

Левулиновая кислота в органическом синтезе

Б.В.Тимохин, В.А.Баранский, Г.Д.Елисеева

Иркутский государственный университет

664003 Иркутск, ул. К.Маркса, 1, факс (395) 233 – 2238

Проанализированы и обобщены литературные данные о методах получения, химических превращениях и применении левулиновой кислоты. Продемонстрированы широкие синтетические возможности использования левулиновой кислоты, в частности, в качестве ключевого соединения для синтеза различных гетероциклических систем, насыщенных и ненасыщенных кетонов и дикетонов, труднодоступных кислот и других веществ. Отмечена легкость получения левулиновой кислоты из гексозосодержащих отходов лесоперерабатывающих и сельскохозяйственных производств.

Библиография — 260 ссылок.

Оглавление

I. Введение	80
II. Физико-химические характеристики	80
III. Получение	81
IV. Реакции с участием карбоксильной группы	83
V. Реакции с участием карбонильной группы	84
VI. Реакции с участием метильной и метиленовой групп	89
VII. Реакции окисления и восстановления	89
VIII. Заключение	90

I. Введение

В настоящее время масштабы промышленного органического синтеза настолько велики, что становится актуальной проблема ограниченности природных ресурсов нефти и газа, необходимых для удовлетворения его запросов.¹ Поэтому необходимо своевременно позаботиться о разработке альтернативной стратегии тонкого органического синтеза на основе иных сырьевых источников. В связи с этим весьма перспективным направлением является получение ключевых соединений на основе древесины. Из соединений, образующихся в результате переработки целлюлозы, наиболее известны глюкоза, ксилоза, этанол, многоатомные спирты и фурфурол. Их использованию в промышленном органическом синтезе посвящены многочисленные работы. Значительно меньше внимания до настоящего времени уделялось таким продуктам переработки целлюлозы, как органические кислоты, среди которых прежде всего следует отметить 4-оксопентановую или левулиновую кислоту (ЛК). Молекула ЛК содержит две высокореакционноспособные функ-

циональные группы, которые делают возможным осуществление целой серии синтетических превращений. На основе ЛК получены разнообразные гетероциклические соединения, насыщенные и непредельные кетоны и дикетоны, труднодоступные кислоты, спирты и т.д.

Проведенный нами анализ публикаций, посвященных ЛК, показал, что, несмотря на большое число работ, их результаты практически не подвергались обобщению. Отдельные обзоры по данной теме (см. работы^{2,3}) весьма поверхностны и уже устарели.

По нашему мнению, синтетический потенциал ЛК далеко не исчерпан, хотя в последнее время внимание исследователей переключилось на исходные соединения, получаемые из других природных источников. Побудительным мотивом для написания данного обзора явилось, с одной стороны, желание восполнить информационный пробел, существующий в этой области, а с другой — стремление привлечь внимание исследователей и практиков к синтетическим возможностям использования ЛК, которая производится в промышленных масштабах из отходов деревообрабатывающего и сельскохозяйственного производств.

II. Физико-химические характеристики

При нормальных условиях ЛК представляет собой бесцветное кристаллическое соединение; она плавится при 37°C и кипит с разложением при 246°C. Ниже приведены основные физические константы ЛК: d_4^{20} 1.140, d_4^{25} 1.1447; n_d^{20} 1.4796, n_d^{25} 1.441; поверхностное натяжение 39.7 дин·см⁻¹ (25°C); теплота парообразования (150°C) 0.58 кДж·моль⁻¹; теплота плавления 79.8 Дж·моль⁻¹ (см. работу⁴).

Левулиновая кислота хорошо растворяется в воде, спирте, эфире, ацетоне и многих других органических раство-

Б.В.Тимохин. Доктор химических наук, профессор кафедры химии ВМС и элементоорганических соединений ИГУ.

Телефон: (395)246 – 4762.

В.А.Баранский. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганических соединений ИГУ.

Г.Д.Елисеева. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории.

Область научных интересов авторов: химия элементоорганических соединений, органический синтез.

Дата поступления 28 апреля 1997 г.

рителях. Температурная зависимость растворимости ЛК в воде подробно описана в работе⁵. В воде ЛК достаточно хорошо диссоциирована — $pK_a(25^\circ\text{C})$ 4.59.⁶ Иными словами, она сравнима по силе с большинством низших алканкарбоновых кислот. Сопоставление газофазной кислотности ЛК с кислотностью других карбоновых кислот можно найти в работе⁷.

Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C ЛК приведен в работе². В результате корректного отнесения сигналов показано, что протоны β -метиленовой группы являются более «кислыми» ($\delta = 2.71$ м.д.), чем протоны α -метиленовой группы ($\delta = 2.47$ м.д.).

С помощью масс-спектрометрии изучена скорость кислородного обмена ЛК с водой и показано,⁸ что обмен атома кислорода карбонильной группы происходит в 10 раз быстрее, чем обмен атома кислорода карбоксильной группы. Примерные значения констант псевдопервого порядка в избытке H_2^{18}O составляют $k_{\text{CO}} = 7 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ и $k_{\text{COOH}} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ соответственно. Таким образом, атом углерода карбонильной группы ЛК, как и следовало ожидать, более подвержен нуклеофильной атаке, чем атом углерода карбоксильной группы.

Первый потенциал ионизации ЛК (9,7 эВ по данным фотоэлектронной спектроскопии⁸⁾) соответствует удалению электрона с орбитали, основной вклад в которую вносит неподеленная пара электронов карбонильного атома кислоты.

Для понимания механизмов реакций с участием ЛК существенное значение имеют характеристики ее кето-енольного равновесия, оценки констант которого для производных ЛК приведены в работах^{9,10}. По данным работы¹⁰ содержание енольных форм ЛК — 4-гидроксипент-3-еновой (**1**) и 4-гидроксипент-4-еновой кислот (**2**) — в растворе диэтилового эфира составляет всего $1.9 \cdot 10^{-2}\%$. Вывод об отсутствии заметной концентрации енольных форм левулиновой кислоты **1** и **2** в растворах D₂O сделан² на основании отсутствия дейтерообмена у атомов углерода C(3) и C(4) ЛК. Эти данные получены из анализа спектров ЯМР ¹³C. Аналогичный вывод был сделан и при анализе УФ-спектров водных растворов ЛК.¹¹ По-видимому, в связи с легкостью внутримолекулярного переноса протона с карбоксильной группы на карбонильный атом кислорода доминирует образование 5-гидрокси-γ-валеролактона (**3**), а не енольных форм.

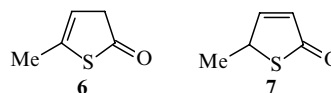
С другой стороны, в кислых средах (D_2O с добавкой D_2SO_4) был зафиксирован² быстрый H/D-обмен с образованием пентадейтерированного производного ЛК ($C(3)D_2$, $C(5)D_3$). Следовательно, в условиях кислотного катализа концентрация енольных форм **1** и **2** резко увеличивается. Структуры **1** и **2**, по-видимому, являются интермедиатами в процессе циклизации ЛК в лактоны **4** и **5** (схема 1).⁸

Таким образом, общепринятое мнение о том, что в жидком состоянии ЛК находится в равновесии с непредельными лактонами **4** и **5** (см., например,¹²), является не совсем

верным, поскольку заметная концентрация указанных лактонов наблюдается только в присутствии сильных минеральных кислот. Как и следовало ожидать, удаление воды сдвигает реакцию в сторону образования циклического продукта. Так, лактон **4** может быть легко получен при кипячении ЛК с насадкой Дина–Старка в присутствии серной или фосфорной кислот.¹³ Нужно отметить, что лактон **5** является термодинамически более стабильным и образуется из лактона **4** при нагревании последнего или при действии на него оснований.¹⁴

Теоретически возможна енолизация лактона **4** с образованием 2-гидрокси-5-метилфурана. Однако соединение **4** не проявляет свойств енола и, хотя при определении в нем активного водорода по Церивитинову выделяется 0.3 эквивалента метана, провести его О-алкилирование не удастся.¹⁵ Химическое поведение фуранонов достаточно специфично и его рассмотрение выходит за рамки настоящего обзора. Многие аспекты химии фуранонов обсуждены в фундаментальном обзоре¹⁶.

Еще большей склонностью к внутримолекулярной циклизации обладают тиопроизводные ЛК. Так, при взаимодействии ЛК с P_2S_5 или H_2S образуются продукты исключительно циклического строения — дигидротиофеноны **6** и **7** с примесью 5-метил-5-меркаптогетеродигидротиофен-2-она.^{17, 18}



III. Получение

В промышленных масштабах ЛК получают из отходов деревообрабатывающего и сельскохозяйственного производств. Основой применяющихся в промышленности методов получения ЛК является трансформация гексоз в кислых средах. Ее принято рассматривать как совокупность процессов дегидратации, результатом которых является образование 5-гидроксиметилфурфуrolа (8), и последующей гидратации соединения (8) с образованием ЛК. Процесс образования 5-гидроксиметилфурфуrolа 8 обычно представляют последовательностью реакций, реальность которых установлена в ходе многочисленных исследований по выявлению промежуточных продуктов и анализу путей их дальнейших превращений^{19, 20} (схема 2). Ключевым соединением при образовании 5-гидроксиметилфурфуrolа (8) является ендиол 12, получающийся в результате енолизации D-глюкозы (9), D-маннозы (10) и D-фруктозы (11) в кислых средах. Ендиол 12, отщепляя молекулу воды, превращается в соединение 13, представляющее собой енольную форму 3-дезоксигексозулозы (14). Из соединения 13 образуется 3,4-дидезоксигликозулозен-3 (15). Последний легко переходит в диендиол 16, который через циклическое промежуточное соединение 17 дает 5-гидроксиметилфурфуrol (8). Побочными продуктами реакции являются гуминовые вещества.²⁰

Схема 1

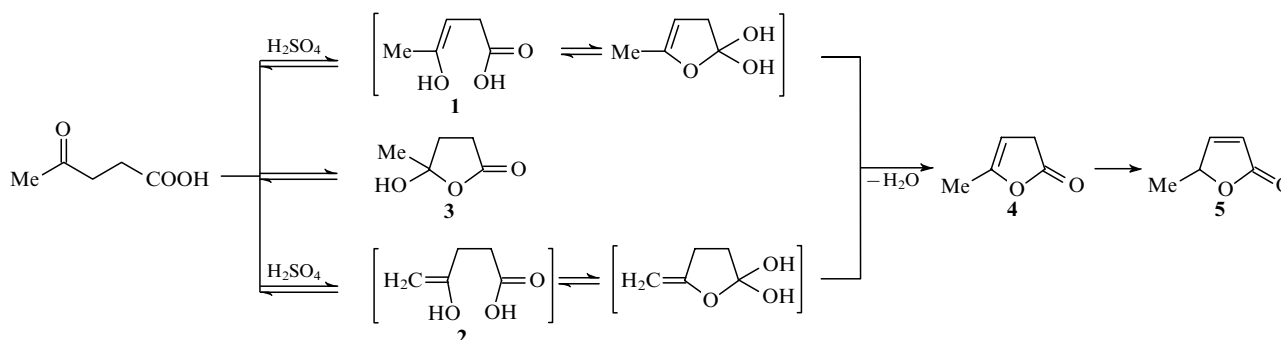
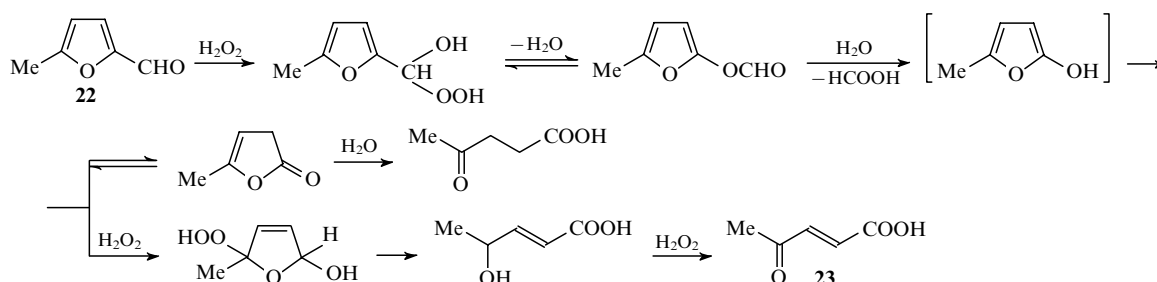
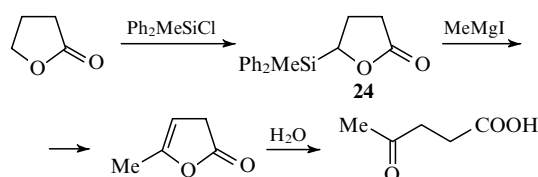


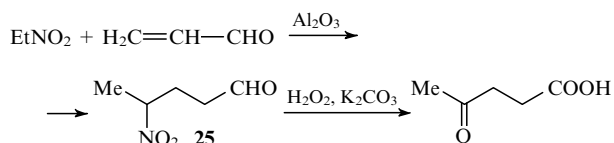
Схема 3



Показано,³⁷ что ЛК образуется с высоким выходом при реакции 4-(дифенилметилсил)бутиролактона (**24**) с MeMgI.



