

УДК 547.751

СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИНТЕЗА ИНДОЛОВ
РЕАКЦИЕЙ ФИШЕРА*

Б. Робинсон

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1434
II. Механизм синтеза индолов реакцией Фишера	1435
III. Катализ в синтезе индолов реакцией Фишера	1443
IV. Различные методы синтеза арилгидразонов	1445
V. Направление индолизации	1446
VI. Исключения и ограничения синтеза индолов по реакции Фишера	1456
VII. Распространение синтеза индолов по реакции Фишера	1468
VIII. Отдельные примеры индолизации по реакции Фишера	1471

I. ВВЕДЕНИЕ

Со времени опубликования первой обзорной статьи¹ о синтезе индолов по реакции Фишера появилось около полутораста работ, так или иначе связанных с этой реакцией.

В настоящее время реакцию чаще всего ведут, минуя стадию выделения арилгидразона, помещая эквимолярную смесь арилгидразина (или его соли) и альдегида или кетона прямо в условия индолизации. Кроме того, появились примеры синтеза индолов, при которых необходимый гидразин образуется *in situ* или посредством диазотирования с последующим восстановлением соответствующего ариламина², или с помощью кислотного гидролиза соответствующих арилсиднонов².

Как и в первом обзоре¹, в этой статье придается особое значение исследованиям, относящимся к механизму индолизации, некоторые аспекты которого до сих пор еще не установлены, а также вопросам, касающимся исключений, ограничений, распространения и направления индолизации в тех случаях, где возможно неоднозначное течение реакции. Катализ реакции и возможные методы синтеза арилгидразонов (например, реакция Яппа-Клингемана) также обсуждается, как и ранее¹.

Мы не пытались составить таблицу всех известных случаев образования индолов с помощью синтеза Фишера, так как это не было целью настоящей статьи. Однако последняя глава включает, наряду с многочисленными примерами, приводимыми в тексте, иллюстрации синтетического разнообразия применения реакции, а также представляет реакцию Фишера как основной синтетический путь получения индолов, даже если некоторые синтезы индолов, такие, как периодатное окисление замещенных 1,2,3,4-тетрагидроинолин-3-олов³⁻⁵, и могут конкурировать с этим методом по выходу или, как было предложено⁵, по легкости получения, но эти реакции ограничены только специфическими случаями.

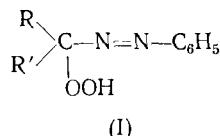
Библиография, приведенная в данном обзоре, охватывает период с 1962 по 1967 г. включительно, но по мере необходимости было использовано несколько сообщений, появившихся до 1962 г.

* Chem. Rev., 69, 227 (1969), перев. с англ. Н. С. Кочетковой.

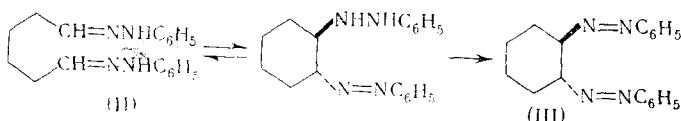
II. МЕХАНИЗМ СИНТЕЗА ИНДОЛОВ РЕАКЦИЕЙ ФИШЕРА

1. Доказательства гидразон-енгидразинного равновесия (стадия А)

Предположение о том⁶, что в нейтральных неполярных растворителях существует таутомерное равновесие между фенилгидразонами и фенилазоалканами, как было показано ранее⁷, на самом деле обусловлено процессом автоокисления фенилгидразонов до гидроперекисей, имеющих структуру (I)^{7,8} (последние не образуются из соответствующих фенилазоалканов⁷):



Эти результаты подтверждены исследованиями ПМР-спектров^{9, 10}, с помощью которых не удалось обнаружить ни азо-, ни енгидразинного таутомера в нейтральных растворах фенилгидразонов. Первоначально считалось¹¹, что *бис*-фенилгидразон адипинового альдегида в растворе (хлороформ — метиловый спирт) таутомерно превращается в 1,6-*бис*-фенилазогексан, однако, как было показано недавно¹², продуктом этой реакции является *транс*-1,2-*бис*-фенилазоциклогексан (III), который образуется в результате кольчачто-цепной таутомерии *бис*-фенилгидразона с последующим окислением циклического таутомера (II):



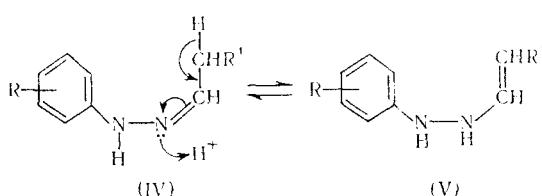
Попытки¹² сконденсировать аналогичным образом две молекулы моногидразона в присутствии молекулярного кислорода оказались неудачными, однако фенилгидразоны альдегидов¹³ дают аналогичные продукты (наряду с другими продуктами окисления, зависящими от условий реакции), если в качестве окисляющего агента используют активированную двуокись марганца.

Кажется маловероятным¹⁵, что промежуточный продукт, окрашенный в вишнево-красный цвет¹⁴, который образуется при катализируемой трехфтористым бором индолизации фенилгидразона циклогексанона, обусловлен образованием комплекса между катализатором и азотаутомером гидразона. На самом деле в основных, радикальноинициируемых или слабо кислых средах фенилазоалканы превращаются в соответствующие фенилгидразоны, которые являются, вероятно, термодинамически более устойчивой формой¹⁵. В более сильнокислых средах фенилазоалканы превращаются в индолы, которые могут быть также получены аналогичной обработкой соответствующих фенилгидразонов¹⁵.

В то время, как вышеописанные неудачи обнаружить таутомерию в фенилгидразонах относятся к исследованиям, проведенным в нейтральных неполярных средах, полярографические исследования, проведенные в более полярной среде (условия, которые приближаются к катализируемой кислотами индолизации по Фишеру) указывают¹⁶ на наличие азо-гидразон-енгидразинной таутомерии для ряда фенилгидразонов альдегидов и кетонов.

При конденсации арилзамещенных хлоргидратов фенилгидразина с рядом ацеталей в горячей уксусной кислоте (в результате которой образуются арилгидразоны *in situ*), было показано¹⁷, что последующая индолизациия, протекающая в этих условиях, происходит легче (показано измерением выходов продукта), если в исходном арилгидразине в четвертом положении находится электронодонорный заместитель, происходит труднее с таким заместителем во втором положении, и не имеет места с изомерными 3-замещенными аналогами. В тех же условиях, при использовании хлоргидрата фенилгидразина и соответствующих ацеталей в случае, если в фенильном ядре, подвергаемом индолизациии, содержится электроноакцепторный заместитель, удалось получить индолы только с очень низким выходом¹⁷.

Эти результаты¹⁷ могут быть объяснены, если предположить, что в относительно мягких условиях индолизациии стадией, определяющей скорость реакции, является образование енгидразина (т. е. IV \rightleftharpoons V, стадия А предложенного механизма индолизациии¹) его образование облегчается подачей электронов из 4-(и менее из 2-) положения ароматического ядра электронодонорными заместителями, которые делают N' более основным (протонирование его может быть, видимо, первоначальной стадией таутомерного превращения), чем соответствующие фенилгидразоны, где такая мезомерная подача электронодонорным заместителем из третьего положения невозможна.

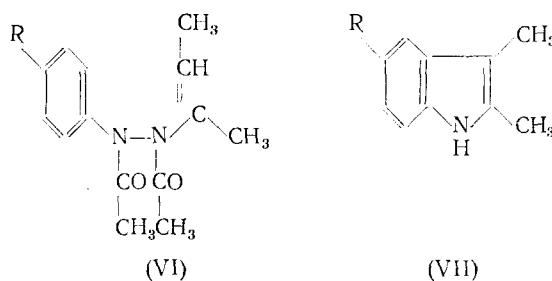


В пользу этого утверждения говорят кинетические исследования¹⁸, свидетельствующие о том, что в аналогичных условиях 4-метоксифенилгидразон циклогексанона индолизуется во много раз быстрее, чем соответствующий 3-изомер, а также тот факт¹⁹, что основность трех изомерных метоксифенилгидразинов убывает в порядке 4>2>3. Однако было высказано предположение²⁰, что во многих случаях, когда электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре препятствуют индолизациии, они также сводят к минимуму и побочные реакции, тогда как электронодонорные заместители, хотя и способствуют индолизациии, ускоряют также побочные реакции, и окончательный выход индолов из таких арилгидразонов часто весьма низок. Поэтому выходы индолов в таких реакциях не могут быть отнесены к скоростям индолизациии вне зависимости от того, которой из стадий механизма эта скорость определяется.

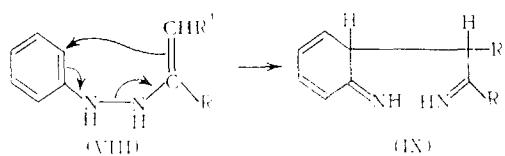
2. Образование новой С—С-связи (стадия Б)

В противоположность ранее установленному мнению, согласно которому образование индолов (VII, R = H, —CH₃ и —OCH₃) из соответствующих блокированных диацетилпроизводных промежуточного енгидразина (VI) протекает путем деацетилирования атома азота для освобождения *p*-электронной пары этого атома, недавно было показано^{21, 22}, что 1-ацилинидолы могут быть получены прямой индолизацией по Фишеру смеси N-ацилированных фенилгидразинов и кетонов в горячей уксусной кислоте. Осуществление успешных синтезов 1-ацилинидов позволяет

предположить^{21, 22}, что 1-ацетилиндолы могут быть промежуточными в вышеупомянутом превращении **VI** в **VII**: далес они гидролизуются в кислых условиях индолизации, поэтому деацетилирование атома азота не является необходимым для образования индола, и *p*-электронная пара азота «едва ли» принимает участие в образовании новой C—C-связи в процессе индолизации:



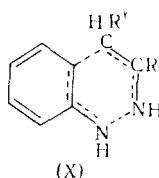
Индолизация 2-, 3- и 4-нитрофенилгидразонов различных кетонов дает²³, за исключением метилэтилкетона, более высокие выходы индолиновых продуктов из 3-нитрофенилгидразонов, чем из соответствующих 2- или 4-нитрофенилгидразонов. Так как нитрогруппа преимущественно дезактивирует орто- и пара-положения по отношению к электрофильтральной атаке, делается вывод²³, что образование новой C—C-связи в процессе индолизации может протекать не посредством интрамолекулярной электрофильтральной атаки ароматического ядра гидразона в форме его сингидразинного таутомера, как это предполагалось ранее¹, а путем интромолекулярной нуклеофильной атаки на этот цикл (**VIII**—**IX**).



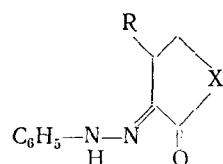
Однако такая нуклеофильная атака на ароматическое ядро неправдоподобна и основывается на двух недоказанных предположениях о том, что эта стадия определяет скорость и что выход индолинового продукта прямо пропорционален скорости той стадии реакции, которая определяет скорость всей реакции.

Из вышеприведенных результатов, очевидно, что необходимо провести детальные кинетические исследования синтеза индолов по реакции Фишера в различных условиях для того, чтобы далес исследовать механизм и установить стадию, определяющую скорость реакции (до сих пор еще неизвестную)^{24, 25}, что позволило бы, изменяя, условия эксперимента, изменить результат индолизации^{17, 24}.

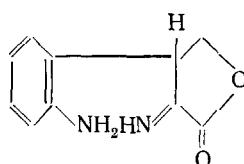
Механизм не катализитической термической индолизации арилгидразонов (см. гл. III, 2), которая, вероятно, не протекает по свободнорадикальному механизму²⁶, может включать при образовании новой C—C-связи перегруппировку — «по-mechanism»^{27, 28}, протекающую через (3,3)-сигматропное перемещение²⁹ через промежуточную структуру (X), как это происходит в случае орто-кляйзеновской перегруппировки (см. также³⁰):



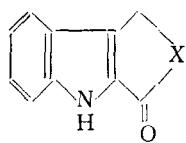
Продукту, образующемуся при обработке фенилгидразона α -оксобутиrolактона (XI, $R=H$, $X=O$) хлористым водородом в ледяной уксусной кислоте первоначально приписывали структуру (XII)^{31, 32}. Позднее было показано³³, что структура изолированного промежуточного продукта должна быть исправлена и описана формулой (XIV). Обработка 3-фенилгидразонов 1-замещенных пирролидин-2,3-дионов [XI, $R=H$, $X=N(CH_2)_2CH_3$, $N(CH_2)_3CH_3$, N-цикло- C_6H_{11} , NC_6H_5 , $N(CH_2)_2C_6H_5$, $NCH(CH_3)CH_2C_6H_5$, и $N(CH_2)_2-3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$] хлористым водородом в ледяной уксусной кислоте приводит к соответствующим индолам [XIII, $X=N(CH_2)_2CH_3$, $N(CH_2)_3CH_3$, N-цикло- C_6H_{11} , NC_6H_5 , $N(CH_2)_2C_6H_5$, $NCH(CH_3)CH_2C_6H_5$, $N(CH_2)_2-3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$, соответственно]; промежуточные продукты, соответствующие XII или XIV, не были выделены³⁴:



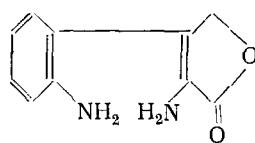
(XI)



(XII)

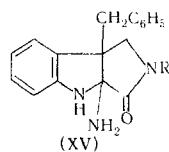


(XIII)



(XIV)

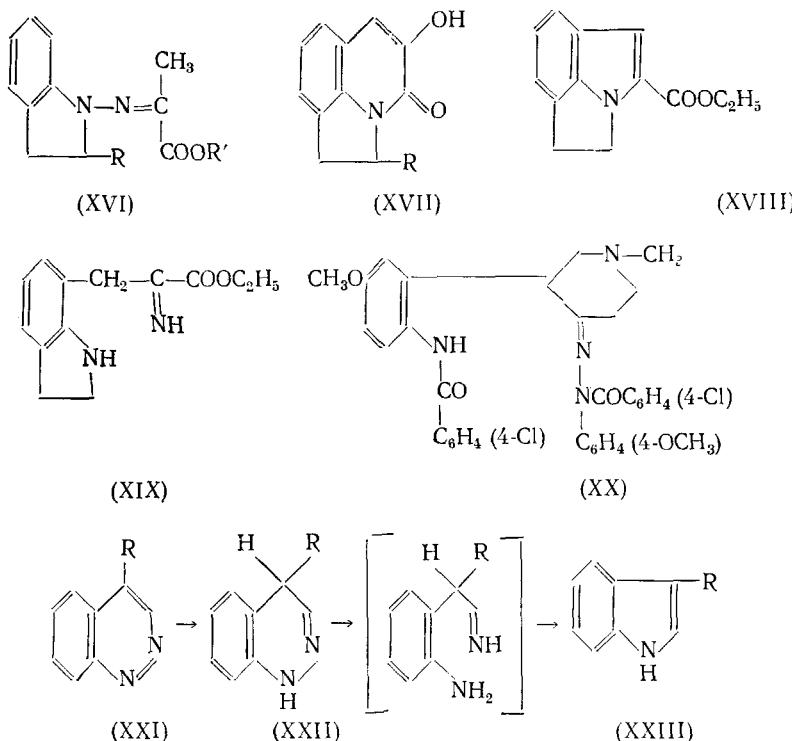
Однако фенилгидразоны ряда 4-бензилпирролидина [XI, $R=CH_2C_6H_5$, $X=NCH_3$, $NCH(CH_3)_2$, N-цикло- C_6H_{11} и NC_6H_5] дают в аналогичных условиях соединения [XV, $R=CH_3$, $CH(CH_3)_2$ цикло- C_6H_{11} и C_6H_5 , соответственно], которые являются промежуточными продуктами индолизаций, образующимися в результате прекращения реакции на стадии отщепления аммиака³⁵:



Учитывая полученные результаты, приведенные выше, необходимо пересмотреть строение аналогичных продуктов, которые были выделены^{36, 37} в результате катализируемой кислотами перегруппировки арилгидразонов без элиминирования аммиака³³.

Ранние исследования показали, что продукт, являющейся результатом обработки арилгидразонов (XVI, $R=H$, $R'=C_2H_5$) в условиях индолизаций, представляет собой соединение (XVII, $R=H$), образующееся наряду

с небольшим количеством ожидаемого индола (XVIII). Вещество типа (XVII) образуется предпочтительнее, чем индол благодаря большей легкости циклизации промежуточного соединения (XIX) с участием карб-этоксигруппы, по сравнению с иминогруппой. Арилгидразоны типа (XVI, $R=CH_3$ и C_6H_5 ; $R'=H$ и C_2H_5)³⁸ в аналогичных условиях превращались исключительно в соединения типа (XVII, $R=CH_3$ и C_6H_5 соответственно).



Обработка смеси 1-метил-4-пиперидона и хлоргидрата N-(4-хлорбензоил)-4-метоксифенилгидразина кипящей уксусной кислотой приводит²² к продукту, которому на основании спектров ПМР была приписана структура (XX). Соединение (XX), по-видимому, образуется в результате гидролиза иминогруппы до кетогруппы (XIX) в соответствующем промежуточном аминоиминосоединении (XII) и последующей конденсации этой кетогруппы с исходным гидразином.

далее было изучено³⁹ восстановительное сужение цикла циннолинов до индолов; общность этой реакции иллюстрируется превращением 4-фенил- и 4-метилциннолина, циннолина и циннолип-4-карбоновой кислоты (XXI, R=C₆H₅, CH₃, H и COOH соответственно) в 3-фенилиндол, скатол и индол (XXIII, R=C₆H₅, CH₃ и H соответственно); в последнем случае происходит декарбоксилирование.

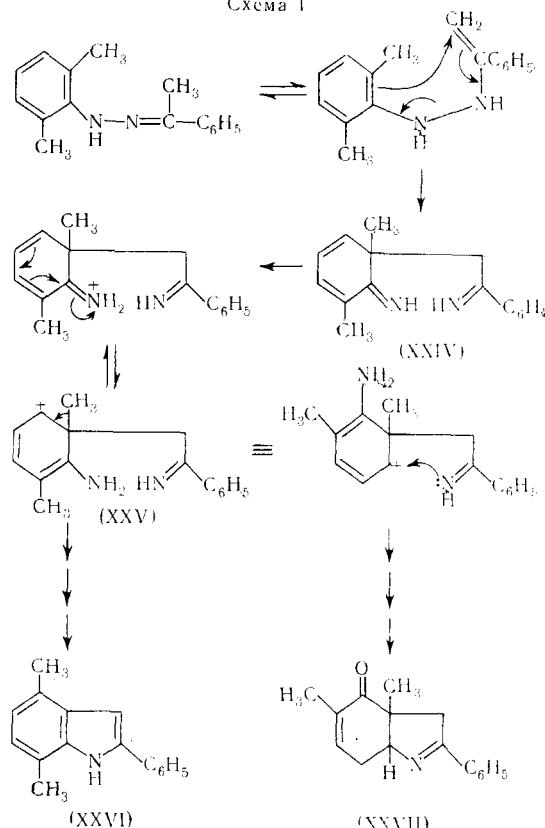
Было показано³⁹, что промежуточными продуктами в этих реакциях являются 1,4-дигидроциннолины XXII. Эти данные подтверждают тот факт, что главным направлением реакции, по которому циннолины превращаются в индолы, является разрыв N—N-связи с образованием промежуточных аминоиминов, аналогичных аминоиминам при индолизации по Фишеру. Исследование восстановительного сужения цикла 4-[фенил-2-¹⁵N] циннолина показало³⁹, что именно атом азота в положении 2 циннолинового ядра элиминируется в процессе образования индола. Аналогич-

ные аминоиминные промежуточные соединения были обнаружены⁴⁰ при образовании индолов каталитическим восстановлением 2-нитробензилцианидов.

