

УДК 547.724.4

ПРОТОТРОПНАЯ ТАУТОМЕРИЯ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ *

А. Р. Катрицкий

Обзор **, составленный на основании современных представлений о таутомерии гетероароматических соединений, охватывает конкретные данные и общие положения, которые могут быть сделаны в настоящее время, экспериментальные методы изучения, полученные результаты, выводы и обобщения.

Библиография — 78 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	700
II. Значение таутомерии гетероароматических систем	702
III. Методы исследования таутомерии гетероароматических систем	704
IV. Таутомерия пиридинов	707
V. Таутомерия азинов	713
VI. Таутомерия фуранов, тиофенов и пирролов	714
VII. Таутомерные азолы	716

I. ВВЕДЕНИЕ

Прототропная таутомерия гетероароматических соединений охватывает все те случаи, когда подвижный атом водорода может перемещаться (в виде протона) в гетероароматической молекуле из одного положения в другое. Наиболее обычный тип таутомерии (например, $I \rightleftharpoons II$) заключается в миграции протона между циклическим атомом азота и атомом заместителя, непосредственно связанным с ядром. Полная классификация возможных типов таутомерии показана на схеме 1. Верхний ряд формул схемы 1 показывает различные возможные случаи: (А) циклический sp^2 -гибридизованный атом азота; (Б) sp^2 -гибридизованный кольцевой углеродный атом; (В) sp^2 -гибридизованный атом, непосредственно связанный с кольцевым атомом углерода; (Г) атом, непосредственно связанный с кольцевым атомом азота; (Д) атом в боковой цепи, не связанный непосредственно с ядром. Нижний ряд формул схемы 1 показывает соответственно возможные положения, из которых может перемещаться протон. Любая гетероароматическая молекула, содержащая по крайней мере одно положение типа показанных в верхнем ряду наряду с соответствующим положением из нижнего ряда формул схемы 1, способна к прототропии.

Прототропная таутомерия гетероароматических соединений, таким образом, может быть классифицирована в соответствии со схемой 1 (некоторые примеры даны в схеме 2). Количество возможных классов очень

* *Chimia*, 24, 134 (1970), перев. с англ. Н. С. Кочетковой.

** Настоящий обзор составлен на основе лекций, прочитанных 7 марта 1969 г. в Баслерском химическом обществе и 13 мая 1969 г. на Немецком национальном симпозиуме по химии гетероциклических соединений в Лунтерене, а также на основе публикаций ^{1, 2, 3}.

Схема 1

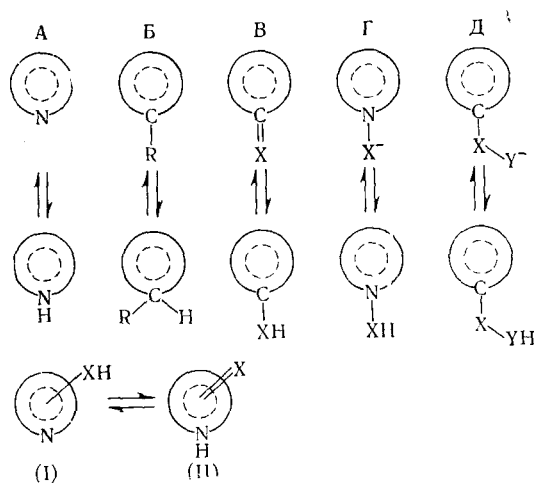
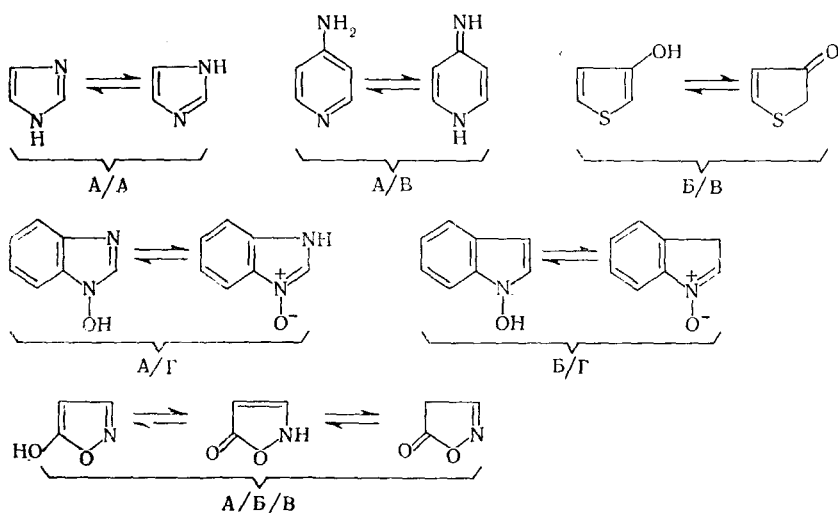


Схема 2*



* Заглавные буквы относятся к типам таутомерии по схеме 1

велико², и настоящая статья рассматривает в основном таутомерию заместителей, т. е. случаи A/B и A/B/B схемы 2. Наиболее важные заместители, которые могут участвовать в таутомерии, показаны в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

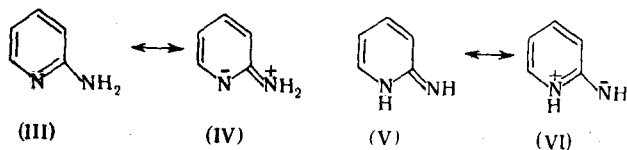
Заместители, участвующие в таутомерии

OH, окси \rightleftharpoons O, оксо
 SH, тиол \rightleftharpoons S, тион
 NH₂, амина* \rightleftharpoons NH, имино
 CH₃, метил** \rightleftharpoons CH₂, метilen

* NH₂ могут проявлять значительно измененные свойства.
 ** CHRR' могут иметь подобные изменения.

II. ЗНАЧЕНИЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОЙ ТАУТОМЕРИИ

Определяя предмет, необходимо рассмотреть причины, по которым его изучение имеет важное значение. Все химики знают об огромном увеличении объема фактических знаний, которое происходит в настоящее время во всех областях химии: при этом общем подъеме химия гетероциклических соединений не остается, естественно, в стороне. Стало уже невозможным испытывать и удерживать в памяти все методы синтеза и все реакции даже сравнительно небольшого класса гетероциклических соединений. В настоящее время необходимо совмещать старые и новые данные в подходящую систематическую схему и, используя логику и эту схему, запоминать их. Некоторые современные учебники используют такой подход ⁴¹. Для правильной систематизации реакций гетероциклических (или других групп) соединений очень важно, чтобы они в схеме механизма реакции изображались в правильной форме. Для этого необходимо знать положение равновесия между двумя или более таутомерами, которые могут присутствовать, или более точно знать разницу энергий между альтернативными формами. При любом изучении активности кроме таутомерных форм естественно важно рассматривать концентрации присутствующих различных видов ионов, поэтому величины pK_a также имеют большое значение. Приведем один пример значения таутомерной структуры в интерпретации механизма реакции. 2-Аминопиридин может существовать в амино-(III) или имино-форме (V): обе таутомерные формы мезомерны; так, III включает в себя структуру (IV) с разделенными зарядами, а имино-форма (V) — структуру (VI) с разделенными зарядами. Беглый взгляд на структуры указывает, что электрофильный агент должен атаковать атом азота ядра в аминосоединении, в то время как иминосоединение должно атаковаться электрофильными агентами по экзо-циклическому атому азота. Для правильной интерпретации химии 2-аминопиридина совершенно необходимо выяснить, какая из двух форм участвует в реакции.

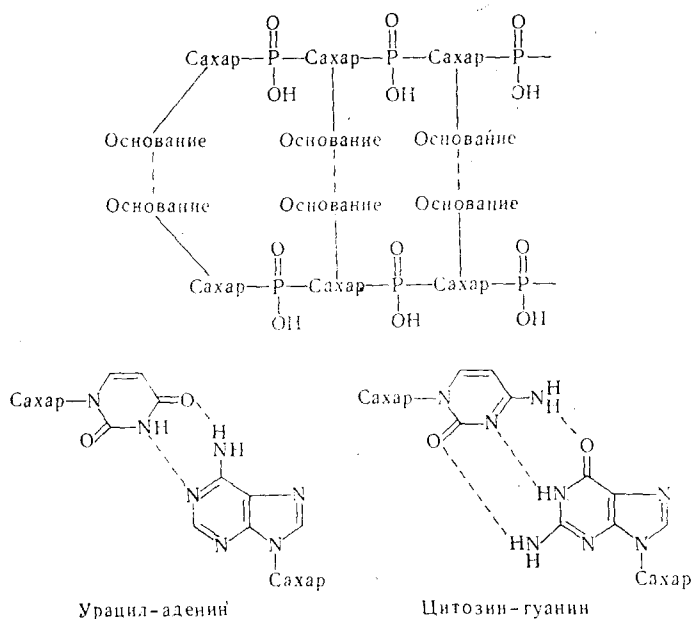


Безусловно, в старой литературе имеется немало примеров, когда при правильном обсуждении неправильных структур были сделаны неверные выводы, или при неправильном обсуждении неправильных структур были сделаны правильные выводы! Мы должны понимать, что химики-классики часто ошибались из-за отсутствия точных данных о таутомерном равновесии, и мы должны уважать их за достигнутое, несмотря на отсутствие современной теории. Однако, к сожалению, известны факты, когда многие неправильные выводы делаются и в наши дни. Одна из причин этого, к сожалению, заключается в тенденции некоторых, во всех других отношениях интеллигентных и разумных химиков, представлять таутомерные гетероциклические соединения не как преимущественно существующий таутомер. Как это видно из настоящего обзора, имеющаяся сейчас информация не в состоянии помочь нам предсказать со значительной степенью вероятности доминирующую таутомерную структуру почти для всех гетероциклических соединений, с которыми нам приходится сталкиваться. Конечно, это та структура, которая позволила бы назвать, и что более важно, изобразить схему реакции. Вероятно, не столь существенно обучить химиков, занимающихся гетероциклическими соединениями,

употреблению правильных структур, поскольку им удастся избежать большинства ошибок, с которыми связана их деятельность. Однако вряд ли можно ожидать, чтобы биохимики и биологи что-либо понимали вообще, если мы не напишем конкретно, что мы имеем в виду.

