

УДК 547.1 + 541.124 + 546.171.8 + 547.298.1

## РЕАКЦИЯ ШМИДТА С КЕТОНАМИ

*Г. И. Колдобский, Г. Ф. Терещенко, Е. С. Герасимова и  
Л. И. Багал*

В обзоре рассмотрена реакция Шмидта с кетонами. Особое внимание удалено механизму и кинетике взаимодействия кетонов с азотистоводородной кислотой. Наряду с этим указаны побочные реакции, сопровождающие основной процесс, и область применения реакции.

Библиография — 105 наименований.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1790
II. Механизмы реакции Шмидта с кетонами	1790
III. Сопутствующие реакции	1808
IV. Область применения реакции	1810

## I. ВВЕДЕНИЕ

Реакция Шмидта с кетонами принадлежит к большой группе реакций, известных как сектетные перегруппировки. Характерной особенностью этих превращений является образование промежуточного соединения с сектетом электронов у атома азота.

Эта реакция интересна большими синтетическими возможностями. К проблемам, связанным с ее механизмом, относятся: поведение слабых оснований в сильнокислотных средах, особенности реакционной способности карбонильных соединений, способность заместителей к перемещению и некоторые другие. Реакция Шмидта является также удобной моделью для изучения процессов, катализируемых кислотами.

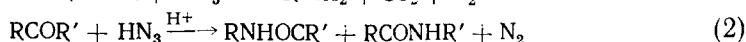
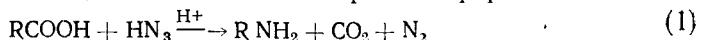
Этот метод пригоден для получения недоступных иначе замещенных амидов, тетразолов и мочевин; некоторые из перечисленных соединений обладают высокой биологической активностью и находят практическое применение<sup>1, 2</sup>.

Реакции Шмидта посвящено значительное количество работ, а также обзоры Вольфа<sup>3</sup> и Смита<sup>4</sup>, обобщающие экспериментальные данные, полученные до 1962 года. Настоящий обзор учитывает некоторые работы, появившиеся позднее, особенно недавние кинетические исследования, и в связи с этим более подробно рассматривает механизм реакции.

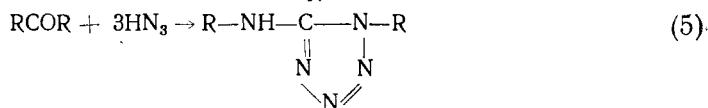
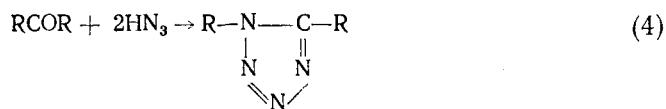
## II. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ШМИДТА С КЕТОНАМИ

1. Общая характеристика реакции и ее механизм по Смиту<sup>4</sup>

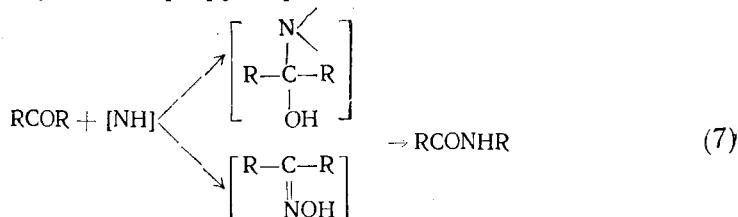
Перегруппировку карбонильных соединений под действием азотистоводородной кислоты в присутствии кислотных катализаторов открыл Шмидт в 1923 г.<sup>5</sup> Оказалось, что карбоновые кислоты превращаются в амины, кетоны — в амиды, альдегиды — в нитрилы и формамиды.



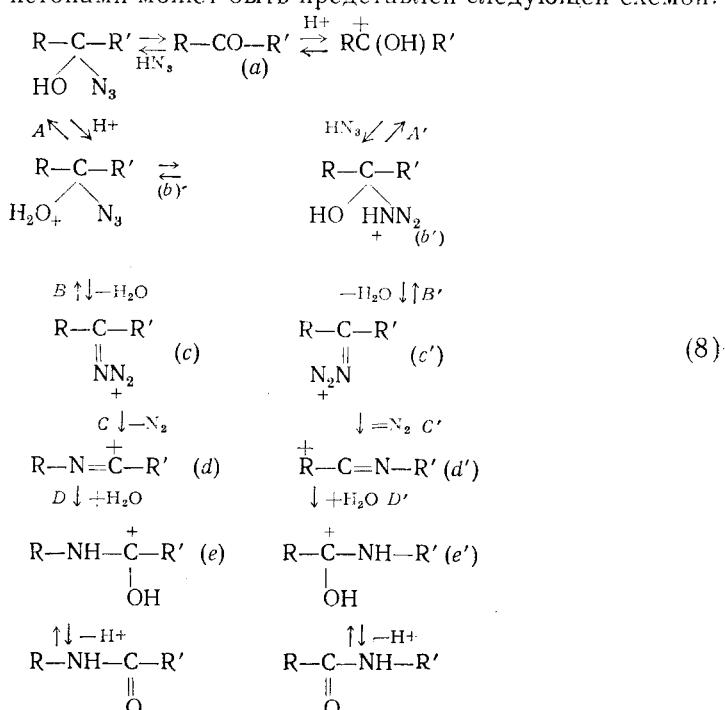
В случае избытка азотистоводородной кислоты из кетонов образуются тетразолы, аминотетразолы и мочевины:



Шмидт полагал, что в процессе реакции происходит расщепление азотистоводородной кислоты на иминный радикал  $[\text{NH}]$  и азот. Иминный радикал образует с карбонильным соединением аддукт, который непосредственно изомеризуется в продукты реакции, либо превращается в оксим с последующей перегруппировкой по Бекману<sup>6</sup>:



Однако в более поздних работах других авторов показано, что это предположение ошибочно. Современные представления о механизме реакции Шмидта заложены в работах Оливери — Мандела<sup>7</sup>, Харда<sup>8</sup>, Сэнфорда с сотр.<sup>9</sup>, Ньюмена и Гильденхорна<sup>10</sup>. Результаты этих исследований и свои собственные наблюдения обобщены Смитом<sup>11</sup>. С учетом некоторых изменений, внесенных в последующие годы Смитом<sup>4</sup>, механизм реакции Шмидта с кетонами может быть представлен следующей схемой:



Независимо от того по какому пути (*A* или *A'*) протекает перегруппировка, первой стадией реакции всегда является взаимодействие карбонильного соединения (в свободной или протонированной форме) с азотистоводородной кислотой, что приводит к азидогидрину (*b*). Последующая дегидратация приводит к иминодиазониевому иону (*c*).

Вследствие  $sp^2$ -гибридизации центрального углеродного атома иминодиазониевый ион может принимать две конформации — *син-* и *анти-* (*c* и *c'*). Допущение о существовании двух конформеров иминодиазониевого иона объясняет образование двух изомерных амидов из несимметричных кетонов. Потеря иминодиазониевым ионом азота сопровождается миграцией заместителя (*R* или *R'*), находящегося в *анти*-положении по отношению к диазогруппе. Возникающий при этом иминокарбониевый ион (*d*) взаимодействует с водой или с любым другим нуклеофильным реагентом с образованием продуктов реакции.

Предложенная схема (8) удовлетворительно объясняет основные закономерности реакции кетонов с азотистоводородной кислотой, хотя известны случаи, которые не укладываются в рамки этих представлений. Детальное обсуждение механизма реакции целесообразно провести путем рассмотрения отдельных стадий процесса, начиная с состояния реагентов в реакционной среде.

## 2. Поведение кетонов и азотистоводородной кислоты в растворах сильных кислот

Наиболее распространенным катализатором реакции Шмидта с кетонами является серная кислота. В большинстве случаев серная кислота берется в десяти-двадцатикратном избытке по отношению к карбонильному соединению и служит также реакционной средой.

В этой связи целесообразно рассмотреть поведение кетонов и азотистоводородной кислоты в водных растворах серной кислоты.

Кетоны — это типичные слабые органические основания, протонирование которых в растворах сильных кислот осуществляется по кислороду карбонильной группы<sup>9</sup>:



Первые работы количественного характера по протонированию кетонов были выполнены Гамметтом<sup>12</sup>. Стюарт и Эйтс<sup>13</sup> спектрофотометрически определили величины  $pK_a$  большого ряда замещенных ацетофенонов и показали, что исследованные соединения принадлежат к ряду гамметовских оснований. Однако в более поздней работе<sup>14</sup> найдено, что протонирование ацетофенона и некоторых других сопряженных кетонов удовлетворительно описывается амидной функцией кислотности  $H_A$ . Бензофеноны имеют индивидуальную шкалу кислотности  $H_B$ <sup>15</sup>.

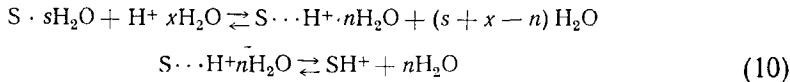
В результате повторного исследования основности ряда ароматических кетонов недавно было показано, что протонизация ацетофенона и бензофенона лучше описывается функцией  $H_o$  Гамметта, чем  $H_A$ <sup>16</sup>.

Такие расхождения, как считают<sup>17</sup>, связаны с неадекватностью обработки экспериментальных данных различными авторами. Причиной этого является недостаточная строгость постулатов, принятых при разработке методов расчета ионизационного отношения для исследуемых оснований.

Протонизация алифатических кетонов изучена в меньшей степени. Найдено, что константы ионизации их сопряженных кислот лежат, в основном, в пределах  $pK_a = -6 \div -8$ <sup>18, 19</sup>. Введение электроотрицательных

заместителей в молекуле кетона сильно снижает основность таких соединений<sup>20, 21</sup>. В работах<sup>20, 22</sup> показано, что протонизация ацетона, 2-бутанона, 2-гексанона и ряда нитрокетонов хорошо описывается уравнением Гамметта.

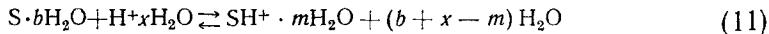
Описание протонизации кетонов согласно схеме (9) безусловно является упрощенным и не отражает всей сущности процесса. Халдна с сотр.<sup>23, 24, 25</sup> полагают, что для некоторых кетонов в растворах сильных минеральных кислот характерны следующие равновесия



где  $S$  — основание (кетон). Следовательно, результаты, полученные при изучении протонизации алифатических кетонов, описывают равновесие (10), а не (9).

