

УДК 547.799

УСПЕХИ ХИМИИ ИМИДАЗОЛА

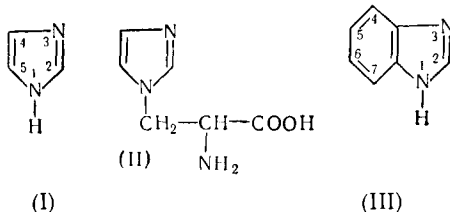
А. Ф. Пожарский, А. Д. Гарновский и А. М. Симонов

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	261
II. Синтез имидазолов	262
III. Физические свойства и строение	277
IV. Химические свойства	281

I. ВВЕДЕНИЕ

В наши дни прогресс химии некоторых классов органических соединений тесно связан с успехами молекулярной биологии. Ярким примером этого является химия имидазола (I) и его производных. Давно известны многочисленные природные соединения (ферменты, нуклеиновые кислоты, алкалоиды и т. п.), в состав которых входит имидазольная группировка. Недавно их ряд пополнился новым антибиотиком азомисином — 2-нитроимидазолом¹⁻³ и новой аминокислотой — изогистидином (II)⁴.



В начале 50-х годов было показано, что пурины не единственная конденсированная имидазольная система, играющая роль в жизненных процессах. Выяснилось, что в структуру витамина В₁₂ фрагментарно входит 5,6-диметилбензимидазол⁵. Это обстоятельство резко стимулировало развитие химии ариимидазолов и в первую очередь бензимидазола (III).

Особенно примечательны успехи в выяснении роли имидазольной группировки ферментов и нуклеиновых кислот в химизме важнейших жизненных процессов^{6,7}. Все это, естественно, потребовало больших усилий и в химии имидазола. По объему и значимости исследований в ряду имидазола последнее десятилетие можно приравнять ко всему предыдущему периоду. В этой связи возникает необходимость подытоживания этих работ, тем более что последний обзор по химии имидазола⁸ и статья по химии бензимидазола⁹ охватывают литературу только по 1951 год. Крайне конспективно и неполно излагается химия имидазола в ряде монографий по химии гетероциклических соединений¹⁰⁻¹⁵.

Настоящий обзор обобщает литературу по химии имидазола и важнейших ариимидазолов с 1952 по 1963 (частично по 1964) годы включительно. Конденсированные имидазольные системы, состоящие из двух и более гетероциклических колец (имидазопиридины, пурины и т. п.), из-за своеобразия их свойств целесообразно рассматривать отдельно¹⁶. Что касается обширных биохимических и фармакологических сведений об

имидазолах, которые сами могут стать и уже стали⁶ предметом обзора, то мы используем их лишь частично при выполнении основной задачи — изложении современного состояния химии имидазола.

II. СИНТЕЗ ИМИДАЗОЛОВ

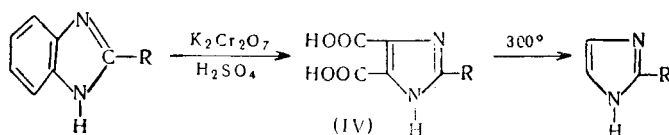
А. Неконденсированные имидазолы

Классический синтез имидазолов по Дебу-Радзишевскому (взаим. действие α -дикетонов с аммиаком и альдегидом) имеет ряд существенных недостатков⁸. В тридцатые годы были предложены две важные модификации этого метода: способ Вейденхагена, заключающийся во взаимодействии α -оксикетонов с аммиаком и альдегидом в присутствии ацетата меди (иногда применяют цитрат или сульфат меди) и способ Дэвидсона, который состоит во взаимодействии α -дикетонов с альдегидом и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте. Обе модификации не утратили своего значения и в настоящее время. Они широко используются для получения разнообразных моно-, ди- и три-С-замещенных (заместитель — алкил, циклоалкил, аралкил, арил или гетероциклический остаток) имидазола^{17–25} и 2-имидазолилкетонов²⁶.

Одним из самых существенных достижений химии имидазола за последние годы стал предложенный Бредерекем и Тайлихом формамидный синтез имидазолов²⁷. Он состоит во взаимодействии α -дикетонов или α -замещенных кетонов (заместитель — галоид, окси-амино- или изонитрозогруппы) с формамидом. Как правило, высокие выходы и простота выполнения являются основными достоинствами этого метода. Вместе с тем, он имеет ограниченное применение для получения 2-замещенных имидазолов, так как здесь приходится заменять формамид амидами более сложных кислот, что пока мало разработано^{28, 29}. Хотя обзор формамидных синтезов опубликован в 1959 г.³⁰, мы кратко остановимся на этом вопросе, поскольку с тех пор появился ряд новых работ.

1. Имидазол и его простейшие 2-алкил(арил)-производные

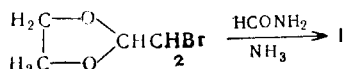
Распространен метод синтеза имидазола из имидазолдикарбоновой-4,5 кислоты (IV), получаемой окислением бензимидазола хромовой смесью³¹. Аналогично синтезируют 2-метил- и 2-этилимидазол^{32–34}:



где R = H, CH₃, C₂H₅.

Интересно, что N-замещенные бензимидазола не удастся превратить таким путем в соответствующую дикислоту (IV)³¹. Имидазолдикарбоновая-4,5 кислота легко образуется и при гидролизе³⁵ ее диэтилового эфира. При синтезе 2-циклоалкилимидазолов Шуберт и Ладиш³⁷ также исходили из соответствующих дикислот, получаемых по Маккену⁸.

Новым и, по-видимому, наиболее экономичным синтезом самого имидазола является реакция между гликоляцеталем α -бромацетальдегида и формамидом³⁸:

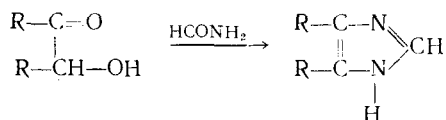


Запатентовано получение имидазола и его 2-алкил(арил)-замещенных взаимодействием этилендиамина с соответствующим спиртом, альдегидом или кислотой при высокой температуре в присутствии $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ^{39, 40}. Выходы продуктов очень высоки, но метод сложен в экспериментальном отношении. Сравнительно легко получают из этилендиамина и фенил- или α -нафтилуксусных кислот 2-бензил- и 2- α -нафтилметил-имидазолы ⁴¹.

Восстановительный аминолиз глиоксаля, метилглиоксаля, ацетонна с помощью аммиака или гидроксиламина приводит к образованию имидазола лишь в случае глиоксаля ⁴².

2. С-Алкил-, аралкил- и -арилимидазолы

а. Из α -оксикетонов. 4,5-Дизамещенные имидазолы могут быть получены с прекрасным выходом кипячением α -оксикетонов с формамидом в течение 2—4 часов ^{24, 27}:



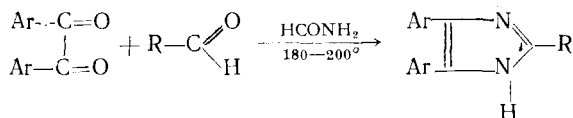
где $\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}, \alpha\text{-фурил}, 4,5\text{-октаметилен}$ и т. п.

Сильноразветвленные α -оксикетоны (гексаметилацетон, тетрабензилацетон) при нагревании с формамидом имидазола не образуют.

В качестве побочного продукта образуется небольшое количество 4,5-дизамещенного оксазола. Если не соблюдать условий, в которых идет преимущественное образование имидазольного кольца (большой избыток формамида, $t = 180\text{—}200^\circ$), то процесс образования оксазола может стать доминирующим. Этому благоприятствует также применение серной кислоты в качестве конденсирующего средства ⁴³.

б. Из углеводов. Этот путь применялся в последние годы в основном для получения 4-оксиметилимидазола, используемого при синтезе гистамина ^{44, 45}. Описан улучшенный метод синтеза 4-метилимидазола из декстрозы ⁴⁶.

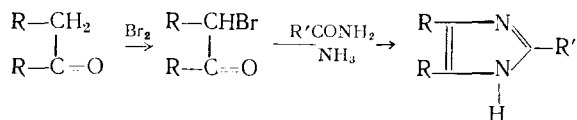
в. Из α -дикетонов. α -Дикетоны с альдегидами и формамидом дают 2,4,5-тризамещенные имидазолы с выходами 27—67% ²⁸:



где $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$; $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$; $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $o\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $\text{R} = \text{H}$; C_6H_5 ; 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$; 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$.

1,2-Ди-(2-фурил)-этандион при кипячении с формамидом (190° , 4 часа) дает 2,4,5-трифурилимидазол; если же применять смесь $\text{HCONH}_2/\text{HCOOH}$, то образуется 4,5-дифурилимидазол ⁴⁷.

г. Из α -галогидкетонов. Кипячение α -галогидпроизводных жирных и жирноароматических кетонов в формамиде приводит к 4,5-дизамещенным имидазолам ^{22, 27}. 4-Фенилимидазол образуется по этой реакции из фенацилбромида с выходом 90%. Очень удобно bromировать кетон эквивалентным количеством брома в формамиде ⁴⁸ или ацетамиде ²⁹ и, не выделяя α -бромпроизводного, пропускать в нагретую до 180° смесь аммиака.



где $\text{R}' = \text{H}; \text{CH}_3$.

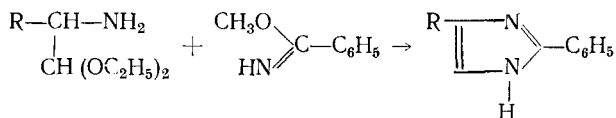
Описанное Дургаряном получение 4,5-дизамещенных имидазолов из 1-хлор-1,2-эпоксидов и формамида можно рассматривать как частный случай этого превращения⁴⁹.

Для синтеза имидазолов из α -галогидкетонов по-прежнему применяется и амидинный метод Кункеля^{20, 50}.

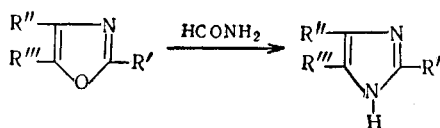
д. *Из α -аминокетонов и α -изонитрозокетонов.* α -Аминокетоны и их α -ацильные производные при действии формамида^{27, 51} или ацетата аммония в уксусной кислоте^{51, 52} образуют с хорошими выходами соответствующие имидазолы.

Бензилмонооксим с формамидом в присутствии гидросульфита натрия дает 4,5-дифенилимидазол²⁷ с выходом 71%. Более своеобразно протекает взаимодействие бензилмонооксима с бензальдегидом⁵³, приводящее с почти количественным выходом к 2,4,5-трифенилимидазолу вместо ожидаемого оксазола.

2-Фенилимидазол и его 4(5)-алкилпроизводные могут быть получены⁵⁴ конденсацией ацеталей α -аминоальдегидов с бензимидазом в водном спирте при pH 7:



е. *Из оксазолов.* Из сказанного вытекает, что формамидные синтезы имидазолов нередко осложняются образованием оксазолов. Для нахождения оптимальных условий образования имидазолов из α -замещенных кетонов Тайлих изучил взаимодействие оксазолов с формамидом⁵⁵. Большинство оксазолов при 3—6-часовом кипячении с формамидом превращается с удовлетворительными выходами в соответствующий имидазол:

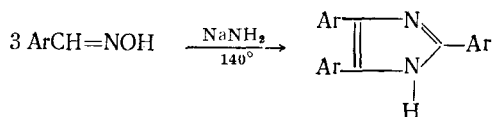


Исключение составляют оксазолы, содержащие в положениях 2 и 5 объемистые алифатические радикалы (C_3H_7 , C_4H_9). Некоторые из таких «затрудненных» оксазолов превращаются в имидазолы при взаимодействии с формамидом и аммиаком в автоклаве при 200—210°⁵⁶. Ароматические заместители, особенно в положении 4 оксазольного ядра, облегчают имидазольный синтез, по-видимому, вследствие понижения электронной плотности на кислородном атоме^{57, 58}. Отсюда вытекает, что галогеналкилаты оксазолов должны образовывать имидазол еще легче. Это и наблюдается в действительности⁵⁷. Получить таким путем бензимидазол из бензоксазола не удастся, хотя представляется, что конденсированное бензольное ядро также должно облегчать эту реакцию⁵⁷.

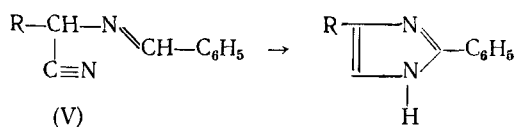
Механизм образования имидазольного кольца из оксазолов и формамида обсужден Тайлихом⁵⁵.

Известен случай обратного превращения имидазольного кольца в оксазольное⁵⁹.

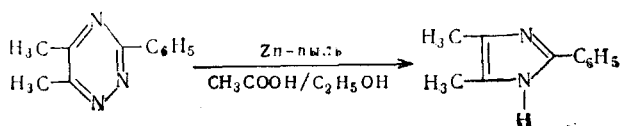
ж. *Другие методы.* 2,4,5-Триарилимидазолы образуются с выходами 72—77% при нагревании альдоксимов с амидом натрия в абсолютном ксилоле⁶⁰:



При длительном хранении или при перегонке бензилиденаминопроизводные (V) превращаются в 2-фенил- или 2,4(5)-дифенилимидазолы⁶¹:

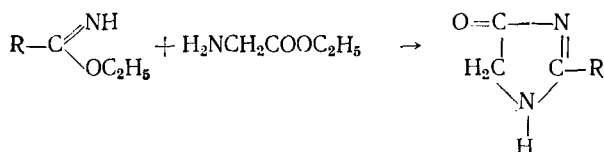


Интересный случай сужения 1,2,4-триазинового кольца до имидазольного наблюдали Метце и Шеровский⁶². Они же предложили механизм этого превращения:



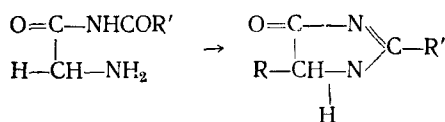
3. Оксимидазолы

Сравнительно мало работ посвящено имидазолонам-4(5). Основным методом их получения по-прежнему остается реакция имидатов с этиловым эфиром глицина:



Классические работы Фингера⁸ в этой области были подвергнуты проверке^{63, 64} и в методику получения имидазолонов внесен ряд улучшений. Более подробно синтез имидазолонов из имидатов изложен в обзоре⁶⁵.

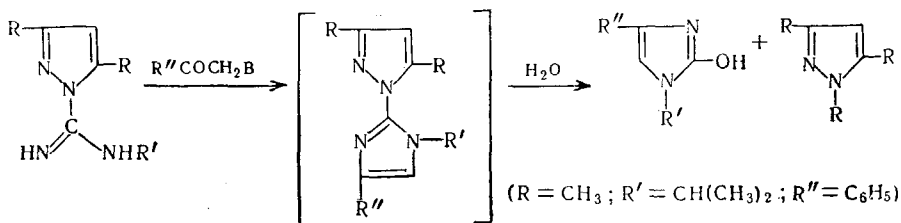
Новый метод синтеза имидазолонов-4(5) состоит в самопроизвольной циклизации N-ацилированных амидов α-аминокислот^{66, 67}:



Заместитель R в этой реакции — обычно электрофильная группа CN, COOR, COR и т. п.

2-Оксиимидазол и его 4(5)-замещенные удобно получать действием цианата калия на растворы аминокальдегидов, полученные восстановлением α -аминокислот амальгамой натрия⁶⁸.

Недавно по принципиально новой схеме синтезирован с выходом 51% 2-окси-1-изопропил-4-фенилимидазол⁶⁹.



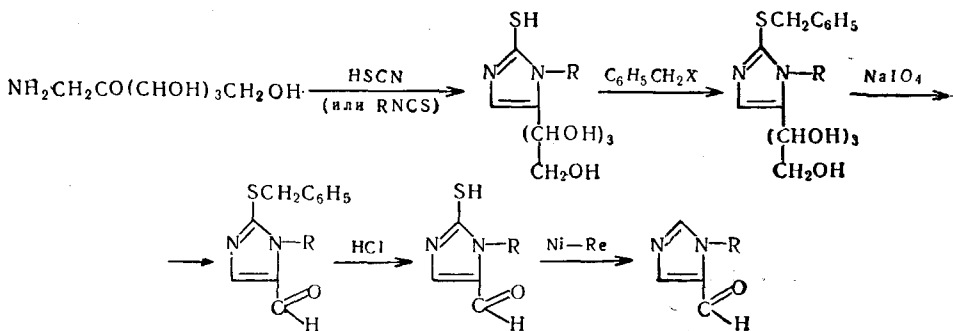
Некоторые вопросы синтеза имидазолонов изложены также в работах^{70, 71}.

4. Меркаптоимидазолы

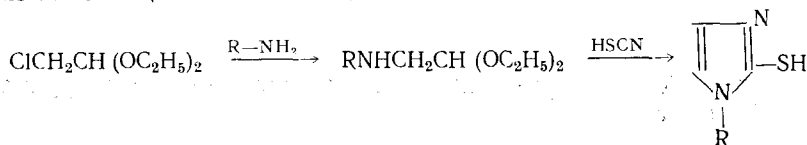
2-Меркаптоимидазолы имеют важное биохимическое значение как антииреодные агенты, а синтез имидазолов по Марквальду⁸ (взаимодействие α -аминокарбонильных соединений с тиоциановой кислотой или алкил(арил)-изотиоцианатами) занимает второе по значению место после метода Дебу-Радзишевского, поскольку образующиеся при этом 2-меркаптоимидазолы легко десульфурются с помощью HNO₃, FeCl₃, H₂O₂ или никеля Ренея.

Основной проблемой при получении 2-меркаптоимидазолов остается синтез исходных α -аминоальдегидов и α -аминокетонов. Восстановление α -аминокислот амальгамой натрия⁷²⁻⁷⁴ в этом отношении предпочтительнее фталъимидных методов^{75, 76} или реакции Дэйкина-Веста⁷⁷⁻⁷⁹, так как не требует предварительного выделения α -аминоальдегида из реакционной смеси и из-за доступности исходных α -аминокислот.

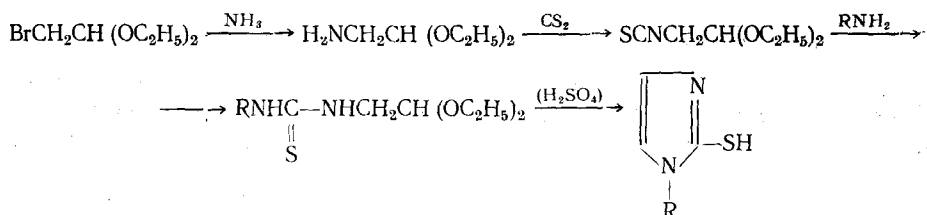
D-Глюкозамин⁸⁰⁻⁸³ или 1-алкиламино-1-дезоксид-фруктоза⁸⁴ могут служить источником получения 2-меркапто-4-(ароботетраоксипропил)-имидазолов, от которых открыт путь к 4-формилимидазолам:



Для синтеза N-алкил(аралкил)-2-меркаптоимидазолов удобно исходить из N-замещенных аминокеталей^{85, 86}:



Приготовлен⁸⁷ ряд 2-меркаптоимидазолов, содержащих в положении 1 алкильные, арилалкильные, арильные и 2-тиазолильный радикалы, несколько более сложным путем:

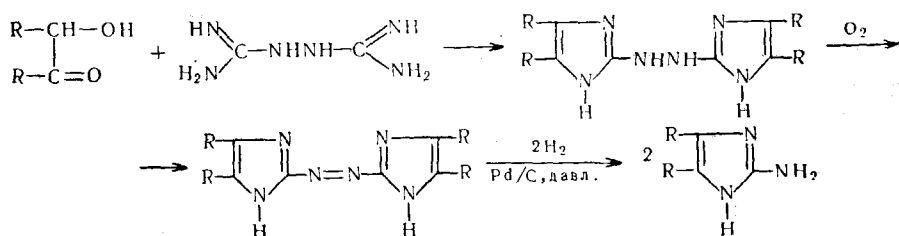


Конденсацию хлоргидратов α -аминокетонов с тиоцианатом калия лучше проводить в безводных растворителях (абсолютный спирт, ледяная уксусная кислота и т. п.), так как в водных средах из-за гидролиза α -аминокетонов образуется также некоторое количество производного пиразина⁸⁸.

