β , β' -диметилциннамоилуксусная кислота — смесь обоих продуктов, ее *транс*-изомер — только шестичленный иодлактон.

В случае анионов α -алкил- ω -пентеновых кислот удалось установить связь между скоростью иодлактонизации и конформерным составом соединения [53, 55]. Введение алкила в α -положение аллилуksусной кислоты увеличивает скорость иодирования и тем больше, чем больше разветвлен радикал (см. схему 4). Этому ускорению соответствует увеличение содержания *гош*-конформера в равновесной смеси. Подобный же эффект α -алкильного заместителя наблюдали при иодлактонизации винилуксусной кислоты [31].

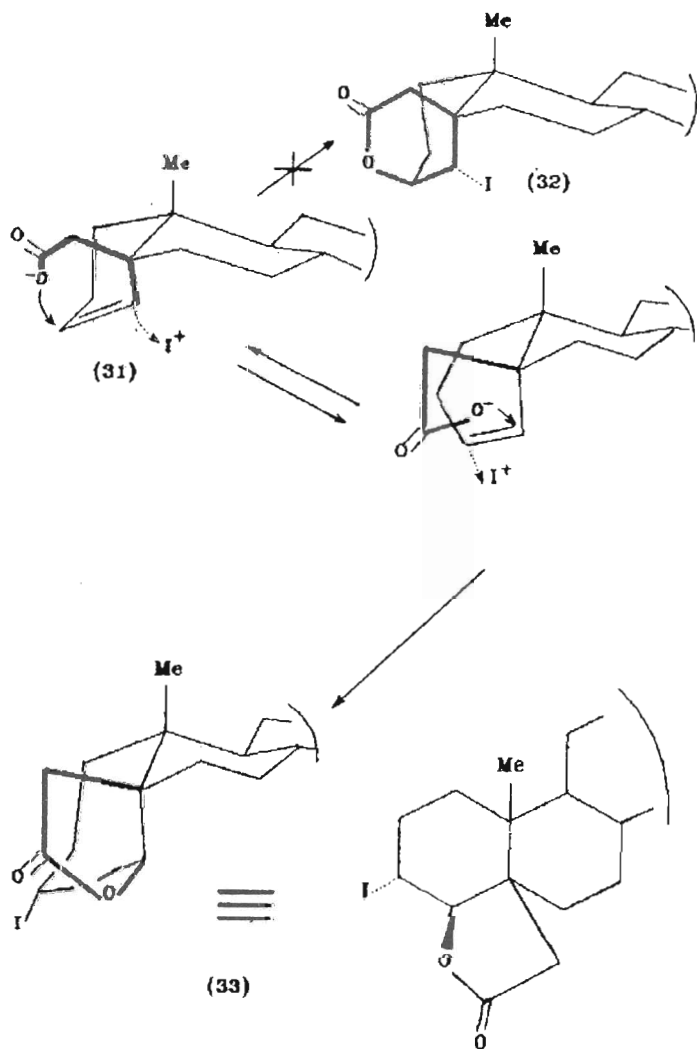


| R | H | Me | Et | Pr | Bu | <i>l</i> -Pr | <i>l</i> -Bu | <i>t</i> -Bu |
|--------------|----|-----|-----|-----|-----|--------------|--------------|--------------|
| % <i>гош</i> | 7 | 35 | 40 | 43 | 46 | 75 | 80 | 88 |
| $k_{гош}$ | 84 | 420 | 500 | 500 | 560 | 940 | 980 | 1340 |

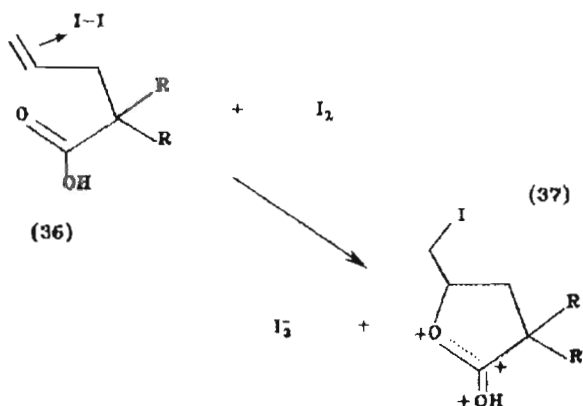
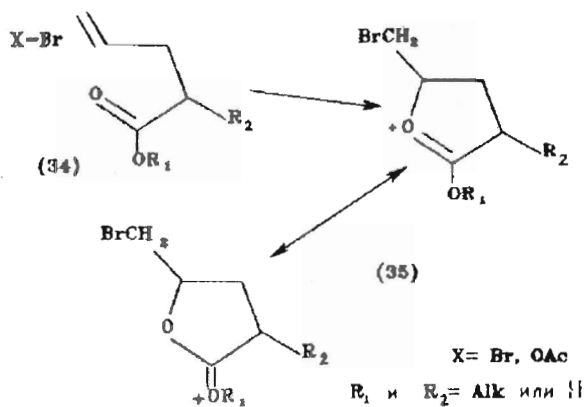
В циклических системах галолактонизация происходит с преимущественным образованием *цис*-замкнутых лактонов даже тогда, когда другие способы замыкания лактонного цикла не затруднены стерически [56]. Например, циклогексенпропионовая кислота (27) образует только *цис*-замкнутый иодлактон (28), причем в реакционной смеси не обнаружили ни *цис*-замкнутый семичленный иодлактон (29), ни *транс*-замкнутый лактон (30).



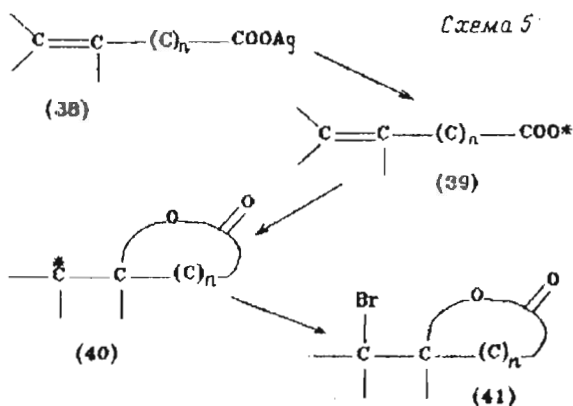
Для описания галолактонизации можно использовать модели ионных *транс*-диаксильных присоединений, наблюдаемых и для других ионных присоединений к гибким циклогексеновым системам [57]. Иодлактонизация (Δ^3)-5- β -холестенилуксусной кислоты (31) представляет собой пример *транс*-копланарного присоединения к двойной связи [58]. При циклизации кислоты (31) в конформации «квази-кресла» кольца А (которая обычно реализуется в реакциях присоединения к Δ^3 двойной связи в стероидах [59]) следует ожидать образования γ -иод- δ -лактона (32), что не соответствует действительности [58]. При изучении молекулярных моделей предположено [49], что жесткие стерические требования к образованию аксиального α -стороннего иодониевого иона (в результате атаки на атом С-3 кольца А) исчезают, если последнее принимает конформацию «квази-ванны». В этом случае *транс*-копланарное присоединение приводит к наблюдаемому δ -иод- γ -лактону (33).



В неполярных органических растворителях существование карбоксилат-аниона маловероятно, и поэтому бромлактонизация γ,δ -ненасыщенных кислот (либо их эфиров) (34) с применением брома либо ацетилгипобромита в качестве электрофила протекает, по-видимому, через оксониевый ион (35). К аналогичному выводу пришли Амарал и Мело [60] при изучении иодлактонизации γ,δ -нена-