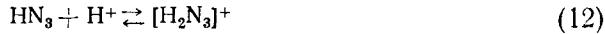
В ряде случаев имеются данные, подтверждающие эти предположения. В то же время результаты изучения коэффициентов активности 2-бутанона в серной кислоте, полученные теми же авторами<sup>26</sup>, не согласуются с таким подходом.

Уравнение (9) совершенно не учитывает влияния растворителя. Есть основания полагать<sup>27</sup>, что обе формы кетонов ( $S$  и  $SH^+$ ) гидратированы, тогда процесс протонизации может быть представлен следующим образом



Очевидно, для окончательного решения этого вопроса необходимы комплексные исследования процессов протонирования кетонов и кинетики их реакций, катализируемых кислотами.

Азотистоводородная кислота является слабой минеральной кислотой, которая в сильно протогенных системах подвергается протонизации:



Основность азотистоводородной кислоты изучалась методом распределения в серной кислоте<sup>28</sup>. Найдено, что коэффициент распределения, а следовательно, и коэффициент активности непротонированной формы азотистоводородной кислоты остается постоянным с изменением концентрации серной кислоты от 25 до 40 %. Резкое изменение коэффициента распределения наблюдалось лишь в ~80 %-ной серной кислоте, что связано, как полагают<sup>28</sup>, с протонизацией азотистоводородной кислоты. Константа ионизации  $[H_2N_3]^+$  была вычислена с помощью уравнения Гамметта и оказалась равной —6,9 \*. Аномальное изменение коэффициента распределения в серной кислоте более высокой концентрации (>95 %) не позволило охарактеризовать вторичную протонизацию азотистоводородной кислоты по уравнению (13). В работе<sup>30</sup> приведено приблизительное значение  $pK_a$   $[H_3N_3]^{2+}$ , равное —10,9 \*.

Необходимо отметить, что доказательств применимости функции  $H_0$  в этом случае пока нет. Поэтому найденные константы равновесий могут и не быть термодинамическими величинами. Здесь было бы полезно изучение кинетики кислотно-катализируемых реакций с участием азотистоводородной кислоты, например реакции Шмидта.

\* Значения  $H_0$  по данным<sup>29</sup>.

Иногда в качестве катализаторов реакции Шмидта применяют соляную, полифосфорную, трихлор- и трифтормуксусную кислоты.

Превращения кетонов и азотистоводородной кислоты в таких средах аналогичны происходящим в серной кислоте. Однако сольватационные эффекты здесь играют большую роль: в средах с невысокой кислотностью возможно образование комплекса с водородной связью карбонильного соединения со средой.

В случае катализа реакции Шмидта кислотами Льюиса реагирующей частицей, вероятно, является комплексное соединение, образующееся при взаимодействии кетона с апротонной кислотой<sup>24</sup>.

Реакцию Шмидта иногда проводят в присутствии инертных растворителей (хлороформ, бензол), не смешивающихся с серной кислотой. В этих условиях взаимодействие, очевидно, протекает в кислотном слое или на границе раздела двух фаз. Эти особенности могут оказывать определенное влияние на направление реакции.

Таким образом, можно полагать, что реакционноспособной частицей в перегруппировке Шмидта является протонированная форма кетона или его комплекс с кислотой. Однако было бы неправильно совершенно исключать участие в реакции непротонированной формы карбонильного соединения, особенно для кетонов, обладающих высокой реакционной способностью.

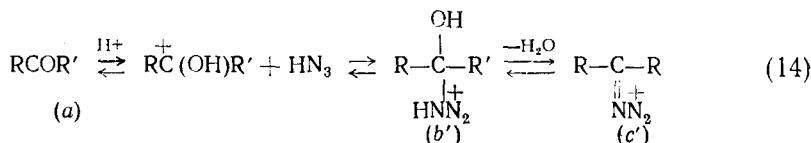
### 3. Присоединение азотистоводородной кислоты по карбонильной группе

Основные закономерности присоединения нуклеофильных реагентов по карбонильной группе в случае кислотного катализа рассмотрены в обзорах<sup>31, 32</sup>.

Имеющийся литературный материал по реакции Шмидта дает основания полагать, что эти закономерности относятся и к присоединению азотистоводородной кислоты к кетонам.

Как было показано выше, при растворении кетонов в водных растворах серной кислоты, обладающих достаточной кислотностью, наблюдается их протонизация. Это приводит к значительному увеличению полярности карбонильной группы и способствует присоединению такого нуклеофильного реагента как азотистоводородная кислота. В растворах, где протонирование карбонильного соединения отсутствует, реакция Шмидта затруднена.

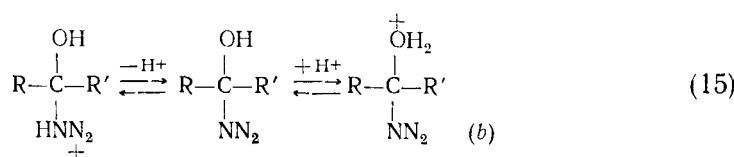
Однако в средах с высокой кислотностью ( $H_0 > -9$ ) перегруппировка замедляется из-за снижения концентрации непротонированной формы азотистоводородной кислоты. Взаимодействие азотистоводородной кислоты с кетоном приводит к иминодиазониевому иону ( $c'$ ). При этом в качестве промежуточного соединения образуется азидогидрин ( $b'$ ).



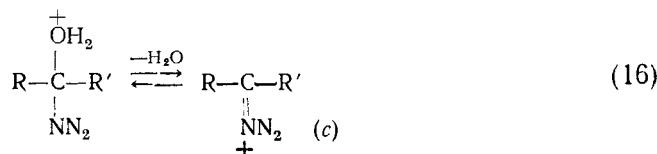
Азидогидрин типа ( $b'$ ) был получен и идентифицирован при реакции перфторциклогексана с азотистоводородной кислотой<sup>33</sup>.

Азидогидрин, более богатый энергией чем исходное соединение, стремится к регенерации двойной связи. При этом возможно как образова-

ние исходных соединений, так и стабилизация за счет дегидратации. Дегидратации способствует протолитическое равновесие (15):



и, как следствие этого, образование стабильного иминодиазониевого иона (c):



По сравнению с оксикарбониевым ионом ион (c) менее богат энергией, что способствует смещению равновесия (14) вправо. Однако дегидратация может осуществляться и бимолекулярно. В роли основания в этом случае могут выступать вода или бисульфат-ион.

Легкость присоединения азотистоводородной кислоты к кетонам должна зависеть от электронных и пространственных свойств заместителей. Обычно заместители, обладающие  $+I$ - или  $+M$ -эффектом приводят к увеличению основности кетона, но снижают реакционную способность по отношению к нуклеофильному реагенту. Наоборот, заместители с  $-I$ - или  $-M$ -эффектом уменьшают основность кетона, но повышают его реакционную способность.

Влияние природы заместителей на процесс присоединения азотистоводородной кислоты к кетонам и последующую дегидратацию выражено сложнее. Заместители с  $+I$ - или  $+M$ -эффектом затрудняют присоединение реагента, но облегчают дегидратацию азидогидрина; заместители с  $-I$ -,  $-M$ -эффектом вызывают противоположное действие.

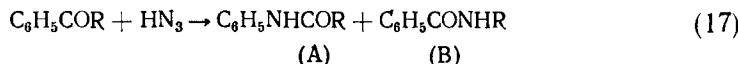
Экспериментальные данные по реакции кетонов с азотистоводородной кислотой в общем отвечают этим закономерностям. Известно, что в реакции Шмидта алифатические кетоны оказываются активнее, чем арилалкилкетоны, которые, в свою очередь, более реакционноспособны, чем диарилкетоны. Так как основность соответствующих кетонов увеличивается примерно в такой же последовательности, то возникло предположение, что скорость взаимодействия кетонов с азотистоводородной кислотой определяется их основностью<sup>11</sup>. Однако попытки объяснить наблюдаемые закономерности только на основании различий в основности кетонов следует признать недостаточно обоснованными. Например, известно, что некоторые замещенные бензофеноны являются более слабыми основаниями, чем алифатические кетоны<sup>34</sup>.

Значительную роль в реакции кетонов с азотистоводородной кислотой играют пространственные факторы. В этом смысле существенна доступность положительно заряженного атома углерода протонированной карбонильной группы. Хотя для реакции Шмидта отсутствуют систематические количественные данные о влиянии строения карбонильного соединения на скорость реакции, известно, что стерически затрудненные кетоны, такие как третичные-алкилкетоны и орто-замещенные бензофеноны реагируют медленнее по сравнению с диалкилкетонами нормального строения и незамещенными дифенилкетонами<sup>4</sup>.

#### 4. Стереохимия реакции

Иминодиазониевый ион, образующийся в результате дегидратации азидогидрина, способен к изомеризации такого же типа, какая наблюдается в оксимах (ср. схему 8). Содержание *син-* и *анти*-изомеров в равновесной смеси определяется условиями реакции, а также пространственными и электронными факторами. Допущение о существовании геометрически изомерных форм иминодиазониевого иона, является исключительно важным, так как позволяет объяснить образование изомерных амидов из несимметричных кетонов. Анализ этой проблемы проведен Смитом и сотр.<sup>35-37</sup>. В 1950 г. Смит и Хорвиц<sup>35</sup> обнаружили, что одни и те же кетоны дают смесь амидов с одинаковым содержанием изомеров как в реакции Шмидта, так и в перегруппировке Бекмана<sup>38</sup>. Это позволило авторам сделать предположение о сходстве равновесного распределения между изомерными оксимами и стереоизомерными формами иминодиазониевого иона.

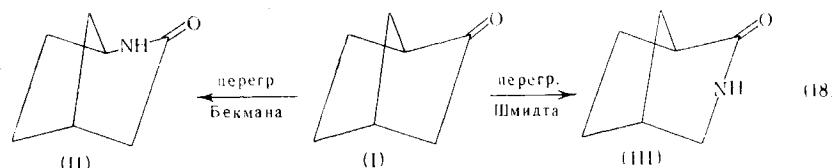
На примере алкилфенилкетонов и бензофенонов показано<sup>35</sup>, что на соотношение образующихся амидов большее влияние оказывают не электронные, а пространственные свойства заместителей. Так, для реакции алкилфенилкетонов с азотистоводородной кислотой



где  $R = CH_3, C_2H_5, CH(CH_3)_2$ , соотношение изомерных форм A/B составляет 95/5, 85/15 и 50/50 соответственно. В то же время из бензофенонов строения  $\rho$ - $RC_6H_4COC_6H_5$ , где  $R = CH_3, C_2H_5, Cl, NO_2, OCH_3$ , независимо от природы заместителя всегда образуются изомерные амиды в соотношении, близком 1 : 1.