3. Миграция групп в процессе индолизации 2,6-дизамещенных фенилгидразонов

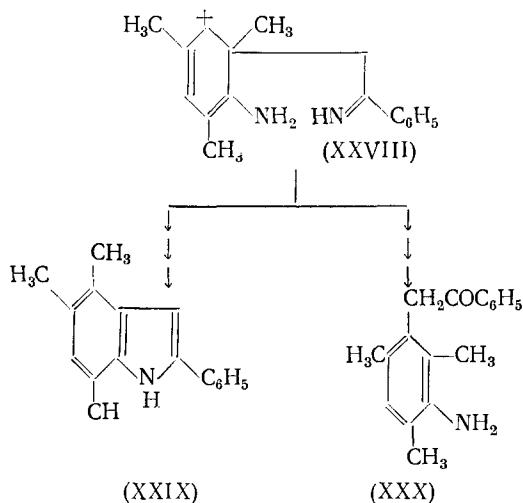
Предложенный ранее механизм образования 4,7-диметил-2-фенилиндола (XXVI) и (XXVII) при обработке 2,6-диметилфенилгидразона ацетофенона безводным хлористым цинком в нитробензоле (схема 1) теперь подтвержден⁴¹ проведением реакции с 2,6-диметил-[2-¹⁵N]-фенилгидразоном ацетофенона. Соединение (XXVII), выделенное из этой реакции, полностью содержит изотоп ¹⁵N, в то время как индолиновый продукт (XXVI) содержит только следы ¹⁵N, вероятно, обусловленные присутствием необнаруживаемой примеси XXVII⁴¹.

Схема 1



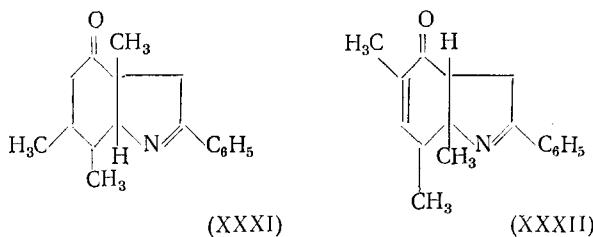
При образовании соединения (XXVI) происходит 1,2-миграция метильной группы, в то время как аналогичная обработка 2,4,6- trimетилфенилгидразона циклогексанона приводит к образованию 1,2,3,4-тетрагидро-6,7,8-триметилкарбазола; этот продукт должен образовываться при 1,4-миграции метильной группы (теперь полностью опубликованы детали этой последней работы⁴²). Для исследования структурных различий в этих двух гидразонах, являющихся причиной двух различных типов миграций метильных групп, были изучены превращения 2,4,6-trimетилфе-

нилгидразона ацетофенона в аналогичных условиях⁴³. Из реакционной смеси выделено четыре продукта: мезидин, ацетофенон, (оба, вероятно, образуются при диспропорционировании енгидразинного гаутомера исходного гидразона), 4,5,7-триметил-2-фенилиндол (XXIX), образующийся в результате 1,2-миграции метильной группы в промежуточном продукте (XXVIII), и 3-фенацилмезидин (XXX), образующийся в результате 1,2- или 1,4-миграции фенацилиминогруппы в промежуточном продукте (XXVIII):



Миграция фенацилиминогруппы строго подтверждает предположение⁴³, что миграция метильной группы в реакции приводит в конечном счете к соединению (XXIX) и, подобно ранее наблюдавшимся миграциям метильной группы, предшествует образованию гетероциклического кольца в процессе индолизации.

Упомянутый выше 4,5,7-trimetil-2-feniliindol (XXIX) был получен независимо индолизацией 2,4,5-trimetilgidrazona acetofenona; побочному продукту этой реакции приписано строение (XXXI) или (XXXII) сравнением⁴³ его ИК- и УФ-спектров со спектрами соединения (XXVII). К сожалению, сравнение ПМР-спектра этого побочного продукта с ПМР-спектром соединения (XXVII) не проводилось, хотя в этом случае можно было бы легко сделать выбор между двумя предложенными структурами:

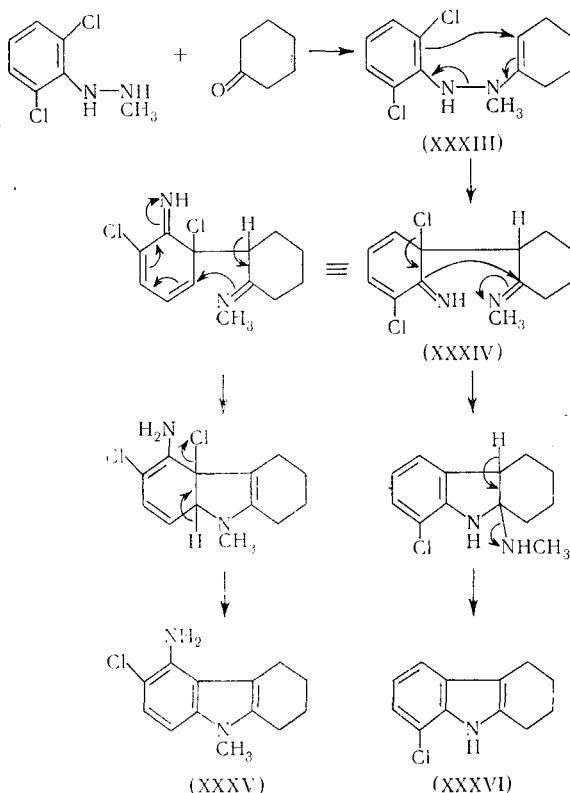


Другой пример миграции метильной группы наблюдается⁴⁴ при катализической индолизации 2-метилфенилгидразона этилового эфира пиро-виноградной кислоты в полифосфорной кислоте. Образующийся после гидролиза и декарбоксилирования продукт представляет собой смесь 7-метилиндола, образующегося в результате ожидаемой нормальной индолизации, и 4-метилиндола, полученного или в результате 1,2-миграции ме-

тильной группы с последующим образованием новой C—C-связи у C₂-атома бензольного ядра, или, что менее вероятно, 1,4-миграции метильной группы с последующим образованием новой C—C-связи у C₆-атома бензольного ядра. Интересно, что в этой реакции осуществляется миграция метильной группы, хотя исходный гидразон имеет незамещенное второе положение. Этот факт говорит о том, что такая миграция не ограничивается 2,6-дизамещенными фенилгидразонами, как предполагали ранее.

Ранние попытки⁴⁵ выделить в реакциях вышеописанного типа промежуточные продукты, аналогичные **XXIV** или **XXV**, в виде аддуктов Дильтса-Альдера, оказались неудачными, вероятно, вследствие их более быстрого превращения в условиях реакции в соответствующие индолы. Были предприняты дальнейшие попытки выделить такие промежуточные продукты⁴⁶ конденсацией циклогексанона с 2,6-дихлор-N'-метилфенилгидразином при комнатной температуре. Поскольку было показано, что енгидразинный таутомер арилгидразонов легко индолизуется в очень мягких условиях, можно было надеяться в этом случае получить енгидразин /XXXIII/ в таких условиях, при которых появляющийся очень неустойчивый промежуточный продукт /XXXIV/ будет затем изолирован. Однако установлено, что даже в процессе первоначальной конденсации наступает самопроизвольная индолизация: из реакционной смеси выпадает хлоргидрат метиламина и остается только смесь 8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола /XXXVI/ и 5-амино-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-9-метилкарбазола /XXXV/; образующихся, вероятно по схеме 2.

Схема 2



Предполагается⁴⁶, что легко окисляемое вещество, находящееся в реакционной смеси, восстановительно удаляет аллильный атом хлора в соединении (XXXIV), приводя в итоге к соединению (XXXVI), образование которого аналогично образованию 7-хлориндолов из 2,6-дихлорфенилгидразонов в более жестких каталитических условиях. В последнем случае допускают⁴⁷, что следы воды в реакционной смеси (за счет образования комплекса кислоты с катализатором — хлористым оловом) или енгидразинный таутомер арилгидразона могут действовать как источник водорода.

Аналогичная конденсация хлоргидрата 2,6,N'-тритметилфенилгидразона и циклогексанона в кипящем бензole, также оказавшаяся неудачной для получения желаемого промежуточного соединения, привела⁴⁸ к выделению 1,2,3,4-тетрагидро-8-метилкарбазола наряду с водой и хлористым аммонием. Эта реакция может также протекать при комнатной температуре, если использовать гидразин в виде основания, хотя в этом случае выходы индольного продукта ниже⁴⁸. В итоге, ни в одной из этих реакций не было обнаружено элиминирования метильной группы⁴⁸.

III. КАТАЛИЗАТОРЫ СИНТЕЗА ИНДОЛОВ ПО ФИШЕРУ

1. Новые катализаторы

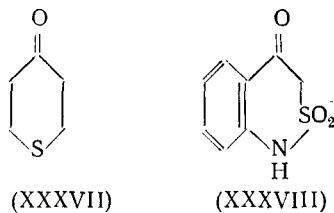
При использовании эфиров полифосфорной кислоты в качестве льюисовых кислотных катализаторов в различных реакциях найдено^{49, 50}, что применение этого катализатора в кипящем хлороформе обычно приводит к превращению фенилгидразонов циклических и ациклических кетонов в индолы с хорошим выходом. Этот катализатор применяли также для достижения высоких выходов 3-замещенных индолов из фенилгидразонов альдегидов, индолизация которых с другими катализаторами обычно приводит к низким выходам ожидаемых продуктов. Если, как было показано^{49, 50}, температуру реакции поднять до 150° и применить этот катализатор, индолизация фенилгидразона циклогексанона дает 4a-этил-1,2,3,4-тетрагидро-4aН-карбазол, который получается 4a-этилированием первоначально образующегося 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола эфиром полифосфорной кислоты при высокой температуре.

2. Сравнение катализаторов в особых случаях индолизации

Выход продуктов, а часто также успех или неуспех индолизации по реакции Фишера зависит в большой степени от выбора катализатора и условий реакции. Исследована относительная эффективность соляной кислоты, хлористого водорода, трехфтористого бора, полифосфорной кислоты, полухлористой меди и различных количеств хлористого цинка в катализируемой индолизации 4-хлорфенилгидразона ацетона⁵¹. Наибольший выход 5-хлор-2-метилиндола был получен при использовании хлористого цинка, взятого в равных весовых количествах с гидразоном, в кипящем кумоле. За исключением 4-метокси- и 4-нитрофенилгидразонов, многие другие 4-замещенные фенилгидразоны ацетона (например, 4-фтор-, хлор-, бром- и метилфенилгидразоны) и сам фенилгидразон индолизуются в этих условиях с высокими выходами⁵².

Тот факт⁵³, что попытка использовать эфират трехфтористого бора или полифосфорную кислоту в качестве катализаторов индолизации 4-бромфенилгидразона ацетона в обоих случаях не привела к получению ожидаемого индольного продукта, подтверждается ранее приведенными сравнительными исследованиями. Однако обработка 4-хлорфенилгидра-

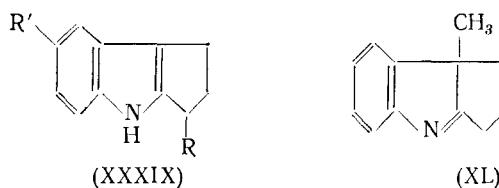
зона ацетона полифосфорной кислотой приводит к образованию с низким выходом продукта, предположительно 2,2'-диметил-5,5'-дииндолила⁵¹. Были опубликованы⁵⁴ дальнейшие исследования по сравнительной эффективности катализаторов индолизации по Фишеру. Известны также другие менее детальные примеры сравнительных каталитических исследований фишеровской индолизации. Например, обработка 4-нитрофенил-гидразона кетона (XXXVII) ледяной уксусной кислотой не вызывает индолизаций, в то время как реакция успешно проходит, если в качестве катализатора использовать концентрированную соляную кислоту⁵⁵, но, с другой стороны, попытка индолизации фенилгидразона кетона (XXXVIII) с использованием соляной кислоты привела только к гидролизу гидразона; ожидаемую индолизацию удалось осуществить, применив полифосфорную кислоту⁵⁶:



В настоящее время обычно возможен лишь эмпирический подход к выбору катализатора индолизации по Фишеру⁵⁷, хотя появился ряд работ^{44, 53-62} о том, что в тех случаях, когда требуется включить в индолизацию метильную группу кетона, эффективным катализатором является полифосфорная кислота, а другие катализаторы оказываются часто непригодными (см. также раздел V, 1).

3. Некатализитическая термическая индолизация арилгидразонов

Использование некаталитического способа индолизации, предложенного в 1957 г.⁶³, было далее распространено²⁶ на получение индолов из арилгидразонов в тех случаях, когда, вследствие чувствительности их к кислотам, трудно или невозможно получить индолы при использовании кислых катализаторов. Например, фенил- и 4-метилфенилгидразоны циклопентанона в кипящем диэтиленгликоле превращаются с выходами 78 и 56% в соответствующие индолы (XXXIX, R=H, R'=H и CH₃ соответственно); фенилгидразон 2-метилцикlopентанона аналогично дает смесь (XXXIX, R=CH₃, R'=H) и (XL, R=H), в соотношении приблизительно 1:5²⁶. Однако в противоположность этой последней реакции, 4-бензилоксифенилгидразон 2-метилцикlopентанона в кипящемmonoэтиленгликоле приводит к образованию (XXXIX, R=CH₃, R'=OCH₂C₆H₅) с 52%-ным выходом, но из реакционной смеси не было выделено соответствующего 3Н-индола (XL, R=OCH₂C₆H₅)⁶⁴. Попытки применить этот способ к индолизации N-метилфенилгидразона 2-фенилцикlopентен-2-она-1 оказались неудачными²⁶.



Пиридил- и пиридинилгидразоны также успешно были индолизованы^{26, 65} в этих условиях (см. раздел VI, 2, а).

Тот факт, что при термической индолизации смесей фенилгидразона циклопентанона и 4-метилфенилгидразона циклогексанона, фенилгидразона циклогексанона и 4-метилфенилгидразона метилэтилкетона не обнаружены даже следы продуктов перекрестной реакции означает²⁶, что термическая индолизация в данном случае не протекает по свободно-радикальному механизму (см. также раздел II, 2).

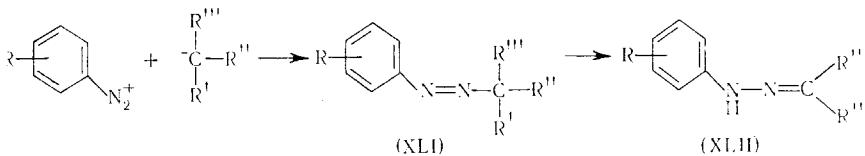
Первый пример некатализической индолизации при комнатной температуре был описан в работе⁴⁶, хотя там в реакции участвовал не сам арилгидразон, а енгидразинный таутомер, образующийся *in situ* из циклогексанона и N'-метил-2,6-дихлорфенилгидразина (см. раздел II, 3).

IV. РАЗЛИЧНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА АРИЛГИДРАЗОНОВ

1. Реакции Яппа — Клингемана

Реакция между катионом арилдиазония и активированной метинной группой приводит к промежуточному азосоединению (XL), которое затем образует гидразон (XLII) в результате отщепления одного из углеродсодержащих заместителей. В ряде случаев удалось выделить промежуточные азосоединения^{66–69}; в работе⁴⁴ было показано, что некоторые соединения, первоначально рассматривавшиеся как гидразоны, являются в действительности промежуточными азосоединениями. Промежуточные продукты из реакции Яппа-Клингемана образуют соответствующие гидразоны при нагревании в щелочных^{70, 71} или слабокислых средах^{44, 71, 72}; в более кислой среде⁴⁴ возможна самопроизвольная индолизация этих гидразонов.

В некоторых случаях реакция Яппа-Клингемана приводит к смеси обоих этих веществ — азосоединения и гидразона, которая легко разделяется, так как первое растворимо, а второе — нерастворимо в петролейном эфире⁴⁴.

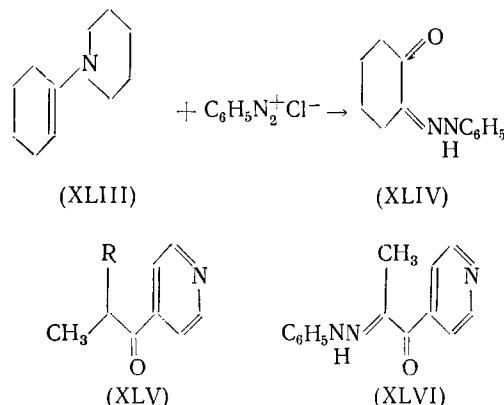


В слабо основных средах эквимолярное соотношение 1,3-дикетонов и солей фенилдиазония приводит к соответствующему фенилгидразону, в то время как в сильно основных средах аналогичная реакция между солями фенилдиазония и 1,3-дифенилпропаноном-1,3 приводит к смеси *бис*-фенилазосоединения, фенилгидразона, формазана и не вступившего в реакцию дикетона⁷³.

2. Взаимодействие енамина с катионом диазония

Реакцию Яппа — Клингемана обычно используют для получения моноарилгидразонов 1,2-дикетонов из соответствующей соли диазония и 1-формил или 1-алкоксикарбонилзамещенных кетонов, с последующим элиминированием формил- или карбоксиалкильной группы соответственно. В по-

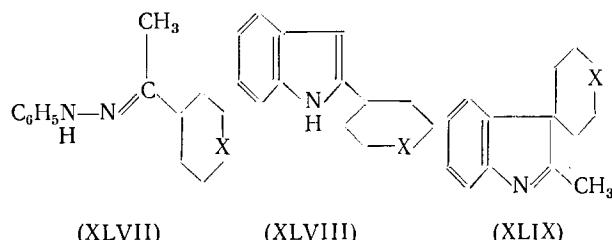
следнее время появились другие методы синтеза таких арилгидразонов⁷⁴. Например, N-пиперидиниленамин циклогексанона (XLIII) с хлоридом фенилдиазония дает монофенилгидразон циклогександиона-1,2 (XLIV) с 75%-ным выходом. При взаимодействии пирролидинового енамина кетона (XLV, R=H) с хлористым фенилдиазонием, получен монофенилгидразон **XLVI** с 50%-ным выходом⁷⁵, в то время как по реакции Яппа-Клингемана между хлоридом фенилдиазония и (XLV, R=COOCH₃) желаемый продукт получить не удалось⁷⁶:



V. НАПРАВЛЕНИЕ ИНДОЛИЗАЦИИ

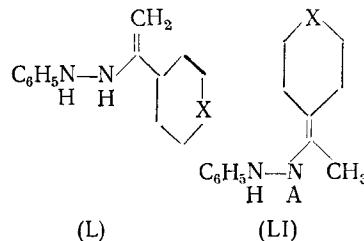
1. Индолизация арилгидразонов метилалкилкетонов

В противоположность тому, что следовало на основании полученных ранее результатов¹, индолизация фенилгидразона метил-(1-метил-4-пиперидил)кетона (XLVII, $X=NCH_3$) и фенилгидразона метилциклогексилкетона (XLVII, $X=CH_2$) с применением полифосфорной кислоты в качестве катализатора приводит преимущественно к образованию 2-замещенных индолов (XLVIII, $X=NCH_3$ и CH_2 соответственно), в то время как применение хлористого цинка или уксусной кислоты как катализаторов в подобных процессах индолизации позволяет получать⁷⁷ только соответствующие 3Н-индолы (XLIX, $X=NCH_3$ и CH_2 соответственно), как было предсказано в предыдущем обзоре¹:



Рассмотрение с точки зрения стерической стабилизации, а также стабилизации за счет поликарбильного замещения двух возможных енгидразиновых производных в этих реакциях привело к предположению⁷⁷, что в то время как со слабыми кислотами (например, при действии протонов

полифосфорной кислоты) более стабильны промежуточные енгидразины ($L, X = NCH_3$ и CH_2), которые в итоге приводят к соединению (XLVIII, $X = NCH_3$ и CH_2), то с такими кислотами, как хлористый цинк и уксусная кислота, более стабильными оказываются промежуточные енгидразины ($LI, X = NCH_3$ и CH_2 ; $A = ZnCl_2$ и $COCH_3$ соответственно):



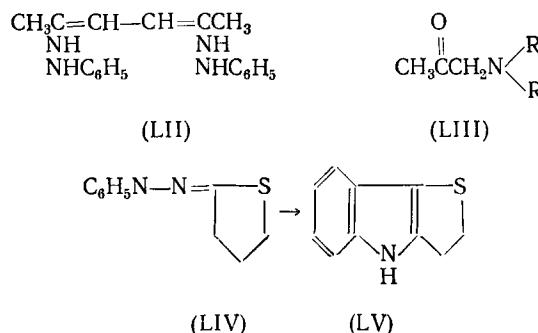
Поэтому при попытке предсказать направление индолизации арилгидразонов кетонов необходимо учитывать различную пространственную затрудненность двух возможных промежуточных енгидразинов и стабилизацию, вызываемую поликарбонатным замещением $C=C$ -связи в енгидразинном таутомере⁷⁷.