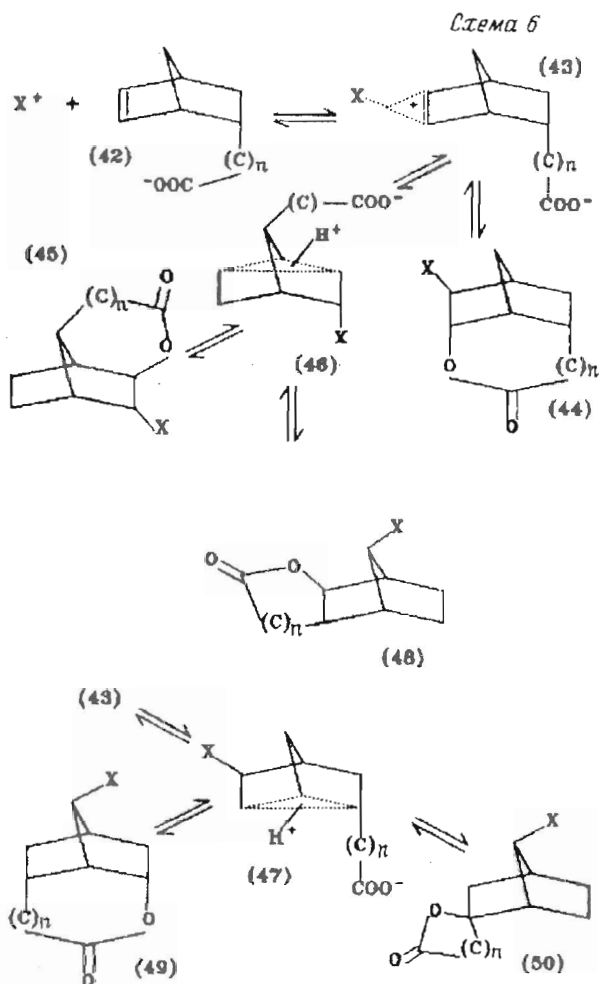


сыщенных кислот в присутствии двукратного молярного избытка иода в растворе сухого хлороформа. Предполагается, что первый эквивалент иода участвует в быстром образовании π-комплекса (36) с двойной связью, который циклизуется в оксониевый интермедиат (37). Положительный заряд последнего стабилизирован трийодид-анионом (I₃⁻), образующимся из второго эквивалента иода. При лактонизации с эквимольным количеством иода выход иодлактона не превышал 50%, что согласуется с постулируемым механизмом.



Галолактонизация может быть осуществлена по радикальному механизму в различных модификациях реакции Бородина [36, 37, 61]. В классическом варианте этой реакции (субстрат — серебряная соль, реагент — бром), проводимой с ненасыщенной карбоновой кислотой (см. схему 5), карбоксильный радикал (39), полученный из серебряной соли (38) и брома, присоединяется к двойной связи, образуя новый радикал (40), последний отрывает анион брома от молекулы брома и превращается в бромлактон (41).

Галолактонизация карбоновых кислот норборненового ряда (42) часто сопровождается перегруппировками (см. схему 6). Так, дополнительно к ожидаемым лактонам (44), образующимся через катион (43), получены лактоны (45) и (48)—(50) — конечные продукты перегруппировок комплекса (43) в норборненовые катионы (46) и (47) [62—64, 82].

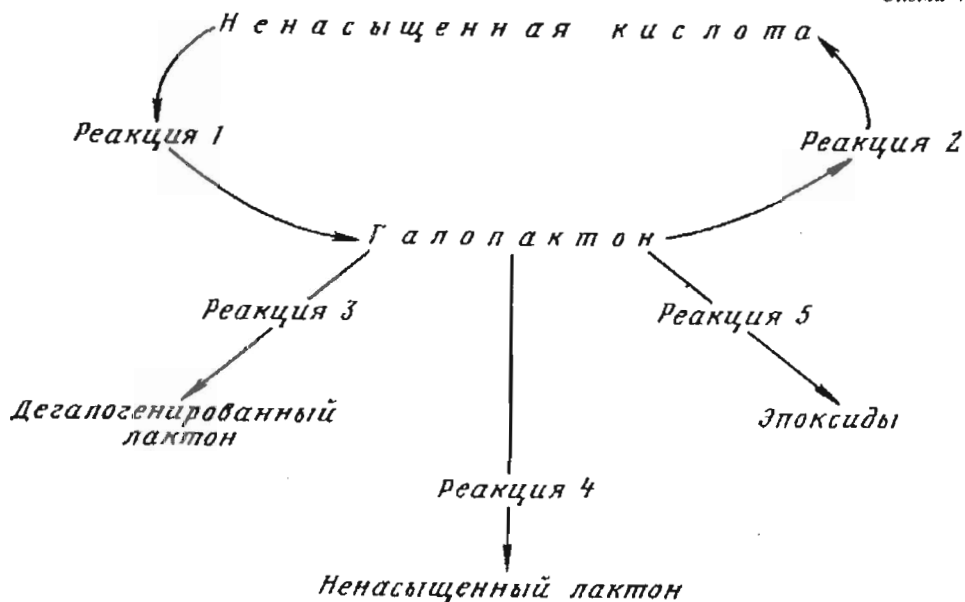


Если строение ненасыщенной кислоты каким-либо образом препятствует образованию циклического переходного состояния, то вместо галолактонизации происходят реакции присоединения, приводящие к незамкнутым аддуктам — дигалогенидам и галогидринам.

3. Применение галолактонов в биоорганической химии

Области возможного применения галолактонизации и галолактонов в общем виде представлены на схеме 7. Ниже мы рассмотрим подробнее каждую из приведенных здесь реакций.

Схема 7



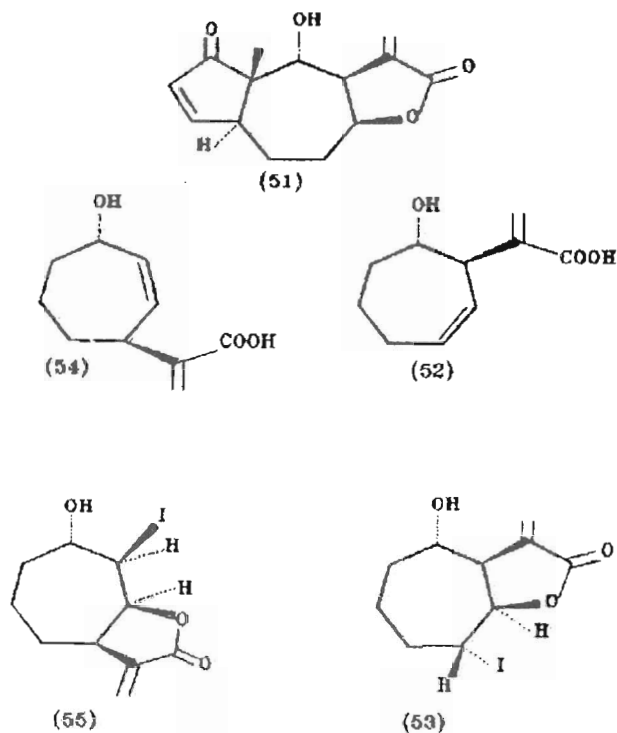
Реакция 1 — галолактонизация, 2 — регенерация ненасыщенных кислот из галолактонов, 3 — восстановительное дегалогенирование галолактонов, 4 — дегидрогалогенирование галолактонов, 5 — превращение галолактонов в эпоксиды

3.1. Галолактонизация

Галолактонизация в некоторых случаях полезна как способ установления структуры и стереохимии сложных молекул. Реакция часто применялась для разделения смесей изомерных ненасыщенных кислот. Для этого Линстед и Май [10] предложили методику количественной иодлактонизации. Строение образующихся иодлактонов и, следовательно, расположение двойной связи в исходной ненасыщенной кислоте легко установить ИК-спектроскопией по поглощению карбонильной группы: γ -, δ - и β -лактонам свойственны характерные полосы поглощения при 1770, 1740 и 1820 см^{-1} соответственно.

При исследовании структуры *транс*-гидрокси-*цис*- α -метилзамещенного бутиролактона (51), обнаруженного в природных антиопухолевых агентах, гидроксикислоты (52) и (54) были превращены в соответствующие иодлактоны (53) и (55). Строение последних, а также *цис*-конфигурация лактонных циклов определены по константам спин-спинового взаимодействия и химическим сдвигам метинных протонов в спектрах ^1H -ЯМР [65].

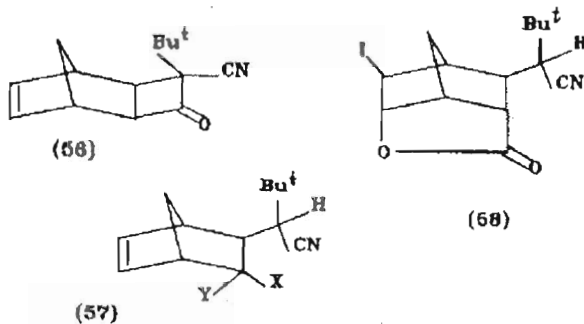
Взаимодействие *трет*-бутилцианокетена с норборнадиеном приводит к двум аддуктам (соотношение 1 : 1), которые можно разделить хроматографически [66]. Очевидность образования соединения (56) как основного продукта присоединения подтверждается щелочным расщеплением по типу β -кетозэфиров, приводящим к *экзо*-кислоте (57а), которая не подвергается иодлактонизации. Однако эпимеризация эфира (57b), осуществленная действием основания, и последующий гидролиз приводят к эпимерной кислоте (57с), которая легко превращается в иодлактон (58).