Удобным примером такой потенциальной опасности является случай с нуклеиновыми кислотами. Хорошо известно, что эти соединения содержат сахарофосфатные цепи, что различные гетероциклические основания связаны с молекулами сахаров и что водородные связи между парами оснований связывают две такие цепи в двойную спираль. Весьма важно, что, например, урацил существует в диоксо-форме и что аденин существует в аминоформе для того, чтобы двойная спираль имела правильные водородные связи, как показано на схеме 3.

Схема 3



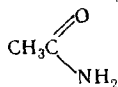
Возникшие на первых порах недоразумения объясняются тем, что химики часто писали урацил в окси-форме; графическое рассмотрение дает⁵ представление о затруднениях такого рода.

При рассмотрении нуклеиновых кислот проявляются и другие потенциальные возможности таутомерии. Хорошо известно, что передача наследственной информации осуществляется нуклеиновой кислотой, причем двойная спираль начинает развиваться и каждая из фосфатных сахарных цепей достраивает соответствующую себе цепь: так, каждая молекула урацила требует новую молекулу аденина и т. д. Иногда случаются ошибки, так называемые мутации, в репродуцированной нуклеиновой кислоте. Механизм таких ошибок до сих пор еще непонятен, но имеется по крайней мере принципиальная возможность того, что они могут происходить в том случае, если урацил реагирует в таутомерной окси-форме, очень небольшое количество которой присутствует в равновесии⁶. Урацил в моноокси-форме имеет структуру, которая не позволяет ему образовывать пару с аденином, но имеет теперь сходство с цитозином и легко образует пару с гуанином. Таким образом, может возникать генетическая «ошибка», или мутация.

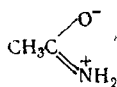
Одним из наиболее важных является вопрос изображения таутомерных форм. Некоторые авторы описывают таутомерию между 4-оксипиридином и пиридоном-4 как между «ароматической» и «неароматической» формами. По мнению автора обзора, это вводит в заблуждение, поскольку пиридон-4 должен рассматриваться как ароматическое соединение по всем критериям ароматичности. Действительно, все атомы ядра имеют *p*-орбитали, расположенные в ряд, подходящий для осуществления циклического сопряжения, и правило Хюккеля выполняется. Хотя рассмотрение величин кольцевого тока в пиридоне-4 весьма проблематично, все проведенные измерения говорят о некоторой ароматичности^{7,8}. Другие авторы принимают ароматичность пиридонов, но утверждают, что, например, пиридон-4 следует изображать как цвиттерионную структуру (VII). Безусловно, эта каноническая форма вносит важный вклад в совокупность резонансных структур пиридона-4, но было бы совершенно непоследовательно изображать пиридон-4 исключительно в виде структуры VII. Мы всегда записываем ацетамид в незаряженной форме (VIII), а не в виде IX. В равной мере для мезомерных соединений удобно записывать незаряженные формы, а не ионные. Опять-таки, мы обычно пишем бензол с тремя двойными связями, прекрасно понимая, что и «двойные» и «одинарные» связи в таком изображении имеют одинаковую длину.



(VII)



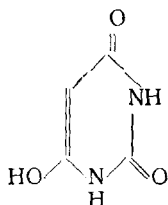
(VIII)



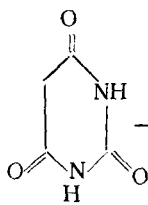
(IX)

III. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАУТОМЕРИИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

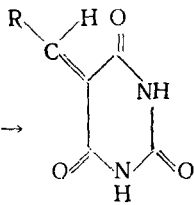
Все доступные методы можно разделить на два класса: химические и физические. Имеется немало примеров неверных выводов, которые были сделаны при рассмотрении таутомерии структур гетероароматических соединений из-за неосторожного применения химических методов. Классическим случаем является барбитуровая кислота: из многих таутомерных структур, которые можно представить для этого соединения, наиболее подробно обсуждались две, и в подтверждение и окси-структуры (X), и триоксо-структуры (XI) были сначала выдвинуты в значительной степени ложные химические доказательства. Так, окси-структура (X) казалась предпочтительной перед триоксо-формой (XI): а) из-за сильно кислого характера барбитуровой кислоты, б) поскольку диазометан реагирует с барбитуровой кислотой, давая метоксипроизводное (XIII); легко видеть, что оба эти способа объяснения неправильны:



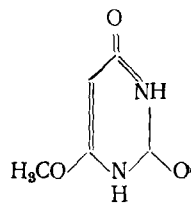
(X)



(XI)



(XII)



(XIII)

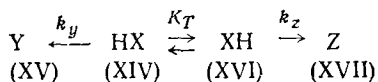
Если бы доминировала форма (X), она была бы более слабой кислотой, чем таутомер (XI); элементарным термодинамическим рассмотре-

нием можно показать, что $pK_a(X) - pK_a(XI) = \lg K_T$. Далее, хотя обычно считают, что диазометан реагирует с соединениями, имеющими подвижный атом водорода, образуя метильную группу именно на месте водородного атома, Гомппер⁹ показал, что такие реакции ни в коей мере не являются так называемым прямым замещением водорода на метил. Правильный механизм предполагает первоначальное образование аниона и метилдiazоний-катиона, затем эти промежуточные продукты реагируют друг с другом с образованием метилированного производного. Положение, занимаемое вводимой метильной группой, зависит от структуры аниона, в частности, от относительной электроотрицательности различных электрофильных центров.

Сторонники триоксо-формы (XI) имели в равной степени слабые основания для своего утверждения, что реакция барбитуровой кислоты с альдегидами, приводящими к соединениям типа (XII), подтверждают присутствие в барбитуровой кислоте метиленовой группы. Последняя реакция относится к типу альдольных конденсаций, механизм которой включает или окси-форму, или, более вероятно, мезомерный анион, в котором заряд распределен между атомами углерода и кислорода.

В этой статье не ставится цель опорочить химиков, которые двадцать или более лет назад считали такие данные заслуживающими доверия. Они не знали лучших. К сожалению, такие доказательства все еще временами появляются в литературе.

Следует подчеркнуть, что имеются возможности приложить и химические методы к изучению таутомерии гетероциклических систем. Предполагаемая таутомерная форма (XIV) взаимодействует с реагентом, давая продукт (XV), в то время как таутомерная форма (XVI) взаимодействует с тем же реагентом, давая (XVII). Соотношение продуктов (XV) и (XVII) будет зависеть от таутомерного отношения K_T и от отношения индивидуальных констант скоростей k_y и k_z . Если соотношение k_y/k_z неизвестно или не может быть определено, то, исходя из соотношения продуктов, нельзя сказать ничего определенного относительно K_T . В настоящее время, конечно, гораздо более просто и надежно применять физические методы, и конец этой статьи будет посвящен информации, полученной с их помощью. Однако в некоторых случаях применять физические методы трудно, и лучше, если в определенных случаях возвращаются к химическим методам. Наглядным примером является изучение кинетики изотопного обмена водорода¹⁰



Физические методы изучения таутомерии часто зависят от концентрации «фиксированных производных». Под фиксированными производными имеют в виду модельное соединение, в котором таутомерия заморожена обычно посредством замещения подвижного атома водорода на метильную группу. Так, для 4-оксипиридина (XVIII) или пиридона-4 (XIX) соответствующими фиксированными производными являются 4-метилоксипиридин (XX) и 1-метилпиридон-4 (XXI). Основой большинства физических методов является сравнение свойств потенциально таутомерных соединений с такими же свойствами каждой из двух (или более) фиксированных форм. Такой пример показан на рис. 1, где ультрафиолетовый спектр пиридинтиона-4 сравнивается со спектрами двух его альтернативных метилпроизводных.