Дальнейшим подтверждением этих соображений⁷⁷ является тот факт⁷⁸, что катализ полифосфорной кислотой делает предпочтительным образование енгидразина по метильной группе, чего, конечно, не следовало бы ожидать при рассмотрении относительной стабилизации сопряжения в двух возможных промежуточных продуктах. Если полифосфорная кислота катализирует индолизацию фенил- и 4-метилфенилгидразонов бензилметилкетона преимущественно до 2-бензил- и 2-бензил-5-метилиндола соответственно, то хлористый цинк, трехфтористый бор и хлористый водород в уксусной кислоте направляет эти реакции в сторону образования 2-метил-3-фенил- и 2,5-диметил-3-фенилиндола соответственно⁷⁸. Из вышесказанного следует, что полифосфорная кислота способствует индолизации по метильной группе арилгидразонов метилалкилкетонов.

Известны, однако, и другие факторы, управляющие направлением индолизации арилгидразонов метилалкилкетонов. Термическая индолизация *бис*-фенилгидразона гександиона-2,5, как и ожидалось, приводит к образованию⁷⁹ только 2,2'-диметил-3,3'-дииндолила, так как *бис*-енгидразин, ведущий к этому продукту, является полностью сопряженной системой (LII), в то время как аналогичные промежуточные продукты, которые приводили бы к двум другим возможным изомерным продуктам, существовали бы как две несопряженные моноенгидразинные системы и были бы поэтому менее вероятны. Уксусная кислота, катализирующая индолизацию N-бензил- и 4-хлорбензилфенилгидразонов кетонов [LIII, $R = CH_3$ и C_2H_5 ; $R + R = (CH_2)_2$ и $(CH_2)_2O (CH_2)_2$], приводит, как и следовало ожидать, к образованию⁸⁰ только соответствующих 3-алкиламино-2-метилиндолов, так как образование енгидразина по метиленовой группе более предпочтительно, поскольку включает в сопряжение *p*-электронную пару атома азота кетонной части молекулы с енгидразинной системой.

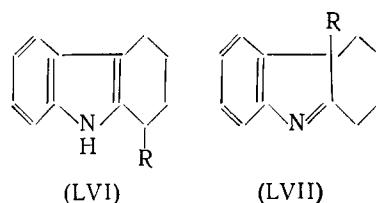
Единственным исключением из ранее приведенных обобщений¹ о том, что индолизация арилгидразонов метилалкилкетонов приводит исключительно к образованию 3-алкил-2-метилиндолов, было то наблюдение, что индолизация фенилгидразона метилэтилкетона дает, наряду с 2,3-диметилиндолом в качестве главного продукта, небольшие количества 2-этилиндола. Последний может быть получен в качестве единственного

продукта при индолизации **LIV** в **LV** и последующим десульфированием никелем Ренея²⁰:



2. Индолизация арилгидразонов 2-замещенных циклогексанонов

Термическая индолизация фенилгидразонов 2-фенил- и 2-алкилциклогексанонов приводит к смеси 1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов (LVII, $R = C_6H_5$ или алкил) и 1,2,3,4-терагидро-4aН-карбазолов (LVII, $R = C_6H_5$ или алкил), причем относительное количество LVII понижается с увеличением размера R^{50} ; относительные выходы LVII и LVII позднее⁷⁷ коррелировались с величиной относительного $\Delta^{1,2}$ напряжения в соответствующих парах промежуточных енгидразинов:

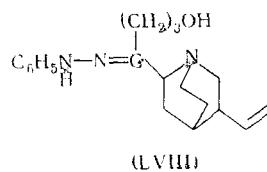


Аналогично, фенилгидразон 2-(2-цианэтил)циклогексанона индолизуется⁸¹ 20%-ной серной кислотой, образуя оба продукта [LVI, R = (CH₂)₂CN] и [LVII, R = (CH₂)₂CN] с относительным выходом 25:9, который соответствует порядку, ожидаемому на основании предыдущих исследований по индолизации фенилгидразонов 2-алкилциклогексанонов с применением серной кислоты как катализатора¹ (см. также раздел VI, 3, в). Однако при использовании в качестве катализатора 98—100%-ной муравьиной кислоты индолизация фенилгидразона 2-этилциклогексанона приводит главным образом к образованию 4a-этил-1,2,3,4-тетрагидро-4aН-карбазолу, хотя он и был выделен только с небольшим выходом, так как в условиях реакции реагирует с муравьиной кислотой, давая 4a-этил-9-формил-1,2,3,4,4a,9a-гексагидрокарбазол⁸². УФ-спектры полученного продукта указывают также на образование небольшого количества 1-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола⁸².

3. Индолизация арилгидразонов асимметрических ациклических кетонов

Имеются другие примеры, в которых индолизация фенилгидразонов метил-*n*-алкил⁸¹- и метил-*втор.*-алкилкетонов^{81, 83} приводит исключительно к соответствующим 2-метилиндолам и 2-метил-3Н-индолам, что хорошо согласуется с ранее приведенными данными¹ (см. также V, 1).

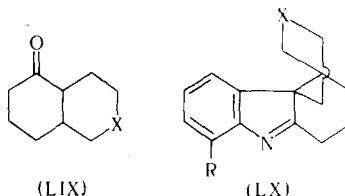
Фенилгидразон 3-оксипропил-5-винил-2-хинукилилкетона (LVIII) дает при индолизации (+)-цинхонамин⁸⁴.



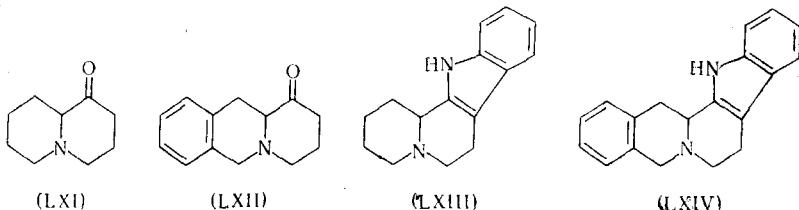
Однако не было сделано никаких попыток выделить соответствующий 3Н-индол, образование которого следовало бы ожидать в этой реакции (ср.¹).

4. Образование енгидразина в направлении сочленения колец

Катализируемая уксусной кислотой индолизация фенил- и 2-метокси-фенилгидразонов (LXI, $X=CH_2$) (транс-изомер) и фенилгидразона (LIX, $X=NCOCH_3$) (вероятно, транс-изомер) происходит в каждом случае в направлении сочленения колец, приводя к образованию 3Н-индоллов (LX, $R=H, X=CH_2$; $R=OCH_3, X=CH_2$; $R=H, X=NCOCH_3$ соответственно)⁸⁵.

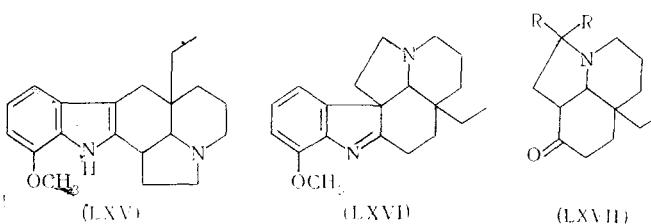


Однако катализируемая хлористым водородом индолизация фенилгидразонов обоих (+) и (–) изомеров **LXI** и **LXII** дает⁸⁶ только **LXIII** и **LXIV** соответственно (см. также⁸⁷); в каждом случае образуются оптически активный изомер и рацемат [соединение (–)-**LXIII** было выделено⁸⁸ из природных источников, но оптическое вращение природного основания заметно меньше, чем оптическое вращение синтетического соединения⁸⁶.] По-видимому, следует предположить, что природное основание может частично рацемизоваться; это может быть причиной различия между приводимыми^{86, 88} температурами плавления природного и синтетического соединений. Оба вещества (**LXIII**) и (**LXIV**) образуются при индолизации после образования енгидразина не по месту сочленения циклов, хотя образование енгидразина по месту сочленения циклов, которое в итоге должно привести к образованию соответствующих 3Н-индоллов, должно бы быть предпочтительным направлением этой таутомерии, так как она включала бы третичный атом углерода, а не вторичный, и могла бы также включать в сопряжение *p*-электронную пару атома азота, находящуюся в месте сочленения циклов (см. также V, 1). Это последнее направление таутомерии в известной степени должно иметь место, так как оба вещества (**LXIII**) и (**LIV**) образуются частично в виде рацематов.



Однако, возможно, что наличие терминального атома азота в такого рода енгидразинных системах очень сильно тормозит интрамолекулярную электрофильную атаку, которая ведет к образованию новой C—C-связи по сравнению с аналогичными перегруппировками в альтернативных таутомерах, образование которых хотя и менее предпочтительно, может в итоге привести к **LXIII** и **LXIV**. С ациклическими аналогами имеет место исключительно индолизация, следующая за енгидразинной таутомерией по направлению к атому азота⁸⁰, хотя во всех случаях столь хорошо изученная индолизация в альтернативном направлении должна происходить по метильной группе, чего не происходит в большинстве случаев (см. раздел V, 1).

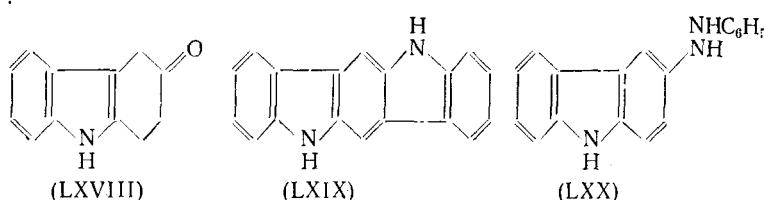
Оба вещества — индол (LXV)⁸⁹ и ЗН-индол (LXVI)^{90, 91} — получают-
ся индолизацией 2-метоксифенилгидразона (LXVII, R=H) в уксусной
кислоте, хотя фенилгидразон (LXVII, R+R=0) приводит⁹² в аналогич-
ных условиях к образованию только соответствующего индольного про-
дукта. В этом случае образование енгидразина по направлению к месту
сочленения циклов (которое в итоге должно привести к ЗН-индолу)
должно давать шестичлененный цикл, содержащий три тригональных ато-
ма, что приводит к одному из соответствующих таутомеров (LXVII,
R=H)⁹².



5. Индолизация *bis*-фенилгидразонов циклогександионов-1,4-

В этой реакции были выделены различные продукты, природа которых зависит от применяемого катализатора и условий реакции.

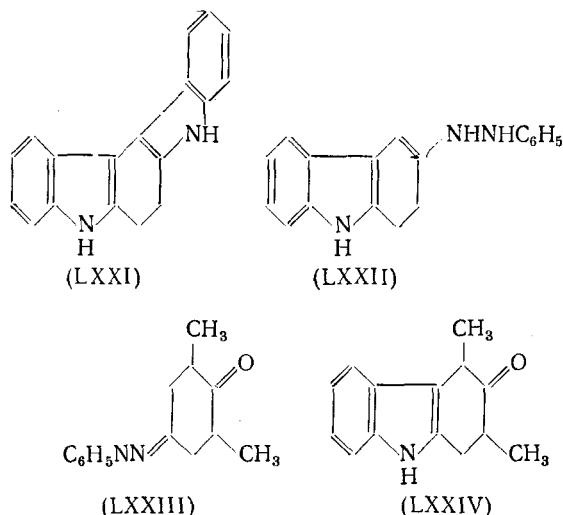
При действии 50%-ной серной кислоты при 100° фракционной вакуумной возгонкой реакционной смеси были выделены и 1,2,3,4-тетрагидро-3-оксо-карбазол (LXVIII) и индоло(3,2-*b*)-карбазол (LXIX)⁹³. При использовании смеси ледяной уксусной кислоты концентрированной серной кислотой образуются LXIX и 3-фенилгидразинокарбазол (LXX)⁹⁴; разбавленный этанольный раствор серной кислоты при 80° приводит к LXX 3-оксикарбазолу и соединению $C_{20}H_{17}N_3$ неизвестной структуры⁹⁵; наконец, более концентрированный водный раствор серной кислоты дает LXIX⁹⁵.



Ни в одном случае не образовывались ни индоло-[2,3-*b*] карбазол, ни предшествующее ему производное (LXIX), которое могло быть результатом *bis*-индолизации, альтернативной той, которая приводит к **LXXI**:

в этих реакциях, вероятно, из-за пространственного взаимодействия двух терминальных бензоидных ядер в **LXXI**, промежуточное соединение (**LXXII**), необходимое для его образования, предпочтительно подвергается ароматизации до **LXX**⁹⁴.

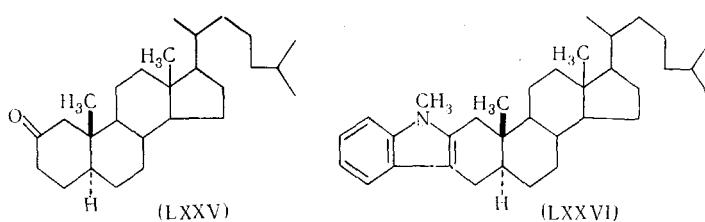
Соединение (LXVIII) и 3-оксикарбазол, очевидно, являются результатом индолизации одной половины гидразона и гидролитического расщепления другой с последующим дегидрированием в последнем случае. Все попытки⁹³ получить монофенилгидразон циклогександиона-1,4, в котором имеется только одно возможное направление индолизации, оказались неудачными. Однако монофенилгидразон 3,5-диметилциклогександиона-1,4 (LXXIII) был получен⁹⁵ и успешно превращен в ожидаемый 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диметил-3-оксикарбазол (LXXIV):



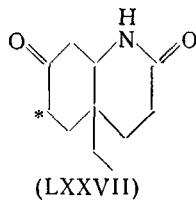
6. Индолизация арилгидразонов кетостероидов

а. Арилгидразоны 2-кетостероидов

Индолизация смеси 5 α -холестанона-2 (LXXV) и N-метилфенилгидразина дает продукт, которому была приписана⁹⁶ формула (LXXVI), так как известно⁹⁷, что LXXV образует исключительно Δ^2 -енол, а потому образование енгидразина должно происходить в том же направлении. Аналогично, индолизация фенилгидразонов *цис* и *транс*-изомеров кетона (LXXVII) привела к образованию⁹², как показали масс-спектрометрические исследования, только линеарного изомерного индольного продукта, образующегося при индолизации по атому углерода, помеченному звездочкой.

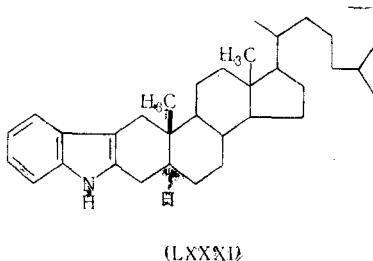
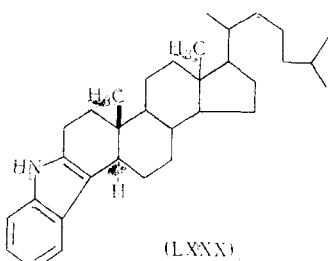
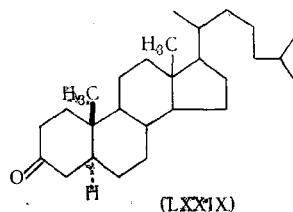
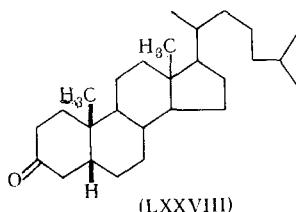


Этого следовало ожидать, поскольку энолизация 10-метил-*cis*-2-деканона протекает по направлению к C_3^{91} .

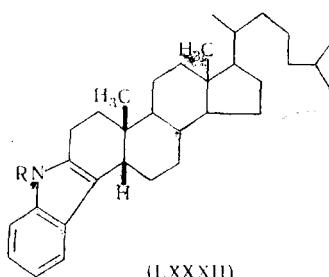


6. Арилгидразоны 3-кетостероидов

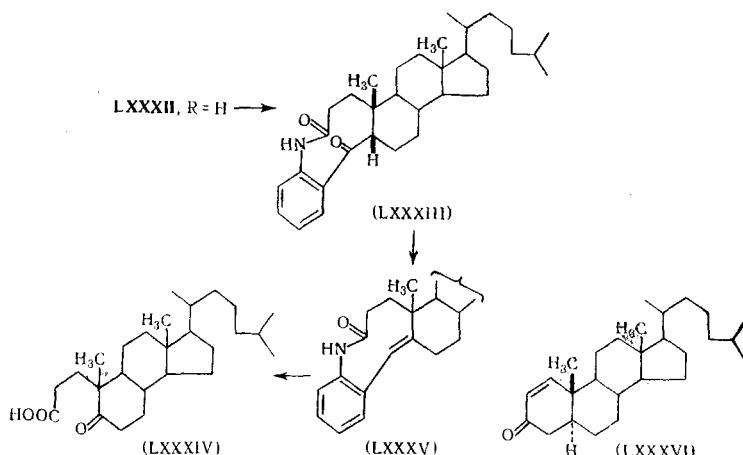
3-Кетостероиды впервые были введены в реакцию с фенилгидразином в условиях фишеровской индолизации в 1908 г.⁶⁶; 5 β -холестанон-3 (LXXVIII) и фенилгидразин кипятили в ледяной уксусной кислоте, однако индольная природа продукта реакции была выяснена только в следующем году⁹⁸. Позднее⁶⁷ в эту реакцию был введен и 5 α -холестанон-3 (LXXIX), продукту реакции была приписана формула (LXXX):



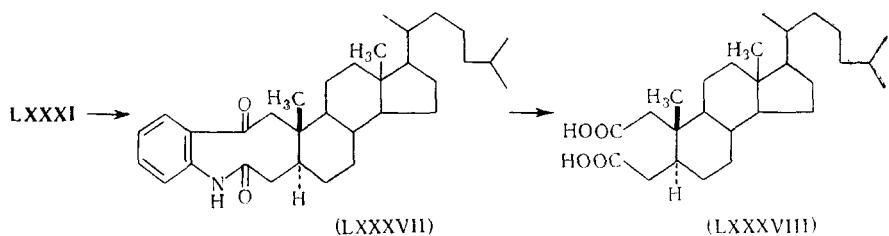
Эта структура была подтверждена измерениями поверхностного напряжения; образование линейного изомера (LXXXI) представлялось маловероятным на основании общих представлений, существовавших в то время⁶⁷. Однако этому продукту позднее⁹⁹ была приписана формула (LXXXI), а структура (LXXXII, R=H) — продукту, образующемуся при реакции 5 β -холестанона-3 (LXXVIII) с фенилгидразином в ледяной уксусной кислоте^{68, 98} (т. е. LXXX с H-5 β вместо α).



