

# У С П Е Х И Х И М И И

Т XXXVIII

1969 г.

Вып. 11

УДК 547.27—318

## ХИМИЯ О-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ЛАКТАМОВ

*P. Г. Глушков и В. Г. Гриник*

Статья обобщает методы синтеза и химические свойства О-алкилпроизводных лактамов: лактимных эфиров, ацеталей лактамов и других О-алкилпроизводных лактамов. Освещены реакции О-алкилпроизводных лактамов с различными нуклеофильными, а также электрофильными реагентами. Особое внимание уделено возможности применения О-алкиллактамов для синтеза различных гетероциклических соединений, которые представляют интерес как в химическом, так и в биологическом отношении.

Библиография — 135 наименований.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1989
II. Методы синтеза лактимных эфиров . . . . .	1990
1. Прямое алкилирование лактамов . . . . .	1990
2. Другие методы синтеза лактимных эфиров . . . . .	1992
III. Химические свойства и реакции лактимных эфиров . . . . .	1995
IV. Методы синтеза и химические свойства других О-алкилпроизводных лактамов	2010

### I. ВВЕДЕНИЕ

Химия О-алкилпроизводных лактамов (лактимных эфиров и ацеталей лактамов) является одним из наименее изученных разделов химии лактамов. Сами лактамы уже послужили объектом многих исследований в различных областях органической химии. В частности, проведены обширные и интересные исследования по химии  $\beta$ -лактамов<sup>1</sup> (в плане изучения строения и синтеза пенициллинов), по реакциям окси- и аминоацильного включения в лактамы с выходом к соответствующим циклолам, циклодепептидам или циклопептидам<sup>2, 3</sup> и особенно по разработке методов синтеза лактамов для получения различных полимерных материалов. В настоящее время уже сделана попытка обобщить накопившийся материал по химии лактамов, как о специфическом классе гетероциклических соединений<sup>4</sup>.

Одним из наиболее перспективных путей развития химии лактамов является синтез различных классов органических соединений на основе лактамов, связанных с предварительной активацией их амидной функции<sup>5</sup>. Подобного рода активация функциональных групп различных органических соединений уже дала чрезвычайно интересные результаты. Достаточно указать, что переход от кетонов к енаминам<sup>6</sup> или от амидов к иминоэфирам<sup>7</sup> позволил использовать эти соединения в новых, не реализуемых ранее направлениях. Аналогично этому переход от лактамов к лактимным эфирам и ацеталям лактамов открывает новые возможности применения лактамов в органическом синтезе.

Химические свойства лактимных эфиров уже явились темой двух кратких обзоров<sup>8, 9</sup>, однако их нельзя признать достаточно полными. Что же касается ацеталей лактамов, то этот раздел стали изучать лишь в последние годы и никаких обобщений этих исследований не проведено.

В настоящем обзоре сделана попытка обобщить весь имеющийся материал по химии О-алкилпроизводных лактамов, что позволит пол-

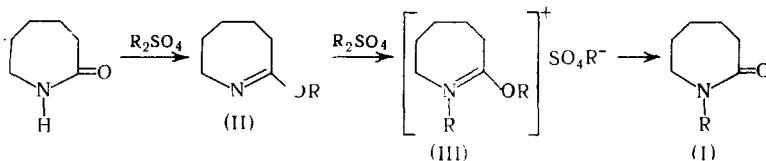
нее оценить как успехи, достигнутые в этой области, так и возможные перспективы использования лактимных эфиров и ацеталей лактамов в синтезе сложных органических соединений.

Следует также иметь в виду, что наряду с использованием в качестве исходных веществ для синтеза различных органических соединений, в том числе и красителей<sup>10, 11</sup>, лактимные эфиры представляют и самостоятельный интерес в качестве биологически активных веществ<sup>12</sup>, а также ускорителей процессов полимеризации<sup>13</sup>.

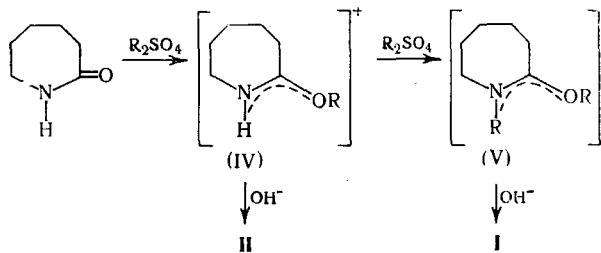
## II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЛАКТИМНЫХ ЭФИРОВ

### 1. Прямое алкилирование лактамов

К числу методов получения лактимных эфиров прямым алкилированием лактамов относятся взаимодействие лактамов с диазоалканами<sup>14</sup>, а также алкилирование металлических солей лактамов галоидалкилами<sup>15</sup>. Оба эти метода редко применяются для препаративного получения лактимных эфиров, так как для этих целей удобнее применять алкилирование лактамов с помощью диалкилсульфатов и триалкилоксанийфторборатов. Реакцию алкилирования лактамов диалкилсульфатами детально изучили на примере капролактама Бенсон и Кэйрнса<sup>16</sup>, которые установили, что направление этого процесса в значительной мере зависит от соотношения взятых в реакцию компонентов. Избыток диалкилсульфата, с одной стороны, приводит к резкому снижению выходов лактимных эфиров за счет преобладающего образования N-алкилпроизводных (I). С другой стороны, медленное прибавление эквимолярного количества алкилирующего агента ведет к увеличению выхода O-алкилкапролактина (II). Авторы предположили, что значительная часть I образуется через II по следующей гипотетической схеме:



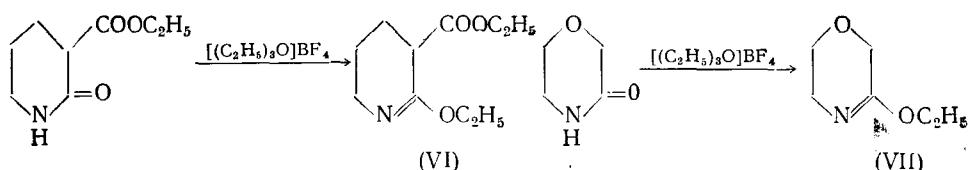
Сновываясь на работах Бредерека с сотр. по исследованию реакции амидов кислот с диметилсульфатом<sup>17, 18</sup>, можно предположить, что в этой реакции имеет место промежуточное возникновение амбидентного катиона (IV), который в случае избытка диалкилсульфата алкилируется далее в N-, O-диалкилпроизводное (V). Под влиянием щелочных агентов IV и V соответственно превращаются в II и I. Превращение V в I может осуществляться также термически с отщеплением диалкилсульфата:



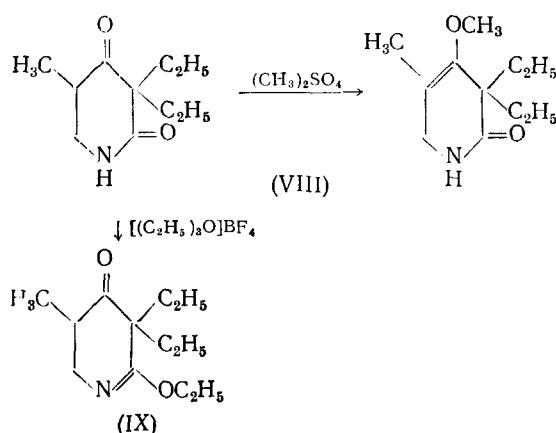
Методом Бенсона и Кэйрнса и в настоящее время получают лактимные эфиры из простейших лактамов. Однако в последние годы все бо-

лее возрастающее значение приобретает другой способ получения лактимных эфиров — алкилирование лактамов с помощью третичных оксониевых солей, в частности, с помощью триэтилоксонийфторбората<sup>19, 20</sup>. Эта реакция протекает через образование амбидентного катиона, подобного IV, из которого лактимные эфиры также получают путем обработки водными растворами щелочных агентов. Благодаря своей высокой электрофильности оксониевые соли дают лучшие результаты, чем другие алкилирующие средства<sup>21</sup>.

Следует отметить, что ни в одном из многочисленных случаев применения эквимолярных количеств триалкилоксонийфторборатов для алкилирования лактамов<sup>21–27</sup>, не было выделено N-алкилпроизводных. Это говорит о высокой избирательности оксониевых солей в подобных реакциях. Интересно, что большая склонность к O-алкилированию с помощью триэтилоксонийфторбората по сравнению с другими алкилирующими агентами проявляется также при алкилировании кето-енолов<sup>28</sup>, амбидентных ионов нитропарафинов<sup>29, 30</sup>, а также диэтилтиофосфата калия<sup>31</sup>. Хотя еще не опубликованы специальные исследования, посвященные сопоставлению алкилирующего действия диалкилсульфатов и триалкилоксонийфторборатов, тем не менее на основе имеющихся сведений можно отметить, что третичные оксониевые соли являются более универсальным средством для получения лактимных эфиров. Так, отмечается, что попытки алкилирования 3-карбэтоксилипепидона-2<sup>25</sup> и морфолинона-3<sup>32</sup> с помощью диметилсульфата не дали положительных результатов, в то время как использование триэтилоксонийфторбората привело с высокими выходами соответственно к 2-этокси-3-карбэтокси-3,4,5,6-тетрагидропиридину (VI) и 3-этокси-3,4-дегидроморфолину (VII):

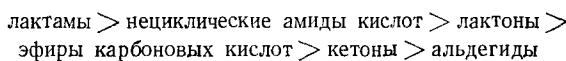


Избирательный характер триэтилоксонийфторбората при алкилировании лактамов особенно ярко проявляется при его взаимодействии с 3,3-диэтил-5-метилпиперидинионом-2,4 (VIII)<sup>25</sup>. Взаимодействие VIII с эквимолярным количеством диметилсульфата привело к алкилированию карбонила в положении 4, в то время как при реакции (VIII) с триэтилоксонийфторборатом был получен соответствующий лактимный эфир — (IX):



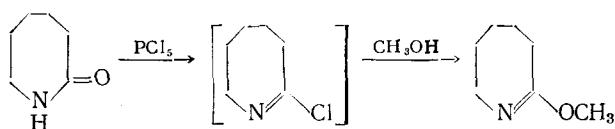
За последнее время опубликован ряд работ по алкилированию лактамов с помощью триэтилоксонийфторбората при наличии в кольце, помимо лактамной, таких функций, как циан-, карбетокси- и ацилированной вторичной аминогруппы<sup>25, 33-41</sup>. При этом наблюдалось избирательное алкилирование лактамного карбонила с образованием лактимных эфиров. В ряде случаев при алкилировании лактамов триэтилоксонийфторборатом, помимо лактимных эфиров, выделены и исходные лактамы, что обусловлено, по всей вероятности, процессом гидролиза (аналогично превращению V в I) при атаке амбидентного катиона, подобного IV, гидроксил-ионом в процессе выделения лактимного эфира.

