

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 8

АВГУСТ — 1972 г.

ТОМ XLI

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ

ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 547.7/8 : 547.324

РАСЩЕПЛЕНИЕ НАСЫЩЕННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ ПО С—N-СВЯЗИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ

Е. И. Левкоева и Л. Н. Яхонтов

Обзор реакций раскрытия насыщенных азотсодержащих циклов по С—N-связи под действием кислот, их ангидридов, эфиров, галоидангидридов и ряда других электрофильных реагентов. Применение обратной реакции Риттера и реакции Брауна для расщепления насыщенных гетероциклов, содержащих вторичный атом азота.

Библиография — 137 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1337
II. Расщепление насыщенных гетероциклов, содержащих третичный атом азота	1338
III. Расщепление насыщенных гетероциклов, содержащих вторичный атом азота	1351

I. ВВЕДЕНИЕ

Реакции расщепления насыщенных азотсодержащих гетероциклов по С—N-связи широко используются для установления строения природных соединений и имеют определенное препаративное значение в органическом синтезе.

В литературе описаны различные методы разрыва эндоциклических С—N-связей в насыщенных системах. В первую очередь следует отметить расщепление четвертичных аммониевых оснований и их солей по Гофману и Эмде — путем термической обработки или под действием щелочей, амальгам, а также щелочных металлов в жидком амиаке.

Подробному рассмотрению этих методов, успешно применяемых при изучении структуры алкалоидов и других сложных гетероциклических систем, посвящены достаточно полные обзоры^{1–7}. В обобщающих статьях^{8, 9} разобраны методы разрыва С—N-связей при катализитическом дегидрировании алкалоидов и при перегонке их с цинковой пылью.

Более частный характер имеют описанные в различных публикациях примеры расщепления по С—N-связи насыщенных циклических аминов при гидрогенолизе¹⁰, реакциях восстановления по Кижнеру^{11–13} и Клеменсену^{14–19}, а также в результате окислительных²⁰ и электрохимических процессов^{21, 22}, при перегруппировка^{23–25}, в реакциях переаминирования^{5, 26} и в ходе различных таутомерных превращений^{27–32}.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают разнообразные способы раскрытия по C—N-связи насыщенных гетероциклических колец с вторичным или третичным атомом азота под действием ряда электрофильных реагентов.

В связи с отсутствием обзорных статей по такого рода реакциям, представляется целесообразным обобщить материалы довольно многочисленных публикаций.

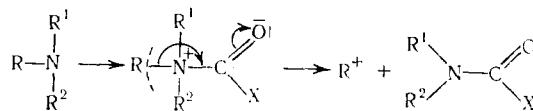
Настоящий обзор состоит из двух разделов: в первом рассмотрены реакции расщепления насыщенных гетероциклов, содержащих третичный атом азота, под действием кислот, ангидридов, галоидангидридов и эфиров; во втором — разрыв по C—N-связи насыщенных циклических вторичных аминов в условиях обратной реакции Риттера и реакции Брауна.

Расщепление третичных циклических аминов бромцианом по Брауну в настоящую статью не включено, так как этому вопросу посвящен достаточно полный обзор³³, в котором подробно рассматриваются механизм, условия и сфера применения этой реакции.

II. РАСЩЕПЛЕНИЕ НАСЫЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТРЕТИЧНЫЙ АТОМ АЗОТА

Одним из способов расщепления C—N-связи у третичных аминов является перевод их в четвертичные соединения путем взаимодействия с карбоновыми кислотами или их производными: ангидридами, галоидангидридами, эфирами хлоругольной кислоты, фосгеном, а также некоторыми другими электрофильными агентами.

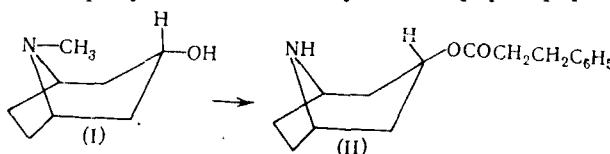
В этом случае функциональная группа, присоединенная к азоту, оттягивает электронную пару связи главным образом за счет своего (*—E*)-эффекта, облегчая дальнейший разрыв.



По этому механизму осуществлено расщепление многих третичных циклических аминов, причем, карбокатион R^+ далее стабилизировался либо в результате отрыва протона и образования двойной связи, либо в результате атаки нуклеофильных агентов (галоид-ионов, воды, спиртов, азотистых оснований и т. д.) с переходом к соответствующим функциональным производным.

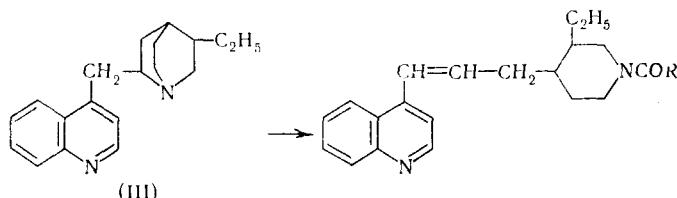
1. Разрыв C—N-связи под действием кислот

Насыщенные гетероциклические системы с третичным атомом азота обычно устойчивы к действию органических и минеральных кислот. Так, например, N-метилпирролидин и N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин при кипячении с бензойной, пальмитиновой, уксусной или дигидрокоричной кислотами подвергаются лишь N-деметилированию без раскрытия цикла³⁴. При нагревании тропина (I) до 200° в присутствии дигидрокоричной кислоты образуется соответствующий эфир нортропина (II)³⁴:

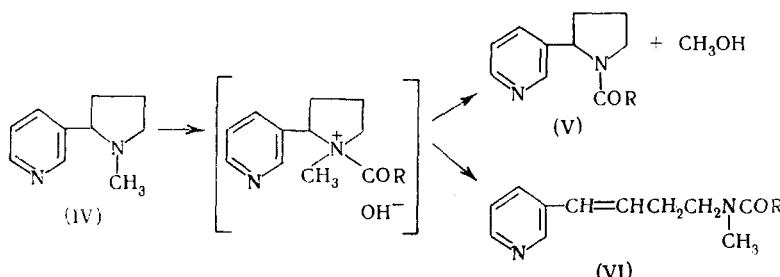


Раскрытие циклов под действием кислот осуществляется лишь в таких соединениях, где C—N-связь ослаблена за счет электроноакцепторных или объемных заместителей у соседнего с азотом углеродного атома.

Так, кольцо хинукидина легко раскрывается кислотами в том случае, если в α -положении к азоту находится объемный заместитель, который при раскрытии кольца участвует к тому же в образовании системы сопряженных связей. Подобное расщепление имеет место в случае дигидродезоксицинхонина (III)³⁵:

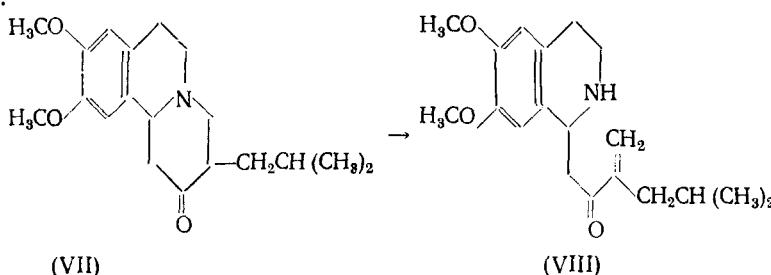


При нагревании никотина (IV) с бензойной или дигидрокоричной кислотами до слабого кипения наряду с N-ацилнорникотином (V) образуется продукт (VI) с раскрытым пирролидиновым кольцом; причем, количество VI возрастает с повышением температуры реакции³⁶:



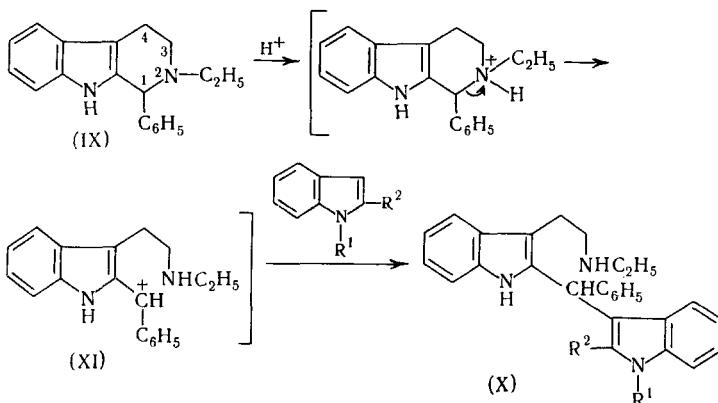
Кислотное расщепление C—N-связи в насыщенных азотсодержащих циклах было использовано для установления строения ряда природных соединений. В качестве примеров можно привести работы по химии алкалоидов Перейро, содержащих индолиновую группировку³⁷, и алкалоидов *Viocagana africana* — виакамина и виакорина, производных 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина³⁸.

Бросси с сотр.³⁹ в ходе синтеза эметина показали, что при кипячении замещенного бензхинолизина (VII) с уксусной кислотой происходит расщепление пиперидинового цикла и образуется непредельное соединение (VIII).

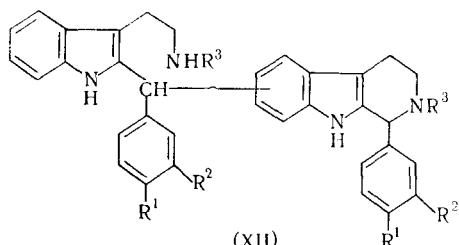


Механизм раскрытия азотсодержащих циклов под действием кислот подробно рассмотрен на примере реакций 1-арил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов⁴⁰.

При нагревании 1-фенил-2-этил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина (IX) с различными производными индола в присутствии уксусной и фосфорной кислот образуются с высокими выходами продукты конденсации типа (X):



Расщепление соединения (IX) в кислой среде происходит исключительно по C₁—N-связи, так как только в этом случае образуется мезомерно-стабилизированный карбониевый ион (XI) (подобный бензгидрильному). Как полагают авторы, связь C₁—N поляризуется за счет protonирования азота (N₂) и атаки нуклеофильного агента (индола) по C₁-атому, что и приводит, в конечном счете, к разрыву кольца. Образующийся карбокатион (XI) взаимодействует по наиболее реакционноспособному положению 3 молекулы индола. Если положение 3 занято, то конденсация протекает по положению 2, гораздо менее активному. В случае 2,3-дизамещенных индолов реакция идет по бензольному кольцу. Аналогично были синтезированы димеры 1-арил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов (XII), являющиеся структурными аналогами алкалоида виакамина⁴⁰:

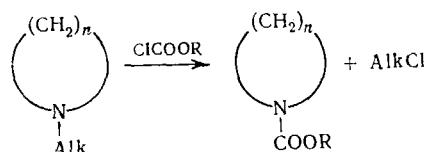


При замене арильного радикала у C₁ на алкильный присоединение индола не имеет места, так как не может произойти необходимая для реакции стабилизация карбокатиона (XI). Введение электроноакцепторных групп в пара-положение фенильного заместителя при C₁ заметно усиливает реакционную способность соединений.