Из рис. 1 совершенно ясны два факта. Первый, что пиридинтион-4 существует главным образом в тионной форме, а не в виде меркаптосоединения; второй, что имеется тем не менее хотя и маленькое, но заметное различие между УФ-спектрами пиридинтиона-4 и его 1-метилпроизводного. В УФ-спектре, естественно, проявляются различия интенсивности как результат замещения водорода на алкильную группу. Из этого следует, что пиридинтион-4 существует главным образом в тионной форме, однако нельзя быть уверенным, что если таутомерное равновесие имеет значение 1, 0,1% или еще менее, то он не существует в меркапто-форме. Аналогичные рассуждения обычно применяются к предположениям, которые можно получить из сравнения соответствующих свойств фиксированных производных с помощью УФ- и ИК-спектров, спектров ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или дипольных моментов таутомерных соединений. Все эти методы важны и позволяют сделать вывод о строении преобладающей таутомерной формы. Однако количественная оценка константы равновесия может быть сделана на основе таких методов только при условии, что K_T имеет значение приблизительно 0,05—20, т. е. только при условии, что имеются значительные количества обеих исследуемых таутомерных форм.

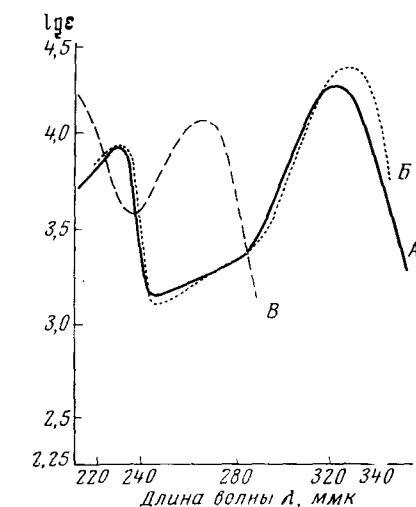


Рис. 1. УФ-спектры: А—пиридинтион-4, Б — 1-метилпиридинтион-4, В — 4-меркалтиопирин

Обычно наиболее употребительным методом получения количественной оценки константы равновесия таутомерного соединения, существую-

Схема 4

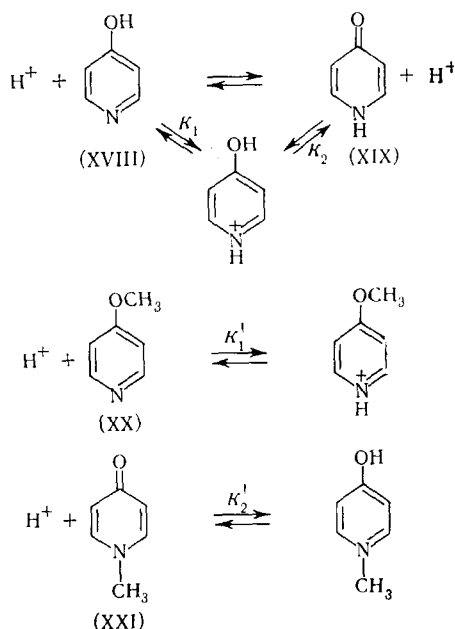


ТАБЛИЦА 2

Физические методы исследования таутомерии

Методы	*	**	Методы	*	**
Ультрафиолетовые спектры		+	Дипольные моменты		+
Инфракрасные спектры	+		Полярография		+
Ядерный магнитный резонанс	+	+	Расчет МО	+	
Измерение основности		+	Уравнение Гамметта		+
Рентгено-структурный анализ	+		Молекулярная рефракция	+	

* Методы, не использующие фиксированных производных.

** Методы с использованием фиксированных производных.

шего в основном в одной форме, является метод определения основности. Этот метод может быть проиллюстрирован таутомерным равновесием пиридона-4 (XIX) и 4-оксипиридина (XVIII) (схема 4). Константа таутомерного равновесия K_T связана с двумя индивидуальными константами равновесия K_1 и K_2 соотношением $K_T = K_2/K_1$. Основности XIX и XVIII нельзя, конечно, определить индивидуально из-за очень быстрого взаимопревращения таутомеров, однако значения K'_1 и K'_2 могут быть получены из соответствующих фиксированных производных (XX) и (XXI). Хорошая оценка для K_T может быть, таким образом, получена при использовании уравнения $K_T = K'_2/K'_1$, которое обычно применяют в виде $pK_T = pK'_2 - pK'_1$.

Большинство исследователей используют физические методы, приведенные в табл. 2. Некоторые из них можно применять без фиксированных производных: особенно важны в этом отношении ИК-спектроскопия и спектры ЯМР. Использование спектров магнитного резонанса для определения таутомерной структуры соединения стало настолько обычным, что необходимо подчеркнуть важное различие между «быстрым» и «медленным» равновесием. При нормальных условиях таутомерное равновесие, которое включает разрыв связей OH, NH и SH и образование новой связи одного из этих типов, является быстрым процессом с точки зрения временной шкалы ЯМР. Спектр ЯМР, который наблюдается для таких систем, будет поэтому усредненным во времени согласно пропорциям двух присутствующих таутомерных форм. Такой усредненный во времени спектр, естественно, труднее интерпретировать, чем спектр, наблюдаемый для альтернативной ситуации «медленного» таутомерного равновесия.

Равновесие, включающее образование или разрыв по крайней мере одной C—H-связи, — обычно медленный процесс в шкале времени ЯМР.

В этих случаях наблюдаемый спектр представляет собой наложение двух индивидуальных спектров, каждый из которых соответствует одному из таутомеров. Хотя приведенные выше обобщения хорошо обоснованы, в обоих случаях «медленное» или «быстрое» равновесие может зависеть от ситуации.

IV. ТАУТОМЕРИЯ ПИРИДИНОВ

Некоторые имеющиеся в настоящее время результаты по таутомерии приведены в табл. 3. Фундаментальное значение имеет тот факт, что 4-оксипиридин находится главным образом в виде пиридона-4, в то время как 4-аминопиридин существует главным образом в виде amino-, а не имино-формы (ср. структуры XXII и XXV). Причину такого различия можно понять из простого рассмотрения валентности связи. Индивидуальные таутомеры их стабилизированы за счет вкладов форм с разделенными зарядами, как показано структурами (XXVI—XXIX) для системы 4-аминопиридина и структурами (XXX—XXXIII) для пиридона-4.

ТАБЛИЦА 3

Таутомерия замещенных пиридинов *

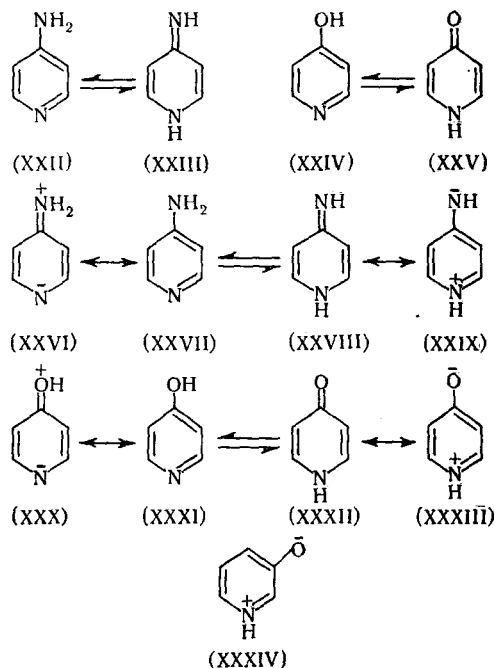
Заместитель	$\lg K_T^{**}$	Ссылки на литературу	Заместитель	$\lg K_T^{**}$	Ссылки на литературу
4-OH	-3,3	11	4-CH ₃	+6	2
3-OH	-0,1	12	4-CH ₂ COPh	+2,6	16
4-NH ₂	+3,3	13	4-CH ₂ SO ₂ Ph	+7,6	17
4-NHAc	+6	14	4-SH	-4,6	18, 19
4-NHSO ₂ CH ₃	-1,5	15	3-SH	-2,2	19

* Приведены значения для водных растворов.

** $\lg K_T = \lg [\text{пиридиноидная форма}]/[\text{кольцевая NH-форма}]$.

В случае 4-аминопиридина вклад форм с разделенным зарядом (XXVI—XXIX) средней и почти равной значимости: хотя имино-форма (XXIII) имеет некоторый ароматический характер, ароматический характер амина-формы (XXVII) значительно больше и ответствен за ее преобладание. Однако в таутомерии между 4-оксипиридином и пиридоном-4 форма с разделенным зарядом (XXX), в которой положительный заряд находится на кислороде, а отрицательный на азоте, гораздо менее важна, чем другая форма с разделенным зарядом (XXXIV), и по этой причине равновесие $\text{XXXI} \rightleftharpoons \text{XXXII}$ сдвинуто в сторону пиридона-4. Расчеты по методу молекулярных орбиталей дают аналогичные результаты.