С хорошим выходом ЛК получают³⁸ в результате сопряженного присоединения нитроэтана к акролеину в присутствии Al_2O_3 с последующим окислением образующегося 4-нитропентанала (**25**) системой $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{K}_2\text{CO}_3$.



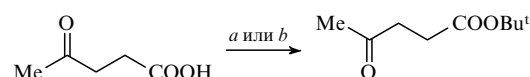
Несмотря на высокий выход ЛК в перечисленных реакциях, они пока не могут конкурировать в качестве промышленных методов с существующим простым и дешевым способом получения ЛК из растительного сырья.

IV. Реакции с участием карбоксильной группы

Среди реакций с участием карбоксильной группы ЛК прежде всего следует выделить этерификацию, приводящую к практически полезным левулинатам. Взаимодействие ЛК с первичными спиртами, представляющее собой реакцию первого порядка по каждому из реагентов,³⁹ наблюдается в спиртовых растворах ЛК уже при комнатной температуре.⁴⁰ Для получения эфиров с количественными и/или близкими к количественным выходами реакцию проводят в присутствии типичных дегидрирующих средств — серной,^{41,42} полифосфорной⁴³ или *n*-толуолсульфокислоты.^{44,45} Хорошие результаты дает также применение анионообменных смол⁴⁶ или солей 2-галогенопиридиния.⁴⁷ Увеличение объема углеводородной части первичного спирта не является препятствием для этерификации.⁴⁸ Поскольку первичные спирты достаточно легко и селективно ацилируются в этих условиях, ЛК используют в качестве защитной группы в синтезе олигонуклеотидов⁴⁹ и олигосахаридов.^{50–52} Снятие защиты может быть осуществлено при помощи боргидрида натрия⁵³ или доноров сульфит-аниона.⁵⁴ Однако наиболее эффективно снимается защита гидразином.^{55,56} Эфиры ЛК в мягких условиях количественно реагируют с гидразином и его производными, регенерируя исходный спирт и образуя соответствующий дигидропиридазинон, за счет чего кислота полностью выводится из дальнейшей реакции. Образование дигидропиридазинов и их реакционная способность рассмотрены в разделе V.

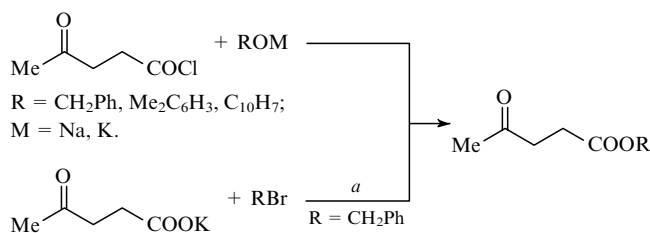
Для получения эфиров ЛК с третичными спиртами с хорошим выходом используют обычно не этерификацию, а

другие реакции. Например, *трет*-бутиловый эфир ЛК получают при взаимодействии ЛК с *трет*-бутилацеталем диметилформамида⁵⁷ или *трет*-бутилтрихлорацетилимидатом.⁵⁸



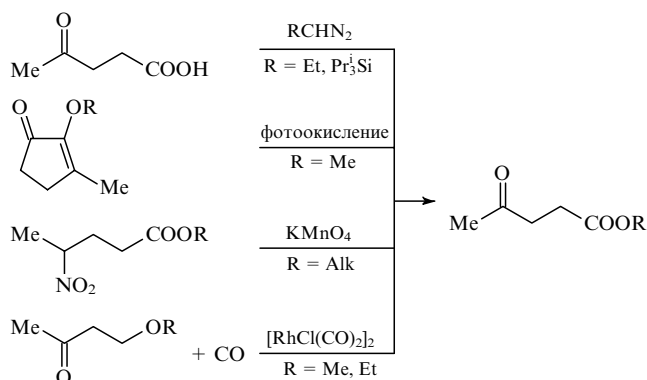
a) $(\text{Bu}^t\text{O})_2\text{CHNMe}_2$; b) $\text{CCl}_3\text{C}(=\text{NH})\text{OBu}^t$.

Замещенные бензиловые и ариловые эфиры ЛК могут быть получены с помощью других классических методов синтеза сложных эфиров — ацилирования алколятов хлорангидридом ЛК^{2,59–61} или алкилирования ее солей алкилгалогенидами в условиях межфазного катализа.⁶²



a) KOH, H_2O , CHCl_3 , Bu_4NBr .

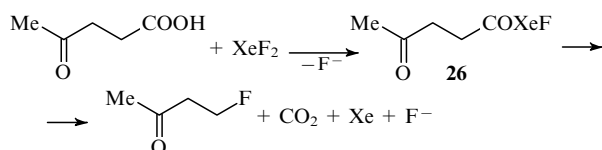
Кроме перечисленных выше, существуют и другие способы получения эфиров ЛК. Левулинаты образуются при взаимодействии ЛК с производными диазометана,⁶³ фотоокислении производных цикlopентенона,⁶⁴ из соответствующих нитросоединений по реакции Нефа,⁶⁵ путем каталитического карбонилирования 4-алкоксибутан-2-она на родиевых катализаторах.⁶⁶



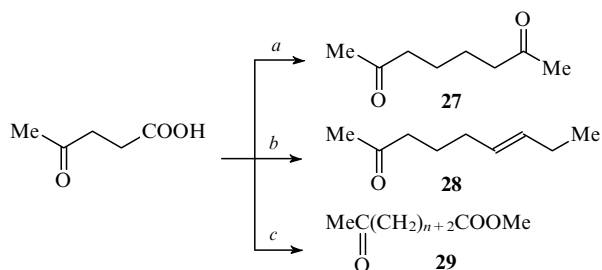
Тиозфиры ЛК получают с высоким выходом реакцией тиолов с пиридиновой солью ЛК, которая образуется *in situ* из свободной кислоты и тозилата 2-фтор-1-метилпиридина.⁶⁷

Декарбоксилирование ЛК в газовой фазе идет с трудом.⁶⁸ Попытки его осуществления в токе водорода над Ni- и Pd-катализаторами при 180–330°C или над цеолитами, содержащими металлы I, II и VIII групп, были более эффективны.⁶⁹ Так, при нагревании лактона **4** до 570°C в присут-

ствии SiO_2 получают до 80% метилэтилкетона.⁷⁰ Предложенный относительно недавно⁷¹ метод декарбоксилирования с участием фторида ксенона с успехом применен к ЛК. Такое фтордекарбоксилирование протекает при комнатной температуре через стадию образования фторксеноновых эфиров **26**.⁷¹

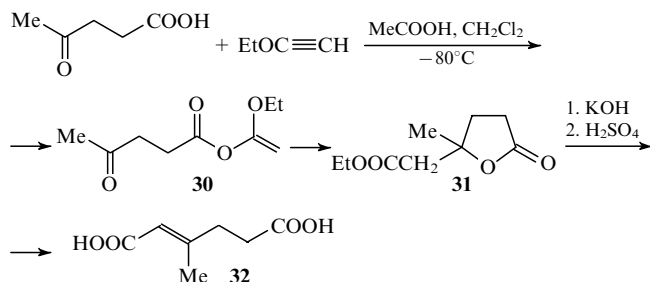


Интересные синтетические возможности обнаружены при изучении анодного электролитического декарбоксилирования ЛК в условиях реакции Кольбе. В метаноле в присутствии метилата натрия при разности потенциалов на электродах 80–129 В и токе 2–3 А ЛК превращается в октан-2,7-дион (**27**).⁷² Кросс-декарбоксилирование в присутствии других карбоновых кислот позволяет получить, например, ненасыщенные кетоны **28**⁷³ и эфиры высших алифатических оксокислот **29**.^{74, 75}



a) MeOH, MeONa; b) Me-CH=CH-COOH; c) HOOC(CH₂)_nCOOMe, n = 4, 8, 12.

Кроме перечисленных реакций карбоксильной группы ЛК отметим возможность ее нуклеофильного присоединения к алкоксиацетилену.⁷⁶ Продукт присоединения **30** неустойчив и легко перегруппировывается в лактон **31**, из которого можно получить 3-метилгекс-2-ендиовую кислоту (**32**).

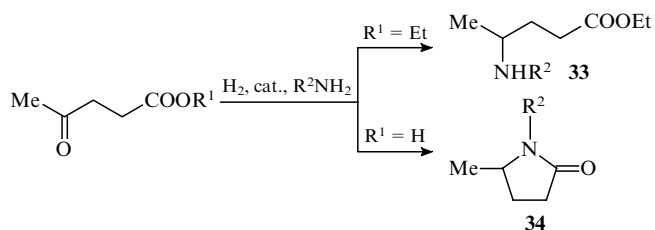


V. Реакции с участием карбонильной группы

1. Реакции с N-нуклеофилами

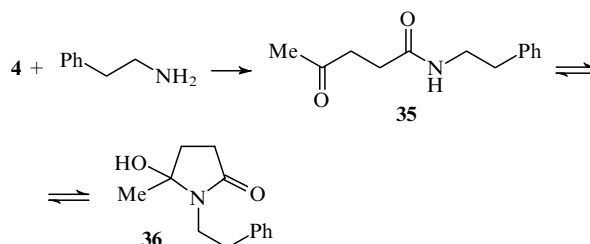
Наличие в молекуле ЛК двух весьма реакционноспособных функциональных групп определяет ее специфические свойства. Это наглядно проявляется в реакциях ЛК с азотсодержащими нуклеофилами. Как правило, взаимодействие ЛК с такими нуклеофилами не заканчивается их присоединением по карбонильной группе или образованием соответствующего амида, а сопровождается гетероциклизацией. Например, карбонильная группа ЛК может претерпевать восстановительное аминирование по Кноопу–Эстерлину.⁷⁷ Катализаторами реакции служат Co, Ni и Pd на угле. Однако в зависимости от того, защищена или нет карбоксильная группа ЛК, получают либо соответствующие аминокислоты

33,⁷⁸ либо образующиеся по реакции циклодегидратации производные 5-метилпирролидона-2 **34**.^{79, 80}

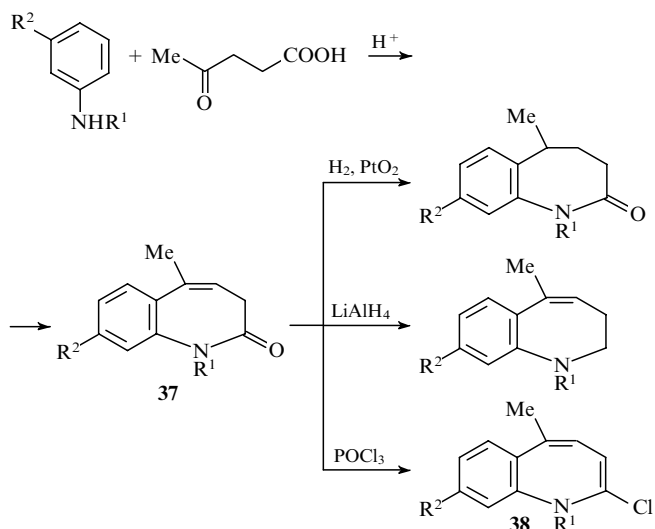


R¹ = H, Et; R² = H, Me, Ar.