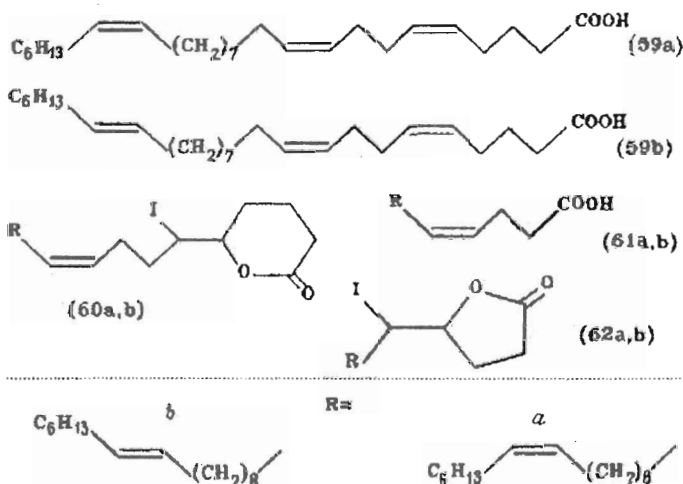
В работе Латышева и соавт. [67] иодлактонизация применена для установления структуры и определения положения *транс*-двойной связи в необычных жирных кислотах (59a) и (59b), обнаруженных в липидах эндемичных пресноводных губок *Baikalospongia bacilifera*, *Lubomirskia baikalensis* и *Swartschewskia papyracea* озера Байкал. Кислоты (59a) и (59b) разделили хроматографически, превратили в иодлактоны (60a) и (60b). Из полученных иод- δ -лактонов синтезировали «укороченные» кислоты (61a) и (61b), которые затем были превращены в иод- γ -лактоны (62a) и (62b) соответственно. По мере удаления двойных связей продукты реакции контролировали на наличие либо отсутствие *транс*-двойной связи (по спектрам ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР и поглощению в ИК-диапазоне (960 — 980 см^{-1})).

В работе Имбса и соавт. [68] сообщено об успешном применении реакции иодлактонизации для селективной детекции Δ -4 и Δ -5 жирных кислот. Сущность метода состоит в сопоставлении газожидкостных хроматограмм метиловых эфиров исходной смеси жирных кислот, остаточной смеси кислот, выделенной после обработки исходной смеси кислот раствором иода, и кислот, регенерированных из иодлактонов. Для полноты характеристики регенерированные из иодлактонов жирные кислоты, превращенные в соответствующие пирролидиды, исследовали хромато-масс-спектрометрически. Таким методом среди жирных кислот, выделенных из мягких тканей морского ежа *Strongylocentrotus nudis*, обнаружены ранее не описанные 5-тетрадеценовая и 5-нанодеценовая кислоты. Кроме того, подтверждено строение 5,11-эйкозодиеновой кислоты, содержащейся в объекте в значительном количестве (до 15%) и относящейся к малоизученным неметиленразделенным жирным кислотам.

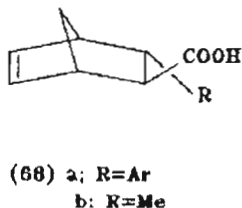
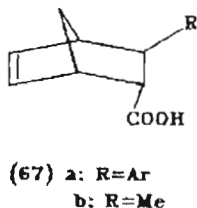
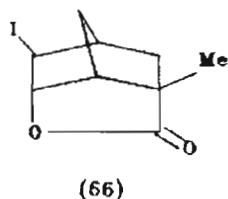
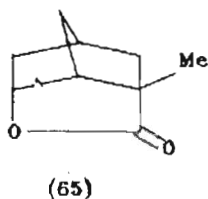
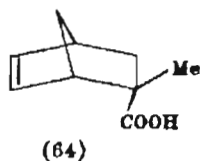
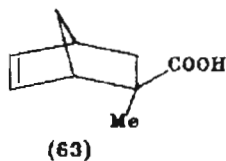
Галолактонизация была весьма полезной при установлении структур и стереохимии продуктов реакции Дильса-Альдера с циклопентадиеном [69]. Особенно это относится к иодлактонизации различных производных норборненовых карбоновых кислот, так как катализируемая кислотами лактонизация в этом ряду соединений находит ограниченное применение из-за легкости перегруппировок норборненовых катионов [82].



a: X=COOH, Y=H c: X=H, Y=COOH
 b: X=COOMe, Y=H



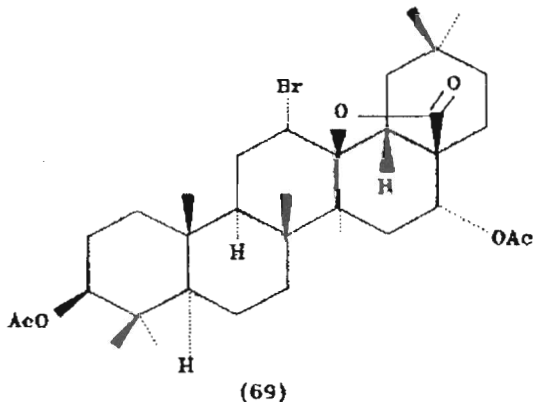
Например, эпимерные циклопентадиеновые аддукты метакриловой кислоты (63) и (64) при кислотном катализе превращаются в один и тот же лактон (65) [70]. Иодлактонизация протекает значительно более избирательно: *эндо*-изомер (64) образует иодлактон (66), а *экзо*-изомер (63) не реагирует вообще. Однако позднее [71] было обнаружено, что в этих условиях из *экзо*-изомера (63) образуется небольшое количество нейтрального продукта неустановленной структуры, который затрудняет разделение и приводит к аномальному оптическому вращению. Бромлактонизация менее полезна в этом случае, так как, хотя *эндо*-изомер кислоты (64) превращался в δ -бром-аналог (66), *экзо*-кислота тоже взаимодействовала с образующейся *in situ* гипобромной кислотой, приводя к смеси бромгидринов. Большая активность брома по сравнению с иодом в этих реакциях, как видно из приведенного примера с норборненовыми кислотами, затрудняла разделение (67a) и (68a), образующихся в результате конденсации по Дильсу-Альдеру [72]. Хотя аддукт (67a) с *эндо*-карбоксильной группой превращался в бромлактон, изомерный аддукт (68a) с *экзо*-карбоксильной группой приводил к смеси продуктов бромирования: производным нортрициклена и бромлактонам, возникающим в результате скелетных перегруппировок. Обработка смеси изомеров (67a) и (68a) в условиях реакции иодлактонизации вызывала количественное превращение кислоты (67a) в иодлактон, тогда как *экзо*-изомер (68a) оставался инертным, что позволило разделить эти соединения, установить их структуры и определить соотношение.



В случае аддуктов Дильса-Альдера *транс*-кротоновой кислоты с циклопентадиеном аддукт (67b) с *эндо*-карбоксильной группой легко образует иодлактон, тогда как аддукт (68b) с *экзо*-карбоксильной группой превращается в иодгидрид [73].

Однако известны и примеры успешного применения бромлактонизации для установления строения, например, аддуктов малеинового ангидрида и бензола [27], циклопентадиена с *транс*- β -бензоилакриловой кислотой и с фенилмалеиновым ангидридом [74], циклогептатриеновой кислоты и малеинового ангидрида [75].

Точно установленная рентгеновская структура [76] бромлактона природной диацетилэхиноцистовой кислоты (69) [76, 77] иллюстрирует потенциальное значение галолактонов в рентгеноструктурном анализе.