В настоящее время⁹⁰ для продукта индолизации фенилгидразона 5β -холестанона-3 (LXXXVIII) структура (LXXXII, R=H) подтверждена ее эзонолизом с образованием LXXXIII, восстановление которого натрий-боргидридом сопровождается самопроизвольной дегидратацией с образованием LXXXV; последнее при озонолизе с последующим щелочным гидролизом дает известное соединение (LXXXIV). Аналогичный вывод был сделан ранее⁹⁶ на основании того, что полученный индолизацией N-метилфенилгидразона 5β -холестанона-3 (LXXXVIII) продукт имеет структуру (LXXXII, R=CH₃), так как было найдено, что это соединение является C-5 эпимером соединения, полученного катализической гидрогенацией продукта индолизации N-метилфенилгидразона 5α - Δ_1 -холестанона-3 (LXXXVI), которая может протекать только по C₄ атому стероидного ядра.

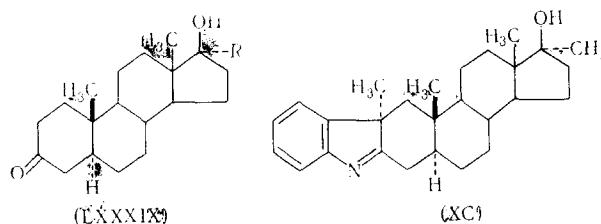


Продукт, полученный индолизацией фенилгидразона 5α -холестанона-3 (LXXXIX), имеет структуру (LXXXI), что было доказано⁹⁰ его озонолизом до (LXXXVII); окисление последнего перекисью водорода с последующим гидролизом приводит к образованию известной дикарбоновой кислоты (LXXXVIII). Вышеприведенные результаты хорошо согласуются с механизмом индолизации по Фишеру¹ и направлением енолизации 5α - и 5β -холестанонов-3¹⁰⁰.



Продуктам индолизации 4-метокси- и 4-нитрофенилгидразонов андростанола-17 β -она-3 (LXXXIX, R=H) и 4-бензилокси- и 4-бензоилоксифенилгидразонов 17 α -метиландостанола-17 β -она-3 (LXXXIX, R=CH₃) с использованием уксусной кислоты как катализатора (реакция в трех случаях также сопровождается 17 β -ОН ацилированием) без ссылок на какую-либо экспериментальную или теоретическую проверку было приписа-

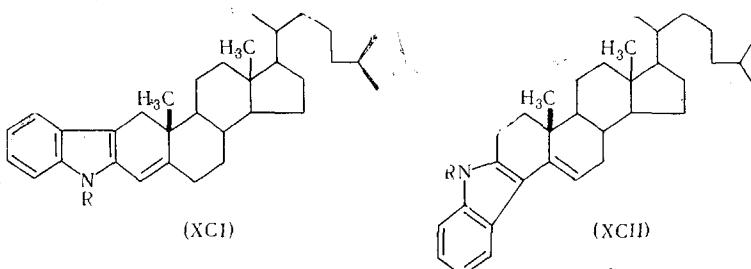
но строение линеарного изомера, образующегося при индолизации по С-2 атому стероидного ядра¹⁰¹. Аналогично¹⁰⁴ продукту, образующемуся при индолизации фенилгидразона 2α , 17α -диметиландростанола- 17β -она-3, произвольно была приписана структура (ХС) (3Н-индол), хотя данные УФ-спектроскопии позволили бы легко отличить его от возможного соответствующего ангуллярного изомера (индол), образующегося при индолизации по С-4 атому стероидного ядра.



Эти структуры, однако, хорошо согласуются с приведенными выше результатами⁹⁰ по индолизации фенилгидразонов (LXXVIII) и (LXXIX) и известным направлением енолизации 3-кетостероидов¹⁰⁰.

в. Арилгидразоны Δ^4 -3-кетостероидов

В отличие от более простых арилгидразонов 1,2-ненасыщенных кетонов, попытка индолизации которых оказалась неудачной¹, индолизация фенилгидразона Δ^4 -холестенона-3 приводит к образованию продукта, которому без доказательства была приписана¹⁰² формула (ХСІ, R=H). Однако аналогичная реакция соответствующего N-метилфенилгидразона⁹⁶ дает соединение, которое при катализитической гидрогенизации превращается в смесь двух С-5 эпимеров, один из которых идентичен продукту, полученному индолизацией N-метилфенилгидразона 5 β -холестанона-3, имеющему, как известно^{90, 96}, структуру (LXXXII, R=CH₃). Таким образом, строение соединения, образующегося при индолизации N-метилфенилгидразона Δ^4 -холестенона-3 описывается структурой (ХСІІ, R=CH₃), а не возможной альтернативной структурой (ХСІ, R=CH₃), и, следовательно, структура (ХСІ, R=H), приписанная¹⁰² продукту, полученному из соответствующего фенилгидразона, должна, по аналогии, быть исправлена на (ХСІІ, R=H)⁹⁶. С этим рассуждением хорошо согласуется также факт, что Δ^4 -холестенон-3 енолизируется по С-6:



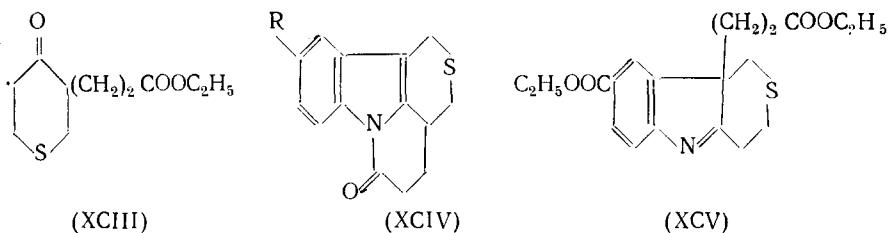
7. Индолизация 3-пиридилилгидразонов

В соответствии с полученными ранее результатами об индолизации 3-пиридилигидразонов¹ из 3-(3-пиридилигидразона) и 3-(3-пиридилигидразон-1-окси) пиперидиниона-2,3 образуются¹⁰³ только 2,5-диаза-1,2,3,4-

тетрагидро-1-оксокарбазол и его 5-окись, соответственно; образование новой C—C-связи происходит исключительно по второму положению пиридинового ядра. Другой теоретически возможный в первой реакции изомерный продукт, 2,7-диаза-1,2,3,4-тетрагидро-1-оксокарбазол, был получен ¹⁰³ индолизацией 3-(2-хлор-3-пиридинилгидразона)пиперидиниона-2,3 с последующим удалением хлора гидрогенолизом.

8. Влияние арильных заместителей в кетонной компоненте на направление индолизации

Фенилгидразон и 4-метил-, 4-нитро- и 4-карбоэтоксифенилгидразоны (ХСIII) были введены в реакцию индолизации по Фишеру в идентичных условиях¹⁰⁴. Индолизация первых трех соединений, по-видимому, проекает исключительно в направлении атома углерода, помеченного звездочкой, так как были выделены только продукты строения (ХСVI, R=H, CH₃ и NO₂ соответственно) получающиеся в результате внутримолекулярной циклизации первоначально образующихся индолов (аналогичный результат был также получен в случае соответствующих 2-нафтилгидразонов) (см. раздел VI, 3, г). Из карбоэтоксифенилгидразона образуются два продукта: индол (ХСVI, R=COOC₂H₅) и 3Н-индол (ХСVI)¹⁰⁴. Было интересно далее исследовать этот очевидный эффект арильного замещения на направление индолизации арильгидразонов несимметричных кетонов:



8. Индолизация мета-замещенных фенилгидразонов

Появились дополнительные примеры индолизации такого типа, причем в некоторых случаях ориентация полученных 4- и 6-замещенных индолов была предсказана на основании теоретического рассмотрения относительных выходов¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. В других случаях строение индолов доказывалось на основании ПМР-^{107, 108} и ИК-спектров (проверка плоскостных и внеплоскостных деформационных колебаний ароматических С—Н-связей)^{107, 109-111}, путем деструкции¹⁰⁹ и независимыми синтезами¹¹². Разделение изомеров достигалось хроматографически^{107, 108} и фракционной кристаллизацией^{109, 111}. Индолизация 3-хлорфенилгидразона этилового эфира левулиновой кислоты привела к образованию эвтектической смеси, состоящей из 56% 6-хлоризомера и 44% 4-хлоризомера (по данным ИК-спектров)¹¹³.

В некоторых случаях¹⁰⁸ соотношение изомеров, полученных в этих реакциях, не должно приниматься во внимание при рассмотрении механизма образования новой С—С-связи, так как продукта образуется очень мало. В случае хлор-¹¹¹⁻¹¹³ и метоксипроизводных¹⁰⁷ это отношение подтверждает внутримолекулярную электрофильную природу перегруппировки, так же как и многие ранее приведенные аналогичные примеры¹. Однако соотношение 4- и 6-замещенных индолов, образующихся при индолизации 3-(3-ацетил)-и 3-(3-бензоил)фенилгидразона пиперидиниона-2,3 меньше единицы¹¹⁰, что противоречит этому предположению¹.

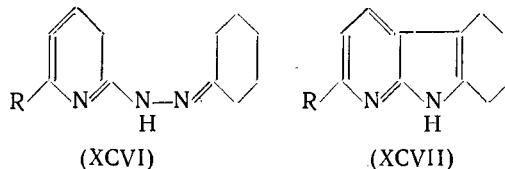
VI. ИСКЛЮЧЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ В СИНТЕЗАХ ИНДОЛОВ ПО ФИШЕРУ

1. Попытки индолизации фенилгидразона ацетальдегида

Подобно тому, как ранние попытки получить индол по этой реакции оказались безуспешными, неудачными оказались также и современные работы^{49, 50} по циклизации фенилгидразона ацетальдегида в присутствии полифосфорной кислоты и термической циклизации²⁶ в кипящем диэтиленгликоле. Однако в последнем случае²⁶ было констатировано выделение аммиака в процессе реакции и из реакционных продуктов были выделены анилин, N-этиланилин и индольное соединение, дающее положительную пробу на реагент Эрлиха и имеющее полосу поглощения 3413 cm^{-1} в ИК-спектре, характерную для NH-группы индола.

2. Индолизация пиридилилгидразонов и пиримидилгидразонов

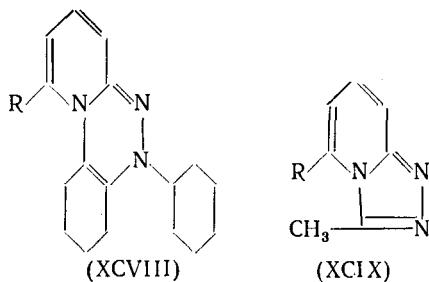
2-Пиридилилгидразон циклогексанона (ХСVI, R=H) при обработке полифосфорной¹¹⁴, сульфосалициловой¹¹⁵ и *p*-толуолсульфо-¹¹⁵ кислотами в кипящем диэтиленгликоле²⁶ дает 8-аза-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол (ХСVII, R=H).



Однако при использовании в качестве катализатора соляной кислоты, наряду с продуктом (ХСVII, R=H), было обнаружено⁵⁹ соединение, которому на основании спектральных данных была приписана структура (ХСVIII, R=H).

Аналогично, (ХСVI, R=CH₃) образует⁵⁹ оба соединения (ХСVII, R=CH₃) и (ХСVIII, R=CH₃).

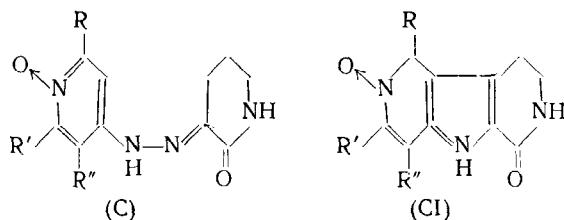
При использовании в качестве катализатора раствора эфирата трехфтористого бора в уксусной кислоте индолизации соединения (ХСVI, R=H) не происходит; был выделен⁵⁹ только один продукт реакции (ХСIX, R=H), в то же время при обработке этим катализатором соединения (ХСVI, R=CH₃), получаются⁵⁹ два продукта (ХСVII, R=CH₃) и (ХСIX, R=CH₃):



Обычно попытки индолизации пиридилигидразонов кислотными катализаторами оканчиваются неудачей или дают очень низкие выходы соответствующих индолов, вследствие дезактивации пиридинового ядра к электрофильной атаке как за счет индуктивного эффекта гетероатома азота, так и за счет протонирования этого атома в условиях кислого катализа. В настоящее время разработаны два метода, в которых упомянутый эффект дезактивации предотвращен и реакция происходит успешно.

а. Индолизация 1-окисей пиридилигидразонов

Некоторые 1-окиси 3-(2,5-диалкил-2- или 5-алкил)-4-пиридилигидразонов пиперидиниона-2,3 (C; R=CH₃; R'=H, R''=C₂H₅; R=R'=H, R''=CH₃; R'=R''=H, R=CH₃) после обработки хлористым цинком дают¹¹⁶ соответствующие 6-окиси 2,6-диаза-1,2,3,4-тетрагидро-1-оксокарбазолов (CI, R=CH₃ R'=H; R''=C₂H₅; R=R'=H; R''=CH₃; R=R''=H; R=CH₃ или R'=CH₃, R=R''=H соответственно) с удовлетворительным выходом; ориентация метильной группы в третьем продукте не установлена:



Подобная обработка 1-окиси-4-пиридилигидразона циклогексана также приводит к индолизации в 6-окись 6-аза-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, хотя с другими кетонными или альдегидными компонентами индолизация не происходила¹¹⁶. Эта реакция была распространена также на 1-окиси 3-пиридилигидразонов; так, 1-окись 3-(3-пиридилигидразона) пиперидиниона-2,3 в присутствии хлористого цинка¹⁰³ превращается в 5-окись 2,5-диаза-1,2,3,4-тетрагидро-1-оксокарбазола (см. также раздел V, 8).

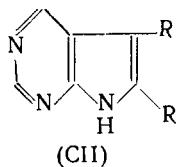
б. Термическая индолизация пиридилигидразонов и пириимилигидразонов

Этот метод исключает протонизацию гетероатома азота. При кипячении в ди- или триэтиленгликоле 4-пиридилигидразона циклогексанона²⁶ и некоторых других 4- и 2-пиридилигидразонов¹¹⁷ большей частью с хорошими выходами образуются соответствующие 5-аза- и 7-азаиндолы. В настоящее время развивается¹¹⁸ применение этого метода для индолизации 3-пиридилигидразонов и исследование направления циклизации в этих реакциях.

Этот метод был также с успехом применен⁶⁵ для индолизации 4-пириимилигидразонов; 4-пириимилигидразоны циклогексанона и метилэтилкетона были превращены соответственно в 6,8-диаза-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол [CII, R+R=(CH₂)₄] и 5,7-диаза-2,3-диметилиндол (CII, R=CH₃).

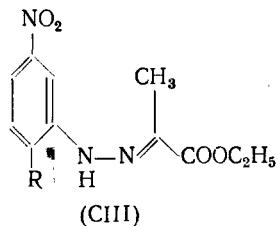
Аналогичная реакция с 4'-пириимилигидразоном изомасляного альдегида вместо ожидаемого 5,7-диаза-3,3-диметил-3Н-индола дала⁶⁵ только продукт (CII, R=CH₃), вероятно, образующийся в результате термиче-

ской некатализитической перегруппировки Планше первоначально получающегося индоленина⁶⁵:



Такая же перегруппировка происходит⁶⁵ при термической индолизации 4-пиридилигидразона изомасляного альдегида, которая приводит исключительно к 5-аза-2,3-диметилиндолу. В связи с этим было высказано предположение⁶⁵, что соединение, полученное термической индолизацией 2-пиридилигидразона изомасляного альдегида, является не 7-аза-3,3-диметил-3Н-индолом, как было предложено ранее¹¹⁷, а 7-аза-2,3-диметилиндолом. Позже это предположение было проверено¹¹⁸.

К сожалению, некатализитический термический метод не применялся для индолизации арилгидразонов (CIII, R=пиперидил) и (CIII, R=морфолил), где не дала результатов индолизация при помощи кислого катализа⁵⁸ безусловно из-за того, что протонирование заместителя основного характера дезактивировало ядро к электрофильной атаке, поскольку соответствующий 2-хлор-5-нитрофенилгидразон (CIII, R=Cl) претерпевает кислотно-катализитическую индолизацию с почти количественным выходом⁵⁸,

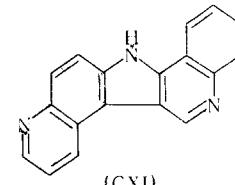
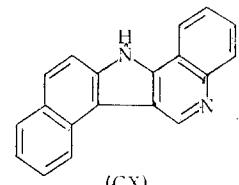
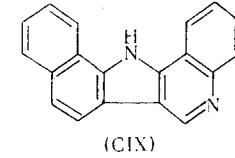
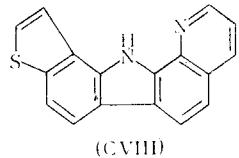
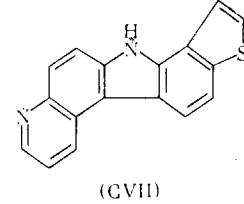
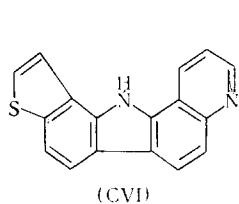
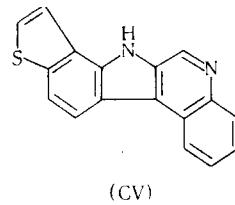
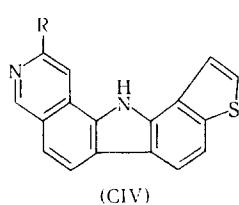


3. Случаи успешной индолизации с последующими реакциями

a. Индолизация, сопровождающаяся самопроизвольным дегидрированием

Примеры этого типа были обнаружены¹¹⁹⁻¹²¹ при употреблении в качестве катализатора индолизации хлористого цинка и повышенной температуры.