Подобные обобщения применимы и к соответствующим 2-замещенным пиридинам. Далее, эти результаты приложимы к большому числу полициклических производных пиридина, таких, как хинолины, изохинолины, акридины, для всех тех, о которых можно сделать заключение, что соединения с аминогруппами, расположенными в α - или γ -положениях к азоту кольца, существуют в амина-форме, но эти производные с потенциальной оксигруппой в α - или γ -положении к азоту кольца имеют тенденцию существовать в виде оксо-таутомеров с подвижным протоном, предпочтительно находящимся на атоме азота.



Когда замещающая группа находится в β -положении к атому азота, равновесие очень сильно сминуто в сторону «бензонидной» ароматической формы. Так, сам 3-оксипиридин существует в водных растворах в сравнимых количествах, как правило, и в виде оксипроизводного и в виде цвиттерионной структуры (XXXIV). Для цвиттерионной структуры (XXXIV) здесь нельзя написать канонической незаряженной формы.

1. Эффекты заместителей

В огромном большинстве случаев замещение пиридинового цикла сильно изменяет положение таутомерного равновесия и упомянутые обобщения остаются справедливыми. Однако здесь имеются два важных исключения. Первое возникает в том случае, когда в α -положении к атому азота находятся сильные электроноакцепторные (за счет индуктивного или резонансного эффекта) заместители. Такие заместители имеют тенденцию сдвигать равновесие в сторону пиридиной формы. Этот эффект иллюстрируется сравнением хлорзамещенных пиридонов-4^{20, 21}. 3,5-Дихлорпиридон-4, в котором оба заместителя находятся в β -положении к атому азота цикла, существуют в большей степени в форме пиридона. Однако для 2-хлорпиридона-4 в водном растворе существуют сравнимые количества 4-окси-2-хлорпиридина и 2-хлорпиридона-4, а 2,6-дихлорпиридон-4 (XXXV) существует в водном растворе в очень большой степени в виде 2,6-дихлор-4-оксипиридина. Такое поведение может быть рационально объяснено при рассмотрении значений pK_a индивидуальных таутомеров. Каждая из таутомерных форм (XXXVI) и (XXXVIII) замещенного пиридона находится в равновесии с общим катионом (XXXVII). Влияние замещения как на значения pK сопряженной кислоты (XXXVII) при отщеплении протона NH-группы, так и на значение pK_a в случае потери OH-протона может быть рассчитано уравнением гамметтовского типа²², как показано на схеме 5. Таким образом, имеется возможность оценить положение равновесия для некоторых замещенных пиридонов²³:

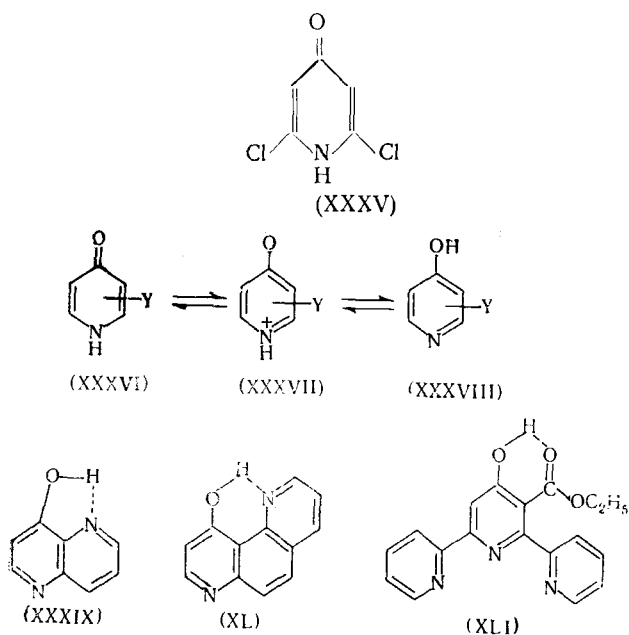
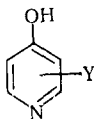


Схема 5



$$pK_T = pK \text{ XXXVI} - pK \text{ XXXVIII}$$

где $pK \text{ XXXVI}$ относится к отщеплению протона от атома азота и $pK \text{ XXXVIII}$ относится к отщеплению протона от кислородного атома в общей сопряженной кислоте (XXXVIII)

$$pK \text{ XXXVI} = 8,65 - 5,9\sigma_s$$

$$pK \text{ XXXVII} = pK(i) - 6,7$$

$$pK_T = 2,0 - 5,9\sigma_s + pK(i),$$

где σ_s относится к константе замещения в статье²². Некоторые результаты приведены в табл. 4. Теперь ясна картина влияния заместителей на таутомерию пиридо-4. В то время как заместители в положении 3 имеют тенденцию одина-

ТАБЛИЦА 4

Влияние заместителей в кольце на таутомерное равновесие пиридо-4 и 4-оксипиридина²³

Заместители	$\lg 10^{\frac{K}{T}}$ (расчит.)	Наблюд.
3-NH ₂	5,0	3,6
3,5-ди-Cl	2,2	2,4
2-Cl	-0,1	-0,3
2,6-ди-CH ₃	2,1	3,7
2,6-ди-COOSCH ₃	-1,4	-1,1

ково влиять на значение pK_a OH- и NH-форм, заместители во втором положении имеют гораздо большее влияние на кислотность водорода в NH-группе, чем в OH-группе.

Второй важной причиной влияния заместителей на таутомерное равновесие является стабилизация одной индивидуальной таутомерной формы посредством водородной связи. Так, соединение (XXXIX) существует частично в окси-форме²⁴, в то время как соединение (XL) на-

ходится по существу полностью в окси-форме²⁵, потому что водородные связи, образуемые гидроксильными группами и атомами азота, обладают различной силой. Водородная связь, образуемая кислородным атомом, менее эффективна, но может возникнуть, например, в соединении, имеющем структуру (XLI)²⁶.

2. Таутомерия заместителей, отличных от окси- или аминогрупп

В общем, таутомерное поведение потенциальных меркаптосоединений подобно поведению их окси-аналогов. Аналогично, метильные производные с точки зрения таутомерии подобны их амино-аналогам. Для одних и тех же циклических систем, положения циклов и заместителей значения K_T располагаются в следующий ряд: SH < OH < NH₂ < CH₃, возрастающий по направлению к «пиридиной» форме. Положение метильной группы в этом ряду четко следует из рассмотрения мезомерии, как это обсуждалось выше (см. формулы XXVI—XXXIII). Интересно, что влияние серы на предпочтительное образование пиридиной или бетаиновой форм сильнее, чем влияние кислорода. Причина этого связана с тем, что SH-группы обладают большей кислотностью, чем OH-группы при нормальных условиях в водных растворах.

Представляет интерес влияние замещения в самой аминогруппе на таутомерию амино-производных и замещение в боковой цепи на таутомерию метильных групп. Для замещения в аминогруппе сопряжение не

ТАБЛИЦА 5

Влияние замещения в NH_2 - или CH_3 -группе на таутомерное равновесие в ряду пиридина

Эффект	Замещение	
	в NH_2 -группе	в CH_3 -группе
Индуктивный эффект	Большой: для $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ преобладает имино-форма	Маленький: для $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$ маленький эффект K_7 CH_3
Эффект сопряжения	Маленький: для NHAc имино-формы мало	Большой: для $\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ заметная доля $=\text{CHCOR}$

играет большой роли, как показано на примере таутомерии ациламинопиридинов, которая весьма похожа на таутомерию amino-аналогов. С другой стороны, следует отметить индуктивный эффект: так, α - и γ -метансульфонамидопиридины существуют в сравнимых количествах в имино- и amino-форме в водных растворах (см. табл. 5). Положение как раз обратное тому, которое имеет место в случае замещения в метильной группе. Здесь влияние индуктивного эффекта незначительно и сульфонметилпиридины не слишком сильно отличаются по своему таутомерному поведению от метилпиридинов. Наоборот, влияние резонансного эффекта большое; так α - и γ -ацетонилпиридины в заметной степени существуют в «пиридиноидной» форме, а α - и γ -дицианометилпиридины склонны в основном переходить в NH -форму. Объяснение (см. ²⁷) такого различного поведения зависит от возможностей сопряжения между заместителем у атома азота и (а) неподеленной парой азота или (б) кратной связью, образованной этим атомом азота с атомом углерода, но не обоими этими факторами одновременно.

