

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

# УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 8  
МОСКВА

АВГУСТ — 1968 г.

ТОМ XXXVII

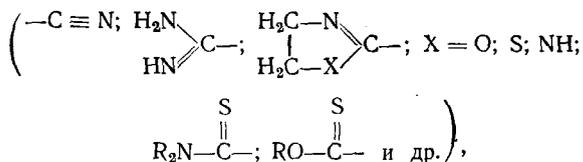
ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ  
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 541.698

## ПЕРЕГРУППИРОВКИ, СВЯЗАННЫЕ С МИГРАЦИЕЙ АЦИЛЬНЫХ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ГРУПП

*Л. В. Павлова и Ф. Ю. Рачинский*

Обзорная статья посвящена обобщению случаев перемещения групп, чувствительных к нуклеофильным атакам (структуры, обладающие связью C=O; C=S; C=N) между двумя нуклеофильными группами (NH<sub>2</sub>; OH и SH). Рассматриваются внутримолекулярные перегруппировки, связанные с перемещением ацильных групп в ацилированных аминифенолах, аминок спиртах, многоатомных спиртах и фенолах, диаминах, тиогликолях, аминотиофенолах, аминотиолах. Перегруппировки происходят по общему механизму через стадию образования неустойчивых циклических соединений. Кроме перемещения ацильных остатков, в статье обобщены случаи перегруппировок, связанных с миграцией других групп, протекающих по аналогичному механизму. Подобные перегруппировки



представляют не только теоретический интерес, но имеют большое значение и для препаративной практики.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1369
II. Перемещение ацильной группы в ацилированных аминифенолах и аминок спиртах	1370
III. Перемещение ацильной группы в ацилированных диаминах	1379
IV. Перемещение ацильной группы в ацилированных многоатомных спиртах и фенолах	1381
V. Перемещение ацильной группы в ацилированных тиогликолях и тиоглицеринах	1383
VI. Перемещение ацильной группы в ацилированных аминотиофенолах и аминотиолах	1385
VII. Перегруппировка аминок алкилпроизводных изотиомочевины и изоселеномочевины	1389
VIII. Перегруппировка некоторых аминок алкансульфидов	1393

### I. ВВЕДЕНИЕ

Еще в начале XX столетия рядом исследователей были обнаружены случаи внутримолекулярных перегруппировок, связанные с миграцией ацильных групп от атома кислорода к атому азота в ацилированных аминифенолах; от кислорода при вторичном атоме углерода к кислоро-

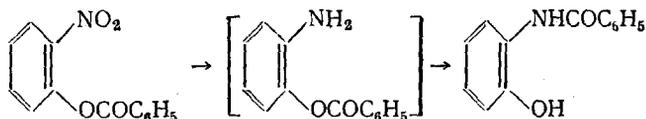
ду при первичном атоме углерода в ацильных производных многоатомных спиртов и т. д. Особенно часты случаи  $N \rightleftharpoons O$ - и  $S \rightarrow N$ -миграции ацильных групп в ацилированных аминспиртах и аминотиолах. Позже оказалось, что миграции между двумя нуклеофильными группами ( $H_2N$ ;  $OH$ ;  $SH$ ) подвергаются не только ацильные, но и другие группы, чувствительные к нуклеофильным атакам.

Такие перегруппировки представляют не только теоретический интерес, поскольку их механизм еще не совсем ясен, но имеют также большое практическое значение. На основе этих перегруппировок в ряде случаев удалось разработать простые методы синтеза сложных соединений, в частности  $N$ -замещенных аминотиолов, гуанидиноалкантиолов и других соединений.

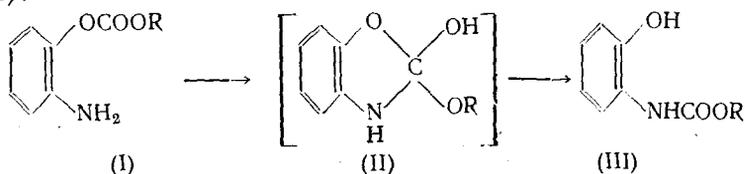
В связи с этим, нам казалось целесообразным суммировать опубликованные данные, как собственные, так и других авторов, полагая, что обзор по внутримолекулярной миграции ацильных и других групп может оказаться полезным для химиков-органиков.

## II. ПЕРЕМЕЩЕНИЕ АЦИЛЬНОЙ ГРУППЫ В АЦИЛИРОВАННЫХ АМИНОФЕНОЛАХ И АМИНОСПИРТАХ

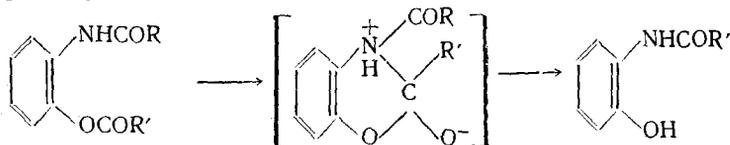
Исследованиями Бётчера<sup>1</sup>, Эйнхорна<sup>2</sup> и Ауверса<sup>3-5</sup> было показано, что эфиры *o*-аминофенолов и *o*-оксидбензиламинов очень неустойчивы, сразу же после образования они в результате миграции ацильной группы от атома кислорода к атому азота перегруппировываются в соответствующие амиды. Так, при восстановлении бензойного эфира *o*-нитрофенола в результате  $O \rightarrow N$ -перегруппировки был получен  $N$ -бензоил-*o*-аминофенол<sup>1, 3</sup>:



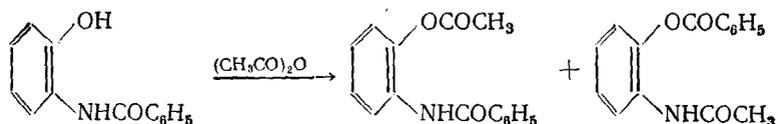
Аналогичная  $O \rightarrow N$ -миграция карбалкоксигрупп была обнаружена на примере превращения *o*-аминофенилалкилкарбонатов (I) в *o*-оксифенилуретаны (III). Последние получают либо при восстановлении *o*-нитрофенилалкилкарбонатов<sup>6-8</sup>, либо при длительном стоянии водных растворов гидрохлоридов *o*-аминофенилалкилкарбонатов<sup>6-9</sup>. При этом высказано предположение<sup>6, 8</sup>, что перегруппировка I в III протекает через стадию образования неустойчивого циклического соединения (II):



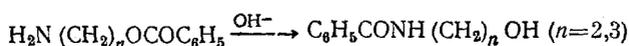
Миграция кислотных остатков от кислорода к азоту происходит также и при частичном гидролизе  $O, N$ -диацильных производных *o*-аминофенолов<sup>10-14</sup>. Вероятно, и в данном случае перегруппировка протекает через стадию образования промежуточного цикла<sup>14</sup>:



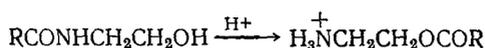
Вместе с тем, известны примеры внутримолекулярных перемещений ацильных групп от атома азота к атому кислорода в случаях ацилирования *N*-карбалкокси-<sup>15-17</sup> и *N*-ацильных производных <sup>11,18-30</sup> *o*-аминофенола. Так, например, при ацилировании *N*-бензоил-*o*-аминофенола уксусным ангидридом в результате *N* → *O*-миграции ацильных групп была выделена смесь диацильных производных <sup>31</sup>:



Перегруппировки, связанные с миграцией ацильных групп, были обнаружены также в ряду производных алифатических аминоспиртов <sup>32-54</sup>. Было установлено, что в щелочной среде аминоалкилбензоаты переходят в оксиалкиламидамы <sup>33</sup>:

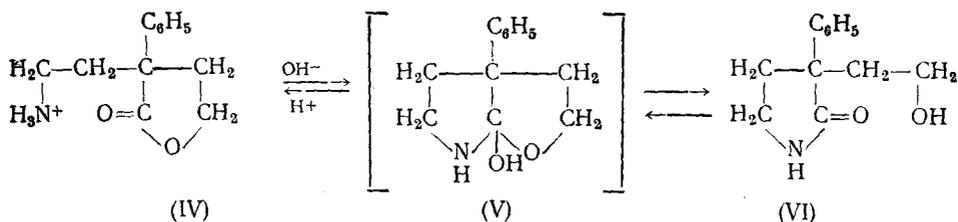


В кислой среде оксиалкиламидамы, в свою очередь, превращаются в *O*-ацильные производные аминоспиртов <sup>33-38</sup> в результате *N* → *O*-перехода ацильной группы:

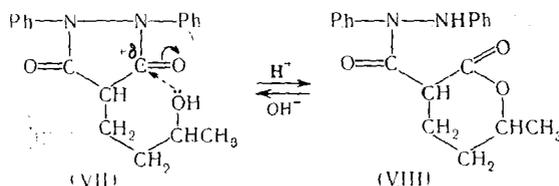


Обратимость миграции ацильной группы ( $\text{O} \rightleftharpoons \text{N}$ ) наблюдалась, кроме того, у ацильных производных 1-(β-нафтил)-2-аминоэтанола <sup>45</sup>, 1-фенил-2-аминопропанола <sup>40</sup> и некоторых других аминоспиртов <sup>46-54</sup>.

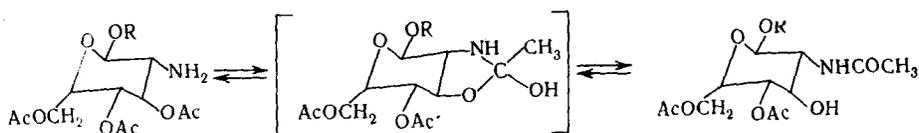
Валтон и Грин <sup>55</sup> считают, что подобная обратимая *N* ⇌ *O*-миграция ацильной группы имеет место и в изученном ими случае взаимного превращения α-(β'-аминоэтил)-α-фенилбутиролактона (IV) в 3-(β'-оксиэтил)-3-фенил-2-пирролидон (VI). Авторы полагают, что в этом случае возможно образование промежуточного циклического соединения (V):



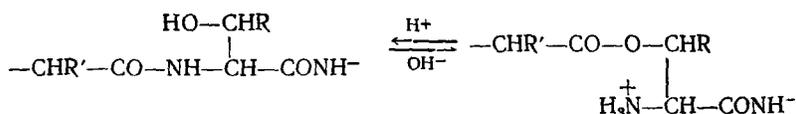
Аналогичная обратимая *N* ⇌ *O*-перегруппировка наблюдалась <sup>56</sup> при превращении пирозолидиндионов (VII) в лактоны (VIII):



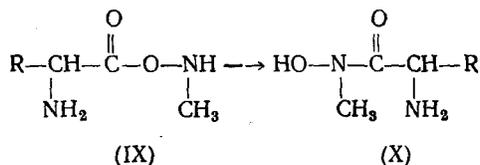
Случаи *N* → *O*- и *O* → *N*-миграции ацильных групп обнаружены и в ряду производных аминосхаров <sup>57-63</sup>:



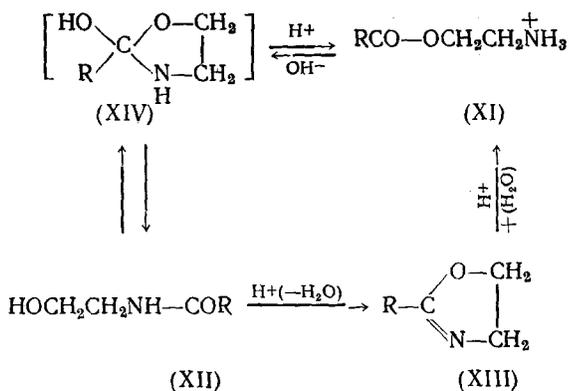
Перегруппировки, связанные с  $N \rightarrow O$ - и  $O \rightarrow N$ -перемещениями ацильных групп, наблюдались также в остатках серина, треонина и других аминокислот белков<sup>82-85</sup>, при этом обычная  $N$ -пептидная связь переходит в  $O$ -пептидную:



Вероятно, подобное  $O \rightarrow N$ -перемещение ацильной группы, происходит и в случае превращения гидрохлорида  $O$ -( $\alpha$ -аминоацил)- $N$ -метилгидроксиламина (IX) в соответствующую гидроксамовую кислоту (X) при нагревании или длительном стоянии раствора<sup>86</sup>:



В качестве возможного механизма миграции ацильных групп Филлипс и Бэльцли<sup>87</sup> приводят схему обратимого перехода аминоалкилэфиров (XI) в оксиалкиламида (XII):



Промежуточным соединением в случае  $N \rightarrow O$ -перехода ацильной группы в сильнокислой среде, по мнению авторов, является оксазолин (XIII). Это вполне вероятно, так как оксазолины, с одной стороны, образуются<sup>88-91</sup> из оксиалкиламида (XII), а, с другой стороны, они легко превращаются<sup>92-94</sup> в кислой среде в соли аминоэфиров (XI).

Филлипсу и Бэльцли<sup>87</sup> удалось выделить и идентифицировать оксазолин (XIII) при перегруппировке оксиамида (XII) в аминоэфир (XI). Однако они же считают, что оксазолин (XIII), относительно устойчивый в щелочной среде, не может являться промежуточным циклическим соединением при  $O \rightarrow N$ -миграции ацильной группы — процесса, наблю-

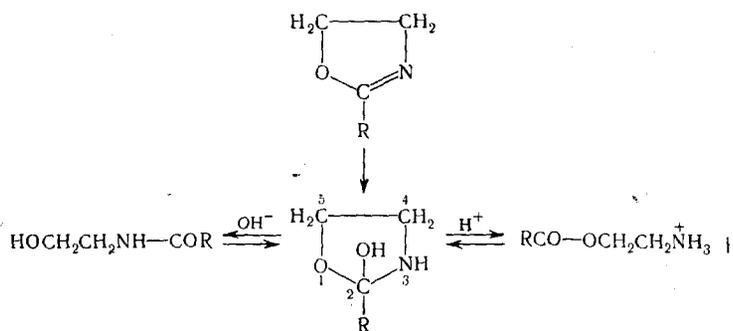
даемого лишь в щелочной среде. Это обстоятельство послужило основанием предположить, что в щелочной среде переход **XI** в **XII** протекает через промежуточный оксиоксазолидин (**XIV**), в то время как в кислой среде превращение **XII** в **XI** происходит через оксазолин<sup>35, 36, 87</sup>, что было впоследствии подтверждено кинетическими исследованиями Портера с соавторами<sup>95</sup>.

Этими авторами было установлено, что в случае частично нейтрализованных растворов 2-метилоксазолина (**XIII**, R=CH<sub>3</sub>) вначале наблюдается переход **XIII** в аминоэфир (**XI**), который, в свою очередь, постепенно переходит в оксиамид (**XII**). Если предположить, что превращение О-ацетилэтананоламина (**XI**, R=CH<sub>3</sub>) в N-ацетилпроизводное (**XII**, R=CH<sub>3</sub>) протекает через оксазолин **XI**⇌**XIII**→**XII**, то в системе может накапливаться О-ацетилэтананоламин (**XI**).

При сравнении констант скоростей этих превращений оказалось, что N-ацетилэтананоламин (**XII**) образуется быстрее из О-ацетилпроизводного (**XI**), чем последний из оксазолина (**XIII**). Полученные данные показывают, что **XIII** не может быть промежуточным соединением при превращении **XI** в **XII**.

Кинетические исследования подобных ацильных перемещений, выполненные другими исследователями<sup>96-98</sup>, показали, что как в случае О→N-, так и в случае N→О-миграции ацильных групп промежуточным циклическим соединением является оксиоксазолидин (**XIV**).

