

УДК 547.751

НАПРАВЛЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ АРИЛГИДРАЗОНОВ И О-ФЕНИЛОВЫХ ЭФИРОВ ОКСИМОВ НЕСИММЕТРИЧНЫХ КЕТОНОВ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ФИШЕРА

И. И. Грандберг и В. И. Сорокин

В статье с единых позиций оценены как синтез индолов по Фишеру, так и недавно открытая перегруппировка О-фениловых эфиров оксимов, проходящая в похожих условиях и приводящая к бензофуранам. Ряд работ, появившихся в последнее время, изменил давно сложившиеся представления о направлении циклизации арилгидразонов несимметричных кетонов в индолы. Ранее считалось, что группы CH_3 -, CH_2 -, CH - в α -положении карбонильного фрагмента составляют ряд, в котором способность к циклизации возрастает. Однако выяснилось, что кислотность среды играет весьма существенную роль в направлении циклизации и может даже изменять ее направление на противоположное. В работе критически рассмотрены концепции, предлагавшиеся для объяснения этого факта, и развиты общие представления, по мнению авторов, удачно объясняющие влияние pH среды и некоторых других факторов на направление циклизации как арилгидразонов, так и О-арилоксимов.

Библиография — 109 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Общие положения механизма реакции Фишера	266
2. Направление циклизации арилгидразонов несимметричных кетонов	274
3. Направление перегруппировки О-фениловых эфиров оксимов	283
4. Факторы, определяющие направление циклизации	285

1. Общие положения механизма реакции Фишера

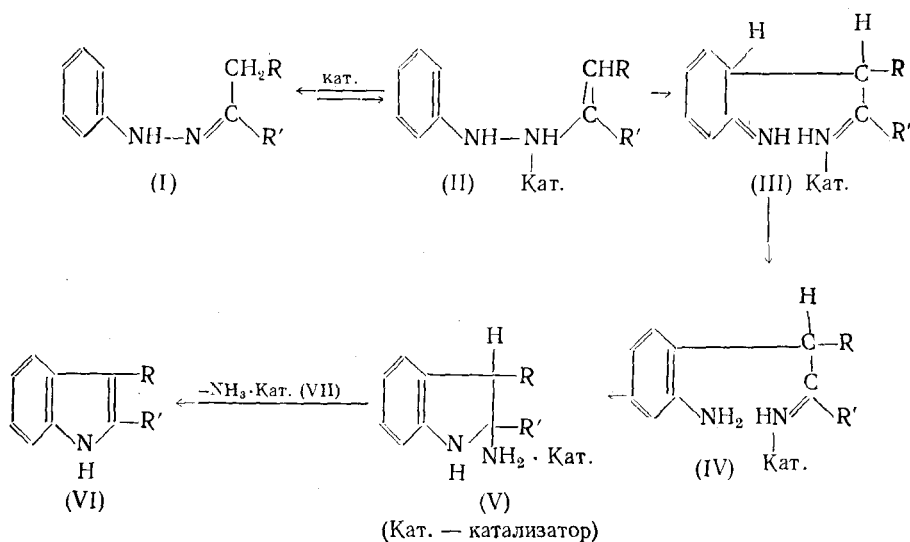
Реакция циклизации арилгидразонов в производные индола в кислых средах, открытая Фишером в 1883 г.¹, до сих пор продолжает привлекать внимание исследователей. Эта реакция стала весьма общим, удобным и доступным препаративным методом синтеза разнообразных соединений индольного ряда. В разное время предлагалось несколько механизмов этой реакции, но не выдержали экспериментальной проверки схемы Редделина — Виланда^{2,3} и Бамбергера — Ландау⁴, Небера⁵ и Посакера⁶.

В настоящее время наиболее общепринятым механизмом синтеза индолов по Фишеру, которому посвящен ряд обзоров⁷⁻¹², является механизм, предложенный Г. и Р. Робинсонами^{13,14} с дополнениями и разъяснениями, сделанными Алленом и Вильсоном¹⁵, Карлиным и Фишером¹⁶, Арбузовым и Китаевым¹⁷ и Суворовым¹⁸.

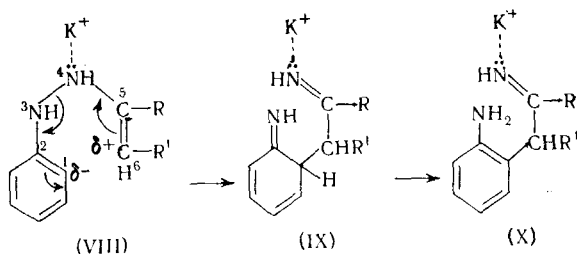
Выяснение механизма процесса синтеза триптамина из арилгидразонов и γ -хлоркетонров, проведенное в ряде работ Грандберга с сотр.¹⁹⁻²², также внесло определенный вклад в Робинсоновскую схему механизма.

Согласно схеме Робинсона, реакция проходит через следующие основные стадии: 1) таутомерное превращение гидразона(I) в енгидразин(II); 2) образование новой С—С-связи (II→III); 3) циклизация с последующим отщеплением молекулы аммиака и образование структуры индола (III→IV→V→VI).

Наибольший интерес в теоретическом плане вызывают первая и вторая стадии реакции (I→II и II→III), последняя же стадия (III→IV) допускает различные варианты замыкания индольного кольца в зависимости от условий, в которых протекает индолизация.



Важнейшая стадия процесса — завязывание новой С—С-связи (II→III) до последнего времени рассматривалась как внутримолекулярная электрофильная атака енового фрагмента на ароматическое ядро⁹⁻¹². Арбузов и Китаев¹⁷, исходя из представлений обобщенной теории сопряжения^{23, 24}, предложили рассматривать эту стадию как внутримолекулярную перегруппировку активированной 1,6-сопряженной системы. В кислой среде или при образовании комплекса с катализатором эта сопряженная система активируется: усиливается поляризация связей, в результате чего атомы 1 и 6 получают некоторые противоположные по знаку избыточные заряды. При существенной пространственной близости этих атомов становится вполне вероятным завязывание связи между ними, приводящее к перераспределению электронных плотностей в системе и к перегруппировке (VIII→X) с разрывом связи 3—4.

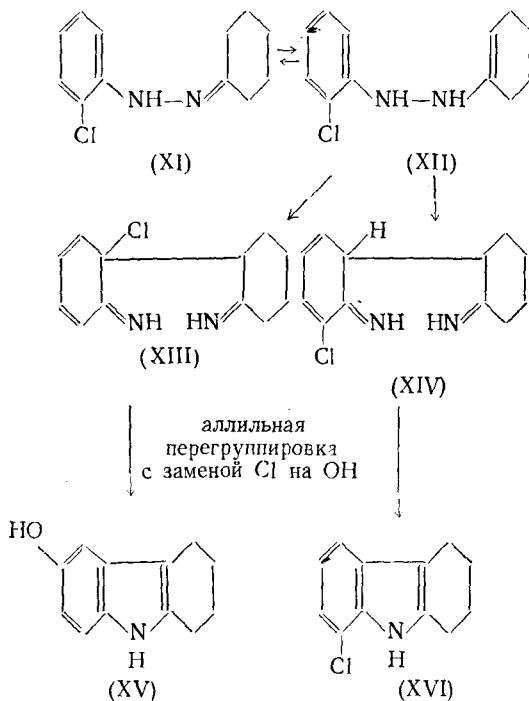


Однако следует отметить, что прямых экспериментальных доказательств электрофильности атаки практически нет.

Доводы в пользу электрофильности атаки, объясняющие влияние заместителей в ароматическом кольце арилгидразонов на течение реакций, приводимые в работах²⁵⁻²⁸, основаны на двух недоказанных предположениях, что стадия образования новой С—С-связи (II→III) определяет скорость всей реакции и что выход индольного продукта прямо пропор-

ционален скорости этой стадии. Кроме того, не согласуются с общей теорией электрофильного замещения те представления, согласно которым завязывание С—С-связи происходит по атому углерода ароматического кольца уже занятому заместителем. Хорошо известно, что, как правило, электрофильная частица направляется в положение, не имеющее заместителя, даже в тех случаях, когда этим заместителем является донорная группа. Это связано с тем, что отщепление протона в образующемся σ -комплексе энергетически более выгодно, чем отщепление другой положительно заряженной группы. Исключения наблюдаются лишь при несогласованной ориентации, жестких условиях процесса и ярко выраженной электрофильности атакующей частицы (NO_2^+ , SO_3H^+)²⁹.

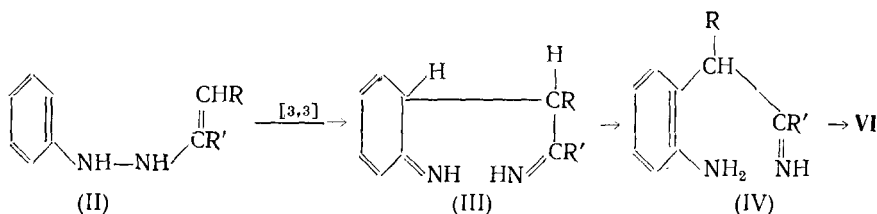
В качестве примера можно привести данные работы Бернса с сотр.³⁰, которые наблюдали образование смеси двух продуктов (XV и XVI) при индолизации *o*-хлорфенилгидразона циклогексанола (XI). Было найдено, что наряду с нормальным 8-окситетрагидрокарбазолом (XVII) образуется 6-окситетрагидрокарбазол (XVI), строение которого было позднее доказано в работе³¹, т. е. образование С—С-связи осуществлялось и по месту, занятому заместителем, при наличии свободного места в ароматическом кольце.



Подобного рода синтезы индольных структур, в которых завязывание С—С-связи происходит по атому углерода ароматического ядра, занятому заместителем, с последующей миграцией или элиминированием заместителя, достаточно многочисленны^{16, 32-42}. Эти данные позволили в одной из последних работ поставить под сомнение электрофильный характер образования С—С-связи на второй стадии реакции⁴³ и считать, что образование С—С-связи в реакции Фишера происходит в результате сигматропной [3,3] перегруппировки.

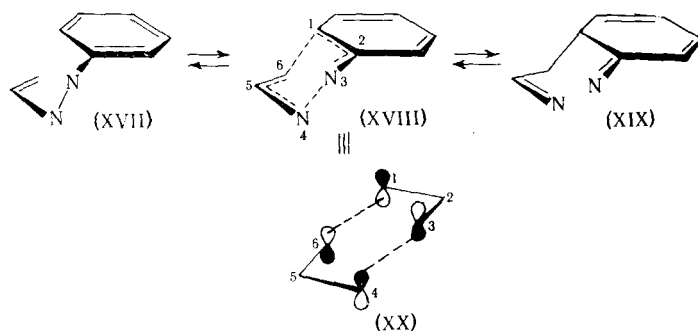
Подобный подход был ранее обоснован при обсуждении механизма перегруппировки Кляйзена^{44, 45}. Другие реакции, родственные синтезу

индолов по Фишеру (например, бензидиновые перегруппировки), рассматриваются в этой работе тоже как сигматропные перегруппировки⁴³.

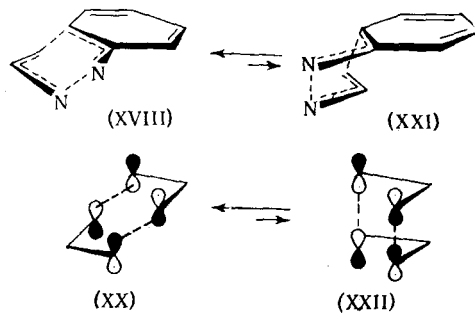


В литературе и раньше можно было встретить осторожные попытки рассмотреть реакцию Фишера как сигматропную перегруппировку. Так, Шмид⁴⁶ высказал предположение, что кислотно-катализируемая реакция Фишера может относиться к сигматропным процессам, а Робинсон, высказываясь более осторожно¹⁰ предположил, что такого рода процесс возможен только в случае термической индолизации.