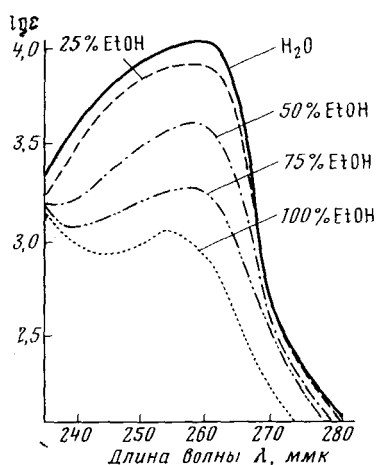


Рис. 2

Рис. 2. УФ-спектр 2-хлорпиридон-4 в водном этаноле и в воде

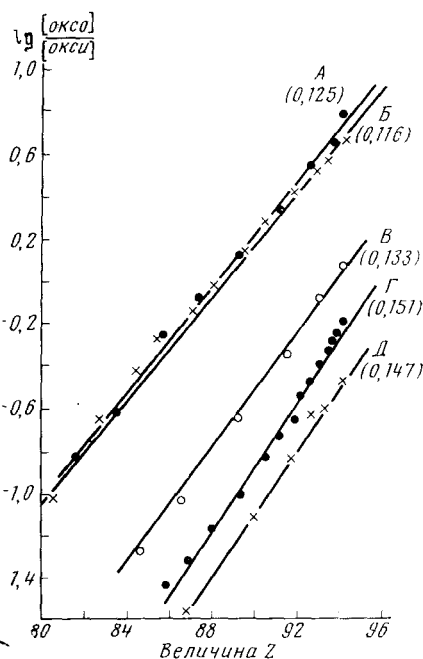


Рис. 3

Рис. 3. Кривые зависимости $\lg (\text{оксо-форма})/(\text{оксп-форма})$ от Z , измеренные в смеси этанол — вода: А — 6-хлор-2, В — 2,3,5-трихлор-4-, В — 2-хлорпиридон-4, Г — 3-оксипиридин и Д — 2, 6-дикарбметоксипиридон-4. Линии, приведенные для каждого соединения, были получены по методу наименьших квадратов ²⁸

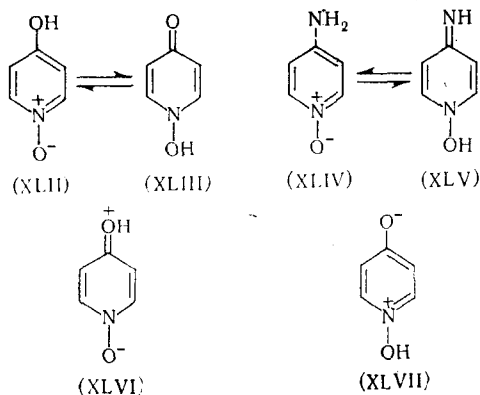
3. Влияние растворителя на таутомерное равновесие в ряду пиридина

Все предыдущие результаты относились к водным растворам. В растворителях с более низкой диэлектрической постоянной положение равновесия может значительно измениться, что особенно заметно, когда равновесие быстро устанавливается в водном растворе. Этот факт иллюстрируется на примере 2-хлорпиридо-4, для которого на рис. 2 приведен УФ-спектр в воде и в водном этаноле различного разбавления²⁰.

Заметные изменения спектра обусловлены значительными изменениями таутомерного равновесия: действительно, в абсолютном этаноле соединение существует практически полностью как 2-хлор-4-оксипиридин. Этот факт можно рационально объяснить на основании уже приведенных результатов. Как объяснялось выше, причиной преобладания оксо-формы в равновесии пиридон — оксипиридин служит больший вклад резонансного гибрида с разделенным зарядом типа (XXXIII). Стабилизация, обуславливаемая такими структурами, будет много меньше в средах с низкой диэлектрической постоянной и этого может быть достаточно для изменения равновесия. Недавно установлено²⁸ количественное соотношение между константами гетероароматического таутомерного равновесия и Z -значениями полярности растворителя (см. рис. 3).

4. 1-Окиси пиридина

1-Окиси пиридинов, содержащие окси- или аминогруппы, также являются потенциально таутомерными соединениями. Так, 1-окись 4-оксипиридина (XLII) находится в равновесии с 1-оксипиридоном-4 (XLIII), а равновесие (XLIV — XLV) относится к 1-окиси 4-аминопиридина. Значения K_T для 1-окисей пиридинов примерно в 10^3 раз больше, чем значения K_T для соответствующих пиридинов, в пользу пиридиной формы. Так, 1-окись 4-оксипиридина существует примерно в равных количествах в формах (XLII) и (XLIII), в то время как равновесие для 4-аминоаналогов (XLIV) и (XLV) сдвинуто в сторону формы (XLIV) приблизительно в 10^8 раз. Объяснение совершенно логично следует из рассмотрения уже обсуждавшейся мезомерии. Так, формы (XLII) и (XLIII) 1-окиси 4-оксипиридина стабилизированы соответственно мезомерами (XLVI) и (XLVII). Каноническая форма (XLVI) 1-окиси 4-оксипиридина более важна, чем каноническая форма (XXXI) 4-оксипиридина, так как отрицательный заряд находится на кислороде скорее, чем на азоте. С другой стороны, каноническая форма (XLVII) 1-оксипиридо-4-на относительно менее важна, чем форма (XXXIII) пиридо-4-на, что атом азота, на котором находится положительный заряд, обладает электроотрицательностью, пониженной за счет присутствия соседнего атома кислорода. Другая работа по таутомерии 1-окисей пиридинов согласуется с этими фактами²⁹.



5. Выводы и правила таутомерии замещенных пиридинов

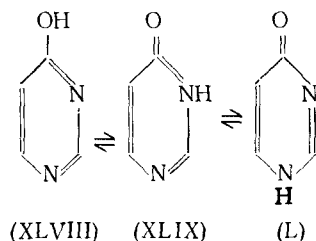
Обсуждение, приведенное выше, можно обобщить следующим образом. Преобладание пиридиноподобной формы над формой, где атом азота цикла связан с водородом, обусловлено следующими факторами:

1. Возрастание в ряду заместителей $\text{SH} < \text{NH} < \text{CH}_3$.
2. Если таутомерный заместитель находится в β -положении по отношению к атому азота кольца, а не в α - или γ -положении.
3. При наличии электронно-акцепторного заместителя у атома углерода, находящегося около циклического атома азота.
4. В средах с низкой диэлектрической постоянной.
5. При наличии находящихся у атома углерода заместителей, которые могут образовывать с заместителем, способным к таутомерии, прочную водородную связь.
6. В N-оксиях по сравнению с соответствующими пиридинами.

V. ТАУТОМЕРИЯ АЗИНОВ

Таутомерия шестичленных циклов, содержащих два гетероатома азота, весьма подобна таутомерии только что рассмотренных пиридинов; поэтому обсуждение будет сконцентрировано вокруг трех найденных различий.

Во-первых существование второго циклического атома азота приводит к тому, что возможны дополнительные NH-формы. Так, 4-оксипиримидин (XLVIII) находится в равновесии с двумя пиримидонами (XLIX) и (L). В общем найдено, что амидные формы (такие, как XLIX) более стабильны, чем «винилогичные» амидные формы (подобные L) примерно в два или три раза, а окси-форма встречается сравнительно редко

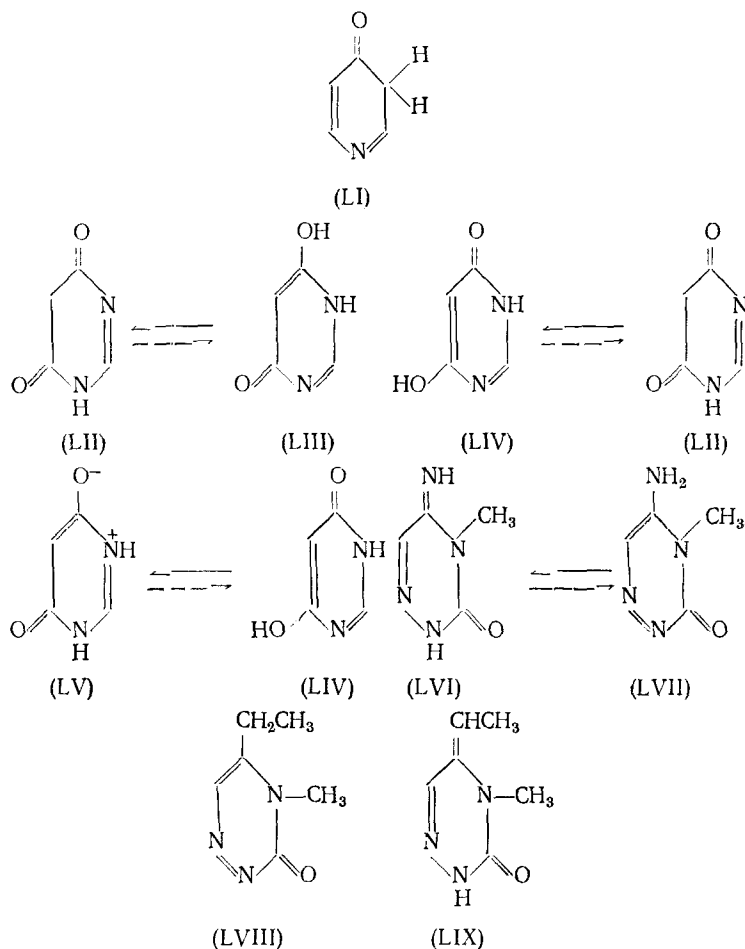


Важное значение имеет наличие неароматических форм некоторых азинов. Таутомерные пиридины могут существовать в неароматических формах и мы можем действительно назвать пиридон-4 как 1H-пиридон-4, указав, что подвижный атом водорода находится у атома азота, и отличить его, таким образом, от 3H-пиридона-4 (LI). Однако в химии пиридинов такие неароматические формы редко имеют значение (как исключение см.³⁰). Они чаще появляются в таутомерии азинов. Так, барбитуровая кислота, как показано³¹, существует преимущественно в форме (XI). Неароматический таутомер, как установлено, присутствует в значительной степени в таутомерии малонилформамидина. Это соединение исследовано почти одновременно четырьмя различными группами ученых.