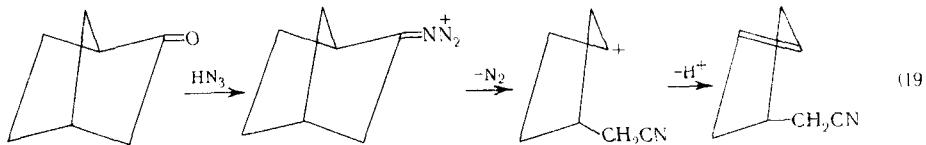
Таким образом, характер перемещений заместителей в несимметричных кетонах в большинстве случаев удовлетворительно описывается эмпирическим правилом, согласно которому мигрирует наиболее объемистый заместитель, занимающий положение *анти*- по отношению к диазогруппе в иминодиазониевом ионе.

Аналогичные закономерности справедливы для ряда алифатических и ациклических кетонов. Так, Шехтер и Кирк<sup>39</sup> на примере  $\alpha$ -замещенных циклогексанонов и циклогептанонов показали, что в таких кетонах превращение происходит по преимуществу с замещенной стороны цикла. Подобное наблюдение было сделано для бициклических кетонов<sup>40</sup> и для кетонов с открытой цепью<sup>41</sup>. Однако в случае норкамфоры и циклопентанонкамфоры наблюдается миграция незамещенной стороны цикла<sup>42</sup>. В то же время бекмановская перегруппировка оксимов этих кетонов сопровождается образованием лактамов «нормального» строения:



Вместе с тем следует отметить, что в реакции Шмидта выходы соответствующих амидов составляют  $\sim 30\%$ . Возможно, отсутствие в продуктах реакции лактама (II) связано с образованием ненасыщенного про-

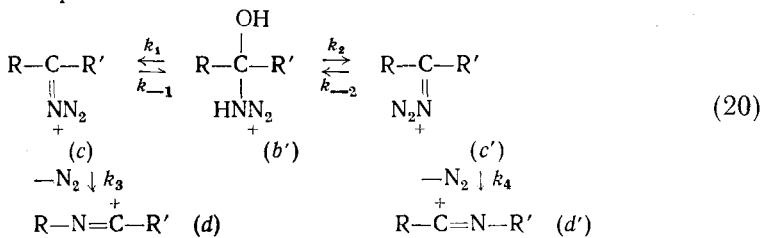
изводного ацетонитрила по схеме:



Любопытные закономерности наблюдаются для фенилалкилкетонов  $C_6H_5(CH_2)_nCOCH_3$ <sup>10, 11</sup>. Ацетофенон ( $n=0$ ) дает миграционное соотношение  $C_6H_5/CH_3$ , равное 95/5, фенилацетон ( $n=1$ ) —  $C_6H_5CH_2/CH_3$  — 50/50, бензилацетон ( $n=2$ ) —  $C_6H_5(CH_2)_2/CH_3$  — 95/5, а 5-фенил-2-пентанон дает соотношение  $C_6H_5(CH_2)_3/CH_3$  — 80/20; кетоны с  $n=4$  и 5, по-видимому, продолжают эту закономерность.

Из метилалкил- и метиларилкетонов в большинстве случаев образуются N-замещенные ацетамиды. Известны лишь два случая, когда наблюдалась преимущественная миграция метильной группы: из бензаль-ацетона<sup>43</sup> и метилциклогексилкетона<sup>44</sup> образуются N-метилциннамид и N-метилциклогексиламид соответственно. Весьма интересные результаты были получены при изучении изомерного соотношения амидов, образующихся из орто-замещенных бензофенонон<sup>37, 45</sup> (см. табл. 1). Против ожидания оказалось, что эти соединения не подчиняются эмпирическому правилу о преимущественной миграции более объемистых заместителей. Такие же отклонения наблюдаются и для 2-замещенных флуоре-нонов<sup>46</sup>.

Согласно схеме процесса (8) из протонированного азидогидрина образуются два изомера иминодиазониевого иона:



Если энергетический барьер перегруппировки ( $c \rightarrow d$ ) меньше или сравним по величине с взаимопревращением иминодиазониевых ионов  $c$  и  $c'$ , то на соотношение получающихся амидов основное влияние ока-

ТАБЛИЦА 1

Соотношение изомерных амидов для орто-замещенных бензофенонон<sup>45</sup>

Заместитель	$C_6H_5NHCOAr/ArNHCO_2C_6H_5$ , %	Заместитель	$C_6H_5NHCOAr/ArNHCO_2C_6H_5$ , %
CH <sub>3</sub>	78:22	Br	82:18
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78:22	CH <sub>3</sub>	50:50
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	82:18	NO <sub>2</sub>	30:70
Cl	75:25	COOH	3:97

зывает состояние равновесия  $c \rightleftharpoons c'$ . В том случае, когда энергетический барьер перегруппировки выше — следует ожидать (согласно принципу Кертина — Гамметта<sup>47</sup>), что соотношение амидов будет определяться разностью энергетических барьеров перегруппировок  $c \rightarrow d$  и  $c' \rightarrow d'$ .

Такой же вывод следует и из кинетических соображений<sup>37, 48</sup>. Если перегруппировка ( $k_3$  и  $k_4$ ) осуществляется быстрее чем взаимопревра-

шение изомеров  $c$  и  $c'$ , то можно записать:

$$\begin{aligned} d(c)/dt &= k_1(b) - k_3(c) \\ d(c')/dt &= k_2(b) - k_4(c') \\ d(d)/dt &= k_3(c) = k_1(b) - d(c)/dt \\ d(d')/dt &= k_4(c') = k_2(b) - d(c')/dt \end{aligned} \quad (21)$$

После интегрирования последних двух уравнений и деления их друг на друга имеем:

$$\frac{(d)}{(d')} = \frac{k_1 \int (b)/dt - (c)}{k_2 \int (b)/dt - (c')} \quad (22)$$

При  $t = \infty$  это соотношение будет равно  $k_1/k_2$ , а при  $t = 0$  —  $k_1 k_3 / k_2 k_4$ .

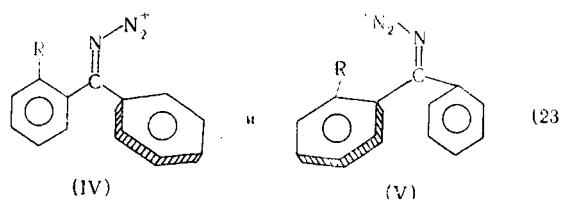
Если медленной стадией является перегруппировка, то соотношение амидов должно определяться энергетическими барьерами перегруппировок  $c \rightarrow d$  и  $c' \rightarrow d'$ , а не термодинамической стабильностью соединений  $c$  и  $c'$ . Действительно, согласно уравнению (20) равновесие  $c \rightleftharpoons c'$  описывается произведением  $k_1 k_2 / k_2 k_1$ , а соотношение концентраций  $d/d'$  определится как  $(k_1 k_{-2} / k_2 k_{-1}) \cdot k_3 k_4$ . Обозначив первый множитель через  $K$ , получим, что соотношение концентраций  $d/d'$  равно  $K k_3 / k_4$ .

Таким образом, чем медленнее стадии перегруппировки с константами  $k_3$  и  $k_4$  по сравнению с константами скоростей взаимопревращения иминодиазониевых ионов ( $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_{-1}$  и  $k_{-2}$ ), тем большее значение будут приобретать электронные факторы, влияющие на склонность заместителя к перемещению. При этом соответственно меньшее значение будет иметь термодинамическое равновесие между  $c$  и  $c'$ .

Описанные крайние случаи, однако, вряд ли осуществляются в «чистом» виде. На соотношение образующихся амидов скорее оказывают влияние все перечисленные факторы. При этом, естественно, лишь некоторые из них являются решающими. Анализ указанных факторов проведен в работе <sup>37</sup>.

Трудность интерпретации имеющихся данных заключается в том, что закономерности, справедливые для одного ряда кетонов, не обязательны для другого ряда. Последнее обстоятельство, очевидно, связано как с возможным изменением скоростей отдельных стадий в зависимости от природы кетона, так и конкурирующего влияния электронных и стерических факторов на структуру иминодиазониевого иона.

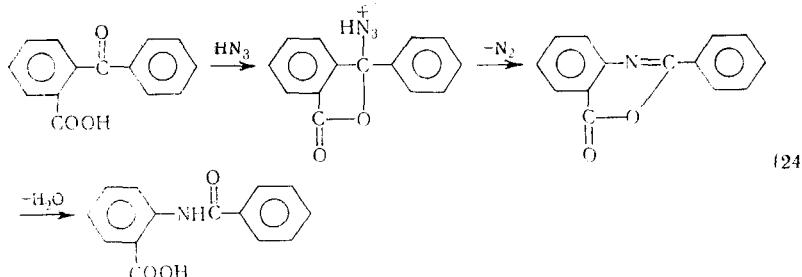
В качестве примера следует сослаться на «аномальное» поведение орто-замещенных бензофенонов, для которых наблюдается преобладающая миграция незамещенного фенильного кольца. В то же время орто-замещенные ацетофеноны дают продукты арильной миграции. Убедительное объяснение этого явления было дано в работе<sup>37</sup>. В бензофенонах лишь одно фенильное кольцо находится в сопряжении с карбонильной группой, что приводит к нарушению колланарности системы. Имидиазониевый ион для таких соединений может существовать в виде двух пространственных изомеров (IV) и (V).



Если орто-заместитель способствует сопряжению замещенной фенильной группы с карбонильной, то преобладает коформация (IV) и наблюдается преимущественная миграция орто-замещенного фенильного кольца. В том случае, когда заместитель не оказывает заметного влияния на способность фенильной группы к сопряжению, преобладающей является конформация (V) и существенной будет миграция незамещенного фенильного кольца.

Влияние электронных и пространственных факторов на сопряжение замещенной фенильной группы является наглядным для таких кетонов, как *o*-этил- и *o*-метоксибензофеноны. Стерически этильная и метоксильная группы почти эквивалентны, однако метоксильная группа более эффективно сопряжена с фенильным ядром. Такое различие резко сказывается на миграционном соотношении. Из *o*-этилбензофенона в основном образуется соответствующий анилид, в то время как *o*-метоксибензофенон дает смесь амидов в соотношении 1:1<sup>45</sup>.

