

N-ОКИСИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

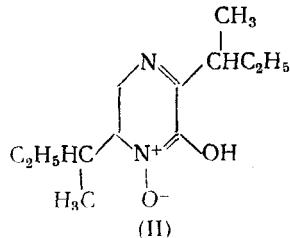
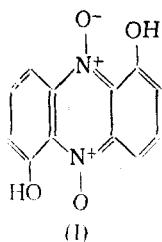
Д. В. Иоффе и Л. С. Эфрос

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	1325
I. Методы получения N-окисей ароматических азотистых гетероциклов	1326
1. Окисление ароматических азотистых гетероциклов	1326
2. Циклизация производных гидроксиламина	1329
3. Восстановительная циклизация нитросоединений	1330
4. Циклизация нитросоединений	1331
5. Другие методы получения N-окисей	1332
II. Некоторые физические свойства N-окисей ароматических азотистых гетероциклов	1333
III. Химические свойства N-окисей ароматических азотистых гетероциклов	1334
1. Реакции N-оксидной группы	1334
2. Реакции замещения ароматического гетерокольца	1338
3. Влияние N-оксидной группы на реакционную способность заместителей, стоящих в ароматическом гетерокольце	1345
IV. Применение N-окисей ароматических азотистых гетероциклов	1347

ВВЕДЕНИЕ

N-Окиси азотистых гетероциклов — bipolarные соединения аммония — известны сравнительно давно. Фридлендер и Остермайер¹, изучая восстановление этилового эфира *o*-нитрокоричной кислоты, выделили в 1881 г. «оксикарбостирил», вещество brutto-формулы $C_9H_9NO_2$. Лишь спустя тридцать три года, в 1914 г., Фридлендер показал, что полученное им соединение является N-окисью карбостирила² — первой синтезированной N-окисью ароматического азотистого гетероцикла. Последовавшие затем работы Мейзенгеймера сделали N-окиси азотистых гетероциклов легкодоступными веществами^{3, 4}. Однако интерес к химии N-окисей азотистых гетероциклов возник позднее в связи с необходимостью найти методы введения заместителей в кольцо азотсодержащих гетероциклов. Одним из таких методов являлась реакция Чичибабина; другим — использование четвертичных аммонийных солей, например, солей пиридиния. Еще более продуктивным оказалось применение N-окисей⁵. Интерес к N-окисям азотистых гетероциклов объясняется также открытием подобных структур в биологически-активных природных соединениях. Так, выделенный еще в 1938 г. антибиотик йодинин⁶ является, как было показано работами Кирриянова и сотрудников^{7, 8}, 1,1'-диоксифеназина (I). Антибиотик аспергилловая кис-
N-окисью замещенного пиразина (II)⁹.



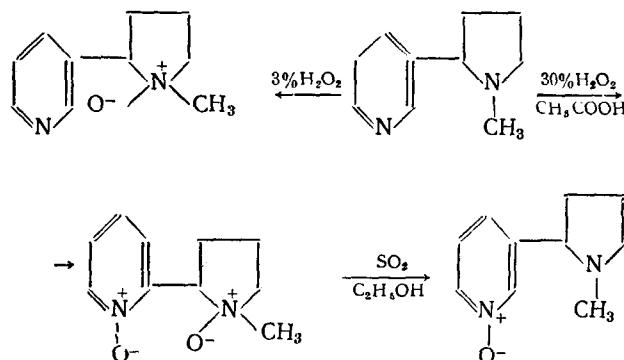
Химия N-окисей рассматривалась в ряде обзоров. Одна из имеющихся обзорных статей охватывает лишь работы японских исследователей¹⁰. Некоторые обзоры опубликованы в малодоступных журналах^{11, 12}, в других — химия N-окисей ароматических гетероциклов отражена лишь частично^{13, 14}. Лучшей нам представляется статья Катрицкого¹⁵, но она напечатана в 1956 г., в то время как сам автор за последующие годы опубликовал более десяти сообщений, посвященных химии N-окисей. В отечественной литературе подобные обзоры отсутствуют вовсе, несмотря на все увеличивающееся число работ советских исследователей. Это и побудило нас к написанию настоящей статьи, в которой систематизирована основная литература, появившаяся до конца 1960 г. В работе рассмотрены свойства N-окисей лишь ароматических азотистых гетероциклических соединений. Авторы не касались химии N-окисей алифатических аминов, подробно описанной в иных статьях¹³.

1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ N-ОКИСЕЙ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

1. ОКИСЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Наиболее общий метод получения N-окисей ароматических гетероциклов — окисление последних. Амины алифатического ряда легко окисляются до N-окисей перекисью водорода в нейтральной среде; ароматические гетероциклы окисляются лишь в кислой среде. В качестве окислителей используются надкислоты. Мейзенгеймер впервые применил для этой цели надбензойную кислоту в среде инертного растворителя — бензола³. Наряду с надбензойной применялись также мононаднафталевая^{16, 17}, надмуравынная и надуксусная¹⁸ кислоты.

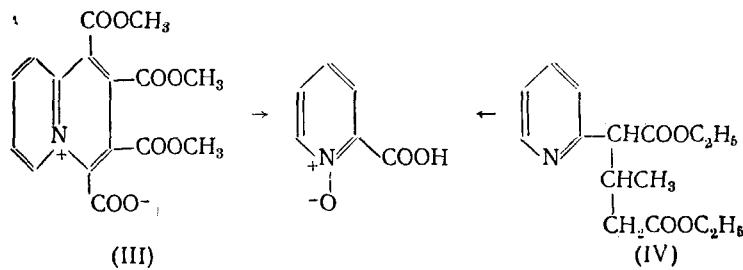
Работами японских исследователей было показано, что надуксусная кислота может быть с успехом заменена перекисью водорода в смеси с какой-либо органической кислотой, лучше всего уксусной¹⁰. Применение неорганических кислот — серной и фосфорной — также ведет к получению N-окисей, однако выход продуктов реакции весьма низок¹⁸. В то же время добавление в реакционную массу 0,3% серной кислоты и 0,1% фосфата натрия благоприятствует реакции¹⁹. Метод окисления азотистых гетероциклов перекисью водорода в ледяной уксусной кислоте вошел в экспериментальные руководства²⁰ и применяется для получения N-окисей самых разнообразных гетероциклов, в том числе — и различных природных соединений¹³. В последнем случае представляют интерес окисления соединений с двумя атомами азота, из которых один входит в ароматический, а другой — в неароматический азотистый гетероцикл, например, окисление никотина. Никотин образует три окиси: две моноокиси и одну диокись. Как показали Гольдфарб и Зворыкина²¹, и несколько позднее Тейлор и Боер²², для получения индивидуальных N-окисей никотина удобно пользоваться различной легкостью окисления жирных и гетероциклических азотсодержащих соединений и различной легкостью восстановления изомерных N-окисей:



Аналогично получены и все N-окиси N-метиланабазина и аминоникотина^{23, 24}.

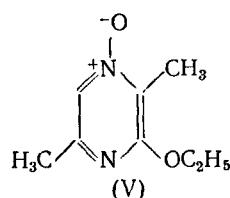
Несмотря на известную универсальность, метод прямого окисления азотсодержащих ароматических гетероциклов в ряде случаев вызывает осложнения.

Во-первых, наряду с образованием N-окиси могут протекать и побочные реакции окисления. Так, в последнее время было показано, что при окислении хинальдина и лепидина наряду с образованием N-окисей проходит также окисление углеродных атомов с образованием, соответственно, 3-оксихинальдина²⁵ и 3-окси-4-метилкарбостирила²⁶. Аналогично этому, при окислении хиноксалина и его производных образуются в большом количестве 2,3-диоксипроизводные хиноксалина¹⁸. При наличии в соединении легко окисляющихся групп в результате реакции образуются N-окиси уже окисленных соединений. Окисление пиридин-2-альдегида приводит к получению N-окиси никотиновой кислоты²⁷, а окисление эфиров 2- и 4-пиридинкарбоновых кислот ведет к образованию N-окисей 2- и 4-пиридинкарбоновых кислот^{28, 29}. Интересно отметить, что при окислении 3-пиридилюксусной кислоты реакция протекает нормально²⁹. По-видимому, здесь сказывается повышенная подвижность водородного атома в α - и γ -метиленовых группах, о чем будет сказано ниже. Следует указать также на случаи, когда образованию окиси предшествует окислительная деструкция; N-окись никотиновой кислоты образуется при окислении соединений (III) и (IV)^{28, 30}.



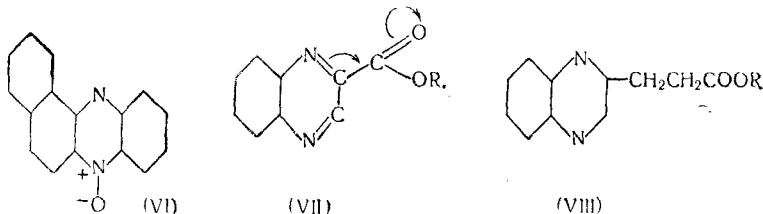
В ряде случаев рекомендуется перед проведением окисления защищать легкоокисляющиеся группы. Так, 2-аминопиридин сначала ацилируют и лишь затем окисляют. Отщепляя защитную группу, получают N-окись 2-аминопиридина^{31, 32}.

Уменьшение выходов N-окисей или даже невозможность окисления, связана со стерическими препятствиями. Такие затруднения наблюдались при окислении орто- и особенно ди-ортопроизводных. Так, N-окись 2,6-дифенилпиридина может быть получена лишь с весьма низким выходом³³. Пиразин, окисляясь, образует N,N'-диокись. Возникающие при введении в 2 и 5-положения метильных групп, стерические препятствия приводят к тому, что при окислении образуется смесь диокиси и моноокиси. А 2,5-диметил-3-этоксириазин образует лишь моноокись (V)^{34, 35}.



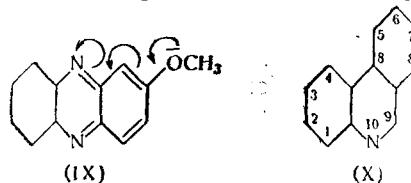
Стерические препятствия возрастают с увеличением размера заместителя. В то время как 2,3-диметилхиноксалин окисляется до диокиси, 2-метил-3-изопропильный аналог дает лишь моноокись, а 2,3-дизопропилхиноксалин не образует окиси³⁶.

Препятствуют окислению и некоторые заместители, стоящие вperi-
положении. Не удалось окислить 8-нитрохинолин³⁷, некоторые 8-ал-
коксихинолины³⁸, 2-(4'-метоксифенил) и 2-(4'-хлорфенил)-8-метил-
хинолины^{39, 40}, в то время как соответствующие 6- и 7-замещенные обра-
зуют N-окиси. 5-3-замещенные хиноксалина и 1-карбоксифеназин обра-
зуют лишьmonoокиси^{18, 41}, а 5,8-дихлорхиноксалин вообще не окисляет-
ся¹⁸, 1,2-бензофеназин и его производные также легко образуют моно-
окиси (VI) и с трудом окисляются до диокисей^{42, 43}.



Введение заместителя в кольцо, если оно оказывается на изменении плотности электронной пары на атоме азота, влияет на течение реакции окисления. Электроноакцепторные заместители, сопряженные с азотом, уменьшают электронную плотность и тем самым затрудняют окисление. Устойчивость производных β -хиноксалинкарбоновой кислоты (VII) к окислению легко объясняется сдвигом неподеленной пары азота к карбоксили ^{44, 45}. Этот взгляд подтверждается более легким окислением β -хиноксалинпропионовой кислоты (VIII), где подобное сопряжение исключено ⁴⁶. Электронную плотность у азота уменьшают также нитро- и циангруппы, стоящие в положении 6 хиноксалинового кольца. Образование N-окисей в этих случаях затруднено ¹⁸. 2,6- и 2,5-дикарбоновые кислоты пиридина настолько устойчивы к окислению, что их применяют в качестве стабилизаторов надкислот. Однако превращение кислот в натриевые соли, уменьшающее электроноакцепторность карбоксильной группы, позволяет получить N-окиси этих соединений с выходами 75—80% ⁴⁷.

Наоборот, электронодонорные заместители, увеличивающие электронную плотность на атоме азота, благоприятствуют окислению. При окислении 2-метоксифеназина (IX) преимущественное образование 9-оксида обусловлено повышенной электронной плотностью у атома азота 9.