3.2. Регенерация ненасыщенных кислот из галолактонов

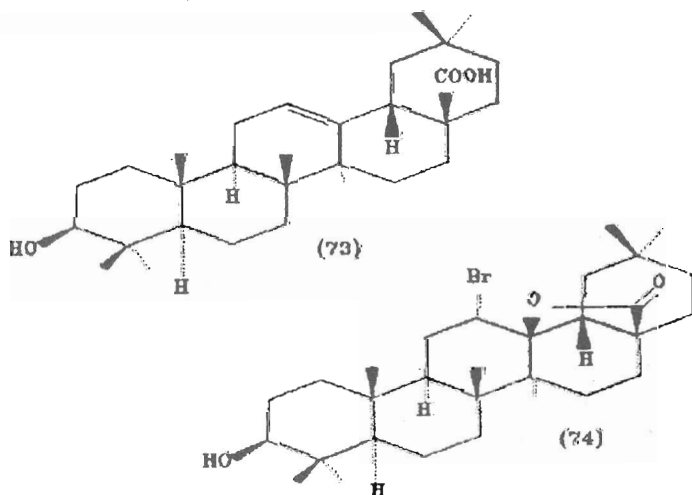
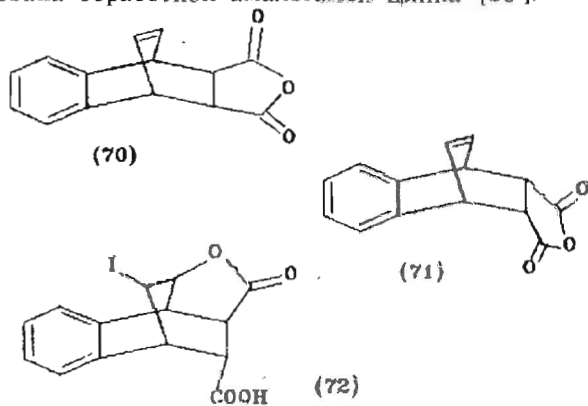
Превращение ненасыщенной кислоты в иодлактон и регенерация исходной ненасыщенной кислоты используются как надежный способ получения изомерно чистых олефинов (> 99%). Ненасыщенную кислоту обычно регенерируют из галолактона действием цинка в уксусной кислоте [71], а также цинка в смеси

соляная кислота — уксусная кислота [9] или цинка в этаноле [78]. В последнее время для регенерации ненасыщенных кислот из иодлактонов применяют триметилиодсилан в ацетонитриле; выходы, как правило, количественные, а время реакции измеряется минутами [79].

Например, реакция Дильса-Альдера между нафталином и малеиновым ангидридом приводит к образованию двух аддуктов, один из которых ангидрид (70). Подвергнув смесь (1 : 1) изомерных ангидридов (70) и (71) иодлактонизации, удалось разделить иодлактон (72) и экзо-кислоту, соответствующую ангидриду (71). Дикислоту, соответствующую *эндо*-аддукту, регенерировали из иодлактона (72) восстановлением цинком в уксусной кислоте [80].

Другие примеры регенерации изомерно чистых ненасыщенных кислот из иодлактонов включают аддукты циклопентадиена с акриловой [25, 81], винил-уксусной [82], α - или β -метил, а также α - или β -фенилзамещенными акриловыми кислотами [83], β , β' -диметилакриловой кислотой [84] и *цис*-1,2-диметилакриловой кислотой (тиглиновой кислотой) [85].

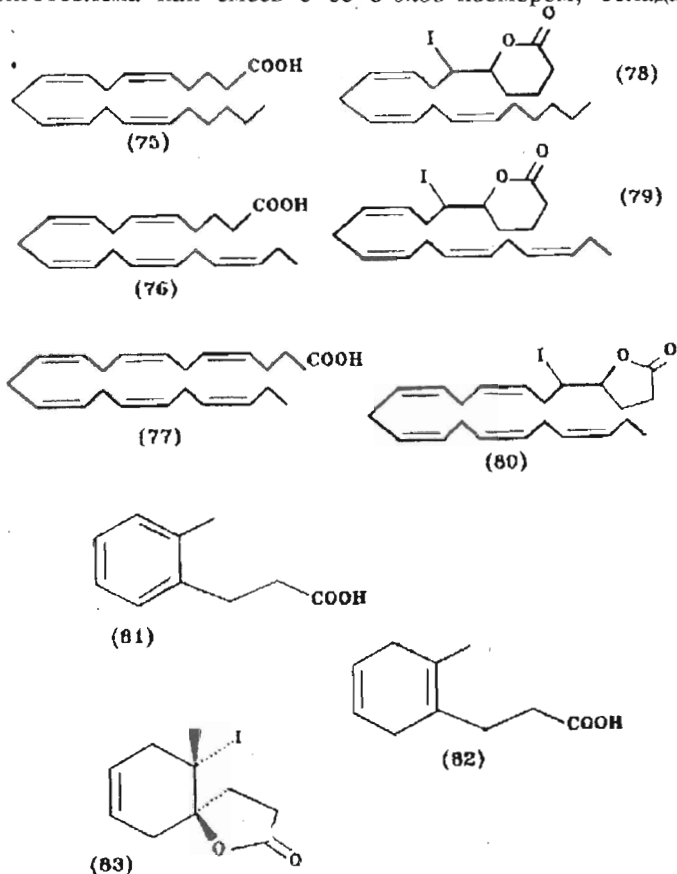
Превращение в иодлактоны может быть полезным для выделения природных ненасыщенных кислот из биологических образцов. Например, олеаноловая кислота (73) — тритерпеновая кислота, входящая в состав омелы белой (*Viscum album*), была очищена через соответствующий бромлактон (74), из которого кислота была регенерирована обработкой амальгамой цинка [86].



Кори применил иодлактонизацию для выделения арахидоновой (75), эйкозапентаеновой (76) и докозагексаеновой (77) кислот из многокомпонентных (более 50 кислот) смесей природного происхождения [87—89]. Первые две полиеновые жирные кислоты образуют ϵ -иод- δ -лактоны (78) и (79) соответственно, а докозагексаеновая кислота — δ -иод- γ -лактон (80). Полученные иодлактоны легко отделены от непрореагировавших жирных кислот, а затем разделены между собой. Последующее восстановление этих иодлактонов триметилдиосиланом привело к индивидуальным полиеновым жирным кислотам. В работе Н. В. Гайдая и соавт. [90] оптимизированы условия этих превращений, что позволило получать арахидоновую (75), эйкозапентаеновую (76) и докозагексаеновую (77) кислоты в препаративных количествах (десятки граммов). Иодлактонизация была успешно применена и для выделения (5Z, 9Z, 12Z)-октадекатриеновой (пиноленовой) кислоты из смеси жирных кислот орехового масла *Pinus koraiensis* [91, 92].

Химические превращения часто приводят к сложной смеси изомеров, которые трудно разделить обычными физическими и химическими методами. В синтезе синтонов для циклизации эпоксиолефинов [93] арилпропионовая кислота (81) подвергалась восстановлению по Берчу. В результате этого образовалась смесь целевого дигидропродукта (82), соответствующего тетрагидропроизводного и исходной кислоты (81). Дигидросоединение (82) удалось легко отделить путем его превращения в нейтральный иодспиролактон (83). Однако регенерация диеновой кислоты (82) из лактона (83) сопровождалась частичной (5%) спонтанной ароматизацией соединения (82), приводящей к исходной арилкислоте (81).

Синтез [3]-перистилена (триаксана) (85) [78, 79] и 8,9-дегидроадамнтанона-2 (86) [94] осуществляли из 3-эндо-карбоксибицикло[3.2.1]октена-6 (84). Кислота (84) была приготовлена как смесь с ее 3-экзо-изомером, обладающим весьма



близкой хроматографической подвижностью [94]. Однако чистую *эндо*-кислоту (84) смогли получить [78, 79] восстановлением очищенного иодлактона цинком в этаноле (следует отметить, что *экзо*-изомер кислоты (84) в условиях реакции иодлактонизации сохранился неизменным).

Для выделения требуемого компонента из смеси изомерных кислот в синтезе терезанталола [95], оптически чистой кислоты норборненового ряда [54], а также [4.4.1]пропелл-3-енил-*син*- и -*анти*-карбоновых кислот [96] применяли такую же последовательность превращений неопределенных кислот, причем регенерацию кислот из иодлактонов осуществляли обработкой цинком в уксусной кислоте.

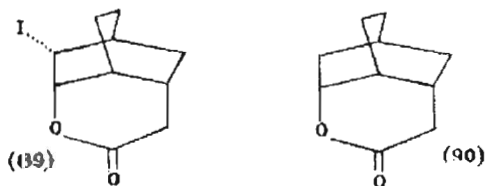
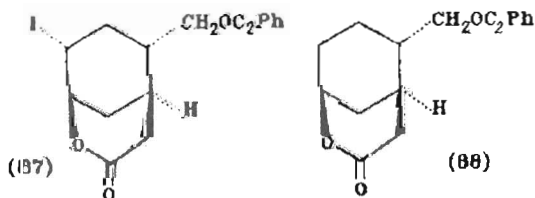
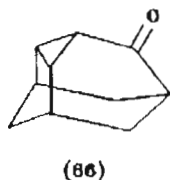
Легкость, с которой ненасыщенная кислота может быть превращена в иодлактон и регенерирована обратно, позволяет предложить галолактонизацию как метод защиты определенной («лактонизируемой») двойной связи ненасыщенной кислоты.