Амиды, образующиеся при взаимодействии ЛК с разнообразными аминами, привлекают внимание не только своей биологической активностью,⁸¹ но и способностью к циклизации. Так, амид **35**, полученный в результате реакции 2-фенилэтиламина с α-ангеликактоном (**4**), неустойчив и находится в равновесии с соответствующим пирролидоном **36** (соотношение **35**:**36** = 1:2).^{82, 83}

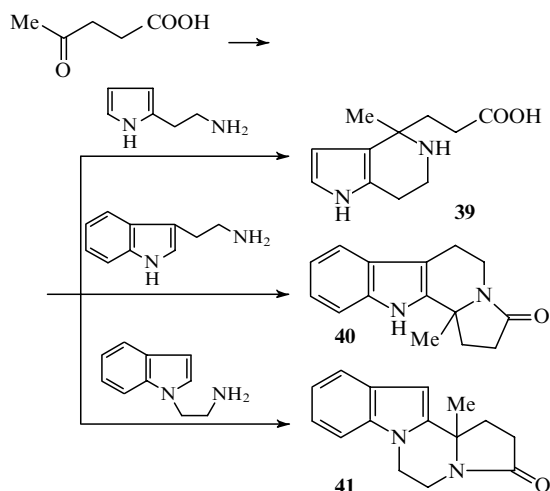


Взаимодействие анилинов с ЛК или лактоном **4** в кислых средах ведет к образованию не анилидов, а реакционноспособных производных бензоазепинона **37**.^{84, 85} Их отношение к гидрированию зависит от применяемого реагента. Так, при гидрировании водородом над PtO₂ происходит насыщение связи C(4)=C(5) азепинового цикла, в то время как при действии LiAlH₄ на бензоазепиноны **37** кетогруппа восстанавливается до метиленовой. При действии же на соединение **37** POCl₃ образуется хлорзамещенный бензоазепин **38**.

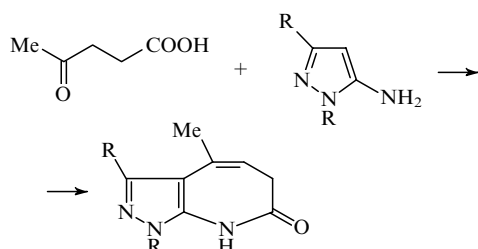


R² = H, Me, MeO.

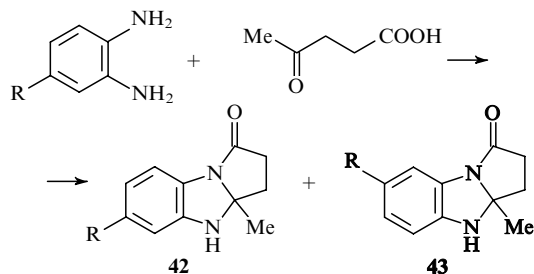
Результат взаимодействия ЛК с производными пиррола, содержащими 2-аминоэтильную группу, зависит от ее положения в кольце. Так, реакция ЛК с 2-(2-аминоэтил)пирролом приводит к производным 1H-пирроло[3,2-c]пиридина **39**.⁸⁶ Аналогичное взаимодействие ЛК с 3-(2-аминоэтил)индолом (триптамином) или N-(2-аминоэтил)индолом приводит к возникновению конденсированных гетероциклических систем **40** и **41** соответственно.^{87, 88}



Взаимодействие ЛК с 5-аминопиразолами дает замещенные 4-метил-6*H*-7,8-дигидропиразоло[3,4-*b*]азепин-7-оны.⁸⁹

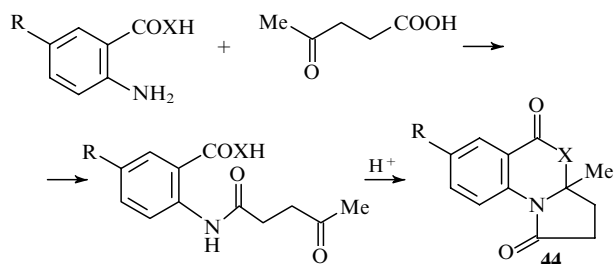


При реакции ЛК с производными *o*-фенилендиамин формируется бензоимидазольный цикл. При этом образуются изомеры пирролобензоимидазола **42** и **43**.⁹⁰



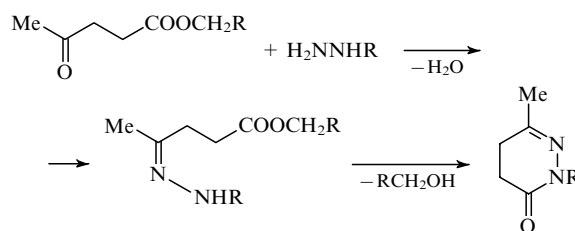
R = Cl, Me.

Замена одной аминогруппы на амидную в ароматическом компоненте этой реакции открывает путь к иным типам гетероциклических производных. Так, антраниловая кислота и ее амиды реагируют с ЛК с образованием конденсированных гетероциклических систем. В случае амидов антраниловой кислоты получаются 2,3,3*a*,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-1,5-дионы **44**.^{91,92}



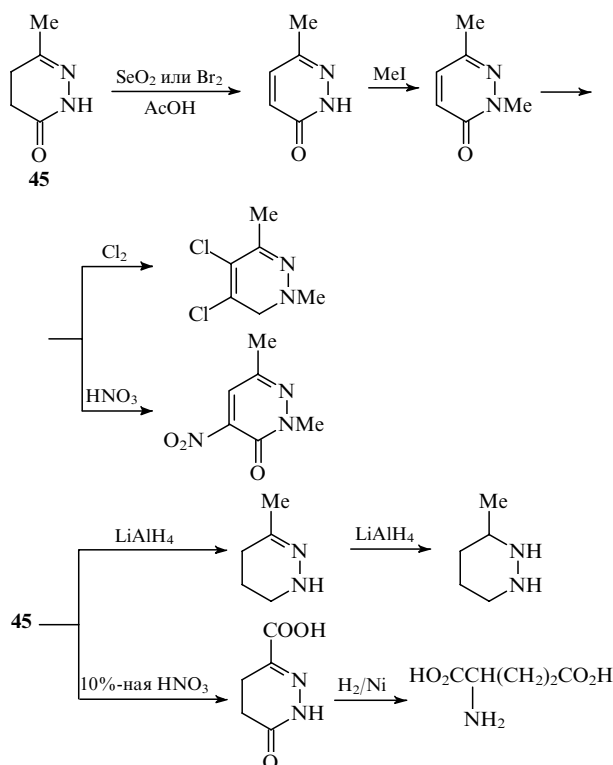
R = H, Cl; X = O, NH, NMe, NPh.

Как отмечалось выше, ЛК и ее эфиры легко реагируют с гидразином и его производными, давая соответствующие гидразоны. С гидразином и его монозамещенными в результате циклодегидратации образующихся гидразонов получают дигидропиридазины,^{93–96} которые обладают анальгетической и диуретической активностью.⁹⁷

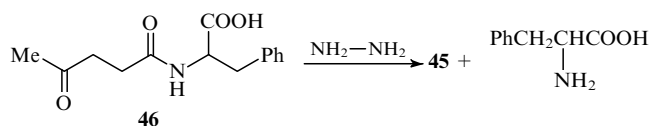


R = H, Alk, Ph, *p*-MeC₆H₄, *p*-EtOC₆H₄.

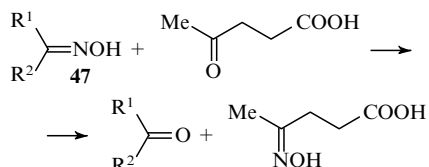
Дигидропиридазины — весьма реакционноспособные соединения и могут быть использованы в органическом синтезе. На примере соединения **45** показано, что дигидропиридазины легко окисляются бромом или SeO₂ до соответствующих пиридазинов,^{93,94} восстанавливаются LiAlH₄ сначала до тетрагидропиридазинов,⁹⁵ а затем до гексагидропроизводных.⁹⁸ Отмечена также способность пиридазинов к реакциям алкилирования, нитрования и хлорирования.⁹⁹ Соединение **45** было использовано также для получения глутаминовой кислоты через промежуточную стадию образования пиридазин-3-карбоновой кислоты.¹⁰⁰



Образование дигидропиридазинового цикла при действии гидразина на амид ЛК показывает возможность не-энзиматического расщепления пептидной связи. Это было продемонстрировано на примере взаимодействия *N*-левулиноил-L-фенилаланина (**46**) с гидразином.¹⁰¹

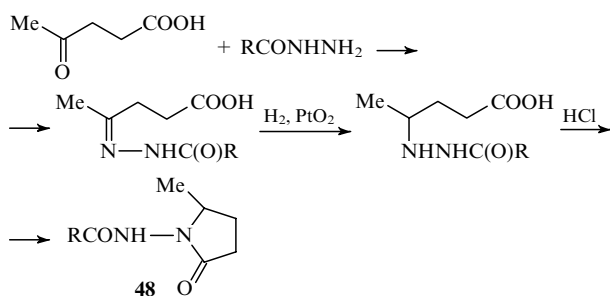


Чрезвычайно легко ЛК реагирует с 2,4-динитрофенилгидразином. Это обстоятельство было использовано при создании полуколичественного колориметрического метода определения гидразонов. В основе метода лежит способность ЛК служить акцептором 2,4-динитрофенилгидразина и регенерировать кетон из соответствующего гидразона в результате обменной реакции.¹⁰² Отмечено, что ЛК может также регенерировать карбонильное производное при обработке его оксидов **47**.¹⁰³



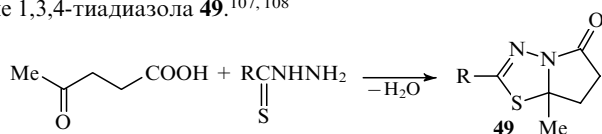
$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}; R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}; R^1 = R^2 = \text{Ph}.$

Гидразоны ЛК обладают заметной антибактериальной активностью.^{104–106} Кроме того, они служат источником получения *N*-замещенных пирролидонов. Так, на примере реакции ЛК и гидразида никотиновой или изоникотиновой кислот была показана возможность получения *N*-ацильных производных пирролидона **48**.¹⁰⁷

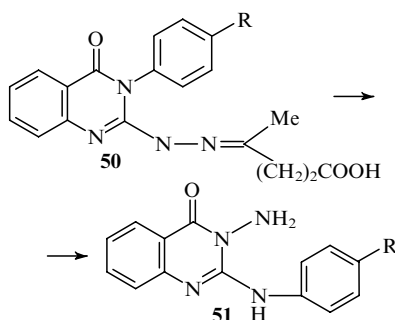


$R = 3\text{-пиридил}, 4\text{-пиридил}.$

В отличие от ацилгидразинов, взаимодействие их тиоаналогов с ЛК или ее эфирами позволяет получать производные 1,3,4-тиадиазола **49**.^{107, 108}