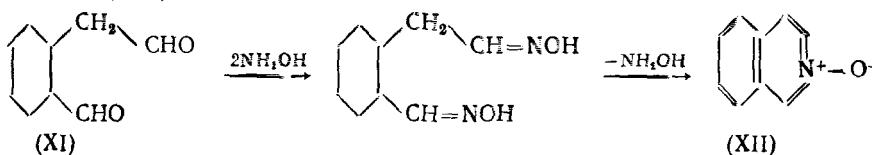


В случае окисления 2-метилфеназина и 2-хлорфеназина, 9- и 10 изомеры образуются в равных количествах, а 1-хлорфеназин окисляется целиком до 10-N-окси, так как окисление атома азота пространственно затруднено⁴⁸.

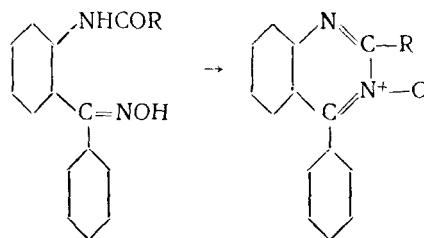
В сложных конденсированных системах со многими заместителями могут проявляться как стерические, так и электронные влияния. Фенантридин (X) легко образует N-окись, равно как и его 9-метильное и 9-этильное производные. Труднее окисляются 9-фенил и 9-нитрофенантридины, а N-окись 2,7-динитро-9-фенилфенантридина получить не удалось⁴⁹. Отметим также, что в то время как пиразин образует диокиси, пиридазин и пиrimидин окисляются лишь до моноокисей^{50, 51, 52}. Пурины, содержащие конденсированные пиrimидиновое и имидазольное кольца, при окислении надуксусной кислотой также образуют моноокиси за счет пиrimидинового кольца^{53, 54}.

2. ЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИЛАМИНА

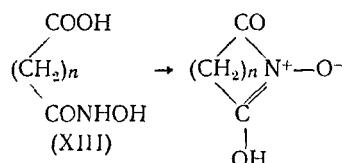
Диоксимы 1,5-дикарбонильных соединений циклизуются, выделяя одну молекулу гидроксиламина и образуя N-окись. В соответствии с этим глютаконовый и гомофталевый (XI) альдегиды при взаимодействии с гидроксиламином образуют, соответственно, N-окись пиридина⁵⁵ и изохинолина (XII)⁵⁶.



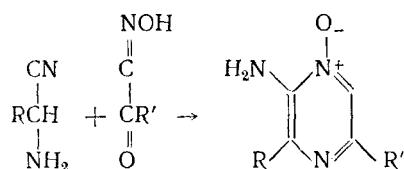
При дегидратации оксима *o*-ациламинофенона образуется 3-N-окись замещенного хиназолина⁵⁷.



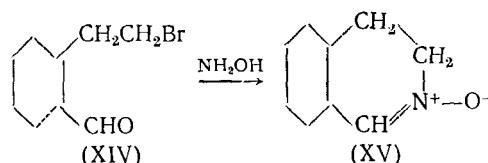
Аналогично циклизуются и другие производные гидроксиламина, например, типа (XIII)⁵⁸, где $n=2, 3$.



В ряде случаев промежуточный оксим не удается выделить⁵⁹. Монооксимы α, β -дикарбонильных соединений, не способные циклизоваться сами, могут вступать в реакции конденсации с аминонитрилами, образуя N-окиси 2-аминопиразинов⁶⁰.

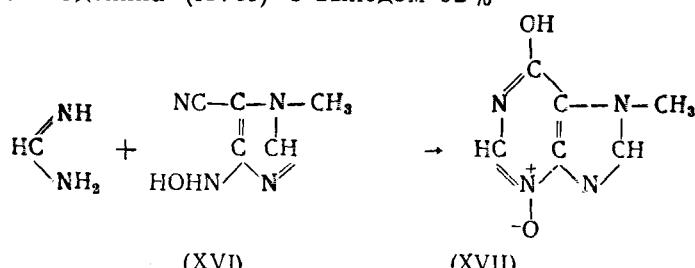


Интересна работа⁶¹, в которой показано, что при действии гидроксиламина на *o*-2-бромэтилбензальдегид (XIV) получается N-окись дигидроизохинолина (XV), которая образуется, по-видимому, в результате внутримолекулярного алкилирования промежуточного оксима.

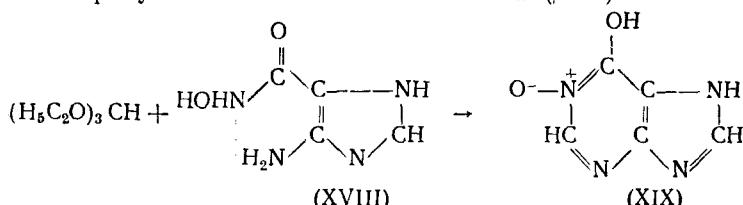


Метод получения N-окисей превращением производных гидроксиламина нашел применение для синтеза индивидуальных N-окисей гетероциклов.

роциклов, содержащих несколько атомов азота, в частности, N-окисей пуринов. Взаимодействие 1-метил-4-гидроксиламино-5-цианимидазола (XVI) с уксуснокислым формамидином приводит к образованию 3-N-окиси-7-метиладенина (XVII) с выходом 92%⁶²



1-N-окиси пуринов могут быть получены иными путями. При взаимодействии 4-аминоимидазол-5-гидроксамовой кислоты (XVIII) с этилформиатом образуется 1-N-окись гипоксантина (XIX)⁶³.

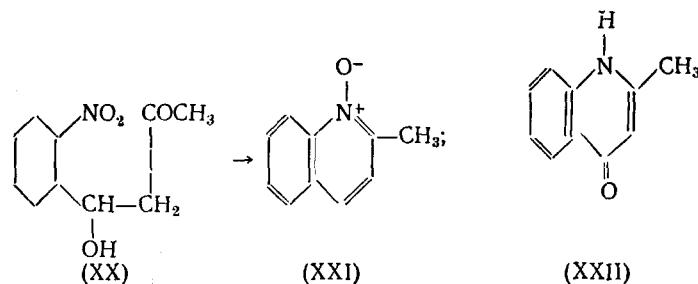


1-N-окиси 2-азапуринов образуются из соединений типа (XVIII) при обработке их азотистой кислотой⁶⁴.

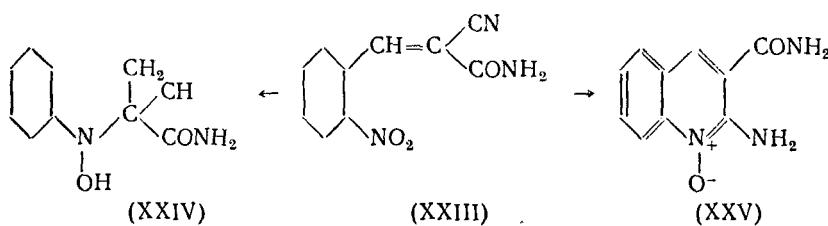
3. ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

Как указывалось, некоторые производные гидроксиламина легко дают N-окиси, причем не удается выделить промежуточно образующийся оксим. Так, производные гидроксиламина, образующиеся при восстановлении ароматических нитросоединений, содержащих в орто-положении различные карбонилсодержащие группы, циклизуются в N-окиси ароматических гетероциклов. Именно эта реакция явилась, как сказано ранее, исторически первой реакцией получения N-окисей ароматических гетероциклов.

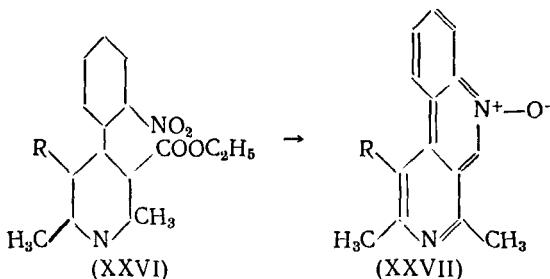
Геллер и сотрудники^{65, 66}, изучавшие восстановительную циклизацию, ошибочно считали, что при восстановлении метил-2-окси-2-(o-нитрофенил) этилкетона (XX) образуется кетон (XXII), в то время как в действительности продуктом реакции была N-окись хинальдина (XXI).



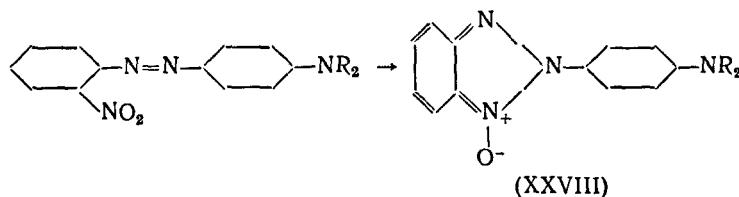
Подобным же образом продукты восстановления производных o-нитробензальмалоновой кислоты (XXIII) рассматривались как производные дигидроиндола (XXIV)⁶⁶, и лишь значительно позднее работами других авторов было показано, что и в этом случае реакция восстановительной циклизации приводит к образованию N-окисей производных хинолина (XXV)⁶⁷:



Наряду с получением N-окисей хинолинового ряда восстановительная циклизация применяется для синтеза N-окисей соединений других классов. Например, 2,6-диметил-3-карбетокси-4-о-нитрофенилпиридин (XXVI) и его производные образуют при восстановлении 9-N-окиси диазафенантренов (XXVII) ⁶⁸.



Аналогично получают N-окиси, содержащие два ⁶⁹ или три ⁷⁰ азота в цикле, например, N-окись замещенного бензотриазола (XXVIII).



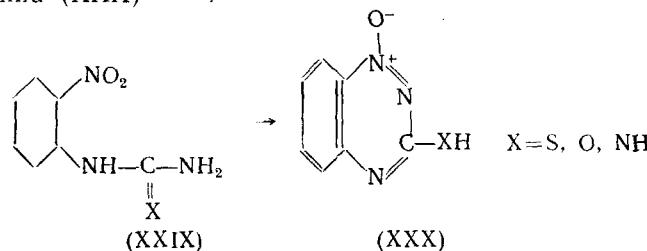
В качестве восстановителей обычно пользуются сернистым аммием ¹, цинком в уксусной ^{65, 71}, или соляной ⁷² кислотах, гидразином ⁷⁰. Описано также каталитическое восстановление на палладии ⁷³. Доказательством того, что образованию N-окиси предшествует получение гидроксиламина может служить факт выделения этого промежуточного продукта в отдельных случаях ⁷².

4. ЦИКЛИЗАЦИЯ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

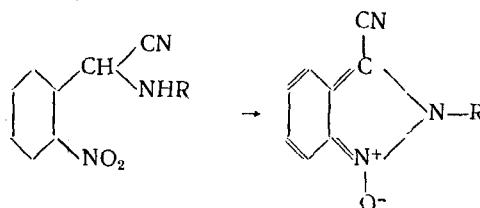
При взаимодействии ароматических нитросоединений с ароматическими аминами в присутствии едких щелочей (так называемая реакция Воля-Ауэ), наряду с другими продуктами образуются N-окиси феназинового ряда ⁷⁴. Если реакцию Воля-Ауэ проводить при 120–125°, то основным продуктом будет N-окись соответствующего феназина; при более высокой температуре (140–160°) в основном образуется сам феназин ⁷⁵. N-оксидная группа образуется за счет частичного восстановления нитрогруппы ⁷⁶. Ввиду повышенного интереса к N-окисям ряда феназина, возникшего в последнее время в связи с установлением структуры йодинина, реакция Воля-Ауэ была детально изучена, и ее механизм подробно рассмотрен в работах советских исследователей ^{75, 77–80}.

Если нитро- и аминогруппы присутствуют в одной и той же молекуле, то происходит внутримолекулярная циклизация, связанная с при-

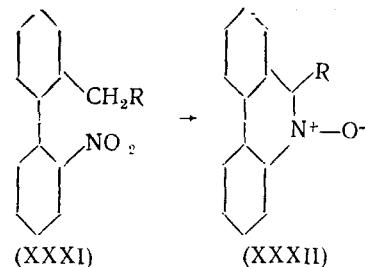
соединением неподеленной пары аминогруппы к нитрогруппе. Примером может служить циклизация *o*-нитрофенильных производных мочевины, тиомочевины и гуанидина (XXIX), ведущая к образованию N-окисей бензотриазина (XXX) ⁸¹⁻⁸³:



Аналогично циклизуются и α -амино-*o*-нитрофенилацетонитрилы ⁸⁴:

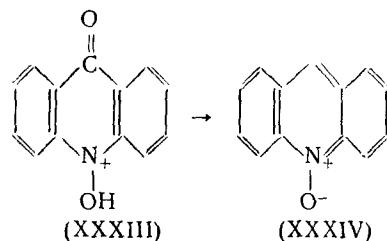


Несколько иной характер носит образование N-окисей фенантридинов (XXXII) при циклизации 2-алкил-2'-нитродифенила (XXXI) ^{85, 86}. Эта циклизация проходит, если заместитель R является нитрильной, карбамидной, карбонильной или карбометоксильной группой, то-есть если заместитель повышает подвижность атома водорода расположенной рядом метиленовой группы. Если же заместитель не увеличивает подвижность водорода (R=H, OH, Br), то образование N-окиси не происходит. Однако непонятно, почему карбоксильная группа также препятствует реакции.