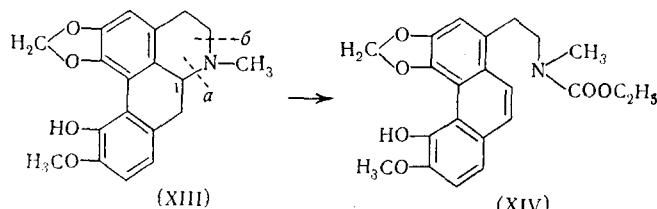
2. Разрыв C—N-связи под действием эфиров хлоругольной кислоты

Эфиры хлоругольной кислоты считаются «групповыми агентами» для раскрытия пиперидинового кольца в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинах. Способность тетрагидроизохинолинов к легкому расщеплению по C₁—N-

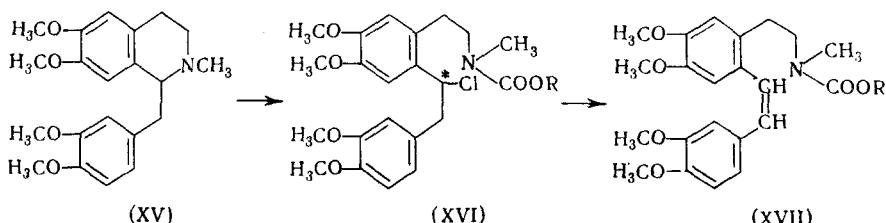
связи под действием этилового эфира хлоругольной кислоты впервые обнаружили еще в 1921 г. Гадамер и Кнох⁴¹. В дальнейшем показано^{42—44}, что различные производные хинолина, изохинолина, пиридина, пиперидина и пирролидина в тех же условиях не раскрывают кольца. При действии хлоругольных эфиров на N-алкилпиперидины^{43, 44}, тропан⁴⁴ или N-алкилпирролидины⁴² имеют место лишь процессы N-дезалкилирования с образованием алкилхлоридов и N-карбалкоксипроизводных исходных гетероциклов:



В то же время большинство 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов при обработке эфирами хлоругольной кислоты легко претерпевают избирательный разрыв по C₁—N-связи и превращаются с количественными выходами в соответствующие уретаны с разомкнутым циклом. Так например, алкалоид бульбокапнин (XIII), расщепление которого по Гофману проекает неоднозначно (по направлениям *a* и *b*), при действии этилового эфира хлоругольной кислоты образует лишь соединение (XIV), т. е. расщепляется только по C₁—N-связи⁴¹:

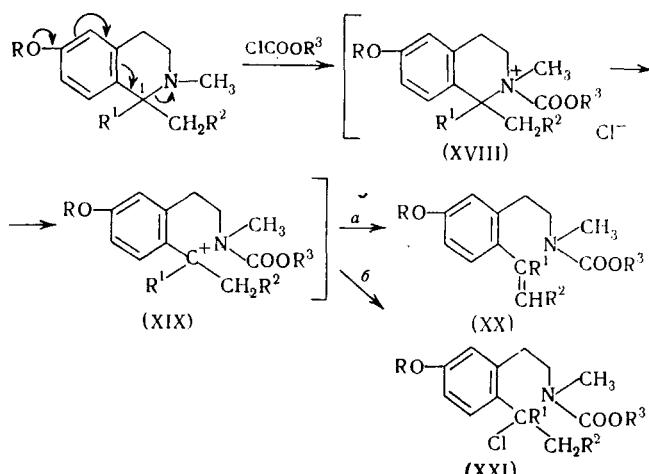


При взаимодействии с хлоругольным эфиром *l*-лауданозина (XV) сначала возникает оптически активное хлор-производное (XVI), которое в присутствии щелочи отщепляет хлористый водород, давая соединение (XVII)^{41, 45}.

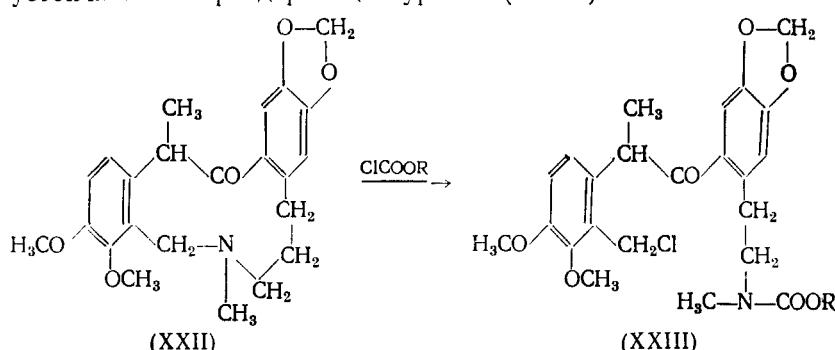


В работах Кнабе с сотр.^{45—49} рассмотрено влияние заместителей в бензольном кольце на легкость разрыва C₁—N-связи в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинах и предложен возможный механизм реакции. Эти авторы установили, что под действием хлоругольных эфиров пиперидиновое кольцо в N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолине не может быть раскрыто, что объясняется недостаточной полярностью C₁—N-связи в этом соединении. Введение электронодонорных групп в орто- или пара-положения бензольного кольца усиливает поляризацию C₁—N-связи и облегчает присоединение по азоту остатка хлоругольного эфира. При этом образуется

четвертичное соединение типа (XVIII), в котором C₁—N-связь легко разрывается и получающийся карбокатион (XIX) может стабилизироваться двумя путями: а) с отщеплением протона и образованием непредельного соединения (XX); б) путем атаки иона хлора, с возникновением хлорпроизводного (XXI).

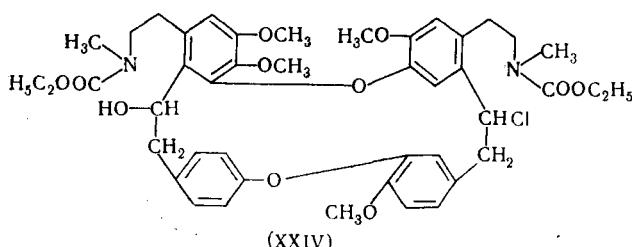


Если у атома углерода, соседнего с C₁, нет протона, способного к отщеплению, как например, в алкалоиде корикавидине (XXII), то образуется устойчивый хлорсодержащий уретан (XXIII)⁵⁰:

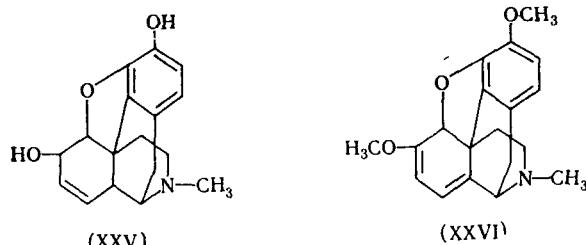


В противном случае, как это отмечалось выше на примере *l*-лауданозина (XV), легко может быть получено непредельное соединение.

При расщеплении метилового эфира оксиакантина хлоругольным эфиром в присутствии едкого кали стабилизация первоначально возникающих карбокатионов осуществляется за счет присоединения ионов хлора и гидроксила с образованием **XXIV**^{46, 51}:

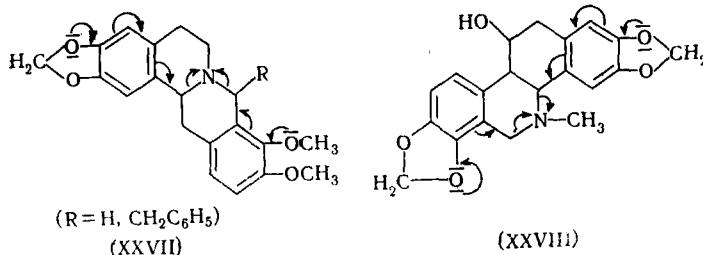


Известно, что при действии хлоругольных эфиров на морфин (XXV) и кодеин происходит лишь ацилирование алкалоидов по гидроксильным группам, в то время как для тебаина (XXVI) раскрытие пиперидинового кольца протекает с почти количественным выходом^{41, 52}:



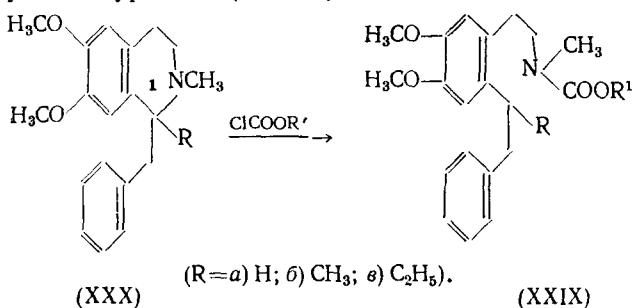
Пример тебаина показывает, что ароматическая система необязательна для раскрытия цикла. Достаточно, чтобы электронодонорный заместитель находился в сопряжении с аллиламинным остатком.

Интересно, что алкалоиды группы тетрагидроберберина (XXVII), обладающие как бы «удвоенной бензиламинной структурой», под действием хлоругольных эфиров не раскрывают пиперидинового кольца^{46, 48}:

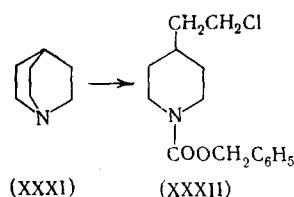


Первоначально было высказано предположение⁴⁶, что противоположно направленные электронные сдвиги в обеих бензиламинных системах такого типа соединений могут уменьшать поляризацию C—N-связи и препятствовать реакции с хлоругольным эфиром. Вместе с тем, известно, что алкалоид хелидонин (XXVIII), также обладающий «удвоенной бензиламинной структурой», в тех же условиях легко расщепляется по C—N-связи⁴¹.

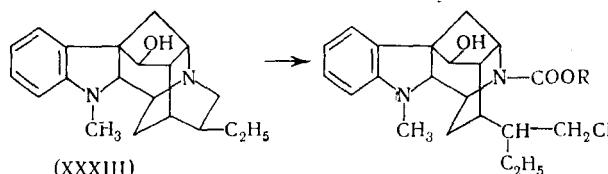
Очевидно, что в рассматриваемых процессах большую роль играют не только электронные, но и пространственные факторы, и в первую очередь — степень экранирования атакуемого атома азота. Действительно, если выход уретана (**XXIXa**) из 1-бензил-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**XXXa**) близок к количественному⁴⁸, то введение в положение I метильной группы снижает выход **XXIXb** до 29 %, а **C₁** — этильный гомолог **XXXb** в стандартных условиях совсем не образует соответствующего уретана (**XXIXb**)⁴⁹.



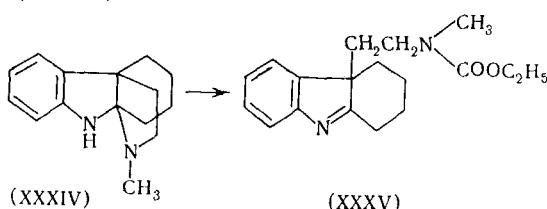
Дальнейшие исследования показали, что эфиры хлоругольной кислоты способны вызывать расщепление гетероциклов по C₁—N-связи не только в случае замещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов или аналогичных систем с электронодонорными заместителями, сопряженными с аллиламинным остатком. С помощью этих реагентов в аprotонной среде удалось раскрыть хинуклидиновое кольцо. При действии на незамещенный хинуклидин (XXXI) бензилового эфира хлоругольной кислоты с выходом 88% был получен уретан (XXXII)⁴⁴:



На примере 21-дезоксиаймалина (XXXIII) показано, что бициклические системы с мостиковым азотом при действии бензилового эфира хлоругольной кислоты расщепляются с более высоким выходом (98 %), чем при обработке соответствующим этиловым эфиром (выход 55 %)⁴⁴:



Этиловый эфир хлоругольной кислоты с успехом применен для разрыва N—C-связи также в N-метилэхеболине (XXXIV)⁵³. При этом наблюдалось раскрытие конденсированного пирролидинового цикла, и был выделен уретан (XXXV) с выходом 65 %.

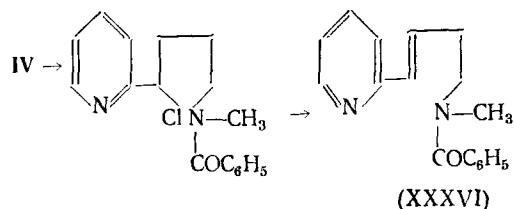


3. Разрыв C—N-связи под действием галоидангидридов кислот

Поскольку галоидангидриды кислот являются сильными электрофильными агентами, казалось бы, они должны найти широкое применение в реакциях расщепления гетероциклических третичных аминов. Однако при взаимодействии с третичными аминами галоидангидридов, имеющих хотя бы один α -водородный атом, обычно образуются соответствующие кетены. Поэтому в реакциях расщепления C—N-связи раньше использовались главным образом фосген или галоидангидриды бензойной кислоты, не способные к образованию кетенов.