3.3. Восстановительное дегалогенирование галолактонов

Восстановление иодлактонов в соответствующие дегалогенированные лактоны применяется достаточно часто.

В первом полном синтезе витамина D₂ и в одном из синтезов витамина D₃ иодлактон (87) превратили в лактон (88), что позволило легко получить интермедиат с требуемой конфигурацией заместителей [97]. Аналогичное превращение иодлактона (89), осуществленное гидрированием под давлением над платиновым катализатором в присутствии основания, привело к лактону (90) — важному интермедиату в синтезе трицикло[4.4.4.0^{3,8}]декана (твистана) [98].

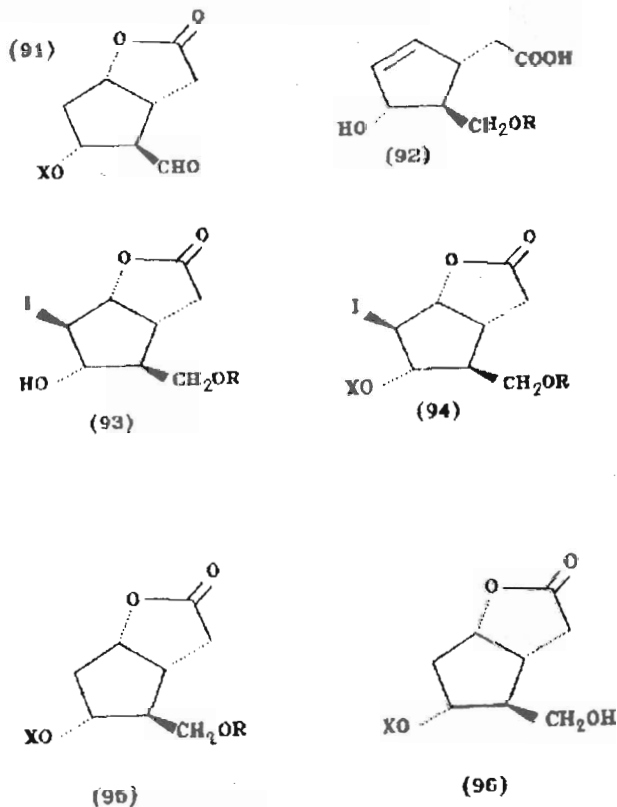
Очищенные иодлактоны, образованные из аддуктов циклопентадиена и акриловой [81] либо тиглиновой кислоты [99], были успешно дегалогенированы до соответствующих лактонов действием водорода в присутствии никеля Ренея и пиридина или оксида платины. Известны и другие примеры [9, 100].



Для восстановительного дебромирования водородом бромлактоны 5-норборнен-2,3-эндо-цис-дикарбоновой кислоты и 4-циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты [40, 101] гидрировали над палладием на угле в этанольном растворе ацетата калия.

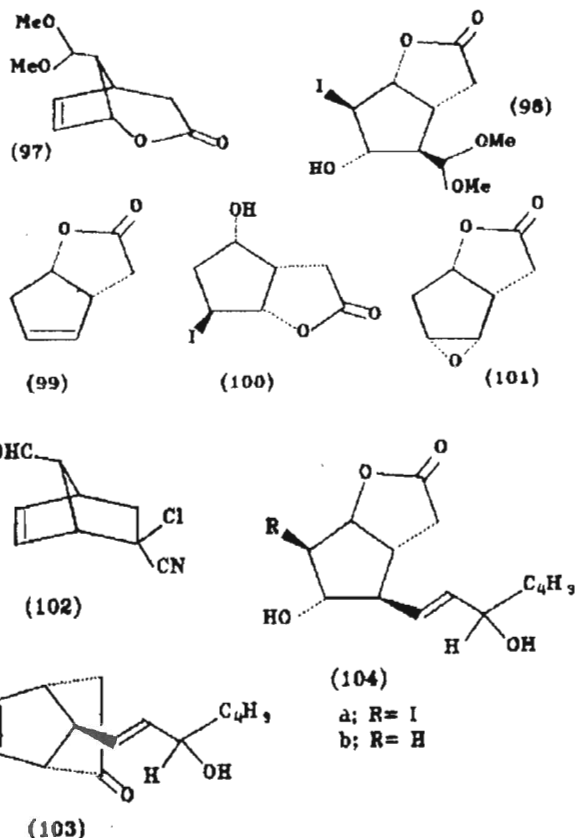
В некоторых случаях отмечена регенерация исходной ненасыщенной кислоты в процессе гидродегалогенирования. Например, бромлактон олеаноловой кислоты (74) превращался в олеаноловую кислоту (73) [101].

Иодлактонизация с последующим деиодированием нашла применение в различных вариантах синтеза альдегида Кори (91) — ключевого промежуточного соединения в полном синтезе простагландинов. Так, ненасыщенную кислоту (92) превратили в иодлактон (93), который этерифицировали *n*-фенилбензоилхлоридом по свободной гидроксильной группе; получившийся эфир (94) восстанавливали в лактон (95). Удаление защитной группы с первичной гидроксильной группы привело к спирту (96), из которого при обработке реактивом Коллинза получили требуемый альдегид (91) [28, 29, 102].



В другом варианте синтеза лактона Кори (91) иодлактонизации подвергли лактон (97). Образовавшийся иодлактон (98) восстановили и кислотным гидролизом удалили ацетальную группировку. Таким образом получили лактон (91, $X = \text{H}$) [103].

В синтезе простагландинов с использованием эпоксида Кори (101) [104] последний может быть получен с хорошим выходом из ненасыщенного лактона (99) через иодлактон (100), хотя прямое эпоксидование лактона (99) по реакции Прилежаева приводит к лучшим выходам продукта [2].

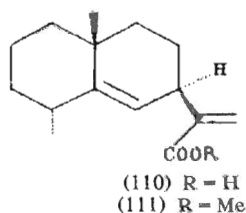
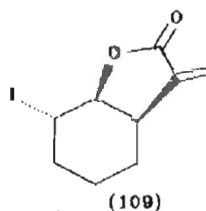
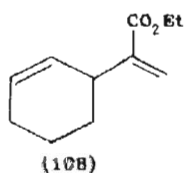
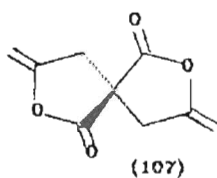
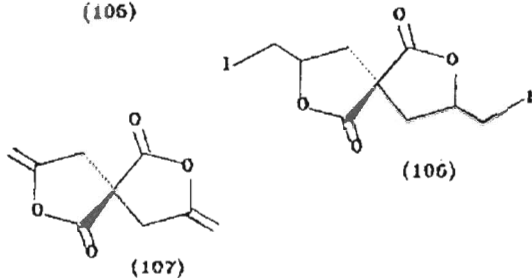
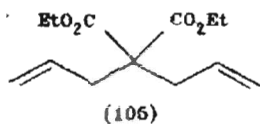


В коротком синтезе так называемых первичных простагландинов кетон (103), образованный из 5-хлор-5-циан-7-син-формилбицикло[2.2.1]гептена-2 (102), окислили по Байеру-Виллегеру действием пероксида натрия с иодлактонизацией *in situ* образовавшейся гидроксикислоты. Полученный гидроксииодлактон (104a) деиодировали действием три-*n*-бутилового гидроксида, в результате чего получили гидроксиллактон (104b) [105]. Этот синтез примечателен тем, что он осуществлен без применения защитных групп.