Резюмируя сказанное, можно отметить, что применение триэтилоксонийфторбората имеет реальные преимущества по сравнению с другими алкилирующими агентами как за счет лучших выходов лактимных эфиров, так и вследствие того, что при выборе между возможностью атаки лактамного или других карбонилов первому отдается предпочтение (см. выше). Это подтверждается также исследованиями Меервейна с сотр.<sup>42</sup>, которые распределяют карбонильные соединения по способности к алкилированию оксониевыми солями в следующий ряд:

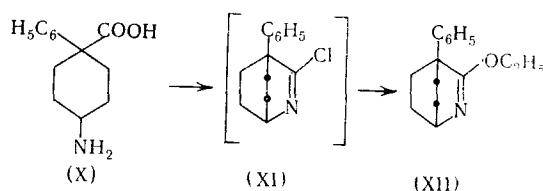


## 2. Другие методы синтеза лактимных эфиров

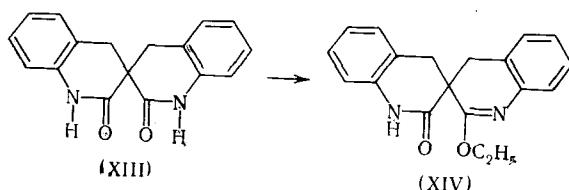
Важным способом получения лактимных эфиров является превращение лактамов в соответствующие хлоримиды с последующей обработкой спиртами. Так, взаимодействием капролактама с пятихлористым фосфором с последующей обработкой реакционной смеси метанолом был синтезирован О-метилкапролактим<sup>43</sup>:



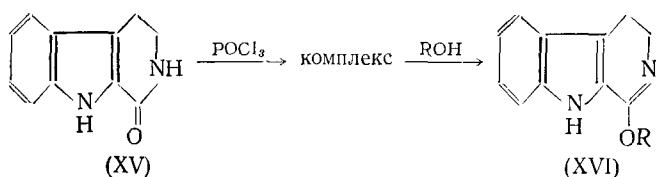
Аналогично, при взаимодействии 1-фенил-4-аминоциклогексанкарбоновой-1 кислоты (X) с  $\text{PCl}_5$  протекает циклизация, сопровождающаяся образованием хлоримида (XI), алкоголизом которого синтезирован лактимный эфир (XII)<sup>44</sup>:



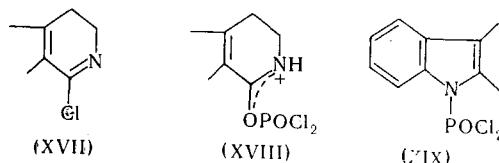
Подобным же образом при взаимодействии гидрокарбостирилспирана (XIII) с  $\text{PCl}_3$  и  $\text{POCl}_3$  с последующим алкоголизом получен соответствующий лактимный эфир (XIV), который также образуется в качестве побочного продукта при восстановлении ди(*o*-нитробензил)малонового эфира<sup>45</sup>:



Другим примером получения лактимных эфиров из лактамов и хлорокси фосфора является превращение 3,4-дигидро- $\beta$ -карболиона-1 (XV) в 1-алкокси-3,4-дигидро- $\beta$ -карболин 46, 47 (XVI):



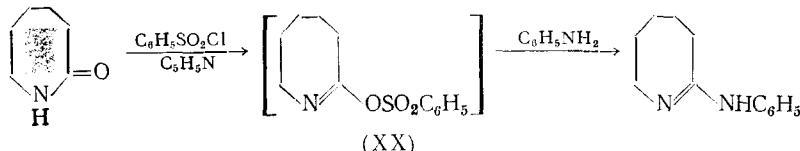
Хотя строение промежуточного комплекса точно не установлено, на основании общих свойств амидов кислот и лактамов<sup>48-52</sup> можно предполагать, что при действии хлорокиси фосфора пиперидоновая часть молекулы XV преобразуется в XVII или XVIII:



Однако следует учитывать, что индолиновая часть молекулы также способна к взаимодействию с  $\text{POCl}_3$  с образованием N-дихлорфосфорильного производного (XIX)<sup>33</sup>.

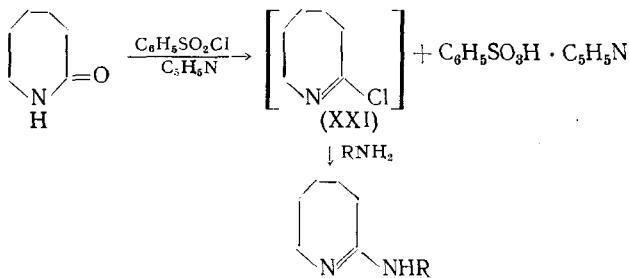
Аналогично взаимодействию  $\beta$ -карболиона-1 (XV) с хлорокисью фосфора, по-видимому, протекает и реакция простейших лактамов с бензолсульфохлоридом.

Шорт, Оксли и Пик<sup>53</sup> в своей работе по получению циклических амидинов из лактамов предложили схему, согласно которой капролактам при обработке бензолсульфохлоридом в присутствии пиридина превращается в промежуточный О-бензолсульфонат капролактима (XX), легко реагирующий с аминами с образованием циклических амидинов:

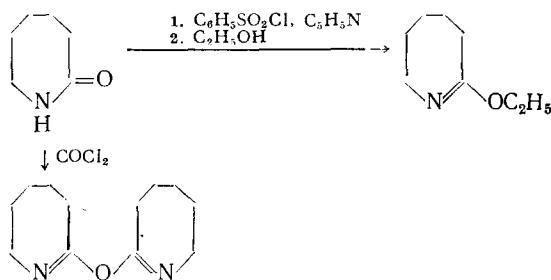


Однако позднее, в связи с разработкой синтеза  $\alpha$ ,  $\beta$ -пентаметилентерразола<sup>54</sup>, при подробном изучении первой стадии этой схемы было обнаружено, что такое предположение ошибочно, так как из реакционной массы удалось с высоким выходом выделить соль бензолсульфокислоты и пиридина, а не хлоргидрат пиридина. Вследствие этого была предложена другая схема, предусматривающая промежуточное образование

хлоримида капролактама (XXI):

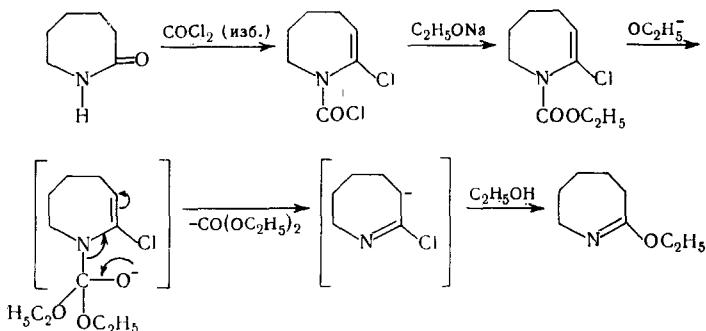


Следует отметить, что промежуточный хлоримид является чрезвычайно лабильным соединением, легко гидролизующимся в капролактам, и все попытки выделить его не дали положительного результата. Последнее исследование позволяет сделать предположение, что синтезы лактимных эфиров, основанные на взаимодействии лактамов с такими реагентами, как бензолсульфохлорид, хлоругольный эфир и фосген<sup>55–57</sup>, также, по-видимому, протекают через промежуточное образование хлоримидов:

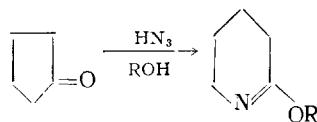


Аналогично, по-видимому, протекает и взаимодействие сульфохлоридов с оксимами циклоалканонов в пиридине. На первом этапе этой реакции оксим, очевидно, претерпевает перегруппировку Бекмана и образующийся лактам превращается в хлоримид, из которого при взаимодействии со спиртом получают соответствующий лактимный эфир<sup>58</sup>.

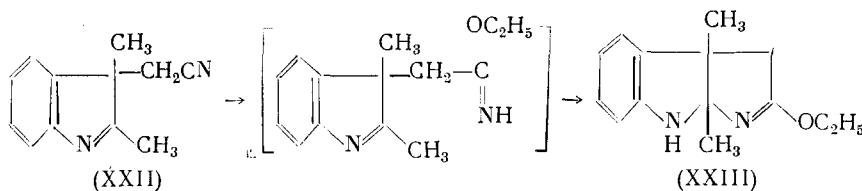
Исследование Тетенбаума<sup>59</sup> по взаимодействию капролактама с фосгеном и алкоголизу 1-хлоркарбонил-2-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-азепина также показывает возможность синтеза лактимных эфиров через промежуточное образование соединений, содержащих хлоримидную  $\text{N}=\text{C}-\text{Cl}$ -группировку:



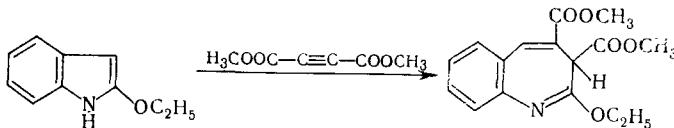
Из числа других способов синтеза лактимных эфиров следует отметить метод, заключающийся во взаимодействии циклических кетонов с азотистоводородной кислотой в присутствии спиртов<sup>60</sup>:



Помимо общих методов синтеза лактимных эфиров, которые изложены выше, существуют возможности их получения, основанные на использовании индивидуальных свойств тех или иных органических соединений. Примером этому может служить превращение 2,3-диметил-3-цианметилиндоленина (XXII) в трициклический лактимный эфир (XXIII)<sup>61</sup>, протекающее под влиянием раствора этилата натрия или хлористого водорода в спирте. В этом случае, в частности, использована способность индоленинов реагировать с иминами по положению 2 индолениновой молекулы:

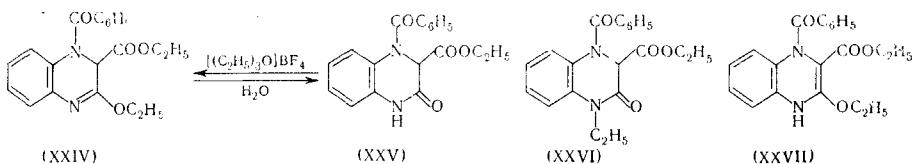


Можно указать также на получение лактимного эфира, происходящее при расширении индольного цикла в бензазепиновый по схеме<sup>62</sup>:



### III. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И РЕАКЦИИ ЛАКТИМНЫХ ЭФИРОВ

Лактимные эфиры являются чрезвычайно реакционноспособными соединениями по отношению к нуклеофильным реагентам, что легко позволяет отличить их от N-алкиллактамов и других изомерных соединений. В качестве примера можно привести лактимный эфир 3-карбэтокси-4-бензоил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинон-2 (XXIV)<sup>63</sup>. При взаимодействии триэтилоксонийфторбората с 3-карбэтокси-4-бензоил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалиноном-2 (XXV) было получено вещество, которому, учитывая возможность алкилирования с переносом реакционного центра, можно было приписать одну из трех изомерных структур (XXIV), (XXVI), (XXVII):



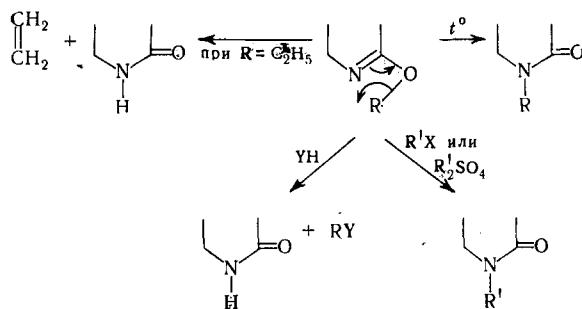
На основании данных ИК и ЯМР спектров строение (XXVII) исключалось. Что же касается выбора между структурами (XXIV) и (XXVI),

то спектральные данные не могли дать однозначного ответа. В связи с этим полученное соединение было подвергнуто гидролизу в исключительно мягких условиях (вода, 20°), в результате которого с практическим количественным выходом был выделен исходный лактам (XXV).