В 1964 г. австралийская³² группа сделала заключение, что таутомерное равновесие может быть представлено формулами (LII \rightleftharpoons LIII), а группа советских исследователей предложила равновесие (LIV \rightleftharpoons LII)³³. Японские исследователи³⁴ в 1965 г. подтвердили превращение (LIV \rightleftharpoons LII), однако работы, проведенные в Норвиче³⁵, свидетельствуют о том, что неароматическая форма в этом случае не имеет большого значе-

ния и что равновесие ($LV \rightleftharpoons LIV$) изображает преобладающую и другие более важные таутомерные формы.

Третьей существенной особенностью таутомерии азинов является то, что структуры с формальной $N=N$ -двойной связью неустойчивы и, как правило, не осуществляются, даже если это означает, что другая структура будет преобладающей



Так, чехословацкие ученые³⁶ нашли и подтвердили в Норвиче³⁷, что 3-метил-6-азацитозин существует преимущественно в имино-форме (LVI), а не в ожидавшейся амина-форме (LVII). Гораздо более удивительный случай был обнаружен у аналогичного этил-производного (LVIII), которое на самом деле существует в значительной степени в этилидиновой форме (LIX)³⁸. Дестабилизация структур, содержащих $N=N$ -двойную связь, была обнаружена и в другой области гетероциклической химии — у аза-аналогов норкардиена^{39,40,41}.

VI. ТАУТОМЕРИЯ ФУРАНОВ, ТИОФЕНОВ И ПИРРОЛОВ

До сих пор мы касались главным образом таутомерии типа А/В. Мы видели, что неароматические формы редко осуществляются в таутомерии пиридинов и не очень часто в ряду азинов. Однако типичной таутомерией замещенных фуранов, тиофенов и пирролов является таутомерия

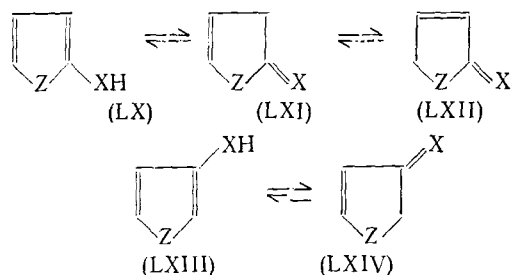
типа Б/В (сравни схемы 1—2). 2-Замещенные производные (LV) находятся в равновесии с формами (LXI) и (LXII), в то время как 3-замещенные соединения (LXIII) сосуществуют с формой (LXIV). Из имеющихся данных, суммированных в табл. 6, можно сделать следующие

ТАБЛИЦА 6

Таутомерия замещенных пирролов, и фуранов тиофенов

Цикл	Место замещения	Заместитель					Ссылки на литературу
		ОН	ссылки на литературу	NH ₂	ссылки на литературу	SH	
Пиррол	2\}	C=O	42	NH ₂	43	—	51,52 51,52
	3\}	C=O	44	NH ₂	43	—	
Фуран	2\}	C=O	45	NH ₂	46	—	
	3\}	C=O	47,48	NH ₂	46	—	
Тиофен	2\}	C=O	49	NH ₂	50	SH	
	3\}	C=O	53	NH ₂	50	SH	

обобщения: 1) для потенциальных оксипроизводных обычно предпочтительнее неароматические формы, в то время как меркапто- и амнино-соединения в основном существуют как таковые. (Однако исследование этих amino- и меркаптопроизводных часто затруднено из-за их большой неустойчивости к окислению, димеризации и т. д.); 2) таутомерия между двумя формами, особенно между двумя неароматическими формами, включает разрыв углерод-водородной связи и является, следовательно, медленным процессом. Часто могут быть выделены индивидуальные таутомеры. (Однако следует подчеркнуть, что другие заместители значительно изменяют картину таутомерии, особенно тогда, когда возможно образование водородной связи):



Имеется определенное сходство между таутомерным поведением для обсуждаемых здесь окси- и amino-соединений и поведением шестичленных циклов. Во всей органической химии карбонильную группу обнаруживают гораздо чаще, чем C—N-иминогруппу. Однако в противоположность этому для пятичленных циклических соединений меркаптопроизводные в данном случае похожи на свои aminoаналоги скорее, чем оксисоединения. Тиокарбонильная группа стабильнее только тогда, когда она сильно поляризована большим вкладом C—S-групп. Это легче выполняется в шестичленных циклах, где тиокарбонильный таутомер сопряжен с обеих сторон с остатками молекулы: в тиокарбонильных таутомерах пирролов, тиофенов и фуранов разделение C—S' значительно меньше, потому что тиокарбонильный таутомер не является здесь ароматическим.

VII. ТАУТОМЕРНЫЕ АЗОЛЫ

Таутомерия замещенных азолов намного сложнее таутомерии всех до сих пор встречавшихся классов соединений и чаще всего относится к типу А/Б/В (см. схему 2), где приведен пример 5-оксиизоксазола. Кроме того, пиразолы и имидазолы, даже если они и не содержат заместителей, потенциально склонных к таутомерии, способны проявлять таутомерию типа А/А (см. схему 2). Однако в данной статье обсуждается лишь таутомерия замещенных гетероциклических соединений и интересный случай А/А таутомерии в дальнейшем нами обсуждаться не может в связи с недостатком места.

До настоящего времени значительную часть работ выполняли на азолах с двумя гетероатомами, и мы поэтому ограничимся систематизацией их поведения, исключив производные с тремя или четырьмя гетероатомами, которые гораздо менее изучены. Мы должны рассмотреть отдельно азолы с гетероатомами в соседнем положении (1, 2) и в положении 1,3.

1. Азолы с гетероатомами в положении 1, 2

3-Замещенные изоксазолы, пиразолы и изотиазолы могут существовать в двух таутомерных формах (LXV, LXVI: Z=O, N или S). Все имеющиеся результаты (табл. 7) можно сгруппировать следующим образом: не только сами amino-производные существуют, как и следовало ожидать, как таковые, но и как окси-соединения при различных условиях. Стабильность ОН-формы таких 3-окси-1,2-азолов объясняется малой основностью кольцевого атома азота во втором положении, обусловленной соседним гетероатомом в первом положении и кислородным замести-

ТАБЛИЦА 7

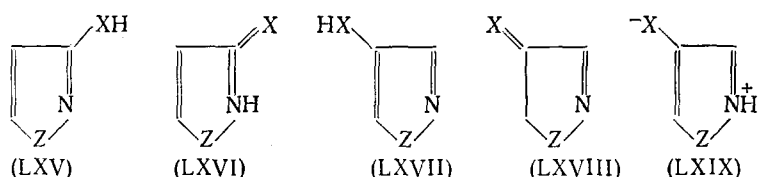
Таутомерия 3-замещенных азолов с 1,2-гетероатомами

Заместитель	Ядро	Фаза	Метод	Выводы	Ссылки на литературу
ОН	1-Замещенный пиразол	C_5H_{12} $CHCl_3$ H_2O кристалл	ИК, УФ ЯМР, pK	ОН, за исключением H_2O , где ОН/НН сосуществуют	54,66
	Изоксазол	C_5H_{12} $CHCl_3$ H_2O кристалл	ИК, УФ ЯМР, pK	Во всех средах преобладает ОН	55
	Изотиазол	CH_3OH кристалл	ИК, УФ	ОН	56,57
NH_2	1-Замещенный пиразол	CH_3OH KBr	ИК, УФ	NH_2	58
	Изоксазол	$CHCl_3$, H_2O	ИК, ЯМР	NH_2	59
	Изотиазол	CCl_4	ИК	NH_2	56,60,61

телем в третьем. После приведенного обсуждения влияния замены водорода хлором на таутомерию пиридонов не будет неожиданным то, что сосредоточение электроноакцепторных групп около основного атома азота является причиной того, что соединение существует в основном в ОН-форме.

4-Замещенные аналоги могут существовать в двух незаряженных таутомерных формах (LXVII) и (LXVIII) и, кроме того, в форме цвиттерина (LXIX). Этот тип таутомерии до сих пор весьма мало изучен и

делать какие-либо правильные обобщения не представляется возможным



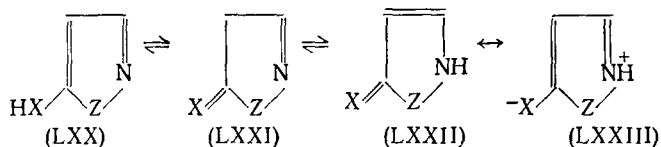
Для 5-замещенных изоксазолов, пиразолов и изотиазолов возможны три незаряженные таутомерные формы (LXX, LXXI и LXXII). К этой серии относится много работ и некоторые результаты приведены в табл. 8.