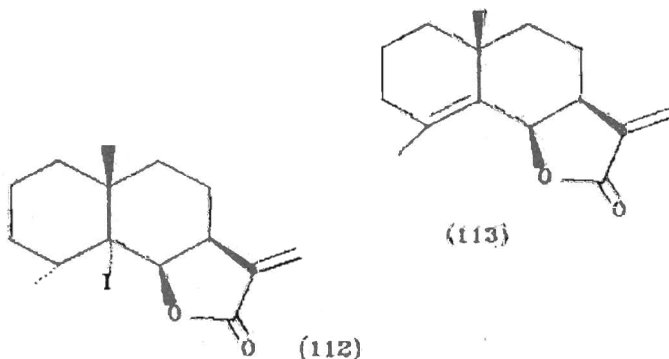
3.4. Дегидрогалогенирование галоллактонов с образованием ненасыщенных лактонов

Сочетание галоллактонизации с дегидрогалогенированием является эффективным двустадийным методом синтеза ненасыщенных лактонов. Так, в синтезе γ -метилиденбутиролактонов 4-пентеновую кислоту сначала превратили в соответствующий иодлактон, который потом дегидрировали действием DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецена-7) или DBN (1,5-диазабицикло[4.3.0]нонена-5) [106]. Условия элиминирования позволили получить γ -метилиденбутиролактоны, действительно свободные от изомеров с эндоциклической двойной связью (проблема, которая блокировала ранние попытки их синтеза). Аналогичной последовательностью превращений из диэтилмалоната (105) через иодлактон (106) был получен *спиро-бис- γ -метилиденбутиролактон* (107) [107].

Галоллактонизация α -замещенных акриловых кислот (108) [107] и (110) [108] открывает прямой и удобный путь к синтезу α -метилиденлактонов. Иод- γ -метилиденный лактон (109) может быть в дальнейшем либо гидродеиодирован (три-*n*-бутилового гидроксида), либо дегидроиодирован (DBU или DBN) [65]. Последний вариант был использован в первом полном синтезе сесквитерпена (+/-)-

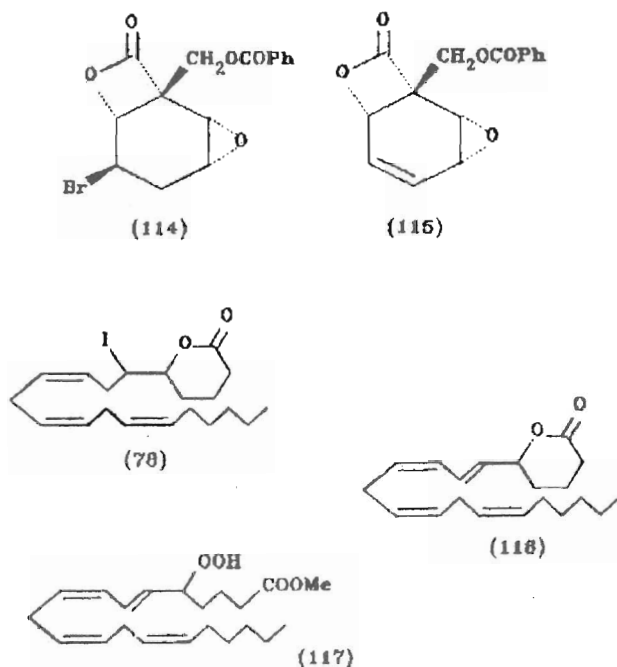


фруланолида, обладающего алергоиндуцирующим эффектом (113) [108]. Предшествующий этому соединению кристаллический иодлактон (112) получили обработкой триоидидом калия кислоты (110) в водном растворе бикарбоната натрия.



Дегидроиодирование иодлактонов с использованием DBN нашло применение в синтезе некоторых простагландинов [109], а также в полном синтезе (+/-)-вернолелина и (+/-)-верномезина — ингибиторов опухолевого роста [110]. Ганем и Холберт [111] применили бромлактон (13, R = CH₂OH) (см. раздел 1) для получения ненасыщенного эпоксилактона (115) — ключевого синтона в полном синтезе сенэпоксида и сенеола. Бензоилирование соединения (13, R = CH₂OH) и эпоксирирование образовавшегося эфира привели к бромиду (114), при дегидробромировании которого DBU получили лактон (115):

В первом химическом синтезе метилового эфира (6*E*, 8*Z*, 11*Z*, 14*Z*)5-гидропероксизокотетраеновой кислоты (5-НРЕТЕ) (117) — ключевого биологического предшественника лейкотриенов — Кори применил иодлактонизацию для С-5-гидроксилирования арахидоновой кислоты (75) [112, 113]. Полученный иодлактон (78) дегидрогалогенировали DBU в тетраеновый лактон (116), который расщепили действием Et₃N в MeOH с образованием метилового эфира 5-НЕТЕ, преобразованный затем в метиловый эфир 5-НРЕТЕ (117).

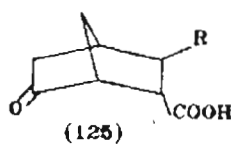
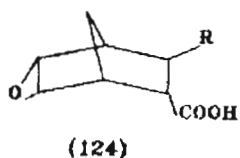
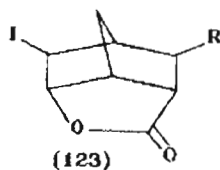
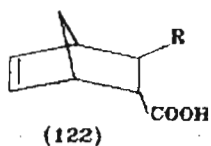


3.5. Превращение галолактонов в эпоксиды

Наряду с описанными выше основными превращениями иодлактонов известны другие трансформации иодлактонов, например превращение в эпоксиды.

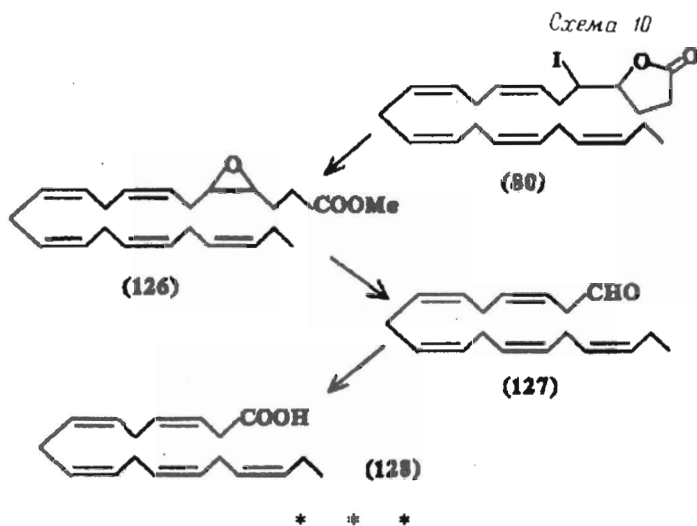
Впервые синтез эпоксида из иодлактона осуществил Ю. А. Арбузов [114], он же предложил механизм протекания этой реакции. В последнее время превращение иодлактонов в эпоксиды, которое протекает очень легко под действием основных агентов (Et₃N/MeOH, K₂CO₃/Me₂(CO), LiOH/H₂O и т. п.), привлекает особое внимание. Это обусловлено избирательностью и стереоспецифичностью введения эпоксидного цикла в ненасыщенную кислоту. Полученные соединения, в свою очередь, удобно использовать в качестве строительных блоков для синтеза сложных систем с различными алкильными и кислородсодержащими заместителями [115]. Например, иодлактон (25), полученный из *R,S*-2,4-диметил-5-гексеновой кислоты (25) (см. раздел 2), был применен Бартлетом [116] в стереоселективном синтезе — мультистриатина (119), одного из компонентов агрегационного феромона жука-короеда европейского вяза (см. схему 8).

В синтезе (8*Z*, 11*Z*, 14*Z*)5,6-*цис*-эпоксиэйкозатриеновой кислоты (5,6-ЕЕТА) (120) и (8*Z*, 11*Z*)5,6-*цис*-эпоксиэйкозадиеновой кислоты (5,6-ЕЕДА) иодлактон арахидоновой кислоты (78) (см. раздел 3.2) обработкой небольшим избытком водной гидроокиси лития превратили в целевой продукт (120) с выходом 68% [117]; из последнего была синтезирована 5,6-дегидроарахидоновая кислота (121) [118] (см. схему 9). Этот метод создания ацетиленовой связи [118] успешно применен нами [119, 120] для синтеза 5,6-дегидроэйкозапентаеновой и 4,5-де-



R - H, CH₂Cl

Эпоксид (126) расщепили иодной кислотой, а получившийся октадекапентаеновый альдегид (127) окислили до целевой кислоты (128), идентичной выделенной из одноклеточной водоросли *Gymnodinium kowalevskii* [124].



Хотя реакция галолактонизации известна с начала века, лишь в последние десятилетия она нашла широкое применение как в синтезе, так и для структурных исследований. Применение галолактонизации было особенно полезным при модификациях природных высоколабильных соединений благодаря уникальному эффекту взаимодействия акцептора и донора при атаке двойной связи субстрата, что позволяет использовать слабые электрофилы.