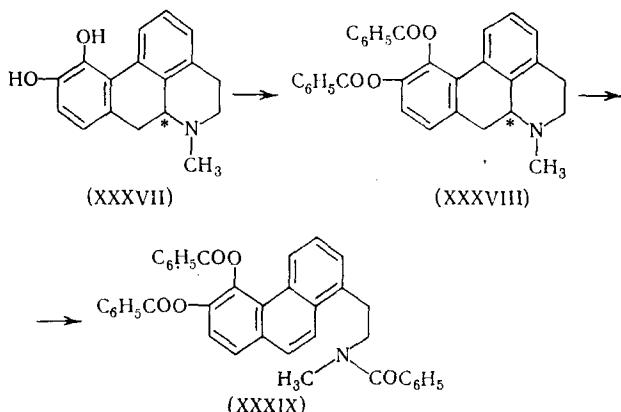
Так, еще в 1894 г., при изучении взаимодействия хлористого бензоила с никотином (IV) установлено, что нагревание смеси этих реагентов до

200° приводит к N-бензоилметаникотину (XXXVI)^{54, 55:}

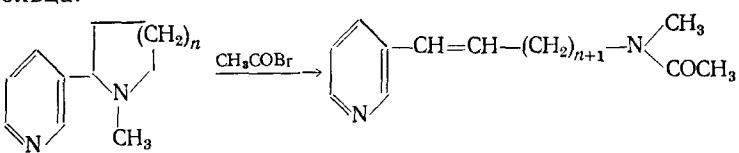


Внимательное изучение продуктов этой реакции позволило убедительно обосновать структурную формулу никотина⁵⁴⁻⁵⁶.

При установлении структуры апоморфина (XXXVII) осуществлено его расщепление также с помощью бензоилхлорида⁵⁷. Первоначально образующееся в ходе этой реакции оптически активное дibenзоильное производное (XXXVIII) реагирует далее с избытком бензоилхлорида с раскрытием пиперидинового кольца, что приводит к оптически неактивному продукту неосновного характера (XXXIX):



Недавно было высказано предположение, что в случае особенно легко расщепляющихся аминов количество кетена, образующегося из галоидангидрида, может быть сведено к минимуму⁵⁸. Действительно, в результате реакции бромистого ацетила с никотином (IV) был получен N-ацетилметаникотин (XL_a) с выходом 46—52%, а из N-метиланабазина — с выходом 23% продукт (XL_b), образующийся при раскрытии пиперидинового кольца:



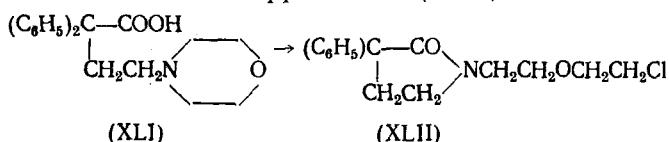
(IV)

(XL) (a) $n=1$; (b) $n = 2$

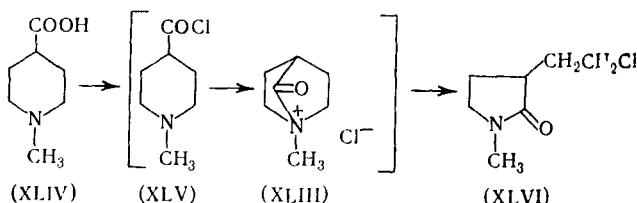
Заметных количеств кетена в этих реакциях обнаружено не было.

С помощью ацетил- и бензоилхлорида во влажном этилацетате осуществлено расщепление пиперидинового цикла тебаина (XXVI), причем, соответствующие кодеинонацилнорметины были получены с выходами ~90%⁵².

Специальному изучению подвергнута реакция внутримолекулярного ацилирования хлорангидридов γ -аминокарбоновых кислот, имеющих третичный циклический атом азота⁵⁹. При этом оказалось, что в γ -N-пирролидил-, γ -N-пиперидил- и γ -N-морфолил- α,α -дифенилмасляных кислотах (XL1) при взаимодействии с хлористым тионилом наблюдается размыкание гетероцикла и образование соответствующих хлоралкильных производных N-замещенного α -пирролидона (XLII):



Аналогичная реакция протекала и при получении бициклического лактама (XLIII), в результате взаимодействия хлористого тионила с N-метилизонипекотиновой кислотой (XLIV)⁵⁹. Соединение (XLIII) оказалось чрезвычайно неустойчивым, и в условиях реакции превращалось в N-метил- β -хлорэтил- α -пирролидон (XLVI):

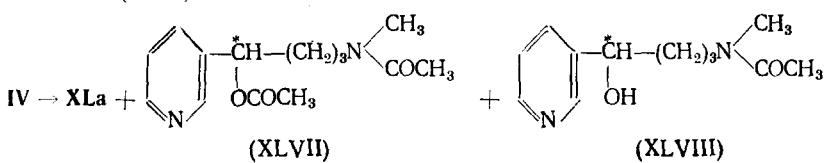


4. Разрыв C—N-связи под действием ангидридов кислот

Ангидриды кислот, главным образом уксусный ангидрид, являются реагентами, достаточно широко применяемыми для расщепления третичных аминов, в том числе и насыщенных азотсодержащих гетероциклов.

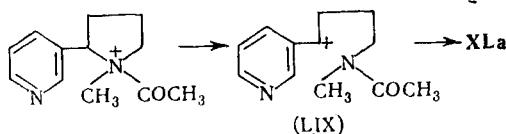
В классических работах Тиффо⁶⁰ показано, что ангидриды кислот легче всего расщепляют такие третичные амины, в которых атом азота связан с бензильным остатком, и что существенное значение имеет характер заместителей в бензольном ядре.

Легкость раскрытия пирролидинового кольца в никотине также объяснялась его принадлежностью к аминам «бензильного типа»⁵⁵. В недавно опубликованной работе⁶¹, посвященной влиянию структурных факторов на расщепление третичных аминов уксусным ангидридом, подробно рассмотрено взаимодействие последнего с никотином (IV). Из продуктов реакции, наряду с N-ацетилметаникотином (XLa), были выделены 1-ацетокси- (XLVII) и 1-окси-4-(N-метил-N-ацетиламино)-1-(β-пиридил)-бутаны (XLVIII), которые при перегонке в вакууме превращаются в соединение (XLa):

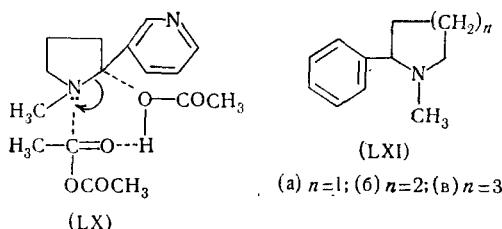


Весьма вероятно, что образование (XL_a) из никотина протекает через промежуточный карбокатион (LIX), который далее стабилизируется

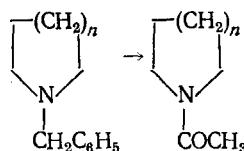
путем отщепления протона с возникновением двойной связи, сопряженной с пиридиновым кольцом:



Наличие среди продуктов реакции окси- (XLVIII) и ацетокси-производных (XLVII) можно было представить как результат присоединения к карбокатиону (LIX) соответственно гидроксила и остатка уксусной кислоты. Однако продукты стабилизации карбокатиона (LIX) должны быть рацематами, в то время как соединения (XLVIII) и (XLVII) оказались оптически активными. Поскольку выход продуктов расщепления никотина под действием уксусного ангидрида повышается в присутствии воды⁶² или уксусной кислоты⁶¹, было высказано предположение⁶³, что реакция протекает одновременно по двум механизмам: 1) через образование карбокатиона (LIX), дающего сразу N-ацетилметаникотин (XLa); 2) через шестичленное переходное состояние типа (LX), приводящее к XLVII и XLVIII.



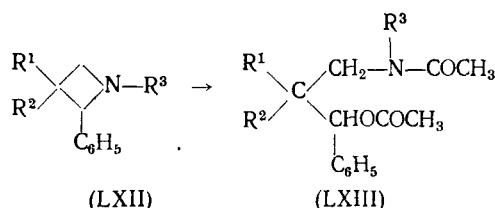
Показано⁶¹, что бензольный аналог никотина — N-метил- α -фенилпирролидин (LXIa) — при взаимодействии с уксусным ангидридом расщепляется аналогично никотину. В то же время N-бензилпирролидин и N-бензилпиперидин, не содержащие заместителей в α - положениях кольца, реагируют с уксусным ангидридом в присутствии уксусной кислоты с разрывом только эндоциклической C—N-связи.



Следует отметить, что течение рассматриваемой реакции определяет не только характер заместителей у азота и α -углерода, но и величина расщепляемого цикла. Так, N-алкилпиперидины не изменяются даже при 100-часовом кипячении с уксусным ангидридом и уксусной кислотой. N-Алкилпирролидины и N-алкилгексаметиленимины, хотя и с невысокими выходами (11—14%), образуют в тех же условиях соответствующие нециклические амиды. Аналогично в α -фенил-N-метилпиперидине (LXIb) пиперидиновое кольцо расщепляется уксусным ангидридом значительно труднее, чем пятичленный или семичленный циклы в соединениях (LXI, a, b)⁶¹.

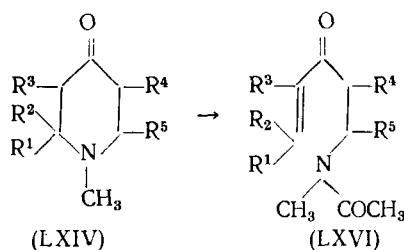
Четырехчленное кольцо N-алкилазетидина (LXII) при нагревании с уксусным ангидридом раскрывается очень легко. При этом с количеств-

венными выходами образуются соответствующие γ -ацетаминоацетаты (LXIII)⁶⁴:

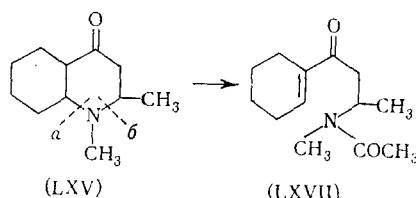


Характер заместителей у β -углеродного атома азетидина не оказывает существенного влияния на легкость раскрытия цикла, а при наличии заместителя у α -углеродного атома разрыв $\text{C}-\text{N}$ -связи происходит рядом с заместителем^{64, 65}.

Ряд исследований^{66, 67} посвящен взаимодействию уксусного ангидрида с N-метилпиперидонами-4 (LXIV) и N-метилдекагидрохинолонами-4 (LXV), содержащими метильные группы в различных положениях пиперидинового кольца. Установлено, что при комнатной температуре или нагревании компонентов до 100° пиперидиновый цикл не расщепляется. Соответствующие β -ациламинокетоны (LXVI) образуются с максимальными выходами (60—80%) при кипячении с уксусным ангидридом в течение 2,5—10 часов.