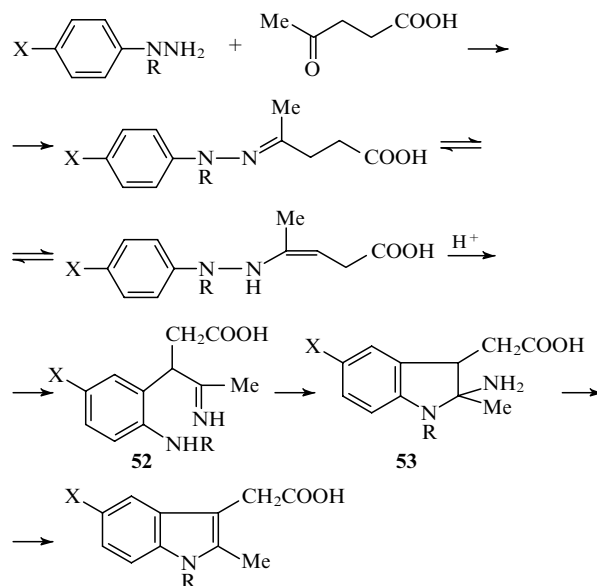
Гидразоны **50**, полученные из ЛК и 3-арил-2-гидразинохинолинонов, термически нестабильны и при температуре плавления подвергаются перегруппировке Димрота с одновременным расщеплением иминной связи, что приводит к 3-амино-2-анилинохинолинонам **51**.¹⁰⁹



Наиболее подробно изучено участие арилгидразонов ЛК в синтезе индолов по Фишеру, поскольку эта реакция открывает путь к получению не только аналогов гетероауксина, проявляющих рострегулирующую активность,¹¹⁰ но и целой гаммы противовоспалительных препаратов типа индометацина — 1-(4-хлорбензоил)-2-метил-5-метоксииндолил-3-уксусной кислоты.¹¹¹ В реакцию вступают галоген-, алкил-,

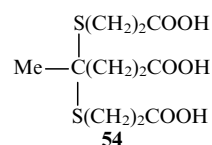
алкоксизамещенные арилгидразины,^{112, 113} 1-нафтилгидразин,¹¹⁴ разнообразные *N*-ацил-*N*-арилгидразины.^{115–120} Вместо неустойчивого при хранении хлоргидрата фенолгидразина можно использовать арилгидразинсульфонат натрия.^{121, 122}

На примере ЛК изучен механизм этой реакции. Обнаружено, что решающей стадией является перегруппировка гидразона, по-видимому, аналогичная кляйзеновской перегруппировке аллилфеноловых эфиров. С помощью спектроскопии ЯМР ¹³C был охарактеризован ключевой промежуточный продукт иминного типа **52**, из которого в результате гетероциклизации образуется интермедиат **53**.¹²³

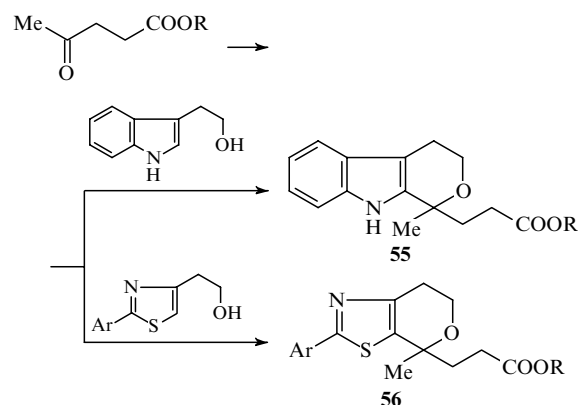


2. Реакции с О- и S-нуклеофилами

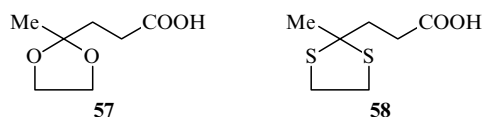
Эфиры ЛК в условиях кислотного катализа легко взаимодействуют со спиртами и тиолами, давая соответствующие диалкилацетали и диалкилдитиоацетали с выходами свыше 90%.¹²⁴ Среди них следует отметить соединения **54** (продукт взаимодействия ЛК с 3-меркаптопропионовой кислотой), способное селективно экстрагировать катионы некоторых металлов.¹²⁵



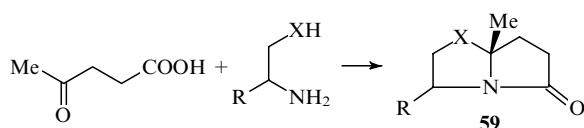
Взаимодействие ЛК с тиазолил- и индолилэтанолами приводит к конденсированному тетрагидропирановому строению **55** и **56**.^{126, 127}



При взаимодействии ЛК или ее эфиров с 1,2-диолами или дитиолами получают диоксоланы и дитиоланы.^{128, 129} Как известно, образование таких структур часто используют для защиты карбонильной группы. Такой прием применяют и в многостадийных синтезах с участием ЛК. Например, 1,3-диоксолановое (**57**) и 1,3-дитиолановое производное ЛК (**58**) были использованы при синтезах природного феромона,¹³⁰ Z-жасмона и дигидрожасмона.^{131–133}



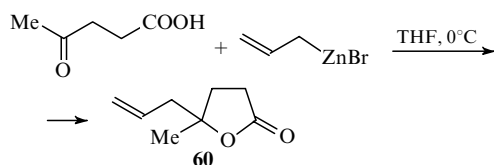
Наличие в молекуле аминокспиртов или аминотиолов аминогруппы в α -положении к гидроксильной или меркаптогруппе делает возможным оригинальную гетероциклизацию^{134, 135} с участием ЛК, приводящую к бициклическим лактамам **59**.



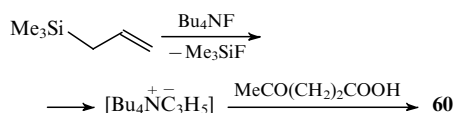
R = COOH, CHMe₂; X = O, S.

3. Реакции с элементоорганическими соединениями

Карбонильная группа способна к нуклеофильному присоединению металлоорганических соединений. Однако часто реакция осложняется вовлечением в процесс карбоксильной группы. Даже при использовании в реакциях с металлоорганическими производными элементов I и II группы левулиновых, в которых карбоксильная группа защищена, образуются производные γ -валеролактона^{136–140} вместо ожидаемых производных гидроксикислот. Например, реакция ЛК с аллилцинкбромидом дает с выходом 80% 5-аллил- γ -валеролактон (**60**).¹³⁹



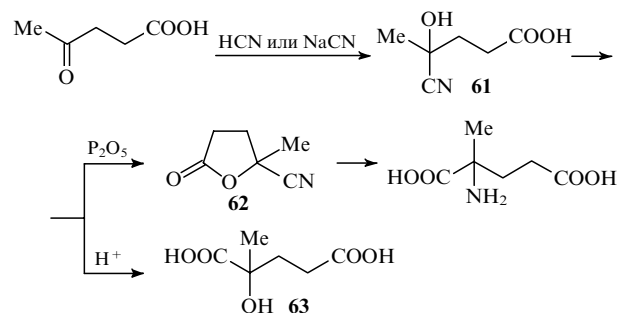
Аллильный карбанион, образующийся *in situ* в результате распада связи Si—C в триметилаллилсилане под действием фторида тетрабутиламмония, присоединяется к ЛК с образованием после гидролиза промежуточного продукта γ -валеролактона **60**.¹⁴¹



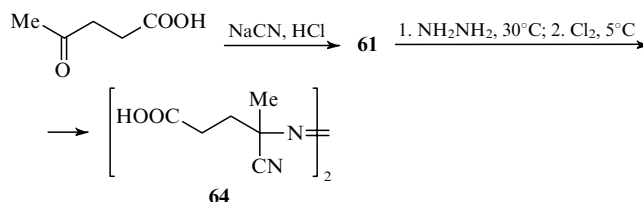
Тем не менее аллирование ЛК и ее эфиров до соответствующих производных 4-гидроксивалериановой кислоты можно провести действием аллилбромидом в присутствии металлических Zn, Sn, Al^{142, 143} и алкильных комплексов переходных металлов.¹⁴⁴ Отмечается также возможность псевдореакции Барбье с участием этиллевулината и алкилгалогенидов в присутствии циклопентадиенильных комплексов самария.¹⁴⁵

В результате реакции ЛК с цианидами металлов и синильной кислотой образуется циангидрин **61**.¹⁴⁶ Под действием дегидратирующих агентов он дает 5-циано- γ -валеролактон (**62**), а при гидролизе — 2-гидрокси-2-метил-

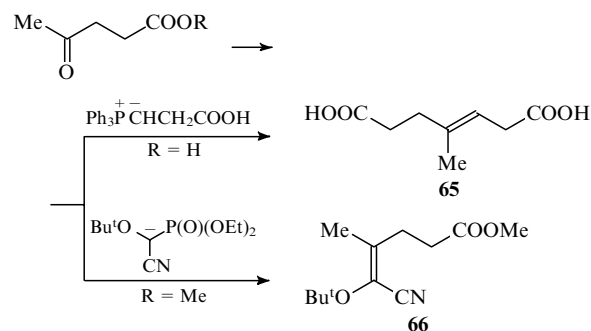
глутаровую кислоту (**63**). Лактон **62** может быть также превращен в 2-метилглутаминовую кислоту.¹⁴⁷



При взаимодействии циангидрина **61** с гидразином и последующем окислении было получено азосоединение **64**, являющееся инициатором радикальных реакций.^{148, 149}

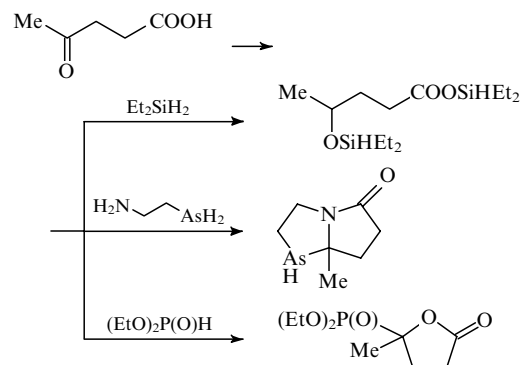


Карбонильная группа ЛК или ее эфиров реагирует с фосфорзамещенными карбанионами по схемам реакций Виттига и Хорнера–Эммонса, что приводит к соединениям **65** и **66**.^{150, 151}

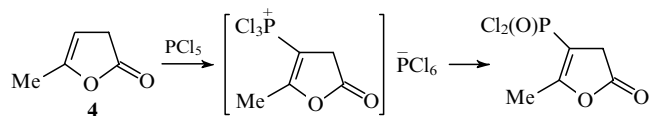


R = H, Me.