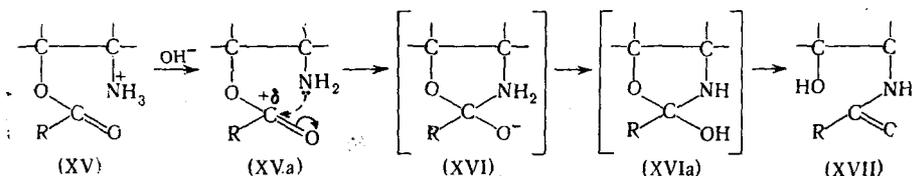
Этот вывод согласуется с работами по изучению распада оксазолинового цикла<sup>96, 99, 100</sup>. Последний под действием кислотных реагентов образует аминоэфир, а под действием щелочных реагентов — оксиамид. Вместе с тем, разрыв оксазолинового цикла сопровождается промежуточным образованием оксиоксазолидина, и гидроксильная группа в положении 2 может отдавать протон с раскрытием цикла либо в положениях 1—2, либо 2—3:



В кислой среде разрывается связь в положении 2—3 вследствие более легкой поляризуемости С—N-связи по сравнению с С—О-связью. Напротив, в нейтральной или щелочной среде цикл раскрывается в положении 1—2, так как в этом случае более поляризуема С—О-связь.

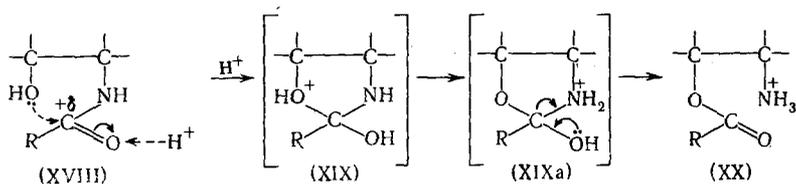
В работе Филлипса и Бэльцли<sup>87</sup> в основном рассматривается структура промежуточных циклических соединений при обратимых N⇌О-переходах ацильных групп. Это послужило поводом для других авторов высказать свои предположения о возможных механизмах таких переходов.

Велш<sup>101, 102</sup>, Фодор и Кисс<sup>103</sup> считают, что в случае О→N-миграции ацильных групп механизм перегруппировки можно представить схемой:



В аминоэфире (XV) на атоме углерода карбонильной группы имеется некоторый положительный заряд в результате смещения электронного облака в направлении к атому кислорода карбонильной группы, обладающего большим сродством к электрону. Под влиянием ионов гидроксидов (щелочная среда) соль аминоэфира превращается в основание, и неподеленная пара электронов атома азота внедряется в электронную оболочку карбонильной группы, в результате чего образуется циклическое промежуточное соединение (XVI). Перемещение протона от азота к карбонильному кислороду дает структуру (XVIa), в которой в результате щелочного гидролиза происходит разрыв эфирной связи и образуется оксамид (XVII).

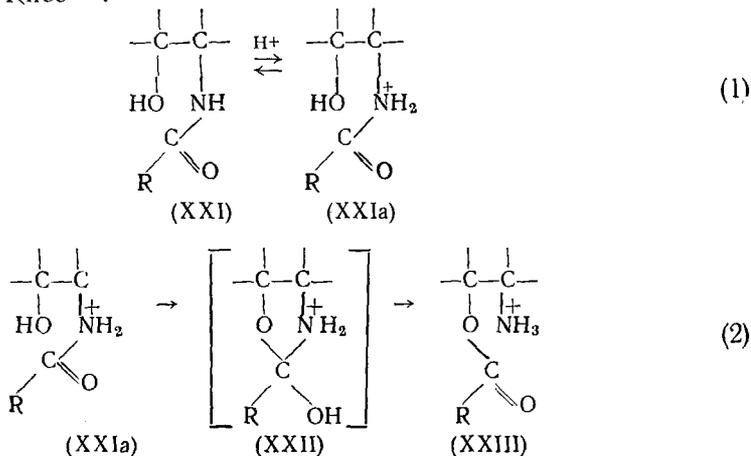
В случае N→O-миграции ацильной группы механизм перегруппировки, согласно Велшу<sup>101, 102</sup>, можно представить схемой:



По этой схеме протон присоединяется к карбонильному кислороду соединения (XVIII), а промежуточные неустойчивые циклические соединения (XIX, XIXa) образуются за счет взаимодействия протонированной карбонильной группы со спиртовым гидроксидом.

Аналогичный механизм был почти одновременно предложен для объяснения миграции ацильных групп при образовании смеси N,O-диацильных производных *o*-аминофенола<sup>31</sup>.

Несколько иной механизм N→O-миграции ацильных групп, согласно которому перемещение ацильных групп происходит в две стадии, предложен Фодором и Кисс<sup>104</sup>:

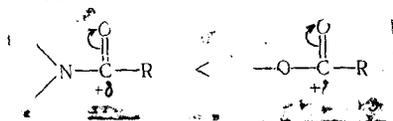


Первая стадия — образование в сильнокислой среде неустойчивой соли N-ациламида (XXIa). Вторая стадия — образование промежуточного циклического соединения (XXII), которое затем стабилизируется путем разрыва C—N-связи вследствие ее большей поляризуемости в кислой среде с образованием соли O-ацилоксиамина (XXIII).

Исходя из изложенных выше представлений о возможном механизме N→O-миграции ацильных групп, можно заключить, что скорость этой перегруппировки должна возрастать с увеличением концентрации ионов водорода. Это было экспериментально подтверждено Фодором и Киссом<sup>105</sup>.

Влияние pH среды на степень O→N-миграции ацильной группы было также изучено. Оказалось, что степень превращения O-ацильных производных аминоспиртов в N-ацильные возрастает по мере увеличения pH среды<sup>87, 95, 101, 102, 106</sup>. Так, например, в случае β-аминоэтилбензоата превращение его в амид протекает полностью при pH ~10; при pH 8 степень перегруппировки достигает 20%, в то время как при pH ≤7,5 образование амида почти не наблюдается. Изучение кинетики реакции превращения O-ацетилэтанолamina в соответствующий амид подтвердило, что с увеличением значения pH среды возрастает и скорость перегруппировки<sup>95</sup>.

Заслуживает внимания тот факт, что N→O-миграция ацильной группы протекает лишь частично и с малой скоростью, в то время как O→N-миграция протекает мгновенно и практически количественно<sup>87, 107, 108</sup>. Это, по-видимому, связано с различной электроотрицательностью азота и кислорода. Поскольку электроотрицательность азота меньше, чем электроотрицательность кислорода, то и положительный заряд (+δ) на углероде карбонильной группы, связанной с атомом азота, будет меньше, чем в случае карбонильной группы, связанной с атомом кислорода:



Вероятно, этим можно объяснить, почему скорость образования промежуточного циклического соединения при перегруппировке O-ацильного производного аминоспирта больше, чем в случае перегруппировки N-ацильного производного.

Учитывая, что приближение протона к кислороду или иона гидроксила к углероду карбонильной группы усиливает электронные смещения, можно было ожидать, что N→O- и O→N-миграция ацильной группы в ацилированных аминоспиртах будет происходить как в кислой, так и в щелочной средах. Однако экспериментальные данные показывают, что O→N-миграция происходит только в щелочной среде, а N→O— в кислой, что согласуется с рассмотренным выше механизмом O⇌N-миграции<sup>88, 98, 101–105</sup>, допускающим образование промежуточного циклического соединения.

Миграция ацильной группы от кислорода к азоту в ацилированных аминоспиртах происходит только в щелочной среде, так как в кислой

среде аминогруппа существует в виде аммониевого иона  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{+}}{\text{C}}-\text{NH}_3$ , и поэтому невозможно образование промежуточного цикла.

В случае N-ацильного производного аминоспирта N→O-миграция в щелочной среде не может протекать, так как в этих условиях свободная электронная пара атома азота, вероятно, гасит положительный заряд на

атоме углерода карбонильной группы, делая тем самым невозможным образование промежуточного циклического соединения. Этим объясняется устойчивость оксиамидов в щелочной среде, а аминоэфиров — в кислой.

Образование промежуточного цикла в  $N \rightleftharpoons O$ -перегруппировках подтверждается также экспериментальными данными о влиянии на этот процесс взаимного расположения окси- и аминогрупп в ацилированных аминокислотах. Так,  $N \rightarrow O$ -миграция ацетильной группы наблюдается

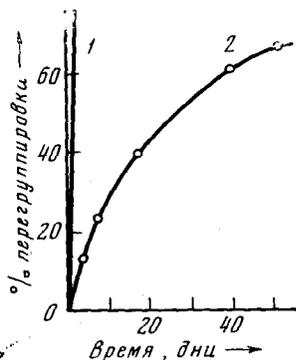


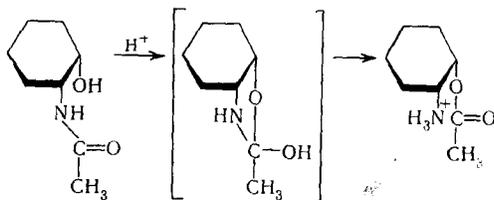
Рис. 1. Скорость  $N \rightarrow O$ -перегруппировки\* в 0,115*N* спиртовом растворе HCl  
1 — N-бензоил-φ-эфедрин,  
2 — N-бензоилэфедрин

при бензоилировании *o*-N-ацетиламинофенола и не наблюдается в случае *p*-изомера<sup>29</sup>;  $O \rightarrow N$ -миграция ацильной группы в ацилированных аминокислотах общей формулы  $RCOO(CH_2)_nNH_2$  происходит лишь тогда, когда  $n=2$  или 3, то есть в условиях возможного замыкания пяти- или шестичленных циклов<sup>33</sup>.

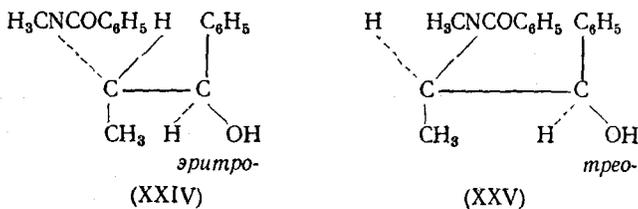
На перемещение ацильной группы в ацильных производных 1,2-аминоспиртов, значительное влияние оказывают также заместители при атомах углерода<sup>103, 105–120</sup>. В случае ацильных производных аминокислот  $H_2N-CHR-CHR'-OH$ , где  $R=R'=H$ , свободное вращение вокруг  $C-C$ -связи не отражается на ацильной миграции, но при введении заместителей, ограничивающих свободное вращение, процесс миграции, естественно, затрудняется и осложняется.

В ацилированных диастереоизомерах 1,2-аминоспиртов (*цис*- и *трео*-, *транс*- и *эритро*-) наблюдается неодинаковая скорость миграции ацильных групп. Как и следовало ожидать, близость расположения функциональных групп ( $NH_2$  и  $OH$ ) должна способствовать образованию промежуточного цикла и, следовательно, более быстрой миграции ацильных групп, что нашло подтверждение в ряде работ<sup>105–120</sup>.

Так, например, скорость  $N \rightarrow O$ -миграции ацильной группы в *цис*- и *транс*-формах *dl*-ацетамидоциклогексанола различна; *цис*-форма перегруппировывается в 5–6 раз быстрее, чем *транс*-форма<sup>114</sup>:



Было также показано, что скорость  $N \rightarrow O$ -миграции бензоильной группы в N-бензоилэфедрине (XXIV) и N-бензоил-φ-эфедрине (XXV) в одинаковых условиях значительно различается<sup>101, 107</sup>, что видно из рис. 1.



Из приведенных выше примеров следует, что в отличие от быстрой миграции ацильных групп в ацилированных 1,2-аминоспиртах, имеющих *цис*- и *трео*-формы, в аналогичных соединениях *транс*- и *эритро*-форм перегруппировка протекает крайне медленно<sup>111-116</sup> и ускоряется лишь с повышением температуры<sup>104, 105</sup>. Так, *N*-бензоильное производное *транс*-аминоциклогексанола при комнатной температуре практически не перегруппировывается, в то время как в запаянной трубке при 100° в течение двух часов образуется *O*-бензоилпроизводное с выходом 48—50%.

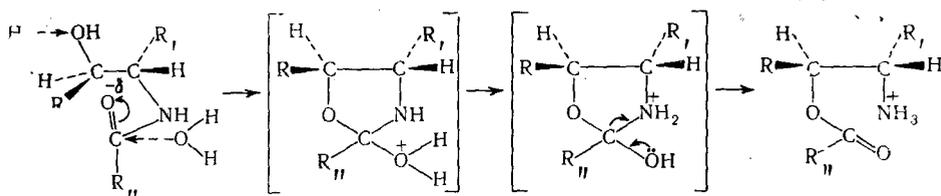
Используя различную скорость миграции ацильных групп в диастереоизомерах, можно установить пространственное строение аминоспиртов<sup>101-116, 121-126</sup>.

Для разделения стереоизомеров Фодор предложил<sup>110, 111, 115</sup> обрабатывать смесь *N*-ацильных производных *трео*- и *эритро*-форм аминоспиртов соляной кислотой при комнатной температуре. При этом *N*-производные *трео*-форм быстро и почти количественно перегруппировываются в *O*-производные в результате *N*→*O*-миграции ацильных групп, в то время как *N*-производные *эритро*-форм в этих условиях не изменяются. Образующиеся *O*-ацильные производные *трео*-форм хорошо растворимы в водном растворе соляной кислоты и благодаря этому легко отделяются от *N*-ацильных производных *эритро*-форм.

Вместе с тем Фодором<sup>110</sup> было замечено, что длительное выдерживание в спиртовом *HCl* *N*-бензоилэфедрина (*эритро*-форма) вызывает частичное превращение его в *O*-бензоил-ψ-эфедрин (*трео*-форма). Аналогичное изменение конфигурации в результате миграции ацильных групп наблюдал также Велш<sup>101, 102</sup>: при обработке *N*-ацил-ψ-эфедрина горячим спиртовым *HCl* получается только *O*-ацил-ψ-эфедрин, в то время как продуктами ацильной миграции *N*-ацетилэфедрина являются *O*-ацетилэфедрин и в большем количестве *O*-ацетил-ψ-эфедрин. Оказывается, что миграция ацильной группы может протекать по двум направлениям: с сохранением конфигурации аминоспирта (*R*-механизм) и с изменением конфигурации (*I*-механизм).

Миграция ацильной группы (*N*→*O*) в ацилированных 1,2-аминоспиртах с линейной структурой обычно протекает с сохранением конфигурации<sup>103, 104, 109, 114, 115</sup> и только в исключительных случаях и жестких условиях опыта перегруппировка сопровождается изменением конфигурации<sup>101, 102, 105, 110, 113, 114</sup>.

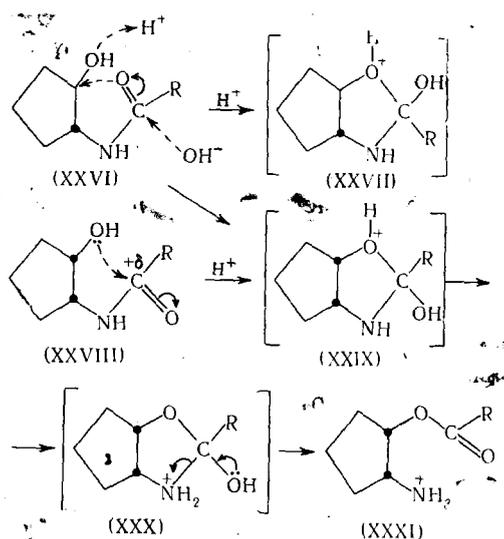
*I*-механизм перегруппировки можно представить схемой<sup>101, 102</sup>:



Согласно этой схеме полная инверсия при углероде происходит в результате приближения карбонильного кислорода к асимметричному атому углерода одновременно с атакой протона по гидроксильному кислороду.