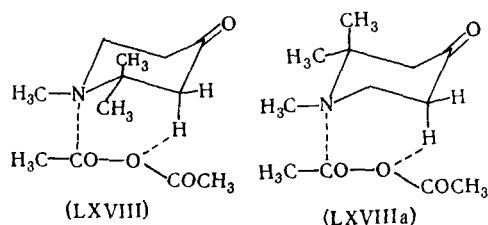


Авторы^{66, 67} отмечают, что размыкание пиперидинового кольца всегда протекает с образованием «амидокетонов» (LXVI), содержащих наиболее алкилированную винильную группу, т. е. происходит разрыв по наиболее напряженной $\text{C}-\text{N}$ -связи. 1,2-Диметилдекагидрохинолон-4 (LXV) при кипячении с уксусным ангидридом превращается в производное циклогексена (LXVII). Расщепление пиперидинового фрагмента в направлении *a*, значительно больше, чем влияние метильной группы:



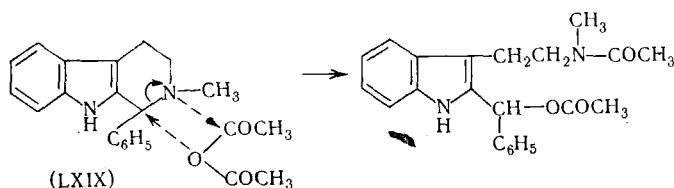
При обсуждении возможного механизма раскрытия γ -пиперидонового кольца в LXIV было высказано предположение⁶⁷, что реакция протекает

через шестичленное промежуточное состояние **LXVIII**:

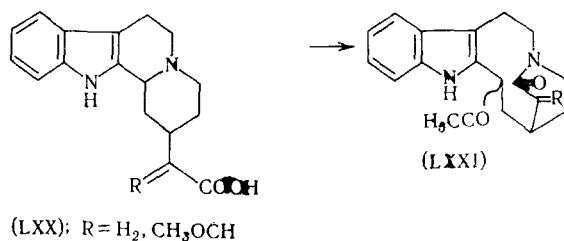


Однако образование **LXVIII** не доказано экспериментально. В то же время следует отметить, что существование подобного промежуточного состояния не объясняет преимущественного разрыва C—N-связи рядом с наиболее алкилированным углеродом. Казалось бы, наоборот, геминальные заместители у α -углеродного атома должны препятствовать построению переходного состояния **LXVIII** и облегчать возникновение **LXVIIa**.

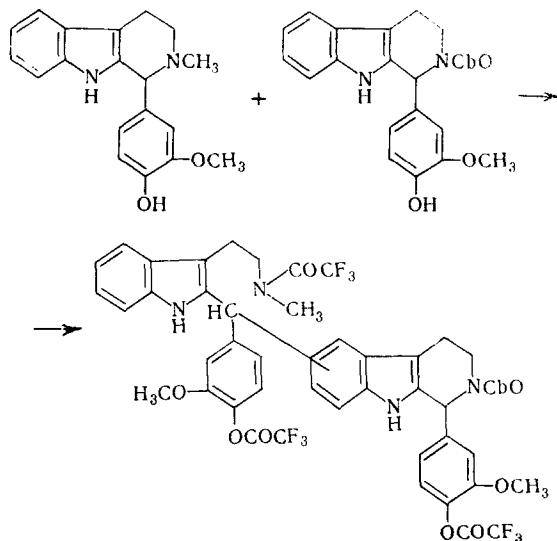
Более вероятным поэтому представляется течение подобных реакций через четырехчленные промежуточные комплексы типа **LXIX**, предложенные Фретером^{40, 68}, при описании взаимодействия производных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина с уксусным ангидридом:



Аналогично в присутствии уксусного ангидрида раскрывается пиперидиновое кольцо дигидрокоринантина (LXX), причем, продукты расщепления были выделены в виде ацетоксилактамов (LXXI)⁶⁹:

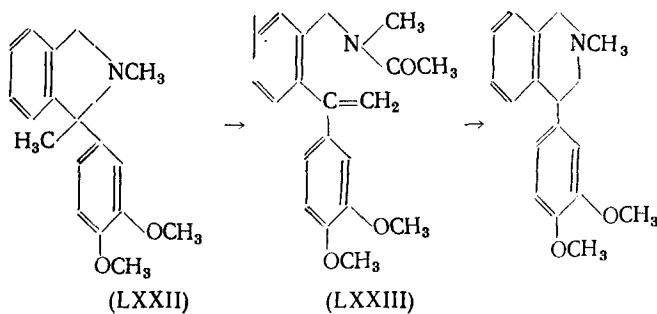


Определенное влияние на механизм рассматриваемых реакций могут оказывать катализитические количества карбоновых кислот. С целью исключить кислотный катализ было проведено расщепление C—N-связи в 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинах ангидридом трифтторуксусной кислоты в тетрагидрофуране (ТГФ)⁴⁰.

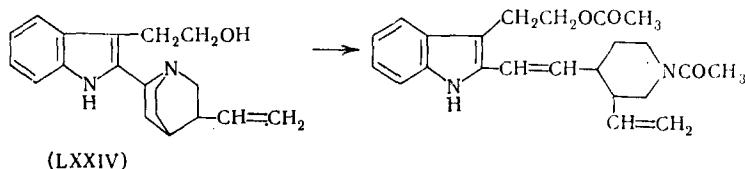


Однако наличие в исходных соединениях фенольных гидроксилов, при ацилировании которых образуется трифтторуксусная кислота, делает выводы этой работы не вполне корректными.

Недавно был описан оригинальный переход от изоиндолиновой структуры к 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновой⁷⁰. Под действием уксусного ангидрида изоиндолин (LXXII) расщепляется до непредельного амида (LXXXIII), который далее в сильнощелочной среде замыкается в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновое производное:

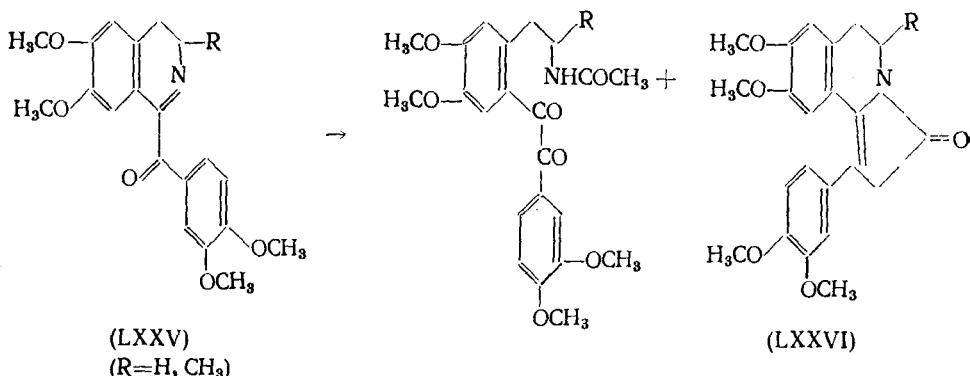


Интересные примером использования уксусного ангидрида для раскрытия азотсодержащего цикла является работа⁷¹ по доказательству строения цинхонамина (LXXIV). Хинукилидиновое кольцо в этом алкалоиде под действием уксусного ангидрида разрывается по C—N-связи рядом с углеродом, соединенным с индолиной частью молекулы:



Нужно отметить, что ненасыщенные циклы, как например, 3,4-дигидроизохинолиновый в соединении (LXXV), также легко расщепляются при кипячении с уксусным ангидридом. Однако в этих случаях процесс

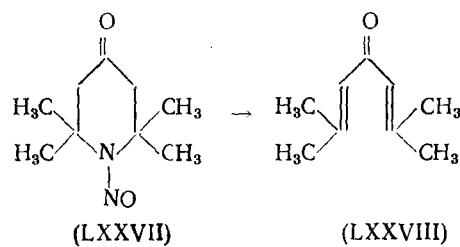
осложняется образованием побочных продуктов типа (LXXVI)⁷²:



III. РАСЩЕПЛЕНИЕ НАСЫЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ВТОРИЧНЫЙ АТОМ АЗОТА

С—N-Связь в насыщенных вторичных аминах обладает значительной прочностью: ее термический разрыв может быть осуществлен лишь при нагревании до 350—400°. Однако легкость расщепления этой связи может быть повышена за счет введения определенных заместителей как к азоту, так и α -углероду. Для этого у атома азота должны находиться сильные электроноакцепторные группы: NO⁷³, COR⁷⁴, SO₂C₆H₅⁷⁵, Br^{75, 76} и др., а α -углеродный атом должен быть связан с объемистыми геминальными заместителями, увеличивающими напряженность С—N-связи^{77, 78}, или с заместителями аллильного типа, которые облегчают стабилизацию карбокатиона, образующегося в результате разрыва С—N-связи.

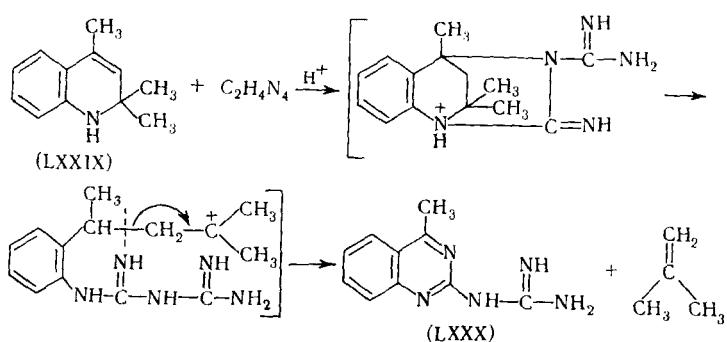
В качестве примера можно привести N-нитрозо-2,2,6,6-тетраметилпиперидон-4 (LXXVII), при нагревании которого до 80° был получен форон (LXXXVIII)⁷³:



В этом случае проявляется действие сразу двух факторов: электроно-акцепторной нитрозогруппы у азота и двух объемистых заместителей у α -углерода, что приводит к сравнительно легкому разрыву кольца.

Введение к атому азота электроноакцепторных полифункциональных групп обычно сопровождается не только разрывом ослабляющейся при этом C—N-связи, но и дальнейшими превращениями (различными внутримолекулярными конденсациями и перегруппировками), приводящими часто к получению неожиданных соединений.

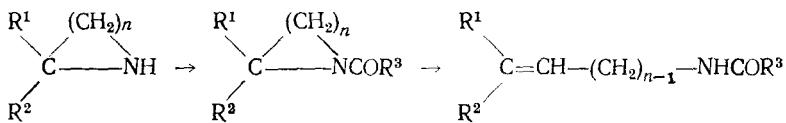
Так, например, гидрохлорид 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина (LXXXI) при взаимодействии с дициандиамидом в водном растворе образует с 68%-ным выходом гидрохлорид 2-гуанидино-4-метилхиназолина (LXXX)^{79, 80}:



К числу наиболее изученных реакций размыкания насыщенных вторичных циклических аминов относятся превращения их N-ацил-производных с разрывом эндоциклической C—N-связи в условиях кислого гидролиза или при нагревании (ретро-реакция Риттера); а также под действием реагентов типа пятихлористого фосфора в условиях реакции Брауна.

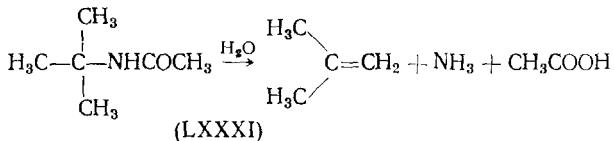
1. Разрыв C—N-связи в условиях обратной реакции Риттера

Для размыкания колец насыщенных циклических вторичных аминов, содержащих геминальные заместители у α -углеродного атома, в настоящее время часто используется следующий метод: амин переводится в N-ацильное производное, которое затем в кислой среде или при нагревании расщепляется до непредельного ациклического соединения:



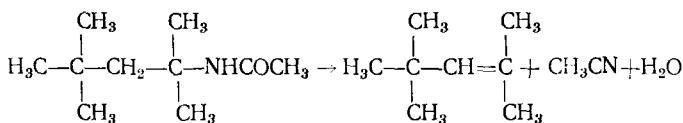
Подобное расщепление амидов, в которых азот связан с четвертичным атомом углерода, носит название обратной реакции Риттера.