Гидриды элементов IV и V групп также довольно легко присоединяются к карбонильной группе ЛК. Отметим, что в случае гидросилилирования в присутствии родиевых комплексов с хиральными лигандами происходит энантиоселективное восстановление.^{152, 153} Однако в отличие от диэтилсилана, который дает устойчивый продукт силилирования,¹⁵⁴ гидридные производные мышьяка и фосфора образуют неустойчивые продукты присоединения, легко претерпевающие внутримолекулярную циклизацию.^{155, 156}

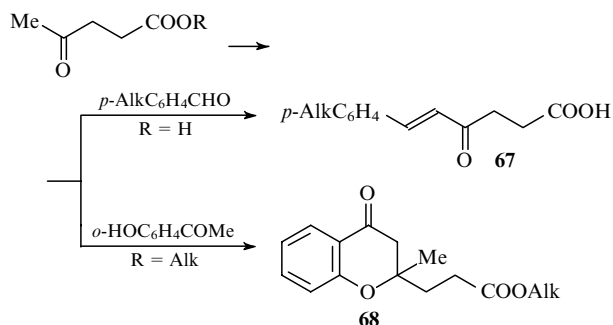


Результат реакции галогенидов элементов V группы с ЛК зависит от природы галогенида. Как и следовало ожидать, галогениды висмута и сурьмы образуют в основном ацильные производные,^{157, 158} тогда как реакция с MeNbCl_4 приводит к хлорированию карбонильной группы ЛК.¹⁵⁹ Такой же результат наблюдается при взаимодействии ЛК с пятихлористым фосфором.¹⁶⁰ Однако при взаимодействии PCl_5 с α -ангеликактоном (**4**) происходит фосфорилирование кратной связи.¹⁶¹



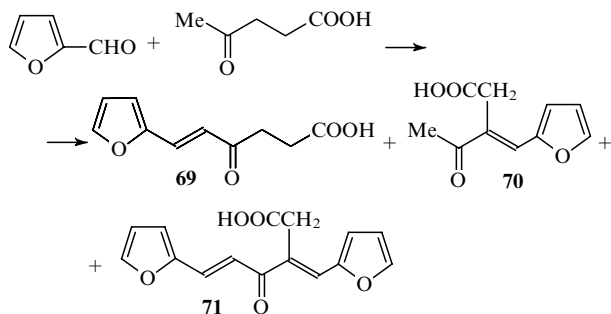
4. Реакции конденсации

Альдольная конденсация ЛК с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в условиях реакции Кляйзена дает возможность получения α, β -непредельных карбонильных соединений и их производных. Бензальдегид и его аналоги легко вступают в такую конденсацию, образуя 6-арил-4-оксогекс-5-еновую кислоту **67**,^{162–164} а взаимодействие эфиров ЛК с 2-гидроксиацетофеноном позволяет получить 2-замещенный хромон **68**.^{165–167} Считается,¹⁶⁸ что реакция идет через лактонный интермедиат по схеме реакции Штотбе.



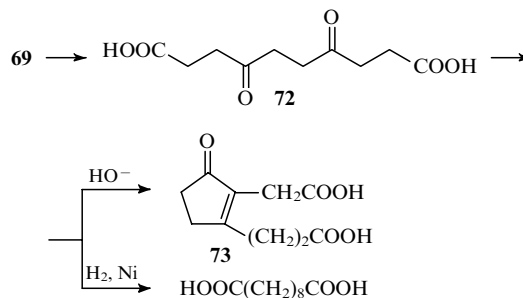
Поскольку образующиеся непредельные кислоты **67** являются γ -оксокислотами, они сохраняют способность при взаимодействии с гидразином образовывать пиридазины.¹⁶⁹ Последние могут бромироваться и давать пиридазины.¹⁶⁹

Еще большее синтетическое развитие получила конденсация ЛК с фурфурилом.^{170–175} С помощью этой реакции можно синтезировать широкий набор фуранкарбоновых кислот. При комнатной температуре основным продуктом реакции является 5-фурфуриденлевулиновая кислота (**69**). Однако повышение температуры выше 50°C приводит к увеличению доли изомерных 3-фурфуриден- (**70**) и 3,5-дифурфуриденлевулиновых кислот (**71**).¹⁷³

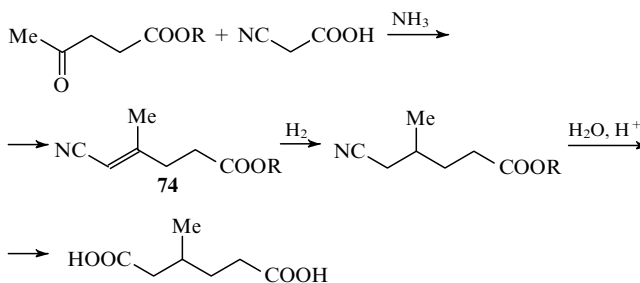


Кислотная обработка основного продукта этой реакции — кислоты **69** — позволяет получать дилевулиновую кислоту **72**, восстановление которой на скелетном никелевом

катализаторе дает себациновую кислоту,¹⁷¹ а циклизация — дикарбоновую кислоту **73**, являющуюся исходным соединением для синтеза простагландинов.¹⁷⁴

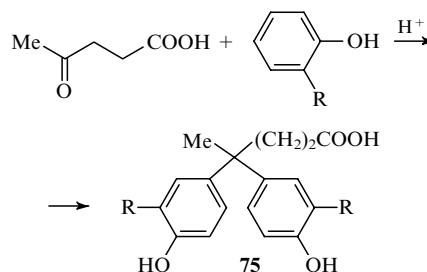


При конденсации ЛК или ее эфиров с цианоуксусной кислотой в условиях реакции Кневенгеля образуются нитрилы **74**, из которых путем восстановления кратной связи и последующего кислотного гидролиза получена 3-метиладипиновая кислота.¹⁷⁶



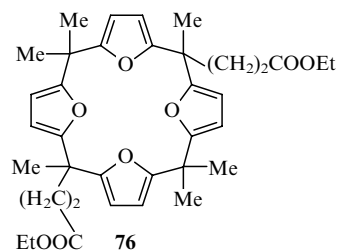
$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{CH}_2\text{Ph}$.

Подобно альдегидам и кетонам, ЛК способна вступать в кислотно-катализируемую конденсацию с фенолами и нафтолами. В результате образуются 4,4-диарилзамещенные валериановые кислоты **75**.^{177–180}

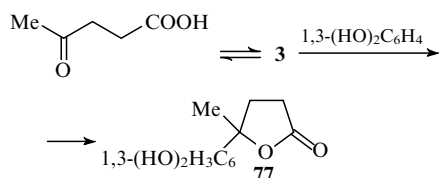


$\text{R} = \text{H}, \text{Me}$.

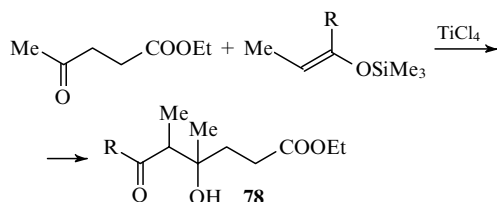
В аналогичное взаимодействие вступает также фуран и его производные.^{181–183} Сопреженная конденсация фурана с ацетоном и ЛК или ее эфирами делает возможным получение макроциклов типа соединения **76**, способных, подобно краун-эфирам, селективно экстрагировать ионы металлов.



Взаимодействие ЛК с резорцином протекает иначе, и в результате образуется арилированный γ -валеролактон **77**.¹⁸⁴



При взаимодействии эфиров ЛК с силиловыми эфирами енолов в присутствии эквивалентных количеств TiCl_4 гладко протекает перекрестная альдольная конденсация с образованием эфиров 4,5-диметил-4-гидрокси-6-оксокарбоновых кислот **78**.¹⁸⁵



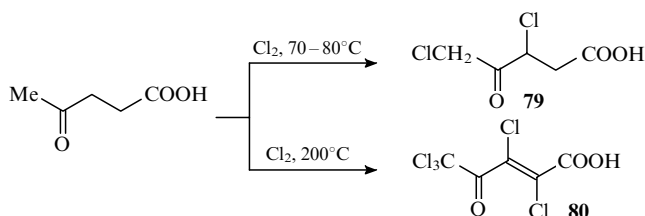
R = Alk.

Аналогичная реакция происходит при конденсации ЛК с хлордиформетилкетонами.¹⁸⁶

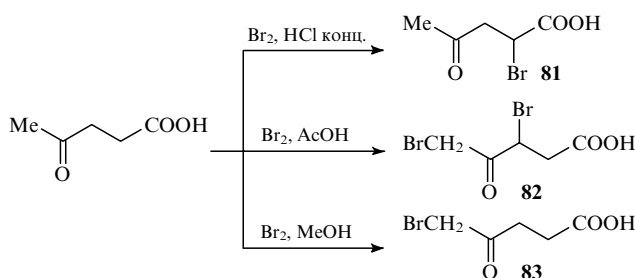
VI. Реакции с участием метильной и метиленовой групп

Карбонильная и карбоксильная группы ЛК активируют соседние атомы углерода. Поэтому хлорирование и бромирование ЛК осуществляется довольно легко. В результате образуются органические галогениды, представляющие собой очень важные строительные блоки.

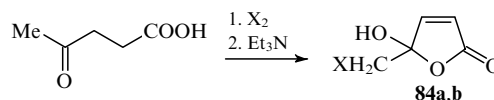
Хлорирование ЛК хлором при умеренной температуре приводит к 3,5-дихлорлевулиновой кислоте (**79**).¹⁸⁷ При повышении температуры или при проведении реакции в присутствии кислот Льюиса наблюдается более глубокое хлорирование и образуется 2,3,5,5,5-пентахлор-4-оксопентеновая кислота (**80**),^{188–191} которая применяется как дефолиант.



Результат бромирования ЛК в значительной степени зависит от среды, в которой проводится реакция. Варьируя растворитель, можно достаточно селективно получать различные бромпроизводные ЛК. Так, бромирование в концентрированной HCl дает в основном 2-бромлевулиновую кислоту (**81**),¹⁹¹ тогда как в уксусной кислоте получается 3,5-дибромпроизводное **82**,¹⁹² а при проведении реакции в метаноле происходит региоселективное бромирование ЛК по метильной группе с образованием 5-бромлевулиновой кислоты (**83**).¹⁹³

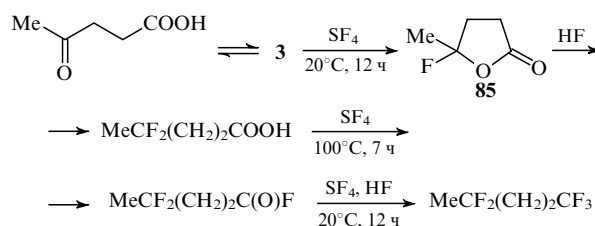


Сочетание реакций галогенирования и дегидрогалогенирования позволяет получать на основе ЛК галогенсодержащие гидроксифураноны **84a,b**.^{194, 195}



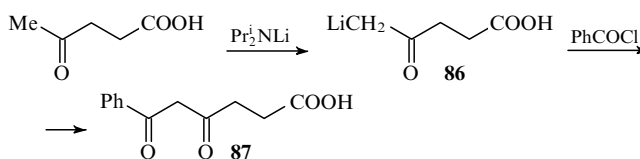
X = Cl (a), Br (b).

Для фторирования ЛК наиболее продуктивно использование четырехфтористой серы^{196–198} и ее производных.¹⁹⁹ Однако в этом случае не происходит фторирования метильной и метиленовой групп. Показано, что в первую очередь фторированию подвергается лактон **3**, всегда присутствующий в растворе ЛК. В дальнейшем происходит его превращение через соединение **85** в 1,1,1,4,4-пентафторпентан.