Высокие выходы в реакции галолактонизации, чистота прохождения реакции, простота синтетических методик и легкость дальнейших превращений галолактонов способствуют дальнейшему распространению этой реакции в современной органической химии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Станинец В. И., Шолов Е. А. // Успехи химии. 1971. Т. 40. № 3. С. 491—512.
2. Dowle M. D., Davies D. I. // Chem. Soc. Revs. 1979. № 2. P. 171—197.
3. Bougault M. J. // Compt. rend. 1904. V. 139. P. 864—867.
4. Bougault M. J. // Ann. chim. et phys. 1908. V. 14. P. 145—183.
5. Bougault M. J. // Ann. chim. et phys. 1908. V. 15. P. 296—312.
6. Bougault M. J. // Ann. chim. et phys. 1911. V. 22. P. 125—143.

7. Van Tcmelen E. E., Shamma M.//J. Amer. Chem. Soc. 1954. V. 76. № 9. P. 2315—2317.
8. De Campos M., Do Amaral L.//Arch. Pharm. 1965. B. 298. № 2. S. 95—100.
9. Klein J.//J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. № 14. P. 3611—3614.
10. Linstead R. P., May C. J.//J. Chem. Soc. 1927. Part 2. P. 2565—2579.
11. Fittig R.//Liebigs Ann. Chem. 1884. V. 226. P. 366—378.
12. Fittig R., Hjelt E.//Liebigs Ann. Chem. 1883. V. 216. P. 52—77; Fittig R.//Liebigs Ann. Chem. 1898. V. 304. P. 208—212; Fittig R.//Liebigs Ann. Chem. 1904. V. 331. P. 142—153.
13. Stobbe H.//Liebigs Ann. Chem. 1899. V. 308. P. 77, 82.
14. Stobbe H.//Liebigs Ann. Chem. 1902. V. 321. P. 119.
15. Perkin W. H., Smith A. E.//J. Chem. Soc. 1904. V. 85. P. 155—157.
16. Berti G.//Gazz. chim. ital. 1951. V. 81. P. 305—314.
17. Berti G.//Tetrahedron. 1958. V. 14. № 4. P. 393—402.
18. Reppe W., Schlichling O., Klager K., Toepf T.//Liebigs Ann. Chem. 1948. V. 560. H. 1/2. P. 1—92.
19. Barnett W. E., McKenna J. C.//Tetrahedron Lett. 1971. V. 12. № 28. P. 2595—2598.
20. Jones E. R. H., Mansfield G. H., Whiting M. C.//J. Chem. Soc. 1956. № 11. P. 4073—4091.
21. Corey E. J., Shibasaki M., Knolig J.//Tetrahedron Lett. 1977. V. 18. № 19. P. 1625—1626.
22. Arnold R. T., De Campos M., Lindsay K. L.//J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. № 5. P. 1044—1047; De Campos M.//J. Amer. Chem. Soc. 1954. V. 76. № 17. P. 4480—4482.
23. Arnold R. T., Lindsay K. L.//J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. № 5. P. 1048—1049.
24. Berti G., Marsili A., Pacini L. P.//Ann. chim. (Ital.) 1962. V. 52 (9—10). P. 1070—1086.
25. Alder L., Gunzl W.//Chem. Ber. 1960. B. 93. № 4. S. 809—825.
26. См. ссылки 1, 2, 17.
27. Grovenstein E., Rao D. V., Taylor J. W.//J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 7. P. 1705—1711.
28. Cooper E. L., Yankee E. W.//J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 18. P. 5876—5894.
29. Corey E. J., Weinshenker N. M., Schaaf T. K., Huber W.//J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91. № 20. P. 5675—5677.
30. Ranganathan S., Ranganathan D., Mehrotra A. K.//Tetrahedron. 1977. V. 33. № 7. P. 807—812.
31. Bernett W. E., Sohn W. H.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972. № 8. P. 472; Barnett W. E., Sohn W. H.//Tetrahedron Lett. 1972. V. 13. № 18. P. 1777—1780.
32. Holbert G. W., Weiss L. B., Ganem B.//Tetrahedron Lett. 1976. V. 17. № 49. P. 4435—4438.
33. Cambie R. C., Hayward R. C., Roberts J. L., Rutledge P. L.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1974. № 15. P. 1864—1867.
34. Kropp P. J., Jones T. H., Poindexter G. S.//J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 16. P. 5420—5421.
35. Вильсон Ч. В. Органические реакции. М.: ИЛ, 1959. Сб. 9. С. 445; Johnson R. G., Ingham R. K.//Chem. Rev. 1956. V. 56. № 2. P. 219—269.
36. Solo A. J., Singh B.//J. Org. Chem. 1967. V. 32. № 3. P. 567—569.
37. Daves D. I., Mason P.//J. Chem. Soc.(C). 1971. № 3. P. 288—295; Daves D. I., Mason P., Parrott M. J.//J. Chem. Soc.(C). 1971. № 20. P. 3428—3437.
38. Alder K., Chambers F. W., Trimborn W.//Liebigs Ann. Chem. 1950. V. 566. P. 27—39.
39. Alder K., Ruhrman R.//Liebigs Ann. Chem. 1950. V. 566. P. 1—22.
40. Mehta G., Dutta P. K., Pandey P. N.//Tetrahedron Lett. 1975. V. 16. № 7. P. 445—446.
41. McQuillan J. F., Ord W. O., Simpson P. L.//J. Chem. Soc. 1st Suppl. 1964. P. 5526—5534.
42. Tarbell D. S., Bartlett P. D.//J. Amer. Chem. Soc. 1937. V. 59. № 2. P. 407—422.
43. Станинец В. И., Шилов Е. А., Коряк Э. Б.//Докл. АН СССР. 1967. Т. 172. № 4. С. 874—877.
44. Цегельнюк Л. И., Шилов Е. А.//Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1968. Т. XIII. № 4. С. 463—464.
45. Ренгенович Е. Н., Станинец В. И., Шилов Е. А.//Докл. АН СССР. 1962. Т. 146. № 1. С. 111—114.
46. Chamberlin A. R., Dezube M., Dussault P.//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 46. P. 4611—4614.
47. Bartlett P. A., Richardson D. P., Myerson J.//Tetrahedron. 1984. V. 40. № 12. P. 2317—2327.
48. Fuji K., Node M., Naniwa Y., Kawabata T.//Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 22. P. 3175—3178.
49. Terashima S., Jew S.//Tetrahedron Lett. 1977. V. 18. № 18. P. 1005—1008.
50. Yu H., Simon H.//Tetrahedron. 1991. V. 47. № 43. P. 9035—9052.
51. Бартлетт П.//Современные направления в органическом синтезе/Ред. Х. Подзаки. М.: Мир, 1986. С. 256—266.
52. Barnett W. E., Needham L. L.//J. Org. Chem. 1975. V. 40. № 19. P. 2843—2844.

