

УДК 547.7:542.958.3

УСПЕХИ В ИЗУЧЕНИИ РЕАКЦИИ ЧИЧИБАБИНА

А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, В. Н. Доронькин

Изложено состояние исследований в области одной из наиболее важных реакций гетероциклических соединений — их аминирования амидом натрия (реакция Чичибабина). Обсуждаются механизм реакции, ее приложение к конкретным классам азотистых гетероциклов, а также некоторые превращения, родственные реакции Чичибабина: аминирование гетероциклов органическими производными металамидов, заместительное аминирование с отщеплением углеводородных групп, аминирование N-гетероароматических катионов, а также гидразинирование и гидроксילирование.

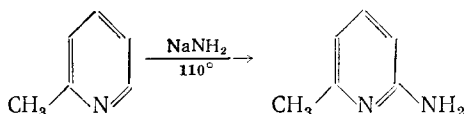
Библиография — 235 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1933
II. Механизм реакции	1934
III. Взаимодействие азотистых гетероциклов с металамидами	1946
IV. Реакции, родственные реакции Чичибабина	1959

I. ВВЕДЕНИЕ

В 1914 г. Чичибабин и Зейде сообщили, что при попытке осуществить металлизацию CH_3 -группы α -пикolina с помощью амида натрия в толуоле они неожиданно наблюдали аминирование пиридинового ядра по свободному α -положению ¹:



Позднее Чичибабин и его ученики распространили этот метод аминирования на многие производные пиридина, хинолина и изохинолина. Реакция Чичибабина оказала огромное влияние на развитие всей химии пиридина и приобрела большое практическое значение. Особенно плодотворным оказалось ее приложение к конденсированным имидазольным системам, осуществленное впервые Симоновым и сотр.² В учебниках и справочной литературе (например,³) распространено мнение, что реакция Чичибабина наиболее типична для пиридина и его бензологов. Между тем, как мы покажем, это не совсем так.

Существуют два основных обзора по реакции Чичибабина^{3, 4}. Первый из них, опубликованный более 30 лет тому назад, естественно устарел. Второй обзор, к сожалению, остался малоизвестным, и, кроме того, с момента его выхода в свет в литературе появилось много принципиально новых данных, касающихся этой реакции. В ряде других обзоров рассмотрение ограничивалось реакциями производных пиридина⁵⁻⁷ или имидазола⁸.

Цель настоящего обзора — изложение современного состояния исследований в области реакции Чичибабина и некоторых родственных превращений, в первую очередь таких, как гидроксילирование гетеро-

циклов щелочами и гидразинирование их металлгидразидами. В обзоре отражена по возможности вся литература по рассматриваемому вопросу, опубликованная до 1 июня 1976 г.

II. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ

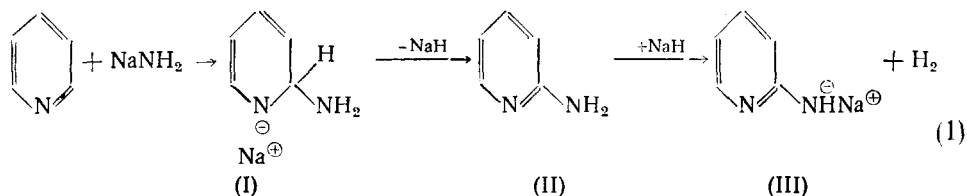
Из-за высокой основности амид-иона реакция Чичибабина обычно проводится в апротонных растворителях, инертных по отношению к NaNH_2 . Наибольшее распространение получили ароматические углеводороды, диметиланилин, вазелиновое масло. Амид натрия практически не растворим в этих растворителях, поэтому реакция протекает в гетерогенных условиях. Единственным растворителем, в котором NaNH_2 (и в большей степени KNH_2) растворим, является жидкий аммиак¹⁰. Реакция Чичибабина в жидком аммиаке, осуществленная впервые Бергстромом¹¹⁻¹⁵, требует специфических условий: применения запаянных ампул, значительной продолжительности процесса (до нескольких дней); при этом трудно следить за ходом реакции. Кроме того, многие гетероциклы (пиридин, конденсированные имидазолы и др.) в жидком аммиаке не аминируются. Реакцию Чичибабина можно проводить и без растворителя, в расплаве, однако, это обычно приводит к менее удовлетворительным результатам. В большинстве случаев реакция начинается при сравнительно высокой температуре (100—130°). Температуру регулируют таким образом, чтобы выделение водорода (характерный признак аминирования) было равномерным.

Механизм реакции Чичибабина изучен значительно меньше, чем механизм других реакций нуклеофильного замещения, и до сих пор не вполне ясен. В значительной мере это обусловлено трудностью изучения кинетики реакции (специфичность условий, образование в случае побочных продуктов). Однако в последнее время появились работы по изучению кинетики реакции, основанные на регистрации скорости выделения водорода¹⁶⁻¹⁸.

В общих чертах реакция заключается в замещении гидрид-иона в α - или γ -положении азагетероциклов на аминогруппу. В литературе обсуждалось два различных механизма реакции Чичибабина — «присоединение-элиминирование» и «элиминирование-присоединение» (гетариновый механизм).

1. Механизм «присоединения-элиминирования»

В 1930 г. Циглер и Цайзер¹⁹ предложили двухстадийный механизм реакции, первая стадия которого включает образование продукта присоединения (I), а вторая — его ароматизацию до 2-аминопроизводного (II) посредством отщепления гидрида натрия. Предполагалось, что NaNH_2 тут же реагирует с аминогруппой, в результате чего образуется натриевая соль амина (III) и выделяется водород:



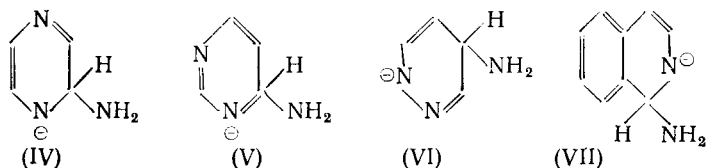
Хотя основная идея этой схемы и стала общепризнанной^{5, 20, 21}, она не детализована и не объясняет многие экспериментальные факты. Так,

в отношении стадии присоединения схема не дает ответа на вопросы: 1) присоединяется ли амид натрия к связи $C=N$ синхронно или постадийно; 2) если присоединение идет постадийно, то что происходит раньше: координация иона Na^+ с пиридиновым атомом азота или присоединение NH_2^- к атому C в положении 2; 3) не участвуют ли на стадии присоединения другие промежуточные продукты, например, анион-радикалы и т. п. Такая же неопределенность имеет место в отношении стадии ароматизации (см. далее). Неудивительно, что схема Циглера не обладает предсказательной силой и не может объяснить, почему одни гетероциклы аминируются, а другие, близкие им по структуре, — не аминируются.

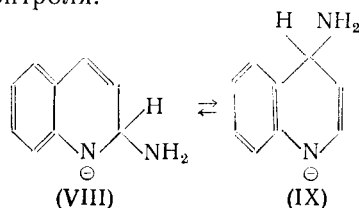
Ниже рассматриваются экспериментальные факты, проливающие свет на механизм каждой стадии реакции в отдельности.

а) Стадия присоединения.

Образование σ -комплекса. Длительное время образование анионных σ -комплексов (I) принималось без доказательств, хотя аналогичные аддукты с гидразидом натрия²², алюмогидридом лития²³ и фениллитием²⁴ были описаны. Недавно с помощью ПМР были обнаружены глубоко окрашенные аддукты некоторых азинов и диазинов с амидами натрия и калия в жидком аммиаке (IV) — (VII)^{25, 26}.



σ -Комплексы (IV) — (VII) образуются почти мгновенно. Судя по их константам диссоциации ($K \leq 10^{-5}$), в этих условиях присоединение практически необратимо. Выделить комплексы в кристаллическом состоянии не удалось^{11–15, 25, 26}. В случае хинолина зафиксировано два σ -комплекса, образующихся в условиях кинетического (VIII) и термодинамического (IX) контроля.



Нет сомнения, что σ -комплексы образуются и при аминировании в гетерогенных условиях. Так, в случае изохинолина красная окраска, присущая в жидком аммиаке σ -комплексу (VII), появляется при аминировании в ксилоле и диметиланилине. Вообще, появление глубокой, чаще всего красной, окраски является характерным признаком реакции Чичибабина.

Квантовомеханические индексы реакционной способности. Учитывая природу реакции Чичибабина, логично предположить, что атаке амидионом в первую очередь будет подвергаться углеродный атом с наибольшим эффективным положительным зарядом q^+ . В табл. 1 и 2 приведены величины q^+ для некоторых азинов и азолов.

Квантовомеханические расчеты в приложении к реакции Чичибабина имеют двойное значение. С их помощью сравнивают, с одной стороны,

ТАБЛИЦА 1

Положительный заряд на атомах углерода, основность и реакционная способность азингов

Соединение	Положение	π -заряд ²⁷ (МОХ)	$(\sigma+\pi)$ -заряд ^{28,29} (ППДП/2)	pK_a^{30}	Отношение к $NaNH_2^*$
Пиридин	2	0,077	0,102	5,23	+
	4	0,050	0,041		+—
Хинолин	2	0,104	0,090	4,94	+
	4	0,068	0,035		+—
Изохинолин	1	0,105	0,066	5,40	+
	3	0,053	0,077		—
Бензо[f]хинолин	2	0,095	—	5,15	+
	4	0,059	—		—
Акридин	9	0,105	0,011	5,61	+—
Фенантридин	6	0,133	—	4,52	+
Пиридазин	3 (6)	0,077	0,061	2,33	—
	4 (5)	0,047	0,017		—
Пиримидин	2	0,155	0,156	1,30	+—
	4	0,126	0,115		—
Пиразин	2,3,5,6	0,074	0,058	0,065	+—
1,3,5-Триазин	2,4,6	0,203	0,183	1,0	—
Хиназолин	2	0,073 ³¹	0,156	3,51	—
	4	0,064 ³¹	0,116		+
Хиноксалин	2	0,097	0,060	0,56	—

* Знак «+» — легко аминируется, «+—» — аминируется с осложнениями, «—» — не аминируется.

ТАБЛИЦА 2

Положительный заряд на α -углеродном атоме, основность и реакционная способность азолов

Соединение	π -заряд ²⁷ (МОХ)	$(\sigma+\pi)$ -заряд ²⁸ (ППДП/2)	pK_a^{30}	Отношение к $NaNH_2^*$
Имидазол	0,094	0,110	7,33	—
4,5-Дифенилимидазол	0,107	—	5,90	—
Фенантреноимидазол	0,137	—	—	—
Бензимидазол	0,170	0,158	5,52	+
Имидазо [4,5- <i>b</i>]пиридин	0,170	—	3,95	—
Пурин	0,172	0,179	2,39	—**
Нафт [1,2- <i>d</i>]имидазол	0,152	—	5,28	+
Нафт [2,3- <i>d</i>]имидазол	0,186	—	5,24	+
Имидазо [4,5- <i>b</i>]феназин	0,202	—	3,62	—
Перимидин	0,256	0,198 ³²	5,90	+
Индазол	0,063	—	1,27	—

* Обозначения см. в табл. 1.

** Пытались аминировать 9-этил-6-диметиламинопурин (pK_a 3,90)³⁷.

реакционную способность различных положений внутри одной и той же молекулы (например, α - и γ -положений в молекуле пиридина и хинолина), а с другой — электрофильность определенного центра в различных гетероциклах. Результаты иногда существенно зависят от выбранного метода и параметров. Например, при расчете по методу МО Хюккеля наибольший положительный заряд в молекуле изохинолина оказывается в положении 1, а при расчете по методу ППДП/2 — в положении 3 (табл. 1). Сопоставление экспериментальных данных с результатами расчетов приводит к следующим заключениям.

1. Для успешного аминирования гетероциклического соединения необходимо, чтобы на α -углеродном атоме его молекулы был достаточно большой положительный заряд. Так, индазол, имидазол, 4,5-дифенил-

имидазол и фенантрено[9,10-*d*]имидазол*, не имеющие достаточного заряда, не аминируются.

2. Сам по себе большой положительный заряд не является гарантией успешного аминирования. Например, неаминирующиеся пурин, имидазо[4,5-*b*]пиридин и имидазо[4,5-*b*]феназин имеют положительный заряд, сравнимый с зарядом в легко аминирующихся бенз- и нафтиимидазолах.

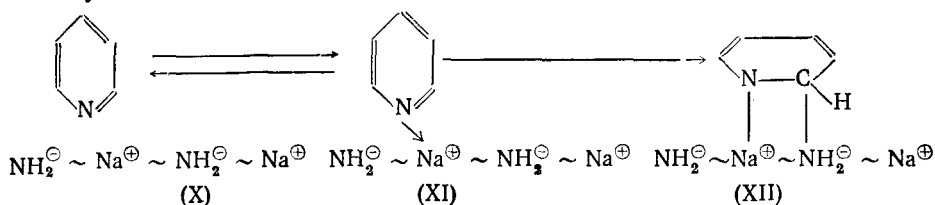
3. Место атаки амид-ионом не всегда совпадает с расположением наибольшего положительного заряда. Например, хиназолин аминируется в положение 4, а не 2³³.

4. Использование величин энергии анионной локализации в качестве индекса реакционной способности также неудовлетворительно. Так, значения L_2 и L_4 для пиридина (2,35 и 2,37 β) и хинолина (2,24 и 2,13 β) неинформативны и плохо согласуются с экспериментом^{27, 34}.

Роль основности гетероцикла. В принципе реакцию Чичибабина можно рассматривать как взаимодействие между азотистым гетероциклом и амид-ионом, не учитывая влияния противоиона³⁵. При аминировании в жидком аммиаке, ионизирующем связь $M-NH_2^{10}$, такое упрощение допустимо**, на что указывает, в частности, отсутствие связи между основностью гетероцикла и возможностью его аминирования в жидком аммиаке.

Напротив, при аминировании в гетерогенных условиях имеется отчетливая зависимость между основностью соединения и его способностью аминироваться металамидами^{4, 36}. Соединения, основность которых лежит в пределах pK_a 5—6, аминируются наиболее легко; к их числу относятся бенз- и нафтиимидазолы, пиридин, изохинолин, бенз[*f*]хинолин и ряд других. Низкоосновные диазины, триазины, хиноксалин и некоторые имидазольные системы аминируются плохо или совсем не реагируют с $NaNH_2$ (табл. 1, 2). Наиболее чувствительна реакция Чичибабина к изменениям основности в ряду азолов³⁶⁻⁴⁰. Рассмотрение большого экспериментального материала показывает, что для аминирующихся производных бензимидазола нижний предел основности лежит в области pK_a 4,2—4,3^{27, 36}.

Для объяснения влияния основности было высказано предположение о предварительной координации пиридинового атома азота с катионом натрия^{4, 36}. Такая координация будет не только ориентировать гетероцикл у поверхности $NaNH_2$, но и значительно увеличивать положительный заряд на α — С-атоме, облегчая тем самым присоединение к нему амид-иона:



С помощью ИК-спектроскопии показано, что процессы сорбции и координации являются обратимыми и предшествуют образованию σ-комплекса^{4, 27}.

* Здесь и далее при обсуждении способности азолов аминироваться имеется в виду отношение их N-замещенных к амиду натрия.

** Бергстром, однако, показал, что даже в этих условиях природа катиона влияет на протекание реакции. Так, хинолин в жидком аммиаке лучше аминируется с помощью $Ba(NH_2)_2$, чем KNH_2 ¹²⁻¹⁵.

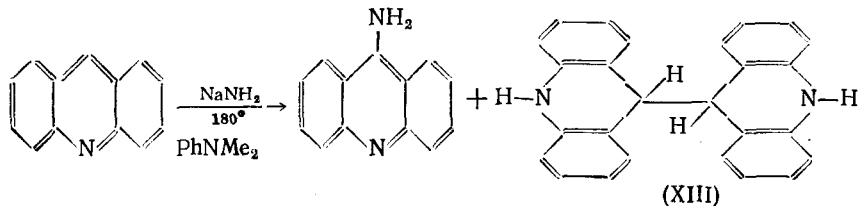
Если рассматривать координацию $\geq N \rightarrow NaNH_2$ как первую стадию реакции Чичибабина, то можно предположить, что более основные гетероциклы должны аминироваться легче. Это, однако, имеет место лишь до определенного предела. Дело в том, что с увеличением основности синхронно уменьшается положительный заряд на α -углеродном атоме. Для успешного аминирования необходимо, очевидно, оптимальное сочетание величин pK_a и $q_{\alpha}^{+4, 36}$. По-видимому, гетероциклы с pK_a 5—6 отвечают такому требованию. Имеются, впрочем, и некоторые исключения, которые будут обсуждены позднее. Гетероциклы с большей основностью ($pK_a > 6-7$) не вступают в реакцию Чичибабина, либо аминируются с большим трудом. К ним принадлежат, в частности, имидазол⁴, 4- и 5-азаиндолы⁴¹. Наиболее основным из всех соединений, успешно подвергнутых аминированию, является 4-диметиламинопиридин (pK_a 9,37); он реагирует с $NaNH_2$ в весьма жестких условиях, и выход 2-аминопроизводного невысок⁴¹.