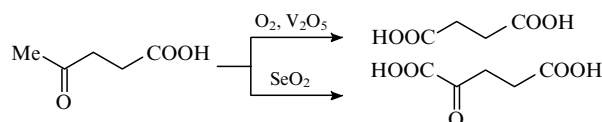
Этиллевулинат в этих условиях подвергается фторированию только по атому углерода карбонильной группы.²⁰⁰

Метильная группа ЛК активна в реакции металлизации. Так, при действии на ЛК диизопропиламида образуется литийорганическое соединение **86**, которое при реакции с бензоилхлоридом дает 6-фенил-4,6-диоксогексановую кислоту (**87**).²⁰¹

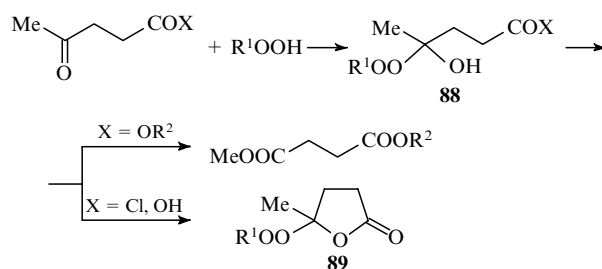


VII. Реакции окисления и восстановления

Результат окисления ЛК в значительной мере зависит от типа используемого окислителя. Высокотемпературное окисление ЛК кислородом над V_2O_5 дает янтарную кислоту.²⁰² В то же время окисление ЛК диоксидом селена в условиях реакции Райли приводит к 2-оксоглутаровой кислоте.²⁰³



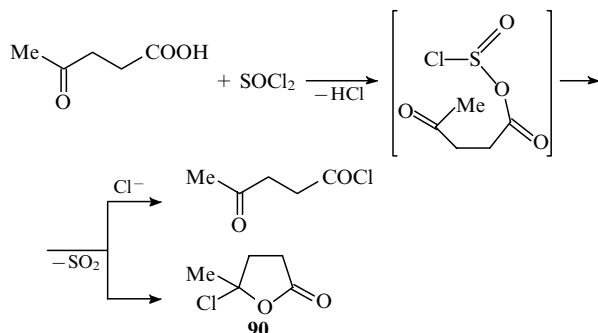
Изучено окисление ЛК и ее производных перекисными соединениями по Байеру–Виллигеру.^{204–207} На первой стадии реакции образуются производные гидроперокси-валериановой кислоты **88**, которые быстро циклизуются до перокси-γ-валеролактонов **89**, а при защите карбоксильной группы дают эфиры янтарной кислоты.



Набор методов, используемых для восстановления ЛК, довольно широк. Прежде всего следует отметить каталитическое гидрирование ЛК и ее эфиров на скелетном никеле. Свободная кислота количественно превращается в γ -валеролактон,²⁰⁸ а ее эфиры восстанавливаются до эфиров 4-гидроксивалериановой кислоты.²⁰⁹ Аналогичные продукты получают при гидрировании ЛК и ее эфиров на медно-хромовом катализаторе (CuO (80%), Cr_2O_3 (20%)).²¹⁰ При модификации катализаторов гидрирования оптически активными веществами (L-аланином, L-фенилаланином, L-глутаминовой кислотой, D-винной кислотой) был осуществлен асимметрический синтез γ -валеролактона из ЛК.^{211–213}

В условиях восстановительной циклизации ЛК и ее эфиры могут служить исходными веществами для получения целого ряда насыщенных лактонов — 5-замещенных производных бутиролактона.^{214–216} Так, оптически активный γ -валеролактон с хорошим выходом получают при восстановлении ЛК силанами в присутствии родиевых катализаторов, имеющих хиральные лиганды.²¹⁷

При реакции ЛК с SOCl_2 наряду с хлорангидридом ЛК, образуется также насыщенный лактон **90**. Авторы работы²¹⁸ полагают, что реакция протекает в соответствии с приведенной ниже схемой. Выход соединения **90** может достигать 100%.²¹⁹ По-видимому, аналогично происходит образование 5-метокси- γ -валеролактона при реакции ЛК с метилхлорформиадом.²²⁰ Атом галогена в соединении **90** достаточно подвижен. Так, при взаимодействии эквимольных количеств лактона **90** и 90%-ного *т*-*трет*-бутилгидропероксида образуется соединение **89** ($\text{R}^1 = \text{Bu}^t$).²²¹



Реакция ЛК с дитионитом натрия в кипящем водном диоксиде также приводит к γ -валеролактону. Полагают,²²² что она идет через стадию образования α -гидроксисульфидов. Описаны примеры катализируемого комплексами рутения и родия гидрирования оксо-группы ЛК.^{223, 224}

Возможно и более глубокое восстановление производных ЛК с образованием диола или валериановой кислоты. Так, при восстановлении ЛК литийалюминийгидридом получен²²⁵ рацемический пентан-1,4-диол, а электрохимическое восстановление ЛК в условиях рециркуляции католита и постоянном отделении анолита с помощью мембраны дает валериановую кислоту.²²⁶ Пекарские дрожжи восстанавливают эфиры ЛК с хорошими выходами до эфиров 4-гидроксивалериановой кислоты и далее до (*R*)- γ -валеролактона и (*S*)-пентан-1,4-диола.²²⁷

VIII. Заключение

Таким образом, возможность получения ЛК из природного возобновляемого сырья делает ее легкодоступным исходным соединением для формирования 1,4-дикарбонильных систем, синтетические подходы к которым ограничены.²²⁸

В реакциях ЛК, с одной стороны, реализуются разнообразные процессы нуклеофильного присоединения N-, O-, S- и C-центрированных нуклеофилов по оксо-группе ЛК, с другой стороны, наблюдаются классические превращения,

характерные для карбоновых кислот. Кроме того, для ЛК возможны совместные превращения обеих функциональных групп, характерные только для γ -оксокарбоновых кислот, наиболее доступным представителем которых и является ЛК. За счет этого на основе ЛК можно получить различные типы гетероциклических соединений, среди которых следует выделить производные пирролидона, бензоазепинона, индола, хромона.

Необходимо также отметить, что наличие электроноакцепторной карбонильной группы в молекуле ЛК заметно повышает кислотность протонов у атома С(3). Их подвижность делает возможными алкилирование и галогенирование молекулы ЛК и ее лактонизацию.

Благодаря доступности ЛК, методы синтеза соединений, получаемых на ее основе, легко конкурируют с альтернативными синтетическими подходами.

Кроме того, как сама ЛК, так и соединения, полученные на ее основе, обладают разнообразными полезными свойствами, обеспечивающими их все возрастающее использование. Левулиновая кислота применяется в качестве регулятора роста растений.²²⁹ Ингибируя фотолитоз хлорофилла, ЛК может выступать, как ингибитор или стимулятор образования хлорофилла.²³¹ Она используется как модифицирующая добавка для смол, получаемых на основе фурфуролилового спирта,²³² модифицирует поверхность аминоаэросилол,²³³ придает радиационно-защитные свойства полимерам,²³⁴ используется при флотации шеелита.²³⁵ Эфиры и соли ЛК применяются в пищевой промышленности^{236–240} в качестве консервантов, стабилизаторов и отдушек, при создании косметических препаратов различного назначения,^{241–246} в медицинской практике.^{247–250} Добавки эфиров ЛК повышают термостабильность ПВХ,²⁵¹ улучшают характеристики топлива для двигателей внутреннего сгорания,²⁵² а эфиры гликолей являются прекрасными пластификаторами.^{41, 61, 253} Соединения, синтезированные на основе ЛК, применяются как ингибиторы коррозии,²⁵⁴ инициаторы радикальной полимеризации,^{148, 149, 255–257} сшивающие агенты,²⁵⁸ входят в состав жидких кристаллов.^{259, 260}

Несомненно, что ЛК может быть использована в качестве одного из компонентов для создания альтернативной сырьевой базы органического синтеза.

Литература

1. Ю.И.Скурлатов, Г.Г.Дука, А.Мизити. *Введение в экологическую химию*. Высшая школа, Москва, 1994
2. V.Sunjic, J.Horvat, B.Klaic. *Kem. Ind.*, **33**, 599 (1984)
3. M.Kitano, F.Tanimoto. *Chem. Econ. Eng. Rev.*, **7**, 25 (1975)
4. V.Sunjic, J.Horvat, B.Klaic, S.Horvat. *Kem. Ind.*, **33**, 593 (1984)
5. A.Apelblat, E.Mazurova. *J. Chem. Thermodyn.*, **22**, 289 (1990)
6. *Таблицы констант скорости и равновесия гетеролитических органических реакций. Т. 1(1)*. (Под ред. В.А.Пальма). Изд-во ВИНТИ, Москва, 1975
7. S.T.Graul, M.E.Schnute, R.R.Squires. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, **96**, 181 (1990)
8. D.Srzic, J.Horvat, V.Sunjic, B.Kralj. *Org. Mass-Spectrometry*, **23**, 829 (1988)
9. J.P.Guthrie. *Can. J. Chem.*, **57**, 1177 (1979)
10. D.Gero. *J. Org. Chem.*, **19**, 1960 (1954)
11. Г.Ф.Большаков, В.С.Ватаго, Ф.Б.Агрест. *Ультрафиолетовые спектры гетероорганических соединений*. Химия, Ленинград, 1969
12. R.Chiron, Y.Graff. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3715 (1967)
13. В.Г.Костенко, В.М.Левитин. *Журн. прикл. химии*, **53**, 640 (1980)
14. E.Guntrum, W.Kuhu, W.Spoinkin. *Synthesis*, 921 (1986)
15. B.Cederlung, A.Jespersion, A.-B.Hornfeld. *Acta Chem. Scand.*, **25**, 3656 (1971)
16. Y.S.Rao. *Chem. Rev.*, **76**, 625 (1976)
17. S.Gironomilz, R.A.Hoffman. *Ark. Kem.*, **15**, 499 (1960)
18. J.Brunet, D.Paquer, Ph.Riout. *Phosphorus Sulfur*, **3**, 377 (1977)