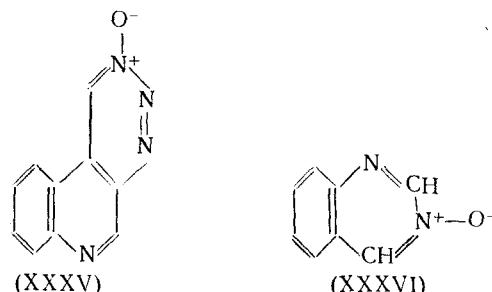
5. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ N-ОКИСЕЙ

В литературе описаны случаи получения N-окисей различных ароматических гетероциклов иными путями. Методы эти носят частный характер и применимы к отдельным соединениям. Так, при восстановлении N-оксиакридона (XXXIII) амальгамой натрия образуется N-окись акридина (XXXIV) ⁸⁷:



Обработка солей пирилия гидроксиламином ведет к образованию N-окисей ⁶¹. 3-Аминолепидин при обработке азотной кислотой образует

3-Н-окись 1,2,3,9-тетраазафенантрена (XXXV)⁸⁸. Наконец, взаимодействие гидроксиламина с хиназолином приводит к N-окиси последнего (XXXVI)⁸⁹.



II. НЕКОТОРЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ОКИСЕЙ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Присутствие положительно заряженного атома аммонийного азота значительно меняет свойства ароматических азотистых гетероциклов. N-окиси — твердые солеобразные соединения, растворимые в воде. Однако солеобразный характер N-окисей ароматических гетероциклов значительно менее выражен, чем у N-окисей аминов алифатического ряда. Точки плавления и кипения N-окисей ароматических гетероциклов лежат ниже, чем у N-окисей аминов алифатического ряда. Кроме того, первые лучше растворимы в органических растворителях. Различны и инфракрасные спектры этих соединений. В то время, как N^+-O^- -связь в алифатическом ряду характеризуется 90 частотой в области $950-970\text{ см}^{-1}$, для N-окисей ароматических гетероциклов $^{51, 91, 92}$ характерно интенсивное поглощение в области $1240-1290\text{ см}^{-1}$.

Особенно резко выявляется различие между N-окисями жирных и ароматических гетероциклов аминов при сопоставлении дипольных моментов (табл. 1).

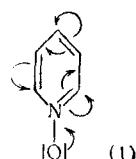
ТАБЛИЦА 1

Дипольные моменты некоторых аминов и их *N*-окисей⁹³⁻⁹⁵

Соединение	Дипольный момент		Полярность связи	Соединение	Дипольный момент		Полярность связи
	амина	N-окиси			амина	N-окиси	
Триметиламин	0,65	5,02	3,3	Акридин	1,96(1,84)	4,08	2,02(2,62)
Пиридин	2,22	4,24	3,01	Хиноксалин	1,92	2,53*	1,86
Хинолин	2,15	4,00	2,80	Феназин	0,0	1,76*	1,76

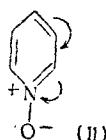
* Приведены дипольные моменты моноокисей.

Обращает на себя внимание небольшое различие в величинах ди-полярных моментов ароматических азотистых гетероциклов и их N-окисей. Соответствующая разница в случае алифатических аминов и их N-окисей значительно больше. Это не оставляет сомнений в сопряжении анионного центра — отрицательно заряженного кислорода — с ароматическим кольцом. Еще Линтон указывал на то, что сопряжение в молекуле окиси пиридина должно осуществляться по следующей схеме⁹³:



Этим сопряжением объясняется низкий дипольный момент N-окиси пиридина; смещение электронов атома кислорода в гетерокольце вызывает появление момента, компенсирующего дипольный момент N-оксидной группы. В конденсированных ароматических гетероциклах возможность сопряжения увеличивается, что влечет за собой уменьшение полярности связи $N^+—O^-$. Это следует из данных Пушкаревой и сотрудников^{91, 95}, которые сопоставили полярности связи $N^+—O^-$ в молекулах N-окисей пиридина, хинолина, акридина, хиноксалина и феназина (см. табл. 1). По мере увеличения сопряжения полярность связи $N^+—O^-$ падает.

Однако, наряду с указанным выше сопряжением (1) в молекуле N-окиси пиридина имеет место и противоположное смещение электронов:



Наличие этого смещения было показано Катрицким и сотрудниками⁹⁶, которые сопоставили дипольные моменты ряда γ -замещенных пиридинов и их N-окисей. Оказалось, что введение в γ -положение электронодонорных заместителей вызывает увеличение дипольного момента, причем это увеличение больше для N-окисей, чем для самих пиридинов. Это видно из табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

Дипольные моменты некоторых 4-замещенных пиридинов и их N-окисей

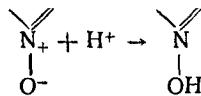
Заместитель	Дипольный момент	
	пиридин	N-окись пиридина
—H	2,22	4,24
—CH ₃	2,61	4,74
—OCH ₃	2,96	5,08
—N(CH ₃) ₂	4,31	6,78

Оба типа сопряжения, конкурируя друг с другом, способны создавать в положении 4 реагирующей молекулы как избыток, так и недостаток электронов^{96, 97}, что подтверждается, как мы увидим далее, химическим поведением N-окисей.

III. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ОКИСЕЙ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

1. РЕАКЦИИ N-ОКСИДНОЙ ГРУППЫ

Присоединение протона



Основные свойства N-окисей определяются главным образом анионным зарядом у атома кислорода. Как видно из табл. 3, основность N-окисей меньше, чем основность соответствующих аминов.

N-окиси ароматических гетероциклов образуют прочные соли лишь с сильными неорганическими кислотами, а также с пикриновой и пикролоновой кислотой²⁹. Некоторые N-окиси не образуют и пикратов¹⁰⁰. Основность ряда замещенных N-окисей пиридина удовлетворяет уравнению Гамметта при $\rho=2,09$ ⁹⁸.

Восстановление. В отличие от N-окисей алифатических аминов N-окиси пиридина и его производных восстанавливаются с большим трудом. Это связано с уменьшением отрицательного заряда на кислороде вследствие сопряжения N-окисной группы с кольцом. Однако трудность вос-

становления N-окисей различных гетероциклов различна, как это видно из табл. 4.

Из данных табл. 4 следует, что с накоплением ароматических колец восстановление облегчается. Восстановление облегчают также электроноакцепторные заместители. Напротив, электронодонорные заместители, находящиеся в кольце, затрудняют восстановление. Как показали Пушкарева и Нечаева¹⁰², потенциалы восстановления N-окисей находятся в соответствии с дипольными моментами соединений — чем ниже дипольный момент вещества, тем легче оно восстанавливается.

В соответствии с приведенными потенциалами восстановления N-окиси пиридина не реагируют с такими восстановителями, как сернистый анигидрид и йодистый калий, тогда как N-окись хинолина восстанавливается последним¹⁴. Удобными восстановителями в ряде случаев оказываются железо в кислой среде^{103, 104}, натрий¹⁰⁴ или сера¹⁰⁵ в жидким аммиаке. Хорошим методом восстановления N-окисей, не содержащих восстанавливющихся групп, является гидрирование на палладии в спиртовой среде¹⁰⁷. Реакция идет при нормальном давлении и комнат-

ТАБЛИЦА 3

Основность некоторых ароматических гетероциклов и их N-окисей^{108, 99}

Соединение	Основность (рКа)	
	исходного соединения	N-окиси
Пиридин	5,29	0,79
Хинолин	4,94	0,70
Изохинолин	5,4	1,1

ТАБЛИЦА 4

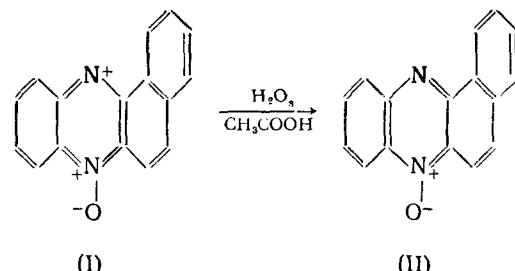
Потенциалы восстановления некоторых N-окисей

N-окись	Потенциал восстановления		N-окись	Потенциал восстановления	
	при рН 3,5 ¹⁰	при рН 7,0 ¹⁰¹		при рН 3,5 ¹⁰	при рН 7,0 ¹⁰¹
Триметиламина	-0,4562	—	Хинолина	-1,0692	-1,164
Диметиламина	-0,7047	-1,018	Акридина	—	-0,854
Пиридина	-1,2786	-1,364	Хиноксалина *	—	-0,650
2,4,6-коллидина	-1,3924	—	Феназина *	—	-0,218
4-феноксиридина	-1,2820	—			

* Приведены потенциалы восстановленияmonoокисей.

ной температуре. В то же время восстановление на никеле Ренея¹⁰⁸ требует давления. Более слабые восстановители не восстанавливают, как правило, N-оксидную группу, что используют для избирательного восстановления групп, стоящих в кольце, например, нитрогрупп. Наоборот, избирательное восстановление одной лишь N-оксидной группы достигается обработкой каким-либо акцептором кислорода — чаще всего треххлористым фосфором¹⁰. Реакция проходит в весьма мягких условиях — при нагревании N-окиси и треххлористого фосфора в хлороформе или этилацетате¹⁰⁹. Окись хинолина восстанавливается несколько хуже, чем N-окись пиридина, однако замена треххлористого фосфора на трехбромистый увеличивает выход в этой реакции. При взаимодействии треххлористого фосфора с N-окисями побочно образуются также продукты галоидирования кольца и продукты замещения имеющихся в кольце групп (например, нитрогруппы) на галоиды. Так, при восстановлении N-окиси 4-нитропиридина треххлористым фосфором наряду с 4-нитропиридином образуется 4-хлорпиридин¹⁰⁹, а при восстановлении N-окиси 4-нитрохинолина трехбромистым фосфором побочно образуется 2-бром-4-нитрохинолин¹¹⁰. Акцептором кислорода может служить также трифенилфосфит, однако, в отличие от галогенидов фосфора он требует более жестких условий¹¹¹⁻¹¹³.

Необычным способом восстановления N-окисей является продолжительное нагревание N-окисей в кислой среде в присутствии окислителей. При нагревании N-окиси замещенного хинолина в серной кислоте в присутствии окиси хрома происходит восстановление N-оксидной группы⁶⁶. Еще своеобразней ведет себя N,N'-диокись бензофеназина (I), которая восстанавливается доmonoокиси при нагревании в уксусной кислоте в присутствии перекиси водорода, то есть в типичных условиях получения N-окисей⁴³.

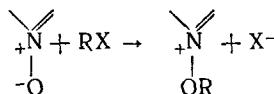


Можно полагать, что в данном случае реокисление полученной моноокиси (II) не имеет места из-за стерических препятствий.

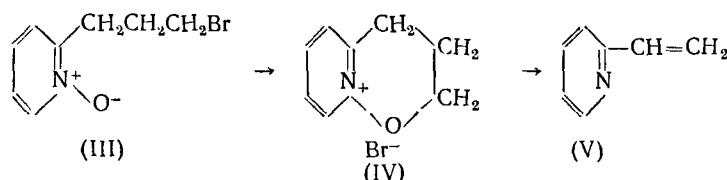
Для качественного определения N-окисей используют их окисляющие свойства. При нагревании N-окиси с диметиланилином происходит интенсивное окрашивание, вызванное образованием кристаллического фиолетового ¹¹⁴.

Для аналитического определения N-оксидной группы в гетероциклическом ряду предложено титанометрическое титрование¹¹⁵.

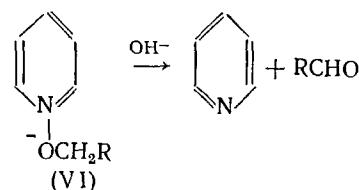
Алкилирование.