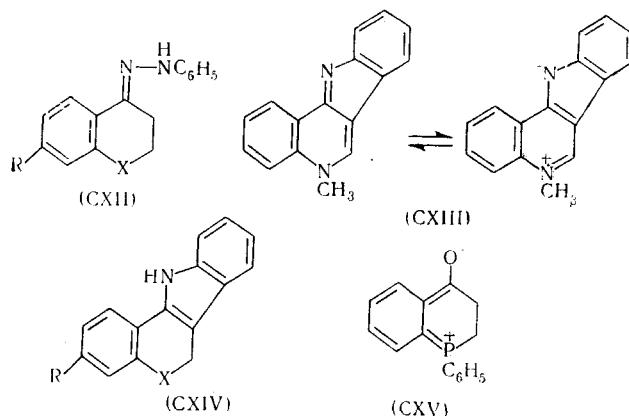
В этих условиях 3-, 5-, 6-, 8-хинолил-¹¹⁹, 5-изохинолил- и 3-метил-5-изохинолилгидразоны 4,5,6,7-тетрагидро-4-оксабензо[*b*]тиофена¹²⁰ и ряд хинолилгидразонов 1- и 2-тетралона¹¹⁹ превращаются непосредственно в (CVI, R=H и CH₃)¹²⁰, **CY**, **CYI**, **CYII**, **CYIII** и в ряд бензопиридокарбазолов¹¹⁹ соответственно. Подобным образом с использованием в качестве катализатора растворов серной кислоты в уксусной, некоторые арилгидразоны 1,2,3,4-тетрагидро-4-оксихинолинов превращаются прямо в соответствующие 1,2-бензо-3-карболины¹²¹, подобно тому как 1- и 2-нафтилгидразоны и 6-хинолилгидразоны превращаются¹²¹, соответственно, в **CIX**, **CX** и **CXI**.



Индолизация бис-фенилгидразона циклогександиона-1,4 в серной кислоте или смеси серной и уксусной кислот^{93, 95} приводит непосредственно к индоло [2,3-*b*] карбазолу⁶⁹ наряду с другими продуктами (см. раздел V, 6).

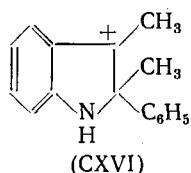
Обычно, однако, при употреблении в качестве катализатора протонных кислот самопроизвольное дегидрирование не происходит^{122–128}.

Ранее было показано, что индолизация (CXII, X=NCH₃; R=H) сопровождается самопроизвольным дегидрированием до CXIII, в то время как мышьяковый аналог (CXII, X=AsCH₃; R=OCH₃) дает нормальный индол (CXIV, X=AsCH₃; R=OCH₃). Соединение (CXII, X=PC₆H₅, R=H), кетонная компонента которого занимает промежуточное положение между кетонными компонентами соединений типа (CXII, X=NCH₃, R=H и X=AsCH₃, R=H) индолизируется в подобных условиях (этанольный раствор хлористого водорода)¹²⁹ с образованием (CXVI, X=PC₆H₅; R=H), а не соответствующего продукта дегидрирования. Этого и следовало ожидать¹²⁹, поскольку нет никаких доказательств того, что кетонная компонента существует, даже в равновесии, в виде соединения (CXV) с разделявшими зарядами. Таким образом, различие в пространственных, конформационных или индуктивных факторах в ряду этих соединений может быть связано с возможностью или невозможностью дегидрирования.



6. Миграция групп в кетонной компоненте в процессе индолизации

В противоположность предыдущим сообщениям^{130, 131}, где утверждали, что индолизация фенилгидразона 3-фенилбутанона-2 в присутствии хлористого цинка, трехфтористого бора или соляной кислоты дает только 3,3-диметил-2-фенил-3Н-индол, недавно было определено¹³², что этот гидразон, или фенилгидразон изобутирофенона в присутствии полифосфорной кислоты при нагревании дает в каждом случае равновесную смесь 3,3-диметил-2-фенил-3Н-индола (30%) и 2,3-диметил-3-фенил-3Н-индола (70%), которую можно разделить дробной кристаллизацией пикратов. В условиях индолизации^{132, 133} смесь образуется в любом случае вследствие установления равновесия первоначально образующихся в 2,3-диметил-3-фенил-3Н-индола и 3,3-диметил-2-фенил-3Н-индола, соответственно. Перегруппировка последнего индоленина неожиданна, поскольку он должен быть термодинамически более стабилен¹³², чем первый изомер. Эти соображения, а также незнание того, что продукт реакции является смесью и трудность сделать выбор между двумя индоленинами, все это и привело к ошибочным выводам в предыдущих работах^{130, 131}. Как было показано в¹³³, с использованием изотопа¹⁴C, это равновесие, которое можно предотвратить при индолизации в ледяной уксусной кислоте¹³², осуществляется путем двойной перегруппировки Вагнера — Meerweина, через промежуточное соединение (C XVI).



Аналогичная перегруппировка, наблюдаемая при индолизации фенилгидразона фенилацетальдегида с хлористым цинком дает 2-фенилиндол, вероятно, путем перегруппировки первоначально получившегося 3-фенилиндола, имеет внутримолекулярную природу, поскольку перегруппировка 3-фенил- 2-фенилиндол в подобных условиях не зависит от используемого растворителя¹³⁴.

в. Элиминирование групп в процессе индолизации

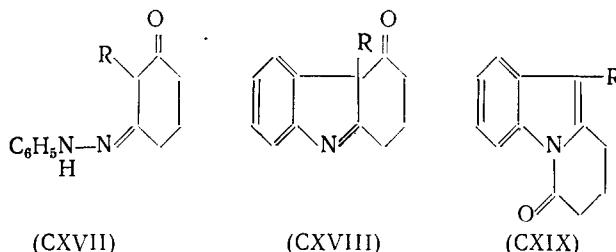
Индолизация фенилгидразона 4-метил-4-оксокапронитрила и фенилгидразона 2-(2-цианэтил) циклогексанона хлористым цинком при нагревании дает только 2,3-диметилендол и 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол, получающийся при децианэтилировании промежуточно образующихся индоленина и 1,2,3,4-тетрагидро-4aН-карбазола соответственно⁸¹. При низкой температуре последний фенилгидразон дает 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол наряду с 1-(2-цианэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолом, в то время как 20%-ная серная кислота предотвращает элиминирование и образуются нормальный индольный и индолениновый продукты⁸¹ (см. раздел V, 1 и 2).

Эти данные согласуются также с тем фактом, что 1,2,3,4-тетрагидро-4aН-карбазолы [LVII, R=C(CH₃)₃; C₆H₅CH₂ и CH(CH₃)₂] при обработке кислотами дают в любом случае 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол, причем элиминирование *трет*.-бутильной группы происходит в более мягких условиях, чем элиминирование двух других групп¹³⁵. Аналогично, 3-*трет*.-бутил-2,3-диметил-3Н-индол и 3-бензил-2,3-диметил-3Н-индол дают 2,3-диметилиндол при кипячении с соляной кислотой¹³⁵. Элиминирование *трет*.-бутильной группы из 3-*трет*.-бутилиндола при кислом катализе с образованием индола также имеет место, хотя 2-*трет*.-бутилиндол совершенно не изменяется в таких условиях¹³⁶.

Изложенные выше результаты^{135, 136} необходимо учитывать при выборе катализатора и условий реакции для получения индоленинов и 3-*трет*.-бутилиндолов по реакции Фишера.

г. Индолизация с последующими молекулярными перегруппировками

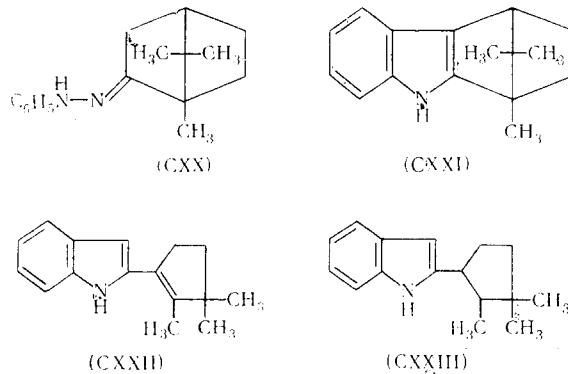
Известно, что моноарилгидразоны ациклических 1,3-дионов в кислых условиях превращаются в пиразолы, однако монофенилгидразон циклогександиона-1,3 при подобной обработке дает 1,2,3,4-тетрагидро-4-оксокарбазол¹. Недавно были сделаны попытки ¹³⁷ провести индолизацию некоторых монофенилгидразонов 2-алкилциклогександионов-1,3 [CXVII, R=CH₃, C₂H₅ и (CH₂)₂CH₃] в соответствующие 4a-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-4aН-карбазолы [CXVIII, R=CH₃; C₂H₅ и (CH₂)₂CH₂ соответственно], однако по данным ИК-спектров продукты реакции имеют структуру [CXIX, R=CH₃, C₂H₅ и (CH₂)₂CH₃, соответственно] и, по-видимому, получаются за счет разрыва связи C₄—C_{4a} в промежуточном CXVIII с образованием соответствующей 4-(3-алкилиндолил-2) масляной кислоты, которая затем циклизуется в CXIX.



Подтверждением этого предположения служит индолизация фенилгидразона 5-оксогентановой кислоты, приводящая к смеси (CXIX, $R = -CH_3$, выход 23%) и 2-(2-этилиндолил-3)-пропионовой кислоты (выход 22%) за счет индолизации по двум альтернативным направлениям¹³⁷. Аналогичное замыкание цикла после индолизации, наблюдалось так-

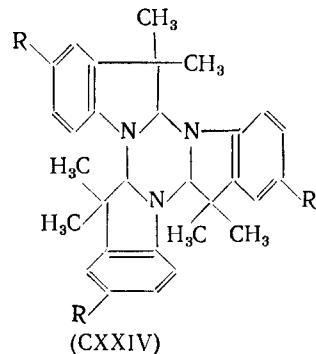
же¹⁰⁴ в случае некоторых арилгидразонов этиловых эфиров 3-(тетрагидро-4-оксатиапирил-3) пропионовой кислоты (см. раздел V, 8).

Продуктом индолизации фенилгидразона камфоры раньше считали^{91, 138, 139} вещество со структурой (CXXI). Однако теперь¹⁴⁰ на основании УФ- и ПМР-спектров этому соединению приписано строение (CXXII), а его дигидропроизводному структура (CXXIII). Доказано¹⁴⁰, что CXXII возникает за счет перегруппировки первоначально образовавшегося CXXI.



д. Индолизация с последующей тримеризацией

Индолизация фенилгидразона изомасляного альдегида в присутствии хлористого цинка дает ожидаемый 3,3-диметил-3Н-индол в виде комплекса с хлористым цинком¹⁴¹. Попытки выделить свободное основание из этого комплекса привели¹⁴¹ к образованию тримера, общей формулы $C_{30}H_{33}N_3$, на основании УФ-, ИК- и ПМР-спектров этому соединению приписана^{142, 143} структура (CXXIV, R=H). Аналогично, водно-спиртовый раствор уксусной кислоты катализирует индолизацию 4-метоксифенилгидразона изомасляного гльдегида в 5-метокси-3,3-диметил-3Н-индол и его тример (CXXIV, R=OCH₃)¹⁴⁴:



4. Образование индазолов при катализитической циклизации 4-нитрофенилгидразонов полифосфорной кислотой

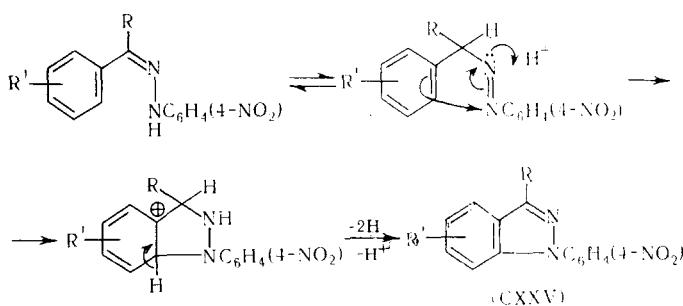
Попытки индолизации некоторых 4-нитрофенилгидразонов замещенных в ядре ацетофенонов в присутствии серной и соляной кислот оказались неудачными^{145, 146}, из реакции возвращались только исходные продукты. В случае полифосфорной кислоты как катализатора из таких гидразонов получались только 1-(4-нитрофенил)индазолы (CXXV)^{145, 146}, как и в случае 4-нитрофенилгидразонов некоторых бензофенонов¹⁴⁶, бен-

зальдегидов¹⁴⁶ и различных ацетилированных многоядерных ароматических соединений¹⁴⁷. Аналогичная обработка 3-нитрофенилгидразонов некоторых ацетофенононов приводит к одновременному образованию соответствующих индолов и индазолов, в то время как соответствующие 2-нитрофенилгидразоны не дают ни индолов, ни индазолов¹⁴⁶.

Образование индазола, по-видимому, обусловлено наличием 4- или 3-нитрогруппы в фенилгидразинной компоненте, а также тем, что в случае метиларилкетона или бензальдегида образование енгидразина — начальная стадия индолизации Фишера — затруднено или соответственно, невозможно, поскольку соответствующие фенилгидразоны метиларилкетонов индолизуются нормальным образом полифосфорной кислотой¹⁴⁸, так же как и 2-, 3- и 4-нитрофенилгидразоны пропиофенона¹⁴⁹, в которых образование енгидразина по метиленовой группе облегчено за счет концевой метильной группы; в этих реакциях не образуются индазолы.

Было высказано предположение^{145, 146}, что циклизация, которая в вышеуказанных реакциях приводит, в конце концов, к образованию индазола, представляет собой внутримолекулярную нуклеофильную атаку *p*-электронов первого атома азота гидразона по второму положению ароматического ядра кетонной или альдегидной компоненты, после протонирования соседнего атома азота. Однако это предположение не подтверждается¹⁵⁰ экспериментальными данными^{145–147}, касающимися реакций, у которых стадия циклизации представляет собой¹⁵⁰ внутримолекулярную электрофильную атаку 2-го положения ароматического ядра кетонной или альдегидной части, вероятно, инициируемую протонированием второго атома азота гидразинной части в форме его азотаутомера¹⁵⁰, как это представлено на схеме 3. Акцептором водорода на последней стадии реакции является, по-видимому, связь C=N и (или) нитрогруппы других молекул гидразона¹⁴⁵.

Схема 3

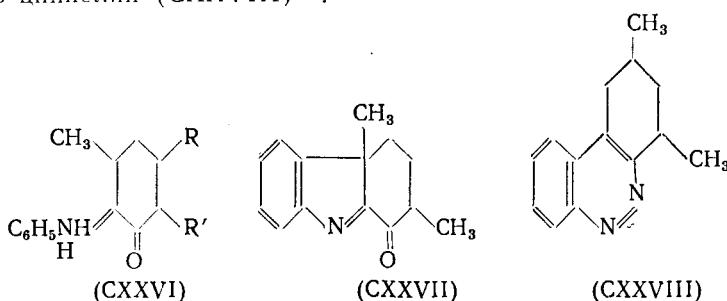


5. Образование циннолинов изmonoарилгидразонов циклогександиона-1,2

Иногда наблюдается исключительно образование циннолинов, а иногда образование циннолинов происходит наряду с одновременно протекающей индолизацией, например, при обработке концентрированной серной кислотой различных монофенилгидразонов циклосександионов-1,2^{1, 151, 152}.

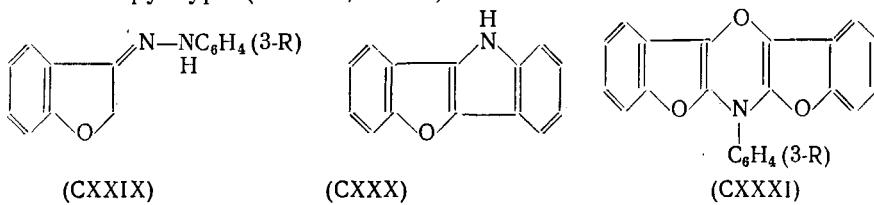
Образование циннолинов по этой реакции было распространено^{153, 154} на получение некоторых многоядерных 5,6,7,8-тетрагидроциннолинов путем обработки 1- и 2-нафтил-¹⁵⁴, 9-фенантрил-¹⁵³, 1- и 2-антрил-¹⁵³, 6-хризенил-¹⁵³, 4-метил-1-нафтил-¹⁵³, 3- и 5-аценафтенил-^{153, 154} и 4-фенилазо-фенилгидразонов¹⁵³ циклогександиона-1,2 и 1-(1- и 2-нафтил) гидразонов¹⁵³, 4-метилциклогександиона-1,2 концентрированной серной кислотой при низкой температуре. В то же время 5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил-¹⁵⁴

и 3-аценафтенилгидразоны¹⁵³ циклогександиона-1,2 и моноарилгидразон циклопентандиона-1,2 не образуют в этих условиях¹⁵⁵ ни циннолинов, ни индолов. При более высоких температурах с тем же катализатором наряду с образованием циннолина происходит индолизация по Фишеру, но только как побочная реакция одновременно с сульфированием и гидролизом^{153, 154}. Между тем, обработка 2- и 4-метил- и 2- и 4-метоксифенилгидразонов циклогександиона-1,2 разбавленной серной кислотой¹⁵⁶ и 2-нитрофенилгидразона концентрированной серной кислотой¹⁵⁷ приводит только к соответствующим индолам. 1-(4'-Метоксифенилгидразон) 4-метилциклогександиона-1,2 индолизуется в 1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-3-метил-1-оксокарбазол, но катализатор не является специфическим¹⁵⁷ и соединение (CXXVI, R=H, R'=CH₃) индолизуется в смеси уксусной и концентрированной соляной кислот в CXXVII⁸³. Однако концентрированная серная кислота преимущественно превращает соединение (CXXVI, R=CH₃, R'=H) в циннолин (CXXVIII)⁸³:



6. Индолизация арилгидразонов 3-(2Н)-бензофуранона

Индолизация этих соединений обычно^{52, 157–159} дает ожидаемые бензофуро-[3,2-*b*]-индолы, однако было найдено¹⁵⁹, что при использовании больших количеств реагентов и при высокой температуре фенилгидразон 3-(2Н)-бензофуранона (CXXIX, R=H) дает, наряду с ожидаемым бензофуро[3,2-*b*]индолом (CXXX), три побочных продукта, одному из которых приписана структура (CXXXI, R=H).

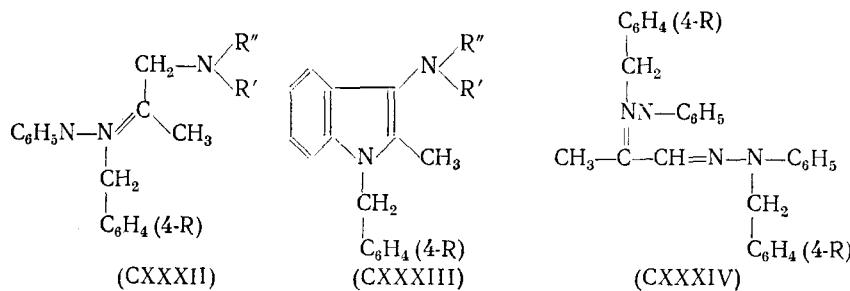


Попытки индолизации 3-хлорфенилгидразона 3-(2Н)-бензофуранона (CXXIX, R=Cl) не дали¹⁵⁹ ни одного из ожидаемых индолов; полученному продукту без доказательств была приписана структура (CXXXI, R=Cl)¹⁵⁹.