В цитируемой работе⁴³ сделана попытка объяснить имеющиеся в литературе экспериментальные факты по реакции Фишера и подобным ей реакциям с позиций принципа сохранения орбитальной симметрии. При таком рассмотрении завязывание новой С—С-связи в реакции реализуется через четырехцентровое переходное состояние (креслообразная конформация XVIII), имеющее вид двух высших занятых молекулярных орбиталей аллильных радикалов, у которых связь 3—4 еще не окончательно разорвалась, а связь 1—6 не окончательно завязалась (XX).



Именно в креслообразной конформации происходит наименьшее взаимодействие центральных областей несвязывающих молекулярных орбиталей⁴⁷, что и определяет ее преимущество перед ваннообразной конформацией переходного состояния (XXI).



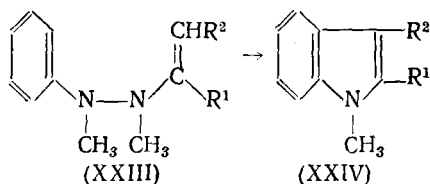
При таком подходе к рассмотрению процесса в системе атомов 1—6, непосредственно участвующих в перегруппировке, атомы азота 3 и 4 формально считаются углеродными атомами, а, следовательно, их *n*-электроны считаются не участвующими в процессе⁴³.

Экспериментальным подтверждением этого, вероятно, можно считать недавно описанные синтезы 1-ацилиндолов^{48—50}.

Известно, что сигматропные перегруппировки являются некатализируемыми внутримолекулярными термическими процессами. И поэтому на первый взгляд может возникнуть вопрос о правомерности распространения теории сигматропных реакций на циклизацию фенилгидразонов по Фишеру, которую относят к кислотнo-катализируемым процессам^{7—12}. Однако в последнее время в ряде работ высказывается предположение, что участие кислотных катализаторов в реакции Фишера не является обязательным^{51, 52}.

Кроме того, было показано, что если в процессе синтеза арилгидразона образуется энгидразинная форма, то она легко индолизируется при нагревании как в присутствии катализатора, так и без него⁴³.

Чисс и Гридер исследовали поведение энгидразинов при нагревании в отсутствие катализатора⁵³. Они установили, что и в этом случае из энгидразинов (XXIII) при 110° в декалине образуются с 25—74%-ным выходом соответствующие индолы (XXIV). Эта циклизация была проведена также в абсолютном ацетонитриле в присутствии 0,5 *N* дихлоруксусной кислоты.



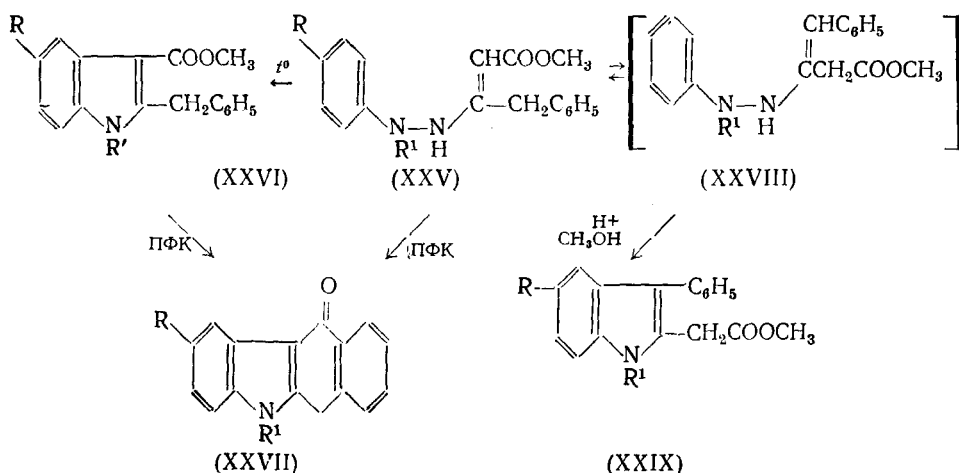
Применение кислотного катализатора в большинстве случаев ускоряет процесс и снижает температуру реакции.

Келли, Мак-Леод и Паррик исследовали термическую индолизацию фенилгидразонов без применения кислотных катализаторов, в результате которой также образуются индолы⁵⁴ (подробнее об этой работе см. ниже).

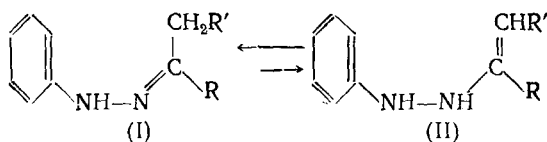
Гринев с сотр.^{55, 56} при исследовании поведения метилового эфира γ -фенилацетоуксусной кислоты в синтезе индолов по Фишеру установили, что соединение (XXV) термически индолизуется в производные 2-бензил-индола (XXVI). При действии на XXV полифосфорной кислоты были выделены производные 6,11-дигидро-11-оксibenzo [b] карбазола (XXVII). Реакция протекала, вероятно, через стадию образования метиловых эфиров 2-бензил-3-карбоновых кислот (XXVI) с последующей внутримолекулярной циклизацией, т. к. XXVI при нагревании с ПФК дал XXVII. При действии на соединение (XXV) серной кислоты в метаноле при комнатной температуре были выделены метиловые эфиры 3-фенилиндол-2-уксусной кислоты (XXIX).

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что реакция Фишера, вопреки общепринятому мнению, может протекать и без участия кислотных катализаторов.

Хорошо известно, что у соединений, имеющих в таутомерной триаде атомы с различной электроотрицательностью (примеры: кето-енольная, лактим-лактаминная, тион-тиольная таутомерия), таутомерное равновесие обычно смещено в сторону формы, в которой протон связан с менее электроотрицательным атомом.



В случае арилгидразонов обычных карбонильных соединений (I) сдвиг равновесия в сторону гидразона должен усиливаться еще и вследствие электроотрицательного действия PhNH-остатка на основной таутомерный фрагмент, так как известно, что электроакцепторные заместители у атома азота в потенциально таутомерных системах определяют направление сдвига таутомерного равновесия именно в эту сторону⁵⁷.



Расчетами по методу МО ЛКАО в приближении Хюккеля энергии молекул таутомерных форм фенилгидразона ацетофенона было подтверждено существование арилгидразонов в гидразонной, а не в енгидразинной форме — последняя менее выгодна приблизительно на 4 ккал/моль даже для гидразона ацетофенона, где она стабилизирована сопряжением⁵⁸.

Этим можно объяснить тот факт, что существование енгидразинной формы (II) в растворах арилгидразонов алифатических альдегидов и кетонов до сих пор не обнаружено с помощью физико-химических методов¹⁰. Выигрыш в 23 ккал/моль для протонированной молекулы гидразона по сравнению с енамином свидетельствует о том, что кислые агенты смещают равновесие в сторону гидразонной формы, но они должны одновременно увеличивать и скорость таутомерного превращения, принимая участие в переносе протона⁴³.

Однако механизму таутомерного превращения уделено недостаточное внимание, особенно если учесть, что согласно кинетическим исследованиям⁵⁹⁻⁶², именно эта стадия является стадией, определяющей скорость реакции Фишера. Впервые попытку изучить кинетику реакции Фишера сделал Посакер⁵⁹. Он установил, что в ледяной уксусной кислоте она протекает как реакция первого порядка. В дальнейшем этот вывод был подтвержден работами⁶⁰⁻⁶¹, хотя условия проведения циклизации были различными. Реакцию проводили в ледяной уксусной кислоте⁶⁰, спиртовых растворах соляной кислоты⁶², а в работе⁶¹ изучали кинетику индолизации фенилгидразона циклогексанона при действии бромистого аллила.

Шелтус определил константы скорости циклизации фенилгидразона циклогексанона в водно-спиртовом растворе соляной кислоты⁶².

Были также измерены константы скоростей индолизации фенилгидразонов различных циклических кетонов и сопоставлены со значениями pK_a этих соединений⁶².

Кроме того, в работах⁵⁹⁻⁶² отмечается, что при добавлении в растворитель воды происходит увеличение скорости реакции. Так, Посакер⁵⁹ установил, что при разбавлении ледяной уксусной кислоты добавлением 6,3 и 16,0 мол. % воды происходит увеличение константы скорости от значений $6,18 \cdot 10^{-5}$ до значений $7,68 \cdot 10^{-5}$ и $9,37 \cdot 10^{-5}$ соответственно.

При исследовании влияния кислотности среды на скорость реакции Фишера было установлено⁶², что значения $\lg k$ хорошо коррелируют со значениями функции кислотности H_0 (рис. 1).

Возникает вопрос, какую же стадию процесса превращения арилгидразона в индол считать самой медленной? Если предположить, что этой стадией является образование новой С—С-связи в результате электрофильной атаки ароматического кольца, то с этой позиции трудно объяснить эффект сильного ускорения реакции p -MeO группой по сравнению с m -MeO группой (с точки зрения электрофильного замещения должен был бы наблюдаться противоположный эффект). Кроме того, хорошо известно, что электрофильное замещение в ароматическом ряду ускоряется при введении в кольцо донорных заместителей, однако, было обнаружено, что введение m -OMe группы приводит к снижению скорости реакции по сравнению с незамещенным продуктом.

Таким образом, экспериментальные факты говорят о том, что едва ли стадия завязывания новой С—С-связи является лимитирующей в реак-

ции Фишера и ставят под сомнение ее электрофильный характер.

Эти кинетические данные могут быть хорошо объяснены с другой позиции, а именно, что самой медленной стадией является стадия таутомерного превращения гидразона в енгидразин ($I \rightleftharpoons II$).

Факты, подтверждающие эту точку зрения, следующие: 1) при циклизации фенилгидразона α -дейтерированного циклогексанона обнаружен кинетический изотопный эффект ($K_D/K_H = 1,8$)⁶²; 2) в растворе D_2O —MeOH—HCl фенилгидразон циклогексанона реагирует в 2 раза быстрее, чем в системе H_2O —MeOH—HCl⁶²; 3) константы скоростей фенилгидразонов циклических кетонов

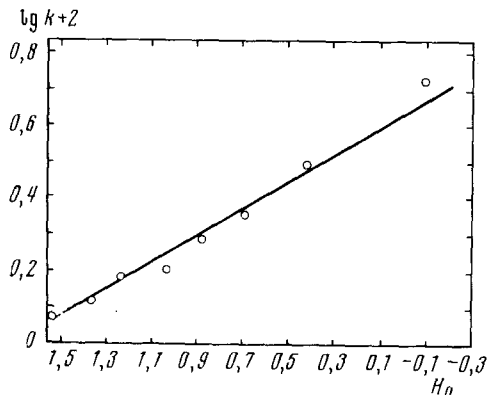


Рис. 1. Зависимость логарифма константы скорости реакции фенилгидразона циклогексанона относительно функции кислотности H_0 . Растворитель 60%-ный водный метанол

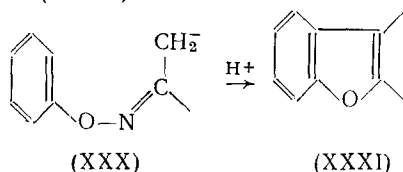
хорошо коррелирует с основностью этих соединений⁶²; 4) метильная группа, введенная во второе положение циклогексанового кольца фенилгидразона циклогексанона, ускоряет реакцию приблизительно в 8 раз по сравнению с незамещенным гидразоном⁶⁰; увеличение кислотности среды приводит к увеличению скорости реакции⁶².