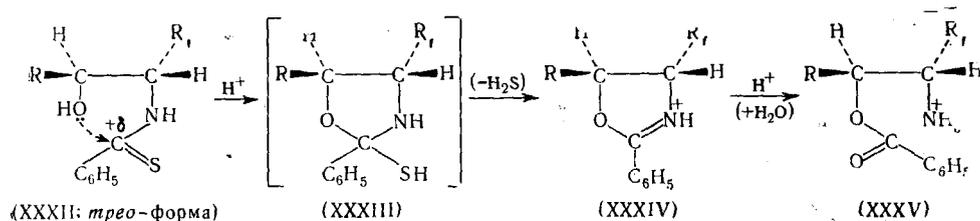
Миграция ацильной группы (*N*→*O*) с инверсией наблюдается также и в ряду ацилированных алициклических аминоспиртов<sup>121</sup>. Так, при действии хлористого водорода, *цис*-*N*-ацетилпроизводные аминоспиртов превращаются в *цис*-*O*-ацетилпроизводные, в то время как *транс*-производ-

ные в этих условиях не перегруппировываются. Однако в жестких условиях (кипячение, длительное выдерживание с HCl) *транс*-N-ацетилпроизводные превращаются в *цис*-O-ацетилпроизводные, но перегруппировка сопровождается изменением конфигурации:



В *цис*-изомере (XXVIII) N→O-миграция ацильной группы протекает легко, так как промежуточное соединение (XXIX) образуется без напряжения. В *транс*-изомере (XXVI) перегруппировке с сохранением конфигурации мешают стерические факторы. Промежуточное соединение (XXVII) является структурой напряженной и получается из амида *транс*-изомера (XXVI) с большим трудом, поэтому миграция ацильной группы, ведущая к *транс*-эфиру, очень затруднительна. Хотя в соединении (XXVI) при N→O-миграции ацильной группы отрыв гидроксила по схеме *I*-механизма требует более жестких условий, образование промежуточного соединения (XXIX) возможно быстрее, чем XXVII.

Подтверждением предложенных механизмов N→O-миграции ацильной группы как с сохранением конфигурации, так и с инверсией, послужили работы по замене ацильной группы на тиаоацильную<sup>127</sup>. В случае *трео*-эпимеров N-тиобензоильных производных аминокислот, изученных Фаркашем и Сичером<sup>127</sup>, реакция перемещения ацильной группы, как и следовало ожидать, протекает по *R*-механизму:



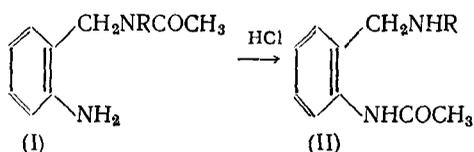
В качестве промежуточного циклического соединения образуется 2-фенил-2-меркаптооксазолидин (XXXIII), который стабилизируется в виде 2-фенилоксазолина (XXXIV), легко превращающегося в кислой среде в соль аминокислоты (XXXV). Поэтому при нагревании со спиртовым HCl N-тиобензоильных производных *трео*-эпимеров 1,2-аминоспир-

тов были выделены лишь гидрохлориды аминоэфиров; при этом образования аминоэфиров не наблюдалось.

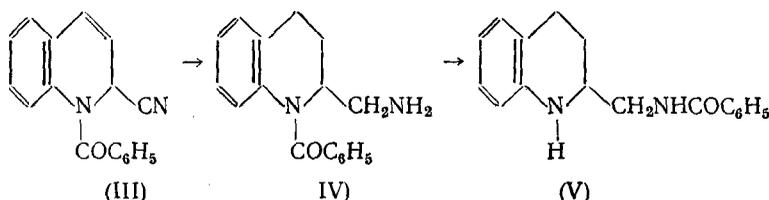
В случае *эритро*-эпимеров, как уже сообщалось, N→O-миграция ацильных групп может протекать как по *R*-механизму, так и с инверсией (*I*-механизм). Известно<sup>88, 101, 102, 128, 129</sup>, что *I*-механизм предполагает нуклеофильную атаку атома кислорода карбонильной группы на β-углеродный атом. Так как сера является более нуклеофильной, чем кислород, то замена ацильной группы на тиоацильную должна облегчить в случае *эритро*-эпимеров реакцию по *I*-механизму, что и нашло подтверждение в работе Фаркаша и Сичера<sup>127</sup>.

### III. ПЕРЕМЕЩЕНИЕ АЦИЛЬНОЙ ГРУППЫ В АЦИЛИРОВАННЫХ ДИАМИНАХ

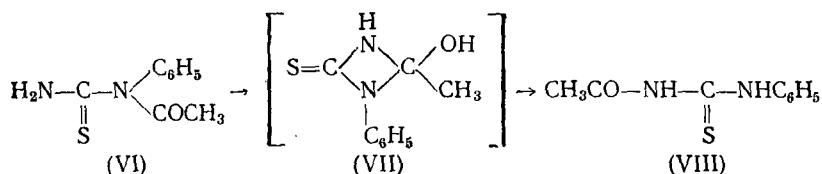
В конце прошлого столетия Видман<sup>130</sup> заметил, что 2-ацетамидометиланилин (I) при обработке соляной кислотой превращается в 2-аминометилацетанилид (II):



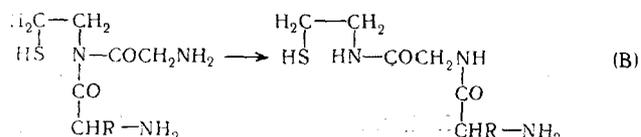
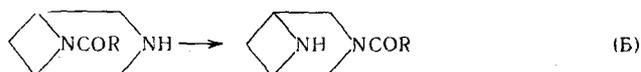
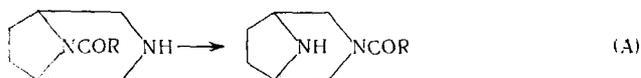
Аналогичная N→N'-миграция ацильной группы наблюдалась также и при восстановлении 1-бензоил-2-циан-1,2-дигидрохинолина (III). В результате реакции был выделен 2-бензамидометилтетрагидрохинолин (V). Авторы<sup>131-133</sup> высказали предположение, что вначале образуется 1-бензоил-2-аминометилтетрагидрохинолин (IV), который затем подвергается перегруппировке, сопровождающейся N→N'-миграцией ацильной группы:



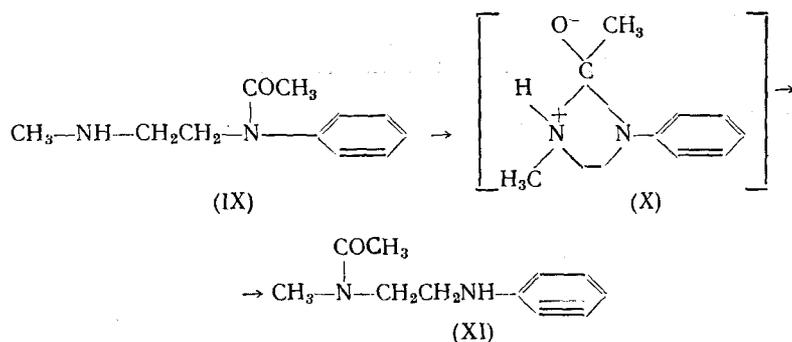
Перегруппировка, описанная в работе<sup>134</sup>, несимметричных N-ацильных производных тиомочевины (VI) в изомерные симметричные производные (VIII) также, вероятно, связана с N→N'-миграцией ацильных групп, протекающей через стадию образования промежуточного неустойчивого цикла (VII):



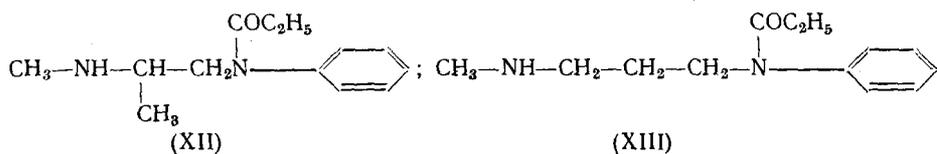
Впоследствии случаи N→N'-миграции ацильных групп наблюдались у производных этилендиамина<sup>135</sup>, триазинов<sup>136</sup>, аминоалкиланилидов<sup>137</sup>, 3,8-диазо-бицикло-[3,2,1]-октана (A)<sup>138</sup>, 3,9-диазо-бицикло-[3,3,1]-нонана (B)<sup>139</sup>, а также N-аминоацелированных аминотиолов (B)<sup>140-142</sup>.



Было высказано предположение<sup>137-142</sup>, что  $\text{N} \rightarrow \text{N}'$ -миграция ацильных групп протекает по механизму, сходному с аналогичной  $\text{N} \rightarrow \text{O}$ -миграцией в ацилированных аминспиртах. Так, при перегонке  $\text{N}$ -(2-метиламиноэтил)-ацетанилида (IX) был выделен  $\text{N}$ -(2-анилиноэтил)- $\text{N}$ -метилацетамид (XI). Последний, по мнению авторов<sup>137</sup>, получается в результате внутримолекулярной перегруппировки IX, которая протекает через стадию образования неустойчивого промежуточного пятичленного цикла (X):



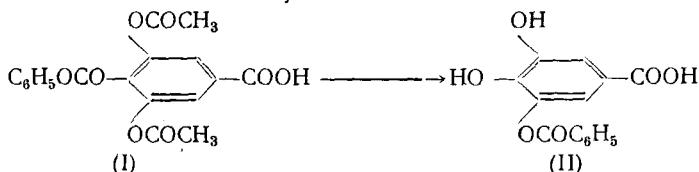
Скорость перегруппировки, как было показано<sup>137</sup>, зависит от строения исходных соединений, что подтверждает механизм  $\text{N} \rightarrow \text{N}'$ -миграции через стадию образования промежуточного цикла. Соединение (IX), содержащее две метиленовые группы между атомами азота, перегруппировывается легко при перегонке ( $90-130^\circ$ ).  $\text{N}$ -(2-Метиламинопропил)-пропионанилид (XII) более устойчив и при перегонке перегруппировывается в малой степени, однако скорость перегруппировки значительно повышается при  $175-185^\circ$ . Этот факт, вероятно, можно объяснить стерическими затруднениями при образовании промежуточного цикла.  $\text{N}$ -(3-Метиламинопропил)-пропионанилид (XIII), в котором  $\text{N} \rightarrow \text{N}'$ -миграция ацильной группы должна происходить через стадию образования промежуточного шестичленного цикла, довольно устойчив и лишь частично перегруппировывается при температуре  $>200^\circ$ .



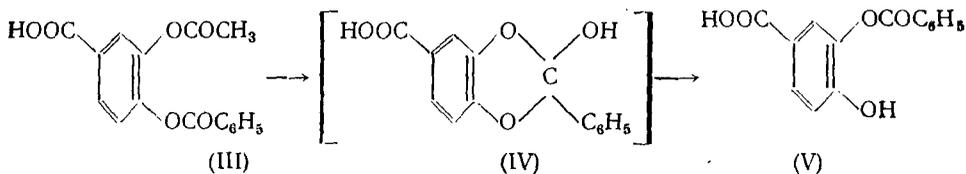
**IV. ПЕРЕМЕЩЕНИЕ АЦИЛЬНОЙ ГРУППЫ В АЦИЛИРОВАННЫХ МНОГОАТОМНЫХ СПИРТАХ И ФЕНОЛАХ**

Миграция ацильных групп была замечена и в ряду ацилированных многоатомных фенолов и спиртов.

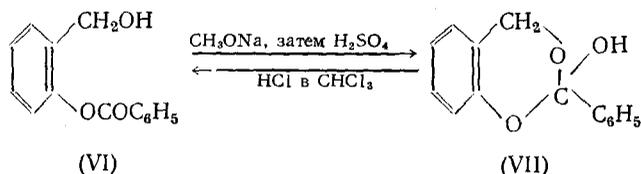
Так, при гидролизе 4-бензоил-3,5-диацетилгалловой кислоты (I) как в кислой среде, так и в водных растворах слабых оснований, образуется 3-бензоилгалловая кислота (II)<sup>143</sup>:



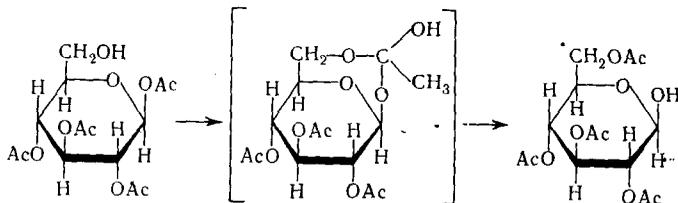
При обработке 4-бензоил-3-ацетилпротокатеховой кислоты (III) основаниями или кислотами была выделена 3-бензоилпротокатеховая кислота (V)<sup>144</sup>. По мнению Фишера<sup>144</sup>, такая O → O'-миграция ацильной группы происходит через промежуточное циклическое соединение (IV):



Возможность существования промежуточного циклического соединения типа (IV) удалось показать Хельферу и Лизену<sup>145</sup> на примере 2-бензоил-оксисибензилового спирта (бензоилсалигенина), который был выделен в двух десмотропных формах — открытой (VI) и циклической (VII), способных к взаимному переходу:



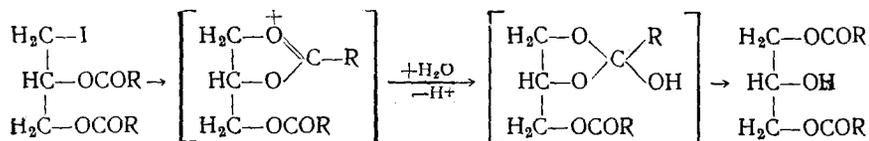
Миграция кислотных остатков (O → O') наблюдается также в случае ацильных производных глюкозы<sup>146-154</sup>. И в данном случае перегруппировка протекает через стадию образования промежуточного цикла<sup>152-154</sup>:



Подобное O → O'-перемещение ацильных групп наблюдалось при синтезе смешанных эфиров глицерина<sup>155</sup> и при омылении триглицеридов<sup>156</sup>.

Например, при действии нитрита серебра на спиртовые растворы  $\alpha, \beta$ -ди-(*p*-нитробензоил)- $\alpha'$ -иодгидрина или  $\alpha, \beta$ -дистеарил- $\alpha'$ -иодгидрина с целью получения диэфиров глицерина, содержащих свободную спиртовую группу в  $\alpha'$ -положении, были выделены  $\alpha, \alpha'$ -ди-(*p*-нитробензоил)- и  $\alpha, \alpha'$ -дистеарилглицерины со свободной гидроксильной группой в  $\beta$ -положении.

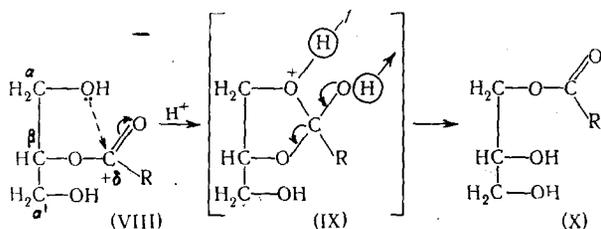
В этих случаях, согласно Уинштейну<sup>157</sup>, перемещение ацильной группы также протекает через промежуточные циклические соединения:



где  $\text{R} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ;  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}$ .

Механизм перемещения ацильных групп в многоатомных спиртах по Фишеру<sup>143, 144, 155</sup> связан с внутримолекулярным взаимодействием  $>\text{C}=\text{O}$ - и  $-\text{OH}$ -групп с образованием промежуточного циклического соединения, раскрывающегося затем с перемещением атома водорода.

Механизм  $\text{O} \rightarrow \text{O}'$ -миграции ацильных групп в многоатомных спиртах более детально рассмотрен Доэршаком<sup>158</sup>, предложившим следующую схему:



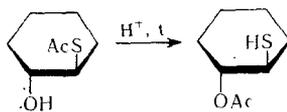
Для карбонильной группы характерно частичное смещение электронной пары в сторону более электроотрицательного атома кислорода и появление вследствие этого некоторого положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы. Электронная пара атома кислорода гидроксильной группы внедряется в электронный пробел карбонильной группы (VIII); при этом образуется промежуточное циклическое соединение (IX), которое раскрывается по  $\text{C}-\text{O}$ -связи в  $\beta$ -положении, вследствие более легкой ее поляризуемости, образуя X.