При взаимодействии N-окисей с алкилирующими агентами, особенно в полярных растворителях (нитробензол, ацетонитрил) происходит O-алкилирование, сопровождаемое образованием четвертичных солей с внешним анионом. Однако, если в соединении, кроме N-оксидного, присутствует еще аминный азот (моноокиси хиноксалина и феназина), образуются N-, а не O-алкильные производные^{115, 117}. Представляет интерес внутреннее алкилирование N-окиси α -(3-бромпропил)-пиридина (III), приводящее к бициклической четвертичной соли (IV)¹¹⁸:

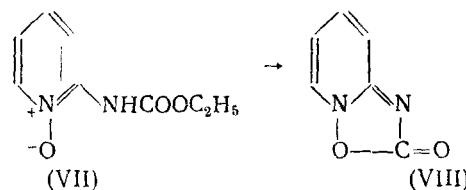


Подобно алифатическим алcoxиалкильным солям аммония, гетероциклические соли аммония, содержащие алcoxильный радикал (VI), при обработке щелочами претерпевают разложение, образуя альдегид и восстановленное основание:

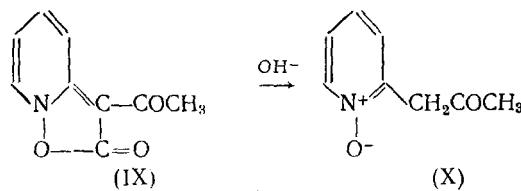


Реакция эта может быть применена для получения альдегидов из галоидных алкилов. Этим путем различно замещенные хлористые бензилы были переведены в замещенные бензальдегиды с выходом до 90%¹¹⁹. Подобным же образом при разложении циклического четвертичного соединения (IV) образуется винилпиридин (V) и формальдегид.

Внутримолекулярное ацилирование. N-окись 2 карбэтооксиаминопиридина (VII) при нагревании до 140° теряет молекулу спирта и циклизуется, образуя 1-оксо-2,4-диазолон-5-(2,3)-пиридин (VIII)^{120, 121}.

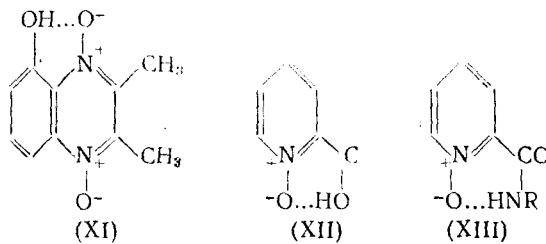


Соединение такого же типа образуется при взаимодействии N-окиси 2-бромпиридина с Na-ацетоуксусным эфиром. Образующаяся вначале N-окись 2-пиридинацетоуксусного эфира весьма нестабильна и циклизуется в 4-ацетил-2-изоксазолено-(2,3)-пиридин (IX)¹²².



Оба бициклических соединения нестабильны, и при обработке щелочью декарбоксилируются, образуя, в случае соединения (IX), N-окись 2-ацетонилпиридина (X).

Образование внутримолекулярной водородной связи. Кислород N-оксидной группы склонен образовывать внутримолекулярную водородную связь. Такая водородная связь, по-видимому, имеет место в N,N'-диокиси 5-окси-2,3-диметилхиноксалина (XI). На это в частности указывает хорошая растворимость этой диокиси в органических растворителях по сравнению с 6-окси-изомером¹⁹. Трудность восстановления некоторых N-окисей (XII) была объяснена образованием водородных связей, что подтверждается получением хелатных соединений с медью^{123, 124}. Наконец, в N-окисях амидов николиновой кислоты (XIII) водородная связь была обнаружена спектроскопически¹²⁵.

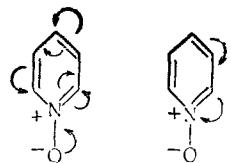


Кроме упомянутых реакций, кислород N-оксидной группы способен взаимодействовать с различными нуклеофильными реагентами, например, с ангидридами кислот. Однако получающиеся соединения неустойчивы и перегруппировываются, причем образуются соединения, замещенные в кольце. Поэтому мы и рассмотрим подобные реакции в следующем разделе.

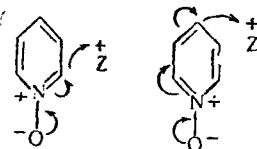
2. РЕАКЦИЯ ЗАМЕЩЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКОГО ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО КОЛЬЦА

Как известно, азотсодержащие гетероциклические соединения весьма трудно вступают в реакцию электрофильного замещения, что связано с электроноакцепторным действием атома азота.

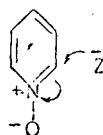
Если же реакция электрофильного замещения и имеет место, то заместитель вступает в β -положение, так как положение обладает наибольшей электронной плотностью (по сравнению с α - и γ -положениями). Несколько легче проходит взаимодействие с нуклеофильным реагентом, причем заместитель вступает в положение 2 (реже 4). Превращение гетероциклического амина (например, пиридина) в N-окись резко изменяет его электронную структуру. Как мы указывали, в молекуле N-окиси пиридина возможны два типа сопряжения. N-оксидная группа может играть роль как электронодонорной, так и электроноакцепторной группы:



Электрофильный реагент Z^+ может легко атаковать кольцо в α - или γ -положениях, где благодаря положительному таутомерному эффекту создается повышенная электронная плотность. Особенно легко должна протекать реакция в γ -положении, так как действие эффекта сопряжения в α -положении частично компенсировано противоположно направленным индуктивным влиянием близко расположенного азота.



С другой стороны, отрицательный таутомерный эффект позволяет и нуклеофильному реагенту атаковать кольцо N-окиси:



Нуклеофильное замещение идет преимущественно в α -положение, так как в этом случае таутомерный эффект совпадает с индуктивным. Нуклеофильный реагент может также сначала атаковать кислород, причем образовавшееся соединение перегруппировывается, в результате чего происходит замещение кольца.

Эти общие теоретические предположения, возникающие при рассмотрении N-окиси наиболее простого гетероцикла — пиридина, подтверждаются квантово-механическим расчетом. В табл. 5 приведены вычисленные Джраффе¹²⁶ энергии локализации зарядов в отдельных положениях молекул пиридина и его N-окиси*. Вычисление энергии локализации велось путем теоретической обработки констант основности различных производных пиридина и его N-окиси.

Как видно из данных табл. 5, как электрофильное, так и нуклеофиль-

* Под энергией локализации понимается энергия, необходимая для локализации заряда в каком-либо положении молекулы. Эта энергия, по мнению ряда авторов, составляет значительную часть энергии активации.

ное замещение в молекуле N-окиси должно проходить значительно легче, чем в соответствующем амине. Если в молекуле пиридина в реакции нуклеофильного замещения наиболее активно положение 2, а в реакции электрофильного замещения — положение 3, то в N-окиси пиридина положение 4 является наиболее активным в обеих реакциях.

Ниже рассмотрены реакции замещения кольца N-кисей ароматических гетероциклов, в основном на примере пиридина. При переходе от пиридина к его производным, а также к конденсированным системам общая картина химических свойств может несколько изменяться, однако приведенные общие предпосылки остаются неизмененными.

Нитрование. Нитрование N-окисей — легко осуществляемая реакция. Подробности ее проведения вошли в настоящее время в препаративные руководства¹²⁷. Основным продуктом

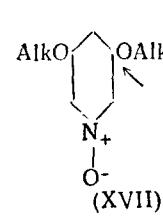
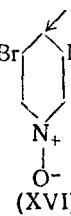
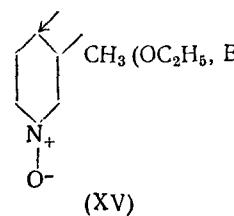
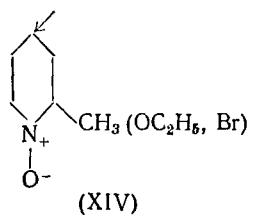
ства. Основным продуктом нитрования N-окиси пиридина является N-окись 4-нитропиридина. Побочно образуется также 2-нитропроизводное, количества которого колеблется от 0,4 до 7,6%, в зависимости от температурных условий реакции. Поэтому для препаративного получения N-окиси 2-нитропиридина предпочтителен метод окисления аминогруппы в N-окиси 2-аминопиридина перекисью водорода в 30%-ном олеуме¹²⁸. Аналогично этому, N-окись 3-нитропиридина получена окислением 3-аминопиридина надуксусной кислотой¹²⁹.

Нитрование N-окиси хинолина также дает в основном 4-изомер; но в этом случае происходит также нитрование бензольного кольца и образование 5- и 8-нитропроизводных, количество которых зависит от температурных условий реакции^{10, 130}. В отличие от N-окиси пиридина, при нитровании N-окиси хинолина не наблюдается образование 2-изомера. В то же время, по данным Отии, при нитровании N-окисей хинолина и хинальдина бензоилнитратом в аprotонных растворителях (хлороформ, диоксан) в основном образуются 3-нитропроизводные^{131, 132}.

Н-оксидная группа является сильным орто-пара-ориентантом, что хорошо видно из сопоставлений, сделанных Хертом и сотрудниками¹³³⁻¹³⁷. Ими было показано, что нитрование Н-окисей 2-пиколина, 2-этоксилиридина и 2-бромлиридина приводит к образованию 4-нитро-производного (XIV), то есть, что ориентирующий эффект Н-оксидной группы больше, чем эффект метильной и этоксильной групп или брома. Этот вывод подтверждается и нитрованием соответствующих 3-замещенных (XV)¹³⁸.

ТАБЛИЦА 5
Энергии локализации зарядов в пиридине
и его N-окиси

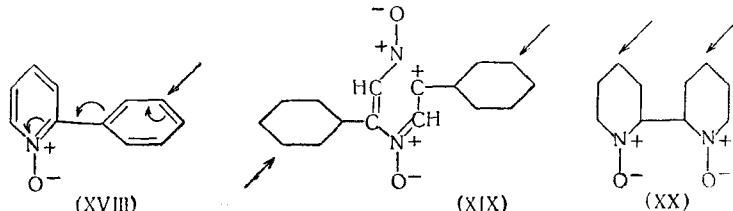
Соединение	Поло- жение	Энергия локализации в ккал/моль	
		электро- фильного замещения	луклофильно- го замещения
Пиридин	2	2,712	2,312
	3	2,487	2,378
	4	2,637	2,228
N-окись пи- ридина	2	2,634	2,689
	3	3,218	2,357
	4	2,474	1,714



N-окись 3,5-дигалоксипиридина также нитруется в положение 4 (XVI), и лишь N-окись 3,5-диалкоксилипидина дает при нитровании 2 изомера

(XVII), что связано, по-видимому, со стерическими препятствиями. Что касается окси-группы, то ее ориентирующий эффект больше, чем у N-оксидной группы — N-окись 2-оксипиридина нитруется с образованием 5-нитропроизводного.

При нитровании 2- или 4-замещенных фенилпиридинов (XVIII) нитрогруппа вступает в мета-положение фенильного кольца¹³⁹.

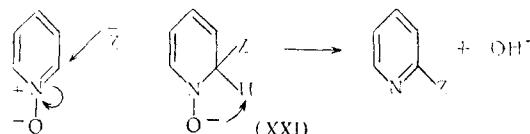


Мета-замещение вызвано оттяжкой электронов из фенильного кольца к N-оксидной группе. Таким образом, в данном случае N-оксидная группа, или, вернее, весь остаток пиридили-N-оксида является заместителем второго рода, причем его электроноакцепторные свойства проявляются слабее, чем у пиридинового остатка¹⁴⁰. Аналогично этому проходит нитрование N,N'-диокиси 2,5-диметил-3,6-дифенилпиразина (XIX)¹⁴¹. При нитровании N,N'-диокиси-2,2'-дипиридила (XX) образуется 4,4'-дinitропроизводное¹⁴².

Было показано, что при нитровании N-окисей 2- и 4-фенилпиридинов в реакцию вступают не соли, а основания этих соединений^{139, 140}.