Кроме того, с этой позиции можно объяснить влияние заместителей в ароматическом кольце на скорость реакции. Донорные заместители, находящиеся в p - и o -положениях ароматического кольца арилгидразонов, увеличивают основность β -N атома (протонирование, вероятно, яв-

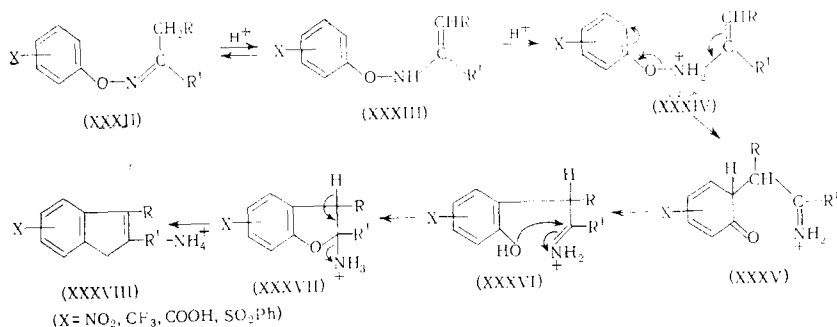
ляется первоначальной стадией таутомерного превращения) в отличие от заместителей в *m*-положении. Об этом говорит и тот факт^{63, 64}, что основность трех изомерных метоксифенилгидразонов убывает в порядке $4 > 2 > 3$.

Таким образом, основываясь на данных по кинетике реакции Фишера, по-видимому, следует считать, что лимитирующей стадией реакции является стадия таутомерного превращения гидразона в энгидразин ($I \rightleftharpoons II$).

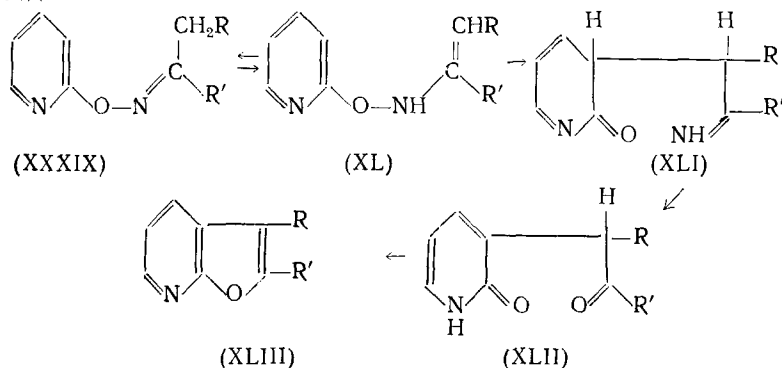
В 1966 г. Шерадский сообщил об открытой им кислотно-катализируемой перегруппировке феноловых эфиров оксимов (XXX) в производные бензофуранового ряда (XXXI)⁶⁵.



Вслед за первым сообщением появилось несколько работ, в которых высказывается предположение, что механизм этой реакции аналогичен механизму синтеза индолов по Фишеру⁶⁶⁻⁷⁶.



Интересно отметить, что введение в ароматическое кольцо в *o*- и *p*-положения двух сильных электроноакцепторных групп, таких как две NO₂-группы или CF₃- и NO₂-группы, не препятствует замыканию бензофуранового кольца (*o*-CF₃, *p*-NO₂ выход 39%; *o*, *p*-NO₂—20%)^{68, 72}. Первоначальная попытка провести эту перегруппировку в термических условиях не привела к желаемому результату, так как при нагревании наблюдалось сильное осмоление продуктов⁶⁷. Однако позднее удалось осуществить термическую перегруппировку (XXXIX→XLII), применив в качестве исходного соединения эфиры О-(2-пиридил)оксимов карбонильных соединений⁷⁴:

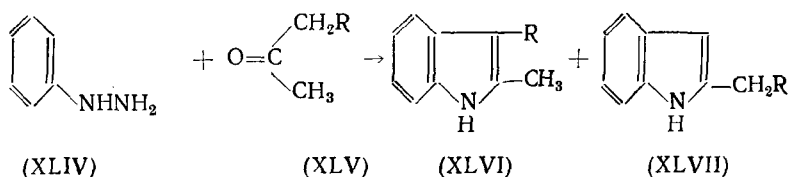


В работах^{43, 52} эту перегруппировку на стадии завязывания новой С—С-связи также предлагают рассматривать как сигматропный [3, 3] сдвиг, а не электрофильное замещение.

2. Направление циклизации арилгидразонов несимметричных кетонов

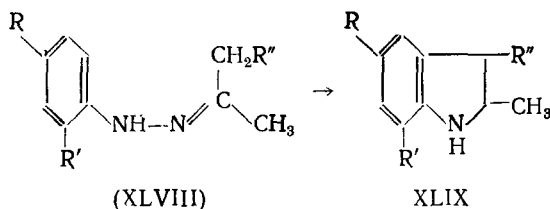
а. Направление индолизации арилгидразонов метилалкилкетонов

В 1886 г. Фишер указал, что при реакции фенилгидразина и несимметричных кетонов возможно образование двух изомерных индолов, продуктов циклизации по обеим алкильным группам⁷⁷.



Однако до недавнего времени весь огромный экспериментальный материал по реакции Фишера свидетельствовал о том, что в реакции образуется только одно соединение (XLVI).

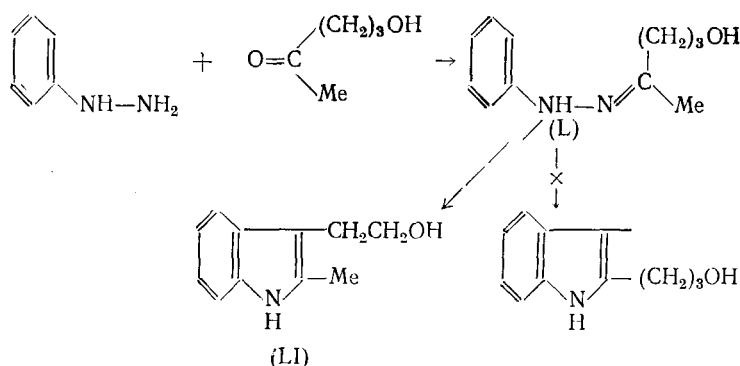
Так Биу-Хой⁷⁹ показал, что если рядом с карбонильной группой находятся метиленая и метиленовая группы, то образование индолов происходит лишь за счет метиленовой группы. Шофилд и Теобальд⁸⁰ при циклизации *о*- и *р*-нитрофенилгидразонов пентанона-2 (XLVIII), а и б) и *о*- и *р*-нитрофенилгидразонов фенилацетона (XLVIII, в и г) хроматографически доказали отсутствие второго вещества в выделяемом продукте.



- а) $\text{R}=\text{NO}_2$ $\text{R}'=\text{H}$ $\text{R''}=\text{Et}$
 б) $\text{R}=\text{H}$ $\text{R}'=\text{NO}_2$ $\text{R''}=\text{Et}$
 в) $\text{R}=\text{NO}_2$ $\text{R}'=\text{H}$ $\text{R''}=\text{Ph}$
 г) $\text{R}=\text{H}$ $\text{R}'=\text{NO}_2$ $\text{R''}=\text{Ph}$

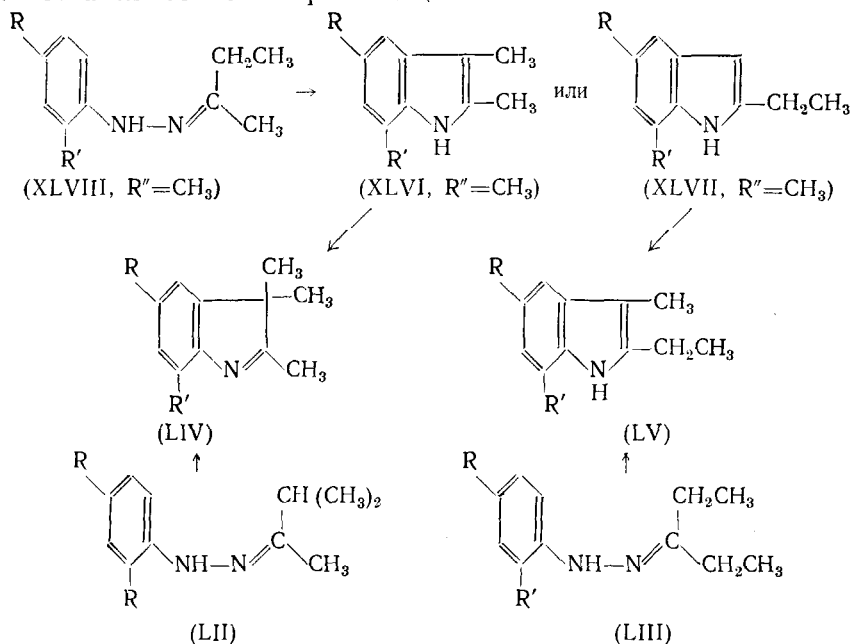
Позднее⁸¹ при хроматографическом разделении на окиси алюминия продуктов циклизации фенилгидразона фенилацетона (XLVIII, $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$, $\text{R''}=\text{Ph}$) выделили очень малое количество темного смолообразного продукта, структура которого не была установлена. Но было предположено, что это следы 2-бензилиндола.

Грандберг, Кост и Терентьев⁸² установив, что в результате реакции фенилгидразина (XLIV) и пентанон-4-ола-1 образуется гидразон (L), подвергли его циклизации в условиях реакции Фишера, используя в качестве катализатора хлористый цинк и хлористую медь. В обоих случаях было выделено индивидуально чистое вещество, соответствующее 3-(β -оксиэтил)-2-метилиндолу (LI), присутствие возможного 2-(γ -оксипропил) индола не было обнаружено.



Деорха и Йоши подтвердили⁸³, что в фенилгидразонах несимметричных кетонов в индोलизации по Фишеру участвует исключительно метиленовая группа. Структура выделяемых соединений была установлена их метилированием. Так, продуктом метилирования индола, полученного из арилгидразона бутанона-2 (XLVIII), является либо соединение (LIV), либо (LV), так как структура индола либо (XLVI), либо (XLVII). Было установлено, что соединение (LIV) идентично соединению, полученному при циклизации арилгидразона 3-метилбутанона-2 (LII), а соединение (LV) идентично продукту циклизации арилгидразона пентанона-3 (LIII). Таким образом, индол, полученный из XLVIII является 2,3-диметилиндолом, образующимся в результате циклизации по метиленовой группе (XLVI).

Лишь в работе⁷⁸ отмечалось образование двух изомеров; найдя, что *p*-нитродиазобензол реагирует с 2-монозамещенным индолом и не реагирует с 2,3-дизамещенным, авторы установили, что фенилгидразон метилэтилкетона в реакции Фишера дает смесь продуктов, содержащих 20% этилиндола и 80% 2,3-диметилиндола, если в качестве катализатора использовался избыток хлористого цинка.