Если принять такой механизм  $\text{O} \rightarrow \text{O}'$ -миграции ацильной группы, то на скорость перегруппировки должна влиять степень поляризации карбонильной группы, а, следовательно, и величина положительного заряда на карбонильном углероде, что обусловлено влиянием pH среды и природой ацильной группы. В эксперименте это действительно нашло подтверждение<sup>159, 160</sup>. Например,  $\beta$ -монопальмитат глицерина в спиртовом растворе 0,5 *N* HCl при комнатной температуре полностью превращается в  $\alpha$ -изомер в течение 24 часов, в то время как в более разбавленных растворах (0,005 *N*) перегруппировка не происходит<sup>159</sup>. Бензоильная группа мигрирует медленно<sup>158</sup> или совсем не мигрирует<sup>160</sup>, вследствие эффекта сопряжения, приводящего к некоторому погашению электронного пробела на атоме углерода карбонильной группы. Напротив, в случае ацетильной группы перегруппировка идет быстрее. Это особенно заметно на примере  $\beta$ -трихлорацетильной группы с ярко выраженным положительным зарядом на углероде карбонильной группы<sup>156</sup>.

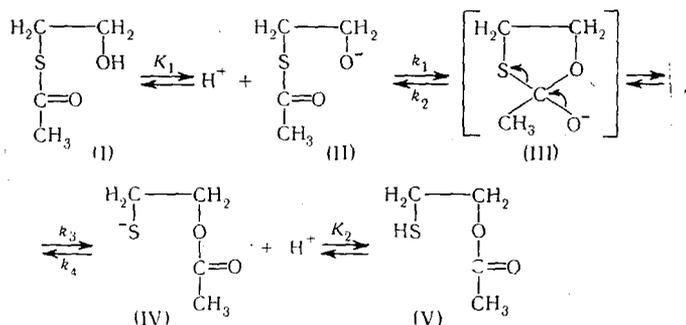
Доказательством внутримолекулярного механизма  $O \rightarrow O'$ -миграции ацильной группы послужили данные<sup>158</sup> по перегруппировке  $\beta$ -моноальмитата глицерина в кислой среде в присутствии меченого глицерина —  $1-C^{14}$ . В результате этой реакции был выделен  $\alpha$ -монопальмитат, не содержащий  $C^{14}$ .

### V. ПЕРЕМЕЩЕНИЕ АЦИЛЬНОЙ ГРУППЫ В АЦИЛИРОВАННЫХ ТИОГЛИКОЛЯХ И ТИОГЛИЦЕРИНАХ

В тиогликолях<sup>161-166</sup> и тиоглицеринах<sup>167</sup>  $S \rightarrow O$ -миграция ацильной группы наблюдается в нейтральной и щелочной средах, а в жестких условиях иногда и в кислой среде<sup>168</sup>. Так, например, *транс*-2-ацетилтиоциклогексанол при длительном нагревании в кислой среде переходит в *транс*-O-ацетил-2-тиоциклогексанол:



В результате кинетических исследований Мартин и Хедрик<sup>166</sup> высказали предположение, что  $S \rightarrow O$ -миграция ацильных групп может быть представлена схемой:



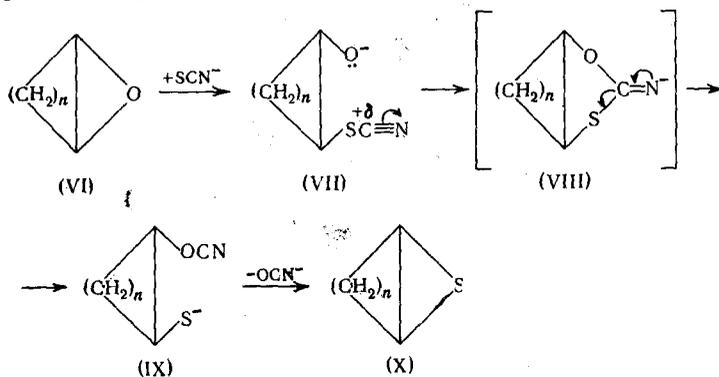
где  $K_1$  и  $K_2$  — константы кислотной ионизации,  $k_1-k_4$  — константы скорости реакции циклизации и разрыва  $C-O$ - и  $C-S$ -связей соответственно.

Как и в случае ацильных производных аминспиртов<sup>87, 97, 98</sup> и многоатомных спиртов<sup>155, 157</sup>, миграция ацильных групп в ацилированных тиогликолях протекает через образование неустойчивого промежуточного циклического соединения (III), которое раскрывается в зависимости от рН среды по месту наиболее легко поляризуемой связи. Было показано, что перемещение ацильной группы от серы к кислороду происходит лишь в нейтральной или щелочной средах; обратный  $O \rightarrow S$ -переход при этом не был обнаружен. По Мартину<sup>166</sup>, стадии циклизации предшествует ионизация ацильных производных тиогликолей с образованием иона тиолата (IV) или алкоксидного иона (II), что, естественно, возможно в щелочной или нейтральной среде. Образование циклического промежуточного соединения (III), как и в случае  $O \rightleftharpoons N$ -,  $N \rightarrow N'$ - и  $O \rightarrow O'$ -миграций, также связано с внутримолекулярным взаимодействием карбонильного углерода с гидроксильным кислородом (в случае II) или с серой (в случае IV). Так как нуклеофильные свойства серы выражены в большей степени, чем у кислорода, то, следовательно, образование промежуточного цикла (III) из иона тиолата (IV) должно происходить быстрее, чем образование III из II, что подтверждается отношением скоростей этих реакций ( $k_1/k_4=1/20$ ). Однако изучение скоростей реакции

показало, что отношение  $k_2/k_3 \cong 10^{-10}$ , т. е. скорость раскрытия цикла (III) с образованием S-ацильного производного (I) настолько мала, что процесс в основном идет с образованием O-ацильного производного (V).

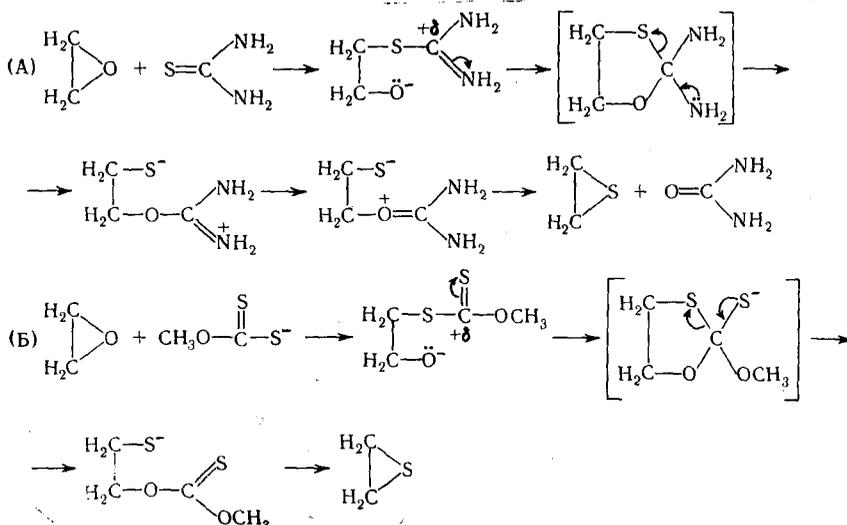
Перемещение ацильной группы изучалось также в ряду  $\text{CH}_3\text{COS} \cdot (\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , где  $n=2,3,4$ . Как и следовало ожидать в соответствии с предположением об образовании промежуточного циклического соединения, миграция ацильных групп протекает быстро в случае  $n=2$ , медленнее при  $n=3$  и практически не наблюдается при  $n=4$ . Было найдено, что скорость S→O-миграции в S-ацетилмеркаптоэтаноле примерно в 30 раз превышает скорость аналогичного перехода в пропиловом соединении<sup>165</sup>.

Внутримолекулярные перегруппировки могут иметь место в результате S→O-перемещения не только ацильных<sup>161-166</sup>, но и других групп. Так, образование алкиленсульфидов (X) при взаимодействии алкиленоксидов (VI) с тиоцианатами<sup>163, 169-173</sup> связано с миграцией CN-групп от атома серы к атому кислорода:



Промежуточное циклическое соединение (VIII) удалось выделить<sup>172</sup> в виде *p*-нитробензоильного производного.

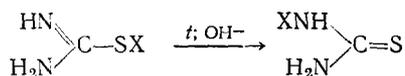
Образование алкиленсульфидов при взаимодействии алкиленоксидов с тиомочевиной<sup>169, 174</sup> или с метилксантогенатом<sup>174</sup> следует рассматривать как реакции, в которых имеет место S→O-миграция амидиновой (A) или тиокарбметоксигрупп (Б):



**VI. ПЕРЕМЕЩЕНИЕ АЦИЛЬНОЙ ГРУППЫ В АЦИЛИРОВАННЫХ АМИНОТИОФЕНОЛАХ И АМИНОТИОЛАХ**

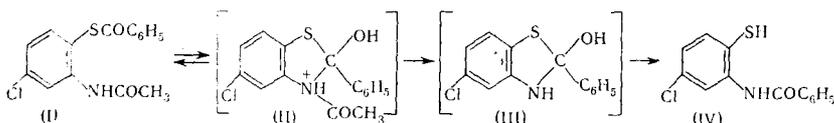
Перегруппировки, сопровождающиеся миграцией ацильных групп от атома серы к атому азота, были впервые обнаружены в случае S-ацильных производных тиомочевины<sup>175-178</sup> и диацильных производных o-аминотиофенолов<sup>179</sup>.

Было замечено, что S-ацильные<sup>175-177</sup> и S-карбалкоксипроизводные<sup>178</sup> тиомочевины при нагревании или подщелачивании превращаются в соответствующие N-производные тиомочевины:



где X = —COR или —COOR.

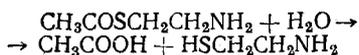
При щелочном гидролизе 2-ацетиламино-4-хлорфенилтиобензоата (I) был выделен и охарактеризован 2-бензоиламино-4-хлортиофенол (IV). По аналогии с ацильной миграцией в ацилированных аминотиофенолах<sup>14</sup> можно предположить, что и в данном случае S→N-миграция сопровождается образованием промежуточных неустойчивых циклических соединений (II, III):



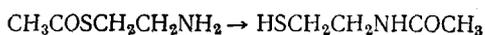
Аналогичное S→N-перемещение ацильных групп в ряду алифатических серуазотсодержащих соединений, приводящее к N-замещенным аминокантиолам, было впервые отмечено Бедилеем и Тейном<sup>180</sup> в 1951 г. на примере S-ацетил-β-меркаптоэтиламина; последний в водном растворе постепенно образует тиол. Свежеприготовленный раствор S-ацетил-β-меркаптоэтиламина показывает вначале отрицательную реакцию на SH-группу, но уже через 5 минут содержание SH-групп становится заметным.

Можно было предположить, что образование тиола в данном случае происходит в результате процессов:

а. Гидролиза S-ацильного производного с образованием аминотиола и кислоты:



б. Перемещения ацильной группы от атома серы к атому азота, то есть в результате реакции «переацилирования»:



Последующие исследования пролили свет на механизм превращения S-ацильного производного β-меркаптоэтиламина.

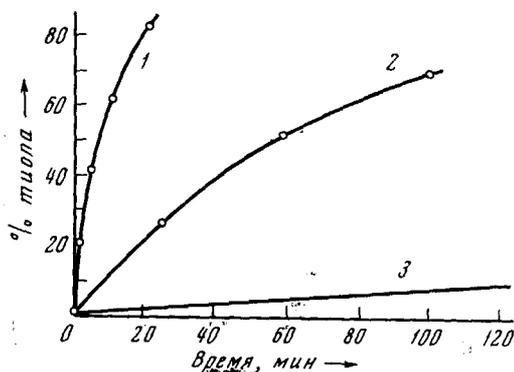
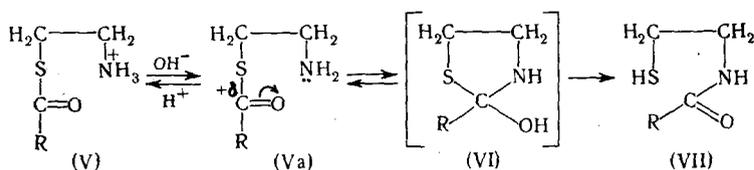


Рис. 2. Скорость превращения S-ацетил-β-меркаптоэтиламина в тиол в зависимости от pH раствора. 1—pH 5, 2—pH 4, 3—1N HCl

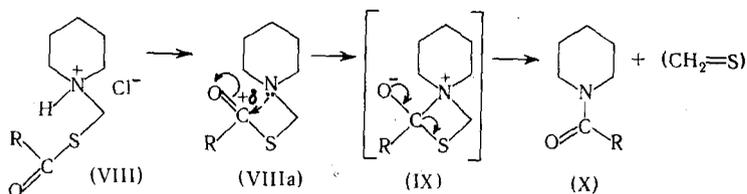
Виланд и Бокельман<sup>181</sup> установили, что S-ацетил-β-меркаптоэтиламин в растворе 2*N* HCl весьма устойчив, и образование свободного тиола в этих условиях не наблюдается. По мере уменьшения кислотности раствора (pH ~ 4) реакция на SH-группы становится положительной, и наблюдается постепенное возрастание концентрации тиола (рис. 2). Основными продуктами превращения S-ацетил-β-меркаптоэтиламина в нейтральной и слабощелочной среде оказались N-ацетил-β-меркаптоэтиламин и 2-метилтиазолин-Δ<sup>2</sup>; β-меркаптоэтиламин, как возможный продукт гидролиза, не был обнаружен даже хроматографическим методом<sup>181</sup>.

Экспериментальные данные<sup>180-182</sup> и проведенные кинетические исследования<sup>98, 166, 183, 184</sup> дают основание считать, что превращение S-ацильных производных аминотиолов (V) в нейтральной и слабощелочной среде происходит в результате внутримолекулярного S→N-перемещения ацильной группы через стадию образования промежуточного циклического соединения (VI) по схеме:



В сильноокислой среде, где концентрация свободных аминогрупп незначительна вследствие образования аммониевых ионов (V) скорость такого превращения должна быть мала. По мере увеличения pH концентрация свободных аминогрупп возрастает (Va) и, следовательно, повышается скорость «переацилирования».

Образование промежуточного циклического соединения типа VI нашло подтверждение в работах Смиссмена<sup>185</sup> и других<sup>186</sup>. Так, при перегонке свободного основания 1-пиперидинметантиоацетата (VIIIa) был получен 1-ацетилпиперидин (X). Механизм такого превращения можно представить следующим образом:



Исследование скорости «переацилирования» S-ацетил-β-меркаптоэтиламина показало, что при pH 4 и pH 5 реакция мономолекулярна<sup>181</sup>, а при pH > 5 становится биомолекулярной<sup>98, 183, 184</sup>. Однако трудно объяснить столь значительное изменение порядка реакции при столь незначительном изменении величины pH.

На скорость миграции ацильных групп в аминотиолах, также как и в случае O→O' и O→N-миграции, кроме pH среды влияет природа ацильной группы при атоме серы. Так, например, S-бензоил-β-меркаптоэтиламин превращается в тиол в 10 раз медленнее, чем S-ацетильное производное<sup>181</sup>.