Улучшена методика получения 4,5-диалкил(диарил)-1,4,5-триарил(триалкил)-имидазолов из α -оксикетонов и тиомочевины или ее N-замещенных⁸⁹.

5. 2-Аминоимидазолы

2-Аминоимидазолы до сих пор мало изучены из-за отсутствия удобных методов их синтеза. Классический путь к 2-аминоимидазолам заключается в восстановлении азоимидазолов, получаемых сочетанием солей диазония с имидазолами, содержащими свободную NH-группу⁸. Однако он дает не только низкие выходы, но к тому же и не всегда применим⁹⁰. Новой перспективной модификацией этого метода является синтез и восстановление 2,2'-азоимидазолов⁹¹:

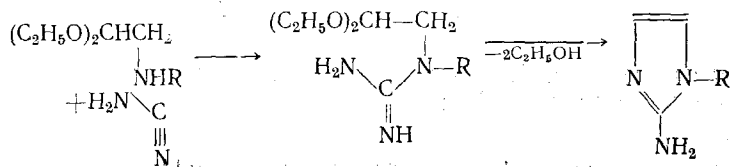


где R = C₆H₅; CH₃OC₆H₄; β -C₁₀H₇; α -пиридил.

Выходы 2-аминоимидазолов достигают здесь 89,5%.

2-Амино-4,5-диарилимидазолы получают также бензидиноподобной перегруппировкой 2-фенилгидразиноимидазолов⁹² или восстановлением сравнительно доступных производных 2-бензилиденгидразиноимидазолов⁹³.

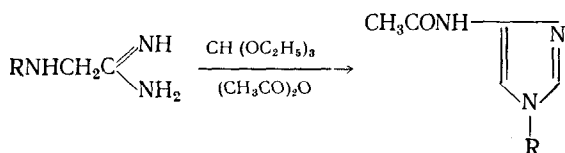
Наиболее удобен способ получения 2-аминоимидазола и его 1-алкилзамещенных реакцией цианамиды с α -аминоацетальными⁹⁴:



D-Глюкозамин с цианамидом дает 2-амино-4-(аработетраоксибутил)-имидазол^{95, 96}. Аналогичная реакция лежит в основе получения 2-гуанидино-4(5)-фенилимидазолов из фенациламинов и цианогуанидинов⁹⁷.

6. 4(5)-Аминоимидазолы и 4(5)-амино-5(4)-имидазолкарбоксамиды

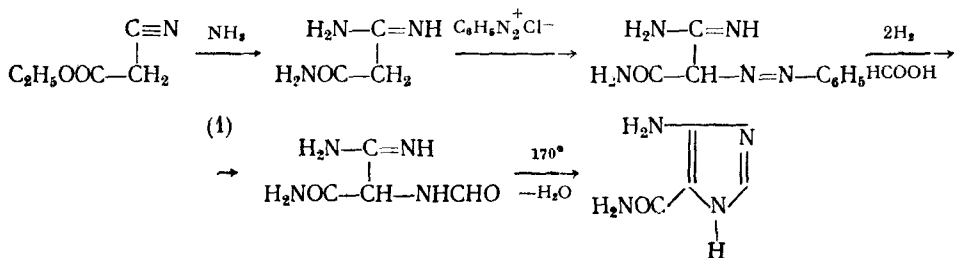
Недавно предложены два новых способа получения 4(5)-аминоимидазолов. В одном из них исходными веществами являются хлоргидраты карбобензоксидили тозилъного производного аминацетамида и ортомуравьиный эфир⁹⁸:



а) $\text{R} = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{—}$; б) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO—}$.

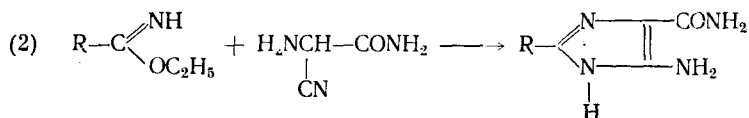
В другом — динитрилы RN (CN)CH (CN) R' подвергаются циклизации в 2-бром-4(5)-аминоимидазолы при обработке безводным бромистым водородом⁹⁹.

Исключительно интересны 4(5)-амино-5(4)-имидазолкарбоксамиды как биосинтетические предшественники пуринов¹⁰⁰. В настоящее время известно несколько методов получения этих соединений:

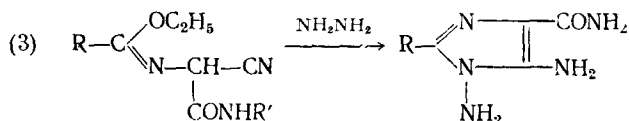


Этот метод, предложенный впервые Шоу и Вулли¹⁰¹, с некоторыми модификациями^{102–104} наиболее удобен для получения больших количеств 4(5)-амино-5(4)-имидазолкарбоксамидов в лабораторных условиях.

Взаимодействие амидинов¹⁰⁵ или иминоэфиров¹⁰⁶ с аминцианоацетамидом:

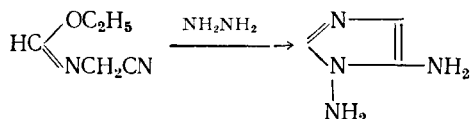


Реакция между *N*-(карбамоилцианометил)-имидатами и гидразином, фенилгидразином или 1,1-диметилгидразином, приводящая к соответствующим 1,5-диамино-4-карбамоилимидазолам^{107, 108}:

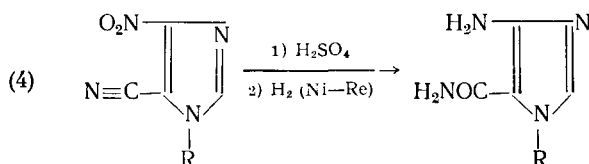


Родоначальник ряда, 1,5-диаминоимидазол, образуется из этил-*N*-цианометилформимидата и гидразина^{107*}:

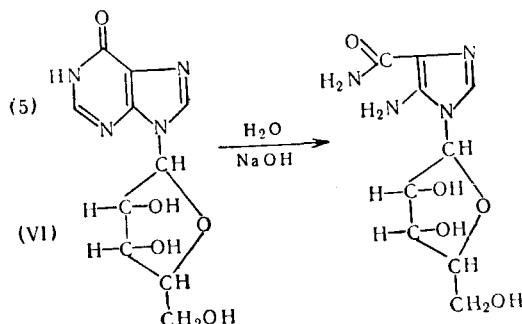
* Недавно были описаны 1-амино-2-меркаптоимидазолы¹⁰⁹.



Гидразины, не содержащие свободной NH-группы, например 1,2-диметилгидразин, образуют в этой реакции не имидазолы, а 1,2,4-триазины. Если вместо гидразина применить первичный амин, то можно получить 1-алкил (глюкозил)-5-амино-4-карбоксамидоимидазолы ¹¹⁰⁻¹¹³.



При щелочном гидролизе некоторых пуринов, например VI, происходит раскрытие пиримидинового кольца и образуется соответствующий 4-амино-5-имидазолкарбоксамид ¹⁰⁴:



В кислой среде происходит также гидролиз углеводного остатка.

Б. Бензимидазолы

Основным способом получения бензимидазолов остается конденсация *o*-арилендиаминов с карбоновыми кислотами и их производными. Попытки найти новые пути синтеза бензимидазолов, такие, как термическое разложение 1,5-диарилтетразолов и 1,2,4-оксадиазолонов-5 ¹¹⁴⁻¹¹⁹ или перегруппировка N-арил-N-оксиамидинов ¹²⁰, не имеют важного preparative значения.

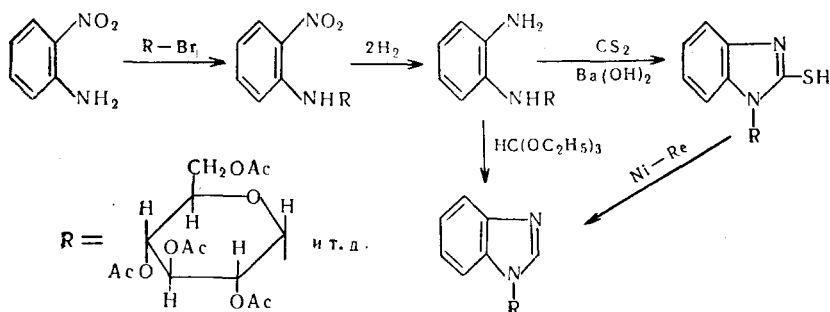
Вместе с тем, классический синтез бензимидазолов из *o*-арилендиаминов претерпел ряд существенных изменений. Получил дальнейшее развитие метод замыкания имидазольного кольца бензимидазола прямо из соответствующих *o*-нитроанилинов, когда операции восстановления и циклизации проводятся в одну стадию ¹²¹⁻¹²³. Усовершенствована методика Филлипс синтеза 2-арилбензимидазолов ¹²⁴⁻¹³⁰, много нового внесено в реакцию взаимодействия *o*-арилендиаминов с альдегидами ¹³¹⁻¹³⁴.

1. Бензимидазолы без заместителя в положении 2

Образование бензимидазола из *o*-фенилендиамина и муравьиной кислоты протекает исключительно легко: в условиях, близких к физиологическим (18°, pH 0,5), выход бензимидазола через 5 дней составляет

83%¹³⁵. При 100—110° это время, как известно, сокращается до 2 час. Столь же легко с помощью этой реакции могут быть получены разнообразные замещенные в бензольном кольце бензимидазолы (заместитель — алкил, галоид, окси-, алкокси-, amino-, нитрогруппа и т. п.).

В связи с интересом к витамину В₁₂ много работ посвящено получению 5,6-диметилбензимидазола^{121, 136–141} и N-гликозидбензимидазола^{142–148}; особое внимание уделено 5,6-дихлор- и 5,6-диметил-1-гликозидбензимидазолам¹⁴⁹, что обусловлено их высокой физиологической активностью. При синтезе 1-гликозидбензимидазолов исходят из соответствующего *o*-нитроанилина и ацелированного гликозилбромид:



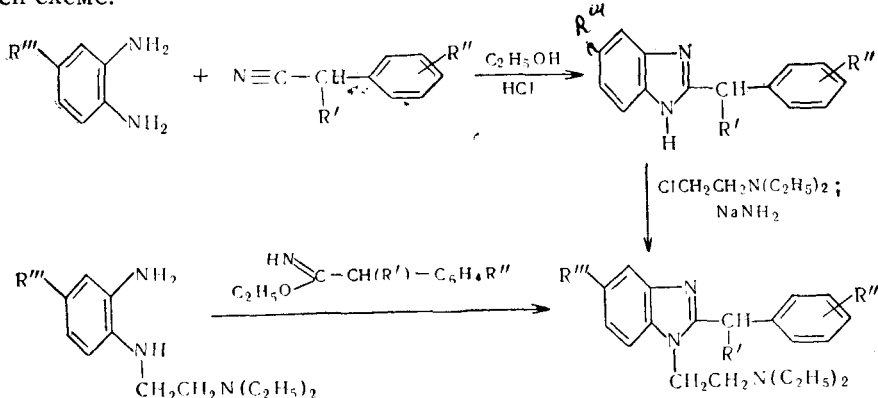
Конденсацию N-замещенного *o*-фенилендиамина проводят с помощью ортомуравьиного эфира, этилформиата или этилформимидата. Мягким методом циклизации является также взаимодействие с сероуглеродом в присутствии гидроокиси бария^{144, 146}. Меркаптогруппа в дальнейшем элиминируется с помощью никеля Ренея.

Получено¹⁵⁰ большое количество N-арилбензимидазолов из производных *o*-аминодифениламина и муравьиной кислоты.

2. 2-Алкил(аралкил)-бензимидазолы

Изучено взаимодействие *o*-фенилендиамина и его 4-метил-, хлор-, amino- и алкоксипроизводных с рядом жирных, жирноароматических и ароматических кислот в присутствии соляной кислоты^{124–127}. Выход 2-замещенного бензимидазола зависит от природы диамина, карбоновой кислоты и концентрации соляной кислоты. Выходы 2-бензил- и 2-β-фен-этилбензимидазолов, например, удалось довести до 88—99%.

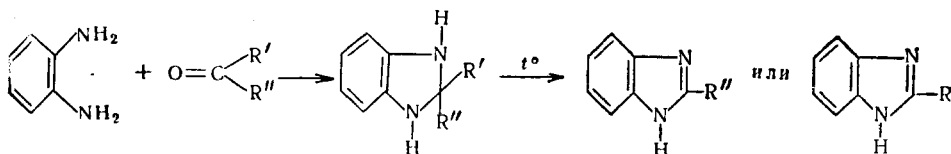
Синтезирован^{151–154} ряд 2-бензилбензимидазолов по нижеследующей схеме:



где $R' = H; CH_2CH_2N(C_2H_5)_2; CONH_2$; $R'' = H; Cl; CH_3; AlkO$; $R''' = H, NO_2$.

Многие из этих веществ расслабляют мускулатуру и являются эффективными анальгетиками.

o-Фенилендиамин (VII) при взаимодействии с жирными или жирно-ароматическими кетонами образует имидазолины, которые при термическом разложении теряют углеводород $R'H$ или $R''H$ и переходят в 2-замещенные бензимидазолы ^{155–157}:



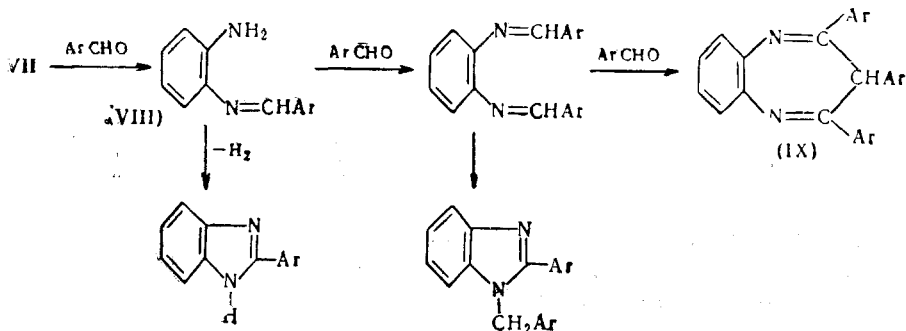
(VII)

Первичным продуктом взаимодействия *o*-фенилендиамина с бензофеноном и его производными является не имидазолин, а основание Шиффа ¹⁵⁶, которое при длительном нагревании (250–280°) превращается в 2-арилбензимидазол.

3. Бензимидазолы с арильными или гетероциклическими заместителями в положении 2

Предложено много новых удачных методов синтеза 2-арилбензимидазолов ^{124–133, 158–162}. Так, например, 2-фенилбензимидазол можно получить с выходом 76–95%, исходя из *o*-фенилендиамина и бензойной кислоты ^{124–127, 129} или ее производных: эфиров ¹²⁹, нитрила ^{129, 160}, амида ^{129, 161}, имидатов ^{65, 158, 159}. Реакцию обычно проводят сплавлением компонентов при 180–250° или в высококипящем растворителе в присутствии конденсирующих средств (соляная, полифосфорная кислоты и др.). Наиболее проста и удобна, как нам кажется, методика Порай-Кошича и сотрудников, по которой эквимольные количества *o*-фенилендиамина и бензойной кислоты нагревают в запаянной трубке при 180–200° в присутствии 25%-ной соляной кислоты. После 40 мин. нагревания выход 2-фенилбензимидазола составляет 95%. В отсутствие соляной кислоты выход снижается до 65%, а в случае галоидбензойных кислот до 49% и ниже ^{162, 163}.

При взаимодействии *o*-фенилендиамина с эквимольным количеством ароматического или гетероциклического альдегида на первой стадии образуется моноанил (VIII), который в присутствии окислителей может давать 2-замещенный бензимидазол. Наиболее удачным окислителем и одновременно растворителем оказался нитробензол ^{131, 133}. Иногда (9-формилантрацен ¹⁶⁴, фурфурол ¹⁶⁵) анил (VIII) самопроизвольно окисляется до 2-замещенного бензимидазола кислородом воздуха.



При взаимодействии *o*-арилендиаминов с двумя и более молями альдегида в зависимости от условий реакции и от природы реагирующих веществ образуется преимущественно соответствующий 1-бензил-2-арилбензимидазол, 2-арилбензимидазол или, что бывает чаще, их смесь наряду с небольшим количеством 2,3,4-триарилдiazепина (IX). Имеется обзор по получению бензимидазолов из *o*-фенилендиаминов и ароматических альдегидов ¹³⁴.

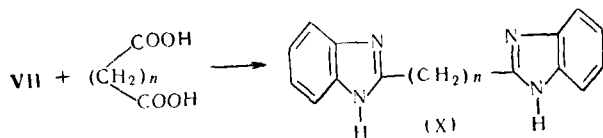
Все эти методы не универсальны, но в совокупности они позволяют получить любое производное бензимидазола. Так, при синтезе бензимидазолов с гетероциклическими заместителями в положении 2 (пиридил, хинолил, фурил, тиенил, пиррил, тиазолил и т. п.) лучшие результаты дает применение альдегидов в присутствии окислителей, имидатов ¹⁶⁵ или амидов кислот ¹⁶⁶.

При получении большой серии новых 2-арилбензимидазолов и их *N*-алкил(арил)-производных широко использован классический метод Вейденхагена ^{150, 167}.

Не имеет препаративного значения, но представляет теоретический интерес синтез 2-арилбензимидазолов реакцией *o*-фенилендиамина с цианиданилами, ω -цианоацетофеноном, нитронами ¹⁶⁸, α,β -ненасыщенными соединениями типа $\text{ArCH}=\text{CHCOR}$ ¹⁶⁹. 2-Фенилбензимидазол образуется с выходом 40% при лиролизе *N*-бензил-*o*-нитроанилина в присутствии оксалата железа ¹²³.

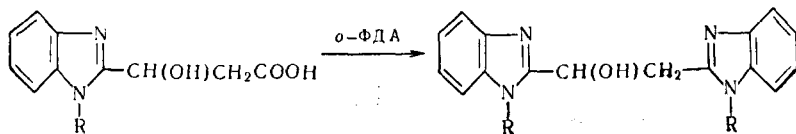
4. 2,2'-Дибензимидазолилалканы и родственные соединения

При взаимодействии *o*-фенилендиаминов с дикарбоновыми кислотами по Филлипс ^{130, 170–172} или при 190° ¹⁷³ образуются соответствующие 2,2'-дибензимидазолилалканы (X):

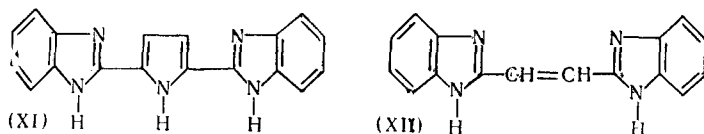


Синтез X с $n = 0, 1$ можно осуществить, применяя диамид щавелевой или малоновой кислоты ^{161, 174}. При больших значениях n (8–10) синтез X затрудняется. В этом случае хорошие результаты дает применение в качестве катализатора полифосфорной или концентрированной серной кислоты ¹³⁰.

Эквимольные количества *o*-фенилендиамина (ФДА) и яблочной кислоты дают β -оксикислоту, которая при кипячении с *o*-фенилендиамином образует бис-производное ¹⁷¹:



Сахарная кислота с *o*-фенилендиамином дает 1,4-ди-(бензимидазолил-2)-2,2,3,4-тетраоксибутан, от которого можно перейти к α,α' -ди-(бензимидазолил-2)-пирролу (XI) ¹⁷⁵:



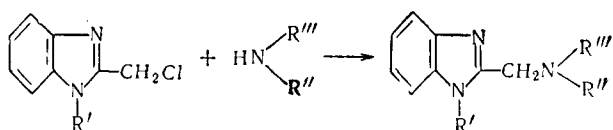
Описан также фурановый аналог (XI) ¹⁷⁶.

Синтезированы различные производные 1,2-ди-(бензимидазолил-2)-этилена (XII) ¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

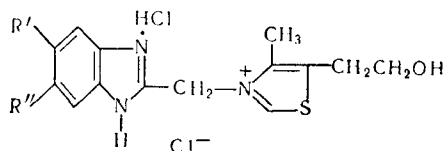
При окислении ди-(бензимидазолил-2)-метана или тетра-(бензимидазолил-2)-этана Арнольд получил тетра-(бензимидазолил-2)-этилен, являющийся сильным желтым хромофором ¹⁸⁰.