Гипотеза о координации пиридинового атома азота с ионом Na^+ помимо влияния основности помогает также объяснить ряд других интересных особенностей реакции Чичибабина, прежде всего — трудность γ -аминирования в гетерогенных условиях и так называемый орто-диметокси-эффект.

Особенности γ -аминирования. Возможность γ -аминирования определяется в основном двумя факторами: относительной активностью α - и γ -положений и условиями реакции (гомогенные или гетерогенные). Необходимо подчеркнуть, что когда свободны оба положения, то реакция преимущественно направляется по α -атому. Если α -положения заняты, то реакция направляется в γ -положение (положение 4). Например, при аминировании в жидком аммиаке хинолин образует смесь 2- и 4-аминохинолинов в соотношении 6 : 1¹³; в тех же условиях 2-фенилхинолин¹⁵ и хинолин-2-карбоновая кислота⁴² аминируются в положение 4 с почти количественным выходом. Успешное γ -аминирование в гомогенных условиях, впрочем, не удивительно, так как амиды металлов в этом растворителе сильно диссоциированы¹⁰, и соотношение изомеров определяется главным образом относительной реакционной способностью α - и γ -атомов углерода.

Напротив, в гетерогенных условиях после осуществления координации $\geq N \rightarrow NaNH_2$ γ -положение, по геометрическим соображениям, становится малодоступным для амид-иона, и выход изомера значительно снижается. Действительно, γ -аминирование хинолина в гетерогенных условиях не наблюдалось. 2,6-Диметилпиридин превращается в 2,6-диметил-4-аминопиридин с выходом только 6%⁴³.

Весьма удобным соединением для изучения γ -аминирования является акридин. В жидком аммиаке 9-аминоакридин был получен с высоким выходом⁴², однако в диметиланилине выход снижается до 31%⁴⁴, и основным продуктом становится 9,9'-биакридан (XIII)*:

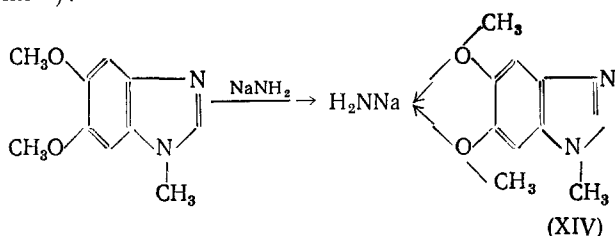


* Данные⁴⁵ об образовании в этих условиях только 9-аминоакридина с выходом 72% не подтвердились⁴⁴.

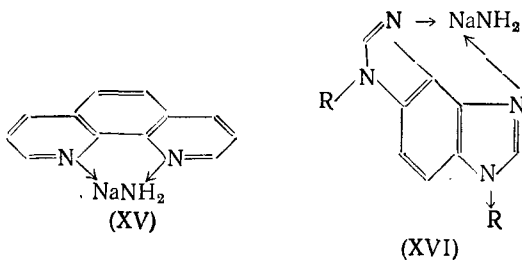
Поскольку значения pK_a и q_T^+ в случае акридина благоприятны для реакции Чичибабина (табл. 1), низкий выход амина можно объяснить лишь разобщенностью амид-иона и γ -положения в адсорбционном комплексе.

Орто-диметокси-эффект (ОДЭ). При изучении реакции Чичибабина в ряду бензимидазолов было обнаружено, что соединения, содержащие метилendioкси- или орто-диметоксигруппы, не удается проаминировать в самых различных условиях, независимо от того, в каком месте молекулы находится орто-диметокси-группировка^{39, 46}. С другой стороны, соединения с разобщенными метоксигруппами аминируются с хорошим выходом.

Для объяснения ОДЭ было высказано предположение о сорбции орто-диметоксипроизводных на поверхности $NaNH_2$ с образованием комплексов типа (XIV)^{39, 46}, которые, вследствие их неблагоприятной ориентации по отношению к связи $C=N$, не могут далее аминироваться (в конечном итоге происходит деметилирование одной из метоксигрупп с образованием соответствующего фенолят-иона, инертного к $NaNH_2$ ^{46, 47}). Такое объяснение ОДЭ подтверждается данными по азакраун-эфирам, комплексуемым с ионами щелочных металлов за счет атомов кислорода, а не азота (следствие ион-дипольного характера взаимодействия⁴⁶).



Был обнаружен ОДЭ также в ряду изохинолина⁴⁶ и вератрола⁴⁷. Вероятно, близка по характеру к ОДЭ причина инертного отношения к $NaNH_2$ *о*-фенантролина и бенз[1,2-*d*:3,4-*d'*]диимидазолов, образующих неаминирующиеся комплексы типа (XV) и (XVI):



Поляризуемость связи $C=N$. Учитывая роль координации $N \rightarrow N \rightarrow NaNH_2$ как первого этапа реакции Чичибабина, при ее рассмотрении в рамках теории ЛКАО МО необходимо принимать во внимание результаты расчетов не только для нейтральных молекул, но и для гетероароматических катионов. Переход к катионам сопровождается резким увеличением положительного заряда на α -С-атоме (табл. 3). При этом разность Δq_{α^+} между величинами заряда в основании и в катионе неодинакова для различных гетероциклов: она минимальна для пиридина и увеличивается при переходе к его бензологам. Особенно большой величиной Δq_{α^+} отличаются бенз- и нафтимидазольные системы, а также перимидин. Варьирование величины Δq_{α^+} при переходе от

ТАБЛИЦА 3

Значения эффективного положительного заряда q_2^+ и химического сдвига протонов δ_2 на α -С-атоме некоторых гетероциклов и их катионов²⁷

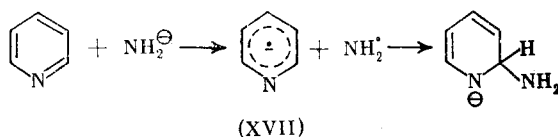
Соединение	Нейтральная молекула		Катион		Δq_2^+	$\Delta \delta_2$, м. д.
	q_2^+	δ_2 , м. д.	q_2^+	δ_2 , м. д.		
Пиридин	+0,077	8,60	+0,241	8,98	+0,164	+0,38
Изохинолин	+0,105	9,31	+0,329	10,07	+0,224	+0,76
Бенз[<i>f</i>]хинолин	+0,095	9,18	+0,276	9,95	+0,181	+0,77
Акридин *	+0,105	8,97	+0,288	10,15	+0,183	+1,18
Бензимидазол	+0,170	8,18	+0,443	9,61	+0,273	+1,43
Нафт[1,2- <i>d</i>]имидазол	+0,152	8,15	+0,419	9,67	+0,267	+1,52
Перимидин	+0,256	7,41	+0,511	8,98	+0,255	+1,57

* Данные для γ -положения.

одной гетеросистемы к другой можно связать с различной поляризуемостью их $C=N$ -связей в ходе координации $\gg N-NaNH_2$ (о важности фактора поляризуемости в реакции Чичибабина было впервые упомянуто в работах^{49, 50}). Очевидно, чем больше величина Δq_α^+ , тем легче, при прочих равных условиях, должно идти взаимодействие гетероцикла с амидом металла. В табл. 3 приведены рассчитанные с помощью метода МОХ Хюккеля величины Δq_α^+ для серии гетероциклов, величина rK_α которых лежит в области, наиболее благоприятной для реакции Чичибабина. Одновременно приведены величины $\Delta \delta_\alpha$, характеризующие химический сдвиг α -СН-протона в спектре ПМР катиона по сравнению с соответствующим основанием. В общем ход изменения величин Δq_α^+ и $\Delta \delta_\alpha$ совпадает.

На основании кинетических данных гетероциклы по легкости вступления в реакцию Чичибабина располагаются в ряд: бензимидазол > изохинолин > перимидин > бенз[*f*]хинолин > пиридин > акридин¹⁶. Исключая акридин (трудность γ -аминирования), этот ряд весьма близко согласуется с изменениями величины Δq_α^+ , если не считать того, что изохинолин и перимидин поменялись местами. Трудно, однако, ожидать, чтобы столь сложная реакция, как реакция Чичибабина, идеально коррелировалась одним электронным параметром. Помимо поляризуемости, роль играют и основность соединения, и величина положительного заряда на α -С-атоме, и легкость ароматизации σ -комплекса и, возможно, некоторые другие факторы.

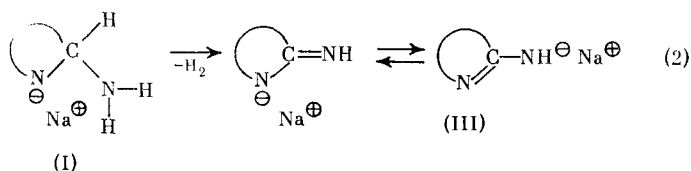
О возможности анион-радикальной стадии в реакции Чичибабина. В последние годы в органической химии утвердился взгляд о возможности радикальных стадий в реакциях нуклеофильного замещения ароматических соединений⁵¹⁻⁵⁶. Применительно к реакции Чичибабина также было показано, что она чувствительна к действию ингибиторов свободно-радикальных процессов¹⁶. Было сделано предположение о стадии одноэлектронного переноса, которая, вероятно, предшествует образованию σ -комплекса и происходит сразу вслед за сорбцией гетероцикла на поверхности $NaNH_2$:



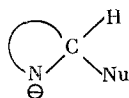
Необходимо подчеркнуть, что введение стадии электронного переноса не противоречит высказанным выше соображениям о механизме присоединения, а лишь уточняет их, позволяя объяснить ряд дополнительных фактов. В частности, некоторые соединения, содержащие электроноакцепторные группы (NO_2 , $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}$ и др.), не аминируются, несмотря на удовлетворительную основность и значительную величину q_α^+ . Можно предположить, что эти заместители уменьшают спиновую плотность в положении 2 анион-радикала (XVII) и тем самым препятствуют рекомбинации радикалов с образованием σ -комплекса. В целом вопрос о промежуточном образовании анион-радикалов в реакции Чичибабина требует дальнейшего изучения.

о) Стадия элиминирования

Существуют две основные точки зрения на механизм ароматизации σ -комплекса в реакции Чичибабина. Первая из них, представленная на схеме (1), включает потерю σ -комплексом гидрида натрия. Согласно второй схеме (2), предложенной еще Бергстромом¹¹⁻¹⁵, σ -комплекс стабилизируется путем непосредственной потери молекулы H_2 в результате отщепления протона от группы NH_2 и гидрид-иона от тетраэдрического атома углерода:



В пользу схемы (2) свидетельствует, в частности, то, что реакции азотистых гетероциклов с анионными нуклеофилами особенно легко протекают тогда, когда нуклеофил содержит по крайней мере один атом водорода, способный к протонизации. К их числу относятся анионы NH_2^- , OH^- , NHR^- . Отвечающие им σ -комплексы (XVIIIa—в)



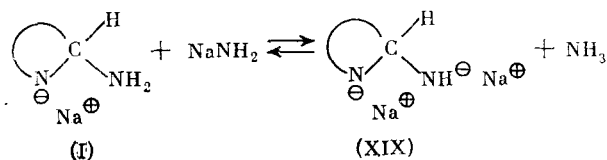
(XVIII) а) $\text{Nu} = \text{NH}_2$; б) $\text{Nu} = \text{OH}$;

в) $\text{Nu} = \text{NHR}$;

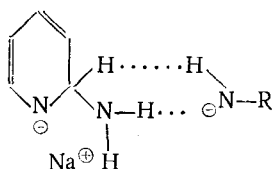
г) $\text{Nu} = \text{NR}_2$; д) $\text{Nu} = \text{OR}$

могут ароматизоваться путем потери молекулы H_2 без предварительного отщепления гидрида натрия. Если в качестве нуклеофилов выступают анионы вторичных аминов или алкоксиды металлов, σ -комплексы которых (XVIII г—д) не могут стабилизироваться подобным образом, то осуществить соответствующие реакции замещения, как правило, не удается.

Прямое отщепление водорода от σ -комплекса — это скорее всего также упрощенная картина. Ясно, что для этого в смеси должны находиться соответствующие акцепторы гидрид-ионов и протонов. Предполагается^{12, 57}, что гидрид-ион отщепляется не от σ -комплекса (I), а от дианионного σ -комплекса (XIX), образующегося в результате кислотно-основного взаимодействия:



Возможность образования подобных комплексов косвенно подтверждается данными спектроскопии ПМР^{25, 26}, а также тем фактом, что в жидком аммиаке реакция аминирования идет в заметной степени лишь при наличии в смеси избытка металлотида¹². При такой трактовке стадии ароматизации выделение водорода должно происходить в результате отщепления гидрид-иона от комплекса (XIX) с помощью молекулы аммиака, т. е. фактически мы имеем здесь дело с бифункциональным катализом через переходное состояние типа (XX). По-видимому, решающим доводом в пользу бифункционального катализа является обнаружение каталитического влияния на реакцию Чичибабина добавок натриевых солей аминов и наличие на кинетических кривых, выражающих зависимость скорости выделения H_2 , автокаталитического участка¹⁶. Соли (III), несмотря на наличие в смеси избытка более основных амид-ионов, катализируют реакцию; это говорит о том, что в переходном комплексе (XX)



(XX) а) $\text{R}=\text{H}$, б) $\text{R}=\text{Hetar}$.

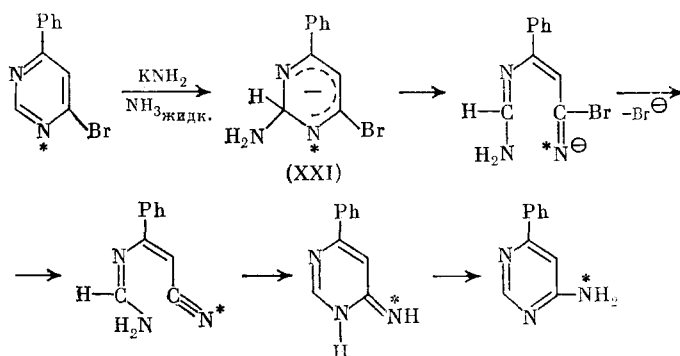
гидрид-ион отщепляется труднее протона, т. е. катализу подвержено не столько отщепление протона, сколько отщепление гидрид-иона. Это означает, что переходное состояние стадии элиминирования близко к σ -комплексу (XIX), а не к аддукту Циглера (I), как это до сих пор считалось.

Гидрид-ион от σ -комплекса может отрываться также с помощью молекулы исходного соединения, что ведет к образованию дигидропроизводных¹⁶.

Сказанное выше относилось к гетерогенному аминированию. Успешное аминирование в жидком аммиаке происходит лишь в присутствии окислителей (чаще других применяют KNO_3 ¹¹⁻¹⁵), превращающих промежуточный аддукт (I) в амин.

Об отношении галогенпроизводных N-гетероциклов к металлотидам. В литературе до сих пор нет ни одного примера успешного аминирования галогенированных N-гетероциклов по Чичибабину, хотя такие попытки и предпринимались⁴. Хорошо известно, что галогенпроизводные гетероциклов взаимодействуют с металлотидами, замещая атом галогена на аминогруппу либо по $\text{S}_\text{N}2\text{Ar}$ ^{5, 6}, либо по гетариновому⁵⁸ механизмам. Эти реакции обычно проводят в жидком аммиаке.

Некоторый свет на особенности поведения галогенированных N-гетероциклов в реакции Чичибабина проливает предложенный недавно голландскими химиками так называемый ANRORC-механизм^{59, 60}. Этот механизм в особенности характерен для соединений ряда пиримидина, например:

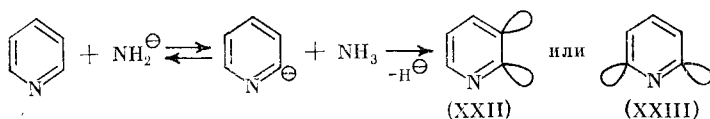


Реакция начинается с присоединения иона NH_2^- к атому С(2), не несущему галогена. Образующиеся при этом σ -комплексы типа (XXI) удалось недавно наблюдать^{61, 62}. Важной особенностью этих комплексов является то, что они стабилизируются не с потерей иона H^+ , что представляло бы собой реакцию Чичибабина, а путем элиминирования бромид-иона с синхронной или поэтапной рециклизацией. В результате этого N-атомы амид-иона и гетероцикла меняются местами. Механизм *ANRORC* обычно конкурирует с *S_N2Ar* или *EA*-механизмами^{59, 60}.