Поведение *o*-карбокси-, *o*-нитро- и *o*-фенилбензофенонов, которые обнаруживают преимущественную миграцию замещенной арильной группы, становится понятным, если допустить, что перегруппировка проекает через образование циклического производного<sup>49</sup>:

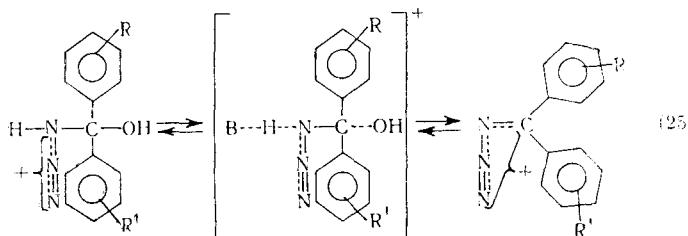


На изомерный состав смеси амидов, образующихся из несимметричных кетонов, в ряде случаев существенное влияние оказывают условия проведения реакции (температура, природа среды). Было установлено, что повышение температуры реакции приводит к изменению соотношения изомерных амидов в сторону увеличения доли изомера, получающегося в меньшем количестве при более низкой температуре<sup>37, 39</sup>.

Интересные результаты были получены Брекенриджем<sup>50</sup> при изучении влияния концентрации серной кислоты на соотношение изомерных амидов в случае замещенных бензофенонов и арилпиридиликетонов (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, при увеличении концентрации серной кислоты от 88 до 99% наблюдается резкое изменение миграционного соотношения. Столь значительные изменения, очевидно, связаны с возрастанием полярности среды при переходе к более концентрированным кислотам.

Такое допущение может быть сделано на основании следующих соображений. Дегидратация азидогидрина (*b*) протекает через переходное состояние, изображенное на схеме (25).



где  $B = H_2O$  или  $HSO_4^-$

Степень полярности переходного состояния зависит от природы заместителя и положения замещенного фенильного ядра по отношению к диазогруппе. Переходное состояние будет более полярно, когда мета-замещенное фенильное ядро (с электроотрицательным заместителем) находится в положении *анти*- по отношению к диазогруппе. Переходное состояние будет менее полярно, когда мета-замещенное фенильное ядро (с электродонорным заместителем) находится в *син*-положении. Скорость дегидратации азидогидрина тем в большей степени зависит от полярности растворителя, чем более полярно переходное состояние. Следовательно, при увеличении полярности среды (возрастание концентрации серной кислоты) реакция пойдет через более полярное переходное состояние. В результате произойдет значительное изменение соотношения изомерных амидов.

Пара-замещенные бензофеноны практически не чувствительны к влиянию среды, так как заместители в пара-положении не оказывают столь существенного влияния на полярность переходного состояния.

Аналогичное изменение соотношения изомерных амидов наблюдали Томита и сотр.<sup>51</sup> для 1-инданонов и 1-тетралонов при замене серной кислоты на трихлоруксусную кислоту.

ТАБЛИЦА 2

Соотношение изомерных амидов (фенил/замещенный фенил) для бензофенонов в зависимости от концентрации серной кислоты<sup>50</sup>

Соединение	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	
	88 вес.%	99 вес.%
Пара-замещенные бензофеноны	1:1	1:1
<i>m</i> -Нитробензофенон	1:2,16	1:5,02
<i>m</i> -Хлорбензофенон	1:1,12	1:3,06
<i>m</i> -Метилбензофенон	0,98:1	7,00:1
<i>p</i> -Метил-3,5-динитробензофенон*	1,32:1*	0,27:1*

\* *p*-Толил/3,5-динитрофенил.

Вообще следует отметить, что вопросы стереохимии реакции Шмидта достаточно сложны. Ранние представления о близости соотношений изомерных амидов в реакции Шмидта и в перегруппировке Бекмана при более широком изучении оказались весьма приблизительными. Во многих случаях, особенно для кетонов сложной структуры<sup>52, 53</sup>, нельзя предсказать направление течения реакции. С каждым годом накапливается все больше данных, свидетельствующих о нарушении первоначально разработанных правил и для окончательного решения этой проблемы необходимы дальнейшие исследования.

## 5. Кинетика реакции

Кинетика реакции Шмидта с кетонами исследована недостаточно. Это, очевидно, объясняется значительными трудностями количественного изучения таких сложных процессов. Систематическое изучение кинетики реакции Шмидта предпринято лишь в последние годы.

При измерении скорости взаимодействия некоторых кетонов с азотистоводородной кислотой в соляной и серной кислотах показано, что реакция имеет общий второй порядок и первый порядок по каждому из компонентов<sup>54</sup>. В выражение для скорости процесса входит значение кислотности среды:  $d(N_2)/dt = kh_0[H\text{N}_3][\text{кетон}]$ . Таким образом, под-

твердились ранние наблюдения о зависимости скорости реакции от концентрации кислоты — катализатора.

Установлено также, что более основные кетоны реагируют с большей скоростью. На этом основании сделаны попытки связать реакционную способность кетонов с их основностью.

В работе<sup>55</sup> изучали кинетику реакции различных ацетофенонов с азотистоводородной кислотой в водной серной кислоте. Данные для мета- и пара-замещенных ацетофенонов не соответствуют тем, которые следовало бы ожидать исходя из миграционных способностей заместителей. Некоторые орто-заместители ( $\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCN}$ ) замедляют реакцию, другие ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{Cl}$ ) ускоряют ее.

Изменения значений энтропии и энталпии активации указывают на существование изокинетического соотношения. Эти результаты в какой-то мере согласуются с данными работы<sup>54</sup>, но не позволяют выявить основные закономерности реакции.

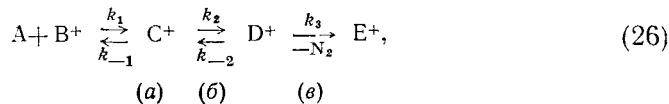
Кинетику реакции Шмидта для некоторых ароматических кетонов изучил Мирек<sup>56, 57</sup>. Наблюдаемая скорость реакции снижается для кетонов с электронодонорными заместителями, что в общем согласуется с влиянием этих заместителей на положение полосы карбонильной группы в ИК-спектрах. На этом основании автор предположил, что медленной стадией реакции является присоединение азотистоводородной кислоты к оксиарбониевому иону. Однако вследствие того, что исследуемые реакции протекают гетерогенно, полученные результаты следует рассматривать с осторожностью, так как на течение процесса могут оказывать влияние дополнительные факторы.

Данные совсем иного характера сообщил Бэк<sup>58</sup>. Для фенантренхинона константа скорости реакции с азотистоводородной кислотой значительно уменьшается при увеличении концентрации серной кислоты, что не согласуется с ранее наблюдавшимися закономерностями. Чтобы разрешить эти противоречия автор предположил, что в реакцию может вступать не только свободная азотистоводородная кислота, но и ее протонированная форма ( $\text{H}_2\text{N}_3^+$ ). Аналогичные допущения сделаны им и при изучении реакции Шмидта с бензойной кислотой<sup>59</sup>.

Все цитируемые работы носят отрывочный характер и лишены систематичности. Эти и другие причины до последнего времени не позволяли заметно продвинуться в понимании механизма реакции Шмидта.

Некоторые вопросы формальной кинетики реакции Шмидта с кетонами удобно рассмотреть на простейшем примере, когда образуется только один из изомерных амидов.

Кинетическую схему процесса, исходя из предлагаемого механизма реакции (8), можно представить для данного случая следующим образом:



где  $\text{A}$  — непротонированная азотистоводородная кислота;  $\text{B}^+$  — протонированный кетон,  $\text{C}^+$  — протонированный азидогидрин (I),  $\text{D}^+$  — иминодиазониевый ион (II),  $\text{E}^+$  — иминокарбониевый ион (III).

Одна из стадий — перегруппировка иминодиазониевого иона (c), сопровождаемая выделением  $\text{N}_2$ , — безусловно необратима. При этом кинетически равнозначно, протекает ли перегруппировка по многоцентровому механизму или через промежуточный нитрен. Стадии (a) и (b) в принципе могут быть обратимыми.

В работе<sup>60</sup> показано, что скорости расхода  $\text{HN}_3$  и выделения азота в реакции 2-гексанона с  $\text{HN}_3$  в водных растворах серной кислоты равны. Это означает, что концентрации промежуточных соединений (I) и (II) достаточно малы и ими можно пренебречь. Изменение концентрации (I) и (II) по ходу реакции можно не учитывать, поэтому в рассуждениях использован принцип стационарности.

Если процесс лимитируется стадией (в), то общая скорость процесса равна:

$$\frac{d\text{N}_2}{dt} = -\frac{d[\text{A}]_{\text{ст}}}{dt} = k_3 \cdot K_2 \cdot K_1 [\text{A}][\text{B}^+] \quad (27)$$

Если же лимитирующими являются стадии (б) и (а), то скорости выражаются уравнениями (28) и (29) соответственно:

$$\frac{d\text{N}_2}{dt} = -\frac{d[\text{A}]_{\text{ст}}}{dt} = k_2 \cdot K_1 [\text{A}][\text{B}^+] \quad (28)$$

$$\frac{d\text{N}_2}{dt} = -\frac{d[\text{A}]_{\text{ст}}}{dt} = k_1 [\text{A}][\text{B}^+] \quad (29)$$

тогда  $[\text{A}]_{\text{ст}}$  — стехиометрическая концентрация  $\text{HN}_3$ . Зависимости концентраций протонированного кетона и непротонированной  $\text{HN}_3$  от их констант основности и от кислотности среды опущены. Найденные на опыте общий второй порядок реакции и первый порядок по каждому из компонентов формально согласуются с предположением о том, что самой медленной стадией может быть любая из следующих трех: (а), (б), (в).

Некоторые особенности механизма реакции кетонов с азотистоводородной кислотой были вскрыты при изучении процесса в широком интервале кислотностей среды. На рис. 1 показана найденная зависимость эффективной константы скорости реакции от функции кислотности  $H_0$  для гексанона-2 и для ацетофенононов с заместителями в фенильном ядре<sup>61, 62</sup>. По мере увеличения концентрации серной кислоты скорость реакции возрастает, достигая предела, а затем падает. Следует заметить, что для реакции Шмидта с карбоновыми кислотами скорость реакции непрерывно возрастает с увеличением концентрации серной кислоты вплоть до 96,6%<sup>63</sup>, что указывает на отличия этих процессов.

Подобные зависимости (рис. 1) при нуклеофильном присоединении к карбонильной группе можно объяснить либо кислотно-основным равновесием исходных реагентов, либо изменением лимитирующей стадии<sup>31</sup>.