5. 2-Аминоалкилбензимидазолы и аминокислоты бензимидазольного ряда

2-Аминоалкилбензимидазолы различного строения легко получают при взаимодействии 2-хлорметилбензимидазолов с разнообразными первичными и вторичными аминами ¹⁸¹⁻¹⁸⁵:



С третичными аминами образуются четвертичные аммониевые соли. Так, в частности, были получены бензимидазолилметильные аналоги тиамина ¹⁸⁶:



где $R' = \text{H}; \text{CH}_3$; $R'' = \text{H}; \text{CH}_3; \text{Cl}; \text{CH}_3\text{O}; \text{COOC}_2\text{H}_5$.

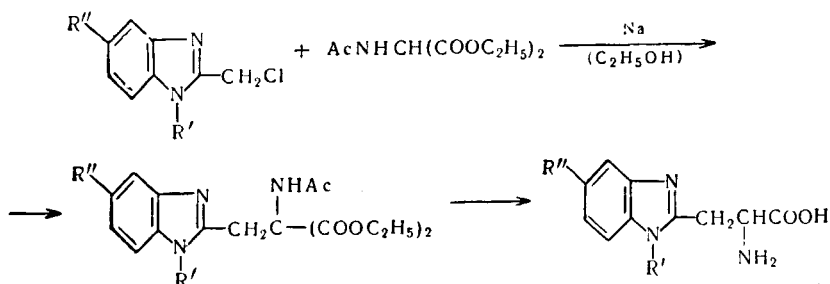
Первичные 2-аминоалкилбензимидазолы получают также восстановлением нитрилов ¹⁸⁷, гофмановским расщеплением амидов кислот или с помощью синтезов Габриэля ¹⁸⁸.

До последнего времени считалось, что α -аминокислоты при реакции с *о*-фенилендиамином бензимидазола не образуют. Однако недавно показано ¹⁸⁹, что если значительно увеличить продолжительность нагревания, то и этим путем можно получить 2-аминоалкилбензимидазолы с удовлетворительным выходом.

Активность α -аминокислот в этой реакции уменьшается в ряду глицин, аланин, α -аминоизомасляная кислота. β -Аминокислоты вступают в это превращение значительно легче.

Разработаны методы получения 2-аминоалкилбензимидазолов из *о*-фенилендиаминов и пептидов ¹⁹⁰, карбобензилокси- и *p*-тозилпроизводных аминокислот и их иминоэфиров ^{191, 192}. Реакцию *о*-фенилендиамина с пептидами предложено применять для идентификации С-конечных аминокислотных остатков пептидов.

Предпринимаются попытки синтезировать биологически активные аминокислоты, содержащие 2-бензимидазольный остаток. Обычно исходят из 2-хлорметилбензимидазолов и этилацетатаминомалоната ^{187, 193–196}:



где $R' = H; Alk; Ar$; $R'' = H; NO_2; CH_3; N(CH_2CH_2Cl)_2$.

В тех случаях, когда этот метод неприменим, идут другим путем, например через соответствующий гидантоин ¹⁸⁹.

Обсуждены методы получения N-(2-бензимидазолилметил)-аминокислот ¹⁹⁷.

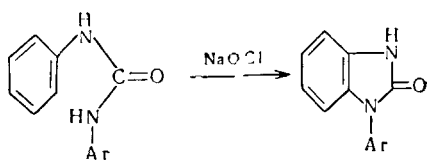
6. 2-Полиоксиалкилбензимидазолы

Синтезы 2-полиоксиалкилбензимидазолов обобщены в монографии Жданова и Дорофеевко ¹⁹⁸.

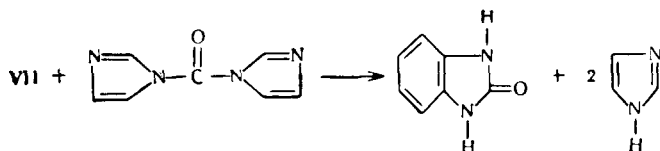
7. 2-Окси- и 2-меркаптобензимидазолы

2-Оксибензимидазолы легко образуются из *o*-фенилендиаминов и мочевины или фосгена ^{199–202}. В первом случае компоненты сплавляют при 140–180°, во втором — фосген барботируют в кислый водный раствор диамина. Аналогично из тиомочевины и фосгена получают 2-меркаптобензимидазолы ^{203–208}.

Новым способом получения N-арилбензимидазолонов-2 является окисление N, N'-диарилмочевины гипохлоритом натрия ^{209, 210}:



Бензимидазолы образуются также с высоким выходом при взаимодействии *o*-фенилендиаминов с N,N'-карбонилдиимидазолом ²¹¹:

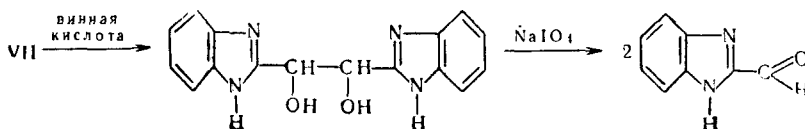


С помощью электронных и колебательных спектров поглощения установлена бензимидазольная, а не оксибензимидазольная структура этих соединений ^{212, 213}.

8. 2-Формилбензимидазолы

Альдегиды бензимидазольного ряда изучены лишь в последние годы. Известны 2-формилбензимидазол²¹⁴⁻²¹⁷, его 6-хлор-²¹⁷, N-метил- и 5-нитро-N-метилпроизводные²¹⁸. Получены оксимы, арилгидразоны, продукты конденсации с соединениями, содержащими подвижную CH_3 -группу и некоторые другие производные²¹⁴⁻²¹⁹. Изучено взаимодействие 2-формилбензимидазолов с магниорганическими соединениями²²⁰, исследованы их ИК спектры²²¹.

2-Формилбензимидазол образуется почти с количественным выходом при окислении 2,2'-(диоксиэтилен)-дибензимидазола периодатом натрия²¹⁴:



или гидролизом 2-дихлорметилбензимидазола (выход 65%)²¹⁶.

Худшие результаты дает окисление 2-оксиметилбензимидазола^{219, 222} и 2-метилбензимидазола персульфатом калия или селенистым ангидридом. При попытке получить N-замещенные 2-формилбензимидазолы вышеописанными методами нередко наблюдаются осложнения²¹⁹.

2-Формилнафто-(1,2)-имидазол образуется с выходом 54% при окислении 2-метилнафто-(1,2)-имидазола селенистым ангидридом в уксусном ангидриде²²³.

9. 2-Аминобензимидазолы

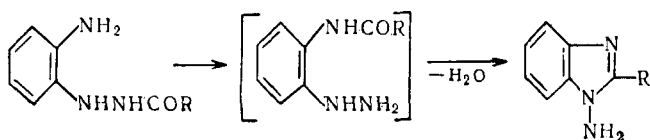
Лучшим методом получения 2-аминобензимидазолов с незамещенной NH-группой остается взаимодействие *o*-фенилендиаминов с бромцианом²²⁴⁻²²⁷. Предложено применять для этой цели также цианамид²²⁸. 2-Аминопроизводные 1-алкил(арил)-бензимидазолов можно получать прямым аминированием N-замещенных бензимидазола с помощью амида натрия (см. ниже). 2-амино-1-*p*-нитрофенилбензимидазол синтезирован сплавлением карбоната гуанидина с 2-амино-4'-нитродифениламином²²⁹. Однако попытки применить этот метод для получения 2-аминобензимидазола и 2-амино-1-фенилбензимидазола не увенчались успехом²⁰².

2-Гуанидинобензимидазолы образуются при взаимодействии *o*-фенилендиаминов с дициандиамином или его N-алкильными производными²³⁰.

10. 1-Аминобензимидазолы

1-Аминобензимидазолы впервые пытались получить Рид и Урласс²³¹ восстановлением N-нитрозобензимидазолов цинком в уксуснокислой среде. При этом наблюдалось лишь отщепление нитрозогруппы. Неприменим здесь и литийалюминийгидрид²³².

1-Аминобензимидазолы могут быть получены при нагревании ацильных производных *o*-аминофенилгидразинов с водным раствором *m*-нитробензолсульфокислоты²³³, являющейся катализатором этой реакции, или с карбоновой кислотой²³²:



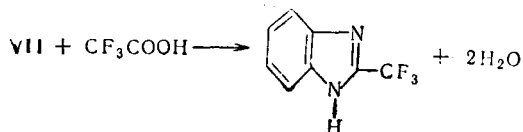
где $R = H; CH_3; C_6H_5$.

Применение методики Филлипс (4 N HCl) направляет эту реакцию в сторону образования бензо-1,2,4-триазина.

Аминогруппа в 1-аминобензимидазолах легко ацилируется и вступает в реакцию с *p*-нитробензальдегидом с образованием азометина.

11. Фторбензимидазолы и перфторалкилбензимидазолы

Трифторуксусная кислота и ее гомологи при кипячении с *o*-фенилендиаминами легко дают 2-перфторалкилбензимидазолы^{234–237}:

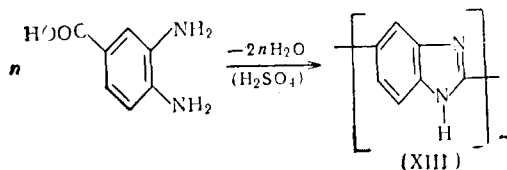


Бензимидазолы с трифторметильным радикалом в бензольном ядре получают обычно обходным путем^{236–241}.

2-Фторбензимидазол до сих пор не получен. Атом фтора в бензольное кольцо молекулы бензимидазола можно ввести реакцией Шимана²⁴² или косвенно, исходя из фторфенилендиаминов^{205, 235, 240}.

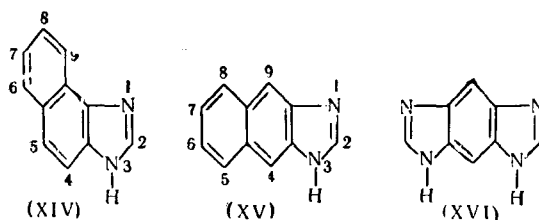
12. Полибензимидазолы

Первые полибензимидазолы получены Бринкером и Робинсоном²⁴³. Однако попытки, правда безуспешные, получить полибензимидазолы типа (XIII) относятся еще к 1953 году²⁴⁴. Синтез полибензимидазола (XIII) с высоким выходом удалось осуществить в 1961 г. Марвелу с сотрудниками нагреванием 3,4-диаминобензойной кислоты в кипящей концентрированной серной кислоте^{245, 246}. В лаборатории Марвела разработаны методы синтеза и других полибензимидазолов²⁴⁷. Все они обладают высокой термической устойчивостью. Механизм реакций, ведущих к полибензимидазолам, изучен недавно Коршаком и сотрудниками²⁴⁸.



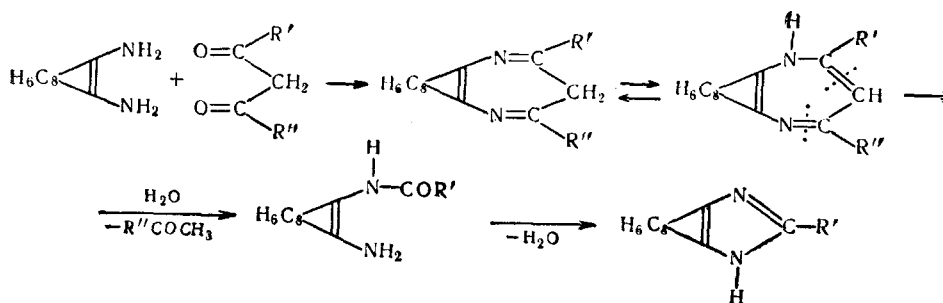
В. Нафтоимидазолы

Выход нафто-1,2-имидазола (XIV) при конденсации муравьиной кислоты с 1,2-нафтилендиаминем невелик⁹⁰. Однако при использовании сернокислой соли 1,2-нафтилендиамина выходы (XIV) достигают 85% и более^{90, 249}.



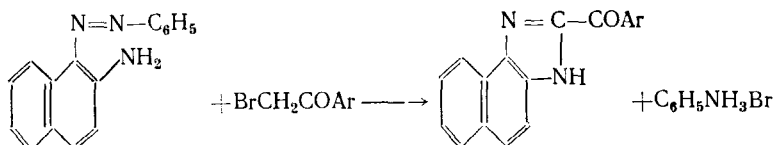
Из-за меньшей доступности соответствующих диаминов сравнительно мало работ посвящено химии нафто-(2,3)-имидазола (XV). Стадия циклизации диаминов в **XV** и его 5,6,7,8-тетрагидропроизводное с муравьиной кислотой не встречает затруднений²⁵⁰.

1,2- и 2,3-Нафтилендиаминами взаимодействуют с 1,3-дикетонами (ацетилацетон, бензоилацетон, дибензоилметан) в уксуснокислой среде с образованием семичленных продуктов, хлоргидраты которых при непродолжительном нагревании с водой почти количественно переходят в соответствующий нафтоимидазол^{251, 252}:



где $R' = \text{CH}_3$; C_6H_5 .

Ацетоуксусный и бензоилуксусный эфиры с нафтилендиаминами образуют с хорошим выходом 2-ацетонил (бензоил)-нафтоимидазолы. Арил-нафтоимидазолилкетоны можно получить, исходя из фенилазо- β -нафтил-амина и ω -бромкетонов²⁵³:



Как и *o*-фенилендиамин, *o*-нафтилендиаминами легко реагируют с фосгеном, мочевиной и их сернистыми аналогами, а также с бромцианом с образованием 2-окси(меркапто-, amino-)нафтимидазолов^{226, 254, 255}.

О синтезе и свойствах 1,2,4,5-димидазобензола (XVI) см. работы^{256, 257}.

III. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

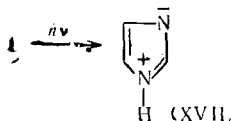
А. Физические свойства

Дипольный момент имидазола и его производных, не содержащих полярных заместителей, как показывают экспериментальные²⁵⁸⁻²⁶⁴ и расчетные²⁶⁵⁻²⁶⁷ данные, составляет величину порядка 3,8—4,0 D. Аномально большие величины дипольных моментов имидазола (6,2 D) и 4-метилимидазола (6,3 D)²⁶⁸ связаны с проведением измерений в слиш-

ком концентрированных растворах, где не удалось избежать наложения эффекта ассоциации.

Малополярные заместители влияют незначительно на величину дипольных моментов производных имидазола²⁶³. Нитрогруппа повышает момент на 2—2,5 D²⁶³. Замена водорода NH-группы на алкил почти не отражается на величине дипольного момента^{261, 262}. Однако N-арилирование заметно понижает дипольный момент, что связано с π -сопряжением имидазольного и арильного ядер²⁶⁴.

Имидазол почти не поглощает свет в ближней УФ области, что свидетельствует о его высокой ароматической стабильности. Поглощение в области 207—208 $m\mu$ обусловлено, по мнению итальянских авторов¹⁶⁷, превращением симметричного и структурноковалентного соединения в антисимметричное и полярное (например, XVII).



Введение алкильных групп в любое положение имидазольного кольца вызывает небольшой bathochromный сдвиг этой полосы поглощения^{167, 269—274}, тогда как в N- и C-арилимидазолах появляются новые весьма интенсивные полосы в области 250—300 $m\mu$, характеризующие сопряженное взаимодействие двух ароматических ядер (табл. 1). Полосы этого типа присутствуют и в 2-арилбензимидазолах^{133, 167, 273—276}.

ТАБЛИЦА 1

УФ спектры поглощения некоторых имидазолов

Соединение	$\lambda_{\text{макс.}}$ и $(\lg \epsilon)$	Ссылки на литературу
Имидазол	207—208 (3,70)	167, 269
1-Метилимидазол	212 (3,63)	167
1-Фенилимидазол	225*; 243; 266*; (3,79; 3,84; 3,27)	270
2-Фенилимидазол	271 (4,20)	167
4(5)-Фенилимидазол	257 (4,2)	269
4,5-Дифенилимидазол	225*; 252; 280 (4,23; 4,00; 4,10)	212
Бензимидазол	244; 248; 266*; 272; 279 (3,74; 3,73; 3,69; 3,71; 3,73)	167
Нафт-1,2-имидазол	222; 240; 273; 279; 313; 319; 326 (4,54; 4,57; 3,63; 3,65; 3,46; 3,38; 3,54)	255
Нафт-2,3-имидазол	235; 317; 327; 342 (4,79; 3,83; 3,88 3,74)	255

* Перегнб.

Значительно сложнее спектр поглощения бензимидазола. Коротковолновую полосу поглощения бензимидазола (244—248 $m\mu$) относят к электронным переходам, локализованным в имидазольном кольце молекулы, а длинноволновое поглощение связывают со смещенной В-полой бензола ($\lambda_{\text{макс.}}$ 255 $m\mu$)^{167, 270, 277}. В спектре бензимидазола, как и в спектрах других бензазолов, отсутствует полоса поглощения, отвечающая взаимодействию конденсированного бензольного и гетероциклического колец. Вопрос о природе этого явления остается открытым.

УФ спектры бензимидазолов помогли при решении проблем, связанных с расшифровкой строения витамина B₁₂^{278, 279}. Изучены также

УФ спектры имидазолонов-2²¹², бензимидазолонов²¹³, 2-аминобензимидазолов^{202, 280} и многих других производных^{208, 281–284}.

Спектры поглощения нафтимидазолов еще сложнее, и они не подвергались подробному изучению. В ряду имидазол — бензимидазол — ангулярный — и линейный нафтимидазолы наблюдается значительный батохромный сдвиг.

ИК спектр имидазола^{285, 286} и его производных^{283, 284, 287, 288} характеризуется серией сильных полос поглощения в областях 760—880 см^{-1} (имидазольное ядро), 1500—1620 см^{-1} (ароматические C—C и C—N-связи) и 2200—3600 см^{-1} (ассоциированная NH-связь). Наибольший интерес вызывает сильное поглощение в области 2200—3600 см^{-1} , которое связывают с образованием межмолекулярных водородных связей типа $\text{N}^{\cdots}\text{H}—\text{N}$ ^{283, 284, 288–291} или возникновением иммюниевой структуры $\text{N}^+=\text{N}$ ²⁸⁵. Аналогичное поглощение наблюдается в ИК спектрах бензимидазола и его 2-замещенных²⁹², 4,5-дифенилимидазола²⁹³, растворов N-анилидов имидазолкарбоновых кислот^{294, 295}, имидазолонов²¹² и имидазолтионов^{212, 296}. При замещении атомов водорода NH-группы на металл²⁸⁵, дейтерий²⁸⁶, ацил²⁹⁷ или арил²⁹³ указанное поглощение, естественно, исчезает.

Изучены также рамановские^{260, 285, 286, 298} и люминесцентные^{212, 299} спектры производных имидазола и бензимидазола.

В спектре ядерного магнитного резонанса имидазола содержатся две линии, относящиеся к протону в положении 2 и к двум протонам в положении 4 и 5^{300–305}. Протон NH-группы проявляется в виде четкого сигнала лишь в концентрированных бензольных и ацетоновых растворах имидазола и 4(5)-метилимидазола³⁰⁴.

Имидазолы амфотерные соединения; поэтому знание констант основности и кислотности (для производных с незамещенной NH-группой) является одним из надежных инструментов при выяснении различных структурных проблем^{283, 284, 290, 306–314}. В ряду имидазол (pK_a 7,03) — бензимидазол (pK_a 5,53) — ангулярный и линейный нафтимидазолы (pK_a 5,28 и 5,24 соответственно) происходит уменьшение основности пиридинового гетероатома азота. Наоборот, кислотность NH-группы в этом ряду возрастает (pK_a 14,5; 13,2; 12,54 и 12,52 соответственно)²⁵⁵.

Термодинамические свойства имидазола изучены лишь в последнее время³¹⁵. Энтальпия образования имидазола (в кристаллическом состоянии) составляет $14,6 \pm 0,8$ ккал/моль; теплота сублимации $16,0 \pm 1$ ккал/моль; теплота образования газообразного имидазола равна $30,6 \pm 1,8$ ккал/моль. Эти данные позволили вычислить энергию резонанса имидазола (14,2 ккал/моль)^{315, 316}.