Еще одной возможной причиной неспособности галогенированных гетероциклов аминироваться по Чичибабину является тот факт, что их радикал-анионы (возможные промежуточные продукты реакции) часто фрагментируют с потерей галогенид-иона⁶³. Тем не менее кажется интересным изучить отношение галогенированных N-гетероциклов к NaNH_2 в апротонной среде. В особенности это относится к соединениям, содержащим малоподвижный галоген (например, 3-бромпиридин).

в) Механизм «элиминирования-присоединения»

Механизм *EA*, предложенный для реакции Чичибабина в 1963 г.^{64, 65} и включающий промежуточное образование гетаринов типа (XXII) или (XXIII), был подвергнут энергичной критике^{4, 5, 66, 67}.



В качестве основных доводов были выдвинуты следующие:

1. Отсутствие кинетического изотопного эффекта при аминировании смеси пиридина-2-*d* и пиридина-3-*d*.

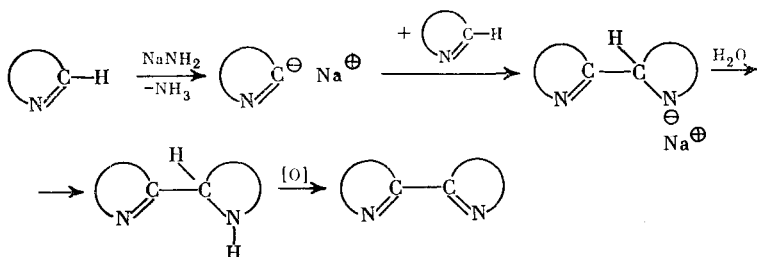
2. Преимущественное аминирование 3-замещенных пиридинов в положение 2.

3. Успешное аминирование тех гетероциклов, для которых невозможно образование арина (азолы, акридин, изохинолин). Аминирование 2,5-дизамещенных пиридинов⁶⁸ также не может включать промежуточного образования 2,3- или 2,6-дегидропиридина.

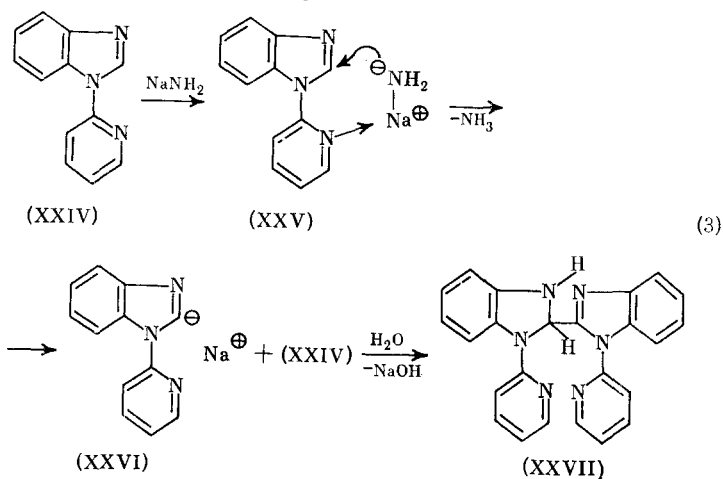
4. Согласно расчетам с помощью расширенного метода Хюккеля, арины (XXII) и (XXIII) гораздо менее стабильны, чем 3,4-дегидропиридины⁶⁹, что подтверждается данными о реакционной способности 2- и 3-галогенпиридинов⁵⁸.

2. Побочные процессы

Наиболее типичная побочная реакция при аминировании гетероциклов по Чичибабину — их димеризация с участием α - или γ -положений. Образование димеров, имеющих ароматическую или гидрированную структуры, наблюдалось для пиридина^{1, 3, 7}, хинолина⁷⁰, акридина⁴⁴, хиноксалина⁷¹, N-замещенных бензимидазолов^{27, 38, 46, 72}. Выход димера, достигающий иногда 60%, сильно зависит от природы гетероцикла и растворителя. Механизм димеризации остается не вполне ясным. В принципе реакция может сводиться к металлированию α -СН-связи с последующим нуклеофильным присоединением карбаниона по $C=N$ -связи второй молекулы²⁷:



Другой путь — димеризация промежуточно образующегося радикал-аниона типа (XXVII). По мнению авторов настоящей статьи, оба пути димеризации реализуются в разных случаях. Так, например, образование 9,9'-биакриданила (XIII), учитывая легкость полярографического восстановления акридина⁷³, почти несомненно протекает по анион-радикальному механизму. Напротив, образование димера (XXVII) с выходом 51% в ксилоле и 10% в диметиланилине при взаимодействии 1- α -пиридилбензимидазола с $NaNH_2$, вероятно, включает стадию образования натрийорганического соединения (XXVI), чему может благоприятствовать внутримолекулярное содействие за счет координации типа (XXV) (о подобном содействии в реакциях металлирования ароматических соединений см., например, ^{74, 75}):

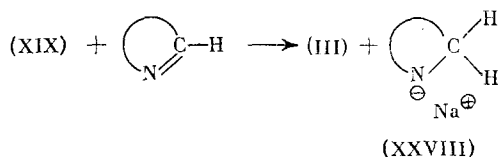


В пользу схемы (3) говорит и тот факт, что 1-метил-2-натрий-бензимидазол реагирует с 1-метилбензимидазолом в условиях реакции Чичибабина, образуя с высоким выходом 2,3-дигидро-1,1'-диметил-2,2'-ди-

бензимидазолил²⁷. Следует отметить, что образование металлоорганических соединений в реакции Чичибабина должно сопровождаться выделением газообразного аммиака. Содержание последнего в газообразных продуктах реакции действительно составляет от 10 до 50%^{16, 17}. Однако все же главным путем образования NH_3 является, по-видимому, реакция образования σ -комплекса (XIX) из σ -комплекса (I). Так, при аминировании 1-метилперимидина выделяется до 50% NH_3 , хотя димер в реакции совершенно не образуется¹⁶.

О влиянии растворителей на димеризацию свидетельствуют следующие факты. В случае 1-алкилбензимидазолов образование димеров в заметных количествах (7—12%) наблюдается только при аминировании в диметоксиэтаноле или без растворителя. При аминировании пиридина в гексаметилфосфортриамиде образуется 4,4'-дипиридил с выходом 20%⁷, причем в реакции участвуют атомы углерода с наибольшей спиновой плотностью в анион-радикале пиридина⁷⁶.

Вторая по важности побочная реакция при аминировании гетероциклов по Чичибабину — гидрирование их $\text{C}=\text{N}$ -связи, ведущее к образованию соответствующих дигидропроизводных (XXVIII), иногда с выходом до 25%. Эта реакция наблюдалась для фенантридина⁵⁷ оснований Шиффа^{20, 21, 77} и 1-метилперимидина. По-видимому, механизм заключается в переносе гидрид-иона от σ -комплекса (I) или, что более вероятно, от дианионного σ -комплекса (XIX) на легко восстанавливаемую $\text{C}=\text{N}$ -связь исходного соединения:



Другие побочные процессы специфичны для различных соединений и будут рассматриваться в главе III.

3. Влияние растворителей

К сожалению, количественных данных о влиянии растворителей на реакцию Чичибабина до сих пор нет. Принимая во внимание высокую полярность σ -комплекса, можно предположить, что легкость его образования должна зависеть от сольватирующей способности и диэлектрической постоянной растворителя. Действительно, в жидком аммиаке, растворителе с протоноакцепторной и протонодонорной активностью, а также с весьма высокой диэлектрической постоянной ($\epsilon=25,4$), σ -комплексы многих гетероциклов с металламидами образуются даже при -40° ^{25, 26}. Напротив, в инертных растворителях типа ароматических углеводородов ($\epsilon=2-2,5$) σ -комплексы образуются при температуре $70-90^\circ$ и даже выше. Диметиланилин, диметоксиэтан, тетрагидрофуран ($\epsilon=7-7,5$) и другие родственные растворители занимают промежуточное положение между жидким аммиаком и углеводородами. Аминирование в диметиланилине, как правило, протекает при более низкой температуре и быстрее, чем в ксилоле или толуоле, хотя в отдельных случаях в больших количествах образуются побочные продукты³⁷. В последнее время появились сообщения об удачном использовании в качестве растворителей тетрагидрофурана и диметоксиэтана^{27, 57}. Так, фенантридин в тетрагидрофуране аминировался даже при комнатной температуре⁵⁷.

Аминирование без растворителя описано для 1-алкилбензимидазолов²⁷, пиразина⁷⁸, пиридина⁷⁹, анабазина⁸⁰, N-метиланабазина и никотина⁸⁰, причем в двух последних случаях выходы аминокпроизводного были даже выше, чем в присутствии растворителя.

III. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С МЕТАЛЛАМИДАМИ

Все до сих пор успешно введенные в реакцию Чичибабина гетероциклы содержали пиридиновый атом азота. Роль последнего заключается в активации кольца по отношению к нуклеофильному замещению, по аналогии с тем, как это делает нитрогруппа в ароматическом ряду. Действительно, σ -константы нитро- и аза-групп весьма близки⁸¹. Лучшее всего аминируются гетероциклы с одним атомом азота пиридинового типа: пиридин, хинолин, изохинолин, фенантридин, бензхинолины. При введении в молекулу нескольких аза-групп положение осложняется, и действие NaNH_2 может приводить либо к аминированию (нафтиридины, пиразины), либо к побочным процессам (хиноксалин, триазин). π -Избыточные системы, содержащие только пиррольный атом азота (индолы, индолизин и т. п.), в реакцию Чичибабина не вступают. Единственным π -избыточным гетероциклом, который удалось ввести в реакцию, является перимидин, однако его молекула наряду с пиррольным содержит и пиридиновый атом азота.

Азолы, другой вид соединений с гетероатомами обоих типов, к действию металлмидов также относятся по-разному. Неконденсированные азолы (имидазол, пиразол) обычно не аминируются, хотя есть и исключения (тиазол). В бенз- и нафтазолах положение изменяется в результате обеднения гетерокольца электронами, и они становятся склонными к аминированию (бензимидазол, нафtimiдазолы), хотя и не всегда (не аминируются индазол, бензселеназол).

Предрасположение группировки $\text{N}=\text{CH}$ к аминированию действием NaNH_2 , по-видимому, настолько велико, что иногда она аминируется, даже не будучи включенной в цикл. Так, например, удалось ввести в реакцию Чичибабина основания Шиффа^{20, 21, 77}.

Из сказанного может сложиться впечатление, что наличие пиридинового атома азота — необходимое условие аминирования. Однако к этому утверждению следует подходить с осторожностью. Еще Сакс показал, что в жестких условиях аминироваться амидом натрия могут даже такие соединения, как нафталин, нафтиламины и нафтолы⁸², причем в реакции выделяется водород (т. е. она протекает как нуклеофильное замещение). Позднее были аминированы и другие негетероциклические соединения — мезобензантрон^{83, 84} и нитробензол⁸⁵, хотя выходы аминов в этих случаях невелики. Очевидно, вопрос о возможности аминирования гетероциклов, не содержащих азатгруппу, нуждается в дальнейшем исследовании.

1. Азины

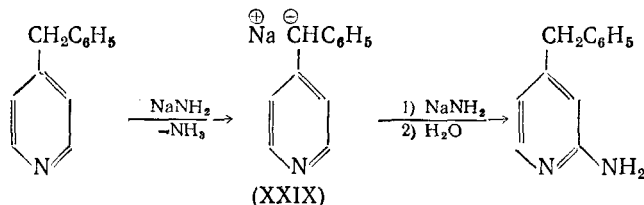
а) Пиридины

Пиридин и его 2- и 4-замещенные. Вопреки широко распространенному мнению, пиридин представляет собой один из наиболее медленно аминирующихся гетероциклов. В отличие от диазинов, хинолина, изохинолина он, например, не реагирует с KNH_2 в жидком аммиаке даже при длительном выдерживании²⁵. Аминирование пиридина требует многочасового нагревания при 105—130° (выход 2-аминопиридина 70—85%)^{1, 79, 86-88}. В качестве побочных продуктов образуются в небольшом

количестве дипиридилы, 2,2'-дипиридиламин и 4-аминопиридин^{1, 3}. При 170—180° с выходом 55% может быть получен 2,6-диаминопиридин¹, а при 200° с большим избытком NaNH₂ — 2,4,6-триаминопиридин с небольшим выходом⁴². Относительная трудность аминирования пиридина объясняется сравнительно невысоким положительным зарядом на α-углеродном атоме, а также низкой поляризуемостью связи C=N (табл. 1, 3).

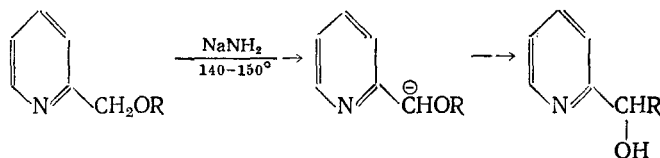
2-Алкилпиридины (R=CH₃^{1, 86-91}, *n*-C₃H₇³) аминируются в свободное α-положение; если оно занято, γ-аминирование протекает в небольшой степени⁴³. 2,4,6-Тризамещенные пиридины в реакцию Чичибабина не вступают¹. 2-*трет*-Бутилпиридин не аминируется даже в жестких условиях⁹². По-видимому, объемистая *трет*-бутильная группа стерически не позволяет соединению сорбироваться на поверхности NaNH₂. Фенильная группа обладает меньшими стерическими требованиями, и 2-фенилпиридин дает 2-фенил-6-аминопиридин (в диметиланилине, 130—140°) с выходом 87%, вместе с небольшим количеством 4,6-диаминопроизводного^{93, 94}.

4-Алкилпиридины (R=CH₃⁹⁵, C₂H₅⁹⁶, *n*-C₃H₇⁹⁷, *n*-C₅H₁₁⁹⁸) превращаются в 2-аминопроизводные с выходом 60—76%; 2,6-диаминопроизводных при этом не образуется. Высокие выходы аминов при аминировании α- и γ-пиколинов указывают на то, что в апротонных растворителях группа CH₃ не ионизируется (эта ионизация имеет место лишь в жидком аммиаке⁹⁹). Напротив, 4-бензилпиридин вначале образует карбанион (XXIX), который аминируется с трудом⁹⁸:



Трудность аминирования из-за аналогичной ионизации возрастает в случае амно- и оксипиридинов. Так, γ-пиридон аминируется только при 250° в вазелиновом масле, образуя с выходом 69—75% 2,6-диамино-4-оксипиридин¹⁰⁰. α-Пиридон аминируется до 2-амино-6-оксипиридина⁹⁸. Реакция 2-аминопиридина с NaNH₂ при 120—130° сопровождается энергичным выделением аммиака, а образующаяся соль (III) далее аминируется до 2,6-диаминопиридина лишь при 160—180° (выход 71—79%)^{41, 87}. 4-Аминопиридин ввести в реакцию Чичибабина не удалось⁴¹. Данные по аминированию 3-аминопиридинов противоречивы^{41, 101}.

В некоторых случаях действие NaNH₂ на пиридины сопровождается перегруппировками или элиминированием заместителей. Так, 2- и 4-алкоксиметилпиридины претерпевают перегруппировку Виттига¹⁰²:



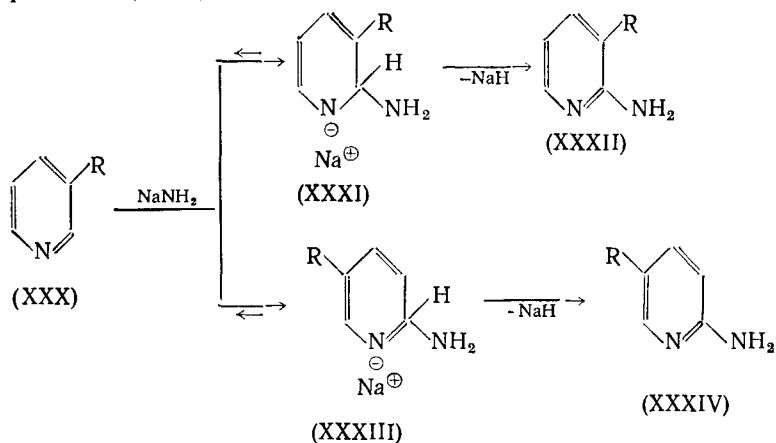
R=C₂H₅, C₆H₅CH₂ и др.