Если определяющим фактором является кислотно-основное равновесие кетона и азотистоводородной кислоты (в данном случае — в серной кислоте), то при лимитирующей стадии — присоединении — эффективная константа скорости реакции равна<sup>61, 63</sup>:

$$k_{\text{зф.}} = \frac{k' \cdot h_0}{K_1 \left[ 1 + \frac{h_0}{K_1} \right] \left[ 1 + \frac{h_0}{K_2} + \frac{h_0 \cdot h_+}{K_2 K_3} \right]} \quad (30)$$

где  $k'$  — истинная константа скорости реакции,  $h_0$ ,  $h_+$  — функции кислотности для нейтральных оснований и однозарядных катионов соответственно;  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  — константы основности кетона, азотистоводородной кислоты и однопротонированной азотистоводородной кислоты ( $\text{H}_2\text{N}^+$ ) соответственно.

Уравнение (30) справедливо только при условии, что кетоны и азотистоводородная кислота ведут себя как гамметтовские основания. Несмотря на определенные трудности в решении этого вопроса, в первом

приближении можно полагать, что 2-гексанон и ацетофеноны, замещенные в фенильном ядре<sup>61, 62</sup>, удовлетворяют этому требованию. Что же касается азотистоводородной кислоты, то ее поведение как гамметтовского индикатора постулируется.

На рис. 2 показаны найденные корреляционные зависимости между  $A$  и  $\lg k_{\text{эф}}$ , определенной согласно уравнению (30)<sup>61, 62</sup>. Величина  $A$  есть функция кислотности среды с поправкой на кислотно-основное равновесие исходных реагентов.

Из прямолинейного характера корреляционных соотношений (рис. 2) следует, что независимо от того, какая стадия реакции является лимитирующей, в первую очередь происходит протонирование реагентов в серной кислоте, а потом — взаимодействие протонированного кетона с непротонированной азотистоводородной кислотой.

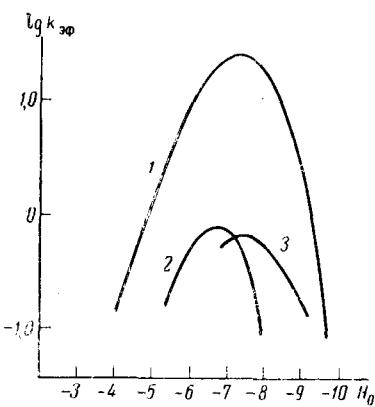


Рис. 1

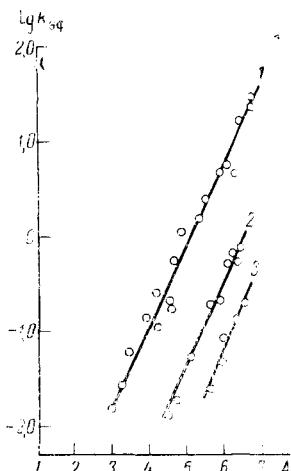


Рис. 2

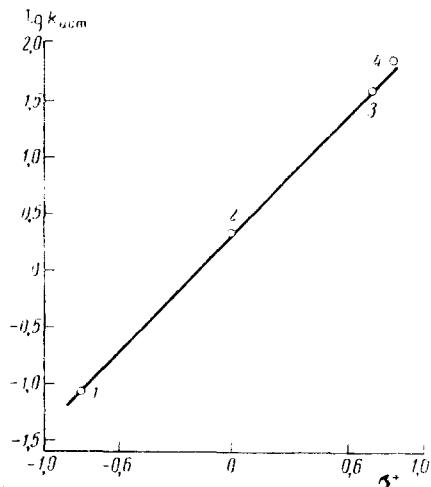


Рис. 3

Рис. 1. Зависимость логарифма наблюдаемой (эффективной) константы скорости реакции Шмидта ( $\lg k_{\text{эф}}$ ) в растворах  $\text{H}_2\text{SO}_4$  от кислотности для: 1 — 2-гексанона, 2 — ацетофенона, 3 — *m*-нитроацетофенона<sup>61, 62</sup>.

Рис. 2. Корреляция  $\lg k_{\text{эф}}$  от  $A$  в реакции Шмидта для: 1 — 2-гексанона, 2 — ацетофенона, 3 — *m*-нитроацетофенона.  $A = -H_0 - \lg(1 + h_0/K_1) - \lg(1 + h_0/K_2 + h_0 \cdot h_+/K_3)$ , где  $H_0$  — функция кислотности Гамметта,  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  — константы основности кетона,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{N}_3^+$  соответственно,  $h_+$  — кислотность для однозарядных оснований

Рис. 3. Корреляционная зависимость логарифма истинных констант скорости реакции Шмидта от электрофильных констант заместителей. 1 — *p*-метоксиацетофенон, 2 — ацетофенон, 3 — *m*-нитроацетофенон, 4 — *p*-нитроацетофенон

Хорошая корреляция указывает на неизменность механизма реакции в широком интервале кислотности среды. Более того, следует говорить о постоянстве константы скорости элементарной стадии, т. е. о ее независимости от функции кислотности.

Определенные экспериментально области  $H_0$  (рис. 1), где эффективная константа скорости максимальна, хорошо согласуются с рассчитан-

ным по уравнению:

$$h_0^{\max} = \sqrt{K_1 K_2}, \quad (31)$$

где  $K_1$  и  $K_2$  — константы основности кетона и азотистоводородной кислоты соответственно.

Большие абсолютные значения эффективных констант скорости реакции при  $h_0^{\max}$  соответствуют более основным кетонам. Это хорошо объясняется тем, что для более основного кетона значение  $h_0^{\max}$  сдвигается в область меньших кислотностей, где относительная концентрация непротонированной азотистоводородной кислоты больше.

Правильность предлагаемого механизма (8) подтверждена определением основности азотистоводородной кислоты кинетическим методом<sup>61</sup>. Полученная величина относительно близка к основности азотистоводородной кислоты, полученной методом распределения<sup>28</sup>.

Наиболее сложным при изучении механизма многостадийных процессов является установление лимитирующей стадии реакции.

Обсуждение этой проблемы для реакции Шмидта с кетонами проведено Смитом<sup>4</sup>, который, однако, не пришел к окончательному решению. В то же время определение лимитирующей стадии процесса дает исключительно ценную информацию о механизме реакции в целом.

Исследования кинетики секстетных перегруппировок, к которым относится и реакция Шмидта, показывают, что скорость процесса возрастает при введении в молекулу исходного соединения (амида, гидроксамовой или карбоновой кислоты) электронодонорных заместителей (величина  $\rho$  в корреляционном уравнении отрицательна). При этом абсолютные значения реакционных констант довольно значительны: для реакций Гофмана — 2,58<sup>63</sup>, Лоссеня — 2,51<sup>64</sup> и Шмидта — 1,76<sup>65</sup> (в последнем случае реакционная серия составлена из ароматических кислот).

Отрицательная величина  $\rho$  получена и для реакции алифатических кислот с азотистоводородной кислотой, причем убедительно показано,

ТАБЛИЦА 3.

Активационные параметры и относительные скорости реакции Шмидта для замещенных ацетофенонов<sup>55</sup>

Заместитель	Относительные скорости	$\Delta H^{\neq}$	$\Delta S^{\neq}$
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	9,50	8,26	-41,60
<i>m</i> -OH	1,43	—	—
H	1,00	—	—
<i>p</i> -Br	0,69	9,98	-36,22
<i>m</i> -Br	0,58	—	—
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	0,38	—	—
<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	0,15	14,83	-22,59
<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	0,10	—	—

что определяющей является стадия перегруппировки<sup>66</sup>. При отсутствии осложняющих процесс стадий полученный отрицательный знак реакционной константы  $\rho$  следует отнести к самой перегруппировке<sup>67</sup>.

Положительное значение реакционной константы наблюдается только в том случае, если лимитирующей стадией является стадия нуклеофильного присоединения по карбонильной группе<sup>31</sup>.

В работе<sup>62</sup> для ряда замещенных ацетофенонов путем корреляции логарифмов истинных констант скоростей с  $\sigma^+$ -константами Брауна определена величина  $\rho$ , равная +1,79 (рис. 3).

Найденная положительная величина реакционной константы для замещенных ацетофенонов в общем случае является величиной суммарной, складывающейся из реакционных констант определяющей и предшествующих стадий. Однако анализ показывает<sup>62</sup>, что наиболее медленная стадия, вероятно, состоит в нуклеофильном присоединении азотисто-водородной кислоты к карбонильной группе. Величины активационных параметров реакции Шмидта с кетонами согласуются с этими предположениями (см. табл. 3). Согласно теории абсолютных скоростей энталпии активации сложных реакций, за исключением случаев, когда происходит накопление промежуточных веществ, можно относить к лимитирующей стадии. Найденные величины  $\Delta H^*$  характерны для стадии нуклеофильного присоединения к карбонильной группе. Кроме того, в работе<sup>60</sup> показано, что энергии активации реакции 2-гексанона с азоти-

ТАБЛИЦА 4

Кинетический изотопный эффект (к. и. э.) реакции Шмидта<sup>68</sup>

Кетон	к. и. э., л/моль·сек., 15°		$\frac{k_D}{k_H}$
	$H_2SO_4$ 60,5 вес. %	$D_2SO_4$ 60,5 вес. %	
2-Гексанон	0,81	2,50	3,24
Ацетофенон	0,02	0,12	6,00

стоводородной кислотой в среде серной кислоты для разных областей кислотности близки между собой. Это еще раз подтверждает, что механизм реакции не меняется в широком интервале концентраций серной кислоты.

Энтропии активации многостадийных процессов — величины суммарные, что вызывает дополнительные трудности в их интерпретации. Поэтому целесообразно сравнить значения  $\Delta S^*$  для реакции Шмидта с кетонами и с кислотами. В последнем случае наиболее медленной является стадия перегруппировки. Небольшие отрицательные значения  $\Delta S^*$  можно объяснить значительным вкладом стадии выделения азота в повышение энтропии<sup>66</sup>. Для кетонов энтропии активации более отрицательны. Это удовлетворительно согласуется с тем, что экспериментально найденные величины  $\Delta S^*$  складываются из энтропий стадий протонирования и нуклеофильного присоединения к карбонильной группе.

В работе<sup>68</sup> измерен кинетический изотопный эффект реакции Шмидта на примере 2-гексанона и ацетофенона. В обоих случаях скорость реакции при замене  $H_2SO_4$  на  $D_2SO_4$  заметно возрастает (табл. 4). Подобное ускорение реакции характерно для процессов с протонизационным предравновесием<sup>69</sup>.