7. Индолизация арилгидразонов аминоацетонов

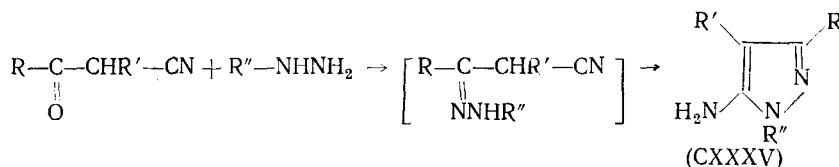
Ряд N-бензил- и N-(4-хлорбензил) фенилгидразонов N-замещенного аминоацитона (CXXXII, R=H и Cl соответственно) (или смесь соответствующих кетонной и гидразинной компонент) был успешно индолизован⁸⁰ при действии ледяной уксусной кислоты как катализатора с образованием соответствующих 3-(аминозамещенных)-2-метилендолов (CXXXIII, R=H и Cl) (см. также раздел V, 1). Небольшие количества

побочных продуктов имеют, как было показано⁸⁰, структуру (CXXXIV, R=H и Cl соответственно). При проведении индолизации с тем же катализатором или без него, но с использованием вместо гидразона кетопной и гидразинной компонент в метанольном или этанольном растворе эти соединения являются единственными продуктами реакций:



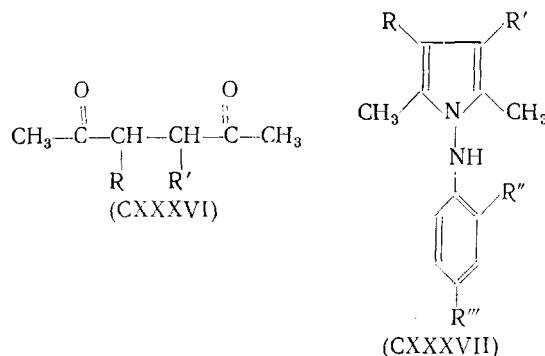
8. Арилгидразоны 2-цианкетонов

2-Цианкетоны реагируют с гидразинами, включая и арилгидразины, в разбавленной соляной кислоте, давая соответствующие 3-аминопиразолы (СXXXV), вероятно через промежуточное образование гидразонов¹⁶⁰. Эти реакции аналогичны циклизацииmonoарилгидразонов 1,3-дикетонов в пиразолы¹:



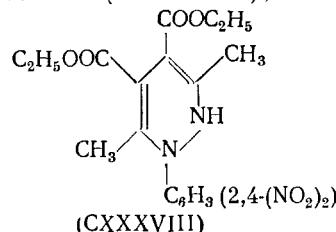
9. Реакции 1,4-дикетонов с 2,4-динитрофенилгидразином

Гександион-2,5 (CXXXVI, $R=R'=H$) образует *бис*-фенилгидразон, который претерпевает некатализитическую термическую индолизацию в 2,2'-диметил-3,3'-динндолил ⁷⁹ (см. раздел V, 1), а в кислой среде превращается в 1-анилино-2,5-диметилпиррол (CXXXVII, $R=R'=R''=R'''=H$):



Несмотря на то, что соответствующий *бис*-(2,4-динитрофенилгидразон) и был получен с низким выходом при обработке (CXXXVI, $R=R'=COOC_2H_5$) реагентом Брэди (раствор 2,4-динитрофенилгидразина в подкисленном этаноле), основным продуктом этой реакции¹⁶¹ является N-анилинопиррол (CXXXVII, $R=R'=COOC_2H_5$, $R''=R'''=NO_2$), а не

N-арил-1,2-дигидропиридазин (CXXVIII), как предполагали вначале

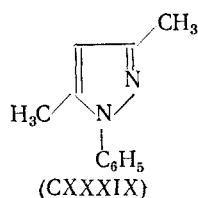


Аналогично продукт, полученный из 4-нитрофенилгидразина¹⁶¹ имеет структуру (CXXXVII, R=R'=COOC₂H₅, R''=H, R'''=NO₂). Соединение, полученное в результате реакции (CXXXVI, R=H, R'=COOC₂H₅) с реагентом Бреди имеет ту же самую структуру (CXXXVII, R=H, R'=COOC₂H₅, R''=R'''=NO₂), хотя последний продукт получается наряду с таким же количеством соответствующего *бис*-(2,4-динитрофенилгидразона)¹⁶¹, который превращается в (CXXXVII, R=H, R'=COOC₂H₅) в кислой среде. Гександион-2,5 дает в результате реакции с реагентом Брэди в основном *бис*-(2,4-динитрофенилгидразон), наряду с небольшим количеством (CXXXVII, R=R'=H, R''=R'''=NO₂).

Приведенные данные подтверждают предположение о том¹⁶¹, что N-анилинопирролы образуются через стадию диарилгидразонов, и что их образование облегчается с увеличением числа сложноэфирных группировок при втором и третьем атомах углерода 1,3-дикетонов.

10. Моноарилгидразоны ациклических 1,3-дикетонов

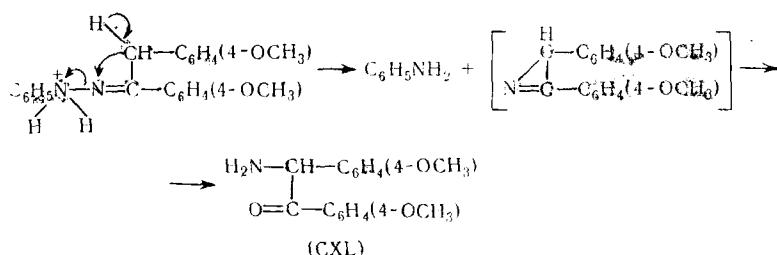
В условиях индолизации по Фишеру¹ арилгидразоны, 3-кетоэфиры, 4-кетокислот и ациклических 1,3-дикетонов циклизуются в пиразолоны-3; 1,4,5,6-тетрагидропиридиноны-6 или пиразолы легче, чем в индолы. Однако в случае 3-кетоэфиров и 4-кетокислот эти реакции можно предотвратить, и, например, в случае N-алкиларилгидразонов соответствующие 1-алкилиндолы были получены с хорошими выходами¹. Этот метод был недавно успешно применен¹⁶² к ацетилацетону, простейшему ациклическому 1,3-дикетону, который с фенилгидразином дает только 3,5-диметил-1-фенилпиразол (СXXXIX), с N-метилфенилгидразином дает соответствующий гидразон, который индолизуется в 3-ацетил-1,2-диметилиндол¹⁶²:



11. Индолизация с одновременной перегруппировкой Небера

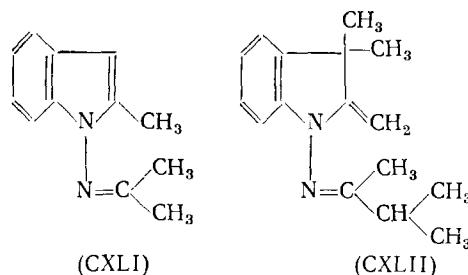
В результате индолизации 4- метоксифенилгидразона дезоксианизоина раствором хлористого водорода в этиловом спирте наряду с ожидаемым основным продуктом реакции — 2,3-бис-(4-метоксифенил) индолом были выделены¹⁰⁷ также два побочных продукта, которые оказались анилином и соединением (CXL). Образование таких двух побочных продуктов можно объяснить¹⁰⁷ тем, что одновременно с индолизацией Фишера гидразон претерпевает перегруппировку Небера¹⁶³ (схема 4).

Схема 4



12. Разложение арилгидразонов полуухлористой медью, сульфаниловой кислотой и другими катализаторами

В настоящее время¹⁶⁴ расширяются исследования катализируемого полуухлористой медью или сульфаниловой кислотой разложения фенилгидразонов ацетона и метилизопропилкетона с образованием аммиака, анилина и соединений, имеющих структуры (CXL) и (CXLII), соответственно.



В реакцию с сульфаниловой кислотой в качестве катализатора были взяты фенилгидразоны ацетона, метилэтилкетона и метилизопропилкетона, 2-, 3- и 4-метилфенилгидразоны ацетона, 2- и 3-метилфенилгидразоны метилизопропилкетона и 1- и 2-нафтилгидразоны ацетона.

Во всех реакциях определялось отношение анилинов и продуктов соответствующих соединениям (CXL) и (CXLII), образовавшихся в результате аномальной реакции к продуктам, полученным в результате индолизации по Фишеру (кроме того образуются следы бензола или толуола, алифатические амины и имины, азосоединения и газообразные продукты, отличающиеся от аммиака). Это отношение уменьшается в ряду: фенилгидразон ацетона > 2-метилфенилгидразон ацетона > 2-метилфенилгидразон метилизопропилкетона > 3-метилфенилгидразон ацетона > 3-метилфенилгидразон метилизопропилкетона > фенилгидразон метилэтилкетона¹⁶⁴. Можно считать, что «аномальная» реакция происходит предпочтительнее в случае арилгидразонов ацетона, по сравнению с соответствующими метилизопропил- и метилэтилкетонами, а наличие метильных заместителей во втором и тем более в третьем положениях фенильного ядра гидразинного компонента способствует индолизации¹⁶⁴. К сожалению, не было выделено никаких определенных продуктов из реакции 1- и 2-нафтилгидразинов ацетона.

Хлорид кадмия в сочетании с сульфаниловой кислотой тоже исследовался¹⁶⁴ как катализатор в этих реакциях. Было найдено, что за исключением фенилгидразона метилизопропилкетона, продукты индолизации по Фишеру образуются предпочтительнее «аномальным» продуктам. Интересно, что был выделен нестабильный комплекс хлорида кадмия с фенилгидразоном ацетона, по-видимому, являющийся промежуточным соединением в вышеописанных реакциях¹⁶⁵. Как катализатор такого типа

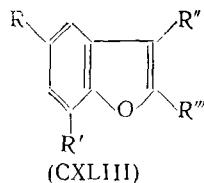
исследовался цианид меди (I)¹⁶⁴, хотя изучение его катализитического действия было ограничено взаимодействием с фенилгидразонами ацетона и метилэтилкетона, — крайними случаями преимущественного образования «аномального» продукта и продукта индолизации по Фишеру, соответственно. Хотя из последней реакции были выделены небольшие количества 2,3-диметилиндола, никаких других продуктов реакции охарактеризовать не удалось и необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Более современные исследования¹⁶⁵ по разложению различных арилгидразонов кетонов с использованием названных выше катализаторов указывают на образование ожидаемых индолов наряду с ароматическими и алифатическими аминами, кетиминами, анилами кетонов и ароматическими углеводородами; аналогичная катализитическая обработка фенилгидразона ацетона дает¹⁶⁷ смесь, содержащую 3,5-диметил-1-фенилпиразол, 2-метилиндол и неизменившиеся исходные вещества.

VII. РАСПРОСТРАНЕНИЕ СИНТЕЗА ИНДОЛОВ ПО РЕАКЦИИ ФИШЕРА

1. Катализируемая кислотами циклизация О-арилоксимов в бензофураны

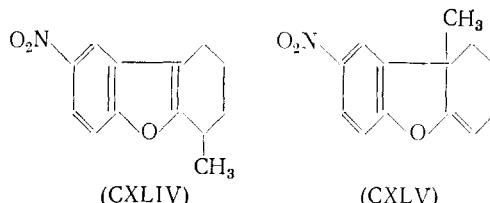
Обработка О-фенилоксимов ацетона, ацетофенона и циклогексанона, (полученных при кипячении эквимолярных количеств кетонов с О-фенилгидроксиламином) эфиром трехфтористого бора в уксусной кислоте при 100° дает с хорошим выходом соответственно 2-метилбензофуран (CXLIII, R=R'=R''=H, R'''=CH₃); 2-фенилбензофуран (CXLIII, R=R'=R''=H; R'''=C₆H₅) и 1,2,3,4-тетрагидробибензофуран [CXLIII, R=R'=H; R''+R'''=(CH₂)₄]¹⁶⁸.



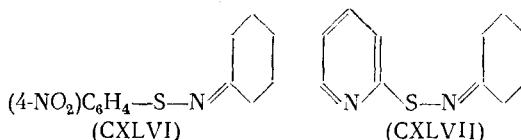
Подобная циклизация О-(2- и 4-нитрофенил)оксимов ацетона, метилэтилкетона в циклогексанона (полученных при реакции натриевых солей кетоксимов с 2- и 4-галоиднитробензолами) раствором хлористого водорода в этиловом спирте дает с хорошими выходами соответствующие нитробензофураны [CXLIII, R=H; R'=NO₂ и R=NO₂, R'=H; R''=H; R'''=CH₃; R''=R'''=CH₃ и R''+R'''=(CH₂)₄]^{169, 170}. Нитрогруппа в оксимиах может быть заменена другими электроноакцепторными группами (например, трифторметильной) без каких-либо нежелательных воздействий на последующую циклизацию¹⁷⁰. Аналогично, но со значительно меньшим выходом, происходит реакция с О-(2,4-динитрофенил)оксимом ацетона с образованием 2-метил-5,7-динитробензофурана (CXLIII) R=R'=NO₂, R''=H; R'''=CH₃)¹⁷⁰. Этот результат, несмотря на присутствие двух электроноакцепторных нитрогрупп, не является очень неожиданным, после того, как некоторые 2,4-динитрофенилгидразоны кетонов были успешно превращены в соответствующие 5,7-динитроиндолы¹⁷¹.

Аналогичная циклизация О-4-нитрофенилоксими метилэтилкетона дает 2,3-диметил-5-нитробензофуран (CXLIII, R=NO₂; R'=H; R''=R'''=CH₃) и 2- (в оригинале неправильно напечатано 3-¹⁷⁰) этил-5-нитробензофуран (CXLIII, R=NO₂; R'=R''=H; R'''=C₂H₅) в отношении 3:1, хотя присутствие последнего продукта было зафиксировано только при исследовании спектров ПМР всей реакционной смеси¹⁷⁰. Однако циклизация О-(4-нитрофенил)оксими 2-метилциклогексанона дает почти коли-

чественный выход 1,2,3,4-тетрагидро-1-метил-6-нитробензоурана (CXLIV) и совсем не было обнаружено¹⁶⁹ возможного изомерного продукта (CXLV) см. ¹⁷²:

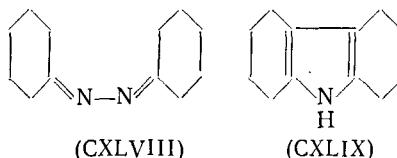


Попытки распространить¹⁶⁹ этот синтез на получение бензотиофенонов циклизацией арилсульфенамидов кетонов оказались неудачными. Было найдено, что в кислых условиях сульфенамид (CXLVI) дает 4-нитрофенилдисульфид и 2-(4-нитрофенилтио)циклогексанон, а сульфенамид (CXLVII) дает 1-метил-3-(2-пиридинилтио)-4-пиперидон. Механизм этих реакций исследуется¹⁶⁹:



2. Пиррольный синтез Пиллоти

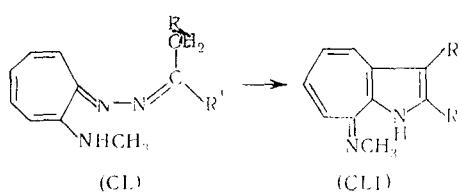
Циклизация азина циклогексанона (CXLVIII), катализируемая хлористым водородом, дает продукт, которому было приписано строение (CXLIX)¹⁷³. Однако другие исследователи¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ пришли к заключению, что этим продуктом является один из изомеров (CXLIX), отличающийся положениями двойных связей:



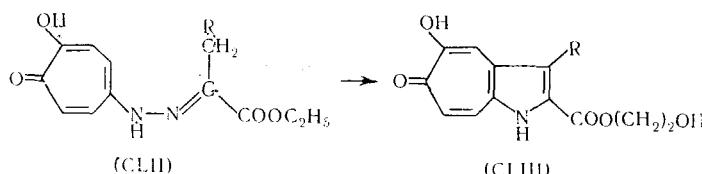
В настоящее время структура (CXLIX)¹⁷⁷ подтверждена на основании исследования УФ-, ИК- и ПМР-спектров этого соединения.

3. Синтезы производных циклогепта[*b*]пиррола

8-Метилимино-1,8-дегидроциклогепта[*b*]пирроллы [CL, R=CH₃, C₂H₅ и C₆H₅; R'=H; R=CH₃; R'=CH₃; R+R'=(CH₂)₃; (CH₂)₄ и (CH₂)₅] были получены¹⁷⁸ из соответствующих азинов [CL, R=CH₃; C₂H₅ и C₆H₅, R'=H; R=CH₃, R'=CH₃; R+R'=(CH₂)₃; (CH₂)₄ и (CH₂)₅] с использованием полифосфорной кислоты в качестве катализатора. Аналогичные попытки циклизации смешанных азинов ацетальдегида и ацетона и 2-метиламино-тропона (CL, R=R'=H и R=H, R'=CH₃ соответственно) оказались безуспешными¹⁷⁸, однако циклизацию можно распространить для прямого синтеза аналогов триптамина, содержащих циклогепта[*b*]пиррольную систему¹⁷⁸.



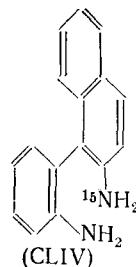
В то время как описанные выше циклизации являются реакциями Пиллоти (см. предыдущий раздел), 5-оксициклогепта[*b*]пиррол-(1Н)-сы-6 [CLIII, R=H, CH₃¹⁷⁹, C₆H₅¹⁰⁹; 4-ClC₆H₄¹⁰⁹ и (CH₂)N-1,2-(CC)₂C₆H₄¹⁸⁰] были получены индолизацией соответствующих 2-окси-5-трополонилгидразонов [CLII, R=H, CH₃, C₆H₅, 4-ClC₆H₄ и (CH₂)₂N-1,2-(CO)₂C₆H₄] концентрированной серной кислотой в моноэтиленгликоле (реакция сопровождается переэтерификацией), однако попытки ¹⁷⁰ индолизации (CLII, R=COOC₂H₅, CH₂CN и CH₂N(C₂H₅)₂] как с помощью этого катализатора, так и полифосфорной кислотой оказались неудачными, в то время как индолизация хлоргидрата 2-трополонилгидразона 1-метил(пиперидона)-4, катализируемая полифосфорной кислотой, дает ¹⁸¹ 2,3,4,5-тетрагидро-2-метилциклогепта[4, 5]пирроло-[3,2-*c*]пиридин-(1Н)-он-6.



2-Тропонилгидразон 1,2,3,4'-тетрагидро-1-оксохинолизиний бромида также ¹⁸¹ циклизуется при применении этанольного раствора бромистого водорода в качестве катализатора.

4. Использование фенолов в качестве карбонильной компоненты арилгидразонов (синтез карбазолов по реакции Бухерера)

Опубликован обзор ¹⁸², в котором обсуждаются работы по выделению промежуточных продуктов реакции 1- и 2-нафтолов и 1- и 2-нафтиламинов с фенилгидразином и бисульфитом натрия, конечным продуктом которых являются соответственно 1,2- и 3,4-бензкарбазолы, и подчеркивается уже отмеченное ранее родство механизмов этой реакции и индолиного синтеза Фишера. Изучение реакции 2-нафтола с ¹⁵N-2-фенилгидразином в присутствии сернистого ангидрида при 100° показало, что почти весь ¹⁵N элиминируется в виде аммиака и получается 3,4-бензкарбазол, практически не содержащий ¹⁵N. Если бы 1-(1-аминофенил)-2-[¹⁵N]-нафтиламин (CLIV), выделенный как промежуточный продукт, элиминировал бы исключительно меченный атом ¹⁵N при взаимодействии с сернистым ангидридом и дал бы только не содержащий ¹⁵N 3,4-бензкарбазол, это подтвердило бы ¹⁸³, что этот продукт является промежуточным в образовании 3,4'-бензкарбазола, не содержащего изотоп ¹⁵N в основной реакции, которая должна была бы таким образом в последней стадии идти по механизму, аналогичному индолизации по Фишеру:



Однако 6% 3,4-бензкарбазола, полученного из основной реакции, содержали меченный атом ¹⁵N. Поэтому можно предположить, что он мог

получиться в результате *o*-семидинной перегруппировки обычного промежуточного N' -(2-нафтил)фенилгидразина, одновременно с индолизацией Фишера, хотя образование как меченого, так и немеченого 3,4-бензкарбазола можно было бы формально объяснить и с точки зрения индолизации по Фишеру¹⁸³.