Другие реакции электрофильного замещения. N-окись пиридина не удалось ввести ни в реакцию галоидирования, ни в реакцию сульфирования¹⁴³. Однако N-окиси производных пиридина, содержащие электронодонорные группы, вступают в реакции галоидирования. N-окиси 2- и 4-оксипиридинов бромируются до 3,5-диглобромпроизводных^{137, 144}. Аналогично проходит и реакция йодирования¹⁴⁴. Прямыми бромированием получена также N-окись 4-бромхинолина, но выход этого продукта невысок¹⁴⁵. N-окись акридина бромируется в положение 9¹⁴⁶. Реакция меркурирования N-окисей пиридина и хинолина приводит, по данным японских исследователей¹⁴⁷, к 4-меркуропроизводному. Однако Аммерс и Хертог¹⁴⁸, детально исследовавшие эту реакцию, показали, что в результате меркурирования N-окиси пиридина образуются 2- и 2,6-производные.

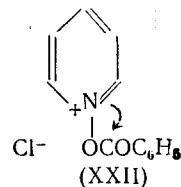
Действие магнийорганических соединений. Взаимодействие ароматических гетероциклов с сильными нуклеофильными агентами приводит, как известно, к вступлению заместителя в α -положение кольца. При взаимодействии N-окисей ароматических азотистых гетероциклов с нуклеофильным реагентом замещается также α -положение. При этом реакция, по-видимому, протекает через промежуточное образование соединения (XXI).



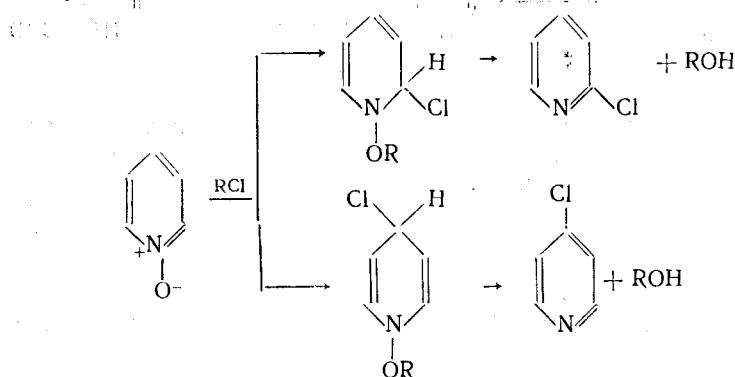
К таким нуклеофильным реагентам относятся реактивы Гриньара. Взаимодействие бромистого фенилмагния с N-окисью пиридина, идущее весьма энергично, приводит к образованию 2-фенилпиридина и 2,6-дифенилпиридина¹⁴⁹. N-окиси хинолина и его производных образуют в результате аналогичной реакции α -фенилированные хинолины¹⁵⁰. Ни разу не было отмечено вступление заместителя в γ -положение.

N-окиси ароматических гетероциклов вступают во взаимодействие с магнийорганическими соединениями легче, чем соответствующие гете-

роциклы, что вызвано положительно заряженным атомом азота. Уменьшение электронной плотности N-оксидного кислорода должно облегчать реакцию нуклеофильного замещения в α -положение. В соответствии с этим использование в реакции с бромистым фенилмагнием не N-окиси пиридина, а иона бензоилоксиридииния (XXII) сильно повышает выход продукта¹⁵¹. Как мы увидим далее, для иона бензоилоксиридииния характерны и другие реакции нуклеофильного замещения.



Взаимодействие с хлористым сульфурилом и хлорокисью фосфора. В то время как прямое хлорирование N-окисей не приводит к удовлетворительным результатам, взаимодействие с хлористым сульфурилом или хлорокисью фосфора позволяет получать хлорпроизводные с хорошими выходами. Так, при обработке N-окисей пиридина и хинолина хлористым сульфурилом образуются 2- и 4-хлорпроизводные^{16, 152}. К аналогичным результатам приводит взаимодействие с хлорокисью фосфора¹⁵³ и пятихлористым фосфором¹⁵⁴. Интересно отметить, что α - и γ -изомеры образуются почти в равных количествах, что резко отличает эту реакцию от только что рассмотренного взаимодействия с реактивами Гриньяра, где имело место избирательное α -замещение. Так, при взаимодействии N-окиси пиридина с хлористым сульфурилом 2- и 4-хлорпиридины образуются в отношении 57 : 43, а N-окись хинолина дает 2- и 4-изомеры в отношении 38 : 62. Механизм реакции хлорирования, по-видимому, таков¹⁵¹:

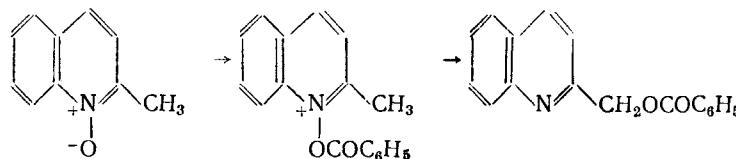


где R = POCl_2 ; PCl_4 ; SO_2Cl_2 .

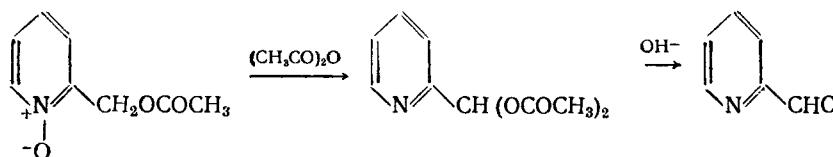
Заместители, имеющиеся в кольце, могут несколько изменять основное направление реакции, благоприятствуя образованию 4-изомеров¹⁵⁵, или даже полихлорзамещенных. Магидсон и Рубцов¹⁵⁶ показали, что при взаимодействии N-окиси 6-метоксихинолина с хлористым сульфурилом образуются ди- и три-хлорзамещенные 6-метоксихинолина.

Приведенный механизм реакции не исчерпывает всех случаев взаимодействия N-окисей с галоидангидридами неорганических кислот. Известны случаи, когда хлорирование не связано с восстановлением. N-окись 3,5-диэтоксиридиина при обработке хлористым сульфурилом образует смесь N-окисей 2,6-дихлор- и 2,4,6-трихлорпроизводных¹⁵⁷. Не объясняет приведенный механизм и образование β -хлорпроизводных, наблюдаемое при взаимодействии N-окиси 5-нитрохинолина и хлорокиси фосфора³⁷, а также вступление галоида в боковую цепь при хлорировании N-окисей николинов¹⁵⁸.

Действие ангидридов органических кислот. Как уже указывалось, ион бензоилоксиридиния неустойчив и легко отщепляет группу PhCOO^- , которая может заместить водород в гетероцикле. Генце¹⁵⁹, впервые изучавший бензилирование N-окисей на примере N-окиси хинальдина, не сумел идентифицировать образующийся при этом бензоат 2-оксиметилхинолина¹⁶⁰.

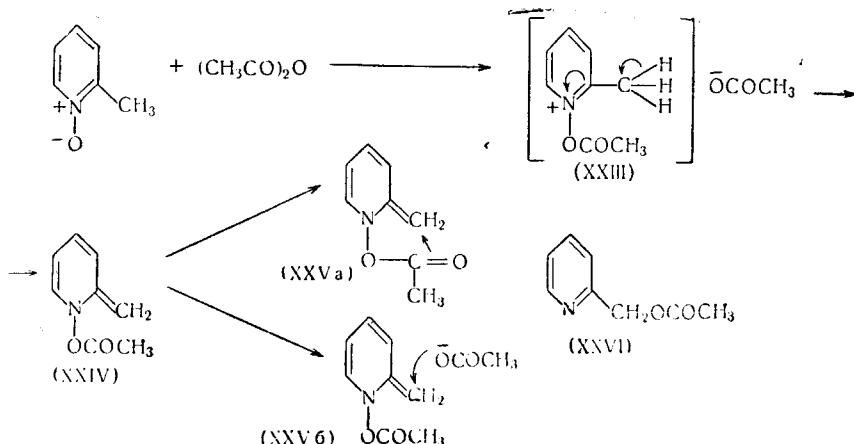


Впоследствии было показано, что при взаимодействии N-окисей ароматических гетероциклов с уксусным ангидридом образуются эфиры С-окисоединений. Так, N-окись пиридина дает 2-ацетоксиридин¹⁰. N-окись 2-пиколина, также как и N-окиси других гетероциклов, имеющие алкильные заместители в 2 или 4 положении, претерпевают ацетилоксилирование за счет алкильной группы^{161, 162}. Подобно уксусному ангидриду, действуют и ангидриды других кислот, например, бензойной¹⁶³ и хлорангидриды, в том числе хлорангидрид *n*-толуолсульфокислоты¹⁶⁴. Было показано также, что в реакцию с ангидридами кислот вступают N-окиси пиридинового, хинолинового, изохинолинового¹⁶⁵, пиримидинового¹⁶⁶, бензимидазольного¹⁶⁷ и других рядов. Реакция нашла широкое применение в химии гетероциклов для синтеза спиртов^{17, 168–170}, а также карбонильных соединений^{171, 172}. В последнем случае в реакцию с уксусным ангидридом вводят N-окиси 2-(или 4-) пиридилалканолов или их эфиров, например:



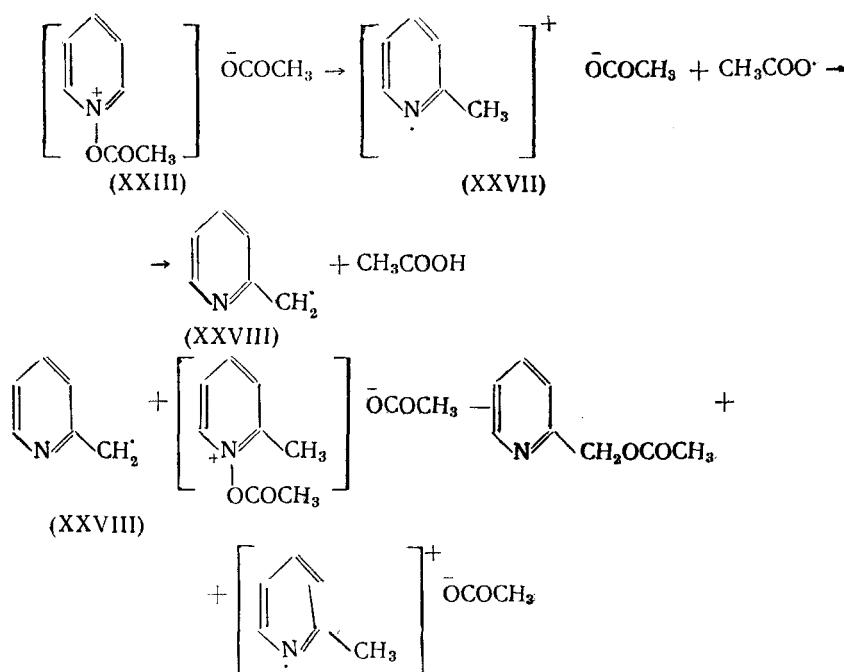
В последнее время вместо уксусного ангидрида был рекомендован трифторуксусный, реакция с которым протекает энергичнее и получающийся эфир легче омыляется¹⁷³. Для объяснения механизма реакции N-окисей с ангидридами кислот были выдвинуты различные предположения, которые мы рассмотрим на примере взаимодействия N-окиси α -пиколина с уксусным ангидридом.

Первая ступень реакции — образование ацетата N-ацетокси-2-метилпиридиния (XXIII). Последний, по мнению сторонников ионного ме-



низма реакции, отщепляет протон и образует ангидрооснование (XXIV), которое затем может либо претерпевать внутримолекулярную перегруппировку (переходное состояние XXVa), либо подвергаться атаке ацетат-иона по метиленовому углероду (переходное состояние XXVb). И в том и в другом случае конечный продукт реакции является ацетатом 2-оксиметилпиридина (XXVI).

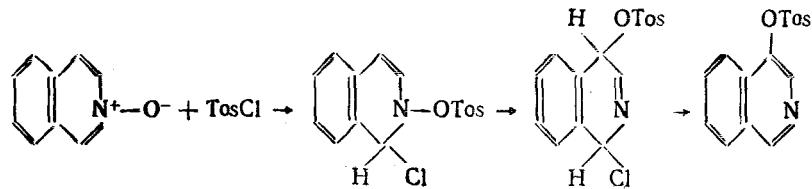
Радикальный механизм реакции также предполагает образование ацетата N-ацетокси-2-метилпиридиния (XXIII), который претерпевает гомолитический распад связи N^+-O^- , ведущий к образованию ацетоксирадикала и ионорадикала (XXVII). Последний теряет протон, и образующийся 2-пиколинрадикал (XXVIII), взаимодействуя с ионом N-ацетокси-2-метилпиридиния, образует конечный продукт и регенерирует радикал (XXVII):



Многие факты якобы свидетельствуют в пользу радикального механизма. Реакция имеет некоторый индукционный период, за которым следует бурный экзотермический процесс. Бокельхейде¹⁷⁴ показал образование свободных радикалов в ходе реакции, введя в реакционную массу стирол и выделив продукты его полимеризации. Однако, как было показано впоследствии, наличие свободных радикалов нельзя было считать прямым доказательством свободно-радикального механизма реакции^{175, 176}. Добавка ингибиторов радикальных процессов в реакционную массу привела к прекращению полимеризации стирола, но не повлияла на выход ацетата 2-оксиметилпиридина. Это привело авторов к мысли, что образование свободных радикалов является результатом побочной реакции, а главная реакция идет по иному механизму. Проведение реакции с масляным ангидридом в присутствии ацетата натрия однозначно доказало внутримолекулярный характер процесса, т. е. переходное состояние XXVa, так как единственным выделенным продуктом был 2-пиридилилметилбутират.