Исследовались кристаллографические³¹⁷, рентгеноструктурные^{318, 319} и полупроводниковые³²⁰ свойства имидазолов, ионофорез³²¹ и хроматография на бумаге³²², определялись энергия ассоциации^{260, 289}, время диэлектрической релаксации³²³ и ионизационный потенциал³²⁴, рассчитывались константы диссоциации в водной среде²⁸⁹, формальный заряд на C и N атомах по уравнению Уэланда³⁰⁸.

Б. Квантово-механический расчет молекулы имидазола

Величины π -электронной плотности для различных положений молекулы имидазола (табл. 2) весьма противоречивы, что является отражением развития вычислительной техники по методу ЛКАО МО. Ранние расчеты Брауна^{325, 326} в рамках метода молекулярных орбит не учитывают различия между двумя N-атомами в имидазоле и показывают, что

ТАБЛИЦА 2

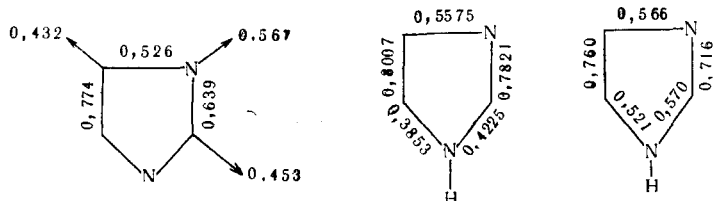
Имидазол: π -электронные плотности

Нейтральная молекула					Анион			Катион			Ссылки на литературу
N_1	C_2	N_3	C_4	C_5	$N_{1(3)}$	C_2	$C_{4(5)}$	$N_{1(3)}$	C_2	$C_{4(5)}$	
1,502	0,884	1,502	1,056	1,056	0,903	1,429	1,323	—	—	—	325
1,479	0,907	1,479	1,067	1,067	0,835	1,458	1,436	—	—	—	326
1,650	1,100	1,101	1,037	1,112	1,197	1,207	1,200	1,512	0,997	0,990	267
0,2308	0,0216	-0,1709	0,037	-0,0853	—	—	—	—	—	—	266
1,347	0,991	1,286	1,104	1,072	—	—	—	—	—	—	327

в нейтральной молекуле электронная плотность в положении 4(5) выше, чем в положении 2, тогда как в анионе имидазола наблюдается обратное явление. Последние данные Брауна, полученные на основе метода самосогласованного поля VESCF, учитывают различие между N_1 и N_3 атомами, но качественно дают в общем ту же картину²⁶⁷. Следует отметить, что величины энергий локализации в молекуле имидазола предсказывают другое направление реакций S -электрофильного замещения, что иногда и наблюдается (см. ниже).

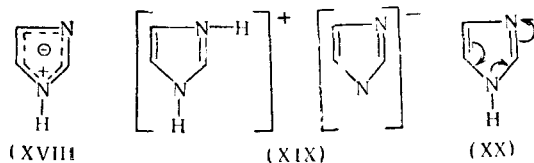
Метод молекулярных орбит использован также для расчета реакционной способности молекулы бензимидазола^{327, 328}.

Имидазол: порядки и свободные валентности^{266, 326, 327}.



В. Строение и ассоциация

Легкость таутомерных превращений, выравнивание связей, ароматичность и большая величина дипольного момента имидазола противоречат классической структуре (I). Поэтому для имидазола были предложены также структурные формулы (XVIII–XX).



Хюккель с сотрудниками^{268, 329} на основании измеренных ими величин дипольных моментов (4,8–6,2D) приписали имидазольному кольцу строение биполярного иона (XVIII), в котором положительный конец диполя сосредоточен на иммониевом азоте, а отрицательный — в центре пятичленного кольца. Рассчитанный дипольный момент такой структуры (5,5D) удовлетворительно совпадает с данными Хюккеля, но противоречит многочисленным последующим работам^{258, 260–267}.

Эфрос и Порай-Кошиц на основании данных потенциометрического титрования производных бензимидазола³¹³ предположили возможность образования в водных растворах ионных соединений типа солей (XIX). К аналогичной трактовке строения имидазола в твердой и в неполярных средах позже пришел и Оттинг²⁸⁵. Однако Циммерман на основании рентгеноструктурного анализа³¹⁸, УФ и ИК спектров^{271, 289, 291}, кислотно-основного равновесия²⁸⁹, измерения энергии ассоциации и мезомерии^{289, 316}, дипольных моментов²⁶⁰ получил доказательства невозможности реализации солеобразной структуры (XIX).

Анализ дипольных моментов^{261–263} показывает, что имидазольное кольцо поляризовано в направлении С-N-связи, однако эта поляризация далека от образования биполярной и тем более ионной структур. Наиболее удовлетворительно свойства имидазольного кольца изображаются мезомерной структурой (XX)^{261, 262}.

В непосредственной связи с изложенным находится вопрос о причинах ассоциации соединений, содержащих имидазольное кольцо с незамещенной NH-группой. Исследователи, признающие для имидазольного ядра структуры (I, XVIII, XX), объясняют ассоциацию образованием межмолекулярных водородных связей^{259, 263, 288, 290–293, 304, 305, 318, 320, 325, 330}. Между тем Оттинг²⁸⁵ связывает ассоциацию имидазола с образованием ионной связи в солеобразных структурах (XIX). Этот взгляд, по мнению Оттинга, подтверждается необычным смещением полосы NH-группы в область 2500–3200 см⁻¹ в ИК спектрах имидазола. Однако данные ИК спектров нельзя считать убедительным доказательством ассоциации имидазола по ионному типу, ибо аналогичные полосы (2500–3200 см⁻¹) присутствуют в ИК спектрах соединений, образующих водородные связи типа Э...НЭ^{288, 331}. Кроме того, в разбавленных бензольных и ацетоновых растворах имидазола и 4(5)-метилимидазола полоса в области 2500–3200 см⁻¹ отсутствует, хотя в этом случае соединения присутствуют в растворе в виде димеров²⁹². При высокой концентрации имидазола в неводных средах коэффициент ассоциации достигает 5–20^{8, 290, 332}, а не равен 2, как следует из концепции Оттинга²⁸⁵.

Наконец, в пользу межмолекулярных водородных связей как основной причины ассоциации имидазола говорят величина энергии ассоциации (5 ккал/моль)²⁸⁹, расстояние между атомами азота соседних молекул (3 Å)³¹⁸, характер зависимости диэлектрической проницаемости от концентрации растворов²⁶² (коэффициент α изменяется симбатно с концентрацией³³³).

Г. Таутомерия

Для имидазолов с незамещенной NH-группой нельзя выделить изомеров, отличающихся присутствием заместителей в положении 4 или 5^{8, 57, 334, 335}, хотя в химические превращения они вступают преимущественно в одной из таутомерных форм^{336–339}. Это связано с непрерывной миграцией протона NH-группы между двумя N-атомами имидазольного кольца, а также с эквивалентностью катионов и аннионов обоих изомеров. Имеется, однако, одно указание на разделение указанных изомеров в трудно растворимых производных имидазола³³⁵.

IV. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В данном разделе отсутствует глава «Радикальное замещение», так как гомолитические реакции в имидазольном ряду практически не изучены (возможно, в образовании 2-меркаптоимидазолов при нагревании имидазолов с серой участвуют свободные радикалы³⁴⁰). Не рассматри-

вается также обширный класс комплексов имидазолов с металлами, о чем было бы желательным написать отдельный обзор.

При рассмотрении химии ариимидазолов авторы в соответствии с основной идеей статьи касались лишь химических свойств имидазольной части молекулы.

А. Ароматичность имидазольного кольца: восстановление, окисление, диеновый синтез

Имидазольное ядро отличается высокой устойчивостью к восстановлению. При каталитическом восстановлении^{22, 24, 341} самых различных арилимидазолов и фурилимидазолов гидрированию подвергаются арильные или фурильные ядра, но не имидазольное, как считалось ранее³⁴².

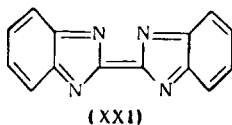
Восстановление бензимидазола и его N-алкилзамещенных над PtO_2 приводит к 4,5,6,7-тетрагидробензимидазолам³⁴³. Нафт-1,2-имидазол на том же катализаторе гидрируется до 6,7,8,9-тетрагидронафт-1,2-имидазола, а фенантро-9,10-имидазол до октагидропроизводного³⁴³.

Вместе с тем 2-метил-4,5-дифенилимидазол может быть восстановлен над палладиевым катализатором до 2-метил-4,5-дифенилимидазолидина¹⁸. Больман при восстановлении бензимидазола алюмогидридом лития получил вещество, которому приписал без достаточных оснований структуру 2,3-дигидробензимидазола³⁴⁴. Бэйер показал, что имидазол и бензимидазол в уксусном ангидриде над PtO_2 гидрируются до N,N'-диацетилимидазолидина и N,N'-диацетилбензимидазолидина³⁴⁵.

Соответствующие производные 2,3-дигидроимидазола образуются при присоединении диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты к 1,2-далькиимидазолам по типу реакции Дильса—Альдера^{346, 347} (ср. ^{348, 349}).

Имидазольное ядро устойчивее бензольного и нафталинового в реакциях окисления, о чем свидетельствует окисление бензимидазола $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$ ^{31–34} или H_2O_2 ³⁵⁰ до имидазолдикарбоновой-4,5 кислоты. При окислении нафт-1,2-имидазола образуется 4-(o-карбоксифенил)-5-карбоксимидазол, но не имидазолдикарбоновая-4,5 кислота¹⁰; нафт-2,3-имидазол окисляется до имидазол-4,9-нафтохинона²⁴⁹.

Совершенно своеобразно протекает окисление бензимидазола перекисью свинца³⁵¹, приводящее к получению $\Delta^{2,2'}$ -дизобензимидазолидена (XXI). Это же вещество получено при окислении 2,2'-дизобензимидазолила с помощью PbO_2 ³⁵¹:

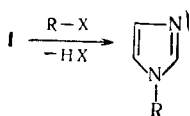


Двуокись селена в диоксане окисляет 2-метилбензимидазол до o-оксиацетанилида³⁵².

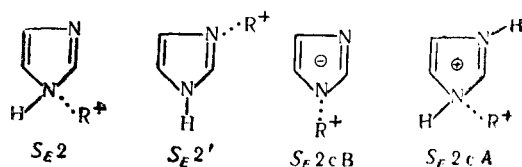
Б. Электрофильное замещение

1. N-Замещение

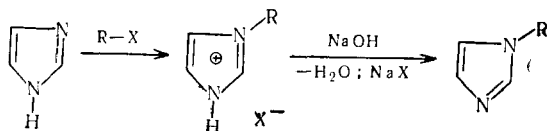
В данном разделе рассматриваются способы непосредственного введения заместителей в положение 1 имидазольного кольца (косвенные методы рассмотрены выше). В общем виде, не принимая во внимание механизм процесса, реакцию можно представить как простую замену водородного атома NH-группы каким-либо радикалом R:



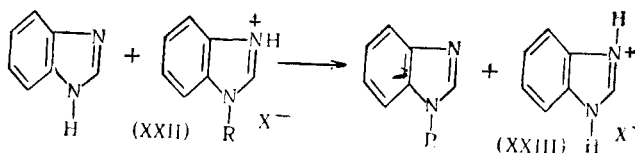
а. *Алкилирование имидазолов. Механизмы реакции.* N-Замещение в имидазольном ядре далеко не так просто, как это представляется в ряде обзоров⁸⁻¹⁰. Следует учитывать, что имидазол может вступать в реакцию алкилирования в зависимости от условий, а иногда и параллельно, в форме основания (S_E2 и S_E2' -механизмы), аниона (S_E2 сВ-механизм) или в форме сопряженной кислоты (S_E2 сА-механизм):



Классический метод получения N-алкилимидазолов состоит в реакции между гетероциклом и иодистым (бромистым, реже — хлористым) алкилом в запаянной трубке при 100—150° (Валлах, Висс, Фишер, Паймэн)⁸⁻¹⁰. В этих условиях реакция протекает преимущественно через пиридиновый атом азота (S_E2' -механизм)^{337, 353}:



Если бы процесс останавливался на стадии образования галоидгидрата N-замещенного, этот метод мог бы дать теоретическое количество 1-алкилимидазола (после обработки соли щелочью). На самом деле при алкилировании имидазола в нейтральной среде выход N-замещенного в лучшем случае достигает 50%. На примере бензимидазола показано, что при этом не вступившее в реакцию исходное основание реагирует с галоидгидратом 1-алкилимидазола³⁵³, а образующийся 1-алкилбензимидазол далее алкилируется галоидалкилом до соли 1,3-диалкилбензимидазолия. Таким образом, эти побочные реакции приводят к необратимому превращению (сопряженные кислоты (XXII) и (XXIII) не могут подвергаться дальнейшему алкилированию^{337, 353}) приблизительно 50% исходного соединения в соли бензимидазолия (XXIII) и 1,3-диалкилбензимидазолия. Применение 2 молей имидазола (для связывания HX) на 1 моль алкилирующего средства нельзя считать удачным выходом из положения:



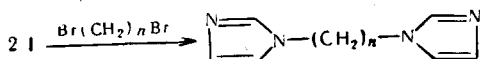
Наиболее благоприятные результаты дает алкилирование имидазолов в присутствии щелочных агентов. В качестве последних применяют, наряду с гидроокисями щелочных металлов, алкоголяты натрия^{354–357}, ацетат натрия³⁵⁸, соду³⁵⁹, амид натрия^{360–363}, гидрид натрия³⁴⁸ и т. п. Реакции проводят в спирте, реже в углеводородах^{354, 362}, в воде³⁵⁹, диоксане^{360, 363, 364}, ацетоне³⁶⁶, жидком аммиаке^{361, 365}.

Повышение нуклеофильности атомов азота в анионе имидазола позволяет проводить алкилирование при более низкой температуре и тем самым избежать образования большого количества четвертичных солей. В случае бензимидазола в целях увеличения выхода возможно варьировать исходные количества галоидного алкила и щелочи³⁶⁶. Максимального выхода 1-алкилбензимидазола (76–83% для первичных и 50–60% для вторичных алкил- и аралкилбромидов) можно достичь, применяя на 1 *г-моль* бензимидазола 2 *г-моля* бромистого алкила и 1,5 *г-моля* щелочи.

Легкость образования четвертичных солей — серьезный противодействующий фактор при алкилировании самого имидазола, так как последний значительно более основное соединение, чем бензимидазол. Здесь почти недопустимо применение значительного избытка алкилирующего агента, а также повышение температуры выше 20–40°^{355, 361, 367}.

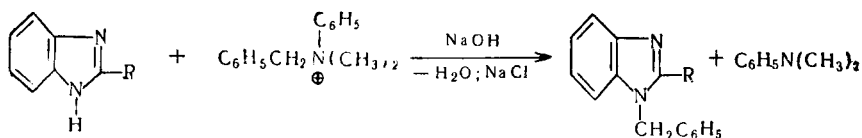
Наилучшие результаты получены при алкилировании имидазола в жидком аммиаке в присутствии амида натрия³⁶¹.

При взаимодействии бензимидазола³⁶⁸ и имидазола³⁶⁹ с дибромалканами образуются ди-(имидазолил-1)-алканы:



Имидазольное ядро легко алкилируется в присутствии щелочных агентов этиленхлоргидрином^{370, 371} хлоруксусной кислотой или ее этиловым эфиром^{132, 372–373}, диалкиламиноалкилхлоридами^{363, 374–376}.

Чрезвычайно удобно вводить первичные аралкильные радикалы (бензил, α -нафтилметил и т. п.) в NH-группу бензимидазола действием на бензимидазол хлоридов диметилфениларалкиламмония^{219, 353, 377, 378}. Реакция протекает в водном растворе едкого натра быстро и с почти количественным выходом:



В ряду имидазола эта реакция не изучена.

Для введения в положение 1 имидазольного кольца таких заместителей, как трифенилметильный^{379, 380} или гликозильный^{381–389} радикал, незаменимым оказывается применение серебряных солей имидазолов или N-хлормеркуроимидазолов. Алкилирование 2-арилбензимидазолов в щелочной среде протекает с большим трудом вследствие пространственных препятствий^{33, 353}. В этом случае также целесообразно применять соответствующие серебряные соли.

Вследствие образования двух изомеров алкилирование несимметричных производных имидазола и бензимидазола протекает весьма сложно. Этот вопрос недавно радикально пересмотрен на основе кинетической и

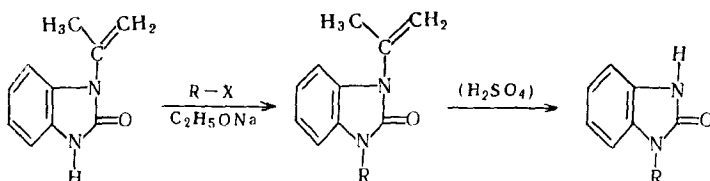
спектральной информации^{337, 338}. Полученные данные, однако, не согласуются не только со старыми, но и с рядом новых работ^{358, 390–392}, в связи с чем окончательные выводы делать, по-видимому, преждевременно. Противоречивы также данные по алкилированию такой несимметричной системы, как нафт-1,2-имидазол^{8, 10, 90, 393}. Имеется обзор работ по алкилированию несимметричных имидазолов³⁵³.

Бензимидазолы^{394, 395}, бензимидазолонны³⁹⁶ и бензимидазолонтионы³⁹⁷ вступают в реакцию Манниха с формальдегидом и вторичными аминами, образуя N-аминометильные производные.

Подробно изучена реакция производных бензимидазола с окисью этилена, ведущая к N-β-оксиэтилбензимидазолам^{398–400}.

Имидазол, бензимидазол и их замещенные алкилируются по NH-группе разнообразными непредельными соединениями: ацетиленом^{401, 402}, акрилонитрилом^{313, 392, 403} и другими производными акриловой кислоты^{404, 405}, винилацетатом⁴⁰⁶. Гладко протекает метилирование имидазолов diaзометаном^{393, 407, 408}.

o-Фенилендиамин с ацетоуксусным эфиром в нейтральной среде образует 1-изопропенилбензимидазолон-2, который может быть использован для N-моноалкилирования бензимидазолон-2 по схеме^{356, 357}:



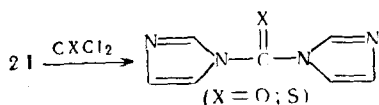
2-Меркаптопроизводные имидазола^{36, 409–413} и бензимидазола^{204, 414, 415} алкилируются галоидными алкилами^{36, 409, 410, 204, 414, 415}, α-галоидкетонами^{411, 412}, α-галоидальдегидами⁴¹² и α-галоидкислотами^{35, 413} сначала по SH-группе и лишь затем происходит N-алкилирование.

2-Аминобензимидазолы алкилируются в щелочной²²⁵ и нейтральной средах^{416, 417} по внутримолекулярному азоту.

б. N-Арилирование имидазолов. До последнего времени единственным примером прямого N-арилирования имидазольного кольца был легко протекающий синтез N-динитрофенильных и пикрильных производных имидазолов, исходя из 2,4-динитрогалоидбензолов и пикрилхлорида^{293, 418–420}. Недавно разработан метод прямого арилирования имидазола и бензимидазола галоидарилами, не содержащими заместителей, активирующих атом галоида в арилирующем агенте^{421, 422}.

Реакцию проводят в нитробензоле в присутствии поташа и однобромистой меди (катализатор). Выход N-арилпроизводных достигает 73%. Замена нитробензола другими растворителями (тетралин, диэтиланилин, избыток арилбромида) дает худшие результаты.

в. Ацилирование имидазолов. Исследованиями 50-х годов установлено, что N-ацилимидазолы и их превращения имеют фундаментальное значение в энзиматическом трансацилировании^{6, 7}. Штабом синтезированы необычайно реакционноспособные ацилимидазолы, моделирующие важнейшие биохимические превращения (см. обзор⁴²³):



Имидазолиды этого типа нашли применение для синтеза альдегидов, амидинов, эфиров, ангидридов кислот и, что особенно важно, в пептидном синтезе ⁴²⁴⁻⁴²⁷.