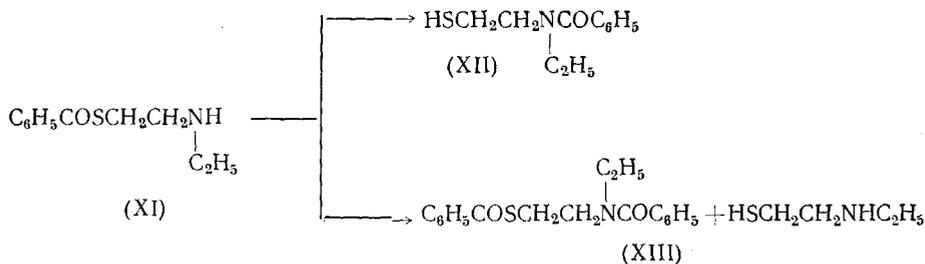
Так как миграция ацильных групп происходит через образование промежуточного циклического соединения, то вполне естественно, что перегруппировке подвергаются лишь аминотиолы, содержащие первичную

или вторичную аминогруппу. Соединения, содержащие третичную аминогруппу, не перегруппировываются и в водном растворе могут лишь гидролизаться с образованием свободного тиола. Так, S-ацетил-β-диметиламиноэтилмеркаптан при pH 7—8 подвергается частичному гидролизу и в течение 1 часа образует в результате этого ~17% SH-групп, титруемых иодом<sup>181</sup>.

При изучении миграции ацильных групп в S-ацетильных производных аминоканттиолов общей формулы  $\text{CH}_3\text{COS}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$  ( $n=3, 4, 6, 10$ ), оказалось, что при pH ~7,0 кроме S-ацетил-β-меркаптоэтиламина ( $n=2$ ), с измеримой скоростью перегруппировывается только S-ацетил-γ-меркаптопропиламин ( $n=3$ )<sup>182</sup>. Если сравнить скорости переацилирования β- и γ-S-ацетильных производных аминоканттиолов, то γ-производное перегруппировывается в 100 раз медленнее, чем β-замещенное. Это согласуется с тем, что образование промежуточного пятичленного циклического соединения из S-ацетил-β-меркаптоэтиламина ( $n=2$ ) происходит в 70 раз быстрее, чем образование соответствующего шестичленного цикла из S-ацетил-γ-меркаптопропиламина<sup>183</sup>. Высшие гомологи S-ацетил-ω-аминоканттиолов ( $n=4, 6, 10$ ) не могут перегруппировываться, и деацилирование их возможно лишь в результате гидролиза, скорость которого возрастает с увеличением pH<sup>182</sup>.

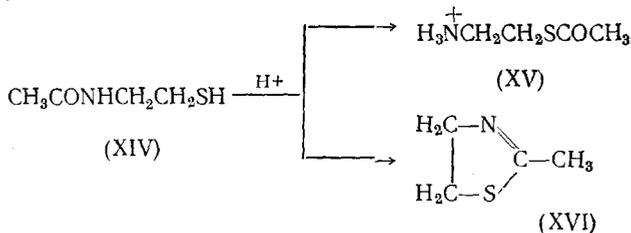
Известны и некоторые другие случаи S→N-миграции ацильных групп.

Так, при попытке выделить свободное основание 2-этиламиноэтилтиобензоата (XI) из его гидробромида Стирлинг<sup>187</sup> получил продукт S→N-миграции — N-бензоил-2-этиламиноэтантол (XII); кроме того из продуктов реакции было также выделено N, S-добензоил-производное (XIII), образование которого можно объяснить взаимодействием амидотиола (XII), получающегося в результате S→N-перегруппировки, с аминоэфиром (XI):

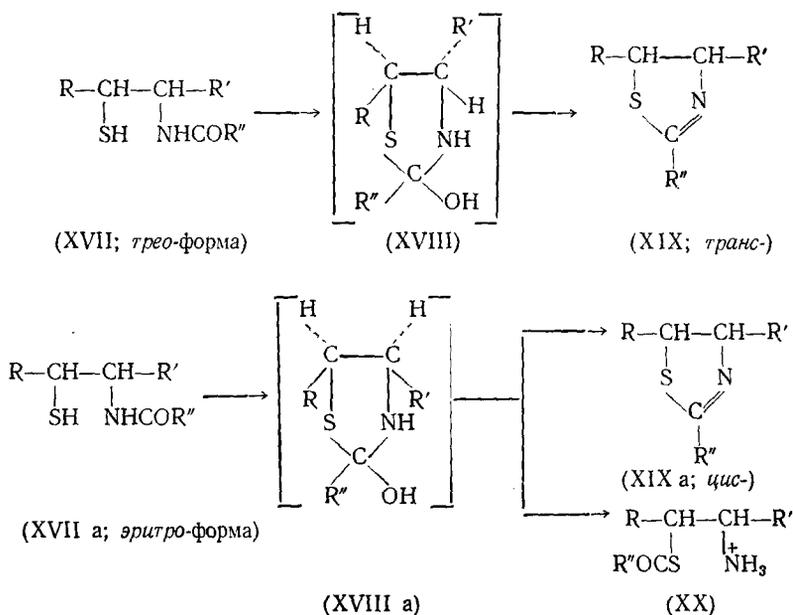


Перегруппировки, связанные с S→N-перемещением ацильных и карбалкоксигрупп, наблюдались также в случае S-производных цистеина<sup>188,189</sup>, пептидов<sup>190</sup>, эфедрина<sup>191</sup> и β-меркаптоэтиламина, ацилированного аминокислотами<sup>140—142,192,193</sup>.

Необходимо отметить, что очень мало опубликовано данных об N→S-миграции ацильных групп в кислой среде. Мартин с соавторами<sup>183</sup> нашли, что N-ацетил-β-меркаптоэтиламин (XIV) в кислой среде образует в основном 2-метилтиазолин-Δ<sup>2</sup> (XVI), наряду с малым количеством S-ацетил-β-меркаптоэтиламина (XV), который был идентифицирован лишь спектрофотометрически:

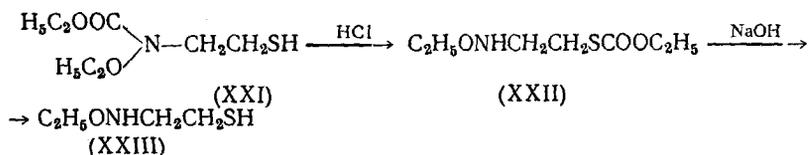


Случай  $N \rightarrow S$ -миграции ацильной группы в кислой среде наблюдали также Сичер и Свобода<sup>194,195</sup> при изучении циклизации эимеров  $N$ -ацильных производных ациклических 1,2-аминотиолов (*трео*- и *эритро*-форм). Первой стадией реакции для обоих эимеров (XVII, XVIIa) является образование неустойчивого 2-окситиазолидинового промежуточного производного (XVIII, XVIIIa):



В кислой среде неустойчивый промежуточный цикл (XVIII) в случае *трео*-эимера (XVII) переходит исключительно в  $\Delta^2$ -тиазолиновое производное (XIX), где заместители  $R$  и  $R'$  у углеродных атомов находятся в *транс*-положении, т. е. образование XIX не приводит к сближению заместителей. В случае *эритро*-эимера (XVIIa), образуется продукт  $N \rightarrow S$ -миграции ацильной группы —  $S$ -ациламиноалкантиол (XX), так как образование XVIIIa из XVIIa приводит к сближению заместителей  $R$  и  $R'$ , и тиазолиновый цикл (XIXa) является структурой напряженной. В результате этого наблюдается раскрытие окситиазолидинового промежуточного цикла (XVIIIa) по  $C-N$ -связи, и ацильная группа перемещается от атома азота к атому серы.

Описан также случай  $N \rightarrow S$ -миграции карбэтоксигруппы<sup>196</sup>. При обработке  $\beta$ -( $N$ -этокси- $N$ -карбэтоксиамино)-этилмеркаптана (XXI) разбавленной соляной кислотой наблюдалось образование тиолкарбоната (XXII), который затем при щелочном гидролизе превращался в тиол (XXIII):



Из изложенного выше следует, что миграция ацильных групп в ацилированных аминспиртах и аминотиолах протекает по сходному механизму. В первой стадии процесса как в кислой, так и в щелочной среде,

образуется промежуточное неустойчивое циклическое соединение (оксиоксазолидин в случае аминокспиртов и окситиазолидин в случае аминоктиолов). Во второй стадии — образовавшееся промежуточное циклическое соединение превращается, в зависимости от рН среды, в различные конечные продукты.

Сравнительное изучение скорости миграции ацильных групп в ацильных производных аминокспиртов и аминоктиолов показало, что скорость S→N-миграции больше, чем скорость O→N-миграции<sup>97</sup>. Между тем известно, что образование оксиоксазолидина в качестве промежуточного соединения при перегруппировке O-ацильных производных аминокспиртов, происходит в 140 раз быстрее, чем образование окситиазолидина в случае аминоктиолов<sup>97</sup>.

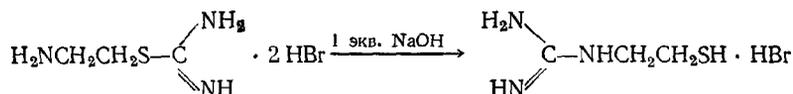
На это, вероятно, влияет тот факт, что положительный заряд у атома углерода карбонильной группы, связанного с атомом кислорода, больше, чем у атома углерода карбонильной группы, связанного с атомом серы.

Можно было предположить, что вследствие этого эффекта скорость O→N-миграции должна быть больше, чем скорость S→N-миграции. Но так как последующее раскрытие окситиазолидинового цикла в щелочной среде, приводящее к образованию N-ацильного производного аминоктиола, происходит значительно быстрее, чем раскрытие оксиоксазолидина<sup>97</sup>, то в конечном счете скорость S→N-перегруппировки оказывается большей.

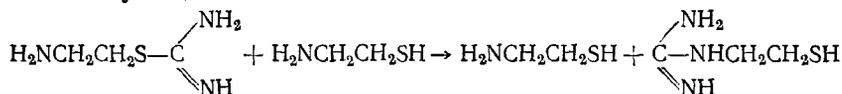
### VII. ПЕРЕГРУППИРОВКА АМИНОАЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ИЗОТИОМОЧЕВИНЫ И ИЗОСЕЛЕНОМОЧЕВИНЫ

Перегруппировки, сходные с S→N-миграцией ацильных групп в ацилированных аминоктиолах, наблюдаются также в ряду некоторых аминоктилзамещенных изотиомочевин<sup>197-204</sup>.

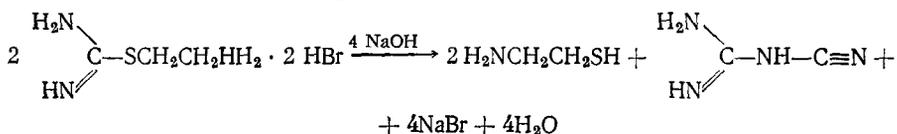
Так, при нейтрализации водного раствора соли S-β-аминоэтилизотиомочевин одним эквивалентом щелочи (рН ~ 7,0) наблюдается образование β-меркаптоэтилгуанидина<sup>197</sup>:



Вначале механизм подобного превращения пытались объяснить известной реакцией аминолиза S-замещенных тиомочевин, приводящей к образованию производных гуанидина<sup>205, 206</sup>:



Но в этом случае процессу аминолиза должна предшествовать реакция гидролитического расщепления C—S-связи в β-аминоэтилизотиомочевине с образованием β-меркаптоэтиламина; между тем это возможно лишь при рН > 10 и повышенной температуре:



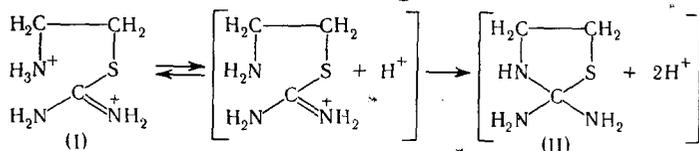
Ким, Шапира, Дозрти<sup>199</sup>, изучая стабильность водных растворов S-β-аминоэтилизотиомочевин при различных значениях рН, установили, что это соединение не изменяется при комнатной температуре в 0,2 N

HCl в течение 14 дней. При  $\text{pH} \sim 3,5$  S- $\beta$ -аминоэтилизотиомочевина в водном растворе через четверо суток полностью превращается в 2-аминотиазолин и соль аммония. При несколько большем значении  $\text{pH}$  ( $\sim 4,5$ ) кроме 2-аминотиазолина обнаруживается еще и  $\beta$ -меркаптоэтилгуанидин. В нейтральной или слабощелочной среде это изотиуруниевое соединение мгновенно и полностью превращается в  $\beta$ -меркаптоэтилгуанидин. В сильнощелочной среде реакция образования производного гуанидина конкурирует с реакцией образования  $\beta$ -меркаптоэтиламина в результате гидролитического расщепления изотиуруниевой соли, и, следовательно, в растворе обнаруживаются одновременно  $\beta$ -меркаптоэтилгуанидин и  $\beta$ -меркаптоэтиламин.

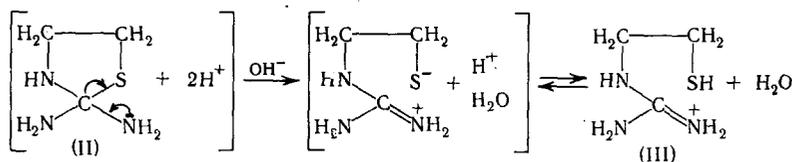
Превращение изотиуруниевых соединений в производные гуанидина и тиазолина упомянутые выше авторы<sup>199</sup> назвали реакцией «трансгуанидирования», как особый случай внутримолекулярной S $\rightarrow$ N-перегруппировки.

Механизм этой перегруппировки объясняют следующим образом: S- $\beta$ -аминоэтилизотиомочевина (I) может существовать в неустойчивой циклической форме (II), которая образуется в результате нуклеофильной атаки  $\beta$ -аминогруппы на остаток тиомочевины. Это неустойчивое промежуточное циклическое соединение (II) в зависимости от реакции среды превращается далее либо в  $\beta$ -меркаптоэтилгуанидин (III), либо в 2-аминотиазолин (IV) по схеме:

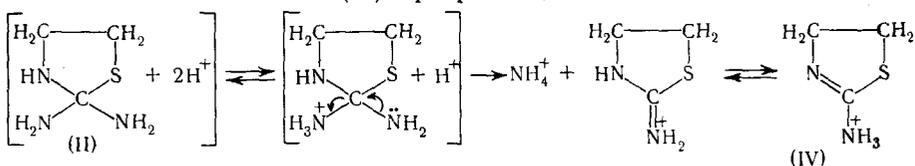
А. Образование неустойчивого промежуточного цикла:



Б. Стабилизация промежуточного цикла (II) при  $\text{pH} \sim 7,0$ :



В. Стабилизация цикла (II) при  $\text{pH} \sim 3,5$ :



В нейтральной или слабощелочной средах происходит раскрытие цикла (II) с образованием  $\beta$ -меркаптоэтилгуанидина (III), так как при низкой концентрации протонов незаряженная аминогруппа способствует смещению электронов соседней C—S-связи к атому серы, что, таким образом, приводит к разрыву этой C—S-связи и образованию III.

В слабокислой среде в результате присоединения протона к одной из аминогрупп происходит смещение электронов C—N-связи, отщепление иона аммония и образование 2-аминотиазолина (IV).

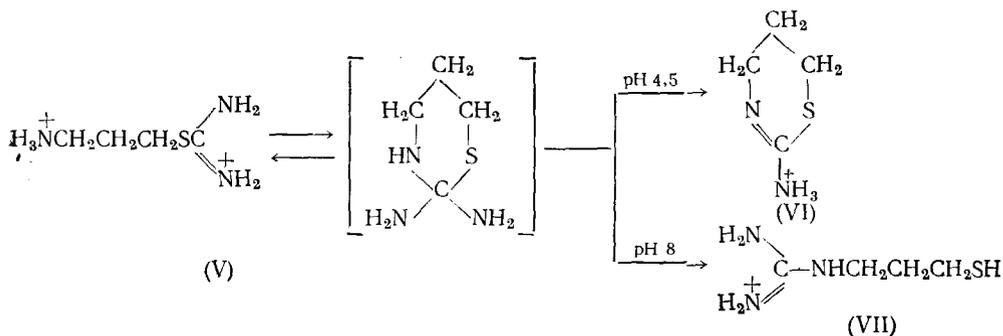
Подтверждение схемы реакции «трансгуанидирования», протекающей с образованием промежуточного циклического соединения, получено

так же в работе Рачинского и Славачевской<sup>207</sup>, изучавших скорость превращения S-β-аминоэтилзотиурония в 2-аминотиазолин в водном растворе при pH ~ 3,5.