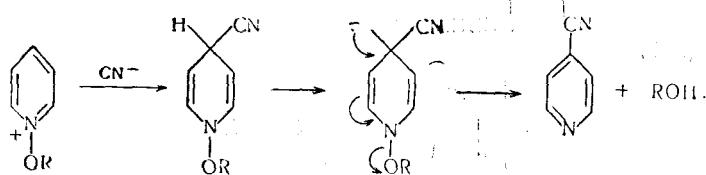
Изложенные выше предположения о механизме реакции N-окисей с ангидридами кислот не могут объять все случаи этой интересной реакции. Они совершенно не объясняют наблюдавшееся иногда вступление

ацетоксигруппы в β -положение пиридинового¹⁷⁷, хинолинового¹⁷⁸ и изохинолинового¹⁶⁵ колец. Между тем в ряде случаев β -оксипроизводные образуются в значительных количествах, например, при обработке N-окиси изохинолина хлорангидридом *p*-толуол-сульфокислоты^{165, 179, 180}. Отиан¹⁷⁹ предлагает следующий механизм этой реакции:



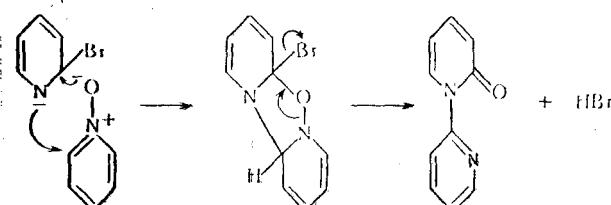
Интересно отметить следующее. Хотя N-окись цирамидина и его метильных аналогов взаимодействует с уксусным ангидридом, образуя C-ацетоксипроизводные¹⁶⁶, при реакции окисей пуринов с уксусным ангидридом, происходит раскрытие пиридинового цикла и образование производных имидазола¹⁸¹.

Взаимодействие с циан-анионом. Еще в 1936 г. было показано, что N-окись акридина реагирует с цианистым калием, образуя мезоцианакридин¹⁸². При взаимодействии N-окиси хинолина со смесью хлористого бензоила и цианистого калия образуется 2-цианхинолин¹⁸³. Недавно было выяснено, что реакция циан-аниона с N-окисями носит общий характер¹⁸⁴. Так, при взаимодействии четвертичных солей N-алкоксициридиния с цианистым калием образуется 4-цианциридин. Реакция протекает в мягких условиях выход 4-цианциридина достигает 42 %. Авторы предполагают, что первой стадией реакции является присоединение протона к четвертичной соли N-алкоксициридиния с образованием N-алкоксициангирососнования. Последнее теряет алкоксиальную группу, образуя 4-цианциридин.



Также взаимодействуют с циан-анионом четвертичные соли N-алкоксицихинолиния и N-алкоксицизохинолиния, причем 2-цианхинолин и 1-цианизохинолин образуются с количественным выходом. Электроноакцепторные заместители, стоящие в пиридиновом кольце, не препятствуют реакции. N-алкокси-4-цианциридин при взаимодействии с цианистым калием образует 2,4-дицианциридин.

Взаимодействие с α -бромциридином. При нагревании N-окиси циридина с α -бромциридином при 100° образуется 1-(2-циридили)-2-циридин¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Предлагаемый авторами механизм этой реакции представлен ниже:

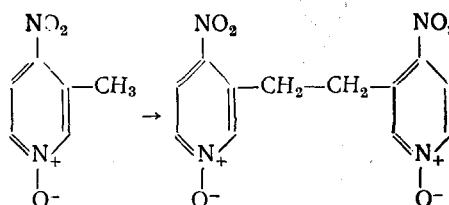


Такой же механизм имеет и описанное Виллье и Хертогом¹⁸⁸ взаимодействие 2-циридили-*p*-толуолсульфоната с N-окисью циридина, в ре-

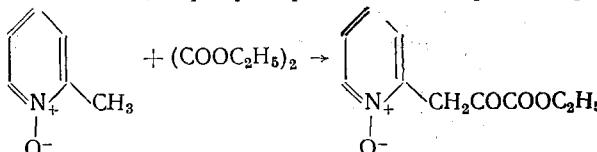
зультате которого также образуется 1-(2-пиридилил-2)-пиридон. Побочное образование этого продукта отмечалось при реакции *p*-толуолсульфохлорида с N-окисью пиридина¹⁸⁹.

3. ВЛИЯНИЕ N-ОКСИДНОЙ ГРУППЫ НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ СТОЯЩИХ В АРОМАТИЧЕСКОМ ГЕТЕРОЦИКЛЕ

Как известно, водород в метильных группах α - и γ -пиколина, хинальдина или лепидина обладает значительной реакционной способностью, обусловленной сопряжением σ -электронов с электронами кольца. Эта подвижность водорода возрастает при переходе к соответствующим четвертичным соединениям. Аналогично этому идет возрастание подвижности при переходе ароматических гетероциклов в N-окиси. N-окиси 2- и 4-пиколина и хинальдина взаимодействуют с ароматическими альдегидами в присутствии основных агентов, образуя диметиновые производные¹⁹⁰. Увеличение подвижности водорода в N-окисях по сравнению с неокисленными соединениями видно из того, что N-окись 3-метил-4-нитропиридина^{191, 192} и диокись 2,5-диметилпиразина⁵⁰ реагируют с бензальдегидом, в то время как неокисленные соединения не вступают в эту реакцию. О подвижности водорода в N-окиси 3-метил-4-нитропиридина свидетельствует тот факт, что в щелочной среде это соединение претерпевает окислительную димеризацию, образуя N,N'-диокись 4,4'-динитро-3,3'-дипиколина¹⁹³.

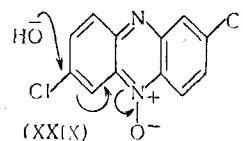


В отличие от соответствующих аминов N-окиси 2- и 4-пиколина вступают в реакцию Клейзена^{28, 194, 195}. Так, N-окись 2-пиколина конденсируется с этилоксалатом, образуя производное пировиноградной кислоты:



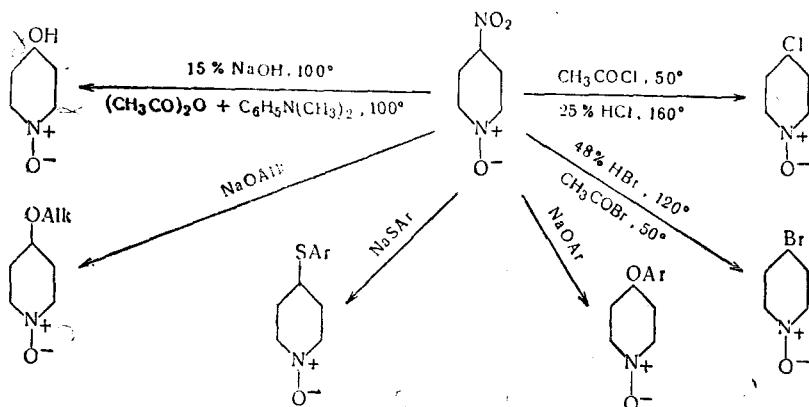
Однако электроноакцепторная сила N-оксидной группы недостаточна, чтобы вызвать в N-окиси хинальдина подвижность водорода, позволяющую провести взаимодействие с *p*-нитрозодиметиланилином¹⁹⁶.

Способность N-оксидной группы уменьшать электронную плотность α - и γ -положений кольца приводит также к возрастанию подвижности стоящих в этих положениях галоидов. Галоид в N-окисях, например, в N-окиси пиридина, активнее, чем в соответствующем амине. N-окись 2-бромпиридина взаимодействует с натрмалоновым, натрацетоуксусным, натрбензоилуксусным и натрциануксусным эфирами, в то время как сам 2-бромпиридин не вступает в эти реакции¹¹². Весьма активен галоид и в N-окисях феназина — он легко гидролизуется при кипячении со щелочью¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ и заменяется на аминогруппу при нагревании с аминами²⁰⁰. При этом, как видно из (XXIX), N-оксидная группа активирует не пара-, а мета-расположенных галоид²⁰¹:



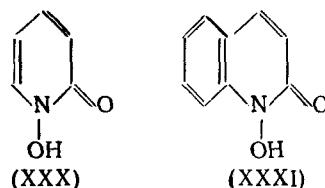
N-оксидная группировка влияет также на нитрогруппы, стоящие в **α**-или **γ**-положениях гетероцикла. Такие нитрогруппы легко замещаются различными реагентами. Так как введение нитрогруппы в 4 положение осуществляется легко, то ее замещение стало одним из препаративных методов получения 4-производных ароматических гетероциклов.

Типичные реакции замещения нитрогруппы в **N**-окиси 4-нитропиридина приведены в схеме^{10, 103}. Аналогично может замещаться нитрогруппа в **N**-окиси 4-нитроникотиновой кислоты²⁰².



Нитрогруппа в **N**-окиси 4-нитрохинолина замещается в более мягких условиях. Так, она замещается на хлор при кипячении **N**-окиси 4-нитрохинолина с соляной кислотой. При восстановлении нитрозамещенных **N**-окисей также может иметь место замещение нитрогруппы.

Вопрос о влиянии **N**-оксидной группировки на свойства 2- и 4-окси- и аминогрупп весьма интересен, особенно в сопоставлении их строения со строением соответствующих азотистых гетероциклов. Шоу, сравнив спектры **N**-окисей 2-окси-, 3-окси-, 2-бензилоксипиридинов и **N**-бензилоксипиридана-2, впервые показал, что **N**-окись-2-оксипиридана имеет строение **N**-оксипиридана-2 (XXX)²⁰³. Аналогичное строение имеет и **N**-окись 2-оксихинолина (XXXI)²⁰⁴.

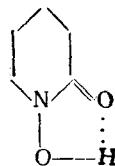


Можно было полагать, что **N**-окись 4-оксипиридана также имеет строение пиридана. Однако экспериментальные данные свидетельствовали о наличии смеси окси- и оксоформ. Так, в результате обработки **N**-окиси 4-оксипиридана диазометаном образуется смесь **N**-метоксипиридана-4- и **N**-окиси-4-метоксипиридана²⁰⁵. Что касается **N**-окисей 2- и 4-аминопроизводных, то оказалось, что они имеют аминное, а не иминное строение. Такие **N**-окиси легко диазотируются и сочетаются с β -нафтолом¹⁰. **N**-окиси 4-аминопиколинов вступают в реакцию Скраупа²⁰⁶.

Вопрос о строении окси- и аминопроизводных **N**-окиси пиридана был выяснен Катрицким и сотрудниками^{23, 125, 207, 208}, которые исследовали основность и спектры этих соединений, а также их **N**- и **O**-алкил-

замещенных, соответствующих той или иной таутомерной форме. Выяснилось, что N-окиси 2- и 4-аминопиридина существуют в виде аминоприводных, N-окись 4-оксипиридина является смесью равных количеств окси- и оксоформ, и лишь N-окись 2-оксипиридина присутствует в пиридинной форме. Количественные соотношения приведены в табл. 6.

По-видимому, пиридинная форма N-окиси 2-оксипиридина стабилизирована сильной водородной связью. Однако именно эта водородная связь не позволяет вычислить количественные соотношения окси- и оксоформ. N-окиси сернистых аналогов оксипиридинов существуют в основном в тионной форме²⁰⁹.