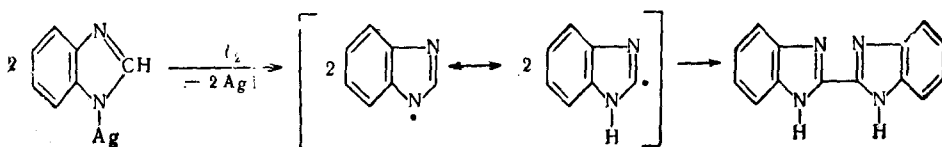
N-Формилимидазолы ⁴²⁸ и N-карбобензоксимидазолы ⁴²⁹ могут быть применены соответственно в качестве формилирующих и карбобензоксигирующих средств.

Взаимодействие имидазола с тиоцианатом калия в нейтральной среде приводит к N-карбамоилимидазолу ⁴³⁰, тогда как арилцианаты взаимодействуют с имидазолами сложнее, не только по N-, но и по C₂-атому ⁴³¹.

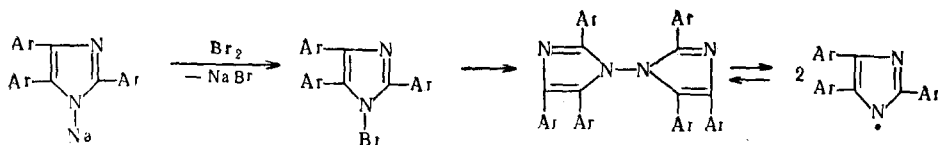
Хлорангидриды ароматических сульфокислот легко ацилируют имидазол и бензимидазол по NH-группе в присутствии слабоосновных агентов (поташ, ацетат натрия) ⁴³²⁻⁴³⁴.

2-Меркапто- и 2-оксипроизводные имидазола и бензимидазола ацилируются ангидридами и хлорангидридами кислот по N-атомам ⁴³⁵⁻⁴³⁷. 2-Аминобензимидазолы ацилируются во внекольцевой аминогруппе ⁴¹⁶. При действии уксусного ангидрида на N-окись бензимидазола образуется 1,3-диацетилбензимидазолон ⁴³⁷, а не 1-ацетил-2-ацетоксибензимидазол ⁴³⁸.

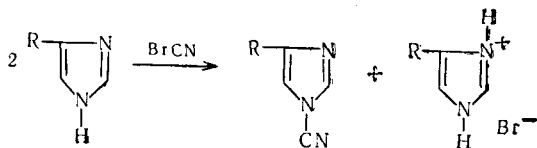
г. Галоидирование и цианирование. Установлено, что продукт, полученный ^{8, 9} действием иода на щелочной раствор бензимидазола, является не 2-иод-, а N-иодбензимидазолом ^{439, 440}. Можно было бы предполагать, что серебряная соль бензимидазола при взаимодействии с иодом также даст N-иодбензимидазол и далее неизвестный еще N,N'-дибензимидазол. На самом деле реакция протекает сложнее, по-видимому, через 2-бензимидазолильный радикал, и приводит к 2,2'-дибензимидазолилу ³⁵¹:



Имидазол реагирует с галогенами с образованием C-замещенных, однако убедительно показано ⁴⁴¹, что и здесь промежуточно образуются N-галогенимидазолы (*транс*-галоидирование). Так, например, реакция между натриевыми солями 2,4,5-триарилимидазолов и бромом в абсолютном эфире приводит к N,N'-диимидазолилам, поскольку образующиеся промежуточные N-бромимидазолы не могут претерпеть перегруппировку в C-бромпроизводное ⁴⁴¹. Связь N—N в диимидазолилах легко подвергается гомолитическому расщеплению, в результате чего образуются два N-имидазолильных радикала ^{441, 442}:



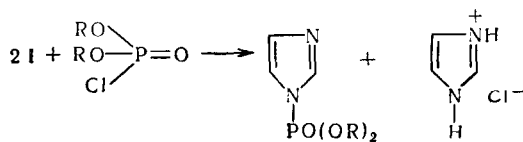
Бромистый циан, как известно ⁸, реагирует с N-замещенными имидазолами с образованием 2-бромимидазолов. Имидазолы со свободной NH-группой подвергаются N-цианированию ⁴⁴³:



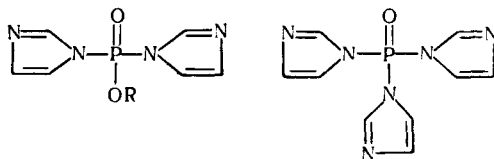
где R=H, CH₃.

2-Меркаптоимидазол бромциан цианирует по SH-группе ⁴⁴⁴.

д. *Фосфорилирование*. N-Фосфорилимидазолы играют важную роль в энзиматическом трансфосфорилировании ⁶. Они образуются при взаимодействии двух молей имидазола или бензимидазола с одним молем хлорангидрида диалкил (диарил)-фосфорных кислот ^{445, 446}:

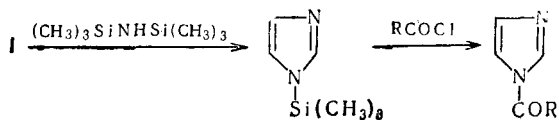


Аналогично из дихлорангидрида фосфорной кислоты или из хлорокиси фосфора можно получить ди- и триимидазолиды фосфорной кислоты ^{447, 448}:



Реакция между N,N'-карбонилдиимидазолом и эфирами фосфорной кислоты также приводит к N-фосфорилимидазолам ⁴⁴⁹. Имидазолфосфат крайне нестоек и быстро подвергается автокаталитическому гидролизу. Более устойчивы его производные, в которых фосфорильный остаток связан с каким-либо органическим радикалом. Эти соединения легко фосфорилируют при комнатной температуре амины, спирты и карбоксильную группу ⁴⁵⁰.

е. *Силилирование*. Имидазол, бензимидазол и другие азотистые гетероциклы с пиррольным атомом азота реагируют с гексаметилдисилазаном с образованием N-триметилсилилпроизводных ⁴⁵¹, которые замечательны своей высокой реакционной способностью. Они ацилируются хлорангидридами органических и минеральных кислот почти с количественным выходом уже при 0°:



ж. *Нитрозирование*. При обработке уксуснокислого раствора бензимидазола и его 2-замещенных водным раствором нитрита натрия образуются N-нитробензимидазолы, дающие положительную пробу Либермана ^{173, 231}.

2. С-Замещение

Электрофильное замещение (азосочетание, нитрование, галоидирование и т. п.) у углеродных атомов имидазольного кольца свойственно только самому имидазолу и тем конденсированным системам, в которых имидазольное ядро аннелировано с ядром неароматического характера: тетрагидробензимидазол, фенантро(9,10)-имидазол и т. п.⁹⁰ Для таких соединений, как бензимидазол или нафtimiдазолы, вследствие электрофильного влияния ароматического ядра, конденсированного с имидазольным кольцом, характерны реакции нуклеофильного замещения по μ -углеродному атому имидазольного кольца (см. далее).

С электрофильным замещением связана одна классическая проблема химии имидазола. Лишь в последние годы стало более или менее ясно, почему в одних случаях (нитрование, сульфирование и т. п.) электрофильное замещение протекает по положениям 4 и 5 имидазольного кольца, в других (сочетание с солями диазония) — по положению 2. Еще в 1950 г. Шофилд предположил, что нитрованию и сульфированию подвергается катион имидазолия, а сочетанию — нейтральная молекула⁴⁵² (последнее в дальнейшем оказалось ошибочным). Решающий вклад в решение этого вопроса внесли кинетические исследования реакции иодирования⁴⁵³ и диазосочетания⁴⁵⁴ имидазола, а также молекулярно-орбитальные расчеты^{325, 326}. Выяснилось, что кинетическая форма реакций галоидирования и сочетания включает образование сопряженного основания имидазола (иодирование протекает через анион имидазола B^- даже при pH 7). Это подтверждается и тем, что 1-метилимидазол в реакцию сочетания не вступает. Кроме того, дейтерирование имидазола в нейтральной среде с D_2O приводит к 4(5)-замещению, тогда как в растворе $NaOD$ дейтерируется преимущественно C_2 -атом³⁰⁰.

Противоречивы сведения по галоидированию имидазола. Ранее было известно, что бромирование протекает преимущественно по положению 4(5), тогда как иодирование приводит к 2-замещенному. Однако, по сообщению Ридда⁴⁵⁴, даже в присутствии 20-кратного избытка имидазола основным продуктом иодирования является диодпроизводное (см. также^{455, 456}). Изучение иодирования дейтероимидазолов (метод кинетического изотопного эффекта) показало, что иодирование, так же как и бромирование, протекает по положению 4(5)⁴⁵⁷. С установлением этого факта более обоснованной стала гипотеза Брюнингса⁴⁵⁸ о первичном N-иодировании имидазола с последующей перегруппировкой N-иодимидазола в C-иодпроизводное. В кинетическом уравнении иодирования имидазола наряду с членом, отвечающим взаимодействию аниона имидазола с катионом I^+ или H_2OI^+ , присутствует второй член, зависящий от концентрации имидазола и указывающий на то, что реакция может катализироваться самим имидазолом:

$$V = k [B^-] [H_2OI^+] + k' [B^-] [BHI]$$

Последнее может быть понято, как частный случай *транс*-превращения с участием имидазольного кольца.

Недавно появилось еще одно указание на превращения N-бромимидазолов в C-бромпроизводные⁴⁴¹. Напомним также, что бензимидазол в щелочной среде иодируется по N-атому^{439, 440}.

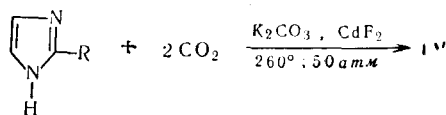
Как же в таком случае объяснить, почему две, казалось бы эквивалентные по механизму, реакции — иодирование и сочетание, протекающие через один и тот же субстрат (анион имидазола), приводят к разному направлению атаки? Как говорилось выше, молекулярно-орбитальные расчеты сопряженного основания имидазола двусмысленны: зарядные плотности предполагают, что электрофильное замещение должно

протекать по положению 2, тогда как согласно величинам локализационных энергий объектом атаки электрофилов должны быть 4 и 5 положения имидазольного кольца. Считается, что из двух этих реакций иодирование следует величинам локализационной энергии, т. е. зависит от переходного состояния реакции, в которой отщепление протона определяет скорость всего процесса. В целом кинетическая картина иодирования имидазола носит очень сложный характер и все же не ясна причина моментального иодирования моноиодсоединения в диодпроизводное.

Некоторые фенилимидазолы, замещенные в положении 2, могут сочетаться с солями диазония и по 4(5) положению ⁴⁶⁴.

Амилнитрит нитрозирует фенилимидазолы с незамещенной NH-группой в присутствии этилата натрия в положение 4(5). Если последние заняты, то нитрозирование в положение 2 не протекает. Свойства образующихся 4(5)-нитрозоимидазолов подробно изучены ⁴⁵⁹⁻⁴⁶⁵.

Новой реакцией электрофильного замещения в ряду имидазола является получение имидазолдикарбоновых-4,5 кислот карбонизацией имидазола и его 2-алкилпроизводных ⁴⁶⁶:



Четырехфтористая сера превращает обе карбоксильные группы кислоты в трифторметильные ⁴⁶⁷.

Давно известно, что формальдегид или параформ оксиметилируют N-замещенные имидазолы по положению 2. Неожиданно это превращение удалось осуществить и с N-винилбензимидазолом ⁴⁶⁸. Было бы желательно проверить эту единственную реакцию C-электрофильного замещения в имидазольном кольце бензимидазола.

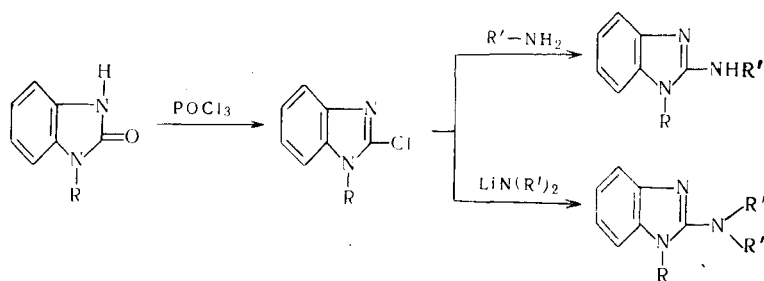
N-Замещенные имидазолы вступают в термическую конденсацию с алифатическими (исключая ацетальдегид) и ароматическими альдегидами с образованием (имидазолил-2)-карбинолов ³⁶¹, которые могут быть получены также действием альдегидов на 2-литийимидазолы ^{361, 469}.

В. Нуклеофильное замещение

В монографиях и обзорах по химии имидазола ⁸⁻¹⁵ реакциям нуклеофильного замещения уделено мало внимания, так как превращения этого типа в имидазольном ряду стали систематически изучать лишь в последние годы.

1. Замещение групп, находящихся в положении 2 имидазольного кольца

Первым примером нуклеофильных реакций в ряду имидазола является синтез 2-хлорбензимидазола из бензимидазолон и хлорокиси фосфора ⁴⁷⁰. В дальнейшем это превращение было подробно изучено ⁴⁴⁰ и распространено на 4,5-дифенилимидазолон ⁴⁷¹, производные бензимидазолон ^{201, 202, 393, 471-478}, нафтимидазолон ⁴⁷⁹, тетрагидронафтимидазолон ⁴⁸⁰. Атом хлора в положении 2 имидазольного кольца сравнительно легко обменивается на amino-, алкиламино-, ариламино- и гидразиногруппы ^{255, 393, 440, 472, 475, 477, 480-484}.



где $R' = \text{Alk}; \text{Ar}; \text{NH}_2$.

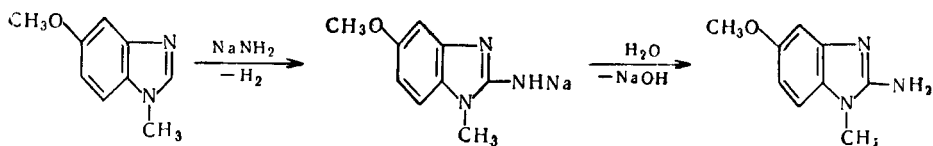
Еще легче обменивается хлор в четвертичных солях бензимидазолия ⁴⁸⁵.

Следует отметить, что все эти превращения в основном изучены в ряду конденсированных систем, содержащих имидазольное ядро, но не для самого имидазола.

Значительной подвижностью отличаются и другие группы в положении 2 имидазольного кольца. Так, метилмеркаптогруппа обменивается на amino-, бензиламино- ²⁵⁵ и гидразиногруппы ⁴⁸¹. Сульфогруппа легко замещается на хлор ⁴⁸⁵, окси-, алкиламино- и цианогруппы ⁹. К этому же типу превращений, по-видимому, относится легко идущий гидролиз сульфонов бензимидазольного ряда ^{486, 487}.

2. Действие амида натрия на производные имидазола (реакция Чичибабина)

Симонов и Углов действием амида натрия на 5-метокси-1-метилбензимидазол в ксилоле получили с хорошим выходом соответствующее 2-аминопроизводное ⁴⁸⁸:



Позже эта реакция была распространена на другие N-алкил-, аралкил- и арилпроизводные бензимидазола ^{90, 202, 368, 375, 377, 378, 433}, нафт-1,2-имидазола и тетрагидронафт-1,2-имидазола ⁴⁸⁹.

Гетероциклы с незамещенной NH-группой не аминируются амидом натрия, так как образующийся вначале анион, естественно, не может стать объектом нуклеофильной атаки ^{433, 488}.

При аминировании N-арилбензимидазолов, наряду с образованием 2-аминопроизводного, наблюдается раскрытие имидазольного кольца вследствие p, π -сопряжения N-арильного и имидазольного ядер с вытекающей отсюда некоторой потерей ароматичности последнего ^{202, 264}.

Аминирование замещенных в бензольном кольце N-алкилбензимидазолов показало, что на реакцию существенное влияние оказывает природа заместителя в положении 5 бензольного кольца. В то время как 5-алкил- и 5-алкокси-1-алкилбензимидазолы образуют 2-аминопроизводные, 5-окси-, 5-галогид-, 5-нитро- и 5-карбоксизамещенные в это превращение не вступают ^{490, 491}.

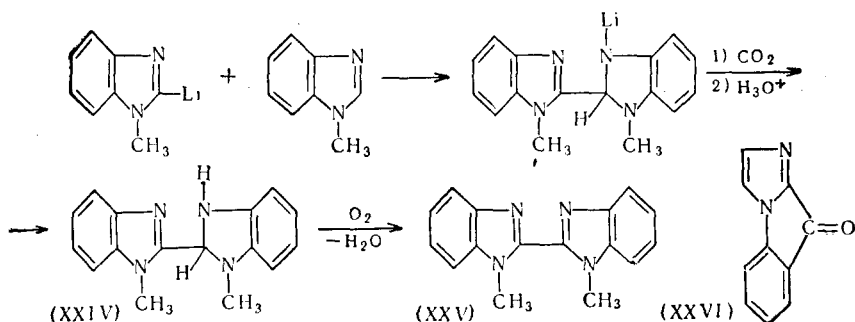
Попытки распространить реакцию Чичибабина на N-алкилпроизводные 4,5-дифенилимидазола, 4,5,6,7-тетрагидробензимидазола и фенан-

трен-(9,10)-имидазола оказались безуспешными⁴⁹². Таким образом, аминирование имидазольного кольца по μ -углеродному атому протекает лишь в том случае, если кольцо конденсировано с ядром ароматического характера (в 4,5-дифенилимидазоле два фенильных ядра не копланарны с имидазольным кольцом, а в фенантреноимидазоле ароматичность среднего бензольного ядра фенантрена, как известно, не может быть приравнена к ароматичности бензольного кольца в бензимидазоле). С этой точки зрения не должны вступать в реакцию Чичибабина и производные самого имидазола.

3. Реакция металлирования

N-Алкилимидазолы^{361, 469} и N-алкилбензимидазолы³⁶⁵ металлируются при низких температурах бутиллитием с образованием 2-литийпроизводных.

При металлировании 1-метилимидазола образуется также небольшое количество 5-замещенного⁴⁶⁹. Взаимодействие бутиллития с 1-метилбензимидазолом при комнатной температуре приводит к образованию соответствующего 2,2'-дибензимидазолила (XXIV) и его дигидропроизводного (XXV), что можно объяснить следующей схемой³⁶⁵:

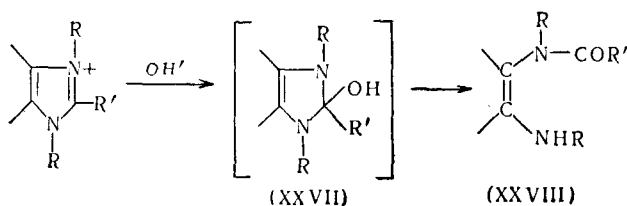


Также легко металлируют 1-алкилбензимидазолы в положении 2 фениллитий¹²² и фенилнатрий⁴⁹³.

Взаимодействие 1-фенилимидазола с избытком бутиллития с последующей карбонизацией приводит к образованию 4-оксоимидазо-(1,2-а)-индолина (XXVI), что также свидетельствует о металлировании имидазольного кольца по μ -углеродному атому⁴⁶⁹. Вместе с тем N-арилбензимидазолы не металлируются при низких температурах бутиллитием. При комнатной же температуре происходит присоединение бутиллития по связи C-N¹²², что наблюдалось ранее и для N-метил-2-трет.-бутилбензимидазола⁴⁹⁴.

4. Циклоаммониевые соли ряда имидазола и их превращения

Как известно, соли 1,3-диалкилимидазолия при действии оснований переходят в так называемые «псевдооснования». Это превращение является следствием нуклеофильной атаки гидроксильным ионом C2-атома имидазольного кольца^{418, 419, 495}:



Псевдооснования долгое время рассматривались, как циклические карбинолы (XXVII) и лишь изучение их ИК спектров и реакции ацилирования позволило установить, что они имеют нециклическую структуру (XXVIII) ^{293, 418, 419, 496}. Высказано предположение о существовании кольчато-цепной таутомерии между циклической и ациклической формами ⁴⁹⁵.