Результаты, полученные в работах<sup>60, 61, 62</sup>, позволяют объяснить кажущиеся противоречия предыдущих кинетических исследований.

Изучая влияние заместителей на скорость реакции Шмидта с кетонами, Фишель<sup>55</sup> и Мирек<sup>57</sup> пришли к противоположным результатам. Это, очевидно, связано с тем, что авторы применяли серную кислоту различной концентрации. В работе<sup>55</sup> не указано, какие константы скорости были использованы для расчетов — эффективные или истинные. Очевидно, заключение было сделано на основании значений эффективных констант скоростей в 67,8%  $H_2SO_4$ , что подтверждается графиком на рис. 1. Действительно, при этой концентрации серной кислоты ( $H_0 = -5,6$ ) эффективные константы скорости реакции при введении в молекулу кетона электронодонорных заместителей возрастают. В то же время в рабо-

те<sup>57</sup> использована концентрированная серная кислота ( $\sim 93\%$ ), и знак влияния заместителей меняется на противоположный. Правильные выводы могут быть сделаны только при использовании истинных констант скоростей, которые не зависят от кислотности среды.

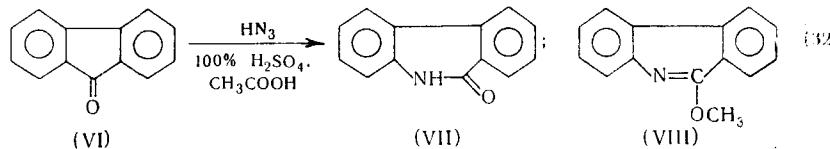
Аналогичное объяснение можно дать замедлению скорости реакции фенантренхинона с азотистоводородной кислотой при увеличении кислотности среды. Согласно формуле (31) оптимальная кислотность ( $h_0^{\text{макс}}$ ), для этого кетона ( $pK_a = -7,8$ ) имеет значение  $H_0$  около  $-7,4$ , а так как процесс идет при  $H_0 = -8 \div -9$ , то скорость реакции падает с возрастанием кислотности.

Таким образом, имеющиеся кинетические данные по реакции Шмидта с кетонами удовлетворительно согласуются с механизмом реакции, предложенным Смитом<sup>4</sup>. Однако только кинетические методы не дают исчерпывающей информации о механизме реакции в целом. В этом случае необходимо применение других физико-химических методов исследования.

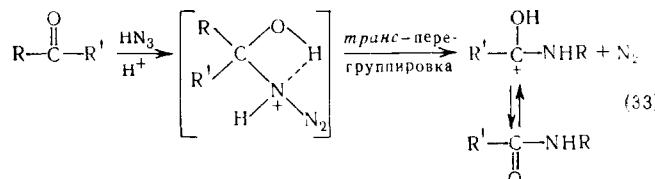
## 6. Иные взгляды на механизм взаимодействия кетонов с азотистоводородной кислотой

Случаи нарушения эмпирического правила о предпочтительной миграции более объемистого заместителя в реакции Шмидта с несимметричными кетонами<sup>44, 45</sup> побудили некоторых авторов пересмотреть механизм реакции, предложенный Смитом<sup>4, 11</sup>.

Аркус с сотр.<sup>46</sup> поставили под сомнение возможность существования иминодиазониевого (*c*) и иминокарбониевого (*d*) ионов (схема 8). В качестве доказательства были приведены данные по реакции Шмидта с флуореноном (VI) в 100% серной кислоте. По мнению авторов, в случае образования иминокарбониевого иона его гидратация в этих условиях затруднена и разбавление реакционной смеси избытком метилового спирта должно привести к 9-метоксифенантридину (VIII):



Однако единственным продуктом реакции оказался фенантридон (VII). Эти результаты были истолкованы авторами как однозначное доказательство отсутствия промежуточного иминокарбониевого иона. В качестве возможной альтернативы был предложен механизм с образованием промежуточного четырехчленного цикла:



Однако в последующих работах<sup>37, 56</sup> показано, что аргументы, приводимые Аркусом и сотр. в пользу механизма с четырехчленным промежуточным соединением недостаточны.

Еще из первых работ Шмидта<sup>70</sup> было известно, что иминоэфиры образуются при обработке кетонов азотистоводородной кислотой, если

реакция проводится в среде спирта. Аркус и сотр. разбавляли реакционную массу спиртом лишь после завершения процесса, когда иминокарбониевый ион в результате гидратации уже превратился в протонированный амид.

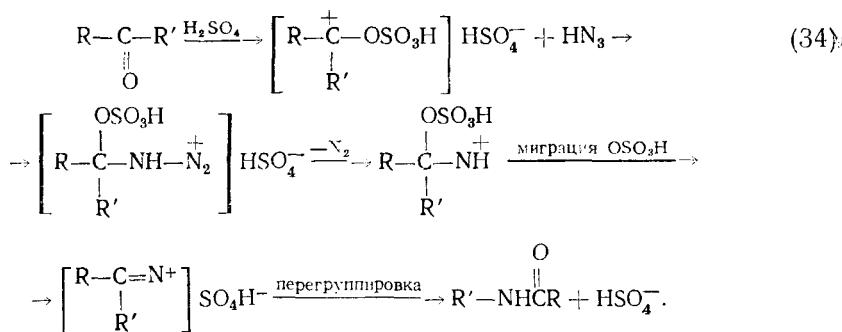
То, что иминокарбониевый ион все же способен гидратироваться в этих условиях, подтверждается хорошо известными фактами гидролиза нитрилов в концентрированной серной кислоте<sup>71, 72</sup>. Более того, если бы процесс гидратации был термодинамически невозможным, то следовало бы ожидать образования иминокарбониевых ионов из амидов при растворении последних в серной кислоте.

Однако попытки Ньюмена и Дено осуществить указанное превращение амидов оказались безуспешными<sup>73</sup>.

Кроме того, известно, что в избытке азотистоводородной кислоты кетоны дают тетразолы (см. раздел III). Неясно, как могут образоваться такие продукты, если им действительно предшествует четырехчленное промежуточное соединение, изображенное на схеме (33).

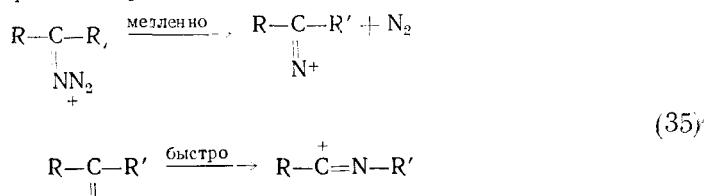
Наконец, следует отметить, что энергия водородной связи явно недостаточна для образования напряженного четырехчленного цикла и вследствие этого существование такой структуры вообще маловероятно.

Недавно Мирек<sup>56, 57</sup> предложил следующий механизм реакции Шмидта с кетонами:

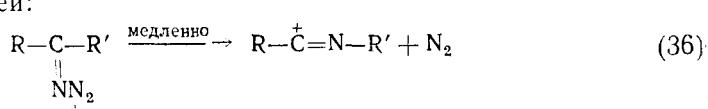


Однако эта схема не имеет никаких существенных преимуществ по сравнению с общепринятым механизмом Смита<sup>4</sup>. Экспериментальные данные, подтверждающие правильность такого пути, пока отсутствуют.

При изучении реакции Шмидта с кетонами исключительно важным является вопрос о механизме собственно перегруппировки. Согласно схеме (8) перегруппировка осуществляется в две стадии:



С другой стороны, процесс может протекать по многоцентровому (пуш-пул) механизму с одновременным отщеплением азота и миграцией одного из заместителей:

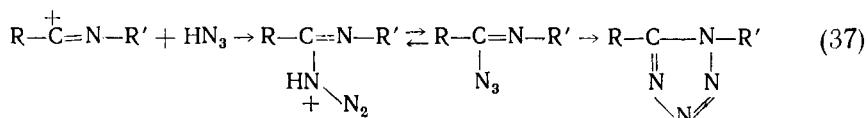


Так как нет прямых доказательств в пользу того или иного механизма, отдать предпочтение какому-либо из них трудно. Можно лишь полагать, на основании аналогий с родственными реакциями Курциуса, Лоссеня и Гофмана<sup>74, 75</sup>, что синхронный механизм может иметь место и для реакции Шмидта.

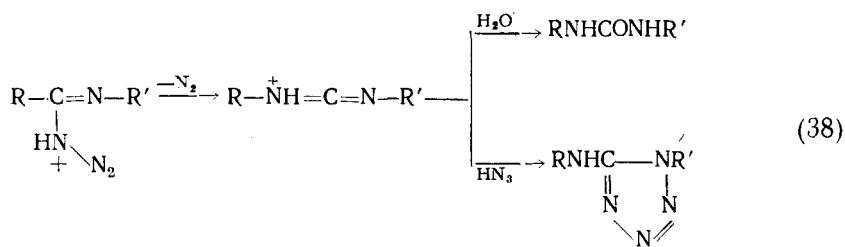
### III. СОПУТСТВУЮЩИЕ РЕАКЦИИ

Обычно взаимодействие кетонов с азотистоводородной кислотой приводит к образованию амидов. В некоторых случаях, в зависимости от условий проведения реакции и свойств субстрата, могут быть получены тетразолы, аминотетразолы, мочевины, иминоэфиры и некоторые другие соединения. Наибольшее значение имеют тетразолы — вещества обладающие высокой биологической активностью<sup>76</sup> и применяемые в лечебной практике как стимуляторы сердечной деятельности<sup>2</sup>.

Образование тетразолов происходит в результате взаимодействия иминокарбониевого иона (*d*) с избытком азотистоводородной кислоты:



Протонированный имидоазид способен к элюминированию азота с образованием карбодиимида, который в результате вторичных реакций с азотистоводородной кислотой или с водой превращается в аминотетразол или в мочевину:



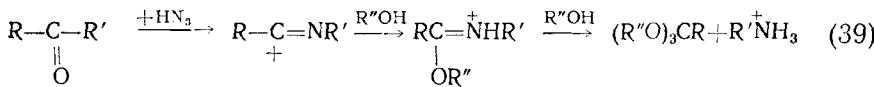
Если реакцию проводят в присутствии воды, то даже при большом избытке азотистоводородной кислоты тетразолы всегда получаются в смеси с амидами. Так, бензосуберон превращается в лактам с выходом 82%, если азид натрия медленно добавлять к раствору кетона в трихлоруксусной кислоте<sup>77</sup>. Когда к смеси кетона и азотистоводородной кислоты прибавляют концентрированную серную кислоту, образуется тетразол<sup>78</sup>. Аналогично из диизобутилкетона<sup>79</sup> и циклогексанона<sup>80</sup> образуются смеси соответствующих амидов и тетразолов.