Кроме того, авторы<sup>207</sup> показали, что реакция «трансгуанидирования» может быть использована для получения ряда гуанидиноалкантиолов и соответствующих им дисульфидов.

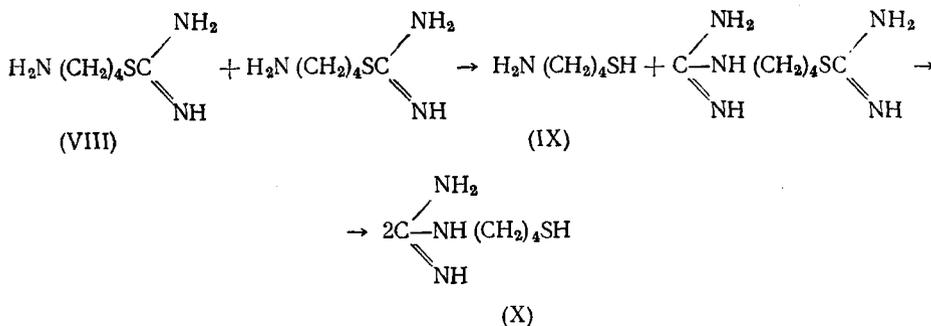
При изучении поведения различных S-замещенных тиомочевин в водных растворах было обнаружено, что в нейтральной или слабощелочной средах наблюдается резкое различие в скорости образования тиола в зависимости от строения изотиуриониевых солей<sup>207</sup>. Аминоалкилизотиуриониевые соединения, содержащие первичную или вторичную аминогруппы в β- или γ-положении при pH ~ 7,5 почти мгновенно и количественно превращаются в тиол, в то время как аналогичные соединения с третичной аминогруппой в этих условиях тиол не образуют.

Вместе с тем замечено, что S-γ-аминопропилзотиомочевина (V) подвергается перегруппировке при более высоком значении pH по сравнению с S-β-аминоэтилзотиомочевинной<sup>201</sup>. Так, оптимальными условиями для количественного превращения V в 2-аминопентазин (VI) является pH 4,5, а для перегруппировки в γ-меркаптопропилгуанидин (VII) — pH 8.



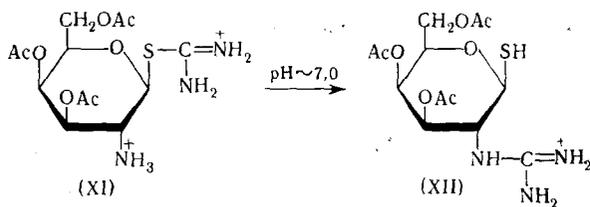
С удлинением углеродной цепи между аминогруппой и остатком тиомочевин, естественно, затрудняется образование неустойчивого промежуточного цикла (II) и уменьшается степень перегруппировки<sup>201, 207</sup>.

Трудностью образования семичленного промежуточного циклического соединения объясняется то, что соль S-δ-аминобутилзотиомочевин (VIII) устойчива в водном растворе при pH 7. Однако длительное выдерживание в течение нескольких дней при pH 9,2 приводит к образованию смеси δ-меркаптобутиламина (IX) и δ-меркаптобутилгуанидина (X), что, как было показано<sup>201</sup>, является следствием реакции аминолиза:

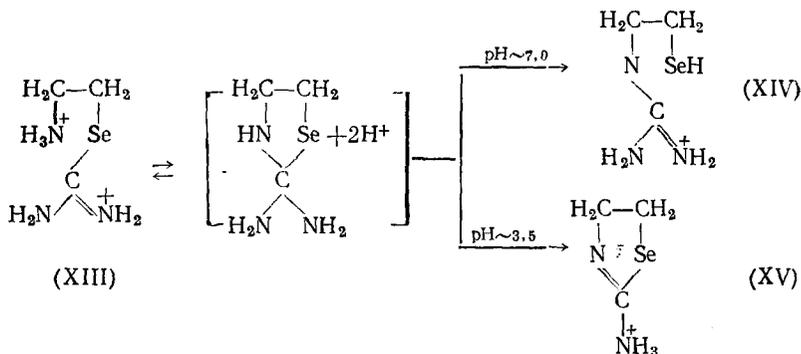


Введение алкильных заместителей к атомам азота амидогрупп остатка тиомочевины не влияет на перегруппировку S-аминоалкилизотиурониевых солей<sup>201, 208–210</sup>. Однако наличие алкильных заместителей у атомов азота амидных групп уменьшает степень «трансгуанидирования». S-Аминоалкилзамещенные тиомочевины, содержащие один заместитель при атоме азота амидогрупп, легче претерпевают перегруппировку, чем содержащие два заместителя<sup>208–210</sup>.

Явление «трансгуанидирования» наблюдалось также и в ряду изотиурониевых производных углеводов. Так, Волфром с соавторами<sup>211, 212</sup> показали, что при pH ~ 7 соль 2-(3,4,6-три-O-ацетил-2-амино-2-дезоксид-β-D-галактопиранозил)-2-изотиомочевины (XI) превращается в соответствующий гуанидинотиол (XII) по схеме:



В последние годы опубликованы данные<sup>208–210, 213</sup> также и об аналогичной перегруппировке производных изоселеномочевины. При pH ~ 7,0 β-аминоэтилисизоселеномочевина (XIII) переходит в β-гуанидоэтилселенол (XIV), а при pH ~ 3,5 образуется 2-аминоселеназолин (XV), то есть реакция «трансгуанидирования» протекает по обычной схеме:

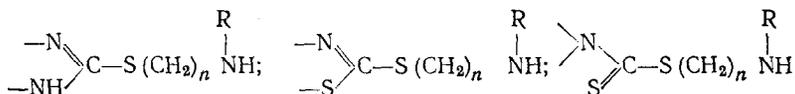


Закономерности «трансгуанидирования», установленные на примерах аминоалкилзамещенных изотиомочевины<sup>201, 207</sup>, распространяются и на соответствующие производные изоселеномочевины<sup>208–210</sup>. Спектрофотометрическим методом была изучена относительная скорость перегруппировки изотиурониевых соединений и их Se-аналогов. Установлено<sup>208–210</sup>, что β- и γ-аминоалкилпроизводные изоселеномочевины значительно быстрее подвергаются перегруппировке, чем соответствующие тиоаналоги. Вместе с тем обнаружено<sup>208–210</sup>, что аминоалкилзамещенные изоселеномочевины, содержащие третичную аминогруппу, в отличие от соответствующих S-аналогов, способны в нейтральной среде частично подвергаться гидролизу, что, по-видимому, объясняется меньшей прочностью связи C—Se по сравнению со связью C—S.

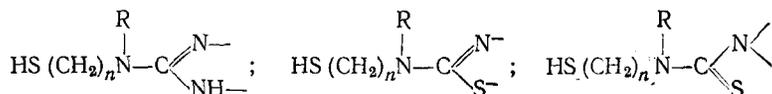
Мы полагаем, что реакцию «трансгуанидирования» можно рассматривать как случай S→N- (или Se→N)-миграции амидиновой группы, происходящей по такому же механизму, что и миграция ацильных групп в ацилированных аминотиолах.

VIII. ПЕРЕГРУППИРОВКА НЕКОТОРЫХ АМИНОАЛКАНСУЛЬФИДОВ

Естественно было предположить, что S-аминоалкилпроизводные соединений, содержащих элементы, структурно сходные с тиомочевинной:

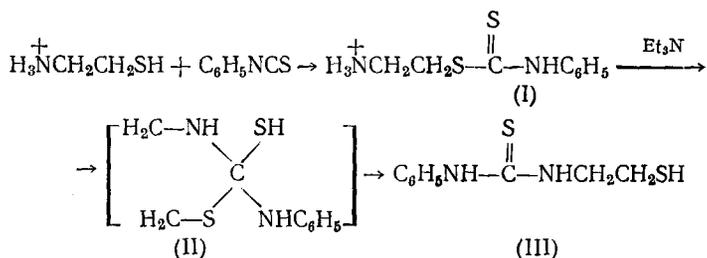


могут также претерпевать перегруппировки с образованием соответствующих N-замещенных аминоалкантиолов:



Подобные перегруппировки, протекающие по механизму S→N-миграции ацильных групп в ряду ацилированных аминтиолов, были также обнаружены у S-аминоалкилзамещенных дитиокарбаматов<sup>214, 215</sup>, ксантогеновой<sup>216</sup> и тритиоугольной<sup>217</sup> кислот.

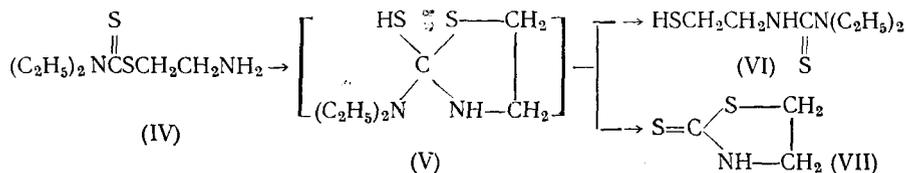
Так, при обработке соли S-(β-аминоэтил)-N-фенилдитиокарбамата (I), полученной взаимодействием соли β-меркаптоэтиламина с фенилизотиоцианатом, одним эквивалентом слабого основания была выделена 1-(β-меркаптоэтил)-3-фенил-2-тиомочевина (III)<sup>214</sup>



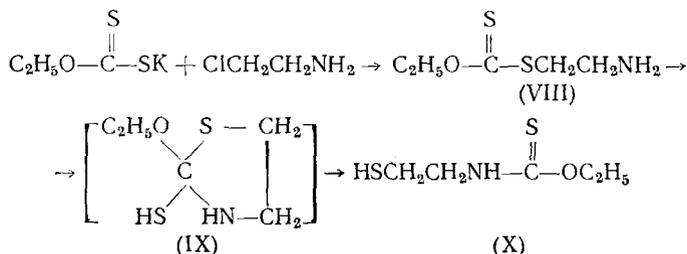
Эта перегруппировка представляет собой частный пример S→N-миграции тиокарбамильной группы и также связана с образованием неустойчивого тиазолидинового цикла (II).

Пустошкиным и Рачинским<sup>215</sup> было найдено, что аналогичную перегруппировку претерпевают в щелочной среде S-аминоэтилпроизводные диэтилдитиокарбамата. Взаимодействие диэтилдитиокарбамата натрия с β-хлорэтиламином впервые было изучено Постовским<sup>218</sup>, показавшим, что основным продуктом реакции является S-β-аминоэтилдиетилдитиокарбамат (IV). Несколько позднее Джонстон и Галладжер<sup>219</sup>, повторяя эту реакцию, заметили, что кроме соединения (IV), в большем количестве образуется еще и другой, неидентифицированный продукт реакции. Это послужило поводом Пустошкину и Рачинскому подробно исследовать эту реакцию. В результате было установлено, что в щелочной среде образуется не только S-β-аминоэтилдиетилдитиокарбамат (IV), но и продукт S→N-перегруппировки (VI), который не обладает солеобразующими свойствами, титруется иодом, легко окисляется кислородом воздуха, а с галоидалкиламинами дает изотиурониевые соединения.

Естественно допустить, что и в этом случае внутримолекулярная перегруппировка IV протекает через стадию образования неустойчивого промежуточного цикла (V), который в зависимости от условий стабилизируется либо в виде N,N'-замещенной тиомочевины (VI) путем разрыва C—S-связи, либо в виде 2-тиазолидинтиона (VII) путем отщепления молекулы амина:



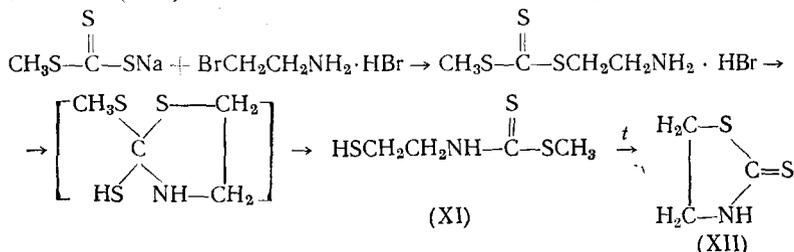
Перегруппировка, связанная с S→N-миграцией, была обнаружена также в ряду S-β(γ)-аминоалкилпроизводных этилового эфира ксантогеновой кислоты<sup>216</sup>. Взаимодействием ксантогената калия с β-хлорэтиламином в спиртовом растворе при комнатной температуре был получен этиловый эфир N-β-меркаптоэтилмонотиокарбаминовой кислоты (X), образующийся в результате перегруппировки S-β-аминоэтилксантогената (VIII):



Было показано<sup>216</sup>, что закономерности «трансгуанидирования» сохраняются и в данном случае: образование производных этилового эфира монотиокарбаминовой кислоты наблюдалось лишь при взаимодействии ксантогената калия с галоидалкиламинами, содержащими первичную или вторичную аминогруппы. В случае галоидалкиламинов с третичной аминогруппой или с длинной углеродной цепочкой, когда образование промежуточного цикла (IX) затруднено, в результате реакции получались лишь S-аминоалкилксантогенаты.

И в данном случае перегруппировку можно рассматривать как S→N-миграцию тиокарбэтоксигруппы, протекающую по тому же механизму, что и в производных тиогликолей<sup>174</sup>.

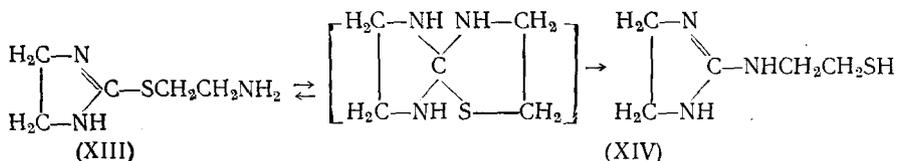
Аналогичную S→N-перегруппировку наблюдали и у S-β(γ)-аминоалкилзамещенных эфиров тритиоугольной кислоты<sup>217</sup>. При взаимодействии натриевой соли метилтритиокарбоната с β-бромэтиламином при низкой температуре образуется метиловый эфир N-(β-меркаптоэтил)-дитиокарбаминовой кислоты (XI), который при нагревании превращается в 2-тиазолидинтион (XII) по схеме:



В последние годы появились сообщения о возможности S→N-перегруппировок в ряду S-аминоалкилпроизводных некоторых гетероциклов.