IV. ПРИМЕНЕНИЕ N-ОКИСЕЙ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

N-окиси широко применяются как удобные промежуточные продукты в синтезе различных производных гетероциклов. Многочисленные примеры использования N-окисей были приведены ранее. Укажем лишь на применение N-окисей в синтезе некоторых алкалоидов — рицинина²¹⁰, альстрина²¹¹, на синтез тиоамида 2-этилизоникотиновой кислоты²¹² и на удобный синтез пирроколинов на основе N-окисей пиридиналканолов^{213, 214}. Интересен метод направленного синтеза изомерных солей алкилфеназиния при помощи N-окисей феназина²¹⁵.

Превращение смеси азотсодержащих гетероциклов в N-окиси позволяет разделять близкокипящие соединения. Лутидиновая фракция была разделена после окисления на N-окиси 2-6- и 3,4-лутидина, которые были затем восстановлены до соответствующих оснований²¹⁶. Аналогично было проведено и разделение хинолиновой фракции²¹⁷. Сам процесс разделения может быть осуществлен как фракционной вакуум-разгонкой, так и хроматографическим путем²¹⁸.

Биологическое значение N-окисей ароматических гетероциклов невелико. Как уже указывалось, антибиотики йодинин и аспергилловая кислота являются N-окисями. Попытки усиления биологического действия путем создания аналогичных N-окисных структур увенчались некоторым успехом²¹⁹. Изучение физиологического действия N-окисей никотиновой и изоникотиновой кислот и их производных показало их низкую активность по сравнению с соответствующими основаниями²²⁰. При превращении ряда туберкулостатических веществ (производных пиридина) в N-окиси их активность, как правило, снижается^{221, 222}. N-окиси пуринов привлекают сейчас внимание как потенциальные антиметаболиты и возможные продукты биологического превращения пуринов^{223, 224}.

Некоторые авторы отмечают определенное бактерицидное действие N-окисей гетероциклических соединений, которые сами не являются бактерицидами^{169, 125}. Наконец, в последнее время показана канцерогенная активность некоторых N-окисей, например, N-окиси 4-нитрохинолина^{226, 227}.

ТАБЛИЦА 6

Отношение бензоидных и хиноидных структур

Соединение	Отношение бензоидной структуры и хиноидной			
	4-амино-	2-амино-	4-окси-	2-окси-
N-окись пиридина	10^7	10^8	1	—
Пиридин	$2 \cdot 10^3$	$2 \cdot 10^5$	$4 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-3}$

ЛИТЕРАТУРА

1. P. Friedländer, H. Ostermaier, Ber., **14**, 1916 (1881).
2. P. Friedländer, Ber., **47**, 3869 (1914).
3. J. Meisenheimer, E. Stotz, Ber., **58**, 2334 (1925).
4. J. Meisenheimer, Ber., **59**, 1848 (1926).
5. F. E. Cislak, Ind. Eng. Chem., **47**, 800 (1955).
6. G. R. Cleto, H. McIlwain, J. Chem. Soc., **1938**, 479.
7. А. И. Киприянов, С. Б. Серебряный, В. П. Чернецкий, ДАН, **69**, 651 (1949).
8. С. В. Серебряный, В. П. Чернецкий, А. И. Киприянов, ДАН, **70**, 645 (1950).
9. J. D. Dutcher, O. Wintersteiner, J. Biol. Chem., **155**, 359 (1944).
10. E. Ochiai, J. Org. Chem., **18**, 534 (1953).
11. H. J. den Hertog, Chem. Weekblad, **52**, 387 (1956).
12. M. Colonna, Biol. Sci. Fac. Chim. Bologna, **15**, 1 (1957).
13. C. C. J. Culvenor, Rev. Pure & appl. Chem., **3**, 83 (1953).
14. K. Thomas, D. Jerschel, Ang. Chem., **70**, 719 (1958).
15. A. R. Katritzky, Quart. Revs., **10**, 395 (1956).
16. B. Bobranski, L. Kochanska, L. Kowalewska, Ber., **71**, 2385 (1938).
17. F. E. Cislak, Ам. пат. 2735851, РЖХМ., 1958, 54943.
18. J. K. Lanquist, J. Chem. Soc., **1953**, 2816.
19. J. A. Silk, там же, **1956**, 2058.
20. Синт. орг. преп., 1954, сб. 5, стр. 56.
21. Я. Л. Гольдфарб, В. К. Зворыкина, Изв. АН СССР, ОХН, **1958**, 748.
22. Е. С. Тайог, Н. Е. Вояг, J. Org. Chem., **24**, 275 (1959).
23. В. К. Зворыкина, Ф. Д. Алашев, Я. Л. Гольдфарб, там же, **1958**, 788.
24. Я. Л. Гольдфарб, В. К. Зворыкина, там же, **1958**, 900.
25. E. Ochiai, H. Tanida, S. Ueda, Pharm. Bull., **5**, 188 (1957); C. A., **51**, 15522g (1957).
26. E. Ochiai, H. Tanida, Pharm. Bull., **5**, 621 (1957); C. A., **52**, 16354 (1958).
27. A. R. Katritzky, A. M. Monro, J. Chem. Soc., **1958**, 150.
28. R. Adams, S. Miyano, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3168 (1954).
29. A. R. Katritzky, J. Chem. Soc., **1956**, 2404.
30. O. Diels, K. Adier, Ann., **505**, 103 (1933).
31. R. Adams, S. Miyano, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2785 (1954).
32. A. R. Katritzky, J. Chem. Soc., **1957**, 191.
33. H. Gilman, J. T. Edward, Canad. J. Chem., **31**, 457 (1953).
34. G. T. Newbold, F. S. Spring, J. Chem. Soc., **1947**, 1183.
35. R. A. Baxter, G. T. Newbold, F. S. Spring, там же, **1948**, 1859.
36. J. K. Lanquist, G. J. Stage, там же, **1953**, 2822.
37. R. W. Gooley, G. W. Moersch, H. S. Mosher, J. Am. Chem. Soc., **69**, 303 (1947).
38. М. Н. Щукина, Н. В. Савицкая, ЖОХ, **22**, 1224 (1952).
39. H. Gilman, L. Towle, S. M. Spatz, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2017 (1946).
40. H. Gilman, R. V. Christians, S. M. Spatz, там же, **68**, 979 (1946).
41. И. Я. Постовский, Е. И. Абрамова, ЖОХ, **24**, 485 (1954).
42. S. Maffei, Gazz. Chim. Ital., **76**, 239 (1946); C. A., **42**, 911 (1948).
43. I. J. Rachter, M. C. Kloetzel, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4958 (1951).
44. А. С. Елина, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, **25**, 161 (1955).
45. J. K. Lanquist, J. A. Silk, J. Chem. Soc., **1956**, 2053.
46. А. С. Елина, ЖОХ, **28**, 1378 (1958).
47. D. L. Heywood, J. T. Dunn, J. Org. Chem., **24**, 1569 (1959).
48. И. С. Розум, А. И. Киприянов, ЖОХ, **29**, 1306 (1959).
49. R. Mamalis, V. Petrov, J. Chem. Soc., **1950**, 703.
50. C. F. Koelsch, H. Gumprecht, J. Org. Chem., **23**, 1603 (1958).
51. R. H. Wiley, S. C. Slaymaker, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2233 (1957).
52. B. Klein, J. Bergowitz, там же, **81**, 5160 (1959).
53. M. A. Stevens, D. I. Magrath, H. W. Smith, G. B. Brown, там же, **80**, 2755 (1958).
54. M. A. Stevens, G. B. Brown, там же, **80**, 2759 (1959).
55. P. Baumgarten, R. Merlander, J. Olhausen, Ber., **66**, 1802 (1957).
56. G. Schöpf, A. Hartmann, K. Koch, Ber., **69**, 2766 (1936).
57. L. H. Sternbuch, S. Kaiser, E. Reeder, J. Am. Chem. Soc., **82**, 475 (1960).
58. D. E. Ames, T. F. Grey, J. Chem. Soc., **1955**, 631.
59. J. T. Nielsen, N. Elming, N. Clauson-Kaas, Acta Chem. Scand., **9**, 9 (1955).
60. W. Sharp, F. S. Spring, J. Chem. Soc., **1951**, 932.
61. E. Schmitz, Ber., **91**, 1488 (1958).
62. E. C. Taylor, P. K. Loeffler, J. Org. Chem., **24**, 2035 (1959).
63. E. C. Taylor, C. C. Cheng, O. Vogl, там же, **24**, 2019 (1959).
64. M. A. Stevens, H. W. Smith, G. B. Brown, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3189 (1960).
65. G. Heller, A. Sourlis, Ber., **41**, 2692 (1908).
66. G. Heller, P. Wunderlich, Ber., **47**, 1617 (1914).

67. E. C. Taylor, N. W. Calenda, *J. Org. Chem.*, **18**, 1755 (1953).
 68. S. B. Hansen, V. Petrov, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 350.
 69. J. C. Arcos, M. Arcos, J. Miller, *J. Org. Chem.*, **21**, 652 (1956).
 70. W. C. Ross, G. P. Warwick, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1724.
 71. G. Heller, P. Wunderlich, *Ber.*, **47**, 2889 (1914).
 72. S. Gabriel, W. Gerhard, *Ber.*, **54**, 1067 (1921).
 73. К. Н. Вацег, *Ber.*, **71**, 2226 (1938).
 74. A. Wohl, W. Aue, *Ber.*, **34**, 2442 (1901).
 75. Е. И. Абрамова, И. Я. Постовский, *ЖХХ*, **22**, 502 (1952).
 76. З. В. Пушкирева, Г. А. Гибала, *ЖХХ*, **7**, 151 (1937).
 77. С. Б. Серебряный, *Усп. химии*, **24**, 313 (1955).
 78. С. Б. Серебряный, *Укр. хим. ж.*, **21**, 350 (1955).
 79. В. П. Чернецкий, А. И. Киприянов, *ЖХХ*, **26**, 3032 (1956).
 80. В. П. Чернецкий, А. И. Киприянов, *ЖХХ*, **26**, 3465 (1956).
 81. F. Arndt, B. Roseau, *Ber.*, **50**, 1248 (1917).
 82. F. Arndt, B. Eistert, *Ber.*, **60**, 2528 (1927).
 83. F. Wolf, R. M. Wilson, K. Pfister, M. Tischler, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4611 (1954).
 84. L. C. Behr, *там же*, **76**, 3672 (1954).
 85. C. W. Muth, J. C. Ellers, O. F. Folmer, *там же*, **79**, 6500 (1957).
 86. C. W. Muth, W. Abraham, M. Linfield, R. Woring, E. A. Pacofsky, *J. Org. Chem.*, **25**, 737 (1960).
 87. A. Kliegl, A. Brösamle, *Ber.*, **69**, 197 (1935).
 88. D. W. Ockenden, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1915.
 89. K. Adachi, *J. Pharm. Soc. Jap.*, **77**, 507 (1957); *РЖХим.*, **1958**, 25192.
 90. R. Mathis-Noel, *C. r.*, **242**, 1873 (1956).
 91. G. Costa, P. Blasina, G. Sartori, *Ztschr. phys. Chem.*, **7**, 123 (1956).
 92. A. R. Katritzky, J. A. T. Beard, N. A. Coats, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3680.
 93. E. P. Linton, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1945 (1940).
 94. З. В. Пушкирева, Л. В. Варюхина, З. Ю. Кокошко, *ДАН*, **108**, 1098 (1956).
 95. З. В. Пушкирева, О. Н. Нечаева, *ЖХХ*, **28**, 2702 (1958).
 96. A. R. Katritzky, E. W. Randall, L. E. Sutton, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1769.
 97. A. R. Katritzky, A. M. Monro, J. Beard, D. P. Dearnaley, N. J. Earl, *там же*, **1958**, 2183.
 98. H. H. Jaffe, G. O. Doak, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4441 (1955).
 99. T. Kubota, *J. Pharm. Soc. Jap.*, **75**, 1546 (1955); *C. A.*, **50**, 5374 (1956).
 100. З. В. Пушкирева, Л. В. Варюхина, *ДАН*, **103**, 257 (1955).
 101. Л. В. Варюхина, З. В. Пушкирева, *ЖХХ*, **26**, 1741 (1956).
 102. О. Н. Нечаева, З. В. Пушкирева, *ЖХХ*, **28**, 2633 (1958).
 103. В. П. Чернецкий, *Укр. хим. журн.*, **26**, 86 (1960).
 104. H. J. den Hertog, W. P. Combé, *Rec. trav. Chim., Pays-Bas*, **70**, 581 (1951).
 105. M. Ishikawa, K. Tokuyama, *Ann. Repts. Shinogi*, **1**, 231 (1953); *C. A.*, **51**, 8739 (1957).
 106. K. Takeda, K. Tokuyama, *J. Pharm. Soc. Japan*, **75**, 620 (1953); *C. A.*, **50**, 3443 (1956).
 107. A. R. Katritzky, A. M. Monro, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1263.
 108. E. Hayashi, H. Yamamoto, K. Shimuzu, *Chem. a. Pharm. Bull.*, **6**, 323 (1958); *РЖХим.*, **1959**, 42444.
 109. M. Hamana, *J. Pharm. Soc. Japan*, **75**, 121 (1955); *C. A.*, **50**, 1817 (1956).
 110. M. Hamana, Y. Hoshide, K. Kaneda, *J. Pharm. Soc. Japan*, **76**, 1337 (1956); *C. A.*, **51**, 6639 (1957).
 111. M. Hamana, *J. Pharm. Soc. Japan*, **75**, 139 (1955); *C. A.*, **50**, 1818 (1956).
 112. L. Horner, H. Hoffmann, *Ang. Chem.*, **68**, 473 (1956).
 113. E. Howard, W. F. Olszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1483 (1959).
 114. N. A. Coats, A. R. Katritzky, *J. Org. Chem.*, **24**, 1836 (1959).
 115. R. T. Brooks, P. D. Steinglitz, *Anal. Chem.*, **31**, 561 (1959).
 116. Ю. С. Розум, Н. Н. Лисовская, *ЖХХ*, **29**, 228 (1959).
 117. Ю. С. Розум, *ЖХХ*, **29**, 1299 (1959).
 118. V. Boekelheide, W. Feely, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2217 (1958).
 119. W. Feely, W. L. Lehn, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.*, **22**, 1135 (1957).
 120. A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2063.
 121. A. R. Katritzky, *там же*, **1957**, 4385.
 122. R. Adams, W. Reisschneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2236 (1957).
 123. D. Jerchel, W. Melloh, *Ann.*, **613**, 144 (1958).
 124. D. Jerchel, J. Heider, H. Wagner, *Ann.*, **613**, 153 (1958).
 125. A. R. Katritzky, A. R. Hands, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2195.
 126. H. H. Jaffe, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3527 (1954).
 127. Синт. орг. преп., 1958, сб. 8, стр. 27.
 128. E. V. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3575 (1957).
 129. E. C. Taylor, J. S. Driscoll, *J. Org. Chem.*, **25**, 1716 (1960).
 130. E. Ochiai, K. Sazake, *J. Pharm. Soc. Japan*, **71**, 1078 (1951); *C. A.*, **46**, 5045 (1952).

