

УДК 547.14 : 541.623

УГЛЕРОД-АЗОТНАЯ ТРИАДНАЯ ПРОТОТРОПНАЯ
ТАУТОМЕРИЯ*Б. А. Шаинян, А. Н. Мирскова*

Обобщены данные по имин-енаминной и родственным типам таутомерии. Рассмотрены различные подходы к вопросам таутомерии енамидов, играющих большую роль в биологических процессах.

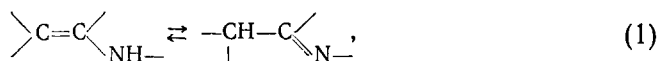
Библиография — 98 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	201
II. Имин-енаминная таутомерия	202
III. Гидразон-енгидразинная таутомерия	208
IV. Таутомерия некоторых N-функциональнозамещенных снаминов	209
V. Некоторые подходы к проблеме енамид-N-ацилиминной таутомерии	211

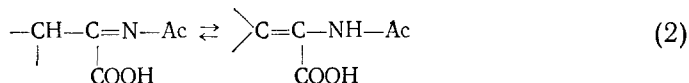
I. ВВЕДЕНИЕ

Систематические исследования по углерод-азотной триадной прототропной таутомерии ведутся немногим более десяти лет. За это время благодаря развитию спектральных методов исследования, особенно спектроскопии ЯМР, получены количественные данные о влиянии внутренних и внешних факторов на положение равновесия (1)



показана большая роль нестабильных таутомерных N-ацилиминных форм в качестве реакционноспособных промежуточных соединений, многие реакции рассмотрены с позиций участия обеих таутомерных форм. Кинетическими и расчетными методами получены константы таутомерного равновесия и энергии таутомеров.

Особенно возрос интерес в последние пять лет к исследованию енамид-N-ацилиминной таутомерии в связи с работами по α -карбоксениаидам (N-ацилдегидроаминокислотам), поскольку было обнаружено, что такие структуры содержатся в природных пептидах. Была показана непосредственная связь енамид-N-ацилиминной таутомерии (уравнение (2))



с превращениями, происходящими в живых организмах — синтезом и гидролизом пептидов, рацемизацией природных аминокислот, метаболиз-



мом антибиотиков и др. На основе образования реакционноспособных промежуточных N-ацилиминов были разработаны методы синтеза C-6-функциональнозамещенных пенициллинов.

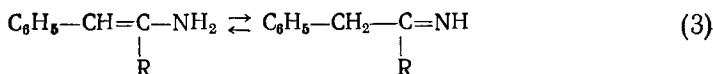
Учитывая большую важность этих исследований и отсутствие полного обзора, посвященного енамин-иминной таутомерии, мы обобщили литературу, опубликованную до октября 1976 г., с целью привлечь внимание к интересной и еще мало изученной области органической химии. Из более ранних работ укажем на обзор Лейера¹ по иминам, в котором обобщены реакции, подтверждающие возможность превращения иминов в енамины; непосредственных наблюдений таутомерного равновесия физическими методами к тому времени практически не было¹.

II. ИМИН-ЕНАМИННАЯ ТАУТОМЕРИЯ

Количественное исследование равновесия (1) проведено в основном для имин-енаминных систем, в меньшей степени — для иминоэфиров и гидразинов; по N-функциональнозамещенным енаминам имеются лишь единичные работы. В связи с этим ниже будет рассмотрена количественная оценка равновесия (1) для простых систем, а затем некоторые подходы к вопросам таутомерии N-функциональнозамещенных енаминов.

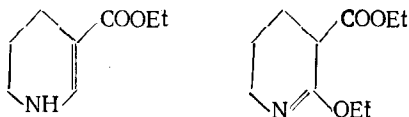
1. Влияние заместителей в α -положении

В ряде работ отмечалось, что различные алкильные заместители в α -положении слабо влияют на положение равновесия. Переход к жирноароматическим и далее к ароматическим заместителям обычно ведет к сдвигу равновесия в сторону енамина²⁻⁴. Это показывает, что α -заместители, способные к неполярному сопряжению, способствуют образованию енамина (см. также⁵). Однако для равновесия (3)

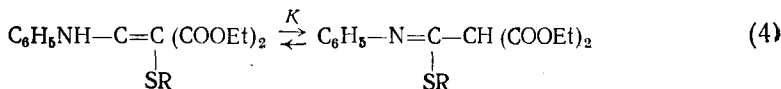


найденно приблизительно одинаковое соотношение обеих форм при $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ и C_6H_5 ⁶. Более наглядно влияние α -заместителей проявляется при переходе к α -алкоксизамещенным енаминам^{7,8}.