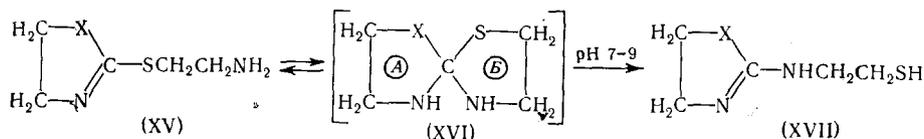
Ким<sup>201</sup> показал, что 2-(β-аминоэтилмеркапто)-имидазолин (XIII), устойчивый в 0,2 N HCl, при pH ~ 7,0, превращается в течение 10 мин. на 70% в 2-(β-меркаптоэтиламино)-имидазолин (XIV); при этом продукт перегруппировки выделен не был и охарактеризован он лишь хромато-

графически. По мнению Кима, перегруппировка протекает по схеме:



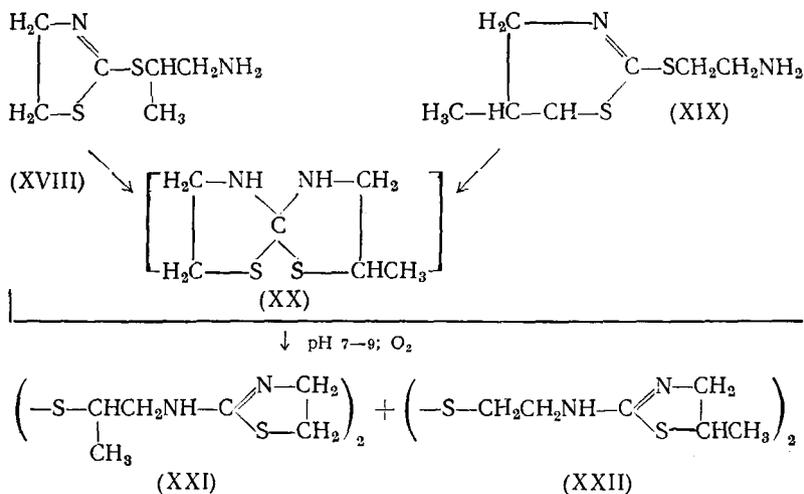
Павлова и Рачинский<sup>209, 210, 220</sup> исследовали перегруппировку значительного числа S-аминоалкилпроизводных 2-меркаптоимидазолина, содержащих первичную, вторичную и третичную аминогруппы, в широком диапазоне pH. По их данным, превращение этих соединений в N-замещенные аминотиолы протекает в соответствии с общим механизмом S→N-перегруппировок. Продукты перегруппировки были ими выделены и охарактеризованы в виде дисульфидов, строение которых было доказано встречным синтезом.

Впоследствии аналогичная перегруппировка была изучена на примере превращения S-β(γ)-аминоалкилпроизводных 2-меркаптотиазолина<sup>209, 210, 220, 221</sup> и 2-меркаптооксазолина<sup>222</sup> в соответствующие тиолы:



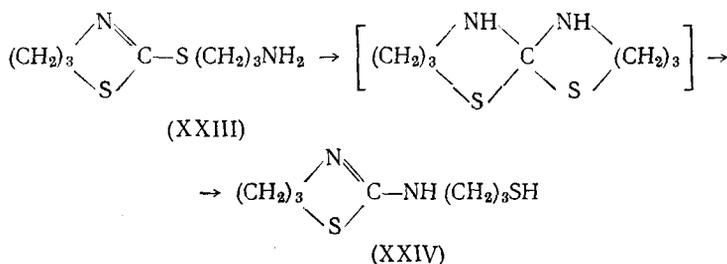
где X=S; O

Предположение, что перегруппировка 2-(β-аминоэтилмеркапто)-тиазолина (XV; X=S) протекает с образованием неустойчивого промежуточного бициклического соединения (XVI; X=S), естественно, выдвигало вопрос, какой же цикл соединения (XVI; X=S) раскрывается: вновь образованный (B) или исходный (A)? Для выяснения этого Павловой и Рачинским<sup>210</sup> были получены 2-β-аминоизопропилмеркапто)-тиазолин (XVIII) и 2-(β-аминоэтилмеркапто)-5-метилтиазолин (XIX). Можно предположить, что при S→N-перегруппировке этих соединений должно образоваться одно и то же промежуточное бициклическое соединение (XX), в котором разрыв C—S-связи с одинаковой вероятностью может происходить в любом цикле соединения (XX) и при этом следовало ожидать получения смеси продуктов (XXI и XXII):

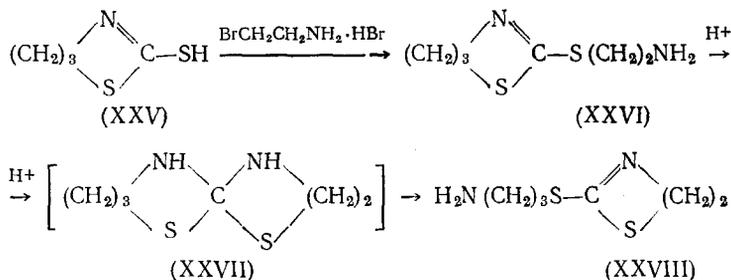


Однако было показано<sup>210</sup>, что продуктом перегруппировки XVIII является лишь  $\beta$ -(2-тиазолиниламино)-изопропилмеркаптан, выделенный в виде дисульфида (XXI), а в случае XIX был выделен и идентифицирован бис- $\{\beta[2(5\text{-метил-тиазолиниламино})\text{-этил}]\text{-дисульфид (XXII)}$ . Полученные данные дают основание предположить, что перегруппировка S-аминоалкилпроизводных 2-меркаптотиазолина (и других гетероциклов) протекает не через образование бициклического промежуточного спиранового соединения, а через переходное состояние.

Позднее Клаппом с соавторами<sup>223</sup> было изучено превращение в щелочной среде 2-( $\gamma$ -аминопропилтио)-пентазина (XXIII) в 2-( $\gamma$ -меркаптопропиламино)-пентазин (XXIV):

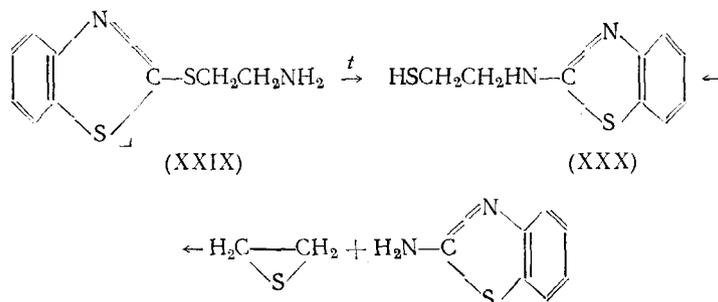


В то же время при взаимодействии 2-тиопентазина (XXV) с гидробромидом  $\beta$ -бромэтиламина вместо ожидаемого дигидробромид 2-( $\beta$ -аминоэтилтио)-пентазина (XXVI) авторами был выделен дигидробромид 2-( $\gamma$ -аминопропилтио)тиазолина (XXVIII). Высказано предположение, что образование XXVIII является результатом перегруппировки XXVI в кислой среде через промежуточное соединение (XXVII) по схеме:

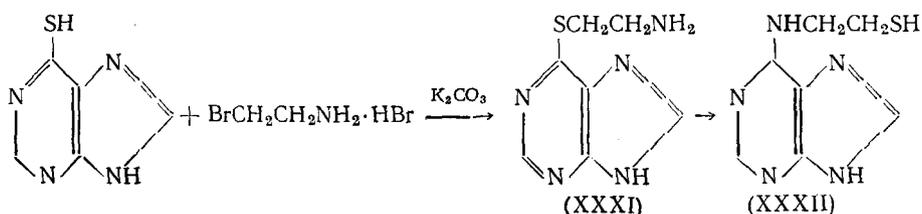


При попытке осуществить перегруппировку S- $\beta$ -аминоэтильных производных 2-меркаптобензимидазола и 2-меркаптобензтиазола оказалось, что эти соединения при pH 7—9 и комнатной температуре тиол не образуют<sup>224</sup>. Вероятно, трудность перегруппировки связана с уменьшением положительного заряда на атоме углерода во втором положении в результате влияния двойной связи имидазольного или тиазольного кольца. Полученные данные находятся в согласии с тем фактом, что при взаимодействии 2-меркаптотиазола с галоидалкиламинами в щелочной среде получают соответствующие S-аминоалкилпроизводные, а не тиолы в качестве возможных продуктов перегруппировки<sup>225</sup>. Однако Манолову<sup>226</sup> удалось осуществить термическую перегруппировку 2-( $\beta$ -аминоэтилмеркапто)-бензтиазола (XXIX) в  $\beta$ -(2-бензтиазолиламиноэтил)-меркаптан (XXX). Превращение XXIX в XXX проводили следующим образом: основание XXIX нагревали в атмосфере азота при 160° в течение 1 часа. Хроматографически была доказана идентичность тиола (XXX), выделен-

ного в результате перегруппировки **XXIX**, с тиолом, полученным встречным синтезом:

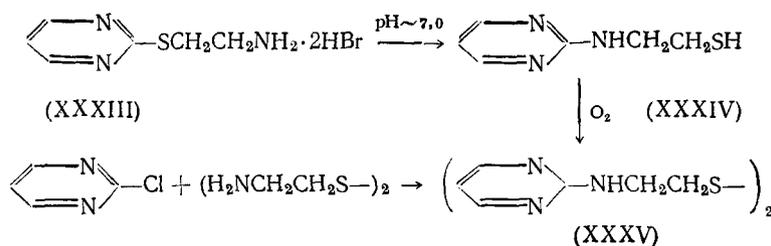


Джонстон и Галладжер<sup>227</sup> S→N-перегрупировку наблюдали в случае производных 6-меркаптопурина. При попытке получить 6-(β-аминоэтилтио)-пурин взаимодействием 6-меркаптопурина с гидробромидом β-бромэтиламина в присутствии карбоната калия были выделены неизмененный 6-меркаптопурин, β-пурин-6-иламиноэтантол (**XXXII**) и соответствующий ему дисульфид; ожидаемый 6-(β-аминоэтилтио)-пурин (**XXXI**) при этом не был выделен. Как предполагают авторы<sup>227</sup>, первоначально образуется **XXXI**, который в щелочной среде перегруппировывается в β-пурин-6-иламиноэтантол (**XXXII**):



Позже подобная перегруппировка была описана и для S-аминоэтильных производных 8-меркапто- и 2-меркаптоаденина, а также 8-меркаптокофеина<sup>228</sup>.

Найдено также<sup>210</sup>, что 2-β-аминоэтилмеркаптопиримидин (**XXXIII**) перегруппировывается с соответствующий N-замещенный аминотиол (**XXXIV**) в нейтральной и слабощелочной среде. Выделенный продукт перегруппировки в виде дисульфида (**XXXV**) оказался идентичным продукту, полученному встречным синтезом:



Более подробно закономерности S→N-миграции были изучены<sup>209, 210</sup> на примере перегруппировки S-аминоалкилзамещенных 2-меркапто-4,6-диаминопиримидина.

Приведенные выше данные о перегруппировках, связанных с внутримолекулярным перемещением ацильных и других групп, на наш взгляд,

представляют обобщение случаев миграции групп, чувствительных к нуклеофильным атакам (структуры, обладающие связью  $C=O$ ;  $C=S$ ;  $C=N$ ) между двумя нуклеофильными группами ( $H_2N$ ;  $OH$ ;  $SH$ ). Изучение закономерностей и границ приложимости этих перегруппировок, помимо общетеоретического интереса, открывает пути синтеза различных новых органических соединений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. W. Böttcher, Ber., **16**, 629 (1883).
2. A. Einhorn, B. Pfl., Lieb. Ann., **311**, 34 (1900).
3. K. Auwers, Там же, **332**, 159 (1904).
4. K. Auwers, Ber., **37**, 2249 (1904).
5. K. Auwers, Там же, **33**, 1923 (1900).
6. J. H. Ransom, Am. Chem. J., **23**, 1 (1900).
7. J. H. Ransom, Ber., **33**, 199 (1900).
8. H. T. Upson, Am. Chem. J., **32**, 13 (1904).
9. J. Stieglitz, H. T. Upson, Там же, **31**, 458 (1904).
10. L. C. Raiford, E. P. Clark, J. Am. Chem. Soc., **45**, 1738 (1923).
11. R. E. Nelson, H. L. Davis, Там же, **48**, 1677 (1926).
12. R. E. Nelson, J. R. Matchett, J. B. Tindall, Там же, **50**, 919 (1928).
13. F. Bell, J. Chem. Soc., **1930**, 1981.
14. F. Bell, Там же, **1931**, 2962.
15. R. E. Nelson, W. C. Aitkenhead, J. Am. Chem. Soc., **48**, 1680 (1926).
16. R. E. Nelson, N. W. Shock, W. H. Sowers, Там же, **49**, 3129 (1927).
17. J. H. Ransom, R. E. Nelson, Там же, **36**, 390 (1914).
18. J. H. Ransom, Ber., **31**, 1055 (1898).
19. L. C. Raiford, J. Am. Chem. Soc., **41**, 2068 (1919).
20. L. C. Raiford, J. Couture, Там же, **44**, 1792 (1922).
21. L. C. Raiford, H. Lankelma, Там же, **47**, 1111 (1925).
22. L. C. Raiford, C. E. Greider, Там же, **46**, 430 (1924).
23. L. C. Raiford, C. M. Woolfolk, Там же, **46**, 2246 (1924).
24. L. C. Raiford, J. R. Couture, Там же, **46**, 2305 (1924).
25. L. C. Raiford, J. C. Colbert, Там же, **47**, 1454 (1925).
26. L. C. Raiford, E. P. Clark, Там же, **48**, 483 (1926).
27. R. E. Nelson, H. S. Rothrock, Там же, **51**, 2761 (1929).
28. C. B. Pollard, R. E. Nelson, Там же, **53**, 996 (1931).
29. L. C. Raiford, H. A. Iddles, Там же, **45**, 469 (1923).
30. E. L. Totton, L. C. Raiford, Там же, **76**, 5127 (1954).
31. A. LeRosen, E. Smith, Там же, **71**, 2815 (1949).
32. F. Wolfheim, Ber., **47**, 1447 (1914).
33. S. Gabriel, Lieb. Ann., **409**, 305 (1915).
34. M. Bergmann, E. Brand, F. Dreyer, Ber., **54**, 936 (1921).
35. M. Bergmann, E. Brand, F. Weinmann, Ztschr. physiol. Chem., **131**, 1 (1923).
36. M. Bergmann, E. Brand, Ber., **56**, 1280 (1923).
37. M. Bergmann, A. Mickleley, Ztschr. physiol. Chem., **140**, 128 (1924).
38. M. Bergmann, A. Mickleley, F. Weinmann, Там же, **143**, 108 (1925).
39. F. Bettrieche, Там же, **146**, 227 (1925).
40. S. Kanao, J. Pharm. Soc. Japan, **48**, 1070 (1928); C. A., **23**, 2705 (1929).
41. W. H. Hartung, J. C. Munch, E. B. Kester, J. Am. Chem. Soc., **54**, 1526 (1932).
42. V. Bruckner, A. Kramli, L. A. Weil, J. prakt. Chem., **143**, 287 (1935).
43. B. Vinkler, V. Bruckner, Там же, **151**, 17 (1938).
44. T. Immediata, A. R. Day, J. Org. Chem., **5**, 512 (1940).
45. W. Krable, W. Eisenlohr, H. G. Schone, Ber., **73**, 656 (1940).
46. G. Fodor, Там же, **76**, 1216 (1943).
47. J. R. Reasenber, G. B. L. Smith, J. Am. Chem. Soc., **66**, 991 (1944).
48. A. Core, E. Hancock, Там же, **66**, 1448 (1944).
49. E. M. Hancock, A. C. Core, Там же, **66**, 1738 (1944).
50. J. R. Reasenber, S. D. Goldberg, Там же, **67**, 933 (1945).
51. D. Elliott, J. Chem. Soc., **1949**, 589.
52. C. G. Alberti, Gazz. Chim. Ital., **82**, 63 (1952).
53. G. Signarella, Там же, **93**, 320 (1963).
54. Houben-Weyl, Met. org. chim. Thieme, Stuttgart, 1957, т. XI, стр. 1, 939.
55. E. Walton, M. B. Green, J. Chem. Soc., **1945**, 315.
56. E. Girod, R. Delley, F. Hafliiger, Helv. chim. acta, **40**, 408 (1957).
57. T. White, J. Chem. Soc., **1938**, 1498.
58. H. S. Isbell, H. L. Frush, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1579 (1949).
59. G. Fodor, L. Ötvös, Acta chim. Acad. sci. hungar, **5**, 205 (1954).