2-Диметиламинопиридин при действии NaNH₂ образует с выходом 30% 2,6-диаминопиридин, причем вначале замещается диметиламиногруппа^{41, 103}. 4-Диметиламинопиридин аминируется в положение 2 без элими-

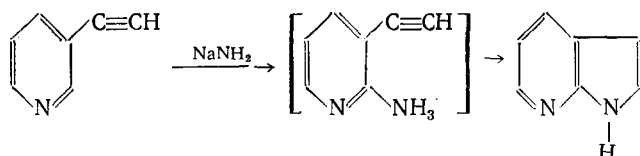
нирования заместителя, однако 4-диэтиламинопиридин подвергается дезалкилированию, в результате чего образуется натриевая соль 4-этил-аминопиридина, инертная к дальнейшему действию NaNH_2 ⁴¹.

Пиридин-4-карбоновая кислота и ее амид при аминировании превращаются в 2,6-диаминопиридин¹⁰⁴.

3-Замещенные пиридины. Одной из интересных особенностей реакции Чичибабина является преимущественное аминирование 3-замещенных пиридинов (XXX) в положение 2 (табл. 4).



В соответствии с ожидаемым, 3-алкильные группы дезактивируют ядро по отношению к амид-иону, но положение 6 дезактивируется сильнее, чем положение 2^{5, 50}. Эта особенность аминирования была удачно использована в синтезе 7-азиндола из 3-этилпиридина¹¹¹:



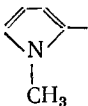
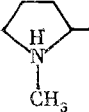
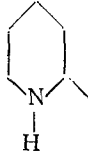
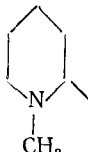
При аминировании соединений с объемистыми группами в положении 3 выход 6-аминопроизводного уравнивается с выходом 2-изомера или даже превышает его (табл. 4).

Аналогичная ориентация имеет место при взаимодействии 3-алкилпиридинов с метил-¹²⁵ и фениллитием^{126, 127}. Природа этого явления неоднократно обсуждалась. Не было найдено никакого четкого соответствия между ориентацией нуклеофила и каким-либо индексом реакционной способности¹²⁸, что и не удивительно, поскольку в таких расчетах игнорируются стерические и сольватационные эффекты, а также возможное взаимодействие 3-заместителя и нуклеофила в переходном состоянии. Преимущественное образование 2-аминопроизводного, как предполагают, связано с тем, что отвечающий ему σ -комплекс (XXXI) теряет гидрид-ион быстрее, чем σ -комплекс (XXXIII)^{5, 50, 126}. Такое объяснение удовлетворительно, если скорость реакции лимитируется стадией ароматизации. Однако, как уже было сказано, кинетический изотопный эффект в реакции Чичибабина обнаружен не был⁶⁶.

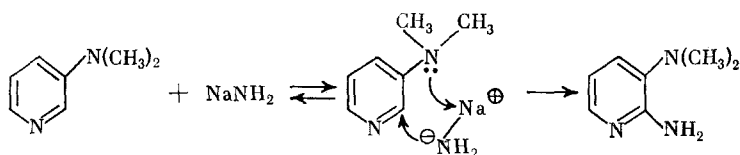
Наиболее привлекательным объяснением представляется предположение о том, что ориентация нуклеофила в положение 2 обусловлена силами Лондона или ион-дипольным взаимодействием нуклеофила с

ТАБЛИЦА 4

Аминирование 3-замещенных пиридинов (XXX)

R	Продукты реакции (в скобках соотношение изомеров)	Общий выход, %	Ссылки
CH ₃	(XXXII) + (XXXIV) (10,5:1)	50	49,50,105,106
CH ₃	2,6-диамино-3-метилпиридин	4	107
C ₂ H ₅	(XXXII) + (XXXIV) (3,5:1)	64	108,109
n-C ₄ H ₉	(XXXII) + (XXXIV) (4:1)	50	110
C≡CH	7-азаиндол	54	111
NHCH ₃	(XXXII)	—	112
OH	2,6-диаминопиридин	55	113
N(CH ₃) ₂	(XXXII)	62	41
COOH	2,6-диаминопиридин	12	114
CONH ₂	2,6-диаминопиридин	44	114
CONH ₂	(XXXII)	25	115
	(XXXII) + (XXXIV) (7,3:10)	45	116
	(XXXII) + (XXXIV) (9:11)	60—68	117—120
	(XXXII) + (XXXIV) (1:20)	40	117,121—123
	(XXXII) + (XXXIV) (1:1)	46	117,122,124

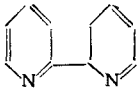
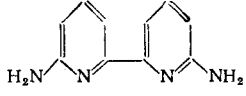
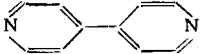
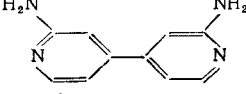
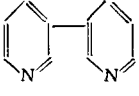
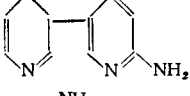
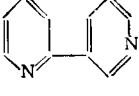
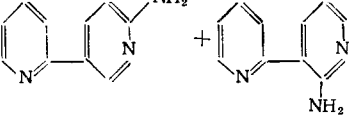
3-заместителем в переходном комплексе ^{5, 50, 129}. Такое взаимодействие должно быть особенно заметным в случае 3-диметиламинопиридина. Действительно, это соединение аминруется исключительно в положении 2 ⁴¹:



Другие пиридины. Немногочисленные работы по аминированию дипиридилов показали, что они реагируют с NaNH₂ с большим трудом, образуя аминопроизводные с невысоким выходом. Данные по аминированию дипиридилов и дизамещенных пиридинов приведены в табл. 5.

ТАБЛИЦА 5

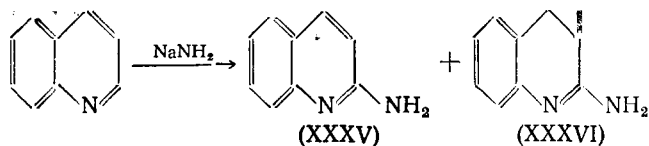
Аминирование дизамещенных пиридинов и дипиридилов

Соединение	Продукт реакции	Выход, %	Ссылки
2,5-Me ₂ C ₅ H ₃ N	2-амино-3,6-диметилпиридин	32	130
3,5-Me ₂ C ₅ H ₃ N	2-амино-3,5-диметилпиридин	20	130
2,6-Me ₂ C ₅ H ₃ N	4-амино-2,6-диметилпиридин	6	43
2-Me-5-EtC ₅ H ₃ N	2-амино-3-этил-6-метилпиридин	70	68,96,131
2-Me-5-n-PrC ₅ H ₃ N	2-амино-3-н-пропил-6-метилпиридин	—	131
2-Me-4-HOC ₅ H ₃ N	2-амино-4-окси-6-метилпиридин	—	132
3,4-(HO) ₂ C ₅ H ₃ N	2-амино-3,4-диоксипиридин	40	133
		—	134*
		—	96*
		—	135*
		—	136*

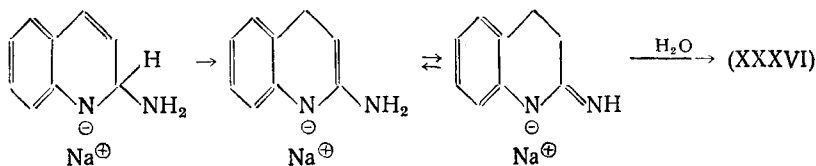
* Сведений о выходах нет.

б) Конденсированные системы, содержащие пиридиновое ядро

В апротонных растворителях хиолин аминруется плохо: выход трудно поддающегося очистке 2-аминохиолина (XXXV) в толуоле^{1, 70} и ксилоле⁷⁹ не превышает 32%. В среде диметиланилина выход (XXXV) падает до 7%, и основным продуктом несколько неожиданно становится 2-амино-3,4-дигидрохиолин (XXXVI) (выход 24%)¹³⁷:



Образование (XXXVI) схематически можно представить следующим образом:



Эта реакция имеет место и для некоторых производных хиолина^{138, 139}. Наибольший выход 2-аминохиолина (53—69%) может быть достигнут

ТАБЛИЦА 6

Аминирование монозамещенных хинолинов

Заместитель в исходном соединении	Заместители в продукте реакции	Выход, %	Ссылки
2-COOH	4-амино-2-карбокси-	81	14
2-C ₆ H ₅	2-фенил-4-амино-	91	15
2-OCH ₃	2-амино-	51	14
2-SO ₃ H	2-амино-	74	14
2-NHCH ₃	2-амино-	15	140
2-N(CH ₃) ₂	2-амино-	—	140
4-CH ₃	2-амино-4-метил-	46	3
4-COOH	2-амино-4-карбокси-	70	14
4-CONH ₂	2-амино-4-карбамоил-	54	141
6-CH ₃	2-амино-6-метил-	17	14
6-COOH	2-амино-6-карбокси-	60	14
6-C ₆ H ₅	2-амино-6-фенил	86	15
6-N(CH ₃) ₂	2-амино-6-диметиламино-	34	14
6-OCH ₃	2-амино-6-метокси-	27	14
6-SO ₃ H	2-амино-6-сульфо-	40	14
7-CH ₃	2-амино-7-метил-3,4-дигидро-	4,3	139
8-CH ₃	2-амино-8-метил-*	35	14,138
8-C ₆ H ₅	2-амино-8-фенил-	88	15
8-OC ₂ H ₅	2-амино-8-этокси-	76	14

* Был выделен также 2-амино-8-метил-3,4-дигидрохинолин (1%)^{12a}.

при аминировании в жидком аммиаке амидом бария или калия¹³; в последнем случае с выходом 10% образуется также 4-аминохинолин.

Как уже отмечалось, хинолин образует в жидком аммиаке два σ -комплекса — 2-амино-1,2-дигидрохинолинид-(VIII) и 4-амино-1,4-дигидрохинолиниданион (IX)²⁶. Несмотря на то что последний термодинамически более стабилен, хинолин все же аминируется главным образом в положение 2. Возможное объяснение этому заключается в том, что (VIII) ароматизируется быстрее (в жидком аммиаке, к которому относятся эти рассуждения, стадия ароматизации несомненно является лимитирующей).

Результаты аминирования различных производных хинолина представлены в табл. 6. Из нее, в частности, видно, что хинолины значительно легче пиридинов аминируются в γ -положение.

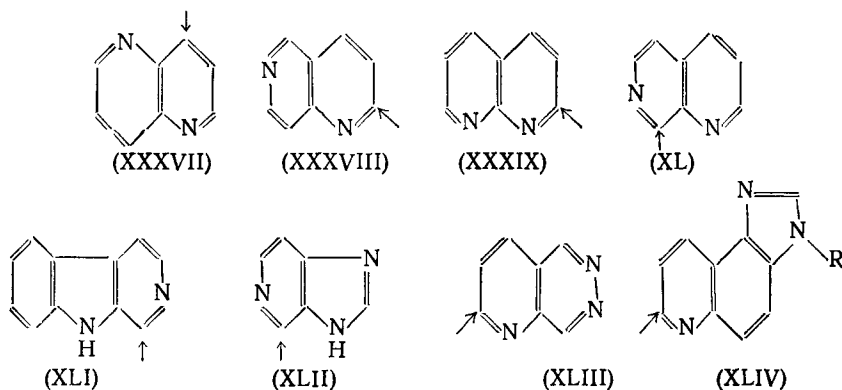
2- и 4-Метилхинолины не аминируются в жидком аммиаке из-за ионизации метильных групп^{14, 142}. В среде диметиланилина, однако, 4-метилхинолин аминируется (табл. 6). Хинолинкарбоновые кислоты и их амиды, в противоположность производным пиридина, аминируются без элиминирования заместителя. Окси- и аминихинолины не аминируются даже в жестких условиях¹⁴.

Изохинолин — один из наиболее легко аминирующихся гетероциклов; аминогруппа вступает исключительно в положение 1. Выход 1-аминоизохинолина в диметиланилине количественный¹⁴⁴, в жидком аммиаке 87%^{12, 13}, в толуоле 38%¹⁴³. Хорошо аминируются также изохинолин-4-карбоновая кислота¹⁴⁴, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин¹⁴⁵ и 7-метоксиизохинолин¹⁴⁶.

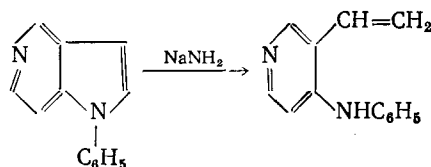
5,6- и 7,8-Бензхинолины с высоким выходом образуют 2-аминопроизводные как в жидком аммиаке¹⁵, так и в диметиланилине¹⁴⁷. Фенантридин легко аминируется в положение 6 в диметиланилине^{148, 149}, ксилоле¹⁴⁸, тетрагидрофуране⁵⁷, жидком аммиаке⁴², однако количество выделяющегося водорода меньше теоретического. Последнее объясняет-

ся образованием в качестве побочного продукта 5,6-дигидрофенантридина (выход 20%)⁵⁷. Аминирование акридина рассмотрено выше (стр. 1938).

Описано аминирование нескольких соединений, в которых пиридиновое кольцо конденсировано с другой гетероароматической системой. К ним относятся нафтиридины (XXXVII) — (XL)^{150, 151}, β-карболин (XLI)¹⁵², имидазо[4,5-с]пиридин (XLII)¹⁵³, пиридо[4,5-*b*]пиридазин (XLIII)¹⁵⁴ и имидазо[4,5-*f*]хинолин (XLIV)¹⁴⁷ (стрелкой указано место вступления аминогруппы):



Не удалось аминировать 7-азаиндолины⁴⁴, 7-азаиндол¹⁵⁵, 1-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин^{156, 157}, 1-бензил-4-азаиндол и 1-фенил-5-азаиндол⁴⁴. Интересно, что последнее соединение при действии амида натрия превращается в 3-винил-4-фениламинопиридин⁴⁴, т. е. формально протекает двухэлектронное восстановительное расщепление кольцевой C—N-связи:

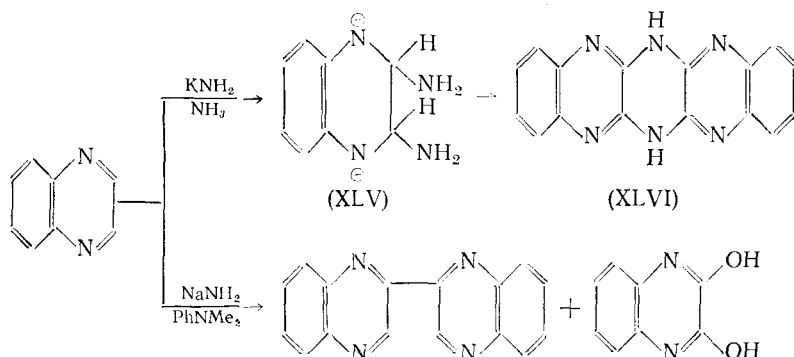


в) Диазины и триазины

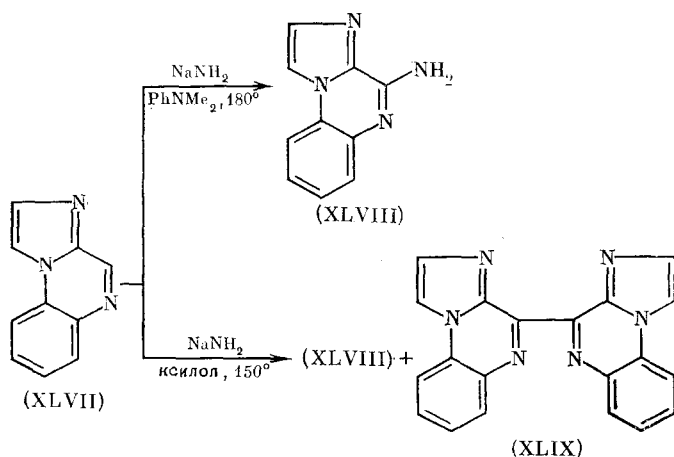
Пиридазин не вступает в реакцию Чичибабина¹⁵⁴, хотя и образует σ-комплекс (VI) в жидком аммиаке²⁵. Имеется лишь одно сообщение об аминировании производных пиридина: при действии NaNH_2 в декалине на 4-метилпиримидин были выделены 2-амино-4-метил- и 2,6-диамино-4-метилпиримидин (выход не указан)¹⁵⁸. Пиразин аминруется амидом натрия без растворителя с образованием 2-аминопиразина с невысоким выходом (8—17%)⁷⁸; данные по аминированию пиразина в жидком аммиаке противоречивы^{159, 160}. Аминопроизводные 2,5-диметилпиразина образуются в ксилоле с выходом 10%¹⁶¹, а в диметиланилине — 35%¹⁶². 2,5-Ди-втор-бутилпиразин был превращен в амин с выходом 60—65%¹⁶³.