ТАБЛИЦА 8

Таутомерия 5-замещенных азолов с гетероатомами в положении-1,2

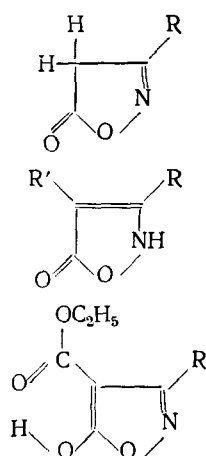
Замес- тель	Ядро	Фаза	Методы	Выводы	Ссылки на лите- ратуру
ОН	1-Замещенный пи- разол	C_6H_{12} , $CHCl_3$ C_2H_5OH , H_2O кристалл	ИК, УФ, ЯМР, pK	СН в неполярных средах	65,66
	Изоксазол	C_6H_{12} , $CHCl_3$ C_2H_5OH , H_2O	ИК, УФ, ЯМР, pK	Возрастание NH в полярных средах, NH преобл. в 4-замещ.	62
NH ₂	1-Замещенный пи- разол	CCl_4	ЯМР, ИК	NH ₂	63
	Изоксазол	$CHCl_3$, H_2O	ЯМР, ИК	NH ₂	59
	Изотиазол	CCl_4	ИК	NH ₂	60
SH	Изоксазол	C_6H_{12} , CCl_4 CH_3OH , кристалл	ИК, УФ	SH	64

Амино-производные существуют как таковые. В случае оксисоединений окси-форма не имеет большого значения за исключением тех специаль-ных случаев, как мы увидим позже, когда соответствующий заместитель в положении 4 может образовывать водородную связь с 5-оксигруппой. Относительное содержание 4Н-оксоформы (LXXI) и 2Н-оксо-таутомера (LXXII) зависит от характера замещения и растворителя. Таутомер (LXXII) с большим вкладом канонической структуры (LXXIII) с раз-деленными зарядами значительно полярнее (LXXI). Поэтому не удиви-тельно, что 2Н-оксо-таутомер (LXXII) сильно преобладает в полярных средах. Замещение в положении 4 также приводит к преобладанию формы (LXXII) над (LXXI) вследствие сопряжения или сверхсопряже-ния заместителя в положении 4 с 3,4-двойной связью. Некоторые подроб-ные данные по изоксазолонам-5 даны в табл. 9: 1-фенилпиразолон-5 ведут себя подобным образом ^{65,66,67}.



Таутомерия азолов с гетероатомами в положении 1,2 относящаяся к пиразолам, не имеющим заместителя при азоте, более сложна. Схема 6

ТАБЛИЦА 9

Таутомерия изоксазолонов-5: характеристика преобладающих форм⁶²

R=CH₃, *трет.*-C₄H₉, *p*-NO₂C₆H₅, *p*-CH₃OC₆H₅,
CH—в циклогексане; CCl₄, CHCl₃ и в твердом со-
стоянии, соотношение 3:1 CH:NH в H₂O

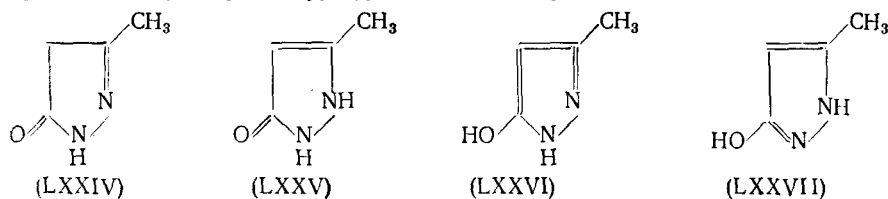
R'=CH₃, Br, Br, Br, Br.
R=C₆H₅, *трет.*-C₄H₉, C₆H₅, *p*-NO₂C₆H₄ } (CH₂)₃
p-CH₃OC₆H₅
CH—в циклогексане, преобладание CH в CHCl₃;
NH в H₂O и в твердом состоянии

R=CH₃; C₆H₄
OH—в циклогексане.
OH+NH в CHCl₃.
NH в H₂O и в твердом состоянии

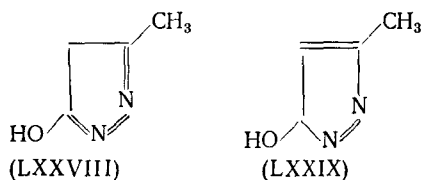
дает четыре важнейших таутомерных структуры (LXXIV—LXXVII) 3-метилпиразолона-5 и структуры (LXXVIII, LXXIX) как примеры других возможных структур. Более детальное исследование этой системы⁶⁷ позволило обнаружить, что в водных растворах (полярная среда) содержание таутомеров таково: LXXV>LXXVII>>LXXVI или LXXIV, в то время как в растворе циклогексана (неполярная среда): LXXVII>>LXXIV>>LXXV или LXXVI. Эти выводы вполне соответствуют тому, что можно было ожидать на основании более простых моделей, хотя весьма удивительно, что окси-форма (LXXVII) содержится в таком большом количестве.

Схема 6

Четыре важные таутомерные структуры для 3-метилпиразолон-5



Другие менее важные структуры:



2. Азолы с гетероатомами в 1- и 3-положении

Таутомерия 2-замещенных 1,3-азолов (LXXX⇌LXXXI) представлена в табл. 10. В то время как аминосоединения существуют неизменными как таковые, все потенциальные окси-производные существуют в оксо-форме, и в этом ряду соединения серы подобны своим кислородным аналогам. Здесь имеется прямая аналогия таутомерии всех этих производных с таутомерией соответствующих 2-замещенных пиридинов.

ТАБЛИЦА 10

Таутомерия 2-замещенных азолов с гетероатомами в положении 1,3

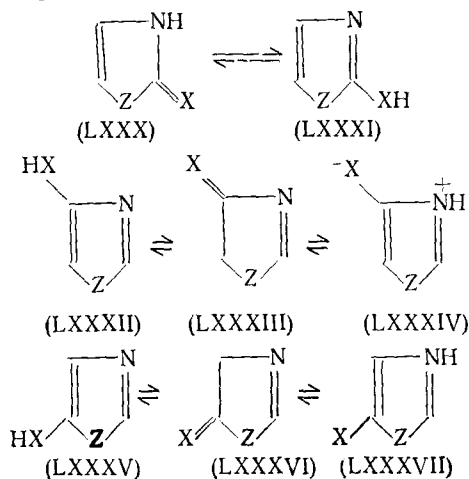
Замести- тель	Ядро	Фаза	Метод	Выводы	Ссылки на литературу
ОН	1-Замещенный имидазол	KBr, CH ₃ OH	ИК	NH	68
	Оксазол	CH ₃ OH, CCl ₄	ИК, УФ	NH	68
	Тиазол	спирт, CS ₂	ИК, УФ	NH	69
NH ₂	1-Замещенный имидазол	0,1 N водн. KCl, C ₂ H ₅ OH (водн. KCl)	pK	NH ₂	70
	Оксазол	CH ₃ OH	УФ	NH ₂	71
	Тиазол	C ₂ H ₅ OH, CCl ₄	УФ, ЯМР	NH ₂	72,73
SH	1-Замещенный имидазол	Жидкая пленка, CH ₃ OH, C ₂ H ₅ OH	ИК, УФ	NH	68,74
	Оксазол	CCl ₄ , CH ₃ OH	ИК, УФ	NH	68
	Тиазол	CCl ₄ , C ₂ H ₅ OH	ИК, УФ	NH	56,57,74

ТАБЛИЦА 11

Таутомерия 4- и 5-замещенных азолов с гетероатомами в положении 1,3

Замести- тель	Ядро	Фаза	Метод	Выводы	Ссылки на литературу
4-ОН	Оксазол	C ₂ H ₅ OH, кристалл	ИК, УФ, ЯМР	CH	75
	Тиазол	(CH ₃) ₂ SC (CH ₃) ₂ SO (CH ₃) ₂ CO	ИК, ЯМР	ОН и CH	76
5-ОН	Оксазол	Кристалл	ЯМР	CH	77
5-NH ₂	Оксазол	CDCl ₃ , кристалл	ИК, ЯМР	NH ₂	78

4-Замещенные 1,3-азолы существуют в двух незаряженных таутомерных формах (LXXXII) и (LXXXIII) одновременно с цвиттерионной формой (LXXXIV). 5-Замещенные 1,3-азолы также существуют в формах (LXXXV) и (LXXXVI) наряду с цвиттерионной структурой (LXXXVII). Некоторые данные приведены в табл. 11: для потенциальных оксиформ большее значение, очевидно, имеют неароматические таутомеры типа (LXXXIII) и (LXXXVI), но более детальное обсуждение возможно лишь с появлением новых работ.