VIII. ОТДЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ ИНДОЛИЗАЦИИ ПО ФИШЕРУ

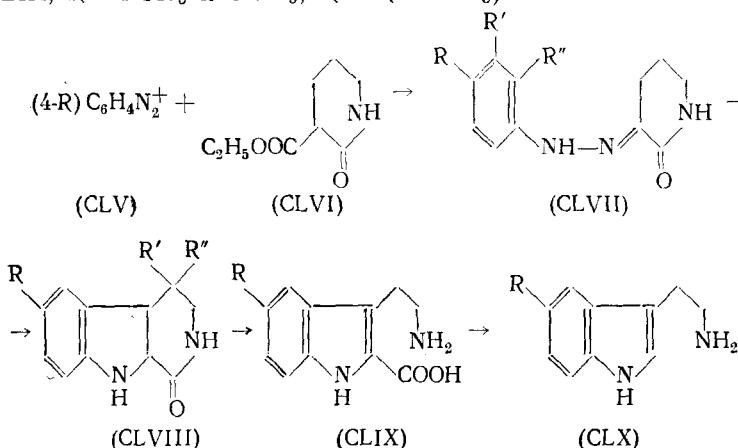
В этом обзоре не было сделано попытки свести в таблицы все известные примеры индольных синтезов Фишера. Однако отдельные примеры, приведенные ниже, в совокупности с многочисленными примерами, приводившимися в предыдущих разделах этого обзора и в предыдущем обзоре¹, иллюстрируют широту охвата, многосторонность и синтетическую универсальность реакции индольного синтеза.

1. Синтезы триптаминов

а. Из 3-арилгидразонов пиперидиниона-2,3

Был разработан весьма элегантный путь к триптаминам¹⁸⁴ с образованием труднодоступных индолов в качестве промежуточных продуктов. 3-Арилгидразоны пиперидиниона-2,3 (CLVII, $R'=R''=H$; $R=H$, OCH_3 и $OCH_2C_6H_5$) получены по реакции Япта — Клингемана (см. раздел IV, 1), обработкой соответствующих диазониевых солей (CLV, $R=H$, OCH_3 и $OCH_2C_6H_5$) 3-карбэтоксипиперидиноном-2 (CLVIII) индолизуют в соответствующие 1, 2, 3, 4-тетрагидро-1-оксо- β -карболины (CVLIX, $R'=R''=H$; $R=H$, OCH_3 и $OCH_2C_6H_5$).

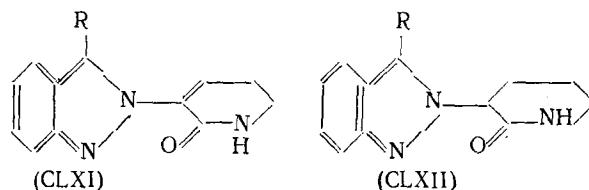
Щелочной гидролиз амидной группы в соединениях последнего типа дает аминокислоты (CLVIII, $R=H$, OCH_3 и $OCH_2C_6H_5$ соответственно), которые в результате декарбоксилирования при обработке кислотой приводят к триптаминам (CLX, $R=H$ и OCH_3 соответственно). Если $R=OCH_2C_6H_5$, такое декарбоксилирование не может осуществляться¹⁸⁴; кроме того щелочной гидролиз не дает результатов¹⁸⁵ в случае соединения (CLIX, $R=OCH_3$ и SCH_3 ; $R'=R''=CH_3$).



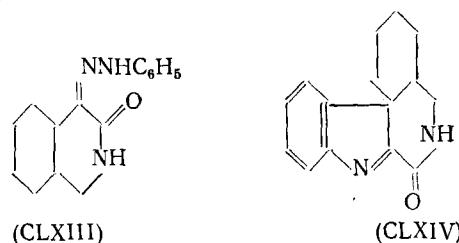
В случае галоидзамещенных превращения CLIX \rightarrow CLVIII \rightarrow CLX могут осуществляться в одну стадию при продолжительном кипячении CLIX в смеси соляной и уксусной кислот¹⁸⁵.

Многосторонность этого синтетического пути подтверждает ряд исследователей^{110, 155, 186-194}, которые применили его для синтеза различных замещенных в бензольном ядре и алкилированных в боковую цепь триптаминов. Соответствующие триптамины, замещенные в бензольном

ядре, были получены этим способом исходя из 4-бензилмеркапто-¹⁸³, 3, 4, 5- trimетокси-¹⁵⁵, 4-фтор-^{185, 187, 193}, 4-хлор-^{185, 193}, 4-бром-^{185, 193}, 3, 4-дibenзилокси-¹⁹³, 4-метил-¹⁸⁷, 4-этокси-¹⁸⁷, 2-¹⁸⁷ и 4-метилмеркапто-^{187, 188}, 4-бензилмеркапто-¹⁸⁸, 3- и 4-ацетил-¹⁰⁹, 3- и 4-безоил-¹¹⁰, 4-пропионил-¹¹⁰, 4-изоникотиноил-¹¹⁰, 4-(4-хлорбензоил)-¹¹⁰ и 3-ацетил-6-хлор-¹⁹¹ фенилдиазониевых солей. В случае 3-ацетил и 3-бензоилфенилдиазониевых солей, промежуточные гидразоны (CLVII, $R=R'H$; $R''=COCH_3$ и COC_6H_5 соответственно) подвергаются индолизации в обоих возможных направлениях и дают в конечном счете 4- и 6-ацетил- и 4- и 6-бензоилтриптиамины ¹¹⁰. В случае же 2-ацетил- и 2-бензоилфенилдиазониевых солей, промежуточные гидразоны (CLVII, $R=R''=H$; $R'=COCH_3$ и COC_6H_5 соответственно) в условиях индолизации циклизуются исключительно в индолилтетрагидропиридоны (CLXI, $R=CH_3$ и C_6H_5 соответственно) ¹¹⁰. Даже соответствующие 1-оксиэтильные и 1-оксибензильные аналоги (CLVII, $R=R'=H$, $R''=CHONCH_3$ и $CHONC_6H_5$) в условиях индолизации претерпевают подобную циклизацию и дают исключительно (CLXII, $R=CH_3$ и C_6H_5 соответственно) ¹¹⁰.



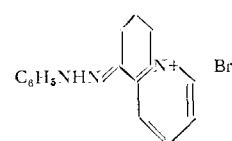
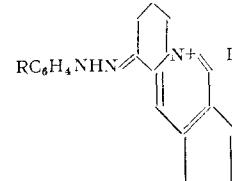
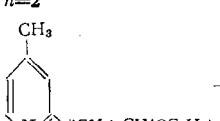
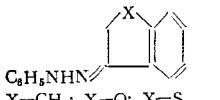
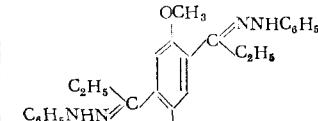
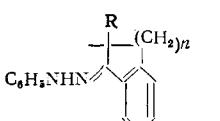
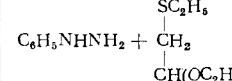
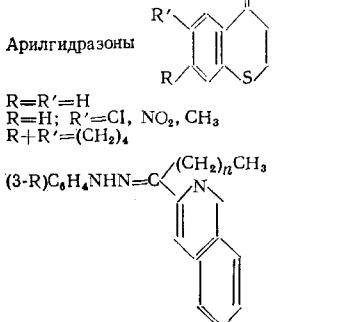
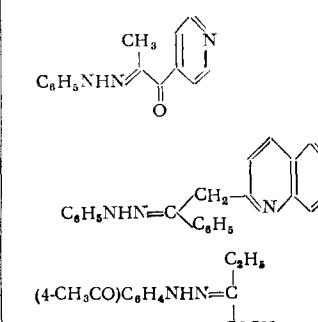
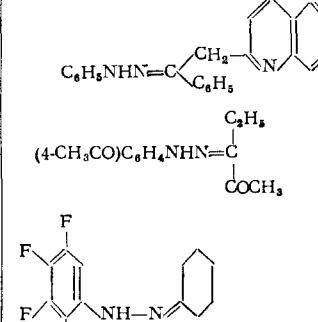
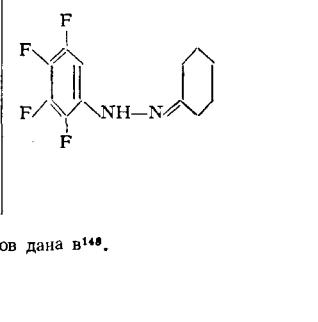
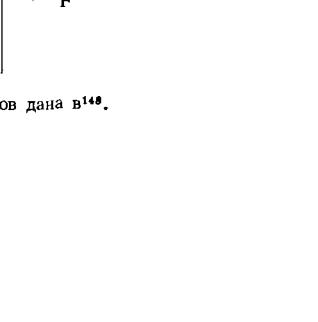
Так же успешно проходит индолизация различных 3-арилгидразонов 6-¹⁸⁸, 192-¹⁹⁴ и 5-метил-¹⁸⁵, 186, 188, 5, 6-диметил-^{188, 190} и 5,5-диметилперидиндионов-2,3-^{185, 188}, приводящая в конечном счете к соответствующим α - и β -метил- и α , α - и β , β -диметилтриптаминам. Однако 3-фенилгидразон 4-метилперидиниона-2, 3 не циклизуется в соответствующий индоленин; попытки ¹⁹⁵ провести такую реакцию дали лишь геометрический изомер фенилгидразона. Это, по-видимому, не является общим ограничением для индолизации 3-фенилгидразонов 4-алкилперидиндионов-2, 3, поскольку 4-фенилгидразон декагидроизохинолидионов-3, 4 (CLXIII) в условиях индолизации дает продукт, который, как оказалось, имеет структуру (CLXIV) ¹⁹⁶. Однако попытки щелочного гидролиза этого продукта не дали ожидаемой аминокислоты, а привели к изомерному продукту неизвестного строения ¹⁹⁶.



6. Из арилгидразинов и диэтилацеталей 4-амино- (и замещенных амино) масляного альдегида

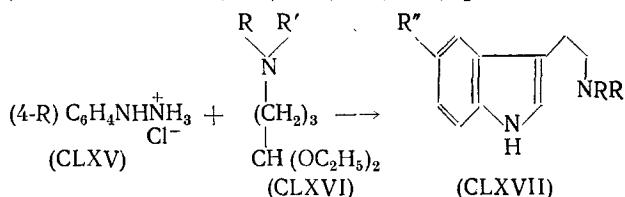
Первоначально синтез триптаминов¹⁹⁷, проводили таким образом, что смесь диэтилацетала 4-аминобутиналя и фенилгидразина, без выделения промежуточного фенилгидразона, подвергалась индолизации с использованием в качестве катализатора хлористого цинка при 180°. Подобная технология была использована при последующем^{198, 199} проведении ана-

ТАБЛИЦА

Арилгидразоны	Ссылки на литературу	Арилгидразоны	Ссылки на литературу
$(4-R)C_6H_4NHN=CR'(CH_2)_nR''$ R=R'=H; R''=N=1,2-(CO) ₂ C ₆ H ₄ n=2 R=C ₆ H ₅ CH ₂ O; R'=COOC ₂ H ₅ R''=N=1,2-(CO) ₂ C ₆ H ₄ ; n=3 R=CH ₂ CO; R'=COOC ₂ H ₅ R''=N(CH ₃) ₂ ; n=2 и 3 R=H; R'=COOC ₂ H ₅ ; R''=N(CH ₃) ₂ n=2 R=R'=H; R''=C(COOC ₂ H ₅) ₂ NCOCH ₃ ; n=2	204 205 206 207 208	 	229 105
 +C ₆ H ₅ NHNH ₂	209		
	158, 165 52, 158, 159, 210 111		
Арилгидразоны $O=C\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}C_6H_4$	158		230
	211 211 212-214		231
Арилгидразоны $O=C\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}X$ X=N-алкил; X=O; X=S; X=AsCH ₃ ; X=PC ₆ H ₅	215, 216 217 55, 218 129 129	Арилгидразоны $O=CR-CH_2-SR'$ R=CH ₃ , R'=C ₆ H ₅ и CH ₂ COOC ₂ H ₅ R=H, R'=C ₆ H ₅ и CH ₂ COOC ₂ H ₅	232
Арилгидразоны $O=C\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}S$	219-222 222 223	$C_6H_5NR-N=C\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}SR'$ R=R'=CH ₃ , R''=C ₆ H ₅ и 3-CH ₃ C ₆ H ₄ : R=CH ₃ , R'=C ₆ H ₅	233
Арилгидразоны $O=C(CH_2)_nCH_3$	234 106	Арилгидразоны $(4-OCH_3)C_6H_4COCH_2C_6H_4(4-OCH_3)$ и родственные кетоны	107
	26, 165 224-226 226, 227 226-228 59, 226, 227 227 59, 227 227		75
Арилгидразоны $O=C(CH_2)_n$ n=4; n=6; n=7, 8, 9, 10; n=11; n=12, 14; n=13; n=15; n=16			68
			235
			236

* Литература по динидолизации бис-фенилгидразонов дана в¹⁴⁸.

логичных реакций; исследовано²⁰⁰ также использование ксиола как инертного растворителя в таких реакциях. Позже^{201, 202} было показано, что замена хлористого цинка уксусной кислотой или смесью соляной и уксусной кислот даёт более чистые продукты реакции и увеличивает выходы. Используя эти модифицированные катализаторы, удалось показать, что диэтилацеталь 4-аминобутаналя (CLXVI, R=R'=H²⁰² и его N-ацетильное производное (CLXVI, R=H, R'=COCH₃)²⁰³, а также различные диацетали 4-алкиламинообутиналя [CLXVI, R=R'=CH₃; R=R'=C₂H₅; R=R'=CH(CH₃)₂; R=CH₃; R'=CH₂C₆H₅; R+R'=(CH₂)₄; R+R'=(CH₂)₅; R+R'=(CH₂)₂O(CH₂)₂²⁰¹ могут реагировать с хлоргидратами 4-метокси- и 4-бензилоксифенилгидразинов (CLXV, R=OCH₃ и OCH₂C₆H₅ соответственно), давая соответствующие триптамины [CLXVII, R''=OCH₃ и OCH₂C₆H₅; R=R'=H; R=H, R'=COCH₃; R=R'=CH₃; R=R'=C₂H₅; R=R'=CH(CH₃)₂; R=CH₃, R'=CH₂C₆H₅; R+R'=(CH₂)₄; R+R'=(CH₂)₅; (CH₂)₂O(CH₂)₂].



Тем не менее в таких условиях модифицированного катализа не было выделено никаких индолиновых продуктов²⁰² в результате реакции хлоргидрата 3-бензилоксифенилгидразина и диэтилацетала 4-аминобутаналя.

2. Другие примеры

Отдельные примеры арилгидразонов, которые были введены в инделизацию по Фишеру, приведены в таблице.

ЛИТЕРАТУРА

1. B. Robinson, Chem. Rev., **63**, 373 (1963).
2. D. P. Ainsworth, H. Ruschitzky, J. Chem. Soc., C, **1967**, 315.
3. F. C. Pennington, M. Jellinek, R. Thurn, J. Org. Chem., **24**, 565 (1959).
4. F. C. Pennington, L. J. Martin, R. E. Reid, T. W. Lapp, там же, **24**, 2030 (1959).
5. F. C. Pennington, G. L. Tritte, S. D. Boyd, W. Bowersox, O. Aniline, там же, **30**, 2801 (1965).
6. R. O' Connell, там же, **26**, 4375, 5208 (1961).
7. A. J. Bellamy, R. D. Guthrie, J. Chem. Soc., **1965**, 2788.
8. H. C. Yao, P. Resnick, J. Org. Chem., **30**, 2832 (1965).
9. G. J. Karabatsos and R. A. Taller, J. Am. Chem. Soc., **85**, 3624 (1963).
10. G. J. Karabatsos, F. M. Vane, R. A. Taller, N. Hsi, там же, **86**, 3351 (1964).
11. A. J. Bellamy, R. D. Guthrie, Chem. Ind., **1964**, 1575.
12. A. J. Bellamy, R. D. Guthrie, G. J. F. Chittenden, J. Chem. Soc., C, **1966**, 1989.
13. I. Bhatnagar, M. V. George, J. Org. Chem., **32**, 2252 (1967).
14. H. R. Snyder and C. W. Smith, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2452 (1943).
15. A. J. Bellamy and R. D. Guthrie, J. Chem. Soc., **1965**, 3528.
16. Ю. П. Китаев, Т. В. Троепольская, Изв. АН СССР, ОХН, **1963**, 454.
17. D. Desaty, D. Keglević, Croat. chem. acta, **36**, 103 (1964).
18. K. H. Pausacker, C. I. Schubert, J. Chem. Soc., **1950**, 1814.
19. H. H. Stroh, G. Westphal, Chem. Ber., **96**, 184 (1963).
20. Л. А. Аксанова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ЖОХ, **34**, 1609 (1964).
21. H. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Jap., **40**, 425 (1967).
22. H. Yamamoto, J. Org. Chem., **32**, 3693 (1967).
23. A. R. Frasca, An. Asoc. Quim. Argentina, **50**, 1 (1962).