Реакция хиноксалина с амидами щелочных металлов протекает сложно и без выделения водорода. В жидком аммиаке с двумя эквивалентами амида калия единственным идентифицированным продуктом реакции был флуорубин (XLVI)¹⁶⁰. Его образование, по-видимому, является результатом взаимодействия σ-комплекса (XLV)¹⁶⁴ с молекулой исходного соединения. В диметиланилине с амидом натрия при 210—225°

хиноксалин образует 2,2'-бихиноксалил и 2,3-диоксихиноксалин ⁷¹:



Единственным аминирующимся в условиях реакции Чичибабина производным хиноксалина оказался имидазо[1,2-*a*]хиноксалин (XLVII): при реакции в диметиланилине с выходом 44% выделен амин (XLVIII), в то время как в ксилоле выход его падает до 11%, и основным продуктом становится димер (XLIX) ⁷²:

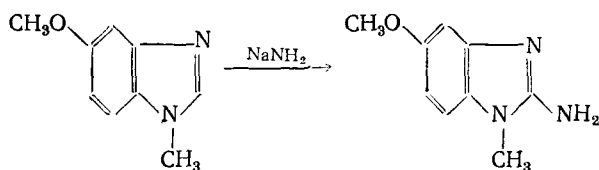


Хиназолин аминируется в диметиланилине до 4-аминохиназолина ³³. 4-Меркаптохиназолин и 4-меркапто-6,7-бензхиназолин аминируются с элиминированием меркаптогруппы и образованием 2,4-диаминопроизводных ¹⁶⁵. Аналогичные результаты наблюдались и для 5,6-бензхиназолина и его меркаптопроизводных ¹⁶⁵.

Из триазинов действию NaNH_2 был подвергнут 1,3,5-изомер. При 160° в ксилоле он расщепляется до цианида натрия ¹⁶⁶. Птеридин, будучи растворен в жидком аммиаке, ковалентно присоединяет аммиак, однако при действии KNH_2 он разрушается ¹⁶⁷.

2. Имидазольные системы

В 1951 г. Симонов и Углов ² на примере 1-метил-5-метоксибензимидазола показали возможность аминирования имидазольного кольца в положение 2:



После этого реакция Чичибабина была распространена на большое число производных бензимидазола и ряд имидазольных систем^{4,8}. Необходимо отметить, что имидазолы со свободной NH-группой не аминируются, так как они превращаются в инертный к действию амида натрия N-анион.

Возможность аминирования производных имидазола определяется в основном тремя структурными факторами: 1) природой ядра, конденсированного с имидазольным; 2) строением заместителя при пиррольном N-атоме; 3) влиянием заместителей в ароматическом ядре.

ТАБЛИЦА 7

Аминирование нафtimiдазолов, перимидинов и ацеперимидинов

Соединение	R	Выход амина, %	Ссылки
	C ₂ H ₅	45	169
	CH ₃	45	169
	CH ₃	75	169, 170
	C ₆ H ₅ CH ₂	75	171
	CH ₃	52	172
	C ₆ H ₅ CH ₂	67	172
 (L)	CH ₃	90 (75)*	40
	C ₂ H ₅	90	40
	n-C ₈ H ₁₇	70	40
	CH ₃ OCH ₂	30 (75)*	40
	C ₆ H ₅ CH ₂	75	40
 (LI)	N(CH ₂) ₂	52	173
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	41	174
	C ₆ H ₅	100	174
 (LI)	CH ₃	30 (75)*	40
	C ₂ H ₅	25 (68)*	40

* Выход варьирует в зависимости от растворителя.

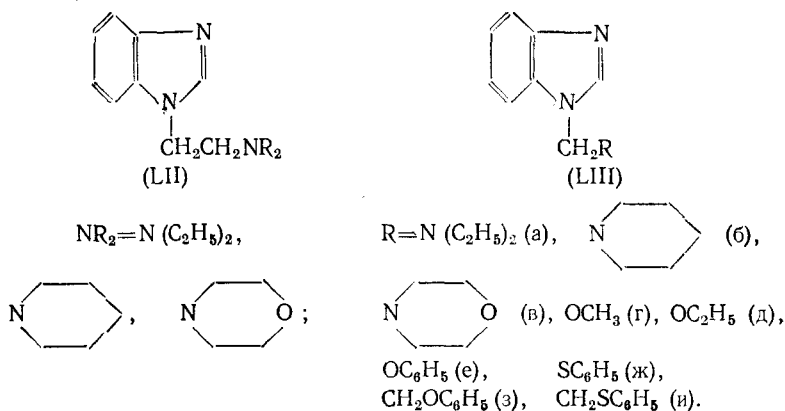
Природа ядра, конденсированного с имидазольным. В то время как N-производные бензимидазола, изомерных нафтимидазолов и 6,7,8,9-тетрагидронафт[1,2-*d*]имидазола легко аминируются в положение 2 (табл. 7), N-замещенные имидазолы, 4,5-дифенилимидазолы и 5,6,7,8-тетрагидробензимидазолы не вступают в реакцию Чичибабина¹⁶⁸. Таким образом, для успешного аминирования имидазольного кольца необходимо, чтобы оно было конденсировано с ароматическим ядром. Роль последнего заключается, вероятно, в создании достаточно большого положительного заряда на α -C-атоме за счет делокализации π -электронов (см. табл. 2). Неспособность фенантрено[9,10-*d*]имидазола аминироваться объясняется низкой ароматичностью центрального бензольного ядра¹⁶⁸.

Интересно, что неаминирующиеся имидазолы в щелочной среде легко вступают в реакцию азосочетания по μ -углеродному атому, в то время как аминирующиеся не реагируют с солями диазония; такое различие одно время служило тестом на аминированность. Этот факт отчетливо показывает различия в величинах зарядов в μ -положении двух типов азолов. Имеются, однако, и исключения: N-производные имидазо[4,5-*b*]феназина³⁹, имидазо[4,5-*b*]пиридина¹⁵⁶ и пурина²⁷ инертны как к солям диазония (высокий q_{α}^{+}), так и к амиду натрия (низкая основность).

Влияние N-заместителя. Природа заместителя при атоме N оказывает существенное влияние на аминирование имидазолов, а в отдельных случаях полностью изменяет направление реакции.

Бензимидазолы, содержащие алкильные группы нормального строения, легко аминируются при 105–120° (табл. 8). Вторичные N-алкильные группы лишь слегка затрудняют реакцию¹⁷. 1-*трет*-Бутилбензимидазол аминируется с низким выходом¹⁷⁵.



1- β -Диалкиламиноэтилбензимидазолы (LII) аминируются труднее 1-алкилбензимидазолов. Одно из возможных объяснений — конкурирующая координация атома азота заместителя с катионом натрия, которая должна затруднять реакцию. 1-Диэтиламиноэтилбензимидазол (LIIa) в условиях реакции Чичибабина образует бензимидазол, а 1-пиперидино- и 1-морфолинометилбензимидазолы (LIIб, в) превращаются в 1-аминометилбензимидазол¹⁸². Не образуют аминопроводных соединений (LII г–и)^{36, 182}.



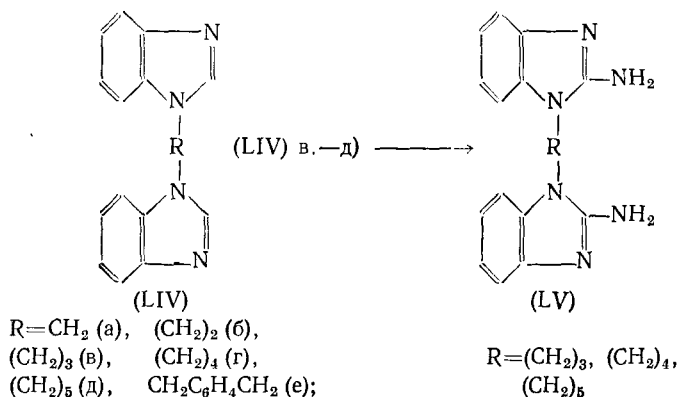
1- β -Пиридилэтилбензимидазолы при 110–140° не реагируют с $NaNH_2$; при более высокой температуре они разлагаются с образованием бензимидазола и смолы³⁸.

ТАБЛИЦА 8

Аминирование 1-замещенных бензимидазолов

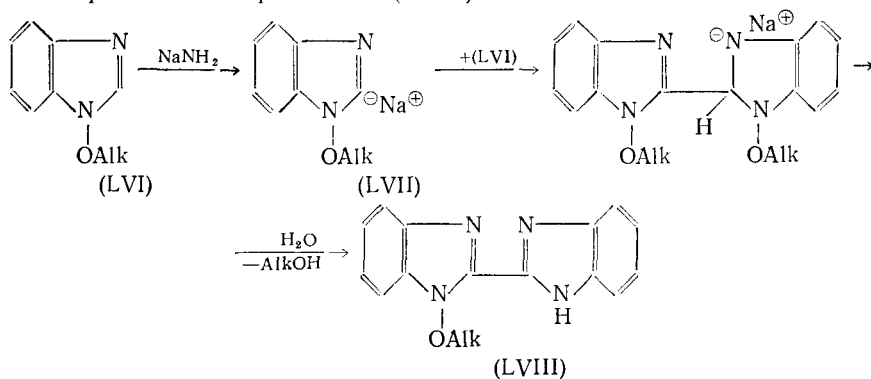
N-Заместитель	Выход 2-аминопроизводного, %	Ссылки
CH ₃	80	8,176
C ₂ H ₅	85	26,168
<i>n</i> -C ₃ H ₇	50	177
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	64	175,177
<i>n</i> -C ₄ H ₉	55	177
<i>трет</i> -C ₄ H ₉	21	175
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	70	175
<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	64	175
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	50	178
 NCH ₂ CH ₂	50	36
 NCH ₂ CH ₂	40	36
Циклогексил	70	37
C ₆ H ₅ CH ₂	67	179
<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	72	180
<i>n</i> - <i>изо</i> -C ₃ H ₇ C ₆ H ₄ CH ₂	63	180
2,5-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	61	180
<i>n</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂	29	46
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	61	46
(C ₆ H ₅) ₃ CH	54	180
(C ₆ H ₅) ₂ (CH ₃)CH	34	181
α -Нафтилметил	15	181
C ₆ H ₅	62	37
<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	47	27
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	74	39
<i>о</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	82	39
<i>n</i> -(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	71	39
2,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	66	46
2,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	60	46

Ди(бензимидазолил-1)алканы (LIV) в зависимости от длины углеводородной цепи, по-разному ведут себя в реакции Чичибабина. Так (LIV а, б, е), не аминируются даже при 180°, тогда как (LIV в—д) образуют диамины (LV) ¹⁸³. Причина такого различия в реакционной способности не вполне ясна.



Низкоосновные 1-алкоксибензимидазолы (LVI) при действии амида натрия превращаются в «димеры» (LVIII), вероятно, через промежу-

точное образование карбаниона (LVII) ¹⁸⁴.

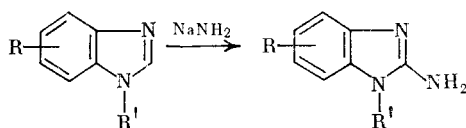


Таким образом, легкость и направление реакции 1-замещенных бензимидазола с амидом натрия сильно зависит от присутствия и положения гетероатома в заместителе.

1-Бензилбензимидазол и его производные с донорными заместителями в бензильной группе аминируются легко (табл. 8), за исключением 1-*n*-оксибензилбензимидазола, образующего трудно реагирующий О-анион, и 1-(3,4-диметоксибензил) бензимидазола, превращающегося в

ТАБЛИЦА 9

Аминирование бензимидазолов, замещенных в бензольном кольце



Заместители		Выход 2-ами- нпроизвод- ного, %	Ссылки
R	R'		
4-CH ₃ O	CH ₃	57	39
5-CH ₃	CH ₃ , C ₆ H ₅ CH ₂	60—76	186
5-CH ₃ O	CH ₃ , C ₂ H ₅ , C ₆ H ₅ CH ₂ , (C ₂ H ₅) ₂ N (CH ₂) ₃	55—63	2, 39, 176, 187
5-C ₂ H ₅ O	CH ₃ , C ₂ H ₅	55—60	185
5-C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃	25	185
5-C ₆ H ₅ O	CH ₃	70	185
5-CH ₃ S	CH ₃	87	188
5-NH ₂	CH ₃	69	39
5-N(CH ₃) ₂	CH ₃ , C ₂ H ₅	70—93	39
6-CH ₃ O	C ₂ H ₅	52	39
7-CH ₃ O	C ₆ H ₅ CH ₂	64	39
5,6-(CH ₃) ₂	CH ₃ , C ₂ H ₅ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₅ CH ₂	38—91	189
4,7-(CH ₃ O) ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	65	46

бензимидазол ⁴⁶. При аминировании 1-*n*-метоксибензилбензимидазола наблюдалось образование димера (7%) ⁴⁶. Различные 1-арилбензимидазолы, не содержащие электроакцепторных заместителей, также хорошо аминируются (табл. 8). 1-γ-Пиридилбензимидазол инертен по отношению к NaNH₂, тогда как 1-α-пиридилбензимидазол превращается в тех же условиях в димер (XXVII) ³⁸ (см. стр. 1944).

Влияние заместителей, находящихся в бензольном кольце бензимидазола. При наличии электроакцепторных заместителей (COOH,

COOR, CONH₂, NO₂, N₃, PhN=N, F, Br, Cl) в бензольном кольце бензимидазола аминирование осуществить не удается^{8, 39, 185, 186}. Это обусловлено, вероятно, одной из следующих причин или их совокупностью: 1) понижением основности атома азота ($pK_a \leq 4,8$); 2) тенденцией этих групп образовывать неаминирующиеся комплексы с NaNH₂; 3) неблагоприятным для аминирования изменением распределения спиновой плотности в промежуточно образующемся анион-радикале.

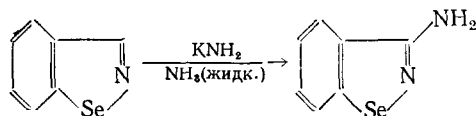
Бензимидазолы с электронодонорными группами в бензольном кольце аминируются легко (табл. 9), причем заместители уменьшают скорость реакции в соответствии с их электронодонорной силой: 5,6-Me₂ < 5-MeO < 5-Me < 5-H¹⁷. Не аминируются 5-окси-, 5,6-диметокси- и 5,6-метилendioксибензимидазолы^{39, 46} (см. стр. 1939). 1-Метил-5-аминобензимидазол аминируется в жестких условиях³⁹.

3. Перимидины

Перимидины (L) являются *пери*-изомерами нафтимидазолов, однако отличаются от последних размером гетерокольца и рядом важных физико-химических свойств. Так, наряду со значительной π -дефицитностью, перимидинам присуща высокая π -избыточность¹⁹⁰, поэтому можно сказать, что они являются единственными вступающими в реакцию Чичибабина π -избыточными соединениями. Успех аминирования перимидинов определяется сильной поляризацией связи C=N, благодаря чему на α -углеродном атоме, по которому протекает аминирование, сосредоточивается большой положительный заряд, а на пиридиновом атоме азота — отрицательный (перимидины значительно основнее нафтимидазолов, табл. 2). Кроме того, связь C=N в перимидинах характеризуется высокой поляризуемостью (табл. 3). N-Замещенные ацеперимидины (LI) вступают в реакцию Чичибабина заметно труднее перимидинов. Данные по аминированию перимидинов и ацеперимидинов представлены в табл. 7.