На примере *трет*.-бутилацетамида (LXXXI), который, как известно⁸¹, практически не гидролизуется щелочами, было показано⁷⁴, что в кислой среде подобные соединения легко распадаются на олефин, аммиак и кислоту по схеме:

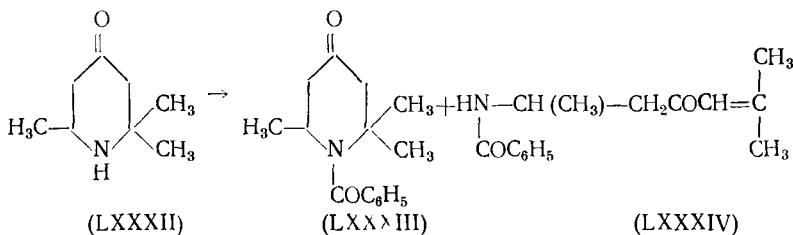


Наличие стерических препятствий у α -углеродного атома делает амиды такой структуры инертными по отношению к другим реагентам. Эти соединения не взаимодействуют с реактивами Гриньара и ацилирующими веществами, не восстанавливаются водородом даже при повышенных температурах и давлении. Однако при нагревании до кипения наиболее неустойчивые из них разлагаются с образованием соответствующих ни-

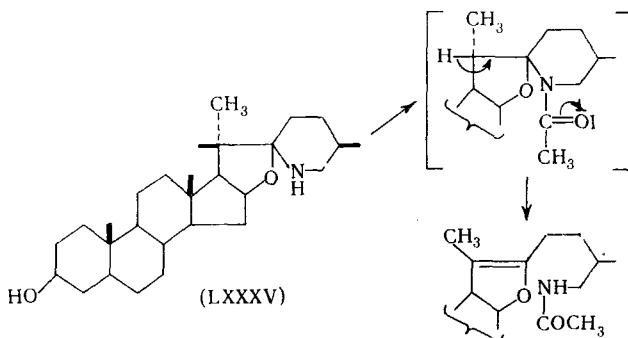
трилов и непредельных соединений⁷⁴.



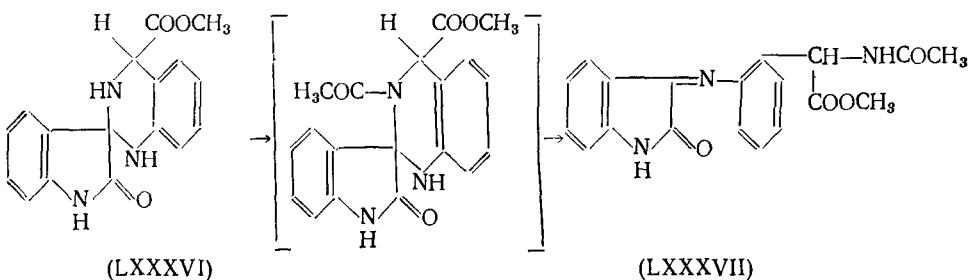
В случае N,N-дизамещенного амида обычно получается непредельный монозамещенный амид. Например, при взаимодействии винилдиацетонамина (LXXXII) с бензоилхлоридом, наряду с ожидаемым N-бензоильным производным (LXXXIII), образуется продукт его расщепления — ациклический амид (LXXXIV)⁸²:



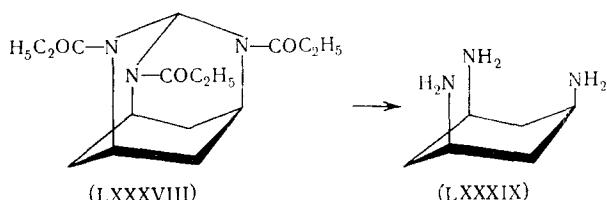
В N-ацетильных производных стероидных алкалоидов — соласодина и томатидина (LXXXV) пиперидиновое кольцо расщепляется в условиях обратной реакции Риттера чрезвычайно легко; с уксусной или пропионовой кислотами — при 15-минутном кипячении, а с соляной или хлорной кислотами — даже при комнатной температуре⁸³.



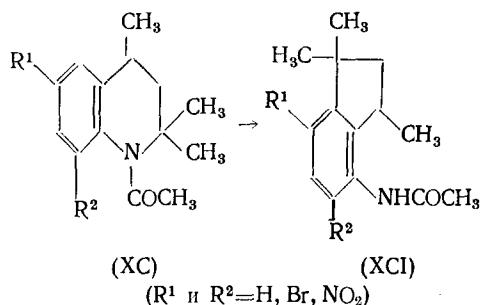
При установлении структуры эфиров из аминовой кислоты (LXXXVI) наблюдалось раскрытие тетрагидропиримидинового цикла под действием уксусного ангидрида, с образованием соединения (LXXXVII), имеющего наиболее протяженную систему сопряженных связей⁸⁴:



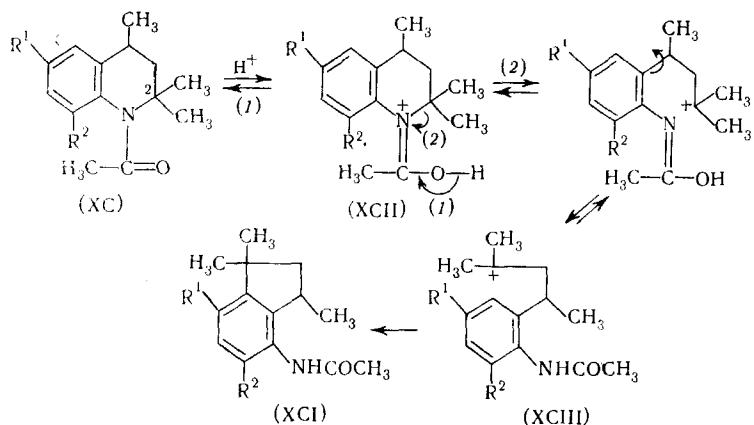
Нагревание N,N',N"-трипропионил-2,4,10-триазаадамантана (LXXXVIII) с концентрированной соляной кислотой приводит к образованию *цис*-1,3,5-триаминоциклогексана (LXXXIX)⁸⁵:



Реакции электрофильного замещения, протекающие в кислой среде, у пространственно затрудненных циклических амидов могут сопровождаться расщеплением циклов по обратной реакции Риттера. Так, при нитровании в присутствии серной или полифосфорной кислот замещенных 1-ацетил-2,2,4- trimетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (ХС) (при 100° в течение 1 часа) были выделены соответствующие производные индана (ХСI)⁸⁶:



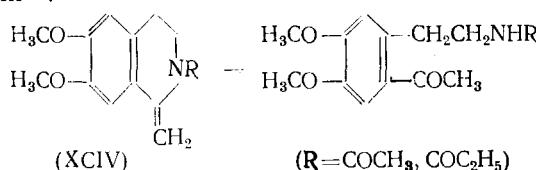
Авторы⁸⁶ считают, что решающую роль в перегруппировке играет протонирование амидного карбонила с образованием неустойчивого иона (ХСII):



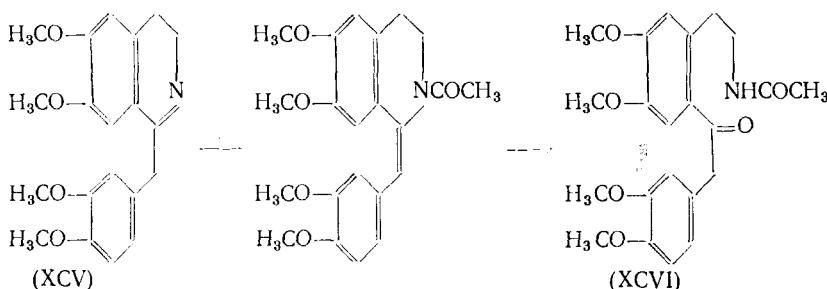
Стабилизация **XСII** может быть достигнута либо в результате потери протона (путь 1), либо превращением в карбониевый ион (**XСIII**) (путь 2). Затем в **XСIII** протекает атака по свободному орто-положению бензольного кольца с образованием производного индана (**XCI**). Как отме-

чают авторы⁸⁶, рассмотрение атомных моделей показывает значительное стерическое взаимодействие между карбонильной группой амида и *гем.-диметильными* заместителями у C_2 . При удалении одной метильной группы напряжение C_2-N -связи заметно уменьшается. Таким образом, *гем.-диметильные* группы у α -углеродного атома, с одной стороны, облегчают разрыв C_2-N -связи, а с другой,— стабилизируют промежуточный ион (ХСIII).

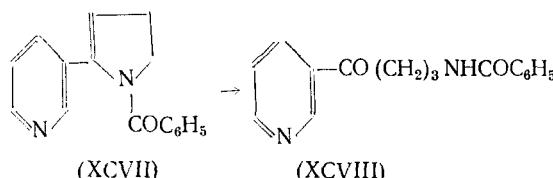
Раскрытие пиперидинового кольца в 1-метилен-2-ацил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинах (XCIV) в присутствии соляной кислоты облегчается электронодонорным влиянием бензольного кольца с метоксигруппами в 6- и 7-положениях⁸⁷.



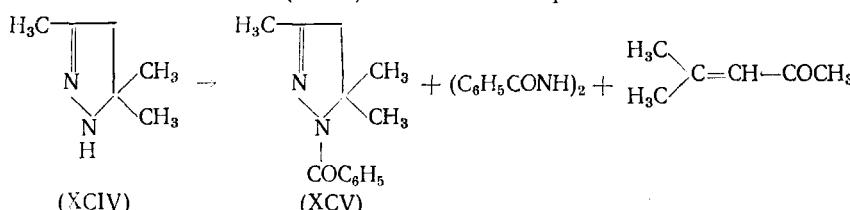
Подобно **XIV** расщепляется дигидроизохинолиновая структура в полупродукте синтеза норапоморфина (**XV**), N-ацетильное производное которого, содержащее у C₁ бензилиденовый заместитель, при нагревании с соляной кислотой превращается в соответствующий дезоксибензоин (**XVI**)⁸⁸:



Примером раскрытия Δ^2 -пирролинового цикла может служить реакция расщепления N-бензоилмиозамина (ХCVII), приводящая к соединению (ХCVIII)⁸⁹:

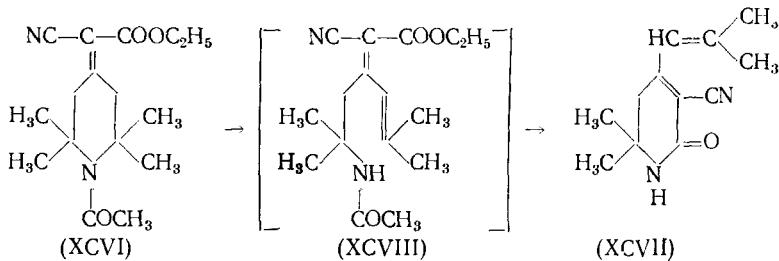


При ацилировании пиразолинов хлорангидридами кислот также наблюдаются разрывы C—N-связей и раскрытие кольца^{90–93}. Бензоилирование 3,5,5-триметилпиразолина (ХСIV) приводит к образованию наряду с ожидаемым амидом (ХСV) дibenзоилгидразина и окиси мезитила⁹³:

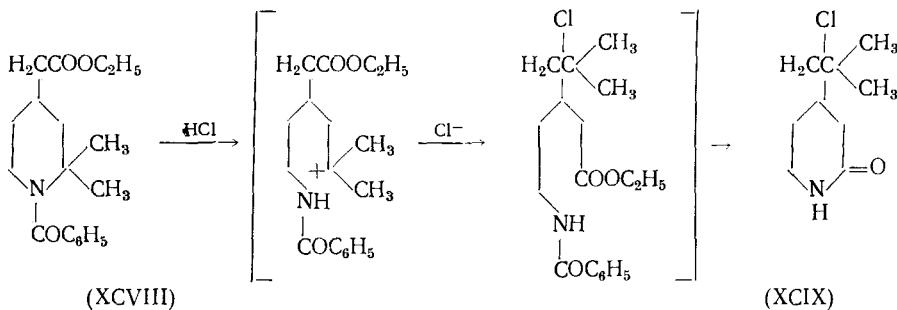


В результате нагревания N-ацетильных производных пиперидина с геминальными заместителями в α -положении также происходит относительно легкий разрыв C_{α} —N-связи, сопровождающийся в ряде случаев дальнейшими превращениями вещества.