Введение OR-группы вместо углеводородного остатка в енамин $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{R})-\text{NH}_2$ нацело сдвигает равновесие в сторону иминоформы⁷; соединение существует в виде иминоэфира. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{NH})\text{OR}$. То же самое найдено⁸ для эфира тетрагидроникотиновой кислоты; этот эфир существует в виде енамина, но его α -этоксипроизводное — в иминной форме:



Введение в α -положение тиогруппы также способствует сдвигу равновесия в сторону иминной формы. Даже при наличии двух сложнэфирных групп в β -положении введение тиогруппы приводит к значительному содержанию иминной формы (до 70%)⁹ (обычно в присутствии сильных акцепторов в β -положении иминная форма отсутствует⁴). При варьировании α -заместителей на примере системы (4)



обнаружена⁹ корреляция $\lg K$ с константами σ^* и с основностью енаминов: $\lg K = 0,614 - 0,24 \sigma_R^*$; $\lg K = -2,992 + 0,34 pK_a$. Первое из этих выражений указывает на весьма слабую зависимость K от природы остатка R , что позволяет сделать вывод об определяющем влиянии на равновесие (1) характера атома, непосредственно связанного с атомом углерода в α -положении.

2. Влияние заместителей в β -положении

Заместители при таутомерных центрах (т. е. при β -углеродном атоме и при атоме азота) оказывают более сильное влияние, чем заместители при центральном атоме таутомерной системы (α -углеродном атоме). Это наглядно видно из сравнения данных работ⁵ и¹⁰. Так, для α -замещенных соединений $CH_3-CH=CRNH_2$ ($R=2$ -, 3- или 4-пиридил) содержание енаминной формы меняется от 50 до 67%⁵, а для β -замещенных аналогов — в более широких пределах от 33 до 100%¹⁰.

Что касается направления влияния заместителей, то для таких групп в β -положении, как NO_2 , CN , CO и др.⁴, иминная форма отсутствует. Замена метильной группы в β -положении на фенильную также резко смещает равновесие в сторону енамина^{4,6}.

Подробно изучена зависимость равновесия (1) от природы заместителей в β -положении для серий енаминов $RC_6H_4C(CH_3)=CHNHAgr$ ^{11,12}. Показано, что донорные заместители сдвигают равновесие в сторону имина, причем сдвиг этот зависит от растворителя — в полярном нитробензоле он больше, чем в неполярном бромбензоле.

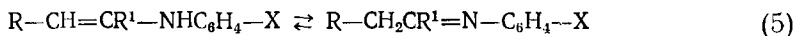
Для иминоэфиров $R^1CH_2C(=NR)OR^2$ введение в β -положение сильной акцепторной группы ($R^1=CN$) приводит к появлению енаминной формы, тогда как при $R^1=Ag$ соединение представляло собой чистый имин⁷.

В случае ендиаминов $R_2^1NCH=C(C_6H_5)NHR$ увеличение объема группы R_2^1N ведет к резкому увеличению содержания енамина, и при $R_2^1N=2,6$ -диметилпиперидино имин не обнаруживается вовсе, тогда как при $R_2^1N=N(CH_3)_2$ доля имина составляет 91%¹³.

3. Влияние заместителей у атома азота

Наиболее интересным представляется анализ влияния на равновесие (1) заместителей у атома азота, поскольку такой анализ позволяет перекинуть логический «мостик» от достаточно изученных имин-енаминных систем к малоизученным, но чрезвычайно важным енамид-N-ацилиминным системам.

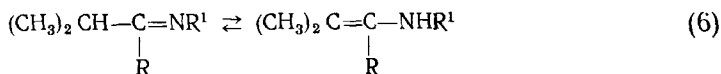
При изучении равновесия (5)



найден⁴, что донорные заместители X в бензольном кольце сдвигают равновесие в сторону иминной формы. Чувствительность к этому влиянию возрастает в полярных растворителях ($DMCO > \text{пиридин} > CCl_4$).

Аналогичная зависимость для N-арилзамещенных таутомерных систем найдена и в ряде других работ^{12,14-16}. N-Алкильные заместители сдвигают равновесие (1) в сторону иминной формы по сравнению с ароматическими^{11,14,15}. Это позволяет сделать важный для последующего изложения вывод: сопряжение неподеленной пары электронов на атоме азота с заместителем сдвигает равновесие (1) в сторону енаминной таутомерной формы.

Качественно аналогичная картина получена для равновесия (6)².

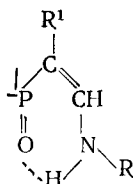


Авторы² проанализировали связь положения равновесия с величиной π -заряда на атоме азота в иминной форме. Наблюдается удовлетворительная корреляция содержания ими́на с величиной π -заряда на азоте: чем больше π -заряд, тем меньше ими́на содержится в равновесной смеси.