4. Другие гетероциклические системы

Тиазолы, селеназолы, оксазолы. Реакция Чичибабина в ряду тиазола и бензтиазола протекает сложно и не имеет практического значения. Амид натрия превращает 4-метилтиазол в 2-аминопроизводное лишь при длительном нагревании при 150°¹⁹¹. Бензтиазол аминируется при 140°, однако наряду с 2-аминобензтиазолом образуется также 2,2'-дибензтиазолил и *бис*(2-аминофенил)дисульфид¹⁹². При действии NaNH₂ на бензселеназол был выделен только *бис*(2-аминофенил)диселенид¹⁹³. Аминирование бензизоселеназола с помощью KNH₂ в жидком аммиаке приводит к 3-аминопроизводному, однако выход невысок (36%)¹⁹⁴:



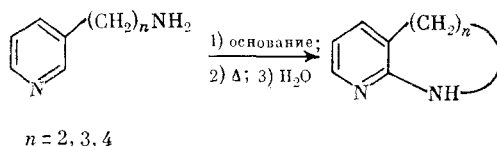
Для 4-метилселеназола¹⁹⁵ и изоксазолов¹⁹⁶ наблюдается раскрытие кольца без образования амина.

Пиразолы и индазолы. Пиразолы и индазолы имеют недостаточный для аминирования положительный заряд на α -углеродном атоме. Поэтому, а также по причине известной лабильности простой связи азот — азот, они при действии металамидов превращаются в продукты раскрытия цикла, а также в продукты рециклизации (см. обзоры^{197, 198}).

IV. РЕАКЦИИ, РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ЧИЧИБАБИНА

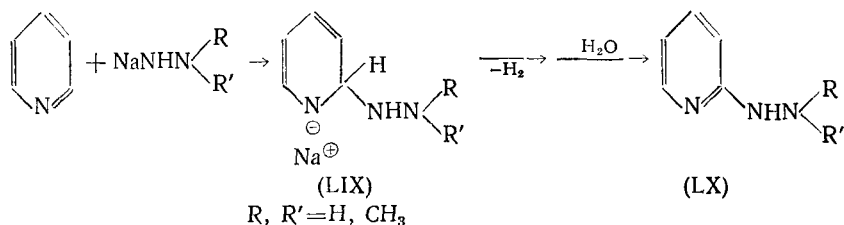
Алкил- и ариламилирование гетероциклов. Аминирование азотистых гетероциклов органическими производными амида натрия является ближайшей модификацией реакции Чичибабина. Принципиальная возможность фениламинирования пиридина в положение 2 с помощью анилида натрия была показана давно¹. Однако вследствие низких выходов эта реакция не имеет практического значения, к тому же хинолин не реагирует с анилидом натрия²², а изохинолин¹³ и пиридин¹⁹⁹ не реагируют с N-метиланилидом натрия. Алкиламилирование гетероциклов протекает с большим успехом, хотя оно мало изучено. Известно, что хинолин при действии метиламида лития в эфире образует 2-метиламинохинолин²⁰⁰. Диалкиламида щелочных металлов либо не реагируют с N-гетероциклами, либо превращают их в смолу^{11, 13, 200}.

Бергстром и сотр. осуществили алкиламилирование пиридина и хинолина в положение 2 с помощью алифатических и алициклических аминов и эвтектики $\text{KNH}_2 - \text{NaNH}_2$ в присутствии KNO_3 ²⁰¹. Выход продуктов реакции достигает 60%. Ковач и Вайда модифицировали этот метод, заменив эвтектику металламидами металлическим натрием²⁰²⁻²⁰⁵. Хотя естественным кажется предположение, что аминирующим агентом в этих случаях является алкиламид натрия, по-видимому, это не так²⁰⁴. Полагают, что реакция протекает через промежуточное образование анион-радикала пиридина (следствие переноса электрона от натрия). Это подтверждается образованием в качестве побочных продуктов 2,2'- и 4,4'-дипиридилов, а также известными данными о механизме взаимодействия натрия и пиридина²⁰⁶. Интересная разновидность реакции — внутримолекулярное алкиламилирование 3-ω-аминоалкилпиридинов в присутствии сильных оснований ($n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$, Na, NaN или NaNH_2) в диоксане или толуоле^{5, 207, 208}:



Следует подчеркнуть, что реакция в этом случае осуществляется исключительно за счет положения 2 пиридинового ядра.

Гидразинирование гидразидами металлов. Натриевые соли гидразина, N-метилгидразина и N,N-диметилгидразина весьма легко взаимодействуют с пиридином, хинолином, 5,6- и 7,8-бензхинолинами и их метилзамещенными с образованием соответствующих α-гидразинопроводных (LX)^{209, 210}:



Для пиридина и α-пиколина выходы не превышают 30%, для хинолина 45%, но в других случаях достигают 70—80%.

В этой реакции, также протекающей с элиминированием гидрида-иона, вначале образуется глубокоокрашенный σ -комплекс (LIX) ^{22, 210}, который при нагревании теряет молекулу H_2 , образуя соответствующий гидразин. Отличительной особенностью гидразинирования является повышенная устойчивость 1,4-аддуктов в случае пиридина и 2-метилхинолина: они не ароматизируются даже при нагревании ²¹⁰. Возможно, их образование и является причиной относительно невысокого выхода 2-гидразинопроводных пиридина и хинолина. Действительно, если положение 4 занято (γ -пиколлин, 4-метилхинолин, изохинолин), α -гидразинирование протекает с хорошим выходом.

Аномально стабилизируются аддукты акридина и фенантридина с гидразидом и диметилгидразидом натрия. При нагревании они вместо водорода отщепляют, соответственно, молекулы NH_3 , $(CH_3)_2N$, в результате чего образуется 9-аминоакридин и 6-аминофенантридин ²². При действии гидразида натрия на хиназолин происходит одновременно гидразинирование и аминирование и образуется 2-гидразино-4-аминохиназолин ²¹¹. В случае хиноксалина в этих условиях наблюдается раскрытие, а в случае пиримидина — сужение цикла с образованием, соответственно, *o*-фенилендиамин и пиразола ²¹¹. Еще одна побочная реакция, наблюдавшаяся, в частности, при действии гидразида натрия на пиридин, — образование гидразосоединений ²¹⁰.

Имеются указания на возможность прямого гидразинирования бензоксазола и бензселеназола ²². Фенилгидразид натрия не удалось ввести в реакцию с гетероциклическими соединениями ²⁰⁹.

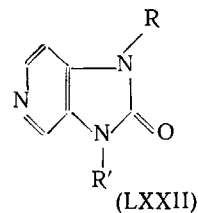
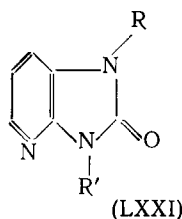
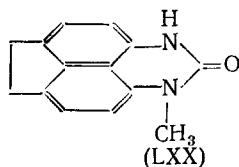
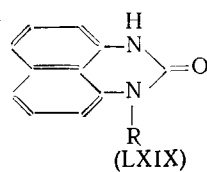
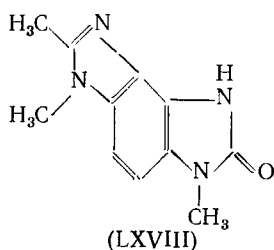
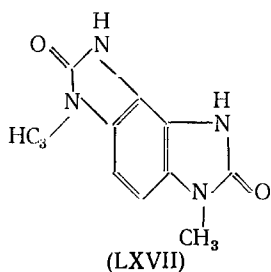
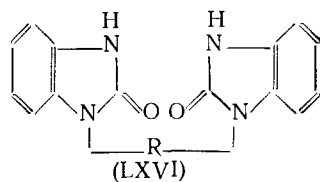
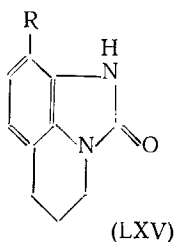
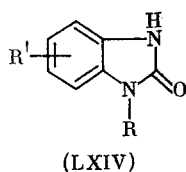
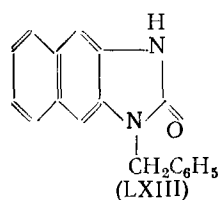
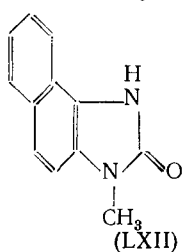
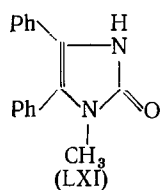
Гидроксилирование гетероциклов. Реакция прямого гидроксилирования *N*-гетероциклов является как бы кислородным аналогом реакции Чичибабина и также сопровождается выделением водорода. К настоящему времени осуществлено успешное гидроксилирование как шести-, так и пятичленных гетероциклов. Этим методом были получены α -оксопроизводные пиридинов ^{212–216}, хинолинов ^{215–218}, бензхинолинов ²¹⁸, изохинолина ²¹⁸ и фенантридина ²¹⁹. Особенно важное препаративное значение имеет гидроксилирование 1-замещенных имидазолов и перимидинов (табл. 10), осуществленное впервые Пожарским с соотр. ²²¹, поскольку образующиеся при этом *N*-монозамещенные имидазолы и перимидоны весьма трудно получить другим способом. Как показывает пример соединений (LXVI) и (LXVII), при наличии в молекуле *N*-гетероцикла двух атомов, активных по отношению к нуклеофилу, оба они могут гидроксилироваться ^{183, 220}.

Гидроксилирование проводят, сплавляя гетероциклическое соединение с большим избытком безводной порошкообразной щелочи (KOH, реже NaOH, Ba(OH)₂). Из-за низкой нуклеофильности иона OH^- процесс идет при весьма высокой температуре (обычно выше 200°), но тем не менее характеризуется удивительно высокой селективностью и, как правило, хорошими выходами (особенно для имидазолов и перимидинов). Единственный известный случай γ -гидроксилирования — образование акридона с выходом 40% при гидроксилировании акридина действием KOH при 300° ⁴⁴. Легкость гидроксилирования зависит главным образом от величины положительного заряда на α -углеродном атоме (табл. 2) ²²¹. Так, 1-метил-4,5-дифенилимидазол гидроксилируется при 370–400°, а 1-замещенные перимидины — уже при 200°.

О побочных реакциях при гидроксилировании известно значительно меньше, чем в случае реакции Чичибабина. Так, 1-фенилбензимидазол при сплавлении с KOH наряду с 1-фенилбензимидазолом образует 1,1'-дифенил-2,2-дибензимидазол ²²¹. 1-Метоксиметил-, 1-изопропил- и 1-*трет*-бутилбензимидазолы при действии KOH превращаются в бензи-

ТАБЛИЦА 10

Имидазолы и перимидоны, полученные прямым гидроксилированием



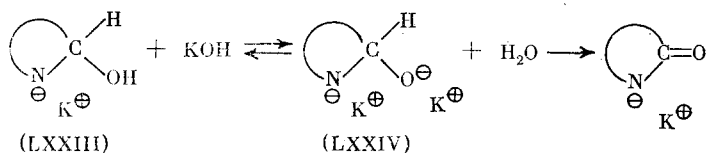
Соединение	Заместители		Выход, %	Ссылки
	R	R'		
(LXI)	—	—	30	221
(LXII)	—	—	90	221
(LXIII)	—	—	80	222
(LXIV)	CH ₃	H	90	221
(LXIV)	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	H	23	223
(LXIV)	<i>n</i> -C ₈ H ₁₉	H	75	223
(LXIV)	C ₆ H ₅ CH ₂	H	90	221
(LXIV)	C ₆ H ₅	H	20	221
(LXIV)	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	70	221
(LXIV)	CH ₃ OCH ₂	H	80	221
(LXIV)	CH ₃	5-CH ₃ O	85	221
(LXIV)	C ₆ H ₅ CH ₂	5,6-(CH ₃) ₂	85	221
(LXV)	H	—	58	224
(LXV)	(C ₆ H ₅) ₂ N	—	33	224
(LXVI)	(CH ₂) ₃	—	50	183
(LXVI)	(CH ₂) ₄	—	81	183
(LXVI)	(CH ₂) ₅	—	91	183
(LXVII)	—	—	35	220
(LXVIII)	—	—	46	220
(LXIX)	CH ₃	—	90	221
(LXIX)	C ₂ H ₅	—	87	221

ТАБЛИЦА 10 (окончание)

Соединение	Заместители		Выход, %	Ссылки
	R	R'		
(LXIX)	CH ₃ OCH ₂	—	82	221
(LXIX)	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	—	30	173
(LXX)	—	—	81	221
(LXXI)	CH ₃	H	70	225
(LXXI)	H	CH ₃	98	225
(LXXI)	H	C ₆ H ₅ CH ₂	65	225
(LXXII)	CH ₃	H	27	225
(LXXII)	H	CH ₃	44	225

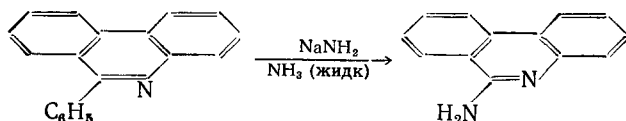
мидазол и другие продукты разложения, т. е. наблюдается элиминирование N-заместителя.

Механизм гидроксирования, вероятно, похож на механизм реакции Чичибабина, хотя он специально и не изучался. Имеются основания считать, что промежуточно образуется дианионный σ -комплекс (LXXIV): до выделения водорода обычно отгоняется вода, что сдвигает равновесие (LXXIII) \rightleftharpoons (LXXIV) вправо:



Прямое алкоксилирование N-гетероциклов алкоксидами металлов осуществить не удалось²²¹.

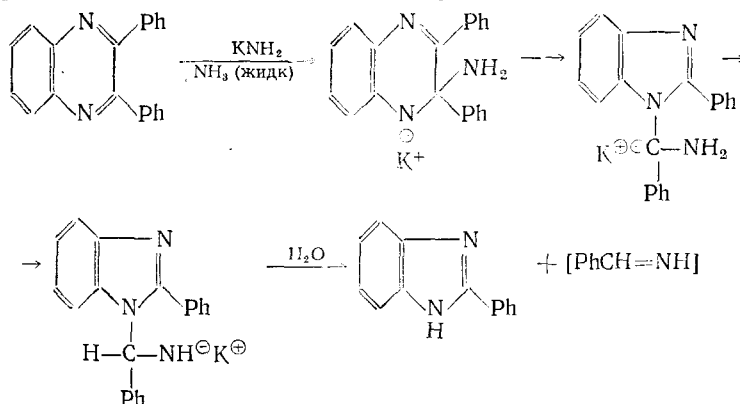
Аминирование и гидроксирование с элиминированием карбаниона. Рассматривая реакцию Чичибабина для пиридинов и хинолинов, мы привели ряд реакций, в которых отщепляющейся группой был не гидрид-ион, а группы NMe₂, SO₃H, NaI и др. Все эти группы являются, однако, хорошо уходящими. В этом отношении значительно ближе к реакции Чичибабина стоят такие превращения производных N-гетероциклов, когда их аминирование металлами сопровождается отщеплением углеводородного заместителя. Так, было показано, что 6-фенилфенантридин аминруется амидом натрия в жидком аммиаке с заменой финильной группы на группу NH₂²²⁶:



Аналогично 1-метил-2-фенилбензимидазол при сплавлении с NaNH₂ превращается в 1-метил-2-аминобензимидазол (выход 55%), а при сплавлении с KOH — в 1-метилбензимидазол (выход 60%). В меньшей степени эта реакция свойственна 2-алкилбензимидазолам^{227, 228}. Мало сомнений в том, что финильная группа элиминируется в виде карбаниона, так как в реакции выделяется бензол. Интересно отметить, что 2-фенилхинолин и 2-фенилпиридин аминруется по свободным положениям

(4 и 6, соответственно). Следовало бы выяснить, каков будет результат при сплавлении этих соединений с NaNH_2 без растворителя.

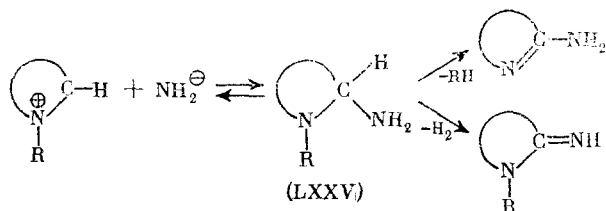
Необычная перегруппировка, приводящая к 2-фенилбензимидазолу, наблюдалась при действии KNH_2 в жидком аммиаке на 2,3-дифенилхиноксалин²²⁹. Полагают, что первой стадией процесса также является образование σ -комплекса, претерпевающего далее сужение цикла с элиминированием одной из фенильных групп в виде бензальмина:



Недавно было показано, что группа CF_3 в α -трифторметилпроизводных пиридина, хинолина и изохинолина при действии KNH_2 в жидком аммиаке легко замещается на аминогруппу²³⁰. Изучен механизм этого превращения²³¹.