60. D. Horton, J. B. Hughes, J. S. Jewell, K. D. Philips, W. S. Turner, *J. Org. Chem.*, **32**, 1471 (1967).
61. D. Horton, J. B. Hughes, J. S. Jewell, K. D. Philips, W. N. Turner, Там же, **32**, 1073 (1967).
62. G. Fodor, *L. Ötvös, Ber.*, **89**, 701 (1956).
63. T. D. Inch, H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, **31**, 1821 (1966).
64. A. Gordon, A. Martin, R. L. M. Sunge, *Biochem. J.*, **35**, 1369 (1941).
65. P. Desnuelle, A. Casal, *Biochem. et biophys. acta*, **2**, 64 (1948).
66. P. Desnuelle, M. Rovey, G. Bonjour, Там же, **2**, 134 (1948).
67. P. Desnuelle, M. Naudet, E. Sambuc, *Bull. soc. chim. France*, **1949**, 650.
68. P. Desnuelle, G. Bonjour, *Biochem. et biophys. acta*, **7**, 451 (1951).
69. D. F. Elliott, *Biochem. J.*, **50**, 542 (1952).
70. A. C. Chibnall, M. W. Rees, *The Chemical Structure of Proteins*, J. and A. Churchill Ltd. London, 1953, срр. 70. Ciba. Foundation Symposium, ed. by G. E. W. Wolstenholme and M. P. Cameron.
71. D. F. Elliott, Там же, срр. 129.
72. М. М. Ботвинник, С. А. Аваева, Э. А. Мистрюков, *ДАН*, **82**, 727 (1952).
73. М. М. Ботвинник, С. М. Аваева, Э. А. Мистрюков, *ЖОХ*, **24**, 2084 (1954).
74. R. Lumry, H. Eyrind, *J. Phys. Chem.*, **58**, 110 (1954).
75. L. Wiseblatt, L. Wilson, W. B. McConnell, *Can. J. Chem.*, **33**, 1295 (1955).
76. L. Ramachandran, W. B. McConnell, Там же, **33**, 1638 (1955).
77. C. Tanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1912 (1955).
78. J. Crawhall, D. F. Elliott, *Biochem. J.*, **61**, 264 (1955).
79. A. C. Chibnall, J. L. Mangan, M. W. Rees, Там же, **68**, 114 (1958).
80. L. Josefsson, P. Edmann, *Acta chem. scand.*, **10**, 148 (1956).
81. P. Edmann, L. Josefsson, *Nature*, **179**, 1189 (1957).
82. L. Josefsson, P. Edmann, *Biochim. et biophys. acta*, **25**, 614 (1957).
83. Сб. Успехи орган. химии, т. 1, ИЛ, М., 1965, срр. 216.
84. L. A. Cohen, B. Witkop, *Angew. Chem.*, **73**, 253 (1961).
85. L. A. Cohen, B. Witkop, *Mol. Rearrangement*, part 2, 965 (1964).
86. S. Bittner, Y. Knobler, M. Frankel, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 95.
87. A. P. Phillips, R. Baltzly, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 200 (1947).
88. E. Fry, *J. Org. Chem.*, **14**, 887 (1949).
89. R. H. Wiley, L. L. Bennett, *Chem. Revs.*, **44**, 447 (1949).
90. W. S. Johnson, E. N. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2187 (1950).
91. G. E. McCasland, E. C. Horswill, Там же, **73**, 3744 (1951).
92. S. Gabriel, Th. Heymann, *Ber.*, **23**, 2493 (1890).
93. R. H. Wiley, L. L. Bennett, *J. Org. Chem.*, **14**, 458 (1949).
94. D. F. Elliott, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 62.
95. G. Porter, H. Rudon, J. Schofield, Там же, **1960**, 2686.
96. S. Winstein, R. Boschan, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4669 (1950).
97. R. B. Martin, A. Parcell, Там же, **83**, 4835 (1961).
98. R. B. Martin, R. I. Hedrick, A. Parcell, *J. Org. Chem.*, **29**, 3197 (1964).
99. E. Fry, Там же, **15**, 802 (1950).
100. E. Bergmann, *Chem. Revs.*, **53**, 309 (1953).
101. L. H. Welsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3500 (1949).
102. L. Welsh, *J. Org. Chem.*, **32**, 119 (1967).
103. G. Fodor, J. Kiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3495 (1950).
104. G. Fodor, J. Kiss, *Acta chim. hung.*, **1**, 130 (1951).
105. G. Fodor, J. Kiss, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1589.
106. L. Anderson, H. A. Lardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3141 (1950).
107. L. H. Welsh, Там же, **69**, 128 (1947).
108. D. F. Elliott, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 589.
109. V. Bruckner, G. Fodor, J. Kiss, O. Kovacs, Там же, **1948**, 885.
110. G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss, *J. Org. Chem.*, **14**, 337 (1949).
111. G. Fodor, J. Kiss, *Nature*, **163**, 287 (1949).
112. G. Fodor, J. Kiss, Там же, **164**, 917 (1949).
113. G. McCasland, H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2190 (1950).
114. G. McCasland, Там же, **73**, 2295 (1951).
115. G. Fodor, K. Nador, *Nature*, **169**, 462 (1952).
116. G. Fodor, Там же, **170**, 278 (1952).
117. G. Fodor, J. Kiss, I. Sallay, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1858.
118. G. Fodor, J. Kiss, *Research*, **4**, 339 (1951).
119. G. Fodor, *Nature*, **167**, 690 (1951).
120. G. Fodor, *Experientia*, **11**, 129 (1955).
121. E. van Tameelen, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5773 (1951).
122. G. Fodor, K. Nador, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 721.

123. G. Fodor, O. Kovacs, Там же, **1953**, 724.
124. G. Fodor, K. Koczha, K. Nador, Acta physiol. Acad. sci. hung., suppl. 3, 27 (1952).
125. E. van Tamelen, W. F. Tousignant, P. E. Peckham, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1297 (1953).
126. A. Nickon, L. F. Fieser, Там же, **74**, 5566 (1952).
127. J. Farkaš, J. Sicher, Сб. чехосл. хим. работ «Химия», **20**, 1391 (1955).
128. J. Attenburrow, D. F. Elliott, G. F. Penny, J. Chem. Soc., **1948**, 310.
129. K. Pfister, C. A. Robinson, A. C. Shabica, M. Tishler, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1101 (1949).
130. O. Widman, J. prakt. Chem. [2], **47**, 343 (1893).
131. H. Rupe, R. Paltzer, K. Engel, Helv. chim. acta, **20**, 209 (1937).
132. H. Rupe, W. Frey, Там же, **22**, 673 (1939).
133. A. Gassmann, H. Rupe, Там же, **22**, 1241 (1939).
134. H. L. Wheeler, Am. Chem. J., **27**, 270 (1902).
135. C. J. M. Stirling, J. Chem. Soc., **1958**, 4531.
136. D. Y. Curtin, J. D. Druliner, J. Org. Chem., **32**, 1552 (1967).
137. W. B. Wright, H. J. Brabander, R. A. Hardy, Там же, **26**, 2120 (1961).
138. G. Cignarella, E. Testa, C. R. Pasqualucci, Tetrahedron, **19**, 143 (1963).
139. G. Cignarella, E. Occelli, E. Testa, Gazz. Chim. Ital., **93** (4), 320 (1963), C. A., **59**, 7474g (1963).
140. T. Wieland, H. U. Lang, D. Liebsch, Lieb. Ann., **597**, 227 (1955).
141. T. Wieland, H. Mohr, Там же, **599**, 222 (1956).
142. Сб. Орг. реакции, «Мир», М., **12**, 269 (1965).
143. E. Fischer, M. Bergmann, W. Lpschitz, Ber., **51**, 45 (1918).
144. E. Fischer, Там же, **51**, 51 (1918).
145. B. Helferich, H. Liesen, Там же, **83**, 567 (1950).
146. B. Helferich, W. Klein, Lieb. Ann., **455**, 173 (1927).
147. B. Helferich, H. Bredereck, A. Schneidmuller, Там же, **458**, 111 (1927).
148. K. Josephson, Там же, **472**, 217 (1929).
149. B. Helferich, A. Müller, Ber., **63**, 2142 (1930).
150. W. N. Haworth, E. L. Hirst, E. G. Teece, J. Chem. Soc., **1930**, 1405.
151. L. v. Vargha, Ber., **67**, 1223 (1934).
152. E. H. Farmer, Ann. Reports of Chem. Soc., **27**, 103 (1930).
153. E. L. Hirst, S. Peat, Там же, **31**, 172 (1934).
154. H. Hibbert, M. E. Greig, Can. J. Res., **4**, 254 (1931).
155. E. Fischer, Ber., **53**, 1621 (1920).
156. H. Hibbert, N. M. Carter, J. Am. Chem. Soc., **51**, 1601 (1929).
157. S. Winstein, R. Buckles, Там же, **64**, 2787 (1942).
158. A. P. Doerschuk, Там же, **74**, 4202 (1952).
159. B. F. Stimmel, C. G. King, Там же, **56**, 1724 (1934).
160. D. T. Jackson, C. G. King, Там же, **55**, 678 (1933).
161. B. Sjöberg, Ber., **74**, 64 (1941).
162. P. Nylen, A. Olsen, Svensk kem. Tid., **53**, 274 (1941); C. A., **36**, 753 (1942).
163. J. S. Harding, L. W. S. Miles, L. N. Owen, Chem. a. Ind., **42**, 887 (1951).
164. J. S. Harding, L. Owen, J. Chem. Soc., **1954**, 1528.
165. J. S. Harding, L. N. Owen, Там же, **1954**, 1436.
166. B. Martin, R. I. Hedrick, J. Am. Chem. Soc., **84**, 106 (1962).
167. B. Sjöberg, Ber., **75**, 15 (1942).
168. L. W. S. Miles, L. N. Owen, J. Chem. Soc., **1952**, 817.
169. C. C. J. Culvenor, W. Davies, K. H. Pausacker, Там же, **1946**, 1050.
170. M. G. Ettliger, J. Am. Chem. Soc., **72**, 4793 (1950).
171. E. van Tamelen, Там же, **73**, 3444 (1951).
172. C. Price, P. Kirk, Там же, **75**, 2396 (1953).
173. F. C. Bordwell, H. M. Andersen, Там же, **75**, 4959 (1953).
174. C. C. J. Culvenor, W. Davies, W. E. Savige, J. Chem. Soc., **1952**, 4480.
175. A. E. Dixon, Там же, **91**, 122 (1907).
176. A. E. Dixon, J. Taylor, Там же, **93**, 684 (1908).
177. A. E. Dixon, J. Taylor, Там же, **101**, 2502 (1912).
178. A. E. Dixon, R. T. J. Kennedy, Там же, **117**, 80 (1920).
179. H. F. Lankelma, A. E. Knauf, J. Am. Chem. Soc., **53**, 309 (1931).
180. I. Baddiley, S. Thain, J. Chem. Soc., **1951**, 3425.
181. T. Wieland, E. Bokelmann, Lieb. Ann., **576**, 20 (1952).
182. T. Wieland, H. Horning, Там же, **600**, 12 (1956).
183. R. B. Martin, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5089 (1959).
184. R. B. Martin, A. Parcell, Там же, **83**, 4830 (1961).
185. E. E. Smisman, J. R. J. Sorenson, J. Org. Chem., **30**, 300 (1965).

186. S. Searles, S. Nukina, E. R. Magnuson, Там же, **30**, 1920 (1965).
187. C. J. M. Striling, J. Chem. Soc., **1958**, 4524.
188. R. G. Hiskey, T. Mizogushi, T. Inui, J. Org. Chem., **31**, 1192 (1966).
189. H. P. Burchfield, Nature, **181**, 49 (1958).
190. A. Patchornik, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1202 (1954).
191. Veuhatron, J. Pharm. Sci., **54**, 225 (1965).
192. T. Wieland, E. Bokelmann, L. Bauer, H. U. Lang, H. Lauc, Lieb. Ann., **583**, 129 (1953).
193. W. Foye, R. H. Zaim, J. Pharm. Sci., **53**, 906 (1964).
194. J. Sicher, M. Svoboda, Chem. Listy, **49**, 1330 (1955).
195. J. Sicher, M. Svoboda, Сб. чехосл. хим., работ «Химия», **20**, 1402 (1955).
196. L. Bauer, B. K. Ghosh, J. Org. Chem., **30**, 4298 (1965).
197. U. Hagen, J. Blumenfeld, Naturforsch., **11b**, 607 (1956).
198. H. Langendorff, R. Koch, Naturwiss., **43**, 524 (1956).
199. J. Khyum, R. Shapira, D. Doherty, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5663 (1957).
200. D. Doherty, R. Shapira, W. Burnett, Там же, **79**, 5667 (1957).
201. J. Khyum, D. Doherty, R. Shapira, Там же, **80**, 3342 (1958).
202. Ф. Ю. Рачинский, А. С. Мозжухин, Н. М. Славачевская, Л. И. Танк, Усп. химии, **28**, 1488 (1959).
203. D. Doherty, R. Shapira, J. Org. Chem., **28**, 1339 (1963).
204. W. O. Foye, J. Pharm. Sci., **54**, 557 (1965).
205. B. Rathke, Ber., **14**, 1774 (1881); **17**, 297 (1884).
206. H. L. Wheeler, G. S. Jamieson, C., **1908**, I, 1468.
207. Ф. Ю. Рачинский, Н. М. Славачевская, Тр. ВМОЛА, **144**, 17 (1962).
208. Л. В. Павлова, Ф. Ю. Рачинский, ЖОХ, **35**, 493 (1965).
209. Ф. Ю. Рачинский, Л. В. Павлова, Г. И. Пустошкин, Химия сераорг. соед., содержащихся в нефтях и нефтепродуктах, «Химия», М.—Л., 1966, т. VIII, стр. 220.
210. Л. В. Павлова, Автореферат кандид. диссерт. Химико-фармацевт. ин-т, Л., 1965.
211. M. Wolfrom, W. Cramp, D. Horton, J. Org. Chem., **28**, 845 (1963).
212. M. Wolfrom, D. Horton, D. Hutson, Там же, **29**, 2302 (1964).
213. Shih-Hsi Chu, H. Mautner, Там же, **27**, 2899 (1962).
214. A. F. Ferris, B. A. Schutz, Там же, **28**, 3140 (1963).
215. Г. И. Пустошкин, Ф. Ю. Рачинский, сб. Биол. активн. соед., «Наука», М.—Л., 1955, стр. 191.
216. Г. И. Пустошкин, Ф. Ю. Рачинский, Там же, стр. 193.
217. Г. И. Пустошкин, Ф. Ю. Рачинский, ЖОрХ, **2**, 1259 (1966).
218. И. Я. Постовский, И. Ф. Казаринова, Г. В. Афанасьева, ДАН, **132**, 141 (1960).
219. T. P. Johnston, A. Gallagher, J. Org. Chem., **26**, 3780 (1961).
220. Л. В. Павлова, Ф. Ю. Рачинский, см. <sup>215</sup>, стр. 186.
221. R. Clapp, L. Long, J. Hasselstrom, J. Org. Chem., **26**, 1666 (1961).
222. R. Clapp, L. Long, J. Hasselstrom, Там же, **28**, 1308 (1963).
223. R. C. Clapp, F. H. Bissett, L. Long, J. Org. Chem., **32**, 3174 (1967).
224. Ф. Ю. Рачинский, Н. М. Славачевская, Л. В. Павлова, Г. И. Пустошкин, Реф. докл. и сообщ. IX Менделеевского съезда по общей и прикл. химии, «Наука», М., 1965, № 5, 73.
225. F. Stewart, R. Mathes, J. Org. Chem., **14**, 1111 (1949).
226. Е. Д. Манолов, Фармация (Болгария), **15**, 271 (1965).
227. T. Johnston, A. Gallagher, J. Org. Chem., **28**, 1305 (1963).
228. X. Л. Муравич-Александр, А. В. Ельцов, М. Б. Колесова, сб. Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов. «Наука», М.—Л., 1965, стр. 251.

Военно-медицинская ордена Ленина Краснознаменная  
академия им. С. М. Кирова, Ленинград