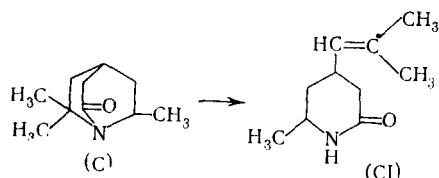
Так например, 1-ацетил-2,2,6,6-тетраметил-4-карбэтоксицианметилен-пиперидин (ХСVI) при нагревании до 130° переходит в дегидропиперидон-2 (ХСVII), продукт внутримолекулярной конденсации непредельного амида (ХСVIII)⁹⁴:



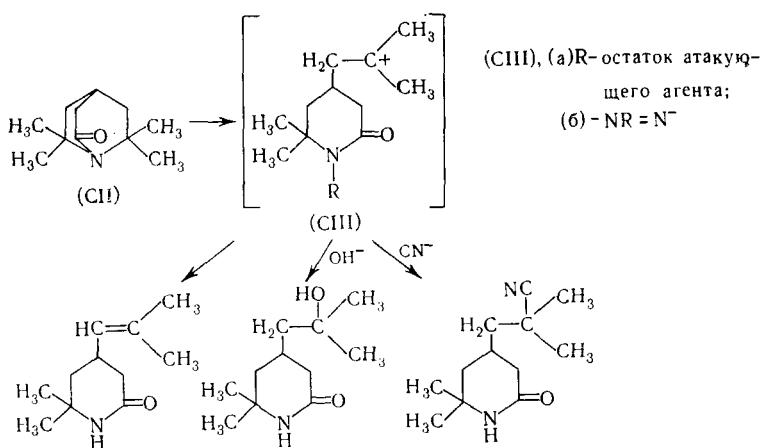
Кипячение с соляной кислотой N-бензоил-2,2-диметил-4-карбэтоксицианметилпиперидина (ХСVIII) приводит к замещенному пиперидону-2 (ХСIX)⁹⁵, который образуется, вероятно, по следующей схеме:



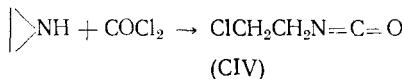
В ряде случаев продукты обратной реакции Риттера не были выделены, а их образование констатировалось по изменению ИК-спектра реакционной массы. Например, при длительном стоянии 6,6,7-триметилхинуклидона-2 (С) ($\nu_{C=O} 1750 \text{ cm}^{-1}$) в его ИК-спектре появляется полоса поглощения в области 1640 cm^{-1} , которая была отнесена к поглощению амидного карбонила разомкнутой формы (СI)⁹⁶:



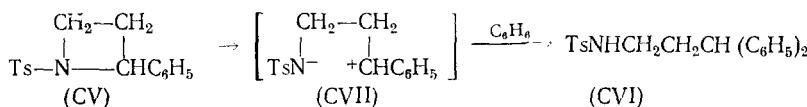
Еще легче протекает подобное расщепление у 6,6,7,7-тетраметилхинуклидона-2 (СII)⁹⁷. При этом, по-видимому, первоначально образуется неустойчивый карбокатион (СIII), который стабилизируется либо путем присоединения нуклеофильных агентов, либо, в результате отщепления протона,— с образованием непредельного соединения:



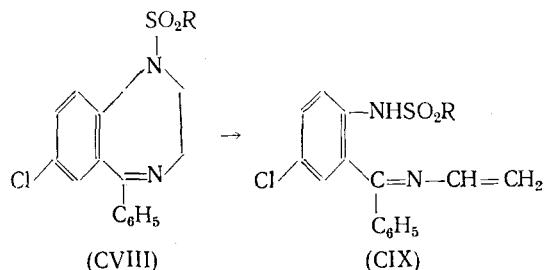
Очевидно, к рассматриваемому типу реакций принадлежит и раскрытие циклических вторичных аминов под действием фосгена или сульфохлоридов. Этиленимин под действием фосгена легко образует β -хлор-этилизоцианат (CIV)⁹⁸:



Введение к азоту тозильной или мезильной групп также благоприятствует размыканию циклов по C—N-связи. N-Тозил-2-фенилазетидин (CV) при кипячении в бензоле превращается в ациклический сульфамид (CVI), образующийся в результате алкилирования бензола по Фриделю — Крафтсу продуктом расщепления азетидинового цикла (CVII)⁹⁹:

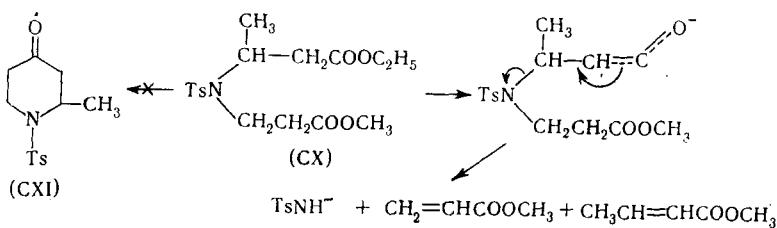


При попытке удалить с помощью гидрида натрия тозильную (или мезильную) группу у замещенных 1,4-бенздиазепинов (CVIII) были получены винилимины (CIX), строение которых доказано встречным синтезом¹⁰⁰:

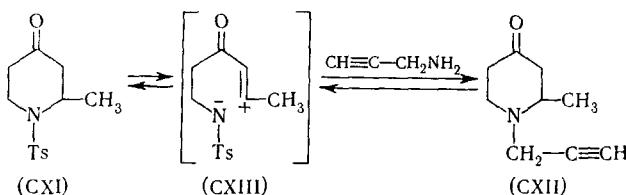


Мистрюков и Аронова¹⁰¹ обнаружили, что в условиях реакции Дикмана N-тозильное производное (CX) не образует соответствующего γ-пиперидона (CXI), а распадается под действием гидрида натрия по

следующей схеме:

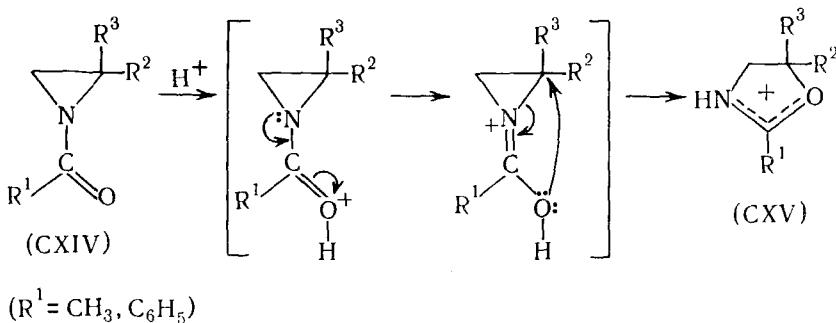


Попытка аналогичным путем отщепить толуолсульфамид от соединения (CXI) не дала положительных результатов¹⁰¹. При действии на N-тозил-2-метилпиперидон-4 (CXI) пропаргиламина были обнаружены лишь следы ожидаемого N-пропаргил-2-метилпиперидона-4 (CXII):



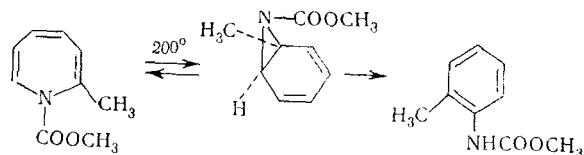
Как считают авторы¹⁰¹, это связано либо со значительным сдвигом равновесия $\text{XI} \rightleftharpoons \text{XIII}$ в сторону циклической формы (XI), либо пониженной нуклеофильностью открытой формы (XIII) за счет отрицательного заряда на сульфамидном азоте.

Имеются многочисленные публикации по расщеплению в условиях обратной реакции Риттера малых циклов: азетидинов и этилениминов, имеющих у атома азота различные электроноакцепторные остатки^{102–107}. Так, в сильнокислой среде замещенные 1-ацилэтиленимины (CXIV) количественно превращаются в соответствующие оксазолоний-катионы. Изучение ПМР-спектров при (-55°) позволило высказать предположение¹⁰⁴, что первоначально происходит О-протонирование амидной группы в CXIV, сопровождающееся быстрым раскрытием этилениминного цикла и переходом к О-протонированному оксазолону, причем, последний немедленно превращается в ион оксазолония (CXV):



К этому же типу реакций можно отнести превращения 1-Н-азепинов, сопровождающиеся ароматизацией соединений. Известно^{108, 109}, что при нагревании до 200° N-карбометоксиазепины, замещенные в положении 2,

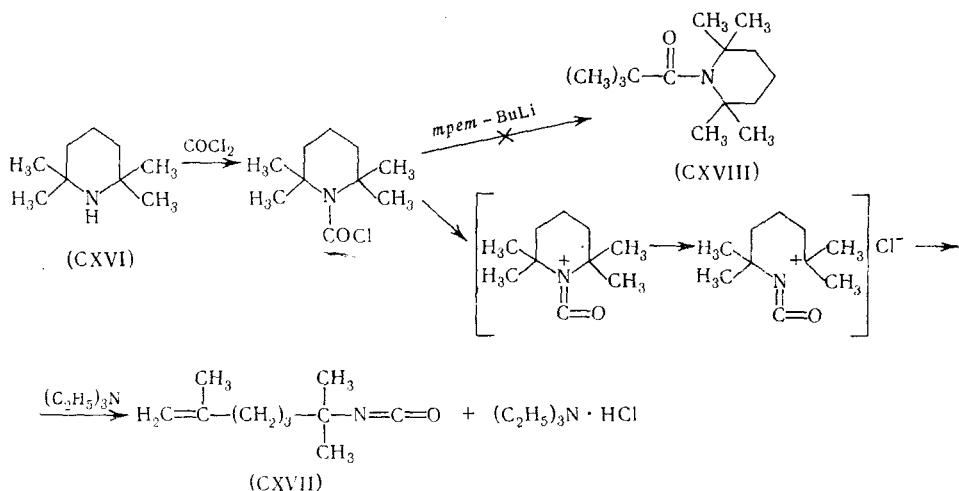
превращаются с хорошими выходами в ароматические уретаны:



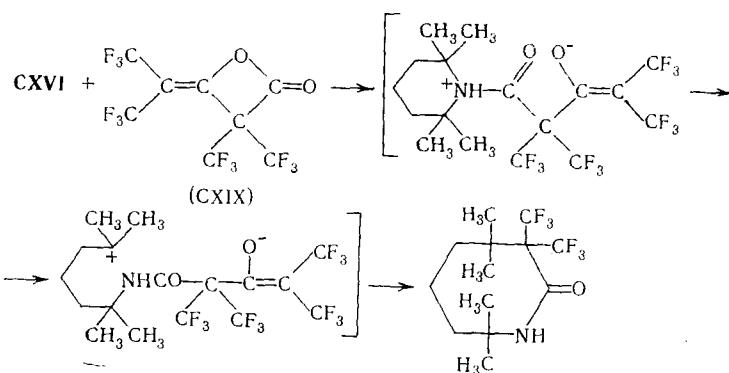
В присутствии разбавленных кислот эти процессы протекают значительно легче, часто при комнатной температуре^{109–111}. При наличии в молекуле нескольких заместителей в результате сигматропных миграций могут образоваться изомеры¹⁰⁹.

В работе, посвященной изучению амидного сопряжения в циклических системах¹¹², отмечается, что попытки синтеза пространственно затрудненных амидов, где невозможно плоское расположение —N—C=O-группы, приводят уже в ходе ацилирования к перестройке молекулы. При этом образуется обычная сопряженная амидная система. Увеличение пространственных затруднений путем разветвления алкильных заместителей в молекуле амина способствует разрыву C—N-связи с образованием стабильного трет.-алкильного катиона.

Поэтому при взаимодействии 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (CXVI) с фосгеном в присутствии трет.-бутилата лития получается только изоцианат (CXVII), а ожидаемый циклический амид (CXVIII) практически не образуется.