Аминирование гетероароматических катионов с помощью металамидов. Как известно, N-гетероароматические катионы реагируют с нуклеофилами значительно легче, чем нейтральные молекулы, что часто используется в синтетических целях. В отношении реакции Чичибабина этот вопрос имеет принципиальное значение в связи с гипотезой о координации пиридинового атома азота с ионом Na^{\oplus} , в результате которой гетероатом переходит в частично ониевое состояние. Первые данные о взаимодействии катионов N-гетероциклов с металамидами были получены лишь недавно²³² *.

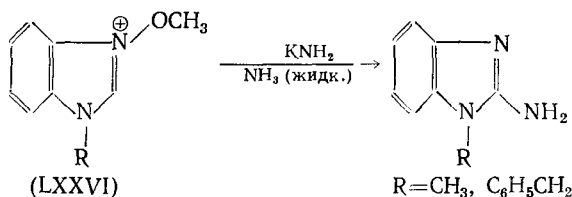
Если не говорить о других возможных реакциях (например, о раскрытии цикла) аддукты типа (LXXV) в принципе могут стабилизироваться либо с образованием амина (при отщеплении RH), либо с образованием имида (при отщеплении H_2):



Для реализации первого пути N-заместитель должен легко отщепляться после присоединения аниона NH_2^{\ominus} . Было показано, что такой способ-

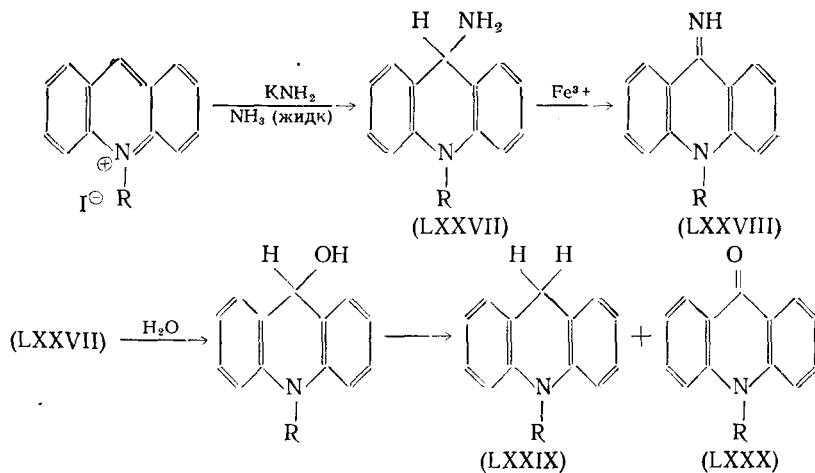
* Некоторые N-гетероароматические катионы^{164, 233} и основания¹⁶⁷ (птеридин) подвергаются ковалентному аминированию в жидком аммиаке даже в отсутствие амид-ионов.

ностью обладает N-метоксильная группа. Так, при действии KNH_2 на соли (LXXVI) с хорошим выходом образуются 1-замещенные 2-аминобензимидазолы²³²:



Очень интересным является вопрос о действии металламидов на N-окиси азотистых гетероциклов, поскольку N-окисная группа также может активировать присоединение нуклеофила и затем отщепляться¹⁸⁴. Как ни странно, в литературе до сих пор нет сведений о поведении N-окисей по отношению к металламидам.

Второй путь ароматизации аддуктов типа (LXXV) по существу представляет собой реакцию прямого иминирования. Известен один пример подобного превращения: при действии KNH_2 на катион N-метилакридиния в присутствии $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ образуется с выходом до 35% N-метил-9-акридонимин (LXXVIII) наряду с примерно таким же количеством N-метилакридана (LXXIX) и N-метилакридона (LXXX)²³². Подобрать более эффективные окислители для повышения выхода имина не удалось.



При действии металламидов на соли 1,3-диалкилбензимидазолия, нафтимидазолия, 4,5-дифенилимидазолия и перимидиния образуются в основном соответствующие псевдооснования или 2-оксипроизводные²³². Таким образом, несмотря на принципиальную возможность аминирования и иминирования N-гетероциклов через их четвертичные соли, синтетические методы, имеющие общее значение, здесь по существу еще не разработаны. Трудности в значительной мере обусловлены подбором растворителей, поскольку металламиды растворимы только в жидком аммиаке, а четвертичные соли — в таких растворителях, в которых работать с металламидами невозможно.

Таким образом, последние годы ознаменовались существенными успехами в изучении всех аспектов реакции Чичибабина. В отношении

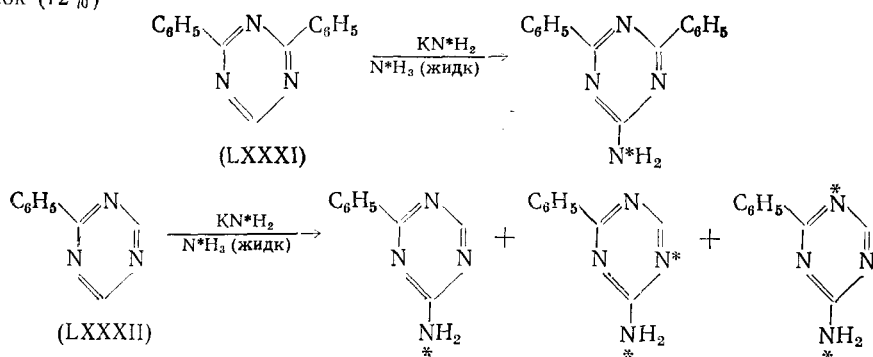
механизма было доказано образование σ -комплексов *, обнаружено явление бифункционального катализа на стадии ароматизации, изучено влияние заместителей на скорость аминирования, выяснена важная роль координации $\geq N \rightarrow NaNH_2$ как начального этапа реакции, в связи с чем объяснены роль основности гетероцикла, орто-диметокси-эффект, трудность γ -аминирования и т. п. Важным моментом является установление относительной активности различных типов гетероароматических систем в реакции Чичибабина. Область применения реакции была расширена на производные перимидина (первый тип π -избыточных гетеросистем, аминирующихся при действии $NaNH_2$) и хиназолина, на конденсированные имидазольные системы. Удалось ввести в реакцию N-гетероароматические катионы, осуществить заместительное аминирование с элиминированием карбанионов, существенно расширить возможности прямого гидросилирования и гидразинирования гетероциклов.

Вместе с тем немало вопросов еще ждут своего решения. Так, все еще не ясна роль анион-радикалов, как промежуточных частиц в реакции аминирования; нуждается в выяснении вопрос о лимитирующей стадии реакции в апротонной среде. Актуальным является поиск новых типов растворителей (помимо жидкого аммиака), способных хотя бы в незначительной степени растворять амид натрия; заманчивым кажется введение добавок краун-эфиров. Можно ожидать новых успехов в расширении области реакции Чичибабина на N-окиси азотистых гетероциклов и на новые типы гетероароматических систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Е. Чичибабин, О. А. Зейде, ЖРФХО, 46, 1216 (1914).
2. А. М. Симонов, П. А. Углов, Ж. общ. химии, 21, 884 (1951).
3. М. Лефлер, в сб. Органические реакции, ИЛ, 1948, сб. 1, стр. 115.
4. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, Аминирование гетероциклов по Чичибабину, Изд. Ростовского ун-та, Ростов-на-Дону, 1971.
5. R. A. Abramovitch, J. G. Saha, Adv. Heterocycl. Chem., 6, 229 (1966).

* Недавно опубликованы две статьи голландских химиков^{234, 235}, в которых сообщается об успешном аминировании в жидком аммиаке дифенил-1,3,5-триазины (LXXXI) и фенил-1,3,5-триазины (LXXXII). Реакция протекает очень медленно (до 72 часов) и требует большого избытка KNH_2 (40—50-кратного); выход амина, однако, достаточно высок (72%)



В обоих случаях зарегистрировано образование в качестве промежуточных продуктов гидридных σ -комплексов. По мнению авторов, соединение (LXXXI) аминируется исключительно по механизму присоединения — элиминирования, в то время как аминирование (LXXXII) на 55% протекает по ANRORC-механизму и на 45% — по АЕ-механизму (показано с помощью меченых атомов). В сущности, однако, речь идет не о новом механизме реакции Чичибабина, а о своеобразном поведении σ -комплекса, способного к кольчато-цепной таутомерии, в результате которой метка вступает в цикл. Сами же стадии присоединения и элиминирования протекают, по-видимому, обычным путем.

6. J. Miller, Aromatic Nucleophilic Substitution, Elsevier Pub. N. Y., 1968.
7. N. Radulescu, V. Pelloni-Tamas, J. P. Ambres, Rev. Chim. (RSR), 23, 11 (1972).
8. А. М. Симонов, в сб. Очерки по химии азолов, Изд. Ростовского ун-та, Ростов-на-Дону, 1965, стр. 51.
9. А. Серрей, Справочник по органическим реакциям, ГНТИХЛ, М., 1962, стр. 264.
10. А. Ф. Пожарский, Э. А. Звездина, Успехи химии, 42, 65 (1973).
11. F. W. Bergstrom, J. Am. Chem. Soc., 56, 1748 (1934).
12. F. W. Bergstrom, Lieb. Ann. Chem., 515, 34 (1934).
13. F. W. Bergstrom, J. Org. Chem., 2, 411 (1937).
14. F. W. Bergstrom, Там же, 3, 233 (1938).
15. F. W. Bergstrom, Там же, 3, 424 (1938).
16. В. Н. Новиков и др., Химия гетероцикл. соед., 1976, 244.
17. М. М. Медведева, В. Н. Доронькин, А. Ф. Пожарский, В. Н. Новиков, Там же, 1977, 1120.
18. В. Н. Доронькин, Известия Северо-Кавказского научного центра Высшей школы естеств. науки, 1976, № 2, 111.
19. K. Ziegler, H. Zeiser, Ber., 63, 1847 (1930).
20. А. В. Курсанов, Я. Н. Иващенко, Ж. общ. химии, 5, 1494 (1935).
21. A. V. Kirsanov, Ya. N. Ivashchenko, Bull. soc. chim. France, 5, 2109 (1935).
22. Th. Kauffman, H. Hacker, H. Muller, Chem. Ber., 95, 2485 (1962).
23. R. E. Lyle, P. S. Anderson, Adv. Heterocycl. Chem., 6, 45 (1966).
24. C. S. Giam, J. L. Stout, Chem. Commun., 1969, 142.
25. J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, J. Am. Chem. Soc., 94, 682 (1972).
26. J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, T. M. Oestreich, R. W. King, P. E. Kandetzki, J. Org. Chem., 38, 1947 (1973).
27. А. Ф. Пожарский, Докт. дисс. Ростовский ун-т, Ростов-на-Дону, 1972.
28. P. J. Pugmire, D. M. Grant, M. J. Robins, R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc., 91, 6381 (1969).
29. T. Tokuhiko, G. Fracikel, Там же, 91, 5005 (1969).
30. A. Albert, в кн. Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, ed. A. R. Katritzky, v. 1, Acad. Press, N. Y.—L., 1963.
31. W. G. Armagero, Adv. Heterocycl. Chem., 1, 253 (1963).
32. В. И. Минкин, И. И. Захаров, Л. Л. Попова, Химия гетероцикл. соед., 1971, 1552.
33. T. Higashino, Yakugaku Zasshi, 80, 245 (1960); С. А., 54, 13125 (1960).
34. О. М. Мирошников, Л. И. Савранский, Вестник Киевского ун-та, сер. хим., 16, 22 (1975).
35. C. L. Deasy, J. Org. Chem., 10, 141 (1945).
36. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, Э. А. Звездина, В. А. Анисимова, Химия гетероцикл. соед., 1969, 869.
37. А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, Ж. общ. химии, 33, 2350 (1963).
38. А. Ф. Пожарский, В. В. Кузьменко, Ю. В. Колодяжный, А. М. Симонов, Химия гетероцикл. соед., 1972, 1252.
39. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, В. М. Марьяновский, Р. П. Зинченко, Там же, 1970, 1060.
40. А. Ф. Пожарский, И. С. Кашпаров, Там же, 1970, 1129.
41. А. Ф. Пожарский, В. В. Кузьменко, В. А. Азимов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1973, 1232.
42. F. W. Bergstrom, W. C. Fernelius, Chem. Rev., 12, 43 (1933).
43. А. Е. Чичибабин, ЖРФХО, 47, 835 (1917).
44. А. Ф. Пожарский, А. А. Константинченко, Химия гетероцикл. соед., 1972, 1673.
45. K. Bauer, Chem. Ber., 83, 10 (1950).
46. А. Ф. Пожарский, и др., Химия гетероцикл. соед., 1971, 1105.
47. В. В. Кузьменко, А. В. Пожарский, А. М. Симонов, Ж. орг. химии, 8, 1046 (1972).
48. H. K. Frensdorff, J. Am. Chem. Soc., 93, 600 (1971).
49. R. A. Abramovitch, F. Helmer, J. G. Saha, Chem. Ind., 1964, 659.
50. R. A. Abramovitch, F. Helmer, J. G. Saha, Tetrahedron Letters, 1964, 3445.
51. J. F. Bunnett, J. Chem. Educ., 51, 312 (1974).
52. J. K. Kim, J. F. Bunnett, J. Am. Chem. Soc., 92, 7463 (1970).
53. J. F. Wolfe, J. C. Greene, T. Hudlicky, J. Org. Chem., 37, 3198 (1972).
54. J. A. Zoltewicz, T. M. Oestreich, J. Am. Chem. Soc., 95, 6863 (1973).
55. С. М. Шейн, Л. В. Брюховецкая, А. Д. Хмелинская, В. Ф. Стариченко, Т. М. Иванова, Реакц. способность орг. соед., 6, 1087 (1969).
56. С. М. Шейн, Л. В. Брюховецкая, Ф. В. Пицугин, В. Ф. Стариченко, В. Н. Панфилов, В. В. Воеводский, Ж. структ. химии, 11, 243 (1970).
57. S. V. Kessar, U. K. Nadir, M. Singh, Indian J. Chem., 11, 825 (1973).
58. Th. Kauffmann, Angew. Chem., 77, 557 (1965).
59. J. De Volk, H. C. Van der Plas, Rec. trav. chim., 90, 1239 (1971).
60. G. M. Sanders, M. van Dijk, H. J. den Hertog, Там же, 93, 198 (1974).
61. J. P. Geerts, H. C. van der Plas, A. van Veldhuizen, Там же, 92, 1232 (1973).