24. R. B. Carlin, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1077 (1952).
 25. J. McLean, S. McLean, R. I. Reed, J. Chem. Soc., **1955**, 2519.
 26. A. H. Kelly, D. H. McLeod, J. Parrick, Canad. J. Chem., **43**, 296 (1965).
 27. E. N. Marvell, J. L. Stephenson, J. Ong, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1267 (1965).
 28. S. J. Rhoads, Molecular Rearrangements, P. de Mayo, Ed., Interscience Publishers, N. Y., 1963, т. I, гл. II, стр. 655.
 29. R. Hoffmann, R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., **87**, 2511, 4389 (1965).
 30. K. Fukui, H. Fujimoto, Tetrahedron Letters, **1966**, 251.
 31. H. Plieninger, Chem. Ber., **83**, 273 (1950).
 32. H. Plieninger, I. Nogradi, там же, **88**, 1964 (1955).
 33. R. J. Owellen, J. A. Fitzgerald, B. M. Fitzgerald, D. A. Welsh, D. M. Walker, P. L. Southwick, Tetrahedron Letters, **1967**, 1741.
 34. P. L. Southwick, R. J. Owellen, J. Org. Chem., **25**, 1133 (1960).
 35. P. L. Southwick, B. McGrew, R. R. Engel, G. E. Milliman, R. J. Owellen, там же, **28**, 3058 (1963).
 36. C. S. Barnes, K. H. Pausacker, W. E. Badcock, J. Chem. Soc., **1951**, 730.
 37. S. Borghero, O. Finsterle, Gazz. Chim. Ital., **85**, 651 (1955).
 38. Л. Г. Юдин, С. А. Поправко, А. Н. Кост, ЖОХ, **32**, 3586 (1962).
 39. L. S. Besford, J. M. Bruce, J. Chem. Soc., **1964**, 4037.
 40. H. R. Snyder, E. P. Merica, C. G. Force, E. G. White, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4622 (1958).
 41. R. B. Carlin, A. J. Magistro, G. J. Mains, там же, **86**, 5300 (1964).
 42. R. B. Carlin and M. S. Moores, J. Am. Chem. Soc., **84**, 4107 (1962).
 43. R. B. Carlin and J. W. Harrison, J. Org. Chem., **30**, 563 (1965).
 44. B. Heath-Brown, P. Philipott, J. Chem. Soc., **1965**, 7185.
 45. R. B. Carlin, W. O. Henley, D. P. Carlson, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5712 (1957).
 46. F. P. Robinson, R. K. Brown, Canad. J. Chem., **42**, 1940 (1964).
 47. R. B. Carlin, Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, Pa. (частное сообщение), 1962.
 48. R. K. Brown, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada (частное сообщение), 1967.
 49. Y. Kanakawa, Y. Ban, O. Yonemitsu, K. Irie, K. Miyashita, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **14**, 934 (1966).
 50. Y. Kanakawa, Y. Ban, O. Yonemitsu, K. Irie, K. Miyashita, Chem. Ind. **1965**, 473.
 51. N. B. Chapman, K. Clarke, H. Hughes, J. Chem. Soc., **1965**, 1424.
 52. J. W. Cornforth, G. K. Hughes, F. Lions, R. H. Harradence, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales, **71**, 486 (1938); C. A., **33**, 588 (1939).
 53. W. E. Noland, C. Reich, J. Org. Chem., **32**, 828 (1967).
 54. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, М. В. Рубцов, ХГС, **1967**, 687.
 55. T. E. Young, C. J. Ohnmacht, C. R. Hamel, J. Org. Chem., **32**, 3622 (1967).
 56. B. Loev, K. M. Snader, J. Heterocycl. Chem., **4**, 403 (1967).
 57. F. J. Stevens, H. C. F. Su, J. Org. Chem., **27**, 500 (1962).
 58. D. P. Ainsworth, H. Suschitzky, J. Chem. Soc., C, **1967**, 1003.
 59. N. P. Bui-Hoi, J. Chem. Soc., **1949**, 2882.
 60. S. P. Hiremath, S. Siddappa, J. Indian. Chem. Soc., **41**, 357 (1964).
 61. S. M. Parmerter, A. G. Cook, W. B. Dixon, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4621 (1958).
 62. E. H. P. Young, J. Chem. Soc., **1958**, 3495.
 63. J. T. Fitzpatrick, R. D. Hiser, J. Org. Chem., **22**, 1703 (1957).
 64. M. Ahmed, M. Sc. Thesis, University of Manchester, Manchester England, 1965.
 65. P. A. Crooks, B. Robinson, Chem. Ind. (London), **1967**, 547.
 66. C. Doree, J. A. Gardner, J. Chem. Soc., **93**, 1625 (1908).
 67. C. Doree, V. A. Petrov, там же, **1935**, 1391.
 68. M. Hamana, I. Kumadaki, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **15**, 363 (1967).
 69. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, М. В. Рубцов, ДАН, **1969**, 361 (1966).
 70. B. Eistert, M. Regitz, Ann. Chem., **666**, 97 (1963).
 71. H. C. Yao, P. Resnick, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3514 (1962).
 72. B. Eistert, M. Regitz, Chem. Ber., **96**, 2290, 2304, 3120 (1963).
 73. H. C. Yao, J. Org. Chem., **29**, 2959 (1964).
 74. В. И. Шведов, Л. Б. Алтухова, А. Н. Гринёв, ЖОрХ, **1**, 879 (1965).
 75. A. Jackson, J. A. Joule, Chem. Commun., **1967**, 459.
 76. J. A. Joule, University of Manchester, Manchester, England (частное сообщение), 1967.
 77. R. E. Lyle, L. Skarlos, Chem. Commun., **1966**, 644.
 78. N. P. Bui-Hoi, P. Jacquignon, O. Périn-Roussel, Bull. Soc. Chim. France, **32**, 2849 (1965).
 79. B. Robinson, Canad. J. Chem., **42**, 2900 (1964).

80. E. Yoneda, T. Miyamae, Y. Nitta, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 8 (1967).
81. A. H. Кост, Л. Г. Юдин, Цю Юй-чжу, *ЖХХ*, **34**, 3444 (1964).
82. Y. Ban, T. Oishi, Y. Kishio, I. Iijima, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 531 (1967).
83. H. J. Teuber, D. Cornelius, *Chem. Ber.*, **98**, 2111 (1965).
84. Чэнь Чан-бай, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, *ЖХХ*, **30**, 2085 (1960).
85. V. Georgian, *Chem. Ind. (London)*, **1957**, 1124.
86. S. Yamada, T. Kunieda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 449 (1967).
87. G. R. Clemo, G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 617.
88. S. R. Johns, J. A. Lamberton, J. L. Occolowitz, *Chem. Commun.*, **1966** 421.
89. Y. Ban, Y. Sato, I. Inoue, M. Nagai, T. Oishi, M. Terashima, O. Yonemitsu, Y. Kanakawa, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 2261.
90. Y. Ban, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **13**, 1073 (1965).
91. F. Sparatore, *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 755 (1958).
92. G. Stork, J. E. Dolfini, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2872 (1963).
93. J. Harley-Mason, E. H. Pavri, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2504.
94. B. Robinson, *Там же*, **1963**, 3097.
95. H. J. Teuber, D. Cornelius, U. Wolcke, *Ann. Chem.*, **696**, 116 (1966).
96. E. W. Warnhoff, B. Nanongkai, *J. Org. Chem.*, **27**, 1186 (1962).
97. C. Djerassi, T. Nakano, *Chem. Ind. (London)*, **1960**, 1385.
98. C. Dorée, *J. Chem. Soc.*, **95**, 653 (1909).
99. H. Antaki, V. Petrov, *там же*, **1951**, 901.
100. P. A. Hart, *Steroid Reactions. An Outline for Organic Chemists*, C. Djerassi, Ed., Holden-Day Inc., San Francisco, Calif., 1963, стр. 182.
101. M. G. Lester, V. Petrov, O. Stephenson, *Tetrahedron*, **21**, 1781 (1965).
102. W. Rossner, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **249**, 267 (1937).
103. G. Taccioni and S. Pietra, *Ann. chim. (Roma)*, **55**, 1223 (1965).
104. Л. Н. Какурина, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖХХ*, **34**, 2805 (1964), *ЖОРХ*, **1**, 1108 (1965).
105. R. C. Elderfield, J. M. Lagowski, O. L. McCurdy, S. L. Wythe, *J. Org. Chem.*, **23**, 435 (1958).
106. R. C. Elderfield, S. L. Wythe, *там же*, **19**, 693 (1954).
107. J. Symoszkowicz, E. M. Glenn, R. V. Heinzelman, J. B. Hester, G. A. Yongdale, *J. Med. Chem.*, **9**, 527 (1966).
108. J. B. McKay, R. M. Parkhurst, R. M. Silverstein, W. A. Skinner, *Canad. J. Chem.*, **41**, 2585 (1963).
109. Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 1431 (1963).
110. M. von Strandmann, M. P. Cohen, J. Shavel, мл., *J. Med. Chem.*, **6**, 719 (1963).
111. L. H. Werner, D. C. Schroeder, S. Ricca, мл., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1675 (1957).
112. J. R. Piper, F. J. Stevens, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 95 (1966).
113. F. J. Stevens, Auburn University, Auburn, Ala. (частное сообщение), 1962.
114. S. Okuda, M. M. Robison, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 740 (1959).
115. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, Авт. свид. СССР 176900 (1965); Бюлл. изобр. и товарных знаков, [24], 22 (1965).
116. G. Taccioni, S. Pietra, *Ann. Chim. (Roma)*, **55**, 810 (1965).
117. A. H. Kelly, J. Parrick, *Canad. J. Chem.*, **44**, 2455 (1966).
118. J. Parrick, Brunel College, London (частное сообщение), 1967.
119. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, O. Rossel, J. P. Hoeffinger, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1924.
120. O. Roussel, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5452.
121. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, I. P. Hoeffinger, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4754.
122. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, A. Croisy, A. Ricci, *J. Chem. Soc.*, **C**, **1968**, 45.
123. N. P. Buu-Hoi, M. Mangane, P. Jacquignon, *там же*, **1967**, 662.
124. N. P. Buu-Hoi, A. Martani, A. Croisy, P. Jacquignon, F. Pépin, *там же*, **1966**, 1787.
125. N. P. Buu-Hoi, A. Martani, A. Ricci, M. Dufour, P. Jacquignon, G. Saint-Ruf, *там же*, **1966**, 1790.
126. N. P. Buu-Hoi, F. Pépin, P. Jacquignon, *Bull. Soc. Chim. France*, **33**, 584 (1966).
127. N. P. Buu-Hoi, G. Saint-Ruf, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2642.
128. N. P. Buu-Hoi, G. Saint-Ruf, *там же*, **1965**, 5464.
129. M. J. Gallagher, F. G. Мапп, *там же*, **1963**, 4855.
130. M. Nakazaki, *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **33**, 472 (1960).

131. M. Nakazaki, K. Yamamoto, K. Yamagami, там же, **33**, 466 (1960).
132. F. J. Evans, G. G. Lyle, J. Watkins, R. E. Lyle, *J. Org. Chem.*, **27**, 1553 (1962).
133. F. J. Evans, R. E. Lyle, *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 986.
134. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *Bull. Soc. Chim. France*, **34**, 1104 (1967).
135. M. Nakazaki, S. Isoe, K. Tanno, *Nippon Kagaku Zasshi*, **76**, 1262 (1955); *C. A.*, **51**, 17878 (1957).
136. S. David, P. Régent, *Bull. Soc. Chim. France*, **31**, 101 (1964).
137. H. J. Teuber, D. Cornelius, E. Worbs, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 331.
138. S. Kuroda, *J. Pharm. Soc. Japan*, **49**, 131 (1929); *C. A.*, **17**, 3031 (1923).
139. F. Sparatore, *Gazz. Chim. Ital.*, **92**, 596 (1962).
140. D. Beck, K. Schenker, F. Stuber, R. Zürcher, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 2285.
141. K. Brunner, *Monatsh. Chem.*, **16**, 849 (1895); **17**, 253 (1896).
142. H. Fritz, P. Pfäender, *Chem. Ber.*, **98**, 989 (1965).
143. A. R. Jackson, A. E. Smith, *Tetrahedron*, **21**, 989 (1965).
144. M. Ahmed, B. Robinson, *J. Chem. Soc., C*, **1967**, 411.
145. E. B. Dennler, A. R. Frasca, *Tetrahedron*, **22**, 3131 (1966).
146. A. R. Frasca, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 1115.
147. E. B. Dennler, A. B. Frasca, *Canad. J. Chem.*, **45**, 697 (1967).
148. E. B. Dennler, Doctoral Thesis, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, 1965.
149. A. R. Frasca, *An. Asoc. Quim. Argentina*, **50**, 162 (1962).
150. B. Robinson, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 5085.
151. P. B. Moore, *Nature*, **163**, 918 (1949).
152. R. A. Soutter, M. Tomlinson, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4256.
153. A. H. Altiparmakian, R. S. W. Braithwaite, там же, *C*, **1967**, 1973.
154. R. S. W. Braithwaite, G. K. Robinson, там же, **1962**, 3671.
155. A. Allais, Франц. пат. 1186258; *C. A.*, **56**, 23562 (1961).
156. В. И. Шведов, Л. Б. Алтухова, Е. К. Комиссарова, А. Н. Гришев, ХГС, **1965**, 365.
157. D. P. Chakraborty, K. C. Das, B. K. Chowdhury, *Chem. Ind. (London)*, **1966**, 1684.
158. D. A. Kinsley, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4814.
159. D. C. Schroeder, P. O. Corcoran, C. A. Holden, M. C. Mulligan, *J. Org. Chem.*, **27**, 586 (1962).
160. И. И. Грандберг, Дин Вэй-пы, А. Н. Кост, *ЖОХ* **31**, 941 (1961).
161. T. D. Binns, R. Brettle, *J. Chem. Soc., C*, **1966**, 341.
162. B. Robinson, University of Manchester, Manchester, England (неопубликованные данные).
163. С. О'Врієн, *Chem. Rev.*, **64**, 81 (1964).
164. Ю. П. Китаев, Т. В. Троепольская, А. Е. Арбузов, *ЖОХ*, **34**, 1835 (1964).
165. G. Kempter, M. Schwalba, W. Stoss, K. Walter, *J. Prakt. Chem.*, **18**, 39 (1962).
166. Ю. П. Китаев, Т. В. Троепольская, А. Е. Арбузов, *ЖОрХ*, **2**, 341 (1966).
167. Ю. П. Китаев, Т. В. Троепольская, А. Е. Арбузов, Изв. АН СССР, сер. хим., **1966**, 946.
168. T. Sheraldsky, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 5225.
169. D. Kaminsky, J. Shavel, мл., R. I. Meltzer, там же, **1967**, 859.
170. A. Mooradian, Там же, **1967**, 407.
171. D. S. Deorha and S. S. Joshi, *J. Org. Chem.*, **26**, 3527 (1961).
172. K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 621.
173. W. H. Perkin, мл., S. G. P. Plant, там же, **125**, 1503 (1924).
174. J. von Braun, O. Bayeur, *Chem. Ber.*, **58**, 387 (1925).
175. J. von Braun, R. Ritter, там же, **55**, 3792 (1922).
176. J. von Braun, L. Schörning, там же, **58**, 2156 (1925).
177. B. Robinson, *Tetrahedron*, **20**, 515 (1964).
178. Y. Sato and G. Sunagawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 634, (1967).
179. Y. Sato, G. Sunagawa, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 414 (1962); *C. A.*, **58**, 6773 (1963).
180. Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 1440 (1963).
181. G. Sunagawa, Y. Sato, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 408 (1962); *C. A.*, **58**, 6773 (1963).
182. H. Seeboth, *Angew. Chem.*, **79**, 307 (1967).
183. P. F. Holt, C. J. McNae, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1759.
184. R. A. Abramovitch, D. Shapiro, там же, **1956**, 4589.
185. J. I. DeGraw, W. A. Skinner, *Canad. J. Chem.*, **45**, 63 (1967).
186. R. A. Abramovitch, J. M. Muchowski, там же, **38**, 554 (1960).
187. E. Adlerová, I. Ernest, V. Hnevsova, J. O. Jilek, L. Novak, J. Pomykáček, M. Rasjner, J. Sova, Z. J. Vejdělek, M. Protiva, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 784 (1960).
188. J. K. Horner, J. I. DeGraw, W. A. Skinner, *Canad. J. Chem.*, **44**, 307 (1966).

189. J. K. Hogner, W. A. Skinner, *tam же*, **42**, 2904 (1964).
190. A. B. Мхитарян, А. А. Когодосская, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, Изв. АН Арм. ССР, хим. науки, **15**, 379 (1962).
191. M. von Strandtmann, M. R. Cohen, J. Shavel, мл., *J. Med. Chem.*, **8**, 200 (1965).
192. Н. Н. Суворов, М. Н. Преображенская, Н. В. Уварова, *ЖОХ*, **32**, 1567 (1962).
193. Н. Н. Суворов, М. Н. Преображенская, Н. В. Уварова, *tam же*, **33**, 3738 (1963).
194. А. Г. Терзян, Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Суказян, Г. Т. Татевосян, Изв. АН Арм. ССР, хим. науки, **14**, 261 (1961); *Experientia*, **17**, 493 (1961).
195. R. A. Abramovitch, *Canad. J. Chem.*, **36**, 354 (1958).
196. R. A. Abramovitch, J. M. Muchowski, *tam же*, **38**, 557 (1960).
197. A. I. Wins, *J. Chem. Soc.*, **99**, 270 (1911).
198. T. Hoshino, T. Kobayashi, Y. Kotake, *Ann. Chem.*, **516**, 81 (1935).
199. E. Späth, E. Lederer, *Chem. Ber.*, **63B**, 120 (1930).
200. G. Bergnini, *Ann. Chim. (Rome)*, **43**, 559 (1953).
201. D. Desaty, D. Keglević, *Croat. chem. acta*, **36**, 103 (1964).
202. D. Keglević, N. Stojanac, D. Desaty, *tam же*, **33**, 83 (1961).
203. D. Desaty, O. Hadžija, S. Iskrić, D. Keglević, S. Kveder, *Biochim. biophys. acta*, **62**, 179 (1962).
204. В. П. Мамаев, В. Ф. Седова, Изв. СО АН СССР, **1961**, 142.
205. L. Bretherick, K. Gaimster, W. R. Wragg, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2919.
206. M. von Strandtmann, C. Puchalski, J. Shavel, мл., *J. Med. Chem.*, **7**, 141 (1964).
207. B. Hegedus, *Helv. chim. acta*, **29**, 1499 (1946).
208. S. Grudzinski and A. Kotelko, *Acta polon. pharm.*, **12**, 201 (1955).
209. G. C. Morrison, R. O. Waite, A. N. Caro, J. Shavel, мл., *J. Org. Chem.*, **32**, 3691 (1967).
210. S. R. Cawley, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1214.
211. M. Nakazaki, M. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **35**, 1380 (1962).
212. H. Leuchs, C. D. Philpot, P. Sauder, A. Heller, K. Köhler, *Ann. Chem.*, **461**, 27 (1928).
213. H. Leuchs, K. Winzer, *Chem. Ber.*, **58**, 1520 (1925).
214. H. Leuchs, J. Wutke, E. Giesler, *tam же*, **46**, 2200 (1913).
215. N. P. Bui-Hoi, O. Roussel, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 708.
216. R. G. W. Spickett, *J. Med. Chem.*, **9**, 436 (1966).
217. Н. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖОХ*, **32**, 3640 (1962).
218. Н. Ф. Кучерова, М. И. Петрученко, В. А. Загоревский, *ЖОХ*, **32**, 3645 (1962); ссылка¹ оттуда.
219. Л. А. Аксанова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖОХ*, **33**, 220 (1963).
220. A. K. Kiang and F. G. Mann, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1909.
221. Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, Н. Н. Шаркова, В. А. Загоревский, *ЖОХ*, **33**, 3662 (1963).
222. T. E. Young, P. H. Scott, *J. Org. Chem.*, **30**, 3613 (1965).
223. T. E. Young, P. H. Scott, *tam же*, **31**, 343 (1966).
224. W. H. Perkin, мл., S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, **1923**, 3242.
225. S. G. P. Plant, *tam же*, **1929**, 2493.
226. L. M. Rice, E. Hertz, M. E. Freed, *J. Med. Chem.*, **7**, 313 (1964).
227. E. B. Dennler, A. R. Frasca, *An. Asoc. Quim. Argentina*, **54**, 3 (1966).
228. P. Jacquignon, N. P. Bui-Hoi, M. Dufour, *Bull. soc. chim. France*, **1966**, 2765.
229. K. B. Prasad, G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2024.
230. W. E. Noland, F. J. Baudé, *J. Org. Chem.*, **31**, 3321 (1966).
231. R. V. Jardine, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **43**, 1293 (1965).
232. T. Wieland, K. Rühl, *Chem. Ber.*, **96**, 260 (1963).
233. H. Wuyts, A. Lacourt, *Bull. Classe Sci. Acad. Roy. Belg.*, **21**, 736 (1935); *C. A.*, **29**, 7952 (1935).
234. P. L. Julian, W. J. Karpel, A. Magnani, E. W. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 180 (1948).
235. K. Ishizumi, T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 863 (1967).
236. Т. Д. Петрова, В. П. Мамаев, Г. Г. Якобсон, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 1633.