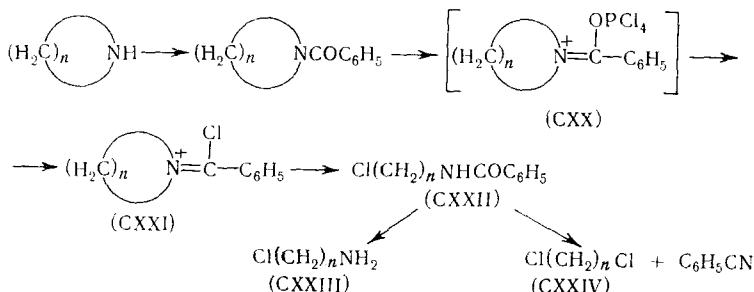


Рассмотрение атомных моделей показало, что из возможных ацилирующих средств наиболее благоприятные стерические условия для расщеплений такого рода имеются в случае экранированных β-лактонов. Так например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (CXVI) при взаимодействии с β-лактоном (CXIX) претерпевает следующие превращения¹¹²:

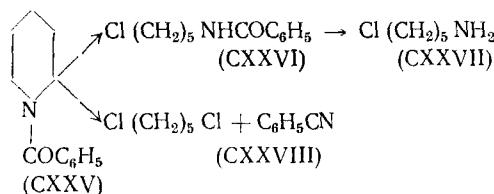


2. Реакция Брауна

Разрыв C—N-связи у вторичных циклических аминов может быть осуществлен по методу, разработанному Брауном^{113, 114}. С этой целью бензоильное производное амина нагревают с пятихлористым фосфором при 115—120°. При этом образуется нестойкий фосфохлорид (CXX) *, который легко разлагается до соответствующего имидохлорида (CXXI). В результате гидролиза CXXI образуется замещенный бензоиламин (CXXII), омыление которого приводит к монохлорсодержащему амину (CXXIII). Дальнейшее взаимодействие CXXI с пятихлористым фосфором при 180—200° дает дихлорид (CXXIV) и бенzonитрил:



Так, например, при взаимодействии N-бензоилпиперидина (CXXV) с пятихлористым фосфором при 120° был получен 1-(N-бензоиламино)-5-хлорпентан (CXXVI), щелочной гидролиз которого приводит к 1-амино-5-хлорпентану (CXXVII). В результате повышения температуры реакции до 200° образуется 1,5-дихлорпентан (CXXVIII) и бенzonитрил¹¹⁴.

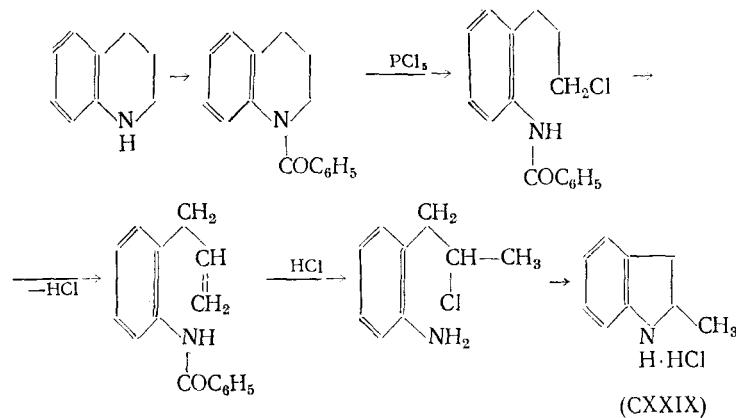


* Время существования фосфохлоридных производных амидов обычно очень невелико. Однако в случае амидов кислот, содержащих сильные электроотрицательные заместители, эти соединения были выделены и охарактеризованы (например, продукты взаимодействия трихлорацетамидов с пятихлористым фосфором: $CCl_3C(OPOCl_4)=NR$)¹¹⁵.

Кроме пятихлористого фосфора в реакции Брауна могут быть использованы пятибромистый фосфор¹¹⁶, фосген¹¹⁷ и тионилхлорид^{117, 118}. Была сделана попытка применить также тионилбромид¹¹⁷. Однако последний при нагревании легко разлагается и действует как бромирующий агент, приводя к образованию большого числа побочных продуктов.

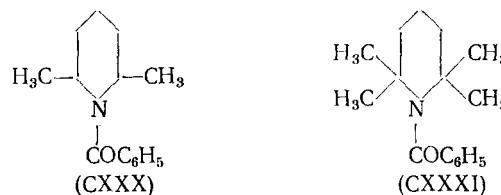
Реакция Брауна имеет достаточно широкую область применения и была использована для раскрытия кольца пирролидина¹¹⁹, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина^{114, 120–122} и его производных^{123, 124}, индолина¹²⁵ и его производных^{124, 126, 127}, алкалоидов конинина¹²⁸, камфидина¹²⁹ и др.

Реакция Брауна может быть использована также для сужения азотсодержащих циклов, что было продемонстрировано на примере превращения 1,2,3,4-тетрагидрохинолина в 2-метилиндолин (XXIX)¹²⁰:



Изучению механизма реакции Брауна посвящен ряд исследований^{130–136}, в которых обсуждается строение промежуточных продуктов, влияние заместителей в аминной и ацильной части молекулы, кинетика отдельных стадий процесса.

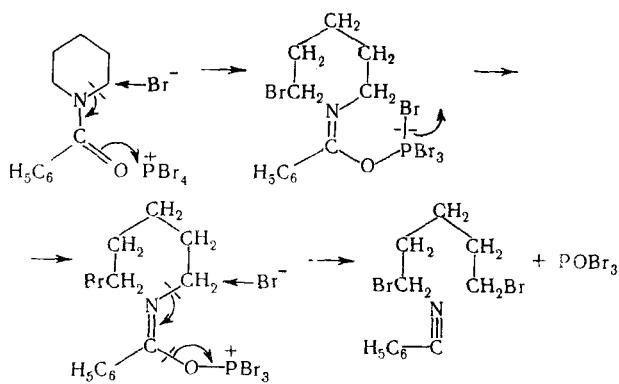
Леонард и Номменсен¹³⁴ изучили несколько серий N-дизамещенных бензоиламинов с целью определить, какое влияние на ход реакции Брауна оказывает экранирование α -углерода алкильными заместителями. В ходе этого исследования было установлено, что, если N-бензоилпиперидин с пятибромистым фосфором образует 1,5-дигалогенпентан с выходом 78%¹¹⁴, то с увеличением стерических препятствий у α -углеродного атома пиперидина выход соответствующего дигалогенда уменьшается. У N-бензоил-2,6-диметилпиперидина (XXX) реакция проходит лишь на 19%, а тетраметилзамещенное (XXXI) совсем не образует алифатического галогенпроизводного¹³⁴:



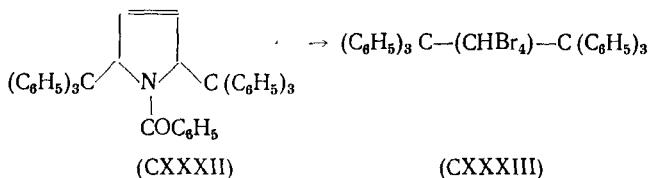
Аналогично, с увеличением экранирования уменьшается выход алкилгалогенидов при реакции Брауна и в сериях N-бензоильных производных изомерных гептил- и бутиламинов, что свидетельствует в пользу бимолекулярного механизма реакции.

Кроме того, как это было показано на примере N-бензоил — втор.-бутиламина, при наличии асимметрического углерода происходит обращение конфигурации.

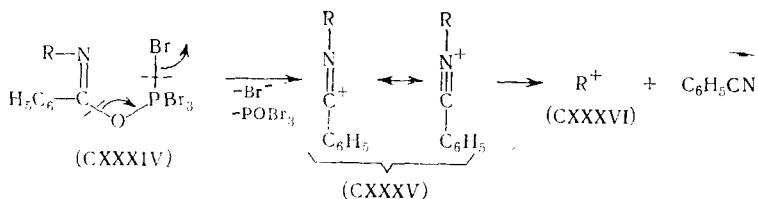
На основании этих фактов высказано предположение¹³⁴, что бимолекулярный процесс в рассматриваемой реакции можно представить следующим образом:



Вместе с тем, известен ряд случаев, когда удавалось осуществить реакцию Брауна с такими амидами, где подход к α -углероду затруднен заместителями. Так, при взаимодействии N-бензоил-2,5-ди-(трифенилметил)- Δ^3 -пирролина (CXXXII) с пятибромистым фосфором получается с выходом 15% 1,4-ди-(трифенилметил)-1,2,3,4-тетрабромобутан (CXXXIII)¹³⁷:



По-видимому, такие пространственно затрудненные амиды реагируют по другому механизму, через промежуточный «карбоний — аммониевый» ион. Леонард и Номменсен иллюстрируют этот механизм на примере реакции N-алкилбензоиламина с пятибромистым фосфором¹³⁴:



Первая атака пятибромистого фосфора приводит к отрыву протона от азота амида и образованию промежуточного продукта (CXXXIV), который в результате разложения может дать «карбоний — аммониевый» ион (CXXXV). Последний при нагревании распадается на бензонитрил и карбониевый ион (CXXXVI), который в зависимости от его строения и характера окружающей среды может превратиться в олефин (с эли-

минированием протона) или при взаимодействии с доступными ионами брома образовать алкилбромид.

Некоторые аспекты реакции Брауна исследовались в последние годы^{135, 136}. Подтверждены сделанные ранее выводы о влиянии экранирования α -углерода в аминной части молекулы и на примере N-бензоиламинов показано, что реакция Брауна, как правило, может быть осуществлена с хорошими выходами, если у α -углеродного атома отсутствуют заместители¹³⁶.

При сравнении выходов галоидных алкилов из замещенных N-бензоиламинов установлено, что они параллельны устойчивости карбоний-вого иона (CXXXVI). Например, выход хлористого бензила составляет 20—50%, в то время как хлористые бензилы, замещенные в орто-положении, образуются с 80—85%-ным выходом.

Новые представления возникли в последние годы о роли ацильного остатка в реакции Брауна. Раньше не придавали особого значения характеру этой части молекулы. Браун использовал для ацилирования наиболее доступный бензоилхлорид, хотя считал, что для этой цели можно брать галоидангидрид любой другой ароматической кислоты¹¹⁴. Леонард и Номменсен отметили¹³⁴, что экранирование α -углеродного атома в ацильной части молекулы амида не влияет на выход галоидпропизводных.

Однако в работах Карлсона^{118, 136} показано, что выходы замещенных бензилхлоридов из соответствующих N-бензоилбензиламинов выше, чем из аналогичных N-ацетилбензиламинов. Этот факт может быть объяснен тем, что фенильный радикал в большей степени, чем метильный, способствует стабилизации промежуточного иона типа (CXXXV).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. К сп, Е. Ф. Т р у м б у л л, сб. «Органические реакции», т. 11, «Мир», М., 1965, стр. 327.
2. A. Klasek, Chem. listy, **61** (8), 1043 (1967).
3. А. Д. Яннина, Канд. диссерт., ВНИХФИ, 1962.
4. М. С. Соколова, Канд. диссерт., ВНИХФИ, 1971.
5. Э. А. Мистрюков, Докт. диссерт., ИОХ АН СССР, 1971.
6. E. Groensteijn, E. P. Blanchard, D. A. Gordon, R. W. Stevenson, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4843 (1959).
7. К. В. Бентли, сб. «Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами», т. II, «Химия», М., 1967, стр. 341.
8. З. Валента, Там же, стр. 206.
9. З. Валента, Там же, стр. 225.
10. F. Möller, Houben — Weyl, Methoden der organischen Chemie, IV Auflage, XI/I, 1957, стр. 968.
11. N. J. Leonard, S. Gelfand, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3269 (1955).
12. P. M. Quan, L. D. Quinn, J. Org. Chem., **31**, 2487 (1966).
13. I. Fleming, J. Hartley — Mason, J. Chem. Soc. (C), **1966**, 425.
14. N. J. Leonard, E. Barthel, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3632 (1950).
15. N. J. Leonard, W. V. Ruyle, Там же, **71**, 3094 (1949).
16. N. J. Leonard, E. Barthel, Там же, **71**, 3098 (1949).
17. N. J. Leonard, W. C. Wildman, Там же, **71**, 3089 (1949).
18. N. J. Leonard, R. C. Sentz, Там же, **74**, 1704 (1952).
19. R. G. Clemo, R. Rapier, H. J. Vipond, J. Chem. Soc., **1949**, 2095.
20. C. Schotten, Ber., **21**, 2235 (1888).
21. N. J. Leonard, S. Swann, G. Fuller, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3193 (1954).
22. N. J. Leonard, S. Swann, H. L. Dryden, Там же, **74**, 2871 (1952).
23. N. J. Leonard, K. Jann, J. V. Paukstelis, C. K. Steinhardt, J. Org. Chem., **28**, 1499 (1963).
24. R. C. Fuson, C. L. Zirkle, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2760 (1948).
25. R. H. Reitsma, Там же, **71**, 2041 (1949).
26. S. Hüning, W. Вагон, Chem. Ber., **90**, 403 (1957).
27. И. И. Грандберг, Т. И. Зуянова, Н. М. Пржевальский, В. И. Минкин, ХГС, **1970**, 750.