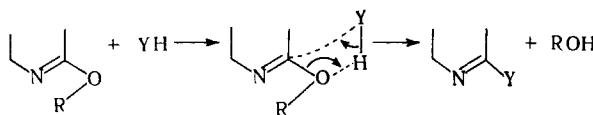
Столь мягкие условия гидролиза с несомненностью указывают на то, что полученное соединение является лактимным эфиром, это было подтверждено также и дальнейшими его превращениями (см. ниже).

Реакции лактимных эфиров, протекающие с участием лактимноэфирной функции, можно разделить на две основные группы:

1. Реакции, сопровождающиеся отщеплением О-алкильного остатка и приводящие к образованию производных лактамов:

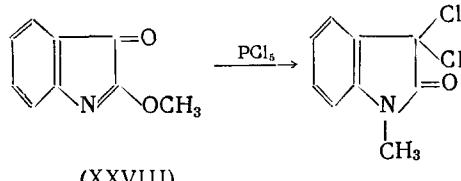


2. Реакции, протекающие по лактимному углероду с отщеплением алcoxигруппы:



К первому типу реакций относится термическая перегруппировка лактимных эфиров в N-алкиллактамы. В частности, отмечено, что 2-метокси-3-оксоиндоленин (XXVIII) при нагревании претерпевает термическую изомеризацию в N-метилизатин<sup>64</sup>. В упоминавшейся работе Бенсона и Кэйрнса<sup>16</sup> описано аналогичное превращение О-метил(этил)-ка-пролактина в N-метил(этил)-производные.

Другим примером подобной перегруппировки является взаимодействие лактимного эфира изатина (XXVIII) с пятихлористым фосфором, сопровождающееся также и замещением кетогруппы в положении 3 двумя атомами хлора<sup>66</sup>:

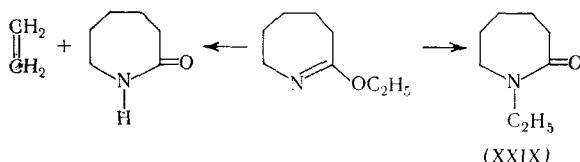


(XXVIII)

По мнению ряда авторов<sup>16, 65</sup>, эта перегруппировка является общим свойством лактимных эфиров, подобно аналогичной перегруппировке простейших иминоэфиров<sup>7</sup>.

Новый материал по данному вопросу получили Рэльс и Элигер<sup>67</sup> при изучении термической изомеризации О-этилкарболактина. В этой работе показано, что лактимный эфир остается неизменным при 193° и лишь

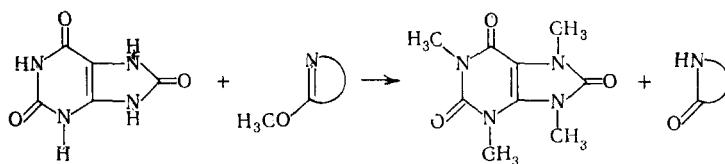
при продолжительном нагревании (21 час, 237°) он в незначительном количестве превращается в N-этилкапролактам. Основным продуктом реакции является капролактам, образующийся из лактимного эфира при отщеплении этилена:



Авторы предположили, что перегруппировка лактимного эфира в N-этилкапролактам (XXIX) вызвана следами диалкилсульфата, и доказали это путем термической обработки О-этилкапролактима в присутствии  $(C_2H_5)_2SO_4$ ; в качестве основного продукта было выделено N-алкилпроизводное (XXIX). Аналогичная картина наблюдалась и в случае О-метилвалеролактима<sup>67</sup>.

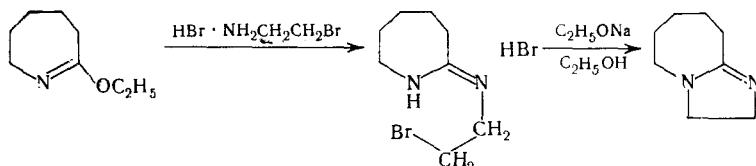
Необходимость наличия диалкилсульфата для перегруппировки лактимных эфиров в N-алкиллактамы согласуется также и с тем, что подобная изомеризация была проведена ранее при взаимодействии О-метилкапролактима и диметилсульфата<sup>16</sup>. Процесс протекает, по-видимому, через промежуточное образование V (см. стр. 1990).

К реакциям первого типа относится и алкилирование с помощью лактимных эфиров, соединений, имеющих выраженный кислотный характер. Так, лактимные эфиры применяли в качестве алкилирующих средств в реакциях с соединениями, содержащими иминогруппы<sup>68</sup>, такими, как мочевая кислота, ксантины, гипоксантины, а также для этерификации органических кислот<sup>69</sup>:

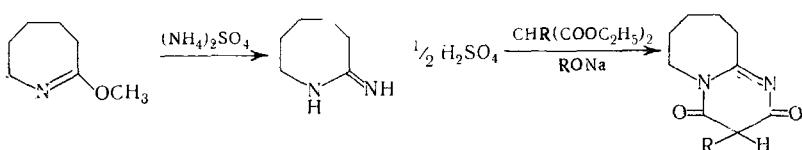


Из реакций второго типа наиболее распространенными и, вероятно, наиболее перспективными в плане построения гетероциклических систем являются реакции с различными аминопроизводными, а также с соединениями, имеющими активные метиленовые группы.

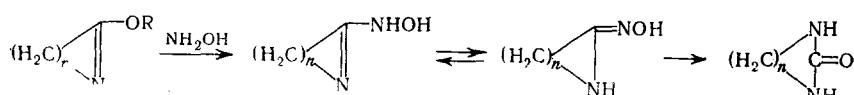
Синтез амидинов из лактимных эфиров и аминов протекает весьма легко и с высокими выходами<sup>8, 9, 16, 21, 70–76</sup>. В качестве примеров можно привести синтез производных имидазо[1,2-*a*]азепинов, проведенный Штоллем с сотр.<sup>77</sup> путем взаимодействия О-этилкапролактима с бромидратом β-бромэтиламина с последующей циклизацией образующегося β-бромэтиламида капролактима этилатом натрия:



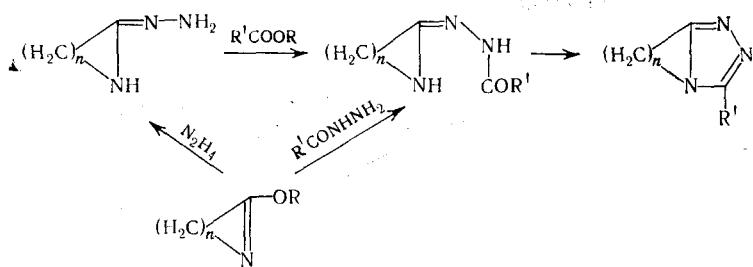
а также получение производных пириимидо[1,2-*a*]азепинов из О-метилкапролактима<sup>70</sup>:



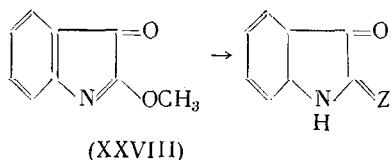
При взаимодействии лактимных эфиров с гидроксиламином<sup>9, 72, 73, 78</sup> синтезированы лактамоксимы. Эта реакция приобрела особое значение после того, как было установлено, что под влиянием полифосфорной кислоты лактамоксимы претерпевают перегруппировку Бекмана с образованием полиметиленмочевин<sup>79</sup>:



Реакция лактимных эфиров с гидразингидратом и замещенными гидразинами<sup>5, 54, 76, 80–82</sup> протекает еще легче ввиду повышенной нуклеофильности последних. Образующиеся при этом «гидразидины» являются чрезвычайно реакционноспособными соединениями и могут вступать в различные циклизации с участием аминогруппы боковой цепи и циклического азота. Так, при обработке гидразидина капролактима азотистой кислотой синтезирован  $\alpha$ ,  $\beta$ -пентаметилентетразол(коразол)<sup>54, 80, 81</sup>, а при использовании в этом синтезе гидразидинов, полученных из других лактимных эфиров,—его аналоги<sup>32, 35</sup>. Следует упомянуть также, что полиметилентетразолы могут быть синтезированы и при действии избытка азотистоводородной кислоты на лактимные эфиры<sup>83</sup>, а также реакцией  $\text{HN}_3$  с  $\text{O}$ -ациллактимами (или хлоримидами лактамов), полученными из лактамов и сульфохлоридов или хлорокиси фосфора<sup>84</sup>. Другие возможности, которые открываются с получением подобных «гидразидинов», можно продемонстрировать на примере их превращения в полиметилентриазолы<sup>85–87</sup>:

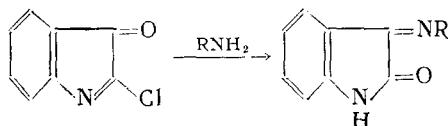


Особо следует остановиться на реакциях лактимного эфира изатина (XXVIII) с аминами, гидроксиламином и замещенными гидразинами<sup>76, 88</sup>. При взаимодействии XXVIII с указанными реагентами конденсация протекает только по лактимноэфирной группе, не затрагивая кетогруппу:



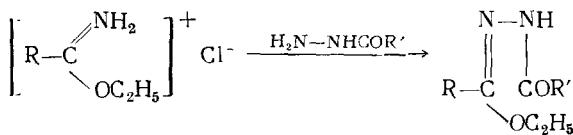
где  $Z = \text{RN}^-, \text{RNH}-\text{N}^-, -\text{N}-\text{OH}$ .

Из этого можно сделать вывод о чрезвычайно высокой реакционной способности лактимноэфирной группы в **XXVIII**. Отметим также, что лактимноэфирная функция в **XXVIII** оказывается, по-видимому, даже более реакционноспособной, чем хлоримидная. Так, имеется указание, что при действии на хлоримид изатина тозилгидразина и анилина атаке подвергается кетогруппа в положении 3; при этом реакция сопровождается гидролизом хлоримида в лактам <sup>89</sup>:



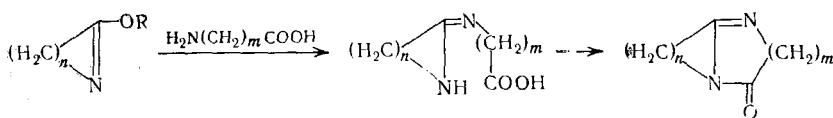
Реакции лактимных эфиров с семикарбазидами, тиосемикарбазидами и гидразидами сульфокислот, как правило, останавливаются на стадии амидазонов.

Интересно, что в случае алифатических иминоэфиров реакции с указанными компонентами протекают по совершению другой схеме: не с отщеплением спирта и образованием C=N-связи, а с разрывом C=N-связи и отщеплением амиака <sup>90-92</sup>:

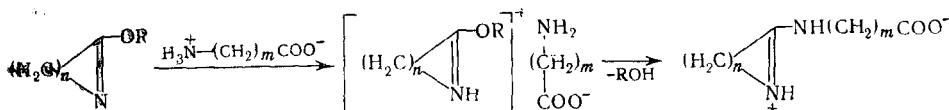


Реакции лактимных эфиров с аминокислотами изучены довольно подробно <sup>21, 23, 93</sup>. Установлено, что эти реакции протекают с большой легкостью и при этом образуются замещенные амидинокислоты, циклизация которых приводит к различным конденсированным дигидропиридинам или имидазолинам.