131. E. Ochiai, C. Kaneko, Pharm. Bull. (Japan), **5**, 56 (1957); РЖХим., **1958**, 46794.
132. E. Ochiai, H. Tanida, Pharm. Bull. (Japan), **3**, 313 (1957); РЖХим., **1958**, 46798.
133. H. J. den Hertog, C. R. Kolder, W. P. Combe, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **70**, 591 (1951).
134. H. J. den Hertog, C. H. Henkens, K. Dillz, там же, **72**, 296 (1953).
135. H. J. den Hertog, M. van Ammers, там же, **74**, 1160 (1955).
136. H. J. den Hertog, M. van Ammers, H. Schukking, там же, **74**, 1171 (1955).
137. M. van Ammers, H. J. den Hertog, там же, **75**, 1259 (1956).
138. W. Herz, L. Tsai, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4184 (1954).
139. A. R. Hands, A. R. Katritzky, J. Chem. Soc., **1958**, 1754.
140. A. R. Katritzky, P. Simmonds, там же, **1960**, 1511.
141. W. F. Beech, там же, **1955**, 3095.
142. G. Maerker, F. H. Case, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2745 (1958).
143. H. S. Mosher, F. J. Welch, там же, **77**, 2902 (1955).
144. E. Hayashi, J. Pharm. Soc. Japan, **71**, 213 (1951); C. A., **46**, 4541 (1952).
145. E. Ochiai, T. Okamoto, J. Pharm. Soc. Japan, **67**, 87 (1947); C. A., **45**, 9538 (1951).
146. R. M. Acheson, B. Adcock, J. Chem. Soc., **1960**, 3367.
147. T. Ukai, Y. Yamamoto, S. Hirano, J. Pharm. Soc. Japan, **73**, 821 (1953); C. A., **48**, 9946 (1954).
148. M. van Ammers, H. J. den Hertog, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **77**, 340 (1958).
149. E. Ochiai, K. Arima, J. Pharm. Soc. Japan, **69**, 51 (1949); C. A., **44**, 1502 (1950).
150. M. Colonna, A. Risaliti, Gazz., **83**, 58 (1953); C. A., **48**, 8784 (1954).
151. A. Lowman, Диссертация. Цит. по книге: «Гетероциклические соединения», т. 4, стр. 173.
152. B. Bobranski, Ber., **71**, 578 (1938).
153. G. B. Bachman, D. Cooper, J. Org. Chem., **9**, 302 (1944).
154. M. Murakami, E. Matsumura, J. Chem. Soc. Japan, **70**, 393 (1949); C. A., **45**, 4698 (1951).
155. H. J. den Hertog, N. A. Boelrijk, Rec. trav. chim., Pays-Bas, **70**, 578 (1951).
156. О. Ю. Магидсон, М. В. Рубцов, ЖОХ, **7**, 1896 (1937).
157. H. J. den Hertog, C. Hoogzand, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **76**, 261 (1957).
158. T. J. Kato, J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 1239 (1955); C. A., **50**, 8665 (1956).
159. M. Henze, Ber., **69**, 534 (1936).
160. I. J. Pachtger, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3026 (1953).
161. O. H. Bullit, J. T. Maynard, там же, **76**, 1370 (1954).
162. A. Berson, T. Cohen, там же, **77**, 1281 (1955).
163. G. Kobayashi, S. Furukawa, Pharm. Bull. (Japan), **1**, 347 (1953); C. A., **49**, 10948 (1955).
164. M. Murakami, E. Matsumura, J. Chem. Soc. Japan, **72**, 509 (1951); C. A., **46**, 6648 (1952).
165. M. M. Robinson, B. L. Robinson, J. Org. Chem., **21**, 1337 (1936).
166. R. Hunt, J. McOmie, E. Sayer, J. Chem. Soc., **1959**, 525.
167. F. Montanari, A. Risaliti, Gazz. chim. ital., **83**, 278 (1953); C. A., **47**, 12388 (1953).
168. Ам. пат., 2748141; C. A., **51**, 2878 (1957).
169. Ам. пат., 2752356; C. A., **51**, 4443 (1957).
170. M. P. Cava, B. Weinstein, J. Org. Chem., **23**, 1616 (1958).
171. V. Bockelheide, W. J. Linn, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1286 (1954).
172. T. J. Kato, J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 1233 (1955); C. A., **50**, 8664 (1956).
173. H. U. Daeniker, J. Druey, Helv. Chim. Acta, **41**, 2148 (1959).
174. V. Boekelheide, D. L. Harrington, Chem. a. Ind., **1955**, 1424.
175. V. J. Traynelis, R. F. Martello, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6590 (1958).
176. V. J. Traynelis, R. F. Martello, там же, **82**, 2745 (1960).
177. S. Okuda, Pharm. Bull. (Japan), **3**, 316 (1955); C. A., **50**, 13056 (1956).
178. S. Furukawa, Pharm. Bull. (Japan), **3**, 413 (1955); C. A., **50**, 13926 (1956).
179. E. Ochiai, M. Ikehara, Pharm. Bull. (Japan), **3**, 454 (1956); C. A., **50**, 15560 (1956).
180. M. M. Robinson, B. L. Robinson, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3443 (1958).
181. M. A. Stevens, H. W. Smith, G. B. Brown, там же, **82**, 1149 (1960).
182. R. Lehmkedt, H. Klee, Ber., **69**, 1155 (1936).
183. F. Montanari, L. Pentimalli, Gazz., **83**, 273 (1953); C. A., **47**, 12387 (1953).
184. W. E. Feely, E. M. Beavers, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4004 (1959).
185. F. Ramirez, P. v. Ostwalden, Chem. a. Ind., **1957**, 46.
186. F. Ramirez, P. v. Ostwalden, J. Am. Chem. Soc., **81**, 156 (1959).
187. K. Takedo, K. Hamamoto, J. Pharm. Soc. Japan, **72**, 1427 (1952); C. A., **47**, 8071 (1953).
188. P. A. Villiers, H. J. den Hertog, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **76**, 647 (1957).
189. P. A. Villiers, H. J. den Hertog, там же, **75**, 1303 (1956).
190. E. D. Parker, A. Furst, J. Org. Chem., **23**, 201 (1958).
191. D. Jerchel, H. E. Heck, Ann., **613**, 171 (1958).
192. E. C. Taylor, A. J. Crovetti, J. Org. Chem., **25**, 850 (1960).

193. E. C. Taylor, A. J. Crovetti, W. E. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3545 (1957).
 194. R. L. Bixler, C. Niemann, *J. Org. Chem.*, **23**, 575 (1958).
 195. R. Adams, W. Reifsneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2537 (1959).
 196. M. Henze, *Ber.*, **70**, 1270 (1937).
 197. D. L. Vivian, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1139 (1949).
 198. D. L. Vivian, *там же*, **73**, 457 (1951).
 199. В. П. Чернецкий, Л. М. Ягупольский, С. Б. Серебряный, *ЖОХ*, **25**, 2161 (1955).
 200. J. K. Landquist, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2550.
 201. I. J. Pachter, M. C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4958 (1951).
 202. E. C. Taylor, J. S. Driscoll, *там же*, **82**, 3141 (1960).
 203. E. Shaw, *там же*, **71**, 67 (1949).
 204. K. G. Cunningham, G. T. Newbold, F. S. Spring, J. Sharp, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2091.
 205. E. Ochiai, E. Hayashi, *J. Pharm. Soc. Japan*, **67**, 151 (1947); *C. A.*, **45**, 9540 (1951).
 206. T. Kato, F. Hamaguchi, F. Oiwa, *Pharm. Bull. (Japan)*, **4**, 178 (1956); *РЖХим*, **1959**, 11832.
 207. J. K. Gardner, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4373.
 208. A. R. Katritzky, J. N. Gardner, *там же*, **1958**, 2193.
 209. R. A. Jones, A. R. Katritzky, *там же*, **1960**, 2937.
 210. E. C. Taylor, A. J. Crovetti, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 214 (1956).
 211. T. B. Lee, G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 771.
 212. Н. Ф. Кучерова, Р. М. Хомутов, Э. И. Буровский, В. П. Евдаков, Н. К. Кочетков, *ЖОХ*, **29**, 915 (1959).
 213. V. Bockelheide, W. Feely, *J. Org. Chem.*, **22**, 589 (1957).
 214. V. Bockelheide, R. Wingassen, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1456 (1959).
 215. Ю. С. Розум, *ЖОХ*, **30**, 1661 (1960).
 216. D. Jerchel, W. Melloh, *Ann.*, **613**, 144 (1958).
 217. E. Ochiai, M. Ikehara, *J. Pharm. Soc. Japan*, **71**, 1385 (1951); *C. A.*, **46**, 7101 (1952).
 218. D. Jerchel, W. Jacobs, *Ang. Chem.*, **66**, 298 (1954).
 219. J. Francis, J. K. Landquist, A. A. Levi, J. A. Silk, J. M. Thorp, *Biochem. J.*, **63**, 455 (1956).
 220. M. Eckstein, M. Gorczykowa, A. Kocwa, *Roczn. Chem.*, **31**, 847 (1957).
 221. S. J. Childress, J. V. Scudi, *J. Org. Chem.*, **23**, 67 (1958).
 222. A. Risaliti, R. Lotti, *Farmaco Ed. Scient.*, **12**, 705 (1957); *РЖХим*, **1958**, 46817.
 223. G. B. Brown, H. A. Stevens, H. W. Smith, *J. Biol. Chem.*, **233**, 1509 (1958).
 224. M. A. Stevens, H. W. Smith, G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1734 (1959).
 225. H. Krause, W. Langenbeck, *Ber.*, **92**, 155 (1959).
 226. W. Nakahara, F. Fukucka, *J. Cancer Res.*, **48**, 129 (1957).
 227. H. Euler, H. Hasselquist, *Ark. Kemi*, **12**, 553 (1958).

Ленинградский Технологический ин-т им. Ленсовета