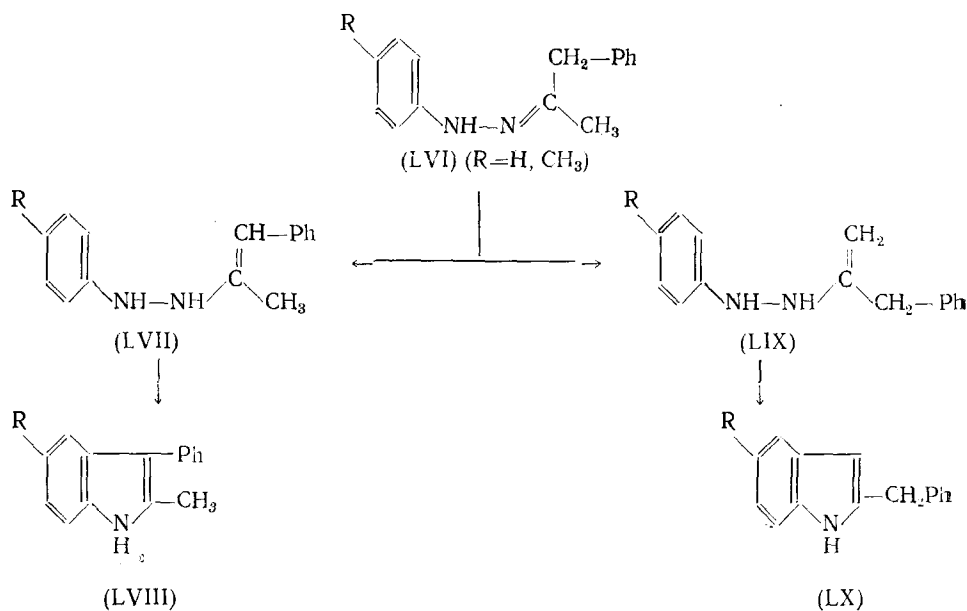
- а) R=NO₂, R'=H; б) R=H, R'=NO₂; в) R=Cl, R'=NO₂;
г) R=NO₂, R'=Cl; д) R=I, R'=NO₂; е) R=NO₂, R'=I

Таким образом, многочисленные примеры синтеза 3-замещенных 2-метилиндолов по реакции Фишера с применением различных катализаторов, приведенных в работах ⁷⁻¹², позволяли считать, что арилгидразоны несимметричных кетонов дают в результате реакции Фишера исключительно 3-замещенные 2-метилиндолы.

На фоне этих многочисленных исследований, появившаяся в 1965 г. работа Биу-Хой с сотр. ⁸⁴ выглядела скорее как исключение из этого правила. При использовании полифосфорной кислоты (ПФК) в качестве катализатора при циклизации арилгидразона фенилацетона (LVI) было обнаружено, что наряду с обычным продуктом (LVIII) образуется и продукт циклизации по метильной группе (LX) в соотношении 1:5.

Ранее ими же было показано, что индолизация этого соединения под действием газообразного хлористого водорода в ледяной уксусной кислоте приводит к циклизации по метиленовой группе, давая индолы, не содержащие каких-либо следов 2-замещенных изомеров ⁸⁵.

Было сделано предположение, что действие катализатора в реакции Фишера осуществляется при таутомерном превращении фенилгидразона (LVI) в два промежуточных енгидразина (LVII) и (LIX), причем образование LVII происходит при действии хлористого цинка, трехфтористого бора и хлористого водорода в уксусной кислоте, а образование LIX — при действии ПФК ⁸⁴.



Данные работы ⁴⁹ подтверждают эти результаты: так, например, показано, что в случае R=Ph соотношение двух изомерных индолов (XLVII)/(XLVI) увеличивается при повышении концентрации фосфорного ангидрида в ортофосфорной кислоте, применяемого в качестве катализатора.

Более подробно селективное действие катализаторов было изучено Палмером и Мак-Интайром ⁸⁶. Методом ПМР-спектроскопии было установлено, что в результате реакции образуется смесь изомерных индолов, соотношение которых (XLVI:XLVII) зависит от применяемого катализатора. В работе были изучены следующие катализаторы: эфират/BF₃ в уксусной кислоте, серная кислота различной концентрации в водном

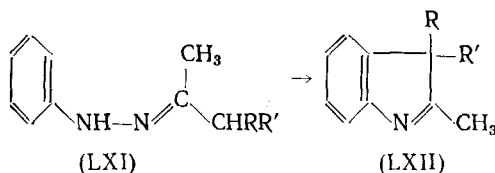
этанол (1 : 1), 90 % ортофосфорная кислота и различные полифосфорные кислоты.

При применении эфирата/ BF_3 в уксусной кислоте в качестве агента циклизации был выделен только один продукт (XLVI, $\text{R}=\text{CH}_3$, C_6H_5 , $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), образующийся в результате циклизации по метиленовой группе. Применение других катализаторов приводило к образованию смеси индолов, причем соотношение изомеров зависит от концентрации пятиокси фосфора в ортофосфорной кислоте. Во всех реакциях доля 2-замещенного индола (XLVII, $\text{R}=\text{CH}_3$, C_6H_5 , $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), продукта циклизации по метильной группе, возрастает от нуля при применении 90 % H_3PO_4 или 40 %-ной серной кислоты до уровня основного компонента в 70 %-ной серной кислоте или 83 %-ной окиси фосфора в 90 %-ной ортофосфорной кислоте.

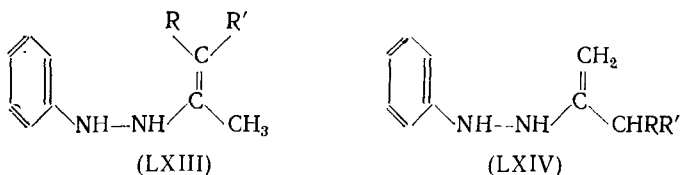
В работе⁸⁶ было показано, что образование двух изомерных индолов не является следствием внутримолекулярной перегруппировки, которую можно было бы предположить по аналогии с известными миграциями заместителей в индольных системах⁸⁷, так как выделенные индолы оставались неизменными при нагревании в условиях, в которых образуются смеси двух изомерных соединений.

б. Направление индолизации арилгидразонов 3-замещенных метилалкилкетонов

Для арилгидразонов кетонов с α -разветвленной алкильной цепью существует правило⁸⁸, согласно которому, эти соединения циклизуются исключительно по третичному атому углерода, давая 2-метилиндоленыны.

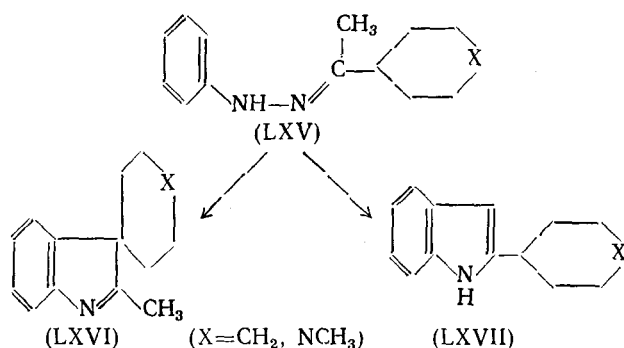


Такое направление циклизации объяснялось тем, что енгидразин (LXIII), имеющий наибольшее число заместителей у двойной связи, является более стабильным, чем LXIV.



Многочисленные примеры такого типа циклизации собраны в работах⁷⁻¹².

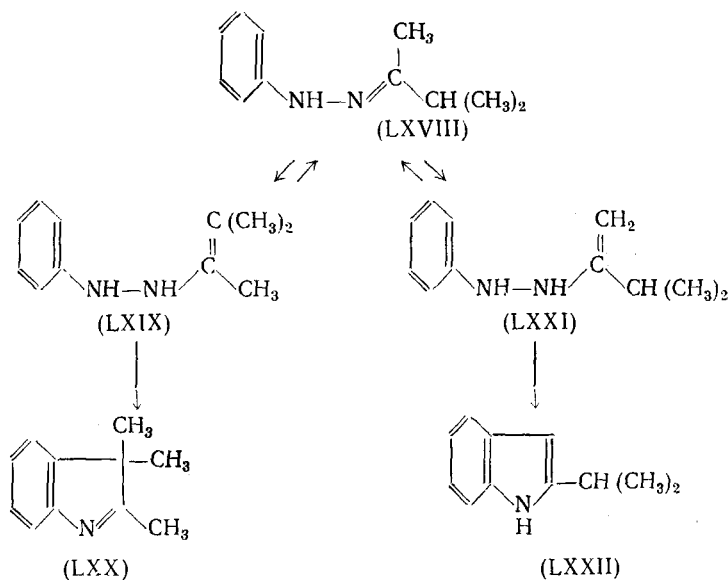
Однако обращает на себя внимание тот факт, что при циклизации фенилгидразона циклогексилметилкетона (LXV, $\text{X}=\text{CH}_2$) с выходом 18 % был получен 2-циклогексилиндол (LXVII)⁸⁹, в качестве катализатора применялся избыток хлористого цинка. Ожидаемый в связи с основным направлением реакции спиро-3H-индол (LXVI) не был выделен, хотя ранее⁹⁰ показано, что реакция осуществляется именно в этом направлении⁹⁰.



Позднее Лайл и Скарлос вернулись к исследованию этой реакции⁹¹. Были подвергнуты индолизации фенилгидразоны циклогексилметил- и метил-(1-метил-4-пиперидил)кетонов (LXV, $\text{X} = \text{CH}_2$, NCH_3), при этом установлено, что индольный синтез по Фишеру, катализируемый ПФК, дает в основном продукт циклизации по метильной группе (LXVII), в то время как применение избытка хлористого цинка или уксусной кислоты в качестве катализаторов позволяет получить только соответствующие спиро-3Н-индолы (LXVI)

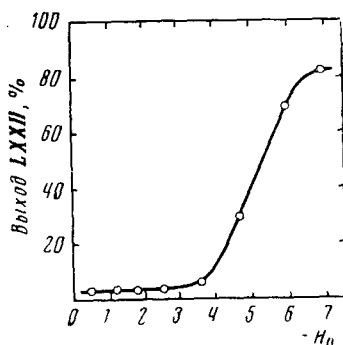
Авторы предположили⁹¹, что направление циклизации, приводящее к двум продуктам, связано со стабильностью переходного состояния для двух различных способов циклизации. (Подробнее о механизме циклизации см. ниже.)

Изучая направление циклизации фенилгидразона изопропилметилкетона (LXVIII), Илли и Фандербарк пришли к выводу, что направление индолизации зависит от кислотности среды⁹².



Хлористый цинк, уксусная кислота, бисульфат-ион и водная фосфорная кислота всегда дают 2,3,3-триметил-3Н-индол (LXX), продукт циклизации в более разветвленную цепь кетона. Полифосфорная кислота, концентрированные серная и соляная кислоты дают смеси продуктов, причем выход 2-изопропилиндол, продукта циклизации по метильной груп-

Рис. 2. Выход 2-изопропилинидола (LXXII) относительно H_0 функции при циклизации LXXIII в молекулярном соотношении катализатор/гидразон 5 : 1



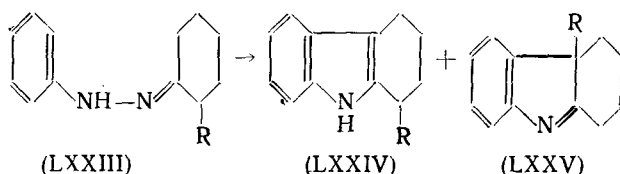
пе, возрастает с увеличением кислотности среды (рис. 2).

В работе ⁸⁶ также исследовали направление циклизации фенилгидразона метилизопропилкетона (LXXVIII) как функцию концентрации применяемых в качестве катализаторов кислот. Полученные ими результаты хорошо согласуются с данными работы ⁹².

При относительно низких концентрациях катализаторов циклизация осуществляется в более разветвленную цепь кетона, но при увеличении концентрации циклизация преимущественно идет в менее разветвленную цепь ⁸⁶.

в. Направление индолизации фенилгидразонов 2-замещенных циклогексанонов

Циклизация фенилгидразонов 2-замещенных циклогексанов (LXXIII) приводит к двум продуктам: тетрагидрокарбазолу (LXXIV) и тетрагидрокарбазоленину (LXXV) ^{9, 10, 12}.



В работе ⁹⁰, а затем в работах ^{93, 94} было установлено, что соотношение образующихся изомеров зависит от применяемого катализатора и заместителя R (табл. 1).