62. J. P. Geerts, H. C. van der Plas, A. van Veldhuizen, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 86 (1975).
63. K. Alwair, J. Grimshaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1973**, 1811.
64. L. S. Levitt, R. W. Levitt, *Chem. Ind.*, **1963**, 1621.
65. H. L. Jones, D. L. Beveridge, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1577.
66. R. A. Abramovitch, F. Helmer, J. G. Saha, *Canad. J. Chem.*, **43**, 725 (1965).
67. G. C. Barret, K. Schofield, *Chem. Ind.*, **1963**, 1980.
68. А. Е. Чичибабин, М. С. Видонова, *ЖРФХО*, **53**, 238 (1921).
69. W. Adam, A. Grimison, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2590 (1969).
70. А. Е. Чичибабин, Е. В. Зацепина, *ЖРФХО*, **50**, 553 (1918).
71. B. C. Platt, *Nature*, **157**, 439 (1946).
72. А. М. Симонов, И. Г. Урюкина, А. Ф. Пожарский, *Химия гетероцикл. соед.* **1972**, 416.
73. S. Millefiori, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 145 (1970).
74. R. P. Houghton, *Chem. Ind.*, **1973**, 155.
75. D. W. Slocum, F. S. Stonemach, *J. Org. Chem.*, **38**, 1677 (1973).
76. J. Chaudhuri, S. Kume, J. Jagur-Grodzinski, M. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6421 (1968).
77. A. A. L. Challis, G. R. Cleto, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 613.
78. R. N. Shreve, L. Berg, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2116 (1947).
79. R. N. Shreve, E. H. Pieshers, H. Rubenkoenig, A. H. Goodman, *Ind. Eng. Chem.*, **32**, 173 (1940).
80. I. Nenner, G. J. Schulz, *J. Chem. Phys.*, **62**, 1747 (1975).
81. H. H. Jaffe, H. L. Jones, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **3**, 209 (1964).
82. F. Sachs, *Ber.*, **39**, 3006 (1906).
83. W. Bradley, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1175.
84. W. Bradley, F. K. Sutcliffe, Там же, **1954**, 708.
85. L. S. Levitt, B. W. Levitt, *Chem. Ind.*, **1975**, 520.
86. E. Schering, *Герм. пат.* 358397 (1923); *C. A.*, **17**, 2118 (1923).
87. *Препаративная органическая химия*. Госхимиздат, М., 1959, стр. 289.
88. А. Е. Чичибабин, *Герм. пат.* 374291 (1924); *C. A.*, **18**, 2176 (1924).
89. H. J. Schneiderwirth, *Пат. США* 2068353 (1937); *C. A.*, **31**, 1959 (1937).
90. E. D. Parker, W. Shive, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 63 (1947).
91. H. D. Willink, J. P. Wibaut, *Rec. trav. chim.*, **54**, 275 (1935).
92. H. C. Brown, B. Kanner, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 986 (1966).
93. М. Гошаев, О. С. Отрощенко, А. С. Садыков, М. П. Азимова, *Химия гетероцикл. соед.*, **1972**, 1642.
94. М. Гошаев, М. П. Азимова, О. С. Отрощенко, А. С. Садыков, *Изв. АН Туркм. ССР. сер. физ.-техн., хим. и геол. н.*, **1973**, 108; *РЖХим.*, **1974**, 16Ж321.
95. O. Seide, *Ber.*, **57**, 791 (1924).
96. H. Horsters, M. Dohrn, *Герм. пат.* 398204 (1924); *Chem. Zentralbe.*, **95**, II, 1409 (1924).
97. W. Solomon, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 934.
98. F. H. Case, W. A. Butte, *J. Org. Chem.*, **26**, 4415 (1961).
99. J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, Там же, **38**, 658 (1973).
100. H. Bojarska-Dahliq, P. Nautka-Namirski, *Roczn. Chem.*, **30**, 461 (1956); *C. A.*, **51**, 14722 (1957).
101. A. Konophicki, E. Plazek, *Ber.*, **60**, 2045 (1927).
102. I. Suzuki, *Pharm. Bull.*, **4**, 211 (1956); *C. A.*, **51**, 7372 (1957).
103. А. Е. Чичибабин, И. Л. Кнунянц, *ЖРХО*, **60**, 674 (1928).
104. H. Bojarska-Dahliq, P. Nautka-Namirski, *Roczn. Chem.*, **30**, 612 (1956); *C. A.*, **51**, 4370 (1957).
105. O. Seide, *Ber.*, **57**, 1802 (1924).
106. F. E. Cislak, A. L. Kranzfelder, *Пат. США* 2456379 (1948); *C. A.*, **43**, 7050 (1949).
107. J. Bernstein, B. Stearns, F. Shaw, W. A. Lott, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1151 (1947).
108. M. M. Robison, B. L. Robison, Там же, **77**, 457 (1955).
109. Y. Ban, T. Wakamatsu, *Chem. Ind.*, **1964**, 710.
110. F. Hardegger, E. Nikles, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 505 (1935).
111. J. Reisch, *Chem. Ber.*, **97**, 2717 (1964).
112. E. Plazek, A. Marcinikow, C. Stammer, *Roczn. Chem.*, **15**, 365 (1935); *C. A.*, **30**, 1377 (1936).
113. E. Plazek, *Roczn. Chem.*, **16**, 403 (1936).
114. H. Bojarska-Dahliq, R. Nautka-Namirski, Там же, **30**, 612, (1956); *C. A.*, **51**, 4370 (1957).
115. W. Caldwell, F. T. Tyson, L. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1479 (1944).
116. G. R. Cleto, G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 603.
117. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, М. К. Юсупов, *Ж. общ. химии*, **23**, 980 (1953).
118. А. Е. Тschitschibabin, A. V. Kirsanov, *Ber.*, **57**, 1163 (1924).
119. А. Е. Чичибабин, А. В. Кирсанов, *ЖРФХО*, **56**, 157 (1924).
120. А. Е. Чичибабин, Л. А. Бухольц, *ЖРФХО*, **50**, 548 (1918).

121. М. И. Кабачник, М. М. Кацнельсон, Ж. общ. химии, 5, 1289 (1935).
122. G. Menschikoff, A. Grigorovitch, A. Orechoff, Вег., 67, 289 (1934).
123. М. М. Кацнельсон, М. И. Кабачник, Ж. общ. химии, 4, 552 (1934).
124. М. И. Кабачник, А. И. Зицер, Там же, 10, 1007 (1940).
125. R. A. Abramovitch, G. A. Poulton, J. Chem. Soc., (B), 1969, 901.
126. R. A. Abramovitch, C. S. Giam, Canad. J. Chem., 41, 3127 (1963).
127. R. A. Abramovitch, C. S. Giam, Там же, 42, 1627 (1964).
128. В. Н. Дрозд, В. И. Минкин, Ю. А. Остроумов, Ж. орг. химии, 4, 1501 (1969).
129. R. A. Abramovitch, A. J. Newman, J. Org. Chem., 39, 2690 (1974).
130. A. Albert, R. Willete, J. Chem. Soc., 1964, 4063.
131. R. F. Childs, A. W. Johnson, Chem. Ind., 1964, 542.
132. H. Bojarska-Dahlig, I. Gruda, Roczn. Chem., 33, 505 (1959); С. А., 54, 522 (1960).
133. И. С. Белоносов, Ж. прикл. химии, 22, 1103 (1949).
134. H. D. T. Willink, J. P. Wibaut, Rec. trav. chim., 54, 275 (1935).
135. Д. А. Иноятова, О. С. Отрощенко, А. С. Садыков, А. Х. Маматказина, Научн. труды Самаркандского ун-та, 167, 173 (1969); РЖХим, 1970, 5Ж482.
136. Д. А. Иноятова, О. С. Отрощенко, А. С. Садыков, Там же, 167, 123 (1969); РЖХим., 1970, 5Ж491.
137. T. Kametani, K. Kigasawa, и др., J. Heterocycl. Chem., 2, 230 (1965).
138. T. Kametani, N. Hideo, Chem. Pharm. Bull., 15, 1910 (1967).
139. T. Kametani, N. Hideo, T. Seiichi, Там же, 16, 367 (1968).
140. N. Goetz-Luthy, F. W. Bergstrom, U. S. Mosher, J. Org. Chem., 14, 322 (1949).
141. H. C. White, F. W. Bergstrom, Там же, 7, 497 (1942).
142. F. W. Bergstrom, J. Am. Chem. Soc., 53, 3027 (1931).
143. А. Е. Чичибабин, М. П. Опарина, ЖРФХО, 50, 543 (1918).
144. F. W. Bergstrom, J. H. Rodda, J. Am. Chem. Soc., 68, 3030 (1940).
145. R. Grewe, A. Mondon, E. Nolte, Lieb. Ann. Chem., 564, 161 (1949).
146. P. K. S. Marshall, D. L. Pain, K. R. H. Wooldridge, Англ. пат., 1367146 (1974); РЖХим., 1975, 210196п.
147. Б. И. Христич, В. А. Кручинин, А. Ф. Пожарский, А. М. Смирнов, Химия гетероцикл. соед., 1971, 814.
148. G. T. Morgan, L. P. Walls, J. Chem. Soc., 1932, 2235.
149. B. L. Hollingsworth, V. Petrov, Там же, 1948, 1537.
150. E. V. Brown, A. C. Plasz, J. Heterocycl. Chem., 7, 593 (1970).
151. W. W. Paudler, T. J. Kress, J. Org. Chem., 33, 1384 (1968).
152. H. R. Shyder, H. G. Walker, F. X. Werber, J. Am. Chem. Soc., 71, 527 (1949).
153. Заявка ФПГ S. 28155 (1952); Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XI/1, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, S. 16.
154. D. B. Paul, H. J. Rodds, Austral. J. Chem., 22, 1745 (1969).
155. М. М. Робисон, B. L. Robison, F. P. Buttler, J. Am. Chem. Soc., 81, 743 (1959).
156. Ю. М. Ютилов, Р. М. Быстрова, Химия гетероцикл. соед., 1970, 1146.
157. Y. Mizuno, M. Ikehara, T. Itoh, K. Saito, J. Org. Chem., 28, 1637 (1963).
158. E. Ochiai, M. Yanai, J. Pharm. Soc. Japan, 59, 18 (1939); Chem. Zentralbl., 1941, (11), 1806.
159. M. L. Crossley, J. P. English, Пат. США 2394963 (1946); С. А., 40, 3143 (1946).
160. F. W. Bergstrom, R. A. Ogg, J. Am. Chem. Soc., 53, 245 (1931).
161. А. Е. Чичибабин, М. Н. Шукина, ЖРХО, 62, 1889 (1930).
162. R. R. Joiner, P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc., 63, 1929 (1941).
163. G. T. Newbold, F. S. Spring, J. Chem. Soc., 1947, 373.
164. J. A. Zoltewicz, T. M. Oestreich, J. K. O'Halloran, L. S. Helmick, J. Org. Chem., 38, 1949 (1973).
165. A. Rosowsky, и др., J. Heterocycl. Chem., 9, 1449 (1972).
166. C. Grundmann, A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc., 77, 44 (1955).
167. A. Nagel, H. C. van der Plas, A. van Veldhuizen, Rec. trav. chim. 94, 45 (1975).
168. А. М. Симонов, А. Д. Гарновский, Ж. общ. химии, 31, 114 (1961).
169. А. Д. Гарновский, А. М. Симонов, Там же, 31, 1941 (1961).
170. А. Ф. Пожарский, И. С. Кашипаров, Ю. П. Андрейчиков, А. И. Буряк, А. А. Константищенко, А. М. Симонов, Химия гетероцикл. соед. 1971, 807.
171. Б. И. Христич, А. М. Симонов, Там же, 1966, 611.
172. И. С. Кашипаров, А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, Там же, 1970, 1147.
173. А. Ф. Пожарский, Л. П. Першина, и др., Там же, 1974, 418.
174. И. В. Комиссаров, А. А. Константищенко, А. Ф. Пожарский, И. Т. Филиппов, И. С. Кашипаров, Хим.-фарм. журн., 1976, № 7, 28.
175. А. Ф. Пожарский, М. М. Медведева, Э. А. Звездина, А. М. Симонов, Химия гетероцикл. соед., 1971, 665.
176. А. М. Симонов, Н. Д. Виткевич, Ж. общ. химии, 30, 590 (1960).
177. А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, Там же, 31, 3970 (1961).
178. А. М. Симонов, А. А. Белоус, А. Н. Ломакин, В. А. Анисимова, ЖВХО, им. Менделеева, 8, 712 (1963).

179. А. М. Симонов, Н. Д. Виткевич, Б. К. Марцоха, Ж. общ. химии, 30, 3062 (1960).
180. Т. П. Филиппских, А. Ф. Пожарский, В. Н. Королева, А. М. Симонов, Э. А. Звездина, Химия гетероцикл. соед., 1972, 809.
181. А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, Ж. общ. химии, 34, 1572 (1964).
182. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, Э. А. Звездина, Н. К. Чуб, Химия гетероцикл. соед., 1967, 889.
183. М. М. Медведева, А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, Там же, 1972, 1418.
184. S. Takahashi, H. Kano, Chem. Pharm. Bull., 12, 282 (1964).
185. А. Н. Ломакин, А. М. Симонов, В. А. Чигрина, Ж. общ. химии, 33, 204 (1963).
186. А. М. Симонов, А. Н. Ломакин, Там же, 32, 2228 (1962).
187. Н. Д. Виткевич, А. М. Симонов, Там же, 29, 2614 (1959).
188. А. М. Симонов и др., ЖВХО им. Менделеева, 15, 232 (1970).
189. А. М. Simonov, A. F. Pozharskii, V. M. Maryanovskii, Indian J. Chem., 5, 81 (1967).
190. А. Ф. Пожарский, Н. С. Кашпаров, В. Н. Королева, В. И. Соколов, И. В. Боровлев, I Всесоюз. конф. по химии гетероциклических соединений, Тезисы, Черноголовка, 1973, стр. 101.
191. E. Ochiai, J. Pharm. Soc. Japan, 58, 1025 (1938); C. A., 33, 3797 (1939).
192. E. Ochiai, T. Nisizawa, Там же, 60, 132 (1940); C. A., 34, 5082 (1940).
193. E. Ochiai, J. Haginiwa, Там же, 67, 138 (1947); C. A., 45, 9539 (1951).
194. R. Weber, M. Renson, J. Heterocycl. Chem., 12, 1091 (1975).
195. J. Haginiwa, J. Pharm. Soc. Japan, 68, 195 (1948); C. A., 47, 8074 (1953).
196. Н. К. Кочетков, Е. Д. Хомутова, Ж. общ. химии, 30, 954 (1960).
197. А. М. Симонов, Б. К. Марцоха, в сб. Очерки по химии азолов, Изд. Ростовского ун-та, Ростов-на-Дону, 1965, стр. 99.
198. Ю. А. Наумов, И. И. Грандберг, Успехи химии, 35, 21 (1966).
199. C. R. Hauser, M. J. Weiss, J. Org. Chem., 14, 310 (1949).
200. N. G. Luthy, F. W. Bergstrom, H. S. Mosher, J. Am. Chem. Soc., 71, 1109 (1949).
201. F. W. Bergstrom, H. Sturz, H. Tracy, J. Org. Chem., 11, 239 (1946).
202. K. Kovacs, T. Vajda, Acta Chim. Acad. Sci. Hungary, 21, 445 (1959).
203. K. Kovacs, T. Vajda, Chem. Ind., 1959, 259.
204. T. Vajda, K. Kovacs, Rec. trav. chim., 60, 47 (1961).
205. K. Kovacs, T. Vajda, Acta Chim. Acad. Sci. Hungary, 29, 245 (1961).
206. A. Palnis, M. Szwarc, J. Phys. Chem., 79, 106 (1975).
207. E. M. Hawes, D. G. Wibberley, J. Chem. Soc. (C), 1966, 315.
208. E. M. Hawes, H. L. Davis, J. Heterocycl. Chem., 10, 39 (1973).
209. Th. Kauffmann, W. Schoeneck, Angew. Chem., 71, 285 (1959).
210. Th. Kauffmann, J. Hansen, C. Kosel, W. Schoeneck, Lieb. Ann. Chem., 656, 103 (1962).
211. Th. Kauffmann, Angew. Chem., 73, 540 (1961).
212. W. Koenigs, G. Koerner, Ber., 16, 2152 (1883).
213. R. Kudernatsch, Monatsh. Chem., 18, 613 (1897).
214. O. Schichk, A. Binz, A. Schulz, Ber., 69, 2593 (1936).
215. А. Е. Чичибабин, ЖРХО, 55, 7 (1923).
216. А. Е. Tschitschibabin, Ber., 56, 1879 (1923).
217. W. Koenigs, Там же, 12, 99 (1879).
218. А. Е. Чичибабин, А. И. Курсанова, ЖРХО, 62, 1211 (1930).
219. J. Eisch, H. Gilman, Chem. Rev., 57, 525 (1957).
220. Ю. В. Кошценко, А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, Химия гетероцикл. соед., 1971, 1132.
221. Н. С. Кашпаров, А. Ф. Пожарский, Там же, 1971, 124.
222. Н. С. Кашпаров, А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, Там же, 1970, 1147.
223. А. Ф. Пожарский, М. М. Медведева и др., Там же, 1971, 665.
224. А. М. Симонов, В. Г. Полудненко, Там же, 1972, 242.
225. Ю. М. Ютилов, И. А. Свертилова, Там же, 1976, 1252.
226. S. S. Berg, V. Petrov, J. Chem. Soc., 1952, 3713.
227. И. И. Попов, П. В. Ткаченко, А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, Ю. Г. Богачев, Ж. орг. химии, 10, 1789 (1974).
228. И. И. Попов, Ю. Г. Богачев, П. В. Ткаченко, А. М. Симонов, Б. А. Тертов, Химия гетероцикл. соед., 1976, 521.
229. E. C. Taylor, A. McKillop, J. Org. Chem., 30, 2858 (1965).
230. Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Taguchi, Y. Hanzawa, Tetrahedron Letters, 1970, 3901; Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 20, 1047 (1972).
231. Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Hanzawa, M. Mimura, Chem. Pharm. Bull., 23, 2044 (1975).
232. А. Ф. Пожарский, В. В. Кузьменко, Н. С. Кашпаров, В. И. Соколов, М. М. Медведева, Химия гетероцикл. соед., 1976, 356.
233. J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, J. K. O'Halloran, J. Org. Chem., 41, 1303 (1976).
234. G. Simig, H. C. van der Plas, C. A. Landheer, Rec. trav. chim. 95, 113 (1976).
235. G. Simig, H. C. van der Plas, Там же, 95, 125 (1976).

Ростовский государственный университет,
химический факультет