В случае алифатических аминокислот циклизация требует довольно жестких условий, в то время как с ароматическими или гетероциклическими аминокислотами, где достигается большая степень ароматизации диазинового цикла, процесс протекает легко, так что промежуточные амидины выделить не удается:



Корози <sup>94</sup> предлагает следующий механизм первой стадии этого процесса:



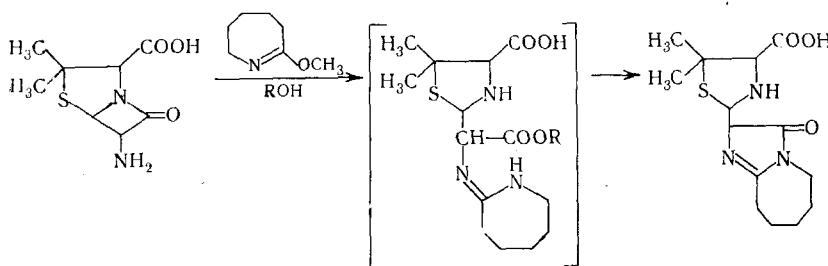
По этой схеме реакция начинается с протонизации лактимного азота, что достигается легче, когда имеет место повышенная кислотность карбоксильной группы аминокислоты (т. е. в случае ароматических и гетероциклических аминокислот).

Протонизация лактимного азота повышает электрофильность соседнего углеродного атома и определяет легкость протекания по нему по-

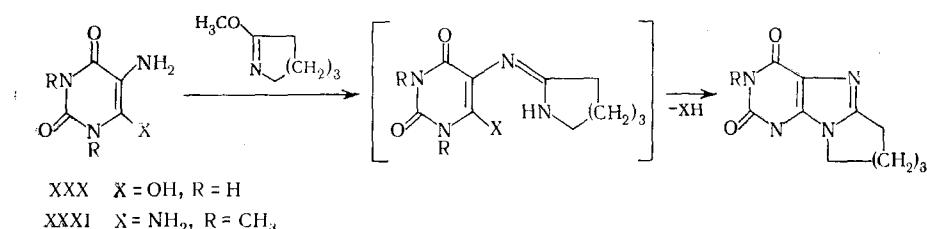
следующего нуклеофильного замещения. Вследствие этого при введении лактимных эфиров в реакцию конденсации с аминами следует учитывать не только основность исходного амина, но и возможность солеобразования по лактимно-эфирной группе (т. е. повышение электрофильности лактимного углерода).

Реакции лактимных эфиров с эфирами аминокислот<sup>95</sup> приводят к соответствующим эфирам амидинокислот. Главным фактором, определяющим течение этого процесса, является, по-видимому, основность аминогруппы, что особенно наглядно иллюстрируют примеры конденсации лактимных эфиров с аминокротоновым эфиром, которая либо вовсе не идет<sup>21, 95</sup>, либо протекает со сравнительно низким выходом<sup>70</sup>.

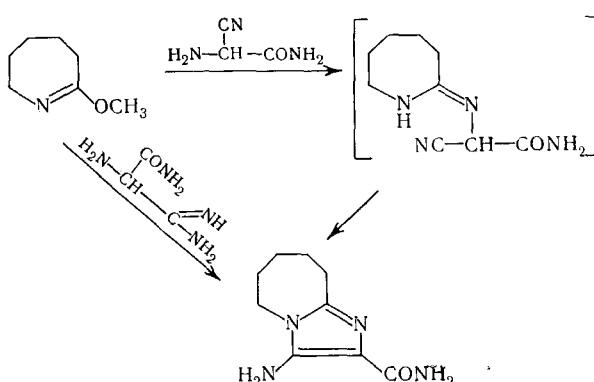
Взаимодействие О-метилкапролактима с 6-аминопенициллановой кислотой протекает с раскрытием β-лактамного кольца и последующей циклизацией производного пенициллоиновой кислоты с участием сложноэфирной группы и эндоциклического азота азепинового цикла<sup>96</sup>:



Легкость образования амидинов в реакциях лактимных эфиров с аминами была использована при синтезе 8,9-полиметиленпуринов. Попытки конденсации О-метилкапролактима с урамилом (XXX) и 1,3-диметил-4,5-диаминоурацилом (XXXI), проведенные с целью получения 8,9-пентаметиленксантинов, показали, что лактимные эфиры не реагируют с производными 5-аминоурацила, что обусловлено, по-видимому, низкой основностью аминогруппы последних.

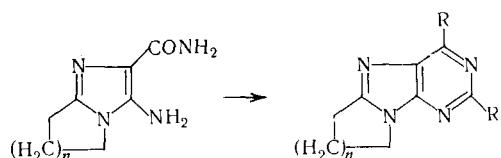


Синтез 1,2-полиметиленпроизводных 4-карбамидо-5-аминоимидазолов, являющихся ключевыми соединениями для получения 8,9-полиметиленпуринов, был осуществлен путем конденсации лактимных эфиров с α-амино-α-цианоацетамидом. При этом выяснилось, что, несмотря на наличие активного метинового звена в последнем, реакция протекает избирательно по аминогруппе, что было доказано физико-химическими свойствами полученных веществ, дальнейшими превращениями, а в случае О-метилкапролактима и встречным синтезом — конденсацией последнего с дихлоргидратом α-аминомалонамидамида<sup>97</sup>:



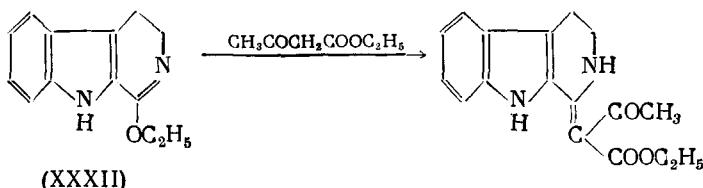
При распространении этой реакции на бутиро- и валеролактимы выяснилось<sup>98</sup>, что требуется искусственное повышение электрофильности атакуемого атома углерода лактимноэфирной группировки, это и было достигнуто проведением реакции в спирте, содержащем катализитические количества хлористого водорода.

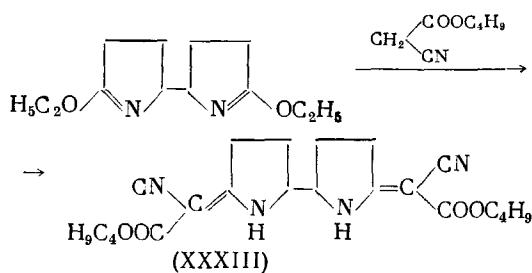
Разработанная таким образом реакция лактимных эфиров с  $\alpha$ -амино- $\alpha$ -цианацетамидом позволила синтезировать группу полиметиленимидаизолов и перейти от нее к 8,9-полиметиленпуринам:



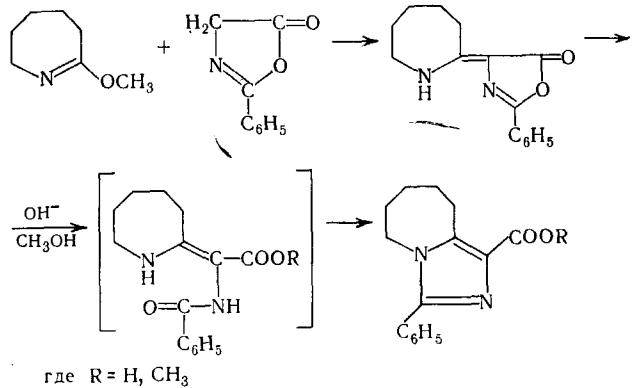
Общий характер данной реакции был подтвержден и на более сложных примерах, таких, как 1-этоксизоиндоленин<sup>24</sup>, а также лактимных эфирах, содержащих дополнительный гетероатом в лактамном цикле<sup>32, 33, 99</sup>. При проведении конденсации  $\alpha$ -амино- $\alpha$ -цианацетамида с лактимными эфирами морфолинона-3<sup>32</sup>, тиазанона-3<sup>99</sup> и пиперазинона-2<sup>35</sup> было показано, что введение второго гетероатома в положение 4 лактамного цикла существенно не меняет реакционной способности лактимных эфиров.

Высокая реакционная способность лактимных эфиров особенно ярко проявляется в их способности образовывать новую углерод-углеродную связь при взаимодействии с соединениями, содержащими активные метиленовые группы, такими, как ацетоуксусный, циануксусный, малоновый эфиры и их производные, ацетилацетон, барбитуровая кислота, роданин, нитрометан, оксиндол и др.<sup>8, 9, 33, 100–102</sup>. В качестве примеров можно привести конденсацию лактимного эфира 3,4-дигидро- $\beta$ -карболовона-1 (XXXII) с ацетоуксусным эфиром<sup>103</sup>, а также конденсацию бис-лактимного эфира 2,2'-дипирролиона-5 (XXXIII) с бутиловым эфиром циануксусной кислоты<sup>26</sup>:

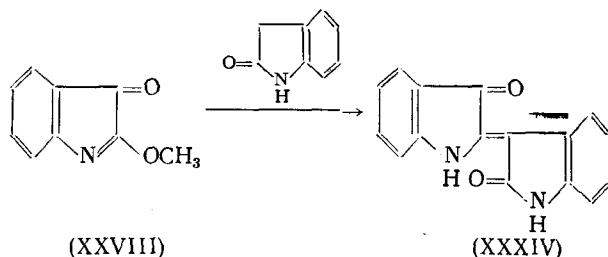




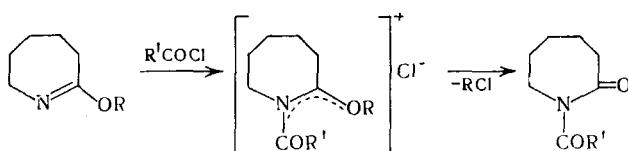
Другим примером реакции лактимных эфиров с соединениями, имеющими активную метиленовую группу, является конденсация О-метилкапролактина с 2-фенилоксазолоном-5<sup>104</sup>, которая открыла путь к синтезу 3,4-пентаметилимидазолов через внутримолекулярную перегруппировку промежуточного 4-(гомопиперидилен-2')-оксазолиона-5:



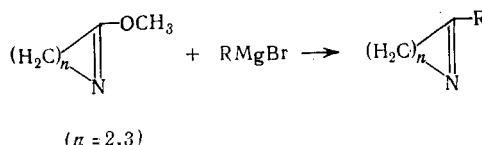
Конденсация лактимного эфира изатина (XXVIII) с оксиндолом в безводной среде (бензол, уксусный ангидрид) в присутствии катализитического количества конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> протекает по активному  $\alpha$ -метиленовому звену с образованием индирубина (XXXIV)<sup>102</sup>:



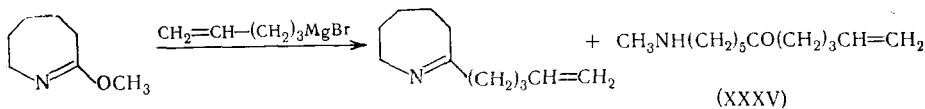
В литературе имеются противоречивые сведения о взаимодействии лактимных эфиров с хлорангидридами кислот. В 1956 г. опубликован патент, в котором указывалось, что это взаимодействие приводит к соответствующим О-ациллактамам<sup>105</sup>. В другом исследовании<sup>106</sup>, посвященном этому вопросу, на значительном числе примеров с применением спектральных методов исследования было показано, что продуктами реакции являются N-ациллактамы:



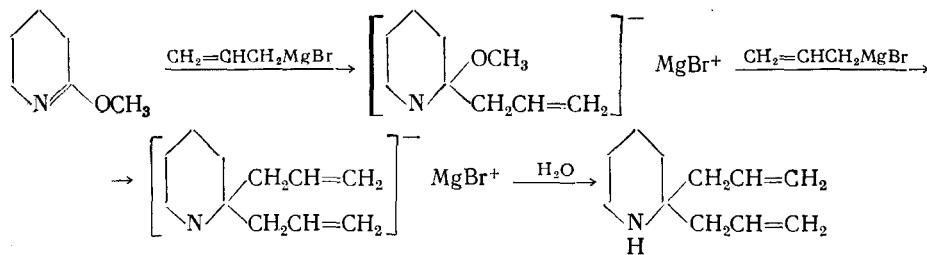
Значительное число работ посвящено исследованию взаимодействия лактимных эфиров с реактивами Гриньяра<sup>72, 73, 107–112</sup>. Имеется указание, что эта реакция зависит от величины лактамного цикла. Так, если О-метилбутиро- и О-метилвалеролактимы дают основания одного типа:



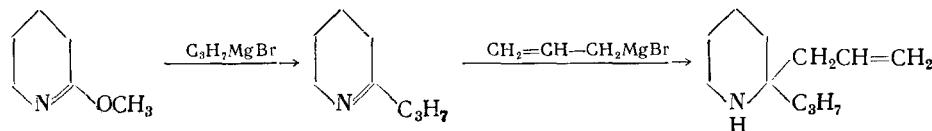
то в случае О-метилкапролактима, помимо подобных оснований, иногда образуются N-метиламиноокетоны типа (XXXV), возникновение которых может быть объяснено превращением О-метилкапролактима в N-метилкапролактам и последующим взаимодействием N-метиллактама с реагентом Гриньара<sup>109</sup>:



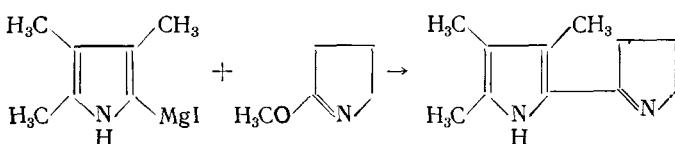
В общем случае (когда в RMgX R=простой алкил или арил) предполагается, что реакция протекает не путем присоединения реагента Гриньара к C=N-связи, а за счет прямого замещения алcoxильной группы лактимного эфира алкильным остатком. Особый случай представляет в этом отношении реакция О-метилвалеролактима с аллилмагнийбромидом<sup>112</sup>. В результате этой реакции образуется только геминальное производное, что обусловлено, по-видимому, присоединением реагента Гриньара по C=N-связи:



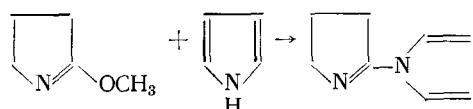
Предположение о таком механизме реакции согласуется со способностью аллилмагнийбромида присоединяться по двойной связи 2-пропил-3,4,5,6-тетрагидропиридина:



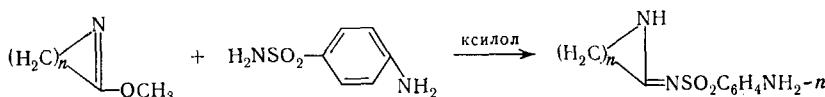
Интересным примером реакции лактимных эфиров с магнийорганическими соединениями является синтез 2,2'-пирролипирролинов<sup>108</sup>:



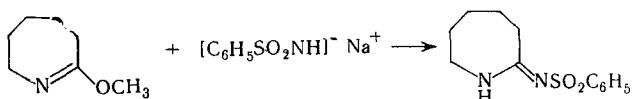
Как видно из этого примера, применение магнийорганических производных пиррола делает возможной конденсацию по  $\alpha$ -положению пиррольного кольца. Когда во взаимодействие с лактимным эфиrom вступает сам пиррол, конденсация осуществляется по пиррольному азоту с образованием C—N-связи<sup>113</sup>:



Подобную конденсацию с лактимными эфирами вступают также сульфамиды, причем при наличии ароматической NH<sub>2</sub>-группы и сульфамидной группы реакция лактимного эфира предпочтительно протекает по сульфамидной группировке<sup>114</sup>:

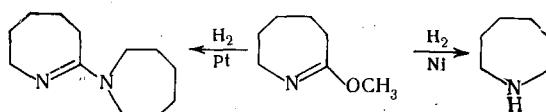


Взаимодействие лактимных эфиров с аммонийной солью бензолсульфокислоты приводит к соответствующей соли амидина, а с натрийбензолсульфамидом — к бензолсульфопроизводному амидина капролактина<sup>71</sup>:



Важным свойством лактимных эфиров является относительная (по сравнению с лактамами) легкость их восстановления в циклические имины. Известно, что восстановление лактамов связано со значительными трудностями и, как правило, основано на применении алюмогидрида лития. В связи с этим перспективным представляется сравнительно легко протекающее гидрирование лактимных эфиров<sup>16, 72, 109</sup>.

Исследования Бенсона и Кэйрнса<sup>16</sup> показали, что гидрирование О-метил и О-этилкапролактимов над никелем Ренея, окисью рутения и барий-медно-хромитным катализатором приводят с высокими выходами к гексаметилиенимину. Применение платины дает в этом случае амидин по схеме:



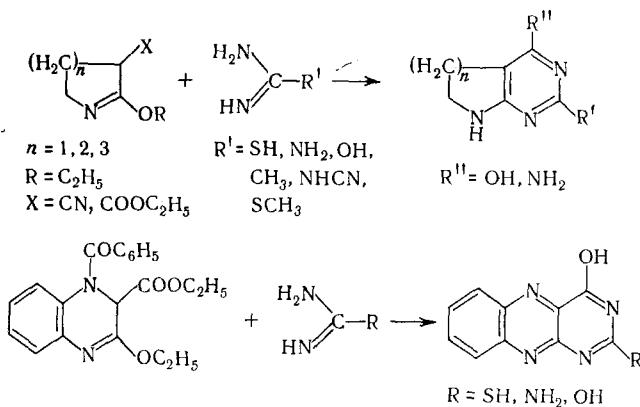
Кatalитическим гидрированием О-метилвалеролактима над окисью платины получен пиперидин<sup>109</sup>, а гидрирование О-метилбутиллактима

над платиной в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  привело к образованию пирролидина<sup>72</sup>. Кроме того, описано восстановление лактимных эфиров и с помощью  $\text{LiAlH}_4$  — во всех случаях получены циклическими имины<sup>109</sup>.

До сих пор мы рассматривали реакции монофункциональных лактимных эфиров, связанные в основном с превращениями их иминоэфирной функции. В этих случаях новые гетероциклические ядра создавались за счет углерода и азота лактимноэфирной группы.

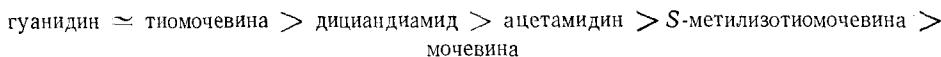
Недавно опубликовано несколько работ, основанных на применении для этой цели би-(или три-)функциональных лактимных эфиров<sup>25, 38–41, 115</sup>.

Первым примером такого рода синтезов было взаимодействие лактимного эфира 3-карбэтоксипериодона-2 (XXXVI) с тиомочевиной в присутствии спиртового раствора этилата натрия<sup>25</sup>. Подробное исследование этой реакции было проведено на примерах лактимных эфиров 3-карбэтоксипериодона-2 (XXXVI), 3-циано- (XXXVII) и 3-карбэтокси капролактамов (XXXVIII), 3-карбэтоксипирролидона-2 (XXXIX) и карбэтокси-4-бензоил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалиона-2 (XL)<sup>35–38, 40, 115</sup>.



Было показано, что эта реакция носит общий характер в синтезе конденсированных пиримидинов и процесс пиримидиновой циклизации зависит как от строения лактимных эфиров, так и от свойств «амидиновой» компоненты. Использование в качестве «амидиновой» компоненты гуанидина и тиомочевины во всех случаях дает наилучшие результаты в синтезе соответствующих конденсированных пиримидинов. Следует отметить, что если при конденсации **XXXVIII–XL** с мочевиной конденсированные урацилы получены с низким выходом, то при подобной конденсации из **XXXVI** получен гидрированный 2,4-диоксипиридо[2,3-*d*]пиримидин с удовлетворительным выходом, сравнимым с выходом продукта, полученного при реакции **XXXVI** с ацетамидином.

Что касается других «амидиновых» компонент, то они по активности в данной реакции, как правило, занимают промежуточное положение и могут быть расположены в ряд:

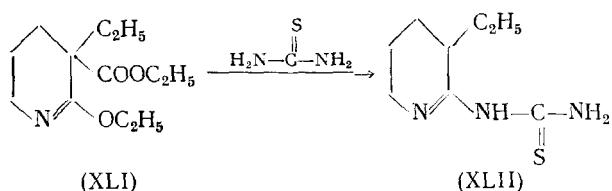


Если не считать аномально низких выходов при использовании *S*-метилизотиомочевины, то соотношения реакционной способности аминогрупп компонент в этом ряду остаются такими же, как и для обычных пиримидиновых циклизаций<sup>116–119</sup>.

Кроме того, процесс конденсации лактимных эфиров З-карбэтоцилактамов с амидиновыми компонентами, как и в случае аналогичной реакции малоновых эфиров<sup>120</sup>, сильно зависит от устойчивости реагентов.

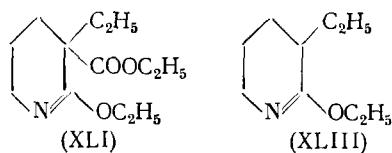
Известно, что лактимные эфиры, подобно алифатическим иминоэфирам, являются очень лабильными соединениями как в кислой, так и в щелочной среде. Вследствие этого реакция во многом зависит, по-видимому, от соотношения скоростей основного процесса (пириимидиновой циклизации) и побочных реакций, связанных с неустойчивостью исходных веществ. В случае, когда в качестве «амидиновой» компоненты используются вещества с высокой основностью или высокой способностью к енолизации в условиях процесса, пириимидиновая циклизация преобладает и выхода конденсированных пириимидинов — высокие. В случаях же, когда «амидиновые» компоненты не обладают (или обладают в меньшей степени) этими свойствами, происходит, вероятно, алкоголиз лактимных эфиров до лактамов с последующим расщеплением лактамного цикла<sup>121</sup>. Сравнение реакционной способности лактимных эфиров 3-циан- и 3-карбэгоксикиапролактамов показывает, что, как и в случае обычных пириимидиновых циклизаций<sup>120</sup>, последние являются значительно более реакционноспособными. Если в случае лактимного эфира 3-цианкиапролактама конденсация с мочевиной вообще не имеет места, то в случае 3-карбэтоксипроизводного, хотя и с низким выходом, удалось получить конденсированный урацил.