На примере фенилгидразона 2-метилциклогексанона Посакер показал ⁹⁴, что на соотношение образующихся продуктов оказывает влияние природа кислотного катализатора и применяемый растворитель (табл. 2). Однако позднее ⁹⁵, при исследовании поведения LXXIII ($R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_6H_{11}, C_8H_{17}$) не было обнаружено других продуктов, кроме LXXV. В качестве катализатора использовалась концентрированная соляная кислота в ледяной уксусной кислоте. Отсутствие второго изомера (LXXIV) при проведении реакции в этих условиях является очень странным, поскольку последующие работы в этом направлении доказывают образование двух продуктов.

Так, Грандберг, Кост и Ягужинский установили ⁹⁶, что при реакции фенилгидразина и кетона (LXXVI) образуется два продукта (LXXVII) и (LXXVIII):

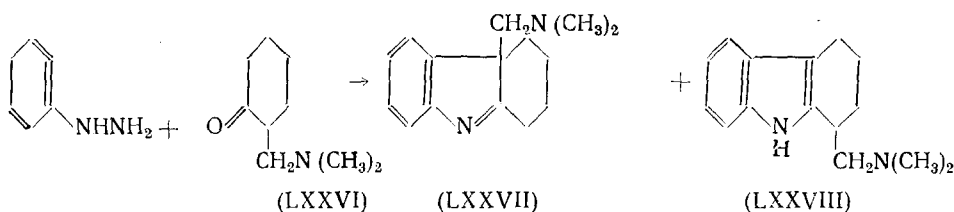


ТАБЛИЦА 1

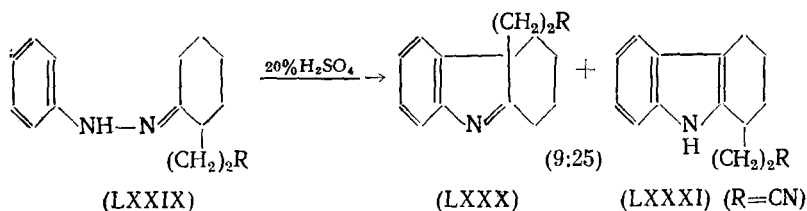
Фенилгидразон (LXXIII) R	Соотношение LXXIV:LXXV		
	Катализатор		Термическая циклизация
	20% H ₂ SO ₄	CH ₃ COOH	
CH ₃	45:21	6:61	49:51
C ₂ H ₅	44:28	13:76	—
n-C ₃ H ₇	—	—	72:28
i-C ₃ H ₇	44:18	16:70	—
цикло-C ₆ H ₁₁	29:17	9:79	94: 4
C ₆ H ₅	54:19	27:69	87:13

ТАБЛИЦА 2

Катализатор	Растворитель	Выход, LXXIV, %	Выход LXXV, %
CH ₃ COOH	CH ₃ COOH	6	61
CH ₃ COOH	H ₂ O	—	56—40*
CCF ₃ COOH	H ₂ O	—	53
HCl (газ)	C ₆ H ₆	4	65
HCl (газ)	C ₂ H ₅ OH	19	44
HCl (конц.)	H ₂ O	40	38
H ₂ SO ₄ (конц.)	C ₂ H ₅ OH	33	36
H ₂ SO ₄ (конц.)	H ₂ O	45	21

* Выходы изменялись в зависимости от концентрации CH₃COOH в воде.

Два продукта образуются также при циклизации фенилгидразона 2-(2-цианэтил) циклогексанона (LXXIX)⁹⁷:

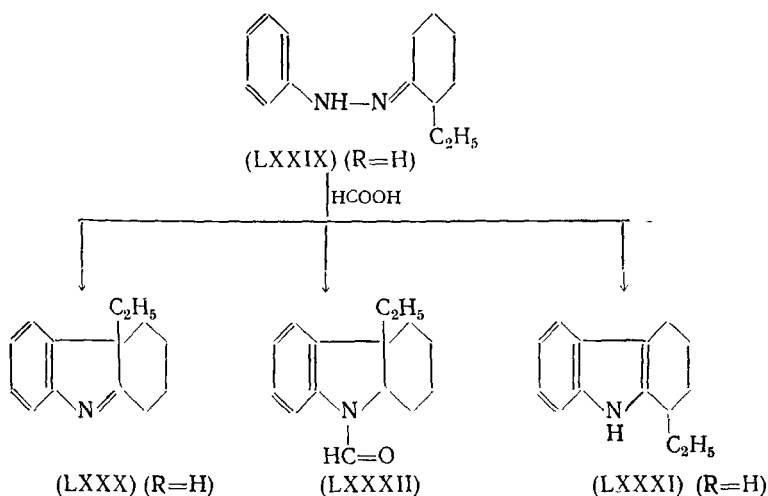


При нагревании LXXIX с каталитическим количеством хлористого цинка при температуре 170—190° наряду с LXXXI был также получен тетрагидрокарбазол.

Появление среди продуктов реакции тетрагидрокарбазола объясняется отщеплением цианэтильной группы от LXXXI. Однако не исключено, что децианэтирование может происходить не только от LXXXI, но и от LXXX и промежуточных продуктов реакции. На основании этих фактов авторы делают вывод^{96, 97}, что при конкуренции метиленовой и метильной групп реакция Фишера протекает в обоих направлениях.

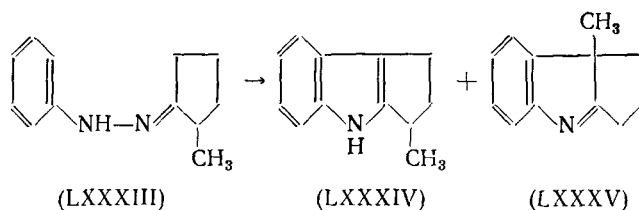
Однако при использовании в качестве катализатора 98—100% муравьиной кислоты циклизация LXXIX приводит главным образом к 4а-этил-1,2,3,4-тетрагидро-4аН-карбазолу (LXXX), хотя он и был выделен только с небольшим выходом, так как в условиях реакции реагирует с муравьиной кислотой, давая 4а-этил-9-формил-1,2,4,4а,9а-гексагидрокарбазол (LXXXII). УФ-спектры полученного продукта указывают также на

образование небольшого количества 1-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола (LXXXI) ⁹⁸:



В работе ⁵⁴ была проведена термическая индолизация LXXIII. Было обнаружено, что и в этом случае образуется смесь индолов (LXXIV) и (LXXV). Соотношение полученных изомеров представлены в табл. 1 в сопоставлении с данными работ ^{93, 94}.

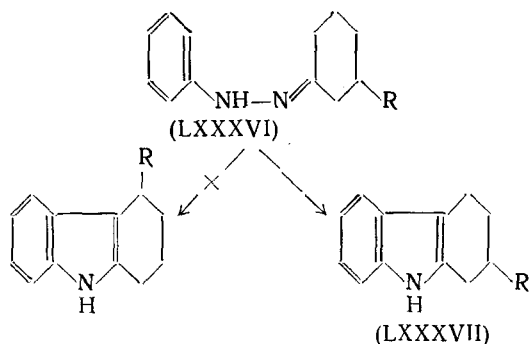
Кроме того, был подвергнут термической индолизации фенилгидразон 2-метилциклопентанона (LXXXIII) ⁵⁴, так как попытка осуществить эту реакцию с помощью кислотного катализа ранее не удалась ⁹⁵. Авторы сообщают, что и в этом случае образуется два продукта, но не дают их соотношения:



По данным ⁹⁹, кипячение эквимольных количеств фенилгидразина и 2-циклогексилциклогексанона в ледяной уксусной кислоте приводит к 1-циклогексил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолу (LXXIV, R=C₆H₁₁) с выходом 28,5%.

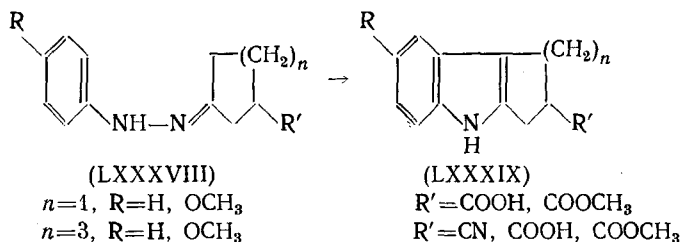
г. Направление индолизации фенилгидразонов 3-замещенных цикланов

В работе ¹⁰⁰ сообщалось, что фенилгидразон 3-метилциклогексанона (LXXXVI, R=CH₃) дает один продукт, структура которого не была установлена. Позднее было показано ¹⁰¹, что он является тетрагидрокарбазолом (LXXXVII, R=CH₃), так как при его дегидрировании образуется 2-метилкарбазол. Примеси 4-метилкарбазола обнаружено не было.

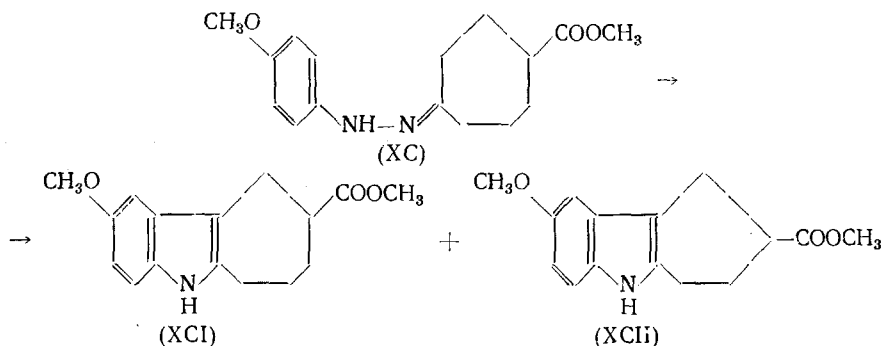


В одной из старых работ сообщено¹⁰², что циклизация фенилгидразонов 3-кетогексанокарбоновой кислоты (LXXXVI, R=COOH) дает один изомер неопределенного строения. Позднее к этому вопросу обратился Аллен¹⁰³, который установил, что этим продуктом является 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-2-карбоновая кислота (LXXXVII, R=COOH).

Недавно аналогичное исследование проведено для фенилгидразонов цикlopentанона и циклогептанона¹⁰⁴. Структура соединений, образующихся в условиях реакции Фишера, установлена по их ПМР-спектрам с применением Eu(DPM)₃. В обоих случаях доказано образование только одного изомера.



В случае циклизации фенилгидразона 4-замещенного циклогептанона, как и следовало ожидать, образуется смесь двух изомерных соединений (XCI) и (XCII).



Расчетами по методу ЛКАО МО в приближении Хюккеля на модельных соединениях показано, что экваториальный 4-метилциклогексен более стабилен, чем псевдоэкваториальный 3-метилгексен на 0,8 ккал/моль¹⁰⁴. Именно этим авторы пытаются объяснить высокую селективность реакции Фишера в случае фенилгидразонов 3-замещенных

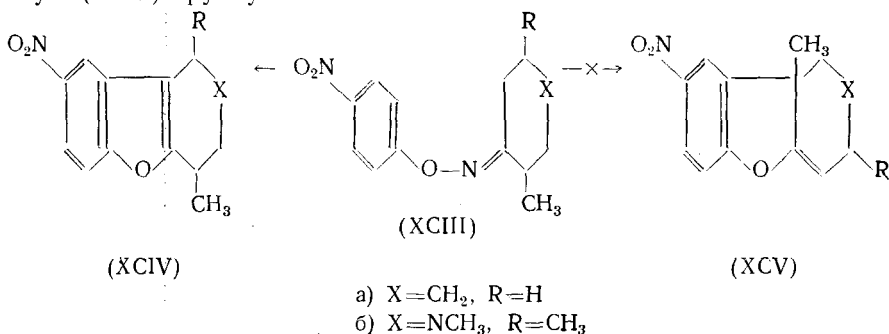
цикланонов, хотя такая небольшая разница вряд ли может оказывать такое влияние в довольно жестких условиях реакции. Гораздо более вероятным представляется действие пространственных факторов на стадии переходного состояния при завязывании связи углерод — углерод.