28. И. И. Грандберг, Т. А. Иванова, Н. Г. Ярышев, Там же, 1970, 1277.
 29. И. И. Грандберг, Т. А. Иванова, Там же, 1970, 1489.
 30. H. Fritz, P. Losacker, Ann., **709**, 135 (1967).
 31. H. Fritz, O. Fischer, Tetrahedron, **20**, 1737 (1964).
 32. W. Schneider, B. Müller, Ann., **615**, 34 (1958).
 33. Х. А. Хагеман, Сб. «Органические реакции», т. 7, ИЛ, М., 1956, стр. 260.
 34. J. Braun, K. Weissbach, Ber., **63**, 489 (1930).
 35. J. Braun, K. Weissbach, Там же, **64**, 1864 (1931).
 36. J. Braun, K. Weissbach, Там же, **63**, 2018 (1930).
 37. A. Bergtho, M. Koli, M. I. Ferosie, Chem. Ber., **91**, 2581 (1958).
 38. W. Winkler, Naturwiss., **22**, 694 (1961).
 39. A. Brossi, L. H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch, O. Schneider, Helv. chim. acta, **43**, 583 (1960).
 40. K. Freter, H. H. Hübner, H. Merz, H. Schroeder, K. Liele, Ann., **684**, 159 (1965).
 41. J. Gadamer, F. Knobch, Arch. Pharm., **259**, 135 (1921).
 42. W. Gurrard, F. Schild, Chem. a. Ind., **1954**, 1232.
 43. J. A. Campbell, J. Org. Chem., **22**, 1259 (1957).
 44. J. D. Hobson, J. G. McGluskly, J. Chem. Soc. (C), **1967**, 2015.
 45. J. Knabe, N. Ruppenthal, Arch. Pharm., **297**, 141 (1964).
 46. J. Knabe, Там же, **289**, 479 (1956).
 47. J. Knabe, U. R. Schukla, Там же, **295**, 690 (1962).
 48. J. Knabe, U. R. Schukla, Там же, **295**, 871 (1962).
 49. J. Knabe, A. Scherpers, Там же, **295**, 481 (1962).
 50. F. Bruchhausen, Там же, **263**, 570 (1925).
 51. J. Gadamer, W. Brauchhausen, Там же, **264**, 193 (1926).
 52. C. Bertgen, W. Fleischhacker, F. Vieböck, Chem. Ber., **100**, 3002 (1967).
 53. H. Fritz, S. H. Eggers, Ann., **736**, 33 (1970).
 54. A. Pinner, Ber., **27**, 1053 (1894).
 55. A. Rippel, Там же, **27**, 2861 (1894).
 56. K. Löfller, S. Kober, Там же, **42**, 343 (1909).
 57. R. Pschorr, B. Jaekel, H. Fecht, Там же, **35**, 4377 (1902).
 58. Я. Л. Гольдфарб, Р. М. Испириян, Л. И. Беленький, Изв. АН СССР, ОХН, **1969**, 923.
 59. R. L. Clark, A. Moordian, R. Lucas, T. J. Slauson, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2821 (1949).
 60. M. Tiffeneau, K. Fuhrer, Bull. soc. chim. France (4), **15**, 162 (1914).
 61. Я. Л. Гольдфарб, Р. М. Испириян, Л. И. Беленький, ЖОХ, **39**, 1100 (1969).
 62. Е. Н. Карапуза, Канд. диссерт., ИОХ АН СССР, 1948.
 63. Р. М. Испириян, Канд. диссерт., ИОХ АН СССР, 1968.
 64. E. Festa, L. Fontanella, M. Bozaga, Ann., **671**, 97 (1964).
 65. E. Festa, L. Fontanella, V. Aresi, Там же, **676**, 160 (1964).
 66. Б. В. Унковский, Докт. диссерт., МИТХТ им. Ломоносова, 1969.
 67. Г. П. Черныш, Канд. диссерт., МИТХТ им. Ломоносова, 1967.
 68. K. Freter, K. Liele, Chem. Commun., **1967**, 416.
 69. L. J. Dolby, S. Sakai, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1890 (1964).
 70. K. Freter, E. Dubois, A. Thomas, J. Heterocyclic Chem., **7**, 159 (1970).
 71. R. Goutarel, M. M. Janot, V. Prelog, W. I. Taylor, Helv. chim. acta, **33**, 150, (1950).
 72. H. Budzikiewicz, U. Krüger, W.-D. Sasse, W. Wiegrefe, Ann. **737**, 119 (1970).
 73. W. Heintz, Там же, **187**, 233 (1890).
 74. J. Ritter, P. Minieri, J. Am. Chem. Soc., **70**, 4045 (1948).
 75. S. Takemura, H. Terauchi, Y. Kamiya, Y. Ueno, Chem. Pharm. Bull. (Japan), **17**, 523 (1969).
 76. H. Böhme, W. Krause, Chem. Ber., **84**, 170 (1951).
 77. Я. Ю. Полис, ЖОРХ, **5**, 580 (1969).
 78. Я. Ю. Полис, ХГС, **1970**, 571.
 79. I. P. Brown, Chem. a. Ind., **1960**, 233.
 80. A. Brack, Ann., **730**, 168 (1969).
 81. R. Schöll, Там же, **338**, 16 (1905).
 82. F. S. Kipping, T. Greasley, J. Chem. Soc., **1924**, 2611.
 83. Y. Sato, N. Ikekawa, E. Mosettig, J. Org. Chem., **25**, 783 (1960).
 84. G. Field, Chem. Commun., **1969**, 886.
 85. H. Stetter, D. Theisen, G. J. Steffens, Chem. Ber., **103**, 200 (1970).
 86. W. H. Cliff, O. Dodman, O. Meth-Cohn, J. Chem. Soc. (C), **1966**, 514.
 87. A. Brossi, H. Besendorf, B. Pellmont, M. Walter, O. Schneider, Helv. chim. acta, **43**, 1459 (1960).

88. I. Baxter, G. A. Swan, J. Chem. Soc., **1965**, 4014.
89. E. Späth, A. Wenusch, E. Zajic, Ber., **69**, 393 (1936).
90. K. Freudentberg, W. Stoll, Ann., **440**, 38 (1924).
91. T. Curtius, F. Wirsing, J. prakt. Chem., [2], **50**, 531 (1894).
92. K. Frey, H. Hofmann, Monatsh., **22**, 760 (1901).
93. B. Ершов, А. Н. Кост, Э. Б. Евренинова, ДАН, **113**, 813 (1957).
94. Е. С. Никитская, Е. И. Левкоева, В. А. Пучков, Н. С. Вульфсон, М. В. Рубцов, ХГС, **1970**, 642.
95. H. Pracejus, Chem. Ber., **92**, 988 (1959).
96. H. Pracejus, M. Kehlen, H. Kehlen, H. Matschiner, Tetrahedron, **21**, 2257 (1965).
97. Е. И. Левкоева, Е. С. Никитская, Л. Н. Яхонтов, ДАН, **192**, 342 (1970).
98. C. K. Johnson, J. Org. Chem., **32**, 1508 (1967).
99. W. Gensler, W. Koehler, Там же, **27**, 2754 (1962).
100. R. J. Freyer, D. Winter, L. H. Sternbach, J. Heterocyclic. Chem., **4**, 355 (1967).
101. Э. А. Мистрюков, Н. И. Аронова, Изв. АН СССР, ОХН, **1966**, 2171.
102. M. Tišler, Tetrahedron Letters, **1959**, № 12, 12.
103. Р. Г. Костяновский, Т. З. Папоян, И. И. Червин, Изв. АН СССР, ОХН, **1968**, 2399.
104. C. U. Pittman, J. Org. Chem., **35**, 1187 (1970).
105. P. E. Tanta, E. N. Walsh, Там же, **31**, 59 (1966).
106. P. G. Mente, H. W. Heine, G. R. Scharoubin, Там же, **33**, 4547 (1968).
107. H. W. Heine, M. E. Fetter, E. M. Nicholson, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2202 (1959).
108. K. Hafner, D. Zinsler, K. L. Moritz, Tetrahedron Letters, **1964**, 733.
109. L. A. Paquette, D. E. Kuhla, J. H. Barrett, J. Org. Chem., **34**, 2879 (1969).
110. R. Hafner, Angew. Chem., **75**, 1041 (1963).
111. F. D. Marsh, H. E. Simmons, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3529 (1965).
112. Т. З. Папоян, Канд. диссерт., ИХФ АН СССР, 1968.
113. J. Braun, Ber., **37**, 2812 (1904).
114. J. Braun, Там же, **37**, 2915 (1904).
115. D. T. Mowry, Chem. Rev., **42**, 259 (1948).
116. J. Braun, Ber., **37**, 3210 (1904).
117. J. Braun, W. Pinkernelle, Там же, **67**, 1218 (1934).
118. W. R. Vaughan, R. D. Carlson, J. Am. Chem. Soc., **84**, 769 (1962).
119. J. Braun, E. Beschke, Ber., **39**, 4119 (1906).
120. J. Braun, A. Steindorf, Там же, **37**, 4723 (1904).
121. J. Braun, A. Steindorf, Там же, **38**, 852 (1905).
122. J. Braun, Там же, **43**, 2837 (1910).
123. J. Braun, A. Grabowski, M. Pawicz, Там же, **46**, 3169 (1913).
124. J. Braun, A. Grabowski, G. Kirschbaum, Там же, **46**, 1266 (1913).
125. J. Braun, W. Sobeski, Там же, **44**, 2158 (1911).
126. J. Braun, G. Kirschbaum, Там же, **45**, 1263 (1912).
127. J. Braun, A. Steindorf, Там же, **37**, 4581 (1904).
128. J. Braun, E. Schmitz, Там же, **39**, 4365 (1906).
129. J. Braun, Там же, **42**, 1429 (1909).
130. H. Pechmann, Там же, **33**, 611 (1900).
131. A. Hantzsch, Там же, **64**, 661 (1931).
132. J. Braun, F. Jostes, A. Heyponds, Там же, **60**, 92 (1927).
133. J. Braun, W. Rudolf, Там же, **67**, 1762 (1934).
134. N. J. Leonard, E. W. Normensen, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2809 (1949).
135. J. Posler, Diss. Abstr., [B], **28**, 2354 (1967).
136. R. D. Carlson, Там же, **21**, 3625 (1961).
137. J. Conant, B. Chow, J. Am. Chem. Soc., **55**, 3475 (1933).

Всес. научн.-иссл. химико-фармацевтический
институт им. С. Орджоникидзе, Москва