19. Н.А.Кочетков, А.Ф.Бочков, Б.А.Дмитриев, А.И.Усов, О.С.Чижев, В.Н.Шибяев. *Химия углеводов*. Химия, Москва, 1967
20. Н.Е.van Dam, А.Р.Р.Кieboom, Н.van Bekkum. *Starch/Staerke*, **38**, 95 (1986)
21. J.Horvat, В.Кlaic, В.Мetelko, V.Sunjic. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2111 (1985)
22. J.Horvat, В.Кlaic, В.Мetelko, V.Sunjic. *Croat. Chem. Acta*, **59**, 429 (1986)
23. Н.И.Никитин. *Химия древесины*. Изд-во АН СССР, Москва, 1951
24. З.А.Роговин, Н.Н.Шорыгина. *Химия целлюлозы и ее спутников*. Госхимиздат, Москва, 1953
25. Пат. 3258481 США; *Chem. Abstr.*, **65**, 10497 (1966)
26. I.Simkovic, T.Leesonboon, W.S.Mok, M.J.Antal. *Prepr. Pap.-Am. Chem. Soc., Div. Fuel Chem.*, **32**, 129 (1987)
27. M.J.Antal, W.S.Mok. *Res. Thermochem. Biomass Convers.*, 461 (1988)
28. K.D.Baugh, P.McCarty. *Biotechnol. Bioeng.*, **31**, 50 (1988)
29. R.K.M.R.Kallury, C.Ambidge, T.T.Tidwell, D.C.B.Boocock, F.A.Agblevor, D.J.Stewart. *Carbohydr. Res.*, **158**, 253 (1986)
30. K.J.Garves. *Wood Chem. Technol.*, **8**, 121 (1988)
31. K.Lourvanij, G.L.Rorger. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **32**, 11 (1993)
32. Пат. 62252742 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 210534 (1988)
33. Пат. 3752849 США; *РЖХим.*, 14 Н 474П (1974)
34. Пат. 5139205 Япония; *РЖХим.*, 12 Н 446П (1977)
35. Л.А.Бадовская, В.Г.Кульневич. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **19**, 1187 (1976)
36. Л.А.Бадовская. *Химия гетероцикл. соединений*, 1314 (1978)
37. L.Fucutes, G.Larson. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 271 (1982)
38. R.Ballini, M.Petrini. *Synthesis*, 1024 (1986)
39. H.J.Bart, J.Reidetschlager, K.Schatka, A.Lehmenn. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **31**, 21 (1994)
40. С.-К.Шу, В.М.Лауэрсе. *J. Agric. Food Chem.*, **43**, 782 (1995)
41. Пат. 4327 Япония; *РЖХим.*, (8), 23933П (1956)
42. G.A.Olah, J.Welch. *Synthesis*, 652 (1974)
43. A.R.Bacler, A.B.Kontowicz. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 118 (1953)
44. Пат. 277666 Австралия; *РЖХим.*, 6 Н 230П (1969)
45. В.Н.Котрелев, И.К.Рубцова. *Хим. пром-сть*, 8 (1953)
46. G.Drefahl, B.Gros. *J. Prakt. Chem.*, **1**, 153 (1955); *РЖХим.*, 51999 (1955)
47. K.Seigo, M.Usui, K.Kikuchi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1863 (1977)
48. Пат. 3392190 США; *РЖХим.*, 20 Н 142П (1969)
49. C.Scalfi-Happ, E.Happ, S.Chag, S.Chladek. *Biochemistry*, **26**, 4682 (1987)
50. H.J.Koeners, J.Verhoeven, J.H.van Boom. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 381 (1980)
51. H.J.Koeners, C.U.M.Verdegaal, J.H.van Boom. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **100**, 118 (1981)
52. C.A.A.van Boeckel, G.M.Visser, J.H.van Boom. *Tetrahedron*, **41**, 4557 (1985)
53. A.Hassner, G.Strand, M.Rubinshtein. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1614 (1975)
54. M.Ono, I.Itoh. *Chem. Lett.*, 589 (1981)
55. T.-L.Ho, C.M.Wong. *Synth. Commun.*, **5**, 91 (1975)
56. A.Froeling, H.J.J.Pabon, J.P.Ward. *Chem. Phys. Lipids*, **26**, 29 (1984)
57. V.Widmer. *Synthesis*, 135 (1983)
58. A.Armstrong, I.Brackenridge, R.F.W.Jackson, J.M.Kirk. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2483 (1988)
59. Y.Kawai, O.Uno, M.Takagi, Y.Yamashita, Y.Ishii. *J. Chem. Soc. Jpn., Chem. Ind. Chem.*, **57**, 158 (1954)
60. R.N.Chakravarti, R.C.Dhar. *J. Indian Chem. Soc.*, **30**, 251 (1953)
61. H.Yasuda. *J. Sci. Res. Inst.*, **51**, 86 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 1923 (1958)
62. G.Lhommet, M.Richand, P.Maitte. *C. R. Herbd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **290**, 445 (1980)
63. J.A.Soderquist, E.I.Miranda. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4905 (1993)
64. B.M.Kwon, C.S.Foote. *J. Org. Chem.*, **54**, 3879 (1989)
65. R.Ballini, M.Petrini, G.Rosini. *Synthesis*, 711 (1987)
66. I.Matsui. *Tetrahedron Lett.*, 1107 (1976)
67. Y.Watanabe, S.Shoda, T.Mukayama. *Chem. Lett.*, 741 (1976)
68. W.Maier, W.Roth, Y.This. *Chem. Ber.*, **115**, 808 (1982)
69. Пат. 3476803 США; *РЖХим.*, 1 Н 67П (1971)
70. Пат. 601922 Англия; *Chem. Abstr.*, **42**, 7319 (1948)
71. T.E.Patrick, K.K.Johri, D.U.White W.I.Berbrend. *Can. J. Chem.*, **64**, 138 (1986)
72. E.Buchta, K.Burger. *Liebigs Ann. Chem.*, **580**, 125 (1953)
73. J.Knole, H.Schaefer. *Angew. Chem.*, **87**, 777 (1975)
74. R.Toubiana, J.Asselineau. *C. R. Herbd. Seances Acad. Sci.*, **251**, 884 (1960)
75. Пат. 81-166381 Япония; *Chem. Abstr.*, **96**, 132154 (1982)
76. D.Cohen, G.E.Pattenden. *J. Chem. Soc., C*, 2314 (1967)
77. C.W.Huffman, W.G.Skelly. *Chem. Rev.*, **63**, 632 (1963)
78. Пат. 4389531 США; *Chem. Abstr.*, **99**, 89638 (1983)
79. Пат. 3235562 США; *РЖХим.*, 13 Н 82П (1967)
80. W.D.Celmer, I.A.Solomons. *J. Org. Chem.*, **28**, 3221 (1963)
81. Пат. 2515146 Германия; *Chem. Abstr.*, **86**, 71947 (1977)
82. В.Е.Марианов, Д.Ф.Масмусей. *Tetrahedron Lett.*, 3797 (1979)
83. В.Е.Марианов, Д.Ф.Масмусей, В.Дюль-Емсуилер. *J. Org. Chem.*, **48**, 5062 (1983)
84. A.Bertho. *Chem. Ber.*, **90**, 29 (1957)
85. J.H.Bowie, R.N.Hayes, S.Mitcas, H.Prager. *Aust. J. Chem.*, **39**, 529 (1986)
86. Пат. 4572911 США; *Chem. Abstr.*, **105**, 78919 (1986)
87. S.Wawzonek, J.D.Nordstrom. *J. Med. Chem.*, **8**, 265 (1965)
88. F.Gatta, S.Chiavarelli. *Farmaco, Ed. Sci.*, **30**, 631 (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 131553 (1975)
89. S.Sharma, B.M.Lynch. *Can. J. Chem.*, **57**, 3034 (1979)
90. A.Chimiri, S.Grasso, P.Monforte, G.Romeo. *Heterocycles*, **27**, 93 (1988)
91. P.Alberti, W.Houlihan. *J. Org. Chem.*, **33**, 2402 (1968)
92. M.Jamamoto, J.Takeuchi. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1036 (1982)
93. F.J.Stevens, T.D.Griffin, T.L.Fields. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 42 (1955)
94. A.Lespagnol, J.Deprey. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 606 (1961)
95. Ю.С.Шабаров, Н.И.Васильев, Н.К.Мамаева. *Журн. общ. химии*, **33**, 201 (1963)
96. Пат. 12881 Япония; *Chem. Abstr.*, **88**, 190875 (1978)
97. Пат. 5482М Франция; *РЖХим.*, 20 Н 372П (1969)
98. S.Groszowski, J.Wrona. *Pol. J. Chem.*, **52**, 1029 (1978)
99. R.F.Homer, H.Gregory, L.F.Wiggins. *J. Chem. Soc.*, 2191 (1948)
100. M.Fudzise, F.Nacamura. *J. Chem. Soc. Jpn., Pure Chem.*, **75**, 348 (1954)
101. M.Morishita, T.Sowa, F.Sakyama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 632 (1967)
102. M.Keeny. *Anal. Chem.*, **29**, 1489 (1957)
103. C.De Puy, B.W.Ponder. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4629 (1959)
104. W.Wenner. *J. Org. Chem.*, **18**, 1333 (1953)
105. H.Zimmer, B.H.Gross, E.H.Gerlade. *J. Org. Chem.*, **24**, 1667 (1959)
106. M.Chelardoni, V.Pastellini. *Ann. Chim. (Rome)*, **61**, 238 (1971)
107. J.Reiter, J.Barkozy, I.Pallagi. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1325 (1993)
108. E.Tao, J.Brennan, J.B.Decter. *Heterocycles*, **29**, 133 (1989)
109. K.Kotke, H.Kuehstedt, D.Kotke. *Pharmazie*, **40**, 54 (1985)
110. F.J.Stevens. *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2263 (1949)
111. H.Yamamoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 425 (1967)
112. F.J.Stevens, D.H.Higginbottom. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2206 (1954)
113. Пат. 4302589 США; *Chem. Abstr.*, **96**, 122638 (1982)
114. Пат. 1356431 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **82**, 16712 (1975)
115. Пат. 5226 Япония; *РЖХим.*, 5 Н 495П (1970)
116. Пат. 12140 Япония; *РЖХим.*, 11 Н 593П (1970)
117. S.Bimecki, J.Jakubovski. *Rocz. Chem.*, **48**, 1599 (1974)
118. Пат. 3822275 США; *Chem. Abstr.*, **82**, 125272 (1975)
119. Пат. 2740836 Германия; *Chem. Abstr.*, **91**, 91500 (1979)
120. J.Jakubovski, M.Biniecka-Picazio. *Acta Pol. Pharm.*, **40**, 147 (1983)
121. Пат. 1512023 Франция; *РЖХим.*, 22 Н 66П (1968)
122. D.Bertazzoni, B.Bortoletti, T.Pertolloto. *Bull. Chim. Farm.*, **109**, 60 (1970)
123. A.W.Douglas. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6463 (1978)
124. Пат. 2753128 Германия; *Chem. Abstr.*, **89**, 168157 (1978)
125. Пат. 3078290 США; *РЖХим.*, 14 Р 93П (1965)
126. A.H.Phillip, L.G.Humber. *Heterocycl. Chem.*, **15**, 413 (1978)
127. Пат. 4041169 США; *Chem. Abstr.*, **87**, 201506 (1977)
128. A.E.Dann, J.B.Davis. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 158 (1979)
129. M.Westling, R.Smith, T.Livinghouse. *J. Org. Chem.*, **51**, 1159 (1986)
130. J.R.Rocca, J.H.Tumlinson, B.M.Glancey, C.S.Lofgren. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1893 (1983)