В этой короткой статье можно было дать лишь небольшой перечень некоторых наиболее важных случаев таутомерии в химии гетероциклических соединений. Мы не рассматривали всех гетероциклических ядер, касаясь только пяти- и шестичленных циклов с одним или двумя гетероатомами: кроме того, некоторые виды таутомерии, приведенные на схеме 1, или не упоминались вообще, или упоминались весьма кратко. Наконец, существуют некоторые аспекты таутомерии гетероциклических систем, которые мы пока еще не начали понимать. Однако, говоря все это, следует подчеркнуть, что большая часть уже понятна, и, исходя из опубликованных данных, мы теперь или знаем, или можем сделать разумное предположение о доминирующей таутомерной форме примерно для 99% соединений, которые, вероятно, могут встречаться в природных соединениях, или в органическом синтезе, или при изучении процессов разложения. Относительная устойчивость этих таутомерных форм определяется логическими правилами, которые довольно легко понять. Небольшие усилия в этом направлении полностью возмещаются лучшим пониманием механизма новых реакций гетероциклических соединений.

Весьма важно, чтобы все химики, занимающиеся гетероциклическими соединениями, изображали структуры потенциальных таутомерных соединений в доминирующей форме. Это окажет большую помощь в понимании их физико-химических свойств и химических реакций. Такая помощь достаточно важна для самих химиков, но еще важнее для других ученых, которые имеют дело с гетероциклами, особенно биологов, которые могут находиться в заблуждении, пока мы не сообщим, что мы действительно имеем в виду.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. R. Katritzky, J. M. Lagowsky, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1**, 311 (1963): 2, 27 (1963).
2. A. R. Katritzky, *Quaderni de la Ricerca Scientifica*, **53**, 36 (1968).
3. A. R. Katritzky, *Chem. a. Ind.*, **1965**, 331.
4. Л. Катрицкий, Дж. Лаговская, *Химия гетероциклических соединений*, ИЛ, М., 1963.
5. J. D. Watson (частное сообщение, 1968 г.).
6. J. D. Watson, F. H. C. Crik, *Cold Spring Harbour Symposium Quant. Biol.*, **18**, 123 (1953).
7. J. A. Elvidge, L. M. Jackman, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 859.
8. R. J. Abraham, W. A. Thomas, Там же (B), **1966**, 127.
9. R. Gompper, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **2**, 245 (1963).
10. U. Bressel, A. R. Katritzky, J. Lea, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 4.
11. A. Albert, J. N. Phillips, Там же, 1956, 1294.
12. S. F. Mason, Там же, **1957**, 5010.
13. S. J. Angial, C. L. Angial, Там же, **1952**, 1461.
14. R. A. Jones, A. R. Katritzky, Там же, **1959**, 1317.
15. R. A. Jones, A. R. Katritzky, Там же, **1961**, 378.
16. A. R. Katritzky, H. Z. Kusharska, J. D. Rowe, Там же, **1956**, 3093.
17. S. Golding, A. R. Katritzky, H. Z. Kusharska, Там же, **1965**, 3090.
18. R. A. Jones, A. R. Katritzky, Там же, **1958**, 3610.
19. A. Albert, G. B. Barlin, Там же, **1959**, 2384.
20. A. R. Katritzky, J. D. Rowe, S. K. Roy, Там же, (B), **1967**, 758.
21. Е. В. Перселени, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Ю. Н. Шейнкер, *ДАН*, **177**, 592 (1967).
22. J. Clark, D. D. Perrin, *Quart. Rev.*, **18**, 295 (1964).
23. A. Gordon, A. R. Katritzky, S. K. Roy, *J. Chem. Soc.*, (B), **1968**, 556.
24. D. N. Bailey, D. M. Hercules, T. D. Eck, *Anal. Chem.*, **39**, 877 (1967).
25. A. R. Katritzky, J. Lea (неопубликованные данные).
26. E. Muller, R. Haller, K. W. Merz, *Chem. Ber.*, **99**, 445 (1966).
27. A. R. Katritzky, A. Z. Kusharska, J. D. Rowe, *J. Chem. Soc.*, (B), **1965**, 3093.
28. A. Gordon, A. R. Katritzky, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 2767.
29. R. A. Jones, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2937.

30. A. R. Katritzky, F. D. Popp, J. D. Rowe, Там же, (B), 1966, 562.
31. J. J. Fox, D. Shugar, Bull. soc. chim. Belges, **61**, 44 (1952).
32. D. J. Brown, T. Teitei, Australien J. Chem., **17**, 567 (1964).
33. Г. М. Хейфец, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **34**, 3134 (1964).
34. Y. Inoue, N. Furutachi, K. Mikanishi, J. Org. Chem., **31**, 175 (1966).
35. A. R. Katritzky, F. D. Popp, A. J. Waring, J. Chem. Soc., (B), 1966, 565.
36. J. Gut, J. Jonas, J. Pithan, Coll. Czech. Chem. Comm., **29**, 1394 (1964).
37. N. Bacon, A. J. Boulton, R. T. C. Brownlee, A. R. Katritzky, D. R. Topson, J. Chem. Soc., 1965, 5230.
38. W. E. Taft, R. G. Shepherd, J. Med. Chem., **10**, 883 (1967).
39. R. G. Annet, R. B. Jahns, K. R. Markham, Chem. Comm., 7, 129 (1965).
40. G. Maier, Chem. Ber., **98**, 2438 (1965).
41. A. B. Turner, H. W. Heine, J. Irving, J. B. Bush, мл., J. Am. Chem. Soc., **87**, 1050 (1965).
42. H. Pleniaaer, M. Decker, Ann. Chem., **598**, 198 (1956).
43. C. A. Grob, H. Utsinger, Helv. Chim. acta, **37**, 1256 (1954).
44. A. Treibs, A. Ohordnik, Ann. Chem., **611**, 149 (1958).
45. M. P. Cava, C. L. Wilson, C. J. Williams, J. Am. Chem. Soc., **78**, 27 (1956).
46. R. Kuhn, G. Kruger, Chem. Ber., **89**, 1473 (1956).
47. P. Emmot, R. Livingstone, J. Chem. Soc., 1958, 4629.
48. P. Ramart-Lucas, M. van Cowenbergh, Bull. soc. chim. France, 1935, 1381.
49. S. Gronowitz, R. A. Hoffman, Ark. Kem., **15**, 499 (1960).
50. R. A. Hoffman, S. Gronowitz, Там же, **16**, 563 (1961).
51. R. A. Hoffman, S. Gronowitz, Там же, **16**, 515 (1961).
52. S. Gronowitz, P. Moses, A. B. Hörnfeldt, Там же, **17**, 237 (1961).
53. S. J. Holt, A. E. Keillie, D. G. O. Sullivan, P. W. Sadler, J. Chem. Soc., 1958, 1217.
54. A. R. Katritzky, F. W. Maine, Tetrahedron, **20**, 319 (1964).
55. A. J. Boulton, A. R. Katritzky, A. Majid Hamid, S. Oksne, Tetrahedron, **20**, 2835 (1964).
56. J. Goerdeler, W. Mittler, Chem. Ber., **96**, 944 (1963).
57. J. Goerdeler, U. Keuser, Там же, **97**, 3106 (1964).
58. H. Dorn, G. Hilgetag, A. Zubek, Там же, **99**, 183 (1966).
59. A. J. Boulton, A. R. Katritzky, Tetrahedron, **17**, 51 (1961).
60. J. Goerdeler, Angew. Chem., **74**, 498 (1962).
61. W. R. Hatchard, J. Org. Chem., **29**, 660 (1964).
62. A. R. Katritzky, S. Oksne, A. J. Boulton, Tetrahedron, **18**, 779 (1962).
63. H. Dorn, A. Zubek, Chem. Ber., **101**, 3265 (1968).
64. G. Adembri, R. Nest, J. Heterocyclic Chem., **4**, 54 (1967).
65. A. R. Katritzky, F. W. Maine, Tetrahedron, **20**, 299 (1964).
66. J. Elguero, R. Jacquier, G. Tarrago, Bull. soc. chim. France, 1967, 3780.
67. A. R. Katritzky, F. W. Maine, S. Golding, Tetrahedron, **21**, 1693 (1965).
68. R. Comppe, H. Herlinger, Chem. Ber., **89**, 2816, 2825 (1956).
69. G. Klein, B. Prijs, Helv. chim. acta, **37**, 2057 (1954).
70. B. T. Storey, W. W. Sullivan, C. L. Möyer, J. Org. Chem., **29**, 3118 (1964).
71. R. Gompper, F. Effenburger, Chem. Ber., **92**, 1928 (1959).
72. M. Sélím, M. Sélím, O. Tétu, G. Grillien, P. Rumpf, Bull. soc. chim. France, **12**, 3527 (1956).
73. L. M. Werbel, Chem. a. Ind., 1966, 1634.
74. A. Lawson, H. V. Morley, J. Chem. Soc., 1956, 1103.
75. H. Najer, R. Guidicelli, J. Menin, N. Voronine, Bull. soc. chim. France, 1967, 207.
76. S. Gronowitz, B. Mathiasson, R. Dahlbom, R. Holmberg, K. A. Jensen, Acta chem. Scand., **19**, 1215 (1965).
77. F. Weggand, W. Steclich, Angew. Chem., **73**, 433 (1961).
78. G. Kille, J.-P. Fleuri, Bull. soc. chim. France, 1967, 4619.

Университет восточной Англии,
Норвич