Использование бифункциональных лактимных эфиров в синтезе конденсированных пиримидинов позволило осуществить синтез новой гетероциклической системы — пиримидо[4,5-*b*]тетрагидроазепина<sup>36, 37</sup>, а также разработать новые подходы к синтезу аллоксазинов<sup>41</sup>, 7Н, 5,6-дегидропирроло[2,3-*d*]пиримидинов<sup>38, 39</sup> и 8Н, пиперило[2,3-*d*]пиримидинов<sup>25, 115</sup>. Развитием этих исследований явилось изучение конденсации лактимного эфира 3-этил-3-карбэтоксипиридана-2 (XL1) с тиомочевиной, гуанидином и другими амидиновыми компонентами<sup>115</sup>. При этом предполагали синтезировать конденсированные пиперилино[2,3-*d*]пиримидины с ангулярной этильной группой, являющейся циклическими аналогами биологически активных 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот. При изучении взаимодействия XL1 с тиомочевиной выяснилось, что конденсация не имеет места при использовании эквимолярного количества алкоголята натрия, в то время как при применении его избытка была выделена N-(3-этил-3,4,5,6-тетрагидропиридилил-2)-тиомочевина (XLII):



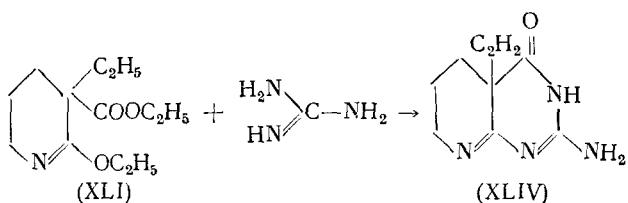
Как видно из приведенной схемы, при этой реакции происходит отщепление карбетоксильной группы, вероятно, вследствие ее алкоголиза с образованием диэтилкарбоната, как это ранее наблюдалось для замещенных циануксусных эфиров в синтезе иминобарбитуровых кислот<sup>122, 123</sup>. Сравнение реакционной способности лактимных эфиров (XLI) и (XLIII) показывает, что лактимный эфир (XLI) должен быть более реакционноспособным в реакциях нуклеофильного замещения, чем (XLIII), вследствие отрицательного индукционного эффекта карб-

этоксигруппы и связанного с ним повышения частичного положительно-го заряда на «лактимном» атоме углерода



На основании этого можно полагать, что первой стадией данного процесса является атака тиомочевины по «лактимному» углероду и, следовательно, лактимоэфирная группа более реакционноспособна в условиях этой реакции, чем карбетоксигруппа. Что же касается необходимости наличия избытка этилата натрия для протекания реакции, то это, вероятно, связано с большей степенью ионизации тиомочевины.

Взаимодействие **XLI** с более сильным основанием — гуанидином — приводит уже к продукту циклизации по карбетоксигруппе с образованием 10-этил 2-амино-4-окси-4,5,6,7,8,10-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидина (**XLIV**) с ангулярной алкильной группой в положении 10 бицикла. Выход в этом случае ниже, чем в случае конденсации **XXXVI** с гуанидинон, что, по-видимому, может быть объяснено отсутствием полной ароматизации пиримидинового цикла (**XLIV**):

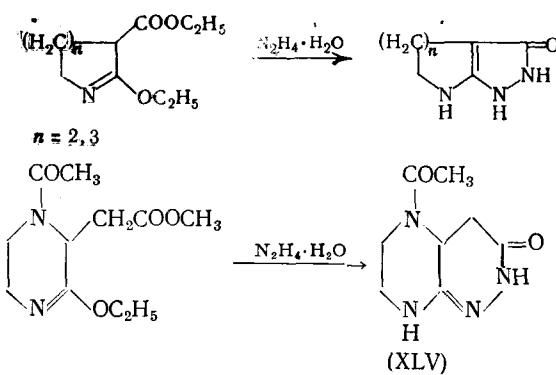


Последний фактор, очевидно, является решающим в подобного типа циклизациях, протекающих с образованием диазинового цикла. Это подтверждается также тем, что попытки конденсации лактимного эфира 3-карбометоксиметил-4-ацетилпiperазинона-2 с «амидиновыми» компонентами оказались безуспешными<sup>40</sup>.

Характерно, что реакция **XLI** с мочевиной вообще не имеет места, по-видимому, из-за меньшей, в условиях реакции, склонности к енолизации последней, по сравнению с тиомочевиной<sup>113</sup>. Во всех этих случаях следует также иметь в виду несколько пониженную реакционную способность лактимноэфирной группы (**XLI**), по сравнению с (**XXXVI**), вследствие электронодонорного эффекта алкильной группы в третьем положении лактамного цикла.

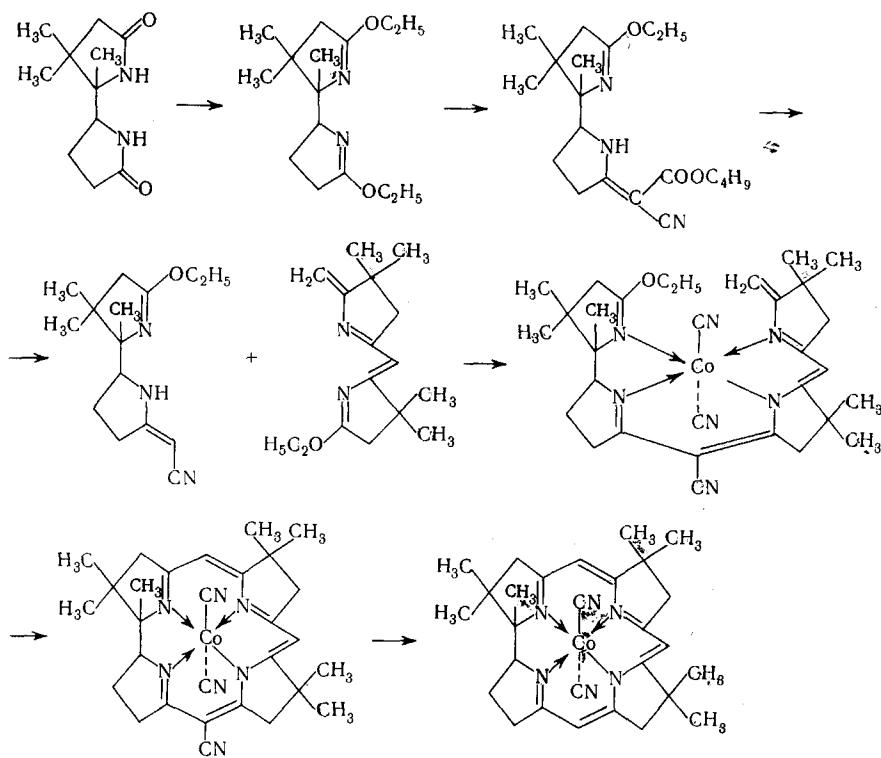
В связи с этим интересно также отметить, что пониженная, сравнительно с **XXXVI—XL**, реакционная способность **XLI** подтверждается его большей устойчивостью к алкоголизу в условиях конденсации с «амидиновыми» соединениями, так как в отличие от **XXXVI—XL** почти во всех опытах **XLI** частично регенерируется.

Конденсация бифункциональных лактимных эфиров с «амидиновыми» реагентами не исчерпывает богатые возможности, которые открывают эти соединения для синтеза различных гетероциклов. В качестве иллюстрации можно привести конденсации некоторых лактимных эфиров с гидразингидратом, протекающие с образованием конденсированных пиразолов<sup>25, 37</sup> и пиридазинов<sup>40</sup>:



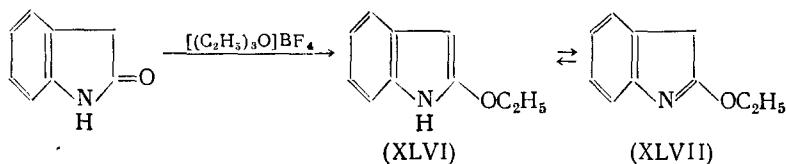
«Амидиновое» строение (XLV) было доказано с помощью ИК и ЯМР спектров.

Высокая реакционная способность лактимных эфиров позволила использовать эти соединения при изучении подхода к синтезу таких сложных органических соединений, как представители системы коррина<sup>124–127</sup>. В качестве примера можно привести синтез рац.-дицианкобалт (III) — 1,2,2,7,7,12,12-гептаметилкоррина<sup>125</sup>:

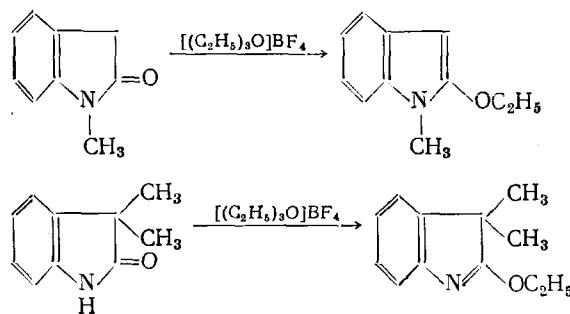


Особое место в химии лактимных эфиров занимает этилирование оксиндола и его производных с помощью триэтилоксонийфторбората. Харли-Мэйсон и Линей<sup>22</sup> установили, что взаимодействие оксиндола с триэтилоксонийфторборатом приводит к 2-этоксииндолу (XLVI), который при сублимации изомеризуется в лактимный эфир оксиндола (XLVII).

Нагревание последнего выше температуры плавления позволяет осуществить обратное превращение **XLVII** в **XLVI**:

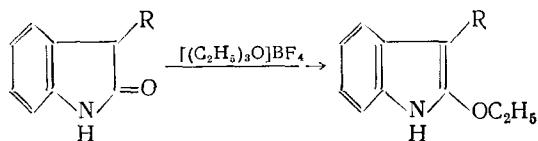


В качестве моделей для изучения этих превращений были приготовлены 1-метил-2-этоксииндол и 2-этокси-3,3-диметилиндоленин:



Исследование ЯМР и ИК спектров полученных соединений и сравнение их со спектрами модельных соединений убедительно подтвердило этот случай тautомерии **XLVI**↔**XLVII**.

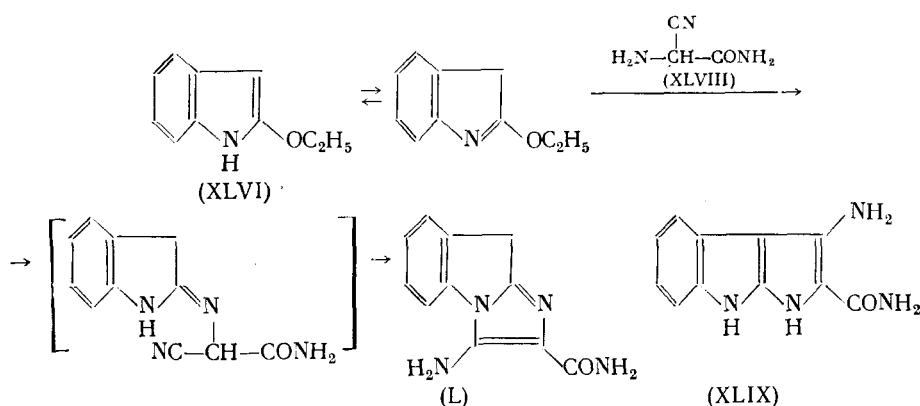
В другом исследовании была также сделана попытка получить лактимные эфиры оксиндола (XLVII) и 3-карбэтоксиоксиндола<sup>33</sup>. Однако в обоих случаях были выделены производные индола, а не индоленина:



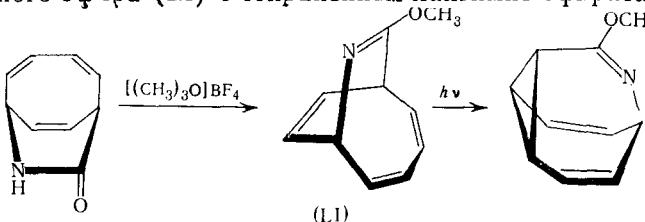
где R=H, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Учитывая способность **XLVI** изомеризоваться в **XLVII**, способность лактимных эфиров конденсироваться с  $\alpha$ -амино- $\alpha$ -цианацетамидом (**XLVIII**), а также способность  $\alpha$ -алкоксипроизводных некоторых енаминов к нуклеофильному замещению алcoxигрупп<sup>128</sup>, в этом исследовании была предпринята попытка осуществить конденсацию **XLVI** с **XLVIII** в спирте в присутствии каталитических количеств хлористого водорода.