Образование аминотетразолов и мочевин в реакции Шмидта происходит крайне редко и характерно лишь для таких кетонов как бензофенон<sup>81</sup>. В небольшом количестве тетразолы получаются из бензила<sup>82</sup>.

Несмотря на то, что синтез тетразолов с помощью реакции Шмидта находит широкое применение, систематические исследования в этом направлении не проводились. Неясно, каким образом структура кетона влияет на его способность к превращению в тетразол, хотя такая зависимость безусловно существует. Можно также полагать, что соотношение амид — тетразол (когда образуется смесь таких продуктов) определяется соотношением активностей азотистоводородной кислоты и воды, а

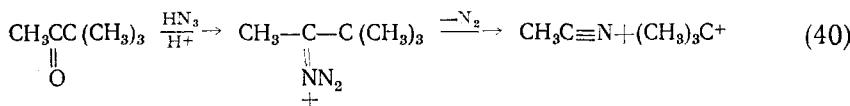
также кислотностью среды. Для решения этих проблем необходимы широкие кинетические исследования.

В реакцию с иминокарбониевым ионом наряду с водой и азотистово-дуродной кислотой могут вступать и спирты. В этом случае возможно образование иминоэфиров<sup>70</sup>. Так как эти вещества в присутствии кислот легко подвергаются алкоголизу, то продуктами перегруппировки являются ортоэфиры и амины<sup>4</sup>:

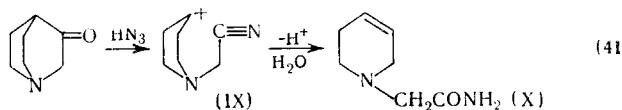


Состав продуктов реакции Шмидта в значительной степени зависит от структуры кетона. Кетоны, такие, как пинаколон<sup>83</sup>, пивалоферон<sup>35</sup>, 2-фенил-2-*n*-бутилбутанон-3<sup>84</sup> и некоторые другие<sup>85</sup> при взаимодействии с азотистоводородной кислотой дают соответствующие нитрилы.

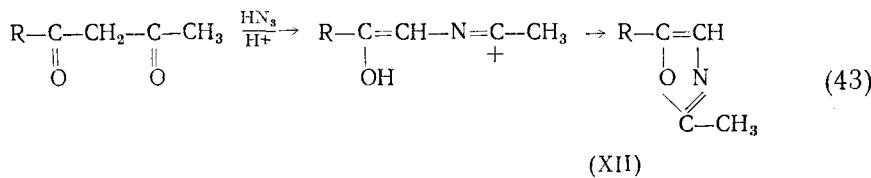
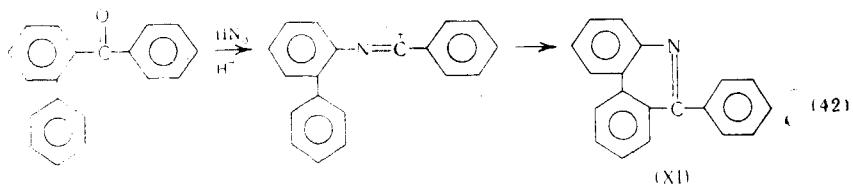
Образование нитрилов происходит в результате деградации иминодиазониевого иона и сопровождается возникновением более стабильного катиона:



Еще более глубокие превращения претерпевает хинуклидон-3<sup>86,87</sup>. Стабилизация иона карбония (IX) в этом случае происходит за счет отщепления протона и ведет к образованию непредельного амида (X):

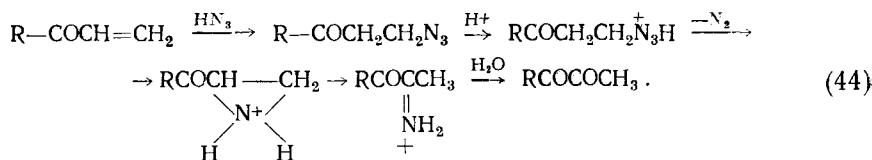


Некоторые кетоны, например, *o*-фенилбензофенон<sup>45</sup>, ацетилацетон и бензоилацетон<sup>88</sup> в результате реакции Шмидта дают циклические продукты (XI—XII):



Образование фенилфенантридина (XI) и оксазола (XII) происходит путем электрофильной атаки иминокарбониевого фрагмента на соседние нуклеофильные центры.

Из непредельных кетонов, таких как метилвинилкетон, в результате сложно протекающей реакции образуются дикетоны<sup>89</sup>:



#### IV. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАКЦИИ

Реакция Шмидта с кетонами получила большое распространение как удобный метод синтеза *N*-замещенных амидов различной структуры, тетразолов и некоторых других соединений. Этот метод выгодно отличается от других способов простотой, доступностью исходных реагентов и мягкими условиями реакции. Катализаторами реакции Шмидта могут быть протонные и аprotонные кислоты; чаще всего для этих целей применяют серную кислоту<sup>11, 36, 90</sup>. В ряде случаев хорошие результаты получены, когда использовали трихлоруксусную кислоту<sup>51, 90</sup> и особенно полифосфорную кислоту<sup>91, 92</sup>.

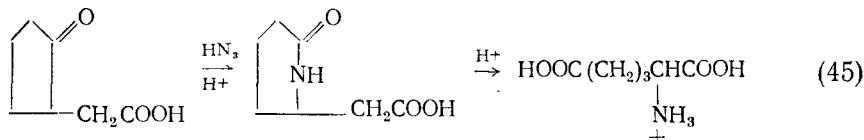
Растворы азотистоводородной кислоты, необходимые для реакции, готовят заранее, либо добавляют азид натрия непосредственно в реакционную смесь. Применение азотистоводородной кислоты *in situ* позволяет избежать непосредственного контакта с этим взрывчатым и ядовитым соединением.

В реакцию Шмидта легко вступают кетоны различного строения от простейших соединений до алкалоидов<sup>93</sup>. Немногочисленные отрицательные результаты, известные в литературе, можно объяснить неудачно выбранными условиями реакции.

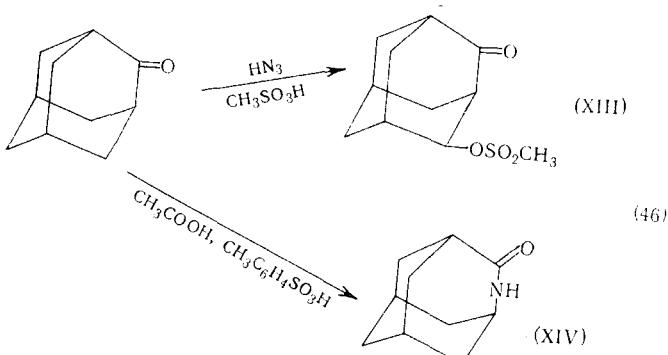
Взаимодействие карбонильной группы кетонов с азотистоводородной кислотой протекает избирательно, при этом не затрагиваются такие функциональные группы как карбоксильная<sup>94</sup>, сложноэфирная<sup>95</sup>, амидная, нитрильная<sup>40</sup> и некоторые другие.

Наиболее легко происходит превращение алифатических кетонов. Эта реакция часто применяется для установления структуры кетона или синтеза соответствующих амидов. В некоторых случаях таким способом получают амины, содержащие и другие функциональные группы. Так, из эфиров ацетоуксусной или левулиновой кислот образуются  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминокислоты.

Реакция с ациклическими кетонами протекает с расширением цикла и приводит к образованию лактамов<sup>39</sup>. Циклические кетоны, содержащие карбоксильную или сложноэфирную группы, превращаются в лактамы, которые в условиях реакции гидролизуются до дикарбоновых кислот<sup>94, 95</sup>:



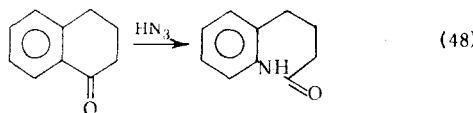
Из адамантанона в зависимости от условий реакции образуются 4-метилсульфооксиадамантанон (XIII) или соответствующий лактам (XIV)<sup>96, 97</sup>.



Арилалкилкетоны больше других карбонильных соединений изучены в реакции Шмидта. Было показано, что замещенные ацетофеноны при взаимодействии с азотистоводородной кислотой дают ацетанилиды с высоким выходом<sup>11, 95, 98</sup>. Эта реакция является удобным способом получения различных ароматических аминов:

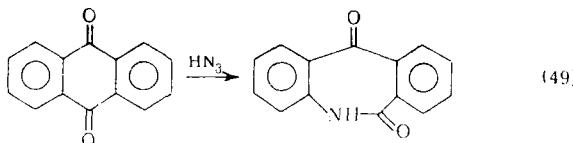


Циклические алкиларилкетоны, такие как тетралон<sup>78</sup> и бензосуберон<sup>77</sup> в аналогичных условиях превращаются в лактамы:



Бензофеноны по сравнению с арилалкилкетонами и алифатическими кетонами являются менее реакционноспособными соединениями. Однако если в качестве катализатора реакции применяется серная кислота, получаются хорошие результаты<sup>35, 45</sup>. Замещенные бензофеноны представляют значительный интерес, так как изучение этих кетонов дает возможность получить ценную информацию о миграционных соотношениях в реакции Шмидта.

Несколько отлично в реакции Шмидта ведут себя ароматические дикетоны. Из бензила<sup>82</sup> получается сложная смесь продуктов, фенантренхинон<sup>99</sup> превращается в фенантридон. В антрахиноне и его аминопроизводных реагирует лишь одна карбонильная группа<sup>100</sup>.



Кетоны, содержащие в своей молекуле гетероатомы (N, S), вступают в реакцию Шмидта и при этом образуются нормальные продукты перегруппировки. Так, показано, что различные карбонильные производные тиофена в присутствии полифосфорной кислоты под действием азотистоводородной кислоты превращаются в соответствующие амиды с высоким выходом<sup>92, 101</sup>. Аналогичные закономерности наблюдаются и для других гетероциклических кетонов<sup>102, 103, 104</sup>. Кетоны более сложной

структуры, например, некоторые тритерпеноиды, в условиях реакции Шмидта дают смесь изомерных амидов и тетразолов<sup>105</sup>.