3. Направление перегруппировки О-фениловых эфиров оксимов несимметричных кетонов

В перегруппировке типа (XXX→XXXI) в основном были исследованы ариловые эфиры оксимов симметричных карбонильных соединений или соединений, способных перегруппироваться в одно определенное положение. Однако в нескольких работах исследовалась перегруппировка оксимов несимметричных кетонов.

Сначала Мурадян отметил, что при перегруппировке *p*-нитрофенилового эфира оксима бутанона-2 возможно образование смеси двух бензофуранов, о чем свидетельствовал ПМР-спектр неочищенного продукта реакции⁶⁸. Однако выделить продукт перегруппировки по метильной группе ему не удалось.

В случае циклизации ариловых эфиров оксимов 2-метилциклогексано-на (XCIIa)⁶⁹ и 1,2,5-триметилпиперидона-4 (XCII б)⁷⁰ в разбавленных растворах кислот были получены соединения, образующиеся в результате перегруппировки исключительно в метиленовую (XCIV б), а не в метинную (XCV) группу.



Авторы отмечают, что в аналогичных условиях ориентации при замыкании индольного кольца по реакции Фишера арилгидразонов этих же кетонов происходит исключительно с участием α -метинной группы. Однако в работах^{69, 70} не проводится никакого объяснения этому явлению.

Более подробно направление перегруппировки подобных соединений исследовано в работах^{52, 105}. Было установлено, что циклизация соединений (XCVI) (если R-алкил) осуществляется как с участием α -метиленовой, так и с участием α -метильной групп, приводя к смеси изомерных бензофуранов. Реакция проводилась в разбавленном спиртовом растворе соляной кислоты. Однако, если заместителем была сильная электроноакцепторная группа, то образуется только одно соединение (XCVII). Соотношение образующихся изомеров было определено методами ПМР и ГЖХ (см. табл. 3)

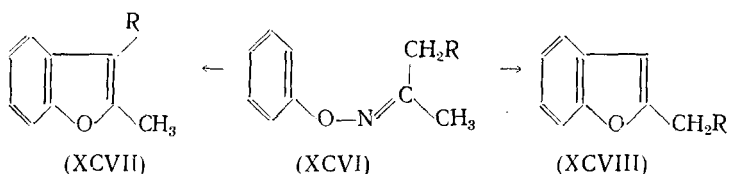


ТАБЛИЦА 3

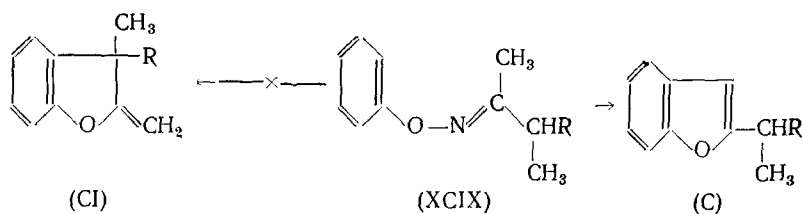
Соединение (XCVI) R	Соотношение изомеров (XCVIII): :(XCVII)	Соединение (XCVI) R	Соотношение изомеров (XCVIII): :(XCVII)	Соединение (XCVI) R	Соотношение изомеров (XCVIII): :(XCVII)
CH ₃	55:45	C ₆ H ₅	40:60	COCH ₃	0:100
C ₂ H ₅	65:35	CH ₂ C ₆ H ₅	60:40	COOC ₂ H ₅	0:100
n-C ₃ H ₇	70:30	C ₂ H ₄ OH	70:30	CN	0:100
i-C ₃ H ₇	85:15				

В работе ⁵² также показано, что соотношение образующихся продуктов (XCVIII:XCVII, R=CH₃) определяется условиями проведения реакции (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Условия реакции (t=100°)		Соотношение изомеров (XCVIII):(XCVII)
Катализатор кислота/CXXVI (1:1)	Растворитель	
HCl	Метанол	78:22
—	Пропанол-2	55:45
—	трет-бутанол	37:63
—	Нитрометан	33:67
—	ДМСО	30:70
—	ДМФА	25:75
—	Диоксан	12:88
—	ТГФ	8:92
—	Бензол	22:78
H ₂ SO ₄	Метанол	82:18
—	Пропанол-2	75:15
—	Диоксан	58:42
CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ H	Пропанол-2	65:35
HClO ₄		81:19

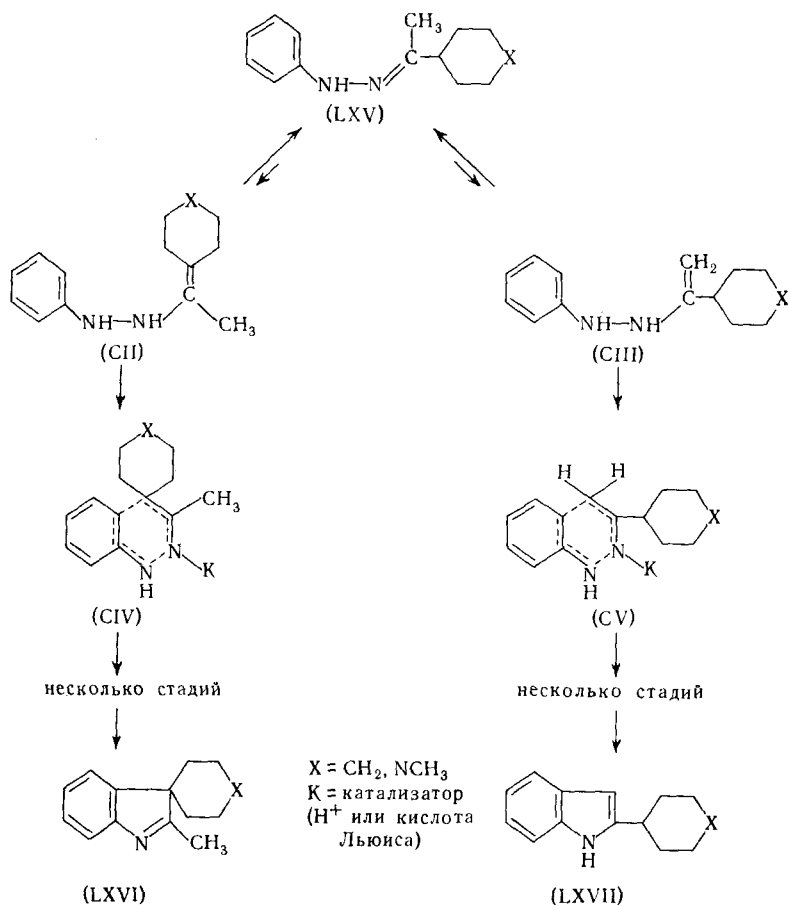
Методами ПМР и ГЖХ было также показано ⁵², что продуктами перегруппировки О-фениловых эфиров оксимов разветвленных метилалкилкетонов являются бензофураны С. Это свидетельствует о том, что замыкание бензофуранового кольца происходит только по α-метильной группе.



4. Факторы, определяющие направление индолизации

Впервые попытку объяснить образование двух изомерных продуктов в реакции Фишера предприняли Лайл и Скарлос⁹¹. При рассмотрении механизма реакции они предположили, что направление циклизации фенолгидразонов несимметричных кетонов должно быть связано с энергией переходного состояния двух различных направлений циклизации.

В случае фенолгидразонов циклогексилметилкетонов (LXV) возможно образование двух энгидразинов (CII и CIII), которые должны в дальнейшем циклизироваться через переходные состояния (CIV) и (CV) соответственно. Для завызвания новой C—C-связи фенольное кольцо должно приблизиться к π -электронам двойной связи. Конформационный анализ молекул энгидразинов (CII) и (CIII) показывает, что такому приближению препятствуют 2- и 6-аксиальные атомы водорода при подходе с одной стороны и 3- и 5-аксиальные атомы водорода при подходе с другой стороны (циклизация в метинную группу) (рис. 3 CII, а и б).



В случае циклизации в метильную группу увеличивается стерическое взаимодействие циклогексанового кольца с катализатором (рис. 3. CIII).

Поэтому с «маленькими» катализаторами «К», такими как протон из ПФК, циклизация должна осуществляться через энергетически более выгодное переходное состояние (CV), в котором отсутствует взаимодействие фенильного кольца и аксиальных водородов циклогексанового кольца

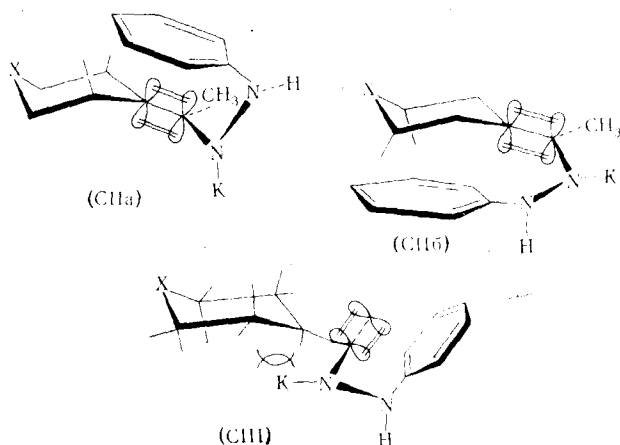
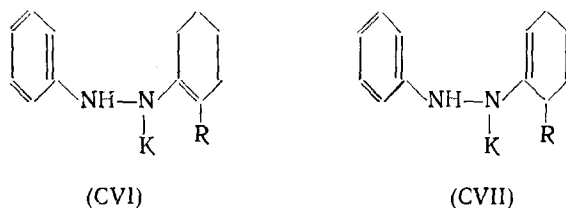


Рис. 3. Конформации молекул энгидразинов (CII, а, б) и (CIII, модели Драйдинга)

ца. С «большими» катализаторами «К», такими как хлористый цинк или ацильная группа (по-видимому, авторам удобнее считать, что уксусная кислота функционирует не как протонная кислота, а как ацилирующий агент⁹¹), увеличивается энергия переходного состояния (CV) вследствие взаимодействия объемного катализатора с циклогексановым кольцом. В этом случае реакция протекает через переходное состояние (CIV), так как энергетически более выгодным является энгидразин (CII).

В итоге, при осуществлении циклизации через переходное состояние (CIV) образуются 3Н-индолы (LXVI), а при циклизации через переходное состояние (CV) образуются 2-замещенные индолы (LXVII).

В случае фенилгидразонов 2-замещенных циклогексанов (LXXIII) соотношение образующихся изомеров (LXXIV и LXXV) Лайл и Скарлос предлагают коррелировать с величиной стерического напряжения Δ ^(1, 2) (см. ¹⁰⁸) в соответствующих парах промежуточных энгидразинов (CVI и CVII)⁹¹.



Авторы считают, что переходное состояние при циклизации энгидразина (CVII) является более предпочтительным при применении в качестве катализатора протонной кислоты или в термической перегруппировке. Кислоты Льюиса или уксусная кислота должны приводить к неблагоприятному стерическому взаимодействию К с заместителем R в таутоме-

ре (CVII) и должны благоприятствовать осуществлению переходного состояния из энгидразина (CVI) (рис. 4).

Эти соображения основываются на следующем. Известно, что енамины, полученные из 2-замещенных кетонов, существуют в виде смеси изомеров^{107, 108}. Соотношение изомеров определяется различными стериче-

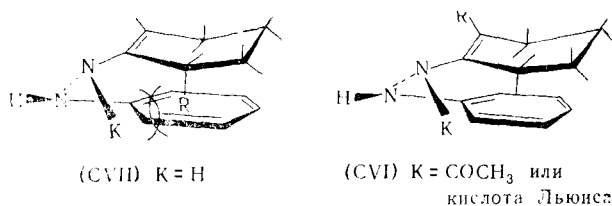
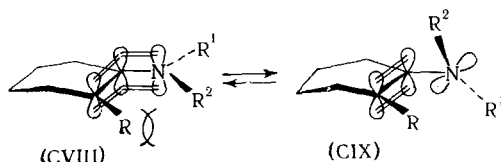
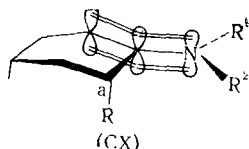


Рис. 4. Конформация молекул энгидразинов (CVI) и (CVII) (модели Драйдинга)

скими и электронными факторами, которые влияют на сопряжение n -электронной пары азота и двойной $C=C$ -связи. Для полного сопряжения требуется копланарность заместителей атома азота и олефиновых групп.