53. Станинец В. И., Шилов Е. А., Коряк Э. Б.//Укр. хим. журн. 1970. Т. 36. № 4. С. 363—367.
54. Julia M., Guu-Rouault A.//Compt. rend. 1964. V. 258. № 14. P. 3728—3750.
55. Станинец В. И., Мелиха Ю. В., Шилов Е. А.//Докл. АН СССР. 1969. Т. 187. № 1. С. 109—111.
56. House H. O., Garlson R. G., Babad H.//J. Org. Chem. 1963. V. 28. № 12. P. 3359—3361.
57. Barton D. H., Cookson R. C.//Quart. Rev. 1956. V. 10. № 1. P. 44—50.
58. Burgstahler A. W., Nordin I. C.//J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 1. P. 198—206.
59. Alt G. H., Barton D. H. R.//J. Chem. Soc. 1954. № 12. P. 4284—4294; Barton D. H. R., Lewis D. A., McGhie J. F.//J. Chem. Soc. 1957. № 7. P. 2907—2915.
60. Do Amaral L., Melo S. C.//J. Org. Chem. 1973. V. 38. № 4. P. 800—802.
61. Wilder P., Winston A.//J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 21. P. 5598—5601.
62. Ramey K. C., Lini D. C., Moriarty R. M., Gopal H., Welsh H. G.//J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. № 10. P. 2401—2408.
63. Rondstedt C. S., Ver Nooy C. D.//J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 13. P. 3583—3586.
64. Berson J. A., Ben-Efraim D. A.//J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. № 15. P. 4083—4087.
65. Marino J. P., Farina J. S.//J. Org. Chem. 1976. V. 41. № 19. P. 3213—3215.
66. Brook P. R., Harrison J. M.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972. № 17. P. 997—998.
67. Vysotskii M. V., Imbs A. B., Popkov A. A., Latyshev N. A., Svetashev V. I.//Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 30. P. 4367—4370.
68. Imbs A. B., Kuklev D. V., Vereshchagin A. D., Latyshev N. A.//Chem. and Phys. Lipids. 1991. V. 60. № 1. P. 71—76.
69. Beckmann S.//Bull. Soc. chim. France. 1960. № 5. P. 1319—1324.
70. Meek J. S., Trapp W. B.//J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. № 14. P. 3909—3912.
71. Berson J. A., Remanick A.//J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 24. P. 4947—4956.
72. Rondstedt C. S., VerNooy C. D.//J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 18. P. 4878—4883.
73. Beckmann A., Mezger R.//Chem. Ber. 1957. V. 90. № 9. P. 1559—1563.
74. Winternitz F., Mousseron M., Rouzier G.//Compt. rend. 1954. V. 238. P. 1661—1663.
75. Alder K., Jungen H., Rust K.//Liebigs Ann. Chem. 1957. V. 602. P. 94—97.
76. Carlisle C. H., Lindley P. F., Perales A., Boar R. B., McGhie J. F., Barton D. H. R.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974. № 8. P. 284—285.
77. White W. R., Noller C. R.//J. Amer. Chem. Soc. 1939. V. 61. P. 983—989.
78. Garratt P. J., White J. F.//J. Org. Chem. 1977. V. 42. № 10. P. 1733—1736.
79. Olah G. A., Narang S. C.//Tetrahedron. 1982. V. 38. № 15. P. 2225—2277.
80. Takeda K., Kitahonoki K., Sugiura M., Takamo Y.//Chem. Ber. 1962. V. 95. № 10. P. 2344—2353.
81. Beckmann S., Geiger H.//Chem. Ber. 1961. V. 94. № 1. S. 48—58.
82. Davies D. I., Dowle M. D.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1978. № 3. P. 227—231.
83. Beckmann S., Geiger H., Schaber-Kiechle M.//Chem. Ber. 1959. B. 92. № 10. S. 2419—2427.
84. Alder K., Roth W.//Chem. Ber. 1957. B. 90. № 9. S. 1830—1837.
85. Beckmann S., Geiger H.//Chem. Ber. 1959. B. 92. № 10. S. 2411—2418.
86. Winterstein A., Hammerle W.//Z. Physiol. Chem. 1931. V. 199. P. 56—64.
87. Corey E. J., Wright S. W.//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 26. P. 2729—2730.
88. Wright S. W., Kuo E. Y., Corey E. J.//J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 13. P. 4399—4405.
89. Corey E. J., Shin C., Cashman J. R.//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1983. V. 80. № 12. P. 3581—3584.
90. Gaiday N. V., Imbs A. B., Kuklev D. V., Latyshev N. A.//J. Amer. Chem. Soc. 1991. V. 68. № 4. P. 230—233.
91. Куклев Д. В. Модификация природных полиеновых кислот и синтез на их основе модифицированных эйкозаноидов и родственных соединений. Дис. ... канд. хим. наук. М.: ИБХ РАН, 1992.
92. Hase A., Ala-Peijari M., Kaltia S., Matikainen J.//J. Amer. Oil Chem. Soc. 1992. V. 69. № 8. P. 832—834.
93. Johnson D., Smart J. W., Sutherland J. K.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977. № 14. P. 497—498.
94. Baldwin J. E., Foglesong W. D.//J. Amer. Chem. Soc. 1968. V. 90. № 16. P. 4303—4310.
95. Barnett W. E., McKenna J. C.//Tetrahedron Lett. 1971. V. 12. № 3. P. 227—230.
96. Thompson G. L., Heyd W. E., Paquette L. A.//J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 10. P. 3177—3190.
97. Lythgoe B., Nambudiry M. E., Tideswell J.//Tetrahedron Lett. 1977. V. 18. № 41. P. 3685—3688.
98. Whitlock H. W.//J. Amer. Chem. Soc. 1962. V. 84. № 17. P. 3412—3413.

99. Alder K., Hartmann R., Roth W.//Chem. Ber. 1960. B. 93. № 10. S. 2271—2281.
100. Adams T., Moriarty R. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 12. P. 4071—4073.
101. Denton D. A., McQuillan F. J., Simpson P. L.//J. Chem. Soc. 1964. Suppl. 2. P. 5535—5538.
102. Corey E. J., Ensley H. E.//J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 20. P. 6908—6909; Corey E. J., Moinet G.//J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 20. P. 6831—6832; Corey E. J., Albonico S. M., Koeliker U., Schaaf T. K., Varma R. K.//J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. № 6. P. 1491—1493; Corey E. J., Tarashima S., Ramwell P. W., Jessup R., Weinshenker N. M., Floyd D. M., Crosby G. A.//J. Org. Chem. 1972. V. 37. № 19. P. 3043—3044; Corey E. J., Schaaf T. K., Huber W., Koeliker U., Weinshenker N. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. № 2. P. 397—398.
103. Brown E. D., Clarkson R., Leaney T. J., Robinson G. E.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974. № 16. P. 642.
104. Corey E. J., Noyori R.//Tetrahedron Lett. 1970. V. 11. № 4. P. 311—314.
105. Brown E. D., Lilley T. J.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975. № 2. P. 39.
106. Jager V., Gunther H. J.//Tetrahedron Lett. 1977. V. 18. № 29. P. 2543—2546.
107. Marino J. P., Floyd D. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 22. P. 7138—7140.
108. Still W. S., Schneider M. J.//J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. № 3. P. 948—950.
109. Corey E. J., Mann J.//J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 20. P. 6832; Corey E. J., Moinet G.//J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 20. P. 6831.
110. Danischewsky S., Schuda P. I., Kitahara T., Etheredge S. J.//J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. № 18. P. 6066—6075.
111. Holbert G. W., Ganem B.//J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. № 1. P. 352—353.
112. Corey E. J., Albright J. O., Barton A. E., Hashimoto S.//J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 4. P. 1435—1436.
113. Corey E. J., Hashimoto S.//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 4. P. 299—302.
114. Арбузов Ю. А., Иванов В. Т., Колосов М. Н., Овчинников Ю. А., Шемякин М. М.//Журн. общ. химии. 1964. Т. 34. С. 1090—1099.
115. Bartlett P. A.//Tetrahedron. 1980. V. 36. № 1. P. 2—72.
116. Bartlett P. A., Myerson J.//J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. № 12. P. 3950—3952; Bartlett P. A., Myerson J.//J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 10. P. 1625—1630.
117. Corey E. J., Narwa H., Falck J. R.//J. Amer. Chem. Soc. 1979. V. 101. № 6. P. 1586—1587.
118. Corey E. J., Park H., Barton A. E., Nii Y.//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 44. P. 4243—4246.
119. Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов И. Ф., Куклев Д. В., Имбс А. Б., Латышев Н. А., Безуглов В. В.//Радиохимия. 1989. Т. 31. № 6. С. 119—120.
120. Куклев Д. В., Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Латышев Н. А., Безуглов В. В.//Биоорганическая химия. 1991. Т. 17. № 11. С. 1574—1581.
121. Misra R. N.//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 16. P. 1973—1976.
122. Christol H., Coste J., Plenat F.//Tetrahedron Lett. 1972. V. 13. № 12. P. 1143—1146.
123. Куклев Д. В., Латышев Н. А., Безуглов В. В.//Биоорганическая химия. 1991. Т. 17. № 10. С. 1433—1436.
124. Kuklev D. V., Aizdaicher N. A., Imbs A. B., Bezuglov V. V., Latyshev N. A.//Phytochemistry. 1992. V. 31. № 7. P. 2401—2403.

Поступила в редакцию
27.IV.1993

D. V. Kuklev, V. V. Bezuglov

HALOLACTONIZATION AND HALOLACTONES

*M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,
Russian Academy of Sciences, Moscow*

The reaction of halolactonization and its utility in modern organic and bioorganic chemistry is reviewed. Special attention is paid to the reaction mechanism and stereoselectivity. Examples of the synthetical and analytical application of the halolactonization reaction and of halolactones as key intermediates in the chemical synthesis of a wide spectrum of bioregulators are given.