Подробное изучение физико-химических свойств полученного продукта и, в частности, его ПМР спектра показало, что он является не 2-карбамидо-3-аминопирролом [2,3-*b*]индолом (**XLIX**), а «нормальным» продуктом реакции лактимных эфиров с **XLVIII** — 2-карбамидо-3-аминоимидазо[1,2-*a*]индолином (*L*). Этот процесс можно изобразить следующей схемой:



Наряду с высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам, лактимноэфирная группа оказывается достаточно устойчивой для осуществления некоторых, иногда весьма сложных преобразований. В качестве иллюстрации можно привести пример изомеризации лактимного эфира (**LI**) с сохранением лактимно-эфирной функции<sup>27</sup>:

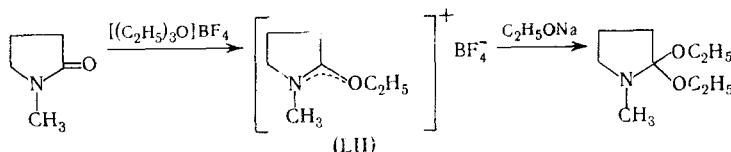


#### IV. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДРУГИХ О-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ЛАКТАМОВ

Активация амидной функции лактамов путем их превращения в лактимные эфиры позволила в значительной степени расширить сферу применения лактамов и осуществить подход к синтезу представителей различных классов органических соединений. Однако на реализацию описанных выше превращений всегда накладывалось непременное ограничение при выборе лактама, так как для синтеза лактимных эфиров в качестве исходных веществ могут быть использованы лишь незамещенные прямым атомом азота лактамы.

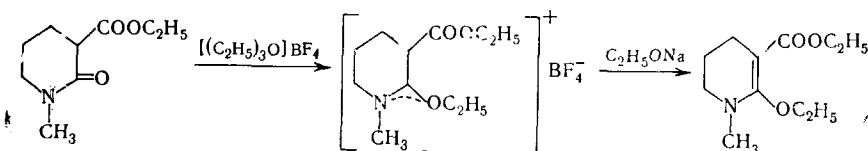
Дальнейшее расширение сферы применения О-алкилпроизводных лактамов в органической химии было достигнуто при исследовании нового раздела химии лактамов — ацеталей лактамов<sup>50, 129–132</sup>.

Синтез ацеталей лактамов впервые осуществил Меервейн с сотр.<sup>130, 131</sup> алкилированием N-замещенных лактамов триэтилоксонийфторборатом с последующим разложением полученного фторборатного комплекса (**LII**) алкоголятом натрия:

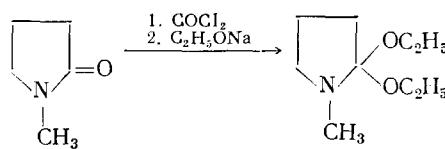


При наличии электроноакцепторного заместителя в положении 3 лактамного цикла разложение промежуточного фторборатного комплекса

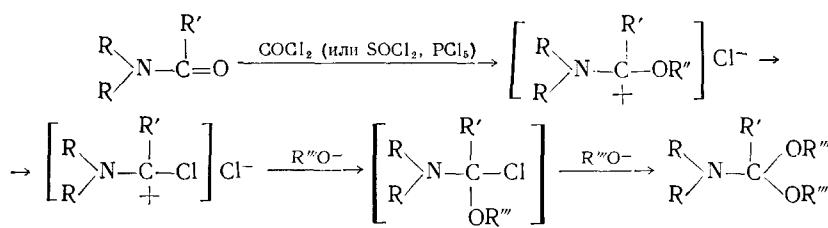
алкоголятом натрия сопровождается отрывом протона из положения 3 с образованием 2,3-дегидропроизводного, как это, например, имеет место в случае N-метил-3-карбэтоксипиридона-2<sup>133</sup>:



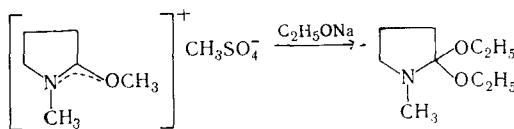
Другой метод синтеза ацеталий лактамов заключается во взаимодействии N-замещенных лактамов с фосгеном с образованием соответствующих амидохлоридов, из которых ацетали получают при обработке алкоголятом натрия или триэтиламином в спирте<sup>50, 132</sup>:



Имеются указания, что эта реакция протекает по следующей гипотетической схеме<sup>132</sup>:

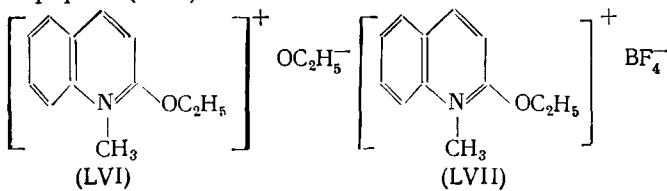


Подобно тому как лактимные эфиры получают при обработке лактамов триэтилоксонийфторборатом или диметилсульфатом, описано также и получение ацеталий лактамов путем взаимодействия комплекса N-метилпирролидона-2 и диметилсульфата с этилатом натрия<sup>129</sup>:



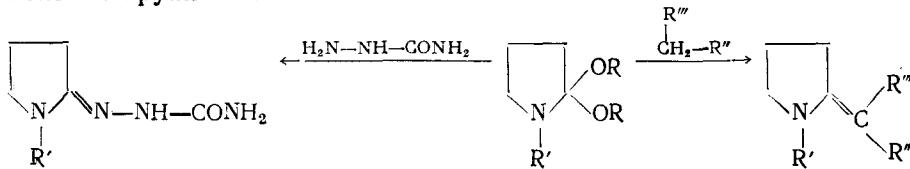
Химические свойства ацеталий лактамов исследованы недостаточно полно, однако имеется указание<sup>130</sup>, что эти соединения по своему химическому поведению подобны ацеталиям нециклических амидов кислот, которые изучены более подробно<sup>130, 134, 135</sup>. Ацетали лактамов, так же как лактимные эфиры, довольно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения. В частности, эти соединения при взаимодействии с водой относительно легко гидролизуются с образованием соответствующих лактамов. В этой связи следует указать на сравнение реакционной способности ацеталий N-метилхинолона-2 (LIII), N-метилбензтиазолона-2 (LIV) и N-метилбензоксазолона-2 (LV)<sup>130</sup>. Было установлено, что LIII настолько легко гидролизуется, что затруднительно даже выделить этот продукт в чистом виде. В отличие от LIII соединения LIV и LV относительно устойчивы к гидролизу. Чтобы объяснить это явление, было вы-

сказано предположение, что ацеталь (LIII) частично существует в ионизированной форме (LVII):



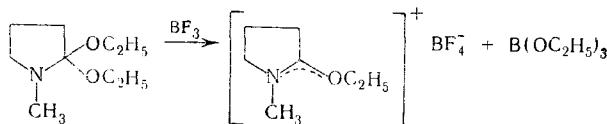
Возникновение **LVI** облегчается в этом случае полной ароматизацией хинолинового цикла, а наличие такой ионизированной формы, естественно, приводит к значительному повышению реакционной способности по отношению к нуклеофильным реагентам (по сравнению с **LIV** и **LV**). Это предположение было подтверждено сравнительно высокой электропроводностью растворов **LIII** в нитробензоле и диметилформамиде, а также тем, что фторборатный комплекс (**LVII**) значительно устойчивее к гидролизу, чем соответствующие комплексы, полученные из N-метилензоксазолона-2 и N-метилентиазолона-2. Аналогичные соотношения в реакционной способности **LIII**, **LIV** и **LV** наблюдаются и в других реакциях нуклеофильного замещения.

Из реакций ацеталей лактамов с нуклеофильными реагентами известно также взаимодействие ацетала N-метилпирролидона-2 с семикарбазидом, протекающее с образованием соответствующего семикарбазона, а также реакции с соединениями, имеющими активные метильные или метиленовые группы<sup>130</sup>:

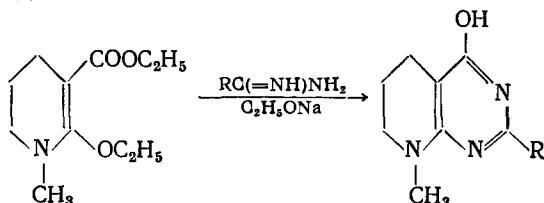


Следует отметить, что последняя реакция, как правило, протекает чрезвычайно легко, что позволяет сделать вывод о большей реакционной способности ацеталей по сравнению с лактимными эфирами.

Высокая реакционная способность ацеталей проявляется также и в реакции диэтилацетала N-метилпирролидона-2 с трехфтористым бором, сопровождающейся отщеплением одного алcoxильного остатка с образованием фторборатного комплекса (**LII**)<sup>131</sup>:



В заключение можно привести конденсацию N-метил-2-этокси-3-карбетокситетрагидропиридина с гуанидином и тиомочевиной, протекающую с образованием 2-замещенных 4-окси-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидинов<sup>133</sup>:



где R = NH<sub>2</sub>, SH.

Эта реакция показывает, что переход от лактимных эфиров к О-алкил производным лактамов, имеющим заместитель у циклического азота, открывает перспективы для получения конденсированных гетероциклических соединений с фиксированным положением заместителей.

Таким образом, использование О-алкил производных лактамов в органическом синтезе привело к важным результатам как в синтетическом, так и теоретическом планах. На их основе было синтезировано большое число гетероциклических соединений и, в частности, представителей новых гетероциклических систем, которые интересны как в биологическом, так и в химическом отношении. Богатый выбор и относительная доступность в сочетании с высокой реакционной способностью открывают значительные возможности применения О-алкил производных лактамов в качестве исходных веществ в синтезе разнообразных органических соединений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. И. Л. Куняц, Б. Л. Дяткин, Н. П. Гамбарян, Усп. химии, **25**, 785 (1956).
2. В. К. Антонов, А. М. Шкроб, М. М. Шемякин, ЖОХ, **35**, 1380 (1965).
3. В. К. Антонов, Докт. диссерт., Ин-т химии природных соед. АН СССР, М., 1966 г.
4. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, т. 11/2, стр. 511 (1958).
5. Р. Г. Глушков, Кандид. диссерт., ИОХ АН СССР, 1961.
6. J. Szmulskovicz, Adv. org. chem., 1963, т. 4, стр. 1.
7. R. Roger, D. G. Neilson, Chem. Rev., **61**, 179 (1961).
8. S. Petersen, Angew. Chem., **64**, 602 (1952).
9. S. Petersen, E. Tietze, Medicin und Chemie, т. 7, стр. 262 (1963).
10. H. Baumann, D. Leuchs, Пат. ФРГ 1098646 (1961); С. А., **55**, 27903 (1961).
11. C. Schuster R. Zeidler, R. Gehm, D. Leuchs, Пат. ФРГ 1078531 (1960); С. А., **55**, 24041 (1961).
12. W. A. Behrendt, Arch. Intern. Pharmacodyn., **147** (1—2), 99 (1964).
13. R. B. Lund, P. W. Simon, E. W. Pietrusza, J. R. Pedersen, H. K. Reim-schussel, Бельг. пат. 638901 (1964); С. А., **62**, 10612 (1965).
14. J. W. Ralls, J. Org. Chem., **26**, 66 (1961).
15. W. C. Sumpter, Chem. Rev., **34**, 393 (1944).
16. R. E. Benson, T. L. Cairns, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2115 (1948).
17. H. Bredereck, F. Effenberger, G. Simchen, Ber., **96**, 1350 (1963).
18. H. Bredereck, R. Gottpreg, H. Rempfer, K. Klemm, H. Keck, Ber., **92**, 329 (1959).
19. H. Meerwein, G. Hinz, Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, J. prakt. Chem., **147**, 257 (1937).
20. H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil, G. Willfang, Там же, **154**, 83 (1939).
21. E. Proffit, F. J. Becker, Там же, **30**, 18 (1965).
22. J. Harley-Mason, T. J. Leeney, Proc. Chem. Soc. London, **1964**, 368.
23. S. Petersen, E. Tietze, Lieb. Ann., **623**, 166 (1959).
24. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ХГС, **1965**, 85.
25. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ХГС, **1965**, 240.
26. M. Pesaro, J. Felner-Caboga, A. Eschenmoser, Chimia, **19**, 566 (1965).
27. L. A. Raquette, T. J. Barton, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5480 (1967).
28. Т. А. Маstryкова, А. Э. Шипов, В. В. Абляева, Е. Е. Кугучева, М. И. Кабачник, ДАН, **164**, 340 (1964).
29. L. G. Donaghue, J. Org. Chem., **22**, 1024 (1957).
30. N. Koglbum, R. A. Bown, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1359 (1963).
31. Т. А. Маstryкова, А. Э. Шипов, В. В. Абляева, Е. М. Попов, М. И. Кабачник, ДАН, **158**, 1373 (1964).
32. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ХГС, **1966**, 192.
33. Р. Г. Глушков, В. А. Волкова, О. Ю. Магидсон, Хим. фарм. журн., **1967**, № 9, 25.
34. В. Г. Границ, Р. Г. Глушков, Авт. свид. СССР 196876 (1966); Бюлл. изобр., **1967**, № 12, 41.
35. В. Г. Границ, Р. Г. Глушков, Хим. фарм. журн., **1967**, № 4, 16.
36. В. Г. Границ, Р. Г. Глушков, Авт. свид. СССР 196863 (1966); Бюлл. изобр., **1967**, № 12, 39.