Циклоаммониевые соли бенз.- и нафт.-1,2-имидазолия, содержащие при N-атоме 2,4-динитрофенильный радикал, необратимо превращаются в производные 2-амино-2',4'-динитродиамиламина даже при действии таких слабых оснований, как анилин и пиридин ^{418, 419} (ср. ⁴⁹⁷). Аналогично, хотя и в несколько более жестких условиях (аммиак, сода), протекает превращение солей 4,5-дифенилимидазолия и 4,5,6,7-тетрагидробензимидазолия ^{498, 499}.

ДОПОЛНЕНИЯ ПРИ КОРРЕКТУРЕ

За время пребывания статьи в редакции опубликованы следующие работы:

По физическим свойствам

Спектры: ИК ^{500, 501}, ЯМР ⁵⁰², УФ ⁵⁰³.

Фототропные превращения и хемилюминесценция ^{504—507}.

По 1-замещенным имидазолам

Метилирование 2-перфторалкилимидазолов диазометаном ⁵⁰⁸.

Получение 1-винилимидазолов ⁵⁰⁹.

Новый синтез глюкопиранозидов бензимидазола ⁵¹⁰.

Ацилирование бензимидазолов ⁵¹¹.

Ацилирование ОН-группы серина с помощью N-ацетилпроизводных гистидина ⁵¹².

Новый стереоспецифический синтез олефинов из 1,2-диолов и N,N'-диимидазолтиокарбонила ⁵¹³.

Имидазольный метод получения диацетилпероксидов и эфиров надкислот ⁵¹⁴.

N-карбамонлимидазолы ⁵¹⁵.

N-оксимидазолы ⁵¹⁶ и бензимидазолы ^{517—520}.

По 2-замещенным имидазолам

Синтезы 2-нитроимидазола (азомицина) ⁵²¹, 2-аминоимидазола ⁵²², 2-ариламиноимидазола ⁵²³, 2-ариламинобензимидазола ⁵²⁴, 2-пиперидино-2-диметиламинобензимидазола ⁵²⁵. Взаимодействие 2-аминобензимидазолов с галогензамещенными эфирами ⁵²⁶.

Синтез и превращения 1-фенил-2-гидразинобензимидазола ⁵²⁷.

Бензимидазолы-2 ⁵²⁸ и дигидробензимидазолы ^{529, 530}.

Бензолсульфонил и метансульфонил бензимидазолы ⁵³¹.

Нуклеофильное замещение хлора в 2-хлорбензимидазолах: получение 2-окси- и 2-меркаптобензимидазолов ^{532, 533}.

2-Ацетил- и 2-бензоилбензимидазолы ⁵³⁴.

Строение и химические свойства 2-формилбензимидазолов ⁵³⁵.

Получение 2-меркаптобензимидазола прямым тинированием бензимидазола ⁵³⁶.

Имидазолон-2 и его производные ⁵³⁷.

2-Ароил-4(5)-арилимидазолы ^{538, 539}.

Образование 2-ацилбензимидазола из (N-(O-ациламино)-фенилпиперидина и его гомологов ⁵⁴⁰.

2-Цианометил- ⁵⁴¹ и 2-гетерилбензимидазолы ⁵⁴².

Синтез бензимидазолов из N-ариламинов (тиабензазол) ⁵⁴³.

2-Арилбензимидазолы из o-фенилендиаминов и гидразидов карбоновых кислот ⁵⁴⁴.

2-Замещенные бензимидазолы из o-фенилендиамина и карбоновых кислот ⁵⁴⁵.

Перфторалкил- ⁵⁴⁶ и полифторбензимидазолы ⁵⁴⁷.

Синтез 1,2,4,5-тетра-(бензимидазолил-2)-бензола ⁵⁴⁸.

2-Стирилбензимидазолы из o-фенилендиаминов и коричной кислоты ⁵⁵⁰.

2,2'-Дибензимидазолилалканы ⁵⁵¹.

По 4(5)-замещенным имидазолам

4(5)-Галоид и 4,5-дигалоидимидазолы⁵⁵²⁻⁵⁵⁴.Нитрование 2-метилимидазола⁵⁵⁵.4(5)-Нитроимидазолы⁵⁵⁶.4,5-Диаминоимидазолы⁵⁵⁷.4(5), 4'(5')-Полиметиленидиимидазолы⁵⁵⁸.Циклооктил- и циклонилимидазолы⁵⁵⁹.По реакционной способности имидазольного кольца⁵⁶⁰⁻⁵⁶².

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Maeda и другие, J. Antibiotics, Ser. A, **6**, 182 (1953).
2. S. Nakamura, H. Umesawa, Там же, Ser. A, **8**, 66 (1955).
3. S. Nakamura, Pharm. Bull. **3**, 379 (1956); C. A., **50**, 15897g (1956).
4. S. Shinano, T. Kaya, Nippon Nogei-Kagaku Kaishi, **31**, 759 (1957); C. A., **52**, 15612b (1958).
5. Л. Смит, Витамин B₁₂, ИЛ, М., 1962.
6. E. A. Barnard, W. D. Stein, Advances in Enzymology, **20**, 51 (1958).
7. А. Е. Браунштейн, статья в сб. Актуальные вопросы современной биохимии, **2**, **23** (1962).
8. K. Hoffman, Imidazole and Its Derivatives, N. Y., 1953, стр. 1.
9. J. Wright, Chem. Revs., **48**, 397 (1951).
10. Э. Шиппер, А. Дэй, статья в сб. Гетероциклические соединения, ИЛ, М., **5**, 161 (1961).
11. J. D. Loudon, in «Chemistry of Carbon Compounds», Vol. 4, Ed. E. H. Rodd, Elsevier Publ. Comp., 1957.
12. A. Albert, Heterocyclic Chemistry, University of London, The Athlone Press, 1959.
13. R. Acheson, An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds, N. Y., 1960.
14. G. Badger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, N. Y., 1961.
15. А. Катрицкий, Дж. Лаговская, Химия гетероциклических соединений, ИЛ, М., 1963.
16. A. R. Day, Trans. N. Y. Acad. Sci., **20**, 3 (1957).
17. Ам. пат. 2801243 (1957); C. A., **52**, 1272e (1958).
18. Ам. пат. 2750379 (1956); C. A., **51**, 2054 (1957).
19. G. Dreifahl, H. Herma, Ber., **93**, 486 (1960).
20. H. Schubert, J. Prakt. Chem., **3**, 146 (1956).
21. H. Schubert, G. Jaenecke, H. Taubert, Там же, **15**, 86 (1962).
22. H. Schubert, L. Selisko, Там же, **16**, 1 (1962).
23. H. Schubert, G. Giesemann, P. Steffen, J. Bleichert, Там же, **18**, 192 (1962).
24. H. Schubert, E. Hagen, G. Lehmann, Там же, **17**, 173 (1962).
25. Т. Окадзуми, J. Chem. Soc. Japan, **82**, 1235 (1961); РЖХим., 1962, 24Ж359.
26. H. Schubert, J. Prakt. Chem., **8**, 333 (1959).
27. H. Brederick, G. Theilig, Ber., **86**, 88 (1953).
28. H. Brederick, R. Gompfer, D. Hayer, Ber., **92**, 338 (1959).
29. F. Marquez, An. Real Soc. Espan., Fis. Quim. Ser., **57B**, 723 (1961); РЖХим., 1962, 24Ж386.
30. H. Brederick, R. Gompfer, H. G. Schuh, G. Theilig, Angew. Chem., **71**, 753 (1959).
31. Л. С. Эфрос, Н. В. Хромов-Борисов, Л. Р. Давиденков, М. М. Надель, ЖОХ, **26**, 455 (1956).
32. Н. Б. Виноградова, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **31**, 1466 (1961).
33. Н. Б. Виноградова, Н. В. Хромов-Борисов, С. П. Кожевников, И. М. Лившиц, ЖОХ, **31**, 1471 (1961).
34. Н. Б. Виноградов, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **31**, 1476 (1961).
35. П. М. Кочергин, ЖОХ, **31**, 184 (1961).
36. R. Jones, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1000 (1952).
37. H. Schubert, H. Ladish, J. Prakt. Chem., **18**, 199 (1962).
38. H. Brederick, R. Gompfer, R. Baugert, H. Herlinger, Angew. Chem., **70**, 263 (1958); Ber., **97**, 827 (1964).
39. Ам. пат. 2847417 (1952); C. A., **53**, 4306a (1959).
40. Ам. пат. 3037028 (1962); C. A., **57**, 12501c (1962).
41. Т. Ткаczynski, Acta Polon. Pharm., **13**, 423 (1956).
42. T. Sasaki, C. A., **53**, 11392 (1959).
43. H. Brederick, R. Gompfer, Ber., **87**, 700, 726 (1954).

44. R. J. Meltzer и другие, J. Am. Pharm. Assoc., **42**, 594 (1953).
45. А. Е. Описьчук, О. К. Никифорова, ЖПХ, **29**, 789 (1956).
46. Ам. пат. 3030376 (1962); С. А., **57**, 9859 (1962).
47. M. Morena, F. M. Archilla, An. Real. Soc. Espan., Fis. y Quim. Ser., **54B**, 715 (1958); С. А., **54**, 14267d (1960).
48. H. Brederbeck, F. Effenberger, F. Marquez, K. Ockewitz, Ber., **93**, 2083 (1960).
49. А. А. Дургарян, Изв. АН АрмССР, Хим. науки, **15**, 481 (1962).
50. M. Chara, J. Pharm. Soc. Japan, **72**, 936 (1952); С. А., **47**, 3299 (1953).
51. R. Gompper, Ber., **89**, 1762 (1956).
52. R. Gompper, Ber., **90**, 374 (1957).
53. C. M. Celwitz, A. J. Kosak, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5370 (1955).
54. A. Lawson, J. Chem. Soc., 1957, 4225.
55. G. Theilig, Ber., **86**, 96 (1953).
56. H. Brederbeck, R. Gompper, H. Wild, Ber., **88**, 1351 (1955).
57. H. Brederbeck, R. Gompper, F. Reich, Ber., **93**, 723 (1960).
58. R. Gompper, Ber., **90**, 374 (1957).
59. D. L. Aldous, J. L. Riebsomez, R. N. Castle, J. Org. Chem., **25**, 1151 (1960).
60. A. Spasov, S. Robev, D. Popov, Godishnik Sofiiskiye Univ., Fis. Mat. Fak. Kniga 2 — Khim. **49**, 119 (1956); С. А., **50**, 244h (1956).
61. A. C. Davies, A. L. Levi, J. Chem. Soc., **1951**, 3479.
62. R. Metze, G. Scherowsky, Ber., **92**, 2478 (1959).
63. A. Lehr, S. Karlan, M. W. Goldberg, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3640 (1953).
64. A. Kjr, Acta Chem. Scand., **7**, 1017, 1030 (1953).
65. R. Roger, D. Neilson, Chem. Revs., **61**, 179 (1961).
66. G. Shaw, Chem. Ind., **1954**, 546.
67. G. Shaw, J. Chem. Soc., **1955**, 1834.
68. A. Lawson, Там же, **1957**, 1443.
69. G. Losse, A. Barth, R. Sachadae, Ber., **94**, 467 (1961).
70. R. Roger, K. C. Ried, R. Wood, J. Chem. Soc., **1954**, 3453.
71. T. Wieland, H. Biener, Tetrahedron, **15**, 1 (1961).
72. R. A. Bullerwell, A. Lawson, J. Chem. Soc., 1951, 3030.
73. A. Lawson, H. V. Morley, Там же, **1955**, 1695.
74. A. Lawson, H. V. Morley, Там же, **1957**, 566.
75. S. N. Dixit, S. D. Verma, J. K. Mehrotra, J. Indian. Chem. Soc., **38**, 853 (1961).
76. G. A. Alles, B. B. Wisegarver, N. B. Chapman, A. J. Tompsett, J. Org. Chem., **22**, 221 (1957).
77. R. A. Bullerwell, A. Lawson, J. Chem. Soc., **1952**, 1350.
78. A. Lawson, Там же, **1953**, 1046.
79. R. A. Bullerwell, A. Lawson, H. V. Morley, Там же, **1954**, 3283.
80. J. Fernandez-Bolanoz, J. R. Cruz, F. G. Gonzalez, An. Real. Soc. Espan. Fis. y Quim. **47B**, 737 (1951); С. А., **47**, 21691 (1953).
81. F. G. Gonzalez, J. Fernandez-Bolanoz, J. R. Cruz Там же, **4713**, 299 (1951); С. А., **49**, 11629 (1955).
82. A. P. Guerrero, F. G. Gonzalez, J. Fernandez-Bolanoz, An. inst. farmacol. espan., **5**, 309 (1956); С. А., **52**, 10062b (1958).
83. F. G. Gonzalez, J. Fernandez-Bolanoz, A. P. Guerrero, An. Real. Soc. Espan. Fis. y Quim., **57B**, 379 (1961); С. А., **56**, 8704b (1962).
84. G. Huber, O. Schier, J. Druey, Helv. Chim. Acta, **43**, 713, 1787 (1960).
85. W. N. Cannon, C. E. Powell, R. G. Jones, J. Org. Chem., **22**, 1323 (1957).
86. И. Б. Симон, И. И. Ковтуновская-Левшина, Труды Укр. ин-та эксперим. эндокринологии, **18**, 345 (1961).
87. И. И. Ковтуновская-Левшина, Там же, **18**, 350 (1961).
88. П. М. Кочергин, М. Н. Шуккина, ЖОХ, **25**, 2182 (1955).
89. П. М. Кочергин, ЖОХ, **31**, 1093 (1961).
90. А. Д. Гарновский, Кандид. диссертация, РГУ, Ростов-на-Дону, 1961.
91. A. Kreutzberger, J. Org. Chem., **27**, 886 (1962).
92. T. Pyl, H. Lahmer, H. Beyer, Ber., **94**, 3217 (1961).
93. T. Pyl, S. Melde, H. Beyer, Lieb. Ann., **663**, 108 (1963).
94. A. Lawson, J. Chem. Soc., **1956**, 307.
95. К. Одо, Кабапо, РЖХим., **1958**, 21563.
96. К. Одо, К. Копо, К. Sugino, J. Org. Chem., **23**, 1319 (1958).
97. T. O. Norris, R. L. McKee, J. Am. Chem. Soc., **77**, 1056 (1955).
98. M. Mengelberg, Ber., **93**, 2230 (1960).
99. F. Johnson, W. A. Nasutavicus, J. Org. Chem., **29**, 153 (1964).
100. J. Buchanan, Chemistry and Biology of the Purines, Boston, (1957).
101. E. Shaw, D. W. Woolley, J. Biol. Chem., **181**, 89 (1949).

102. J. A. Montgomery, K. Hewson, R. F. Struck, Y. F. Shealy, *J. Org. Chem.* **24**, 256 (1959).
103. E. Richter, J. E. Loeffler, E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3144 (1960).
104. E. Shaw, Там же, **80**, 3899 (1958).
105. A. H. Cook, J. H. Heilbron, E. Smith, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1441.
106. C. S. Miller, S. Gurin, D. W. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2892 (1952).
107. R. N. Naylor, G. Shaw, D. W. Wilson, D. N. Butler, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4845.
108. C. L. Lese, G. M. Timmis, Там же, **1961**, 3816.
109. T. Pyi, F. Waschke, H. Beyer, *Lieb. Ann.*, **663**, 113 (1963).
110. G. Shaw, R. N. Warrenner, *Proc. Chem. Soc.*, **1958**, 193.
111. G. Shaw, R. N. Warrenner, D. N. Butler, R. K. Ralph, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1648.
112. G. Shaw, D. V. Wilson, Там же, **1962**, 2937.
113. R. N. Prasad, R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6401 (1957).
114. T. Bachetti, A. Alemagna, *Atti accad. nazl. Lincei, Rend. Classe sci. fis., mat. e nat.*, **22**, 637 (1957); *C. A.*, **52**, 15511g (1958).
115. T. Bachetti, A. Alemagna, *Rend. ist. Lombardo sci., Pt. I, Classe sci. mat. e nat.*, **94A**, 242, 351 (1960); *C. A.*, **55**, 16527a (1961).
116. T. Bachetti, A. Alemagna, *Gazz.*, **91**, 1475 (1961).
117. J. Vaughn, P. A. Smith, *J. Org. Chem.*, **23**, 1909 (1958).
118. P. A. Smith, E. Leon, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4647 (1958).
119. L. Horner, A. Christmann, *Angew. Chem.*, **75**, 707 (1963).
120. M. W. Partridge, H. A. Truner, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2086.
121. Японск. пат. 4728 (1952); *C. A.*, **47**, 11257 (1953).
122. Б. А. Тертов, Н. А. Иванкова, А. М. Симонов, *ЖОХ*, **32**, 2989 (1962).
123. R. H. Smith, H. Suschitzky, *Tetrahedron*, **16**, 80 (1961).
124. Б. А. Порай-Кошиц, Л. С. Эфрос, О. Ф. Гинзбург, *ЖОХ*, **17**, 1768 (1947).
125. Б. А. Порай-Кошиц, Л. С. Эфрос, О. Ф. Гинзбург, *ЖОХ*, **19**, 1545 (1949).
126. Б. А. Порай-Кошиц, Г. М. Хархарова, *ЖОХ*, **24**, 1651 (1954).
127. Б. А. Порай-Кошиц, Г. М. Хархарова, *ЖОХ*, **25**, 2138 (1955).
128. И. С. Иоффе, Д. И. Глебовский, *ЖОХ*, **30**, 1158 (1960).
129. D. W. Hein, R. J. Alheim, J. J. Leavitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 427 (1957).
130. L. L. Wang, M. M. Joullie, Там же, **79**, 5706 (1957).
131. D. Jerchel, H. Fischer, M. Kracht, *Lieb. Ann.*, **575**, 162 (1952).
132. D. Jerchel, M. Kracht, K. Krucker, Там же, **590**, 232 (1954).
133. Л. Н. Пушкина, С. А. Мазалов, И. Я. Постовский, *ЖОХ*, **32**, 2622 (1962).
134. N. V. Subba Rao, C. V. Ratham, *J. Indian Chem. Soc.*, **38**, 631 (1961).
135. C. A. Haley, P. Maitland, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3155.
136. Англ. пат. 677540 (1952); *C. A.*, **47**, 4919c (1953).
137. J. E. Ford, E. C. Holdsworth, S. K. Kon, *Biochem. J.*, **59**, 86 (1955).
138. L. Zhelyazkov, M. Agova, E. Petkova, S. Levi, *Khim. i Ind.*, **28**, 21 (1956); *C. A.*, **52**, 201341 (1958).
139. E. Bala, Z. Dumitrescu, J. Marcus, *Pharmazie*, **16**, 357 (1961).
140. В. М. Березовский, Л. С. Тульчинская, И. Г. Волкова, *ЖОХ*, **30**, 3434 (1960).
141. Японск. пат. 3822 (1953); *C. A.*, **48**, 8827e (1954).
142. F. W. Holly, E. W. Peel, J. J. Cahill, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 332 (1951).
143. F. W. Holly et al. Там же, **74**, 4521 (1952).
144. Ам. пат. 2606187 (1952); *C. A.*, **47**, 6987 (1953).
145. Англ. пат. 690119 (1953); *C. A.*, **48**, 6470 (1954).
146. Д. Неули другие, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1355 (1954).
147. Пат. ФРГ 940833 (1956); *C. A.*, **52**, 14702e (1958).
148. Ам. пат. 2935508 (1960); *C. A.*, **54**, 21134 (1960).
149. Стратегия химиотерапии, ИЛ, М., 1960, стр. 222—232.
150. F. Montanari, R. Passerini, *Boll. Scient. fac. chim. industr., Bologna*, **11**, 42, 46 (1953); *РЖХим.*, **1955**, 45919.
151. A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi, K. Hoffmann, *Experientia*, **13**, 400 (1957).
152. A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 800, 1043 (1960).
153. Ам. пат. 2935514 (1960); *C. A.*, **54**, 19717 (1960).
154. Швейц. пат. 357405 (1961); *РЖХим.*, **1962**, 151214.
155. R. C. Elderfield, J. R. McCarthy, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 975 (1951).
156. R. C. Elderfield, V. B. Meyer, Там же, **76**, 1883, 1887 (1954).