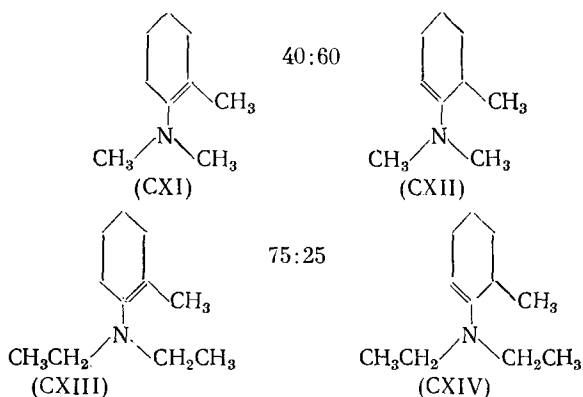


Стерическое взаимодействие между группами на атоме азота (R^1 или R^2) и заместителем R в циклогексановом кольце (CVIII) затрудняет копланарное расположение заместителей и высокую степень перекрывания. Поэтому группы выводятся из копланарности уменьшая, таким образом, стерическое взаимодействие, одновременно происходит и уменьшение степени сопряжения n -электронной пары азота с $C=C$ двойной связью (CIX). Изомер (CX) с аксиальной R -группой свободен от такого стерического взаимодействия и поэтому может сохранять копланарность и высокую степень перекрывания¹⁰⁹.



Однако при увеличении размера заместителя R^1 или R^2 (в случае фенилгидразонов кетонов одним из заместителей является «крупная» — NHC_6H_5 группа) относительная величина сопряжения может оказаться низкой в любой из трех приведенных структур (CVIII, CIX, CX). Даже изомер (CX) не будет больше являться энергетически выгодной структурой вследствие увеличения стерических взаимодействий между заместителями (R^1 или R^2) и заместителем R в циклогексановом кольце, независимо от того, будет ли R аксиальным, экваториальным или виниальным. В работе¹⁰⁸ показано, что соотношение изомеров (CXI) : (CXII) сильно отличаются от соотношения изомеров в случае (CXIII) : (CXIV). Авторы предположили, что при увеличении стерических взаимодействий изомер (CXIV) с аксиальной метильной группой не является более энер-

гетически выгодным изомером¹⁰⁸. Чтобы ослабить эти взаимодействия, группы отклоняются от копланарности и факторы, определяющие стабильность нормальной (не сопряженной) двойной связи, проявляются самостоятельно — более замещенная двойная связь предпочтительнее.



Следовательно, как считают Лайл и Скарлос, при попытке предсказать направление индолизации фенилгидразонов несимметричных кетон нужно учитывать различную пространственную затрудненность двух возможных промежуточных энгидразинов и стабилизацию, вызываемую полиалкильным замещением С=С-связи в энгидразинном таутомере⁹¹. Этих же позиций придерживается и Робинсон в последнем обзоре¹⁰.

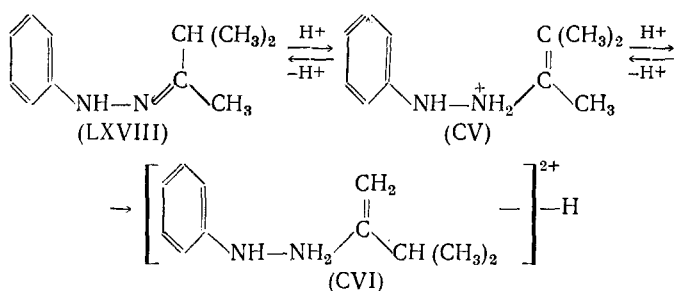
Однако эта концепция не согласуется с экспериментальными данными Посакера⁹⁴ и канадских авторов⁵⁴ (табл. 1). В структуре (CVII) стерические взаимодействия между заместителем и катализатором К должны быть тем значительнее, чем больше объем заместителя R и, следовательно, должна благоприятствовать осуществлению переходного состояния из другого энгидразина (CVI). Экспериментальные же данные свидетельствуют об обратном, т. е. о преобладании в выделяемой смеси индоля (LXXIV), который образуется из пространственно затрудненного изомера (CVII). Таким образом, предложенное объяснение образования двух изомеров в случае циклизации фенилгидразонов несимметричных кетон⁹¹, основанное на корреляции величины стерического напряжения А^(1, 2)-типа в промежуточных энгидразинах (CVI) и (CVII) и соотношении изомерных индолов (LXXIV) и (LXXV) не учитывает всех факторов, определяющих это соотношение.

Кроме того, трудно объяснить одним стерическим влиянием образование двух продуктов в случае фенилгидразонов метилэтил- и метил-изопропилкетон, в которых отсутствует напряжение А^(1, 2)-типа.

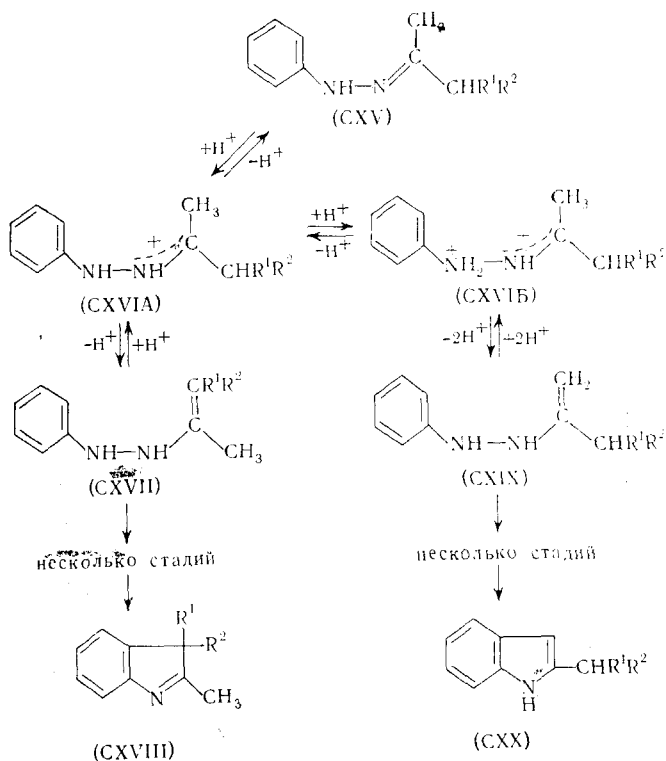
Также остается без ответа вопрос о влиянии на соотношение изомеров концентрации применяемого катализатора.

Более перспективным оказался подход к рассмотрению возможности образования двух изомеров в реакции Фишера с других позиций.

Пытаясь объяснить влияние кислотности среды на соотношение продуктов индолизации фенилгидразона метилизопропилкетона (LXVIII) Илли и Фандербанк предположили⁹², что при увеличении кислотности среды (рис. 2) происходит двойное протонирование молекулы гидразона (LXVIII), вызывающее протекание процесса по другому механизму, ведущему к образованию CVI.



Эта гипотеза подтверждается образованием 2-изопропилиндолола (LXXII) только в том случае, если более чем 2 моля соляной или серной кислоты участвует в реакции. Слабые кислоты не приводят к двойному протонированию из-за того, то значение кислотности (H_0) не увеличивается до необходимой величины при увеличении концентрации кислоты. Пэлмер и Мак-Интайр также предполагают, что при низкой концентрации кислотного катализатора происходит монопротонирование, а при увеличении кислотности среды до значений $H_0 \approx -4,40$ возможно дипротонирование молекулы гидразона⁸⁸

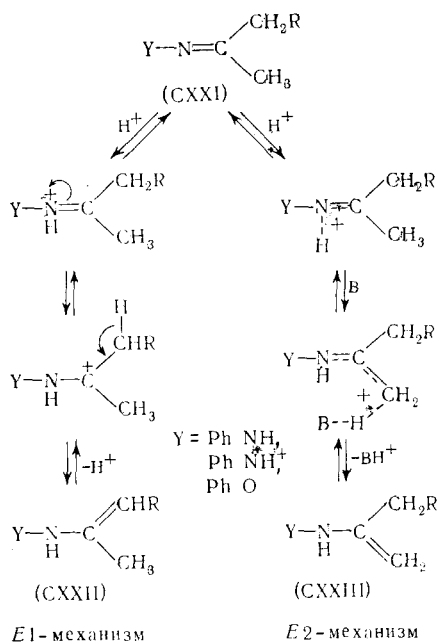


Авторы считают, что в растворах слабых кислот образование энгидразинов (CXVII) или (CXIX) из катиона (CXVI) является медленной стадией в последовательности (CXV)→(CXVI,A)→(CXVII) или (CXIX). Это аналогично реакции E1 элиминирования, для которой должен преобладать продукт с максимальным алкильным замещением C=C двойной связи. В очень сильнокислотных растворах происходит дополнительное индуктивное оттягивание электронов из алкильных групп в дипротониро-

ванной молекуле (CXVI, Б), увеличивающее вероятность атаки анионом С—Н-связи. Это аналогично реакции *E2* элиминирования.

Изучая перегруппировку О-фениловых эфиров оксимов кетонов (XCVI) в бензофураны (XCVII) и (XCVIII) авторы пришли к выводу, что эта реакция является хорошей моделью синтеза индолов по Фишеру в сильноокислых средах^{52, 105}. Сравнение значений pK_a фенилгидразонов этих же кетонов показывает, что основность О-фенилоксимов приблизительно в 10^3 раз меньше основности соответствующих фенилгидразонов.

Образование двух изомерных бензофуранов (XCVII) и (XCVIII), очевидно, связано с двумя возможными направлениями «миграции» двойной связи при таутомерном превращении, обусловленными различными механизмами, аналогичными механизмам *E1* и *E2* элиминирования. Это наглядно можно видеть при рассмотрении фрагмента, ответственного за направление реакции β -элиминирования.



Роль отщепляющейся группы X при β -элиминировании от $\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{N}$ играет разрывающаяся при протонировании двойная связь $\text{N}=\text{C}-\text{C}-\text{N}$. Причем, чем меньше основность атома азота, тем более затруднено его протонирование, что, в свою очередь, осложняет разрыв $\text{N}=\text{C}$ -связи. Это аналогично затруднению отрыва заместителя X, что всегда приводит к преобладанию *E2*-механизма.

В случае проведения обычной реакции Фишера в слабокислой среде ($\text{Y}=\text{PhNH}$) образование енгидразина происходит по механизму *E1*. После протонирования β -N-атома происходит быстрый сдвиг π -электронов с образованием карбкатиона, стабилизирующегося выбросом протона с переходом к термодинамически выгодной структуре с максимальным числом разветвлений у двойной связи (циклизация по CH_2 -группе).

В сильноокислой среде в результате образования дипротонированной структуры ($Y=Ph\overset{+}{N}H_2\overset{+}{N}H=$) фрагмент $Ph\overset{+}{N}H_2\overset{+}{N}H=$ становится настолько сильным акцептором ($-I$), что атомы водорода в α -алкильных группах становятся значительно более кислыми. В этом случае α -атомы водорода под действием присутствующих в реакционной среде нуклеофилов будут отщепляться по синхронному механизму от наиболее «кислой» группы CH_3 .