### ЛИТЕРАТУРА

1. C. D. Esplin, N. Woodbury, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **118**, 129 (1956).
2. H. Beckman, *Pharmacology*, 2-е изд., 1961, стр. 318.
3. Г. Вольф, в кн.: *Органические реакции*, т. 3, ИЛ, 1951, стр. 293.
4. P. A. S. Smith, в кн. *Molecular Rearrangements*, v. 1, ed. P. Mayo, John Wiley, N. Y., 1963, стр. 507.
5. K. F. Schmidt, *Ztschr. angew. Chem.*, **36**, 511 (1923).
6. K. F. Schmidt, *Ber.*, **57**, 704 (1924).
7. E. Oliveri-Mandalà, *Gazz. chim. ital.*, **55**, 271 (1925).
8. C. D. Hurd, *Organic Chemistry*, ed. H. Gilman, v. 1, John Wiley, N. Y., 1938, стр. 699.
9. J. K. Sanford, F. T. Blair, J. Aggoua, K. W. Sherk, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1941 (1945).
10. N. S. Newman, H. L. Gildenholz, Там же, **70**, 317 (1948).
11. P. A. Smith, Там же, **70**, 320 (1948).
12. L. A. Flexner, L. P. Hammett, Там же, **60**, 885 (1938).
13. R. Stewart, K. Yates, Там же, **80**, 6355 (1958).
14. R. J. Zalewski, G. E. Dunn, *Canad. J. Chem.*, **46**, 2469 (1968).
15. T. G. Bonner, J. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1966B**, 650.
16. C. C. Greig, C. D. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6453 (1968).
17. Г. И. Колдобский, Г. Ф. Терещенко, Т. И. Смирнова, Л. И. Багал, в сб.: *Научно-техническая конференция ЛТИ им. Ленсовета*, Ленинград, 1970, стр. 80.
18. P. Salomaa, H. Keisala, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 902 (1966).
19. V. A. Palm, U. L. Haldna, A. J. Talvik, в кн.: *The chemistry of carbonyl group*, ed. S. Patai, John Wiley, N. Y., 1966, стр. 430.
20. Г. Ф. Терещенко, Б. И. Ионин, Л. И. Багал, Г. И. Колдобский, *ЖОрХ*, **4**, 1125 (1968).
21. G. C. Levy, *Chem. Commun.*, **1969**, 1257.
22. Л. И. Багал, Г. Ф. Терещенко, Г. И. Колдобский, Б. И. Ионин, *ЖОрХ*, **5**, 2106 (1969).
23. Ю. Л. Халдна, Х. И. Куура, *Реакц. способн. орг. соед.*, **3**, 187 (1966).
24. Ю. Л. Халдна, Х. И. Куура, Там же, **3**, 199 (1966).
25. Ю. Л. Халдна, Там же, **5**, 489 (1968).
26. Ю. Л. Халдна, Л. Э. Эррелине, Т. К. Родима, Там же, **6**, 214 (1969).
27. H. J. Campbell, J. T. Edward, *Canad. J. Chem.*, **38**, 2109 (1960).
28. T. A. Bak, E. L. Prestgaard, *Acta chem Scand.*, **11**, 901 (1957).
29. М. И. Винник, *Усп. химии*, **35**, 1922 (1966).
30. A. Hantzsch, *Ber.*, **63B**, 1782 (1930).
31. У. Р. Джексон, в кн.: *Современные проблемы физической органической химии*, «Мир», М., 1967, стр. 342.
32. Р. Белл, в кн.: *Новые проблемы физической органической химии*, «Мир», М., 1969, стр. 236.
33. D. C. England, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2205 (1961).
34. Э. М. Арнетт, см. <sup>31</sup>, стр. 195.
35. P. A. S. Smith, J. P. Horgan, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3718 (1950).
36. P. A. S. Smith, B. Ashby, Там же, **72**, 2503 (1950).
37. P. A. S. Smith, E. P. Antoniades, *Tetrahedron*, **9**, 210 (1960).
38. W. E. Bachmann, M. X. Barton, *J. Org. Chem.*, **3**, 300 (1938).
39. H. Schechter, J. C. Kirk, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3087 (1951).
40. R. Fusco, S. Rossi, *Gazz. chim. ital.*, **81**, 511 (1951).
41. R. T. Conley, *Chem. Ind. (London)*, **1958**, 438.
42. R. C. Elderfield, E. T. Losin, *J. Org. Chem.*, **26**, 1703 (1961).
43. L. H. Briggs, G. C. De Ath, S. R. Ellis, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 61.
44. S. C. Bunce, J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2244 (1954).
45. P. A. S. Smith, Там же, **76**, 431 (1954).
46. C. L. Arcus, M. M. Coombs, J. V. Evans, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1498.
47. Э. Илиэл, *Стереохимия соединений углерода*, «Мир», М., 1965, стр. 150.
48. A. A. Frost, R. G. Pearson, *Kinetics and Mechanism*, John Wiley, N. Y., 1962.
49. C. L. Arcus, M. M. Coombs, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3698.
50. D. R. Brackenridge, *Diss. Abstr.*, **27B**, 3844 (1967).
51. M. Tomita, S. Minami, S. Uyero, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969C**, 183.
52. D. H. Jones, Там же, **1969C**, 1642.

53. R. M. Pinder, Там же, **1969C**, 1690.
54. D. M. Howell, Diss. Abstr., **19**, 2763 (1952).
55. D. L. Fichel, R. H. Newman, N. Jensen, Abstr. of Papers, Am. Chem. Soc. National Meeting, Chicago, Sept. 1961, стр. 90Q.
56. J. Mirek, Bull. Acad. Pol. Scien., **10**, 421 (1962).
57. J. Mirek, Zesz. Nauk Univ. Jagiel, Pr. Chem., **10**, 61 (1965); C. A., **66**, 37125h (1967).
58. T. A. Bak, Acta Chem. Scand., **8**, 1733 (1954).
59. J. N. A. Prado, T. A. Bak, Там же, **23**, 2904 (1969).
60. Г. Ф. Терещенко, Г. И. Колдобский, Л. И. Багал, ЖОрХ, **6**, 1132 (1970).
61. Г. И. Колдобский, Г. Ф. Терещенко, Л. И. Багал, Там же, **6**, 2395 (1970).
62. Г. Ф. Терещенко, Г. И. Колдобский, А. С. Ени, Л. И. Багал, Реакц. способи. орг. соедин., **7**, 1102 (1970).
63. C. R. Hauser, N. B. Renfrou, J. Am. Chem. Soc., **59**, 121 (1937).
64. R. D. Bright, C. R. Hauser, Там же, **61**, 618 (1939).
65. L. H. Briggs, J. W. Lyttleton, J. Chem. Soc., **1943**, 421.
66. Shung-Yap Lee, Diss. Abstr., **27B**, 3041 (1967).
67. R. T. Teitz, W. E. McEwen, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4007 (1955).
68. Г. Ф. Терещенко, Г. И. Колдобский, Л. И. Багал, ЖОрХ, **6**, 2636 (1970).
69. K. Wiberg, Chem. Revs., **55**, 713 (1955).
70. K. F. Schmidt, P. Zutavern, Ам. пат. 1889323; С. А., **27**, 1361 (1923).
71. Е. С. Минц, Р. С. Теслер, Е. Л. Голод, Л. И. Багал, ЖОрХ, **6**, 698 (1970).
72. M. Liller, D. Kosanovic, J. Chem. Soc., **1958**, 1084.
73. M. S. Newman, N. C. Deno, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3651 (1951).
74. S. Linke, G. T. Tisue, W. Lwowski, Там же, **89**, 6308 (1967).
75. W. Lwowski, Angew. Chem. Intern. Ed., **6**, 897 (1967).
76. N. Covino, A. Gillen, J. Pharmacol. Exper. Therap., **135**, 136 (1962).
77. P. A. S. Smith, W. L. Berry, J. Org. Chem., **26**, 27 (1961).
78. R. Huisgen, Ann., **574**, 171 (1951).
79. E. K. Harvill, R. M. Herbst, E. C. Scheriner, C. W. Roberts, J. Org. Chem., **15**, 662 (1950).
80. N. B. Chapman, H. McCombie, B. C. Sanders, J. Chem. Soc., **1945**, 929.
81. K. F. Schmidt, Ber., **57**, 704 (1924).
82. M. A. Spielman, F. L. Austin, J. Am. Chem. Soc., **59**, 2658 (1937).
83. H. D. Zook, S. C. Paviaak, Там же, **77**, 2501 (1955).
84. R. M. Palmer, Diss. Abstr., **27B** (12), 4320 (1967).
85. R. M. Black, G. B. Gill, J. Chem. Soc., **1970C**, 671.
86. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, ЖОХ, **33**, 2167 (1963).
87. Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, В. Н. Шведченко, М. В. Рубцов, ЖОрХ, **1**, 1336 (1965).
88. W. Pritzkow, A. Schubert, Ber., **93**, 1725 (1960).
89. A. J. Davies, A. S. R. Donald, R. E. Marks, J. Chem. Soc., **1967C**, 2109.
90. J. R. Dice, P. A. S. Smith, J. Org. Chem., **14**, 179 (1949).
91. B. E. Fisher, A. J. Tomson, J. P. Horwith, Там же, **24**, 1650 (1959).
92. Б. П. Фабричный, И. Ф. Шалавина, Я. Л. Гольдфарб, ЖОрХ, **1**, 1507 (1965).
93. S. Uyeo, Pure Appl. Chem., **7**, 269 (1963).
94. L. Birkofe, J. Storch, Ber., **86**, 749 (1953).
95. D. W. Adamson, J. Chem. Soc., **1939**, 1564.
96. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Togi, J. Am. Chem. Soc., **91**, 3390 (1969).
97. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Togi, Chem. Commun., **1969**, 1285.
98. H. H. Szmant, J. J. McIntosh, J. Am. Chem. Soc., **72**, 4835 (1950).
99. S. Veibel, J. Bak, Acta chem. Scand., **7**, 1127 (1953).
100. G. Carronpa, S. Palazzo, Gazz. chim. ital., **83**, 533 (1953).
101. Б. П. Фабричный, И. Ф. Шалавина, С. Э. Зурабян, Я. Л. Гольдфарб, С. М. Костров, ЖОрХ, **4**, 680 (1968).
102. V. A. Petrov, J. Chem. Soc., **1946**, 200.
103. R. J. Michaels, H. E. Zaugg, J. Org. Chem., **25**, 637 (1960).
104. L. A. Paquette, M. K. Scott, Там же, **33**, 2379 (1968).
105. C. S. Bargnes, D. H. R. Barton, J. S. Fawcett, B. R. Thomas, J. Chem. Soc., **1952**, 2339.