157. R. C. Elderfield, K. G. Burgess, Там же, **82**, 1975 (1960).
158. P. R. Thomas, G. J. Tyler, J. Chem. Soc., **1957**, 2197.
159. Е. Н. Зильберман, А. Е. Куликова, Н. М. Тепляков, А. А. Рушинская, ЖОХ, **32**, 3039 (1962).
160. B. L. Bastic, R. P. Saper, V. B. Golubovic, Glasnic Khem. Drushtva, Belgrad, **21**, 151 (1956); C. A., **52**, 16339 (1958).
161. E. C. Lane, J. Chem. Soc., **1953**, 2238.
162. M. Rope, R. W. Isensee, L. Joseph, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1095 (1952).
163. G. Sander, K. W. Isensee, L. Joseph, Там же, **76**, 5173 (1954).
164. M. Ruccia, A. Arcoleo, Atti accad. Sci. Lettere, Atti Palermo, **20**, 191 (1959—60); C. A., **58**, 5657 (1963).
165. R. C. De Selms, J. Org. Chem., **27**, 2163 (1962).
166. H. D. Brown и другие, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1764 (1961).
167. G. Leandri, A. Mangini, F. Montanari, R. Passerini, Gazz., **85**, 769 (1955).
168. F. Krönke, H. Leister, Ber., **91**, 1479 (1958).
169. W. Ried, P. Stahlhofen, Ber., **90**, 815 (1957).
170. B. N. Fietelson, P. Mamalis, J. Chem. Soc., **1952**, 2389.
171. K. H. Taffs, L. V. Prosser, F. B. Wigton, M. M. Joullie, J. Org. Chem., **26**, 462 (1961).
172. J. Stanek, V. Wollrab, Monatsch., **91**, 1064 (1960).
173. W. Ried, J. Patschorke, Lieb. Ann., **616**, 87 (1958).
174. Англ. пат. 910146 (1962); C. A., **58**, 9087 (1963).
175. Ам. пат. 2901408 (1959); C. A., **55**, 1658c (1961).
176. Пат. ФРГ 1086237 (1960); C. A., **56**, 4774 (1962).
177. Ам. пат. 3057857 (1962); C. A., **58**, 6836 (1963).
178. Ам. пат. 2838504 (1958); C. A., **53**, 1754 (1959).
179. Ам. пат. 2992218 (1961); РЖХим., **1962**, 15Л147.
180. R. G. Arnold, R. S. Barrows, R. A. Brooks, J. Org. Chem., **23**, 565 (1958).
181. Англ. пат. 703272 (1954); C. A., **49**, 1816e (1955).
182. Пат. ФРГ 9011649 (1954); C. A., **52**, 12926 (1958).
183. W. A. Skinner, M. Schelstraete, B. R. Baker, J. Org. Chem., **24**, 1887 (1959).
184. Ам. пат. 2857391 (1958); C. A., **53**, 7200 (1959).
185. H. Matrick, A. R. Day, J. Org. Chem., **26**, 1511 (1961).
186. A. M. Grimaldi, A. R. Day, Там же, **27**, 227 (1962).
187. H. Lettre, W. Fritsch, J. Porath, Ber., **84**, 719 (1951).
188. N. Vinot, M. M. Delepine, C. r., **256**, 699 (1963).
189. L. A. Cescon, A. R. Day, J. Org. Chem., **27**, 581 (1962).
190. R. Crawford, J. T. Edward, J. Chem. Soc., **1956**, 673.
191. M. Mengelberg, Ber., **92**, 977 (1959).
192. W. Ried, F. Grull, Ber., **93**, 751 (1960).
193. P. Mamalis, V. Petrow, B. Sturgeon, J. Chem. Soc., **1950**, 1600.
194. Японск. пат. 1126 (1952); 3780 (1952); C. A., **48**, 2120e, 4004 (1954).
195. W. Oregowski, D. Krebs, M. Wunderwald, J. Prakt. Chem., **20**, 166 (1963).
196. H. Behringer, L. Hauser, K. Kohl, Ber., **92**, 911 (1959).
197. K. Knobloch, F. Stahl, Monatsber. Deut. Akad. Wiss. Berlin, **1**, 240 (1959); C. A., **54**, 22597 (1960).
198. Ю. А. Жданов, Г. Н. Дорофеев, Химические превращения углеродного скелета углеводов, Изд. АН СССР, 1962.
199. R. F. Clark, A. A. Pessolano, J. Am. Chem. Soc., **80**, 1657 (1958).
200. J. Davoll, J. Chem. Soc., **1960**, 308.
201. A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi, K. Hoffman, Helv. Chim. Acta, **44**, 1273 (1961).
202. А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, ЖОХ, **33**, 2350 (1963).
203. C. F. Duffin, J. D. Kendall, J. Chem. Soc., **1956**, 361.
204. W. Knobloch, G. Winkelmann, K. Rintelen, Arch. Pharm., **291**, 113 (1958).
205. К. Такатори и другие, Yakugaku Zasshi, **78**, 108 (1958); C. A., **52**, 11013e (1958).
206. S. Nakajima и другие, Там же, **78**, 1378 (1958); C. A., **53**, 8124 (1959).
207. Г. Н. Тюренкова, Е. И. Силина, И. Я. Постовский, ЖОХ, **34**, 2327 (1961).
208. Л. С. Эфрос, А. В. Ельцов, ЖОХ, **28**, 62 (1958).
209. I. Rosnati, Gazz., **86**, 275 (1956).
210. M. L. Ofstedahl, R. W. Radue, M. W. Dietrich, J. Org. Chem., **28**, 578 (1963).
211. H. A. Staab, Lieb. Ann., **609**, 75—88 (1957).
212. R. Gompper, H. Herlinger, Ber., **89**, 2016 (1956).
213. Л. С. Эфрос, А. В. Ельцов, ЖОХ, **27**, 684 (1957).
214. Ю. А. Жданов, Г. Н. Дорофеев, ЖОХ, **29**, 2677 (1959).

215. H. Baganz, J. Pflug, Ber., **89**, 689 (1956).
216. H. Baganz, Angew. Chem., **68**, 151 (1956).
217. Пат. ФРГ 942327 (1956); С. А., **52**, 14703 (1958).
218. M. T. Le Bris, H. Wahl, C. r., **246**, 3472 (1958).
219. Д. Д. Далгатова, А. М. Симонов, ЖОХ, **33**, 1007 (1963).
220. A. F. Wagner и другие, J. Org. Chem., **27**, 3236 (1962).
221. Д. Д. Далгатова, Б. А. Тертов, В. И. Гайворонский, О. А. Осипов, Ж. ВХО им. Д. И. Менделеева, **8**, 582 (1963).
222. E. Campaigne, R. L. Thompson, J. E. Van Werth, J. Med. Pharm. Chem., **1**, 577 (1959); С. А., **54**, 22574g (1960).
223. H. Schubert, G. Bohme, Wiss. Ztschr. Martin-Luther Univ., **8**, 1037 (1959); С. А., **55**, 12389b (1961).
224. P. Biddle, E. S. Lane, J. L. Willaus, J. Chem. Soc., **1960**, 2369.
225. S. S. Berg, E. W. Parnell, Там же, **1961**, 5275.
226. S. Basaglia, B. Mariani, Ann. Chimica, **53**, 755 (1963).
227. L. Joseph, J. Med. Chem., **6**, 601 (1963).
228. B. Adcock, A. Lawson, D. Miles, J. Chem. Soc., **1961**, 5120.
229. U. Backer, R. Dijkstra, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **69**, 1348 (1950).
230. R. Acheson, G. Taylor, Tomlinson, J. Chem. Soc., **1958**, 3750.
231. W. Ried, G. Urlass, Ber., **86**, 1101 (1953).
232. M. N. Sheng, A. R. Day, J. Org. Chem., **28**, 736 (1963).
233. R. A. Abramovitch, K. Schofield, J. Chem. Soc., **1955**, 2326.
234. E. S. Lane, Chem. A. Ind., **1953**, 798.
235. W. T. Smith, E. C. Steinle, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1292 (1953).
236. R. Belcher, A. Sykes, J. Tatlow, J. Chem. Soc., **1954**, 4159.
237. E. S. Lane, Там же, **1955**, 534.
238. Л. М. Ягупольский, В. И. Троицкая, ЖОХ, **29**, 2409, 2730 (1959).
239. Л. М. Ягупольский, Г. И. Матюшечева ЖОХ, **33**, 3031 (1963).
240. Л. М. Ягупольский, Г. И. Ключник, В. И. Троицкая, ЖОХ, **34**, 307 (1964).
241. J. Fernandez-Bolanos и другие, J. Chem. Soc., **1960**, 4003.
242. E. C. Fischer, M. M. Joullie, J. Org. Chem., **23**, 1944 (1958).
243. Ам. пат. 2895948 (1958); С. А., **53**, 18552 (1959).
244. Б. А. Порай-Кошиц, Л. С. Эфрос, Е. С. Бойчинова, ЖОХ, **23**, 835 (1953).
245. L. Mulvaney, C. Marvel, J. Polymer Sci., **50**, 511, 541 (1961).
246. C. Abshire, L. Mulvaney, C. Marvel, Makromol. Chem., **44—46**, 388 (1961), J. Org. Chem., **26**, 95 (1961).
247. М. М. Котон, Усп. химии, **31**, 153 (1962).
248. В. В. Коршак, Т. М. Фрунзе, В. В. Курашев, А. А. Изынеев, ДАН, **149**, 104 (1963); Изв. АН СССР, ОХН, **1963**, 1828.
249. Б. А. Порай-Кошиц, Л. Н. Кононова, Л. С. Эфрос, ЖОХ, **24**, 507 (1954).
250. G. Boretti и другие, Ber., **92**, 3023 (1959).
251. W. Ried, W. Hohnе, Ber., **87**, 1801 (1954).
252. W. Ried, E. Torinus, Ber., **92**, 2902 (1959).
253. M. Guarneri, F. Fiorini, Gazz., **92**, 1262 (1962).
254. Австр. пат. 176561 (1953); С. А., **48**, 10778a (1954).
255. D. J. Brown, J. Chem. Soc., **1958**, 1974.
256. Л. С. Эфрос, ЖОХ, **22**, 1008, 1015 (1952).
257. G. E. Ticken, D. J. Fry, J. Chem. Soc., **1963**, 736.
258. K. A. Iensen, A. Friediger, Kgl. Danske, Videnskab. Selskab. Mat. fys. Medd., **20**, 1 (1943).
259. Ja. K. Syrkin, E. Shott-Lvova, Acta physinochim. URSS, **20**, 397 (1945).
260. H. Zimmermann, Ztschr. Elektrochem., **65**, 821 (1961).
261. О. А. Осипов, А. М. Симонов, В. И. Минкин, А. Д. Гарновский, ДАН, **137**, 1374 (1961).
262. В. И. Минкин, О. А. Осипов, А. Д. Гарновский, А. М. Симонов, ЖФХ, **36**, 469 (1962).
263. О. А. Осипов, А. М. Симонов, В. И. Минкин, А. Д. Гарновский, ЖФХ, **36**, 1466 (1962).
264. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, ЖОХ, **34**, 224 (1964).
265. L. E. Orgel, T. L. Cotrell, W. Dick, L. E. Sutton, Trans. Faraday Soc. **47**, 113 (1951).
266. H. Hamano, H. Hamека, Tetrahedron, **18**, 985 (1962).
267. R. D. Brown, M. L. Heffernan, Australian J. Chem., **12**, 543 (1959).
268. W. Hüchel, W. Jahneutz, Ber., **74B**, 652 (1941).
269. H. Schubert, H. Baumann, Ztschr. Phys. Chem., **203**, 351 (1954).

270. А. Ф. Пожарский, ЖОХ, **34**, 630 (1964).
271. H. Zimmermann, Ztschr. Elektroch., **63**, 601 (1959).
272. A. Mangini, F. Montanari, Atti accad. nazl. Linzei, **12**, 595 (1952); C. A., **47**, 6940 (1953).
273. A. Mangini, F. Montanari, R. Passerini, Там же, **12**, 411 (1952); C. A., **47**, 4737 (1953).
274. A. Mangini, F. Montanari, Boll. sci. fac. chim. ind., Bologna, **14**, 36 (1956); C. A., **50**, 15235a (1956).
275. А. И. Киприанов, В. А. Шрубович, ЖОХ, **29**, 1290 (1959).
276. Л. Н. Пушкина, В. В. Ткачев, И. Я. Постовский, ДАН **149**, 135 (1963).
277. Y. Maroni-Barnaut, H. Wahl, P. Maroni, Bull. Soc. Chim., **1961**, 1741, 1747.
278. G. H. Beaven, E. R. Holiday, E. A. Johnson, Spectrochim. Acta, **4**, 333 (1951).
279. G. H. Beaven, E. R. Holiday, J. Pharm. Pharmacol., **4**, 342 (1952).
280. Ю. М. Ютилов, Материалы 4-ой научной конф. аспирантов РГУ, Изд. Ростовского-на-Дону гос. ун-та, 1962, стр. 110.
281. H. A. Staab, Ber., **89**, 1927 (1956).
282. W. Knobloch, H. Schafer, J. Prakt. Chem., **17**, 187 (1962).
283. D. J. Rabiger, M. M. Joullie, J. Org. Chem., **29**, 476 (1964).
284. D. J. Rabiger, M. M. Joullie, J. Chem. Soc., **1964**, 915.
285. W. Otting, Ber., **89**, 2887 (1956).
286. D. Garfinkel, J. T. Edsall, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3807 (1958).
287. D. O'Sullivan, Spectrochim. Acta, **16**, 764 (1960).
288. D. O'Sullivan, J. Chem. Soc., **1960**, 3278.
289. H. Zimmermann, Ztschr. Elektroch., **63**, 609 (1959).
290. D. Anderson, J. Duncan, F. Rossoti, J. Chem. Soc., **1961**, 2165.
291. N. Joop, H. Zimmerman, Ztschr. Elektroch., **66**, 541 (1962).
292. J. Morgan, J. Chem. Soc., **1961**, 2343.
293. А. М. Симонов, А. Д. Гарновский, Ю. Н. Шейнкер, Б. И. Христин. С. С. Трофимова, ЖОХ, **33**, 571 (1963).
294. J. Derkosch, K. Schloge, H. Woidich, Monatsch., **88**, 35 (1957).
295. W. Otting, H. A. Staab, Lieb. Ann., **622**, 22 (1959).
296. M. G. Etlinger, J. Am. Chem. Soc., **72**, 4699 (1950).
297. W. Otting, Ber., **89**, 1941 (1956).
298. K. W. Kohlrausch, R. Seka, Ber., **71**, 985, 1551 (1938).
299. В. Коларов, Л. Бонев, С. Робев, Докл. Болг. АН, **15**, 167 (1962); РЖХим., **1963**, 9578.
300. R. J. Gielespie, A. Grimison, J. H. Ridd, R. White, J. Chem. Soc., **1958**, 3228.
301. L. Towder, F. Noe, J. H. Ridd, R. White, Там же, **1959**, 131.
302. G. S. Reddy, R. T. Hobgood, J. A. Goldstein, J. Am. Chem. Soc., **84**, 336 (1962).
303. A. Mannschreck, W. Seitz, H. A. Staab, Tetrahedron Letters, **1962**, 913.
304. N. Joop, H. Zimmerman, Ztschr. Elektrochem., **66**, 440 (1962).
305. H. Zimmerman, Angew. Chem., **76**, 1 (1964).
306. H. Walba, R. W. Isensee, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5488 (1955).
307. H. Walba, R. W. Isensee, J. Org. Chem., **21**, 702 (1956).
308. H. Walba, R. W. Isensee, Там же, **26**, 2789 (1961).
309. T. J. Lane, J. M. Daly, J. Am. Chem. Soc. **81**, 2953 (1959).
310. T. J. Lane, K. P. Quinlan, Там же, **82**, 2994, 2997 (1960).
311. T. J. Lane, J. W. Thompson, Там же, **82**, 4179 (1960).
312. T. J. Lane, A. J. Kandathil, Там же, **82**, 4462 (1960).
313. Л. С. Эфрос, Б. А. Порай-Кошиц, ЖОХ, **23**, 697 (1953).
314. Л. С. Эфрос, ЖОХ, **23**, 957 (1953).
315. A. F. Bedford, P. B. Edmonson, C. T. Mortimer, J. Chem. Soc., **1962**, 2927.
316. H. Zimmerman, H. Geisenfeld, Ztschr. Elektroch., **65**, 368 (1961).
317. J. Donohue, L. L. Lavine, J. S. Rollett, Acta Cryst., **9**, 655 (1956).
318. H. Zimmerman, Lieb. Ann., **612**, 193 (1958).
319. G. Will, Nature, **198**, 575 (1963).
320. S. Altergut, G. P. Brown, Там же, **191**, 3791 (1961).
321. T. Wieland, E. Fischer, Naturwiss., **35**, 29 (1948).
322. B. N. Ames, H. K. Mitchell, J. Am. Chem. Soc., **74**, 252 (1952).
323. E. P. Fischer, Naturforsch., **5a**, 628 (1950).
324. T. Nakajuma, A. Pullmann, C. r., **246**, 1047 (1958).
325. J. M. Bassett, R. D. Brown, J. Chem. Soc., **1954**, 2701.
326. R. D. Brown, Australian J. Chem., **8**, 100 (1955).

327. B. Pullmann, A. Pullmann, *Quantum Biochemistry*, N.-Y., Intersc. Publ., 1963.
328. R. D. Brown, M. L. Heffernan, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4288.
329. W. Hückel, J. Datow, E. Simmersbach, *Ztschr. Phys. Chem.*, **186A**, 129 (1940).
330. L. Hunter, J. A. Marriott, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 777.
331. A. Wagner, H. Becker, K. Kottenhau, *Ber.*, **89**, 1708 (1956).
332. N. E. White, M. G. Kilpatrick, *J. Phys. Chem.*, **59**, 1044 (1955).
333. R. Huisgen, H. Wahl, *Ber.*, **89**, 2616 (1956).
334. P. G. Haines, E. C. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2793 (1949).
335. Е. Мюллер. Новые воззрения в органической химии, ИЛ, М., 1960, стр. 431.
336. A. Grimison, J. H. Ridd, *Chem. a. Ind.*, **1956**, 983.
337. A. Grimison, J. H. Ridd, B. Smith, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1352, 1357.
338. J. H. Ridd, B. Smith, Там же, **1960**, 1363.
339. H. A. Staab, A. Manschreck, *Angew. Chem.*, **75**, 300 (1963).
340. W. Treibs, *Naturwiss.*, **49**, 13 (1962); *C. A.*, **57**, 9840i (1962).
341. H. Schubert, S. Hofmann, *J. Prakt. Chem.*, **7**, 119, 207 (1958).
342. E. Waser, A. Gratsos, *Helv. Chim. Acta*, **11**, 944 (1928).
343. H. Schubert, H. Fritsche, *J. Prakt. Chem.*, **7**, 207 (1958).
344. F. Bohlmann, *Ber.*, **85**, 390 (1952).
345. H. Bayer, *J. Org. Chem.*, **26**, 1649 (1961).
346. R. M. Acheson, G. A. Taylor, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1691.
347. A. Grabtee, A. Johnson, Там же, **1962**, 1510.
348. F. F. Perez, *C. A.*, **47**, 2764c (1953).
349. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, *ЖОХ*, **29**, 1099 (1959).
350. H. Euler, H. Hasselquist, O. Heidenberger, *Arkiv Kemi*, **14**, 419 (1959).
351. J. H. Hill, *J. Org. Chem.*, **28**, 1931 (1963).
352. M. Seyhan, *Ber.*, **86**, 888 (1953).
353. А. Ф. Пожарский, Кандид. диссертация, РГУ, Ростов-на-Дону, 1963.
354. Ам. пат. 2623879 (1952); *C. A.*, **47**, 9367 (1953).
355. P. C. Jocelin, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3305.
356. J. Davoll, Там же, **1960**, 308.
357. J. Davoll, Там же, **1960**, 314.
358. N. V. Subba Rao, C. V. Ratnam, Там же, 1959, 3087.
359. M. T. Le Bris, H. Wahl, T. Jambu, *Bull. Soc. Chim.*, **1959**, 343.
360. F. Sorm, J. Urban, *Coll. Czechosl. Chem. Comm.*, **15**, 196 (1950).
361. A. M. Roe, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2195.
362. Ам. пат. 3073841 (1963); *C. A.*, **58**, 12574c (1962).
363. J. Sawlewicz, L. Bukowski, M. Rogaczewska, *Dissert. pharmac. PAN*, **14**, 297 (1962).
364. Пат. ФРГ 1000384 (1957); *C. A.*, **54**, 1550b (1960).
365. P. W. Alley, D. Shirley, *J. Org. Chem.*, **23**, 1791 (1958).
366. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, *ЖОХ*, **33**, 179 (1963).
367. M. Haring, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 1845 (1959).
368. А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, *ЖОХ*, **31**, 3970 (1961).
369. W. Schutze, H. Schubert, *J. Prakt. Chem.*, **8**, 306 (1959).
370. Ам. пат. 2604454 (1952); *C. A.*, **46**, 10650 (1952).
371. Ам. пат. 2944061 (1960); *C. A.*, **55**, 1657 (1961).
372. G. Casace, R. Quiliane, Inamul-Naq, *РЖХим.*, **1958**, 36242.
373. Inamul-Naq, *Ann. Chimica*, **50**, 935 (1960); *РЖХим.*, **1961**, 13Ж232.
374. S. Bell, R. Foster, W. Soutar, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2316.
375. А. М. Симонов, Н. Д. Виткевич, *ЖОХ*, **30**, 590 (1960).
376. А. М. Симонов, А. А. Белоус, А. Н. Ломакин, В. А. Анисимов, ВХО им. Д. И. Менделеева, **8**, 712 (1963).
377. А. М. Симонов, Н. Д. Виткевич, Б. К. Марцоха, *ЖОХ*, **30**, 3062 (1960).
378. А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, *ЖОХ*, **34**, 1572 (1964).
379. H. Giesemann, G. Halschke, *Ber.*, **92**, 92 (1959).
380. H. Giesemann и другие, *Ber.*, **93**, 570, 576 (1960).
381. J. Davoll, G. V. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1650, 5781 (1951).
382. Англ. пат. 682960 (1952); *C. A.*, **48**, 2120 (1954).
383. Ам. пат. 2662883 (1953); *C. A.*, **49**, 3265 (1955).
384. M. M. Kissmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1185 (1957).
385. A. J. Cleaver, A. B. Foster, W. G. Overend, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 409.
386. H. Bauer, *Biochim. et Biophys. Acta*, **30**, 219 (1958); *C. A.*, **53**, 6214c (1959).
387. J. Baddiley, J. Buchanan и другие, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2893.
388. С. Сэто, Ю. Нисияма, *J. Pharm. Soc. Japan*, **82**, 590 (1962); *РЖХим.*, **1963**, 14Ж210.
389. Ам. пат. 2860131 (1958); *C. A.*, **53**, 7201 (1959).