Если Y достаточно сильный акцептор ($Y=PhO$) с большим $-I$ -эффектом, то его акцепторное действие благоприятствует возможности протекания таутомерного превращения по $E2$ -механизму уже в слабокислой среде. Естественно, что в этом случае под действием молекул растворителя будет образовываться кинетически более выгодный изомер (циклизация по CH_3 -группе). Таким образом, направление индолизации фенилгидразонов несимметричных кетонов и направление циклизации O -фениловых эфиров оксимов аналогичных кетонов определяется соотношением вероятных промежуточных энгидразинов и винилгидроксиламинов, образующихся при таутомеризации в кислых условиях исходных соединений. Последнее соотношение зависит от вероятности протекания таутомерного превращения по одному из возможных механизмов β -элиминирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Fischer, F. Jourdan, Ber., **16**, 2241 (1883).
2. G. Reddelin, Lieb. Ann., **388**, 179 (1912).
3. H. Wieland, Die Hydrazine, Enke, Stuttgart, 1913.
4. E. Bamberger, A. Landau, Ber., **52**, 1097 (1919).
5. P. W. Neber, G. Knoller, K. Herbst, A. Triesler, Lieb. Ann., **471**, 113 (1929).
6. K. H. Pausacker, C. I. Schubert, J. Chem. Soc., **1949**, 1384.
7. Ю. П. Китаев, Усп. химии, **28**, 336 (1959).
8. Н. Н. Суворов, В. П. Мамаев, В. М. Родионов, Реакции и методы исслед. орг. соед., вып. 9, 7 (1959).
9. B. Robinson, Chem. Rev., **63**, 373 (1963).
10. B. Robinson, Chem. Rev., **69**, 227 (1969); Усп. химии, **40**, 1435 (1971).
11. Н. М. Пржевальский, Кандид. диссерт., ТСХА, М., 1969.
12. R. I. Sundberg, The Chemistry of Indoles, Organic Chemistry, T. 18, Acad. Press, 1970, стр. 143.
13. G. M. Robinson, R. Robinson, J. Chem. Soc., **125**, 827 (1924).
14. G. M. Robinson, R. Robinson, Там же, **113**, 639 (1918).
15. C. F. H. Allen, C. V. Wilson, J. Am. Chem. Soc., **65**, 611 (1943).
16. R. B. Carlin, E. E. Fischer, Там же, **70**, 3421 (1948).
17. А. Е. Арбузов, Ю. П. Китаев, ЖОХ, **27**, 2328 (1957).
18. Н. Н. Суворов, Н. П. Сорокина, Ю. Н. Шейнкер, ЖОХ, **28**, 1058 (1958).
19. И. И. Грандберг, Н. М. Пржевальский, ХГС, **1969**, 943.
20. И. И. Грандберг, Н. М. Пржевальский, В. И. Высоцкий, Р. А. Хмельницкий, Там же, **1970**, 750.
21. И. И. Грандберг, Н. М. Пржевальский, В. И. Высоцкий, Там же, **1970**, 1499.
22. И. И. Грандберг, Т. И. Зуянова, К. К. Жигулев, Там же, **1972**, 1208.
23. А. Н. Несмеянов, Уч. записки, МГУ, **132**, 5 (1950).
24. А. Н. Несмеянов, М. Н. Кабачник, ЖОХ, **25**, 56 (1955).
25. В. В. Феофилактов, Н. К. Семенова, ЖОХ, **23**, 450, 644 (1953).
26. D. Desaty, D. Keglevic, Croat. chem. acta, **36**, 103 (1964).
27. A. R. Frasca, An. Asoc. Quim. Argentina, **50**, 11 (1962).
28. D. Ockenden, K. Schofield, J. Chem. Soc., **1957**, 3175.
29. D. V. Nightingale, Chem. Rev., **40**, 117 (1947).
30. C. S. Barnes, K. H. Pausacker, G. I. Schubert, J. Chem. Soc., **1949**, 1381.
31. A. H. Milne, M. L. Tomlinson, Там же, **1952**, 2789.
32. P. F. Robinson, R. K. Brown, Canad. J. Chem., **42**, 1940 (1964).
33. R. B. Carlin, G. W. Larson, J. Am. Chem. Soc., **79**, 934 (1957).
34. R. B. Carlin, I. G. Wallace, E. E. Fischer, Там же, **74**, 990 (1952).

35. C. S. Barnes, K. H. Pausacker, W. E. Badcock, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 730.
36. R. B. Carlin, I. N. Harrison, *J. Org. Chem.*, **30**, 563, (1965).
37. R. B. Carlin, D. P. Carlon, *J. Am. Soc.*, **81**, 4673 (1959).
38. R. B. Carlin, M. S. Meoeres, Там же, **84**, 4107 (1962).
39. G. S. Bajwa, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **46**, 3105 (1968).
40. G. S. Bajwa, R. K. Brown, Там же, **46**, 1927 (1968).
41. G. S. Bajwa, R. K. Brown, Там же, **48**, 2293 (1970).
42. H. Ishii, Y. Murakomi, T. Furuse, K. Hozoj a, R. Takeda, N. Ikeda, N. Ikeda, *Third. Internat. Congress of heterocycl. chem.*, D. 24—6, p. 446—Sendai, Japan, 1971.
43. И. И. Грандберг, Изв. ТСХА, **1972**, вып. 5, 178.
44. E. N. Marvell, I. L. Stephenson, *J. Org. J. Am. Chem. Soc.*, **43**, 296 (1965).
45. Р. Б. Вудворд, Р. Хофман, Сохранение орбитальной симметрии, «Мир», М., 1971.
46. H. I. Hansen, B. Sutter, H. Schmid, *Helv. chim. acta*, **51**, 828 (1968).
47. В. Деринг, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, **7**, № 3, 308 (1962).
48. H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc., Japan*, **40**, 425 (1967).
49. H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **32**, 3693 (1967).
50. H. Yamamoto, A. Misaki, M. Imanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 2313 (1968).
51. Л. Н. Яхонтов, М. Ф. Маршалкин, О. С. Анисимова, ХГС, **1972**, 508.
52. В. И. Сорокин, Кандид. диссерт., ТСХА, М., 1973.
53. R. W. Chiess, A. Grieder, *Tetrahedron Letters*, **25**, 2097 (1969).
54. A. H. Kelly, D. H. McLeod, J. Parrick, *Canad. J. Chem.*, **43**, 296 (1965).
55. В. И. Шведов, Г. И. Курило, А. Н. Гринев, *Хим. форм. ж.*, **9**, 7 (1970).
56. В. И. Шведов, Г. И. Курило, А. Н. Гринев, ХГС, **1972**, 1079.
57. Ю. Н. Шейнкер, Е. М. Переслени, Н. П. Зосимова, Ю. И. Померанцев, ЖФХ, **33**, 2096 (1959).
58. И. И. Грандберг, Т. И. Зуянова, Н. М. Пржевальский, В. Н. Минкин, ХГС, **1970**, 750.
59. K. H. Pausacker, C. I. Schubert, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1814.
60. I. McLean, S. McLean, R. I. Reed, Там же, **1955**, 2519.
61. И. И. Грандберг, Н. М. Пржевальский, Изв. ТСХА, **1972**, вып. 2, 192.
62. P. I. Th. Scheltus, *Kinetic investigation of the Fischer indole synthese*, Leiden, 1959.
63. F. A. Long, M. A. Paul, *Chem. Rev.*, **57**, 35, 892 (1957).
64. H. H. Stroh, G. Westphal, *Chem. Ber.*, **96**, 184 (1963).
65. T. Sheradsky, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 5225.
66. T. Sheradsky, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 413 (1967).
67. A. Mooradian, P. E. Dupont, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 441 (1967).
68. A. Mooradian, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 407.
69. D. Kaminsky, I. Shavel, R. Meltzer, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 859.
70. A. Mooradian, P. E. Dupont, Там же, **1967**, 2867.
71. T. Sheradsky, A. Elgovi, *Israel J. Chem.*, **6**, 895 (1968).
72. A. Mooradian, *Am. pat.* 3452033 (1967); *C. A.*, **19**, 91284 (1971).
73. Л. А. Аксанова, Л. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ХГС, **1970**, 1581.
74. T. Sheradsky, G. Salemnick, *J. Org. Chem.*, **36**, 1061 (1971).
75. Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, Л. М. Шаркова, В. А. Загоревский, ХГС, **1971**, 762.
76. Л. М. Шаркова, Л. А. Аксанова, Н. В. Кучерова, В. А. Загоревский, Там же, **1971**, 1469.
77. E. Fischer, *Lieb. Ann.*, **236**, 116 (1886).
78. A. Korczynski, W. Brydowna, E. Kirzek, *Gazz. chim. ital.*, **56**, 903; *C.*, **1927**, d, 1464.
79. N. P. Buu-Hoi, R. Reyer, *Rec. trav. chim.*, **66**, 305 (1947).
80. K. Schofield, R. S. Theobald, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1505.
81. D. W. Oskenden, K. Schofield, Там же, **1953**, 612, 3440.
82. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, А. П. Терентьев, ЖОХ, **27**, 3342 (1957).
83. D. S. Deorha, S. S. Ioshi, *J. Org. Chem.*, **26**, 3527 (1961).
84. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, O. Perin-Roussel, *Bull. soc. chim. France*, **32**, 2894 (1965).
85. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *C. r.*, **251**, 1297 (1960).
86. M. H. Palmer, P. S. McIntyre, *J. Chem. Soc. (B)*, **1969**, 446.
87. В. А. Будылин, А. Н. Кост, Е. Д. Матвеева, ХГС, **1972**, 55.
88. G. Plancher, A. Bonavia, *Gazz. chim. ital.*, **32**, 418 (1902).
89. H. Adkins, H. L. Conradt, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1563 (1941).
90. G. K. Hughes, F. Lions, *J. Proc. Roy. Soc.*, **71**, 494 (1938); *C. A.*, **33**, 588 (1939).

91. R. E. Lule, L. Skarlos, Chem. Commun., 1966, 644.
92. H. Illy, C. Funderburk, J. Org. Chem., 33, 4283 (1968).
93. K. H. Pausacker, C. I. Schubert, J. Chem. Soc., 1949, 1384.
94. K. H. Pausacker, Там же, 1950, 621.
95. N. P. Вун-Нои, P. Jacquignon, Т. В. Лос, Там же, 1958, 738.
96. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, Л. С. Ягужинский, ЖОХ, 30, 3108 (1960).
97. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, Цю Юй-чжу, ЖОХ, 34, 3444 (1964).
98. Y. Ban, T. Oishi, Y. Kishi, I. Iijima, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 15, 531 (1967).
99. K. D. Berlin, P. E. Clark, I. T. Schroeder, D. G. Hopper, Proc. Okla. Acad. Sci., 1968, 47, 215; C. A. 70, 96537 (1969).
100. W. Borshe, A. Witte, W. Bothe, Ann. Chem., 359, 49 (1908).
101. B. H. Barclay, N. Campbell, J. Chem. Soc., 1945, 530.
102. H. Baeyer, L. Tutein, Ber., 22, 2178 (1889).
103. G. R. Allen, J. Heterocycl. Chem., 7, 239 (1970).
104. B. Lacombe, G. Milcent, A. Olivier, Tetrahedron, 28, 667 (1972).
105. И. И. Грандберг, В. И. Сорокин, ХГС, 1973, 31.
106. F. Johnson, S. K. Malhotra, J. Am. Chem. Soc., 87, 5492 (1965).
107. W. D. Gurowitz, M. A. Joseph, Tetrahedron Letters, 1965, 4422.
108. W. D. Gurowitz, M. A. Joseph, J. Org. Chem., 32, 11, 3289 (1967).
109. F. Johnson, A. Whitehead, Tetrahedron Letters, 1964, 3825.

Московская сельскохозяйственная академия
им. К. А. Тимирязева