131. J.-L.Moreau, R.Couffignal, R.Arous-Chtara. *Tetrahedron*, **37**, 307 (1981)
132. M.C.Mussatto, D.Savoia, C.Trombini. *J. Org. Chem.*, **45**, 4002 (1980)
133. M.Araki, S.Sakata, H.Takei. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 1777 (1974)
134. G.L.Oliver, J.R.Dann, J.W.Gates. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 702 (1958)
135. A.T.Meyers, S.Biehz. *J. Org. Chem.*, **55**, 791 (1990)
136. S.M.Mukherji, O.P.Vig, S.Singh, N.K.Bhattacharyya. *J. Org. Chem.*, **18**, 1499 (1953)
137. R.Fusco, F.Sanniccolo. *J. Org. Chem.*, **47**, 1691 (1982)
138. R.K.Boeckman, K.J.Bruza. *Tetrahedron Lett.*, 4187 (1977)
139. R.Confignal, A.Tongami. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. 2*, **298**, 73 (1984)
140. J.T.Edward, E.Cooke, T.Paradellis. *Can. J. Chem.*, **58**, 597 (1981)
141. A.Hosomi, A.Shirahata, H.Sacurai. *Tetrahedron. Lett.*, 3043 (1978)
142. J.Nokami, J.Otera, T.Sudo. *Organometallics*, **2**, 191 (1983)
143. T.Shono, M.Ishifune, S.Kashimura. *Chem. Lett.*, 449 (1990)
144. T.Kauffmann, T.Abel, G.Neiteler, M.Schreer. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 50 (1990)
145. J.L.Namy, J.Collin, J.Zhang, H.Kagan. *J. Organomet. Chem.*, **328**, 81 (1987)
146. Пат. 4325 Япония; *РЖХим.*, (5), 51213П (1958)
147. A.E.Gal, S.Avakian, G.J.Martin. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4181 (1954)
148. Пат. 3444874 Германия; *Chem. Abstr.*, **104**, 68469 (1986)
149. А.с. 321115 СССР; *РЖХим.*, 6 Н 105П (1973)
150. M.Makayama, S.Ohira, S.Shinke, S.Hayashi. *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 2399 (1978)
151. S.E.Diniro, R.W.Freksen, W.E.Pabst. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 182 (1977)
152. H.Nisiyama, H.Sakaguihi, T.Nakamura. *Organometallics*, **8**, 846 (1989)
153. I.Ojima, T.Kogura, M.Kumagai. *J. Org. Chem.*, **42**, 1671 (1977)
154. И.И.Лапкин, Т.Н.Поварнищина, В.В.Двинский. *Журн. общ. химии*, **48**, 607 (1978)
155. A.Tzschach, J.Heinike. *J. Prakt. Chem.*, **315**, 65 (1978)
156. J.A.Code. *J. Org. Chem.*, **23**, 1372 (1958)
157. K.Bajpai, R.Singal, R.C.Srivastava. *Indian J. Chem.*, **18A**, 73 (1979)
158. F.Huber, S.Boek. *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.*, **37**, 815 (1982)
159. T.Kauffmann, T.Abel, G.Neitler, M.Schreer. *Tetrahedron Lett.*, 503 (1990)
160. M.Elliott, N.F.Yanes, V.Khambay. *Pest. Sci.*, **17**, 708 (1986)
161. В.А.Баранский, Г.Д.Елисеева. *Журн. общ. химии*, **61**, 777 (1991)
162. G.M.Picha. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3155 (1953)
163. R.Mitscka, J.Ochldrich, K.Yakakashi, J.M.Cook. *Tetrahedron*, **40**, 4521 (1984)
164. Пат. 3401911 Германия; *Chem. Abstr.*, **104**, 34096 (1986)
165. Пат. 129906 Европа; *Chem. Abstr.*, **103**, 6223 (1985)
166. H.J.Kable. *Synthesis*, 886 (1978)
167. Пат. 2611910 Германия; *Chem. Abstr.*, **88**, 6722 (1978)
168. V.V.Swaminathan. *Indian J. Chem.*, **14B**, 620 (1976)
169. F.G.Badder, M.H.Nosseir, N.L.Doss, N.N.Messina. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1091 (1972)
170. G.Kumashiro, E.Hatikava. *J. Chem. Soc. Jpn., Chem. Ind. Chem.*, **57**, 299 (1954)
171. Пат. 2815375 США; *РЖХим.*, (1), 2072П (1960)
172. N.Joda. *Macromol. Chem.*, **55**, 174 (1962)
173. Пат. 2753358 США; *РЖХим.*, (12), 40639П (1958)
174. M.Fetizon, M.Montanfirer, J.Rens. *J. Chem. Res. (S)*, 9 (1982)
175. Пат. 4233 Япония; *РЖХим.*, (18), 61688 (1957)
176. R.Stevens. *J. Chem. Soc.*, 1118 (1960)
177. A.A.Bader, A.D.Kontowic. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4465 (1954)
178. Пат. 3471554 США; *РЖХим.*, 21 Н 109П (1970)
179. Пат. 6270338 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 154076 (1987)
180. Пат. 3382252 США; *РЖХим.*, 1 Н 716П (1970)
181. W.H.Brown, H.Sawatzky. *Can. J. Chem.*, **34**, 1147 (1956)
182. В.Г.Глуховцев, Л.А.Солоненко, В.Г.Кульневич. *Химия гетероцикл. соединений*, 119 (1980)
183. J.Kotuke, K.Hanji, J.Furukawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7417 (1976)
184. R.Gopal, P.Gupta. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 1789 (1974)
185. K.Banno. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 2284 (1976)
186. T.Ishihara, T.Yamanaka, T.Ando. *Chem. Lett.*, 1165 (1984)
187. С.Мотокити. *J. Chem. Soc. Jpn., Pure Chem.*, **82**, 256 (1961)
188. Пат. 3619161 США; *РЖХим.*, 21 Н 467 (1972)
189. Пат. 3954807 США; *Chem. Abstr.*, **85**, 77663 (1976)
190. Пат. 3842126 США; *Chem. Abstr.*, **82**, 3810 (1975)
191. B.Nesterova, J.Angelova, E.Simova. *Formatsiya (Sofia)*, **41**, 5 (1991)
192. A.Kleson. *Arch. Kem.*, **11**, 285 (1957)
193. H.-J.Ha, S.-K.Lee, J.-L.Ha. *Synth. Commun.*, **24**, 2557 (1994)
194. R.Franzen, L.Kronberg. *Tetrahedron*, **49**, 10945 (1993)
195. C.Grundmann, E.Kober. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2332 (1955)
196. V.Larsson, R.Carlson, J.Leroy. *Acta Chem. Scand., Ser. A*, **47**, 380 (1993)
197. М.М.Кульчицкий, А.Я.Ильченко, Л.М.Ягупольский. *Журн. орг. химии*, **9**, 527 (1973)
198. Ф.А.Блошница, А.И.Бурмаков, А.А.Аникеева, Л.М.Ягупольский. *Журн. орг. химии*, **21**, 1414 (1988)
199. Т.Патрик, J.F.Поон. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1091 (1984)
200. Ф.А.Блошница, А.И.Бурмаков, Б.В.Кученко, Л.А.Алексеева, А.Л.Бельферман, Ю.А.Паздерский, Л.М.Ягупольский. *Журн. орг. химии*, **17**, 1417 (1981)
201. W.V.Murray, M.P.Wachter. *J. Org. Chem.*, **55**, 3424 (1990)
202. Пат. 2676186 США; *РЖХим.*, (20), 47161П (1955)
203. Пат. 4513 Япония; *РЖХим.*, 16 Н 34П (1964)
204. R.C.P.Cubbon, C.Hewlett. *J. Chem. Soc., C*, 2986 (1968)
205. А.с. 252341 СССР; *РЖХим.*, 20 Н 34П (1970)
206. G.Hamprecht, C.Ruchardt. *Tetrahedron Lett.*, 3195 (1968)
207. J.Cannon, J.Garst. *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1059 (1975)
208. I.Hayashi, E.Negoro, Y.Hachihama. *J. Chem. Soc. Jpn., Chem. Ind. Chem.*, **57**, 67 (1954)
209. I.Hayashi. *J. Chem. Soc. Jpn., Chem. Ind. Chem.*, **60**, 280 (1957)
210. Пат. 69409 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 179201 (1983)
211. I.Yoshimaru, I.Masami, H.Tadao, T.Tadashi, Y.Shinichi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 241 (1969)
212. M.Iokazaki, K.Shimokoshi, E.Miyazaki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2969 (1986)
213. A.Tai, T.Narada, J.Hiraki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1414 (1983)
214. Цю Чан-Лун, Кун Цин-Ли. *Уч. зап. Ланчжоуск. ун-та*, 59 (1964); *РЖХим.*, 14 Ж 207 (1965)
215. D.I.Govin, N.Geraghty. *Synth. Commun.*, **24**, 1351 (1994)
216. J.G.De Vries, T.Y.van Bergen, R.M.Kellog. *Synthesis*, 246 (1977)
217. Пат. 7717461 Япония; *Chem. Abstr.*, **87**, 101962 (1977)
218. M.Renson. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **70**, 77 (1961)
219. Пат. 3755369 США; *РЖХим.*, 13 Н 206П (1974)
220. M.S.Newman, N.Gill, B.Darre. *J. Org. Chem.*, **31**, 2713 (1966)
221. Пат. 3654315 США; *РЖХим.*, 3 Н 43П (1973)
222. J.K.De Vries, R.Kellog. *J. Org. Chem.*, **45**, 4126 (1980)
223. F.Joo, Z.Toth, M.T.Beck. *Inorg. Chim. Acta*, **25**, 61 (1977)
224. F.Joo, L.Somsak, M.T.Beck. *J. Mol. Catal.*, **24**, 71 (1984)
225. K.Smith, R.Beaupvais, R.W.Holman. *J. Chem. Educ.*, **70**, 94 (1993)
226. H.L.Chum, A.K.Hauser, D.W.Sopher. *J. Electrochem. Soc.*, **130**, 2507 (1983)
227. H.Jacobs, K.Berryman, J.Jones, A.Goplan. *Synth. Commun.*, **20**, 999 (1990)
228. *Общая органическая химия. Т. 4. Химия*, Москва, 1983
229. Пат. 06271705 Япония; *Chem. Abstr.*, **122**, 49100 (1995)
230. O.Ishida. *Nagasaki Med. J.*, **34**, 1179 (1959); *РЖХим.*, (15), 61615 (1960)
231. Н.Н.Поликарпова. *Вестн. АН БССР. Сер. биол. наук*, 39 (1977)
232. Пат. 24743 Япония; *РЖХим.*, 2 С 244П (1966)
233. L.Horner, H.Ziegler. *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.*, **42**, 643 (1987)
234. Пат. 19121 Европа; *Chem. Abstr.*, **94**, 140872 (1981)
235. А.с. 621381 СССР; *Бюл. изобрет.*, (32), 14 (1978)
236. Пат. 7661685 Япония; *Chem. Abstr.*, **85**, 121780 (1976)
237. Пат. 2860993 США; *РЖХим.*, (21), 86718 (1960)
238. Пат. 9419961 США; *Chem. Abstr.*, **122**, 54727 (1995)
239. D.N.Georgiopoulos, A.N.Gallois. *Food Chem.*, **28**, 141 (1988)
240. Пат. 3749 Япония; *РЖХим.*, (23), 79520 (1958)
241. Пат. 58124711 Япония; *Chem. Abstr.*, **99**, 163846 (1983)
242. Пат. 7940614 Япония; *Chem. Abstr.*, **92**, 152897 (1980)
243. Пат. 63198611 Япония; *Chem. Abstr.*, **110**, 160402 (1989)
244. Пат. 59164712 Япония; *Chem. Abstr.*, **102**, 50723 (1985)
245. Пат. 2311675 Германия; *Chem. Abstr.*, **82**, 64334 (1975)
246. R.Muzzarelli, M.Weck, O.Fillipini. *Carbohydr. Polym.*, **11**, 307 (1989)
247. И.П.Лапин. *Нейрофармакология*, **21**, 1227 (1982)
248. Пат. 2902713 Германия; *Chem. Abstr.*, **91**, 198981 (1979)

249. Пат. 8603413 США; *Chem. Abstr.*, **105**, 158831 (1986)
250. W.Marconi, F.Ryszka. *Ann. Acad. Med. Sci.*, **23**, 45 (1991)
251. Пат. 7896050 Япония; *Chem. Abstr.*, **89**, 216353 (1978)
252. Пат. 4308053 Германия; *Chem. Abstr.*, **122**, 13524 (1995)
253. Пат. 272 Япония; *РЖХим.*, 2 Н 36П (1964)
254. Пат. 496555 Европа; *Chem. Abstr.*, **118**, 40897 (1993)
255. Пат. 4045427 США; *Chem. Abstr.*, **87**, 168628 (1977)
256. Пат. 61281102 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 157043 (1987)
257. C.Simionesen, E.Comantia, S.Dumitriu. *Rev. Chim. (Bucharest)*, **33**, 423 (1982)
258. Пат. 4365086 США; *Chem. Abstr.*, **98**, 90879 (1983)
259. Пат. 111695 Европа; *Chem. Abstr.*, **101**, 220018 (1984)
260. R.Nayori, M.Kitamura. *New Funct. Mater.*, 389 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 204795 (1994)

LEVULINIC ACID IN ORGANIC SYNTHESIS

B.V.Timokhin, V.A.Baransky, G.D.Eliseeva

Irkutsk State University

1, Ul. Karla Marksa, 664003 Irkutsk, Russian Federation, Fax +7(395)233–2238

The literature data concerning the methods of synthesis, chemical transformations and applications of levulinic acid are analysed and generalised. Wide synthetic applications of levulinic acid, particularly as a key compound in the synthesis of various heterocyclic systems, saturated and unsaturated ketones and diketones, difficultly accessible acids and other compounds are demonstrated. Special emphasis is laid on the ease of preparation of levulinic acid from hexose-containing sawmill and agricultural wastes.

Bibliography — 260 references.

Received 28th April 1997