37. В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Хим. фарм. журн., **1967**, № 5, 21.
38. В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Авт. свид. СССР 196864 (1966); Бюлл. изобр., **1967**, № 12, 39.
39. В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Хим. фарм. журн., **1967**, № 5, 16.
40. В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Там же, **1968**, № 2, 16.
41. В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, ЖОРХ, **8**, 724 (1968).
42. Н. Meerwein, K. Bodenbenniger, R. Borgel, K. Kunert, K. Wunderlich, Lieb. Ann., **632**, 38 (1960).
43. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, Авт. свид. СССР 183757 (1965); Бюлл. изобр., **1966**, № 14, 25.
44. C. F. Koelsch, J. Org. Chem., **25**, 164 (1960).
45. H. Leuchs, H. V. Katinsky, Ber., **55**, 710 (1922).
46. Н. Непеска, R. Lorenz, H. Timmier, Пат. ФРГ 1045411 (1958); С. А., **55**, 5543 (1961).
47. R. A. Abramovitch, D. Spencer, Adv. Heterocycl. Chem., **1964**, т. 3, стр. 117.
48. H. Bredereck, R. Gompper, K. Clemm, H. Rompfer, Ber., **92**, 837 (1959).
49. H. Bredereck, R. Gompper, K. Clemm, Ber., **92**, 1456 (1959).
50. H. Bredereck, K. Bredereck, Ber., **94**, 2278 (1961).
51. Z. Agnold, A. Holz, Coll., **27**, 2886 (1962).
52. K. Bredereck, S. Hamburger, Ber., **99**, 3227 (1966).
53. P. Oxley, D. A. Peak, W. F. Short, J. Chem. Soc., **1948**, 1618.
54. Р. Г. Глушков, Е. С. Головчинская, Мед. пром., **1960**, № 1, 12.
55. K. Schmidt, P. Zutavern, Герм. пат. 531403 (1929); Frdl., **18**, 3052 (1933).
56. W. Hechelhammer, Пат. ФРГ 917669 (1954); С. А., **52**, 6088 (1959).
57. W. Hechelhammer, Пат. ФРГ 948973 (1956); С. А., **53**, 6088 (1959).
58. K. Schmidt, P. Zutavern, Герм. пат. 532969 (1929); Frdl., **18**, 3050 (1933).
59. M. T. Tetensbaum, J. Org. Chem., **31**, 4298 (1966).
60. K. Schmidt, P. Zutavern, Герм. пат. 448447 (1929).
61. M. Nakazaki, Bull. Chem. Soc. Japan, **32**, 588 (1959).
62. H. Plieninger, D. Wild, Ber., **99**, 3070 (1966).
63. В. Г. Граник, Кандид. диссерт., Всес. н.-и. хим. фарм. ин-т, М., 1967 г.
64. G. Heller, Ber., **52**, 437 (1919).
65. S. Petersen, E. Tietze, Ber., **90**, 909 (1957).
66. A. Hantzsch, Ber., **54**, 1254 (1921).
67. J. M. Ralls, C. A. Eliger, Chem. & Ind., **1961**, 20.
68. W. Konz, Ам. пат. 2767182 (1956); С. А., **51**, 8150 (1957).
69. R. J. Loagry, Dissc. Abstr., **17**, 1217 (1957); С. А., **51**, 14763 (1957).
70. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, **31**, 189 (1961).
71. В. А. Плит, С. И. Бурмистров, Укр. хим. журн., **24**, 467 (1958).
72. А. Etienne, J. Cottegeia, С. р., **259** с, 2660 (1964).
73. Франц. пат. 1383784 (1964); РЖХим., **1966**, 13Н182П.
74. P. Schlack, Ам. пат. 2356622 (1944); С. А., **39**, 1420 (1945).
75. J. R. Geigy, Франц. пат. 1367799 (1964); С. А., **61**, 16055 (1964).
76. G. Heller, Ber., **40**, 1296 (1907).
77. R. Stolle, M. Merkle, F. Hanusch, J. prakt. Chem., **140**, 59 (1934).
78. G. Heller, Ber., **49**, 2773 (1916).
79. H. Behringer, H. Meir, Lieb. Ann., **607**, 80 (1957).
80. Р. Г. Глушков, Е. С. Головчинская, ЖПХ, **32**, 920 (1959).
81. R. Stolle, Ber., **63**, 1032 (1930).
82. K. Gatzl, Ам. пат. 3299045 (1967); С. А., **66**, 65407 (1967).
83. A. G. Knoll, Герм. пат. 521870 (1929); Frdl., **17**, 2603 (1932).
84. A. G. Knoll, Герм. пат. 545850 (1929); Frdl., **17**, 2605 (1932).
85. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, **30**, 649 (1960).
86. S. Petersen, E. Tietze, W. Wirth, Ам. пат. 2852525 (1958); С. А., **53**, 6256 (1959).
87. Англ. пат. 825514 (1959); С. А., **55**, 7450 (1961).
88. J. Moriconi, J. J. Murray, J. Org. Chem., **29**, 3557 (1964).
89. R. K. Callow, J. Chem. Soc., **1929**, 1191.
90. H. Weidinger, J. Klanz, Ber., **96**, 1049 (1963).
91. H. Weidinger, J. Klanz, Ber., **96**, 1059 (1963).
92. H. Weidinger, J. Klanz, Ber., **96**, 1064 (1963).
93. C. Heller, W. Benade, Ber., **55**, 1011 (1922).
94. J. Kőrösi, J. prakt. Chem., **23**, 212 (1964).
95. A. Etienne, A. Le Berger, C. Repault, С. р., **262**с, 365 (1966).
96. Р. Г. Глушков, ЖОХ, **36** (5), 948 (1966).
97. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, **31**, 1173 (1961).
98. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, **31**, 1906 (1961).
99. Р. Г. Глушков, А. Р. Тодд, ХГС, **1968**, № 3, 433.

100. F. Bohlmann, N. Ottawa, Abhandl. braunschweig wiss. Ges., **9**, 177 (1957); C. A., **52**, 10880 (1961).
101. S. Petersen, Пат. ФРГ 863056 (1953); Chem. Zbl., **1953**, 8416.
102. A. Wahl, P. Bagard, С. р., **156**, 900 (1913).
103. H. Непеска, R. Lorenz, H. Timmle, Пат. ФРГ 1044818 (1958); С. А., **55**, 3622 (1961).
104. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, **30**, 1855 (1960).
105. R. Sehring, W. Konz, Пат. ФРГ 949057 (1956); С. А., **53**, 6275 (1959).
106. B. Stoll, W. Griebl, Helv. chim. acta, **48**, 1805 (1965).
107. V. Dudek, O. Li'Kyan, Coll., **30**, 2472 (1965).
108. H. Booth, A. W. Johnson, F. Johnson, J. Chem. Soc., **1962**, 98.
109. O. Červinka, Coll., **24**, 1146 (1959).
110. R. Lukeš, O. Červinka, Chem. Listy, **52**, 83 (1958).
111. R. Lukeš, O. Červinka, Coll., **24**, 1846 (1959).
112. R. Lukeš, M. Černý, Там же., **26**, 2886 (1961).
113. R. Bonnett, K. S. Chen, A. G. Gale, Canad. J. Chem., **42**, 1073 (1964).
114. K. Maier, H. Baumann, D. Leuchs, Пат. ФРГ 1085160 (1960); Chem. Zbl., **132**, 4524 (1961).
115. Б. М. Пятин, Р. Г. Глушков, Хим. фарм. журн., **1968**, № 9, 17.
116. W. Wamhoff, F. Korté, Ber., **99**, 872 (1966).
117. K. A. Чхиквадзе, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, **36**, 2577 (1966).
118. A. Schrage, G. H. Hitching, J. Org. Chem., **16**, 1153 (1951).
119. J. D. Fissekis, A. Myles, G. B. Bowpn, Там же, **29**, 2670 (1964).
120. Р. Я. Левина, Ф. К. Величко, Усп. химии, **29**, 929 (1960).
121. W. Heldt, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5880 (1958).
122. A. C. Cope, E. M. Hancock, Там же, **61**, 776 (1939).
123. A. C. Cope, E. M. Hancock, Там же, **61**, 353 (1939).
124. E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunietz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, J. Felner, H. P. Gribi, H. Schwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, Angew. Chem., **76**, 393 (1964).
125. J. Felner, A. Fishli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker, A. Eschenmoser, Там же, **79**, 863 (1967).
126. A. Fischli, A. Eschenmoser, Там же, **79**, 865 (1967).
127. D. Bormann, A. Fischli, R. Krasse, A. Eschenmoser, Там же, **79**, 867 (1967).
128. W. J. Fanshave, V. J. Bauer, E. F. Ullman, S. R. Safir, J. Org. Chem., **29**, 308 (1964).
129. H. Bredereck, F. Effenberger, H. P. Beyerlin, Ber., **97**, 3081 (1964).
130. H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, Lieb. Ann., **641**, 1 (1961).
131. H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrödt, J. Spille, Ber., **89**, 2060 (1956).
132. H. Eilingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger, Angew. Chem., **72**, 836 (1960).
133. Б. М. Пятин, Р. Г. Глушков, Хим. фарм. журн., **1968**, № 10, 14.
134. H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdat, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann, P. Grieshaber, Ber., **101**, 41 (1968).
135. G. Simchen, H. Hoffmann, H. Bredereck, Ber., **101**, 51 (1968).

Всесоюзный н.-и. химико-фармацевтический  
ин-т им. С. Орджоникидзе, Москва