390. R. Foster, H. Ing, E. Rogers, J. Chem. Soc., 1957, 1674.
391. B. Aliprandi, F. Casace, E. Possagno, Ann. Chimica, 48, 1349 (1958).
392. А. М. Эфрос, ЖОХ, 30, 3565 (1960).
393. Н. П. Беднягина, И. Н. Гецова, И. Я. Постовский, ЖОХ, 32, 3011 (1962).
394. A. Novelli, Boll. Soc. quim. Peru, 19, 77 (1953); C. A., 49, 1021f (1955).
395. T. Okuda, C. A., 54, 13141g (1960).
396. H. Zinner, B. Spangeuberg, Ber., 91, 1432 (1958).
397. H. Zinner и другие, Ber., 90, 2852 (1957).
398. J. Sawlewicz и другие, Acta Polon. Pharm., 17, 85, 113 (1960).
399. J. Sawlewicz, Z. Sznigir, Там же, 18, 81 (1961); C. A., 56, 3471f (1962).
400. J. Sawlewicz, W. Rzeszotarski, Roczn. Chem., 36, 862 (1962); РЖХим., 1963, 1Ж183.
401. W. Репре и другие, Lieb. Ann., 601, 128 (1956).
402. Японск. пат. 16027 (1961); C. A., 56, 12907 (1962).
403. А. М. Эфрос, ЖОХ, 28, 617 (1958).
404. T. Willand, G. Ohnacker, W. Ziegler, Ber., 90, 194 (1957).
405. W. B. Wheatley, G. F. Stiner, J. Org. Chem., 22, 923 (1957).
406. H. Hopff, U. Wyss, H. Lussi, Helv. Chim. Acta, 43, 135 (1960).
407. H. Bader, J. D. Downer, J. Chem. Soc., 1953, 1641.
408. F. Micheel, K. Austrup, A. Striebeck, Ber., 94, 132 (1961).
409. И. Б. Симон, И. И. Ковтуновская-Левшина, ЖОХ, 25, 1126 (1955).
410. П. М. Кочергин, М. Н. Шукина, ЖОХ, 25, 2182 (1955).
411. П. М. Кочергин, М. Н. Шукина, ЖОХ, 26, 458, 1723 (1956).
412. П. М. Кочергин, ЖОХ, 25, 2493, 2905, 2916 (1956).
413. П. М. Кочергин, ЖОХ, 31, 3257 (1961).
414. M. Semonsky, J. Kunak, A. Cerny, Chem. Listy, 47, 1633 (1953); C. A., 49, 233b (1955).
415. K. Futaki, J. Pharm. Soc. Japan, 74, 1365 (1954); C. A., 49, 15876b (1955).
416. Н. Д. Виткевич, А. М. Симонов, ЖОХ, 30, 2868 (1960).
417. А. М. Симонов, Ю. М. Ютилов, ЖОХ, 32, 2670 (1962).
418. А. М. Симонов, Н. Д. Виткевич, ЖОХ, 29, 2404 (1959).
419. А. М. Симонов, Н. Д. Виткевич, С. Я. Желтоножко, ЖОХ, 30, 2638 (1960).
420. H. Zahn, H. Pfannmuller, Biochem. Ztschr., 330, 97 (1958).
421. А. Ф. Пожарский, Б. К. Марцоха, А. М. Симонов, ЖОХ, 33, 1005 (1963).
422. Б. К. Марцоха, А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, ЖОХ, 34, 1317 (1964).
423. H. A. Staab, Angew. Chem., 74, 407 (1962).
424. T. Wieland, G. Schneider, Lieb. Ann., 580, 159 (1953).
425. T. Wieland, Angew. Chem., 71, 417 (1959).
426. R. Paul, G. Anderson, J. Am. Chem. Soc., 80, 4423 (1958); 82, 4596 (1960).
427. R. Paul, G. Anderson, J. Org. Chem., 27, 2054 (1962).
428. H. A. Staab, B. Potensk, Lieb. Ann., 605, 95 (1962).
429. A. Patchornik, A. Berger, E. Katchalski, J. Am. Chem. Soc., 79, 6416 (1957).
430. J. M. Lowenstein, J. Chem. Soc., 1956, 4667.
431. R. Gompfer, E. Hoyer, H. Herlinger, Ber., 92, 550 (1959).
432. S. Okano, Y. Nonaka, Y. Fukagawa, C. A., 52, 5386i (1958).
433. Н. Д. Виткевич, А. М. Симонов, ЖОХ, 29, 2614 (1959).
434. S. S. Tiwari, A. Swaroop, J. Indian Chem. Soc., 39, 195 (1962).
435. A. Lawson, H. V. Morley, J. Chem. Soc., 1956, 1103.
436. J. A. Baker, Там же, 1958, 2387.
437. D. Harrison, A. C. Smith, Там же, 1961, 4827.
438. F. Montanari, A. Risaliti, Gazz., 83, 278 (1953).
439. Н. А. Захарова, Б. А. Порай-Кошиц, Л. С. Эфрос, ЖОХ, 23, 1225 (1953).
440. D. Harrison, J. T. Ralph, A. C. Smith, J. Chem. Soc., 1963, 2930.
441. H. Baumgartel, H. Zimmermann, Naturforsch., 18b, 406 (1963); РЖХим., 1964, 1Ж52.
442. T. Hayashi, K. Maeda, Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 2057 (1962); C. A., 53, 13936a (1963).
443. H. Giesemann, J. Prakt. Chem., 1, 345 (1955).
444. R. E. Koeppe, J. L. Wood, J. Am. Chem. Soc., 75, 4655 (1953).
445. I. Wagner-Jauregg, B. Hackley, Там же, 75, 2125 (1953).
446. J. Baddiley, J. Buchanan, R. Letters, J. Chem. Soc., 1956, 2812.
447. F. Cramer, H. Schaller, H. A. Staab, Ber., 94, 1612 (1961).
448. L. Birkofer, W. Cilgenberg, A. Ritter, Angew. Chem., 73, 143 (1961).
449. H. A. Staab, H. Schaller, F. Cramer, Там же, 71, 736 (1959).

450. F. Cramer, Там же, **74**, 434 (1962).
451. L. Birkofer, P. Richert, A. Ritter, Ber., **93**, 2804 (1960).
452. Schofield, Quart. Rev., **4**, 382 (1950).
453. R. D. Brown, H. C. Duffin, J. C. Maynard, J. H. Ridd, J. Chem. Soc., **1953**, 3937.
454. J. H. Ridd, Там же, **1955**, 1238.
455. Ам. пат. 2654761 (1953); С. А., **48**, 11496 (1954).
456. D. M. Brouwe и другие, С. А., **54**, 1335g (1960).
457. A. Grimison, J. H. Ridd, Proc. Chem. Soc., **1958**, 256.
458. K. Brunings, J. Am. Chem. Soc., **69**, 205 (1947).
459. M. Ruccia, M. L. Sautostasi, S. Cusmano, Ann. Chim., **50**, 335 (1960).
460. S. Cusmano, G. Didonna, Gazz., **85**, 208 (1955).
461. S. Cusmano, M. Ruccia, Там же, **85**, 1329, 1339, 1686 (1955).
462. S. Cusmano, M. Ruccia, Там же, **86**, 187 (1956).
463. S. Cusmano, M. Ruccia, Там же, **88**, 463 (1958).
464. M. Ruccia, S. Cusmano, Atti Accad. Sci. Lettere Arti, Palermo, **20**, 21, 25, 31 (1959—60); С. А., **58**, 4541g, 5657f, 5661a (1963).
465. M. Ruccia, Gazz., **89**, 1670 (1959).
466. Англ. пат. 816531 (1959); С. А., **54**, 1552 (1960).
467. M. S. Raasch, J. Org. Chem., **27**, 1406 (1962).
468. Англ. пат. 717639 (1954); С. А., **49**, 15976a (1955).
469. D. A. Shirley, P. W. Alley, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4922 (1957).
470. A. Manuelli L. Recchi, Beilst., (4), **23**, 133.
471. H. Biltz, Ber., **40**, 2635 (1907).
472. О. Кум, L. Ratner, Ber., **45**, 3238 (1912).
473. P. Rombuch, H. Hugser, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **49**, 165 (1939).
474. A. T. James, E. E. Turner, J. Chem. Soc., **1950**, 1515.
475. Л. С. Эфрос, Б. А. Порай-Кошиц, С. Г. Фарбенштейн, ЖОХ, **23**, 1691 (1953).
476. D. Cattapan, U. Valcavi, C. Aberti, Gazz., **88**, 13 (1958).
477. Н. П. Беднягина, И. Я. Постовский, ЖОХ, **30**, 1431 (1960).
478. А. М. Симонов, А. Н. Ломакин, ЖОХ, **32**, 2229 (1962).
479. D. J. Brown, D. J. Harrison, J. Chem. Soc., **1959**, 3332.
480. D. J. Brown, D. J. Harrison, Там же, **1960**, 1837.
481. Н. П. Беднягина, И. И. Гецова, И. Я. Постовский, ЖОХ, **32**, 3015 (1962).
482. Н. П. Беднягина, Г. Н. Тюренкова, И. В. Панов, ЖОХ, **34**, 1575 (1964).
483. А. М. Симонов, А. Н. Ломакин, Ж. ВХО им. Д. И. Менделеева, **8**, 234 (1963).
484. И. И. Гецова, И. В. Панов, Н. П. Беднягина, ЖОХ, **34**, 2026 (1964).
485. H. Balli, F. Kersting, Lieb. Ann., **647**, 1 (1961).
486. Н. П. Беднягина, И. Я. Постовский, Научн. докл. высш. школы, химия и химич. технол., **1959**, 333.
487. Н. П. Беднягина, И. Я. Постовский, ЖОХ, **30**, 3193 (1960).
488. А. М. Симонов, П. А. Углов, ЖОХ, **21**, 884 (1951).
489. А. Д. Гарновский, А. М. Симонов, ЖОХ, **31**, 1941 (1961).
490. А. Н. Ломакин, А. М. Симонов, В. А. Чигрина, ЖОХ, **33**, 205 (1963).
491. А. Н. Ломакин, Кандид. диссертация, РГУ, Ростов-на-Дону, 1963.
492. А. М. Симонов, А. Д. Гарновский, ЖОХ, **31**, 114 (1961).
493. Б. А. Тертов, С. Е. Панченко, ЖОХ, **33**, 3671 (1963).
494. R. C. Elderfield, V. B. Meyer, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1891 (1954).
495. А. М. Симонов, Ф. А. Менделевич, ЖОХ, **23**, 1387 (1953).
496. C. Smith, R. Rasmussen, S. Ballard, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1082 (1949).
497. Б. А. Порай-Кошиц, Х. Л. Муравич, ЖОХ, **23**, 1583 (1953).
498. А. Д. Гарновский, Материалы 3-ей научной конфер. аспирантов РГУ, Ростов-на-Дону, 1961, стр. 182.
499. А. Д. Гарновский, А. М. Симонов, В. И. Минкин, В. Д. Дионисьев, ЖОХ, **34**, 272 (1964).
500. D. White, J. Sonnenberg, J. Org. Chem., **29**, 1926 (1964).
501. P. Bassignana, C. Cogrossi, Spectrochim. Acta, **21**, 605 (1965).
502. H. Jopp, H. Zimmermann, Ztschr. Phys. Chem., **42**, 61 (1964).
503. Л. Н. Ларина, А. А. Изынеев, Т. М. Фрунзе, Изв. АН СССР, сер. хим., **1965**, 184.
504. Франц. пат. 1351818 (1964); С. А., **60**, 15883 (1964).
505. E. White, M. Harding, J. Am. Chem. Soc., **86**, 5685 (1964).
506. K. Maeda, H. Ojima, T. Hajashi, Bull. Chem. Soc. Japan, **38**, 76 (1965).
507. H. Tiefenthaler и другие, Tetrahedron Letters, **1964**, 2999.
508. Г. И. Браз, Г. Г. Розанцев, В. Я. Якубович, В. Н. Базов, ЖОХ, **35**, 305 (1965).

509. Пат. ФРГ 1179210 (1964); С. А., **62**, 565 (1965).
510. N. Yamaoka, K. Aso, K. Matsuda, J. Org. Chem., **30**, 142 (1965).
511. O. Meth-Cohn, J. Chem. Soc., **1964**, 5245.
512. М. М. Ботвинник, М. М. Коновалова, ЖОХ, **35**, 1123 (1965).
513. E. Corey, A. Winter, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2677 (1963).
514. H. A. Staab, W. Rohr, F. Graf, Ber., **98**, 1122 (1965).
515. E. Grigat, R. Putter, Ber., **97**, 3027 (1964).
516. A. Dornow, H. Marguardt, Ber., **97**, 2169 (1964).
517. S. Takahashi, H. Kano, Chem. Pharm. Bull., **11**, 1375 (1963); РЖХим., ЗЖ253 (1965).
518. S. Takahashi, H. Kano, Там же, **12**, 282 (1964); С. А., **60**, 15858 (1964).
519. S. Takahashi, H. Kano, Там же, **12**, 783 (1964); С. А., **61**, 9489 (1964).
520. S. Takahashi, H. Kano, Там же, **12**, 1290 (1964); С. А., **62**, 6473 (1965).
521. A. Beaman, W. Tautz, T. Gabriel, R. Duschinsky, J. Am. Chem. Soc., **87**, 389 (1965).
522. B. Storey, W. Sullivan, C. Moyer, J. Org. Chem. **29**, 3118 (1964).
523. С. И. Бурмистров, Ю. В. Сухоручкин, ЖОрХ, **1**, 185 (1965).
524. D. Murphy, J. Org. Chem., **29**, 1613 (1964).
525. H. Eilingsfeld, L. Mobins, Ber., **98**, 1293 (1965).
526. Ю. М. Ютилов, В. А. Анисимова, А. М. Симонов, Химия гетероцикл. соед., **1965**, 416.
527. Г. Н. Тюренкова, Н. П. Беднягина, ЖОрХ, **1**, 136 (1965).
528. А. В. Ельцов, В. С. Кузнецов, М. Б. Колесова, ЖОрХ, **1**, 1117 (1965).
529. А. В. Ельцов, ЖОрХ, **1**, 1112 (1965).
530. А. В. Ельцов, Х. Л. Муравич, ЖОрХ, **1**, 1307 (1965).
531. R. Anderson, D. Harrison, J. Chem. Soc., **1964**, 5231.
532. D. Harrison, J. Ralph, Там же, **1965**, 236.
533. D. Harrison, J. Ralph, Там же, **1965**, 3132.
534. G. Cheeseman, Там же, **1964**, 4645.
535. H. R. Hensel, Ber., **98**, 1325 (1965).
536. A. Giner-Sorolla, E. Thom, A. Bendich, J. Org. Chem., **29**, 3209 (1964).
537. Японск. пат. 12940 (1964); С. А., **62**, 565 (1965).
538. H. Schubert, A. Hellwig, J. Bleichert, J. Prakt. Chem., **24**, 125 (1964).
539. H. Schubert, F. Frefflich, Ztschr. Chem., **4**, 228 (1964); С. А., **61**, 7014 (1964).
540. O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, J. Chem. Soc., **1964**, 2609.
541. Франц. пат. 1361778 (1964); С. А., **61**, 14682 (1964).
542. Англ. пат. 966796 (1964); С. А., **62**, 2779 (1965).
543. V. I. Grenda, R. E. Jones, G. Gal, M. Sletzhiger, J. Org. Chem., **30**, 259 (1965).
544. K. Hideq, H. Hankovsky, Tetrahedron Letters, **1965**, 2365.
545. Y. Kanaoka, O. Yonemitsu, K. Tanizawa, Y. Bau, Chem. Pharm. Bull., **12**, 773 (1964); РЖХим., 14Ж281 (1965).
546. B. C. Bishop, A. S. Jones, J. C. Tatlow, J. Chem. Soc., **1964**, 3076.
547. А. Я. Якубович, Г. Г. Розанцев, Г. И. Браз, В. П. Базов, Высокомол. соед., **6**, 838 (1964).
548. B. K. Manukian, Helv. Chim. Acta, **47**, 2211 (1964).
549. L. Krbecek, H. Takimoto, J. Org. Chem., **29**, 3630 (1964).
550. T. R. Govindachari, K. Nagarajan, Indian J. Chem., **2**, 169 (1964); С. А., **61**, 3092 (1964).
551. W. Schutze, J. Prakt. Chem., **24**, 164 (1964).
552. П. М. Кочергин, ЖОХ, **34**, 3402 (1964).
553. П. М. Кочергин, ЖОХ, **34**, 2735 (1964).
554. П. М. Кочергин, Хим. гетероцикл. соед., **1965**, 398.
555. Г. И. Першин, П. М. Кочергин, и др., Мед. пром. СССР, **1964**, № 10, 12.
556. G. P. Ellis и другие, J. Pharm. Pharmacol., **16**, 801 (1964).
557. H. Schubert, D. Heydenhauss, J. Prakt. Chem., [4], **22**, 304 (1963).
558. H. Schubert, U. Wallwitz, H. Koch, Там же, [4], **24**, 132 (1964).
559. A. O. Hellwig, H. Schubert, Ztschr. Chem., **4**, 227 (1964); С. А., **61**, 8297 (1964).
560. B. Lynch, H. Shing Chang, Tetrahedron Letters, **1964**, 2965.
561. H. Don, B. Lynch, Там же, **1965**, 897.
562. J. Sawlewicz, J. Iassinska, Roczniki Chem., **38**, 1073 (1964); С. А., **61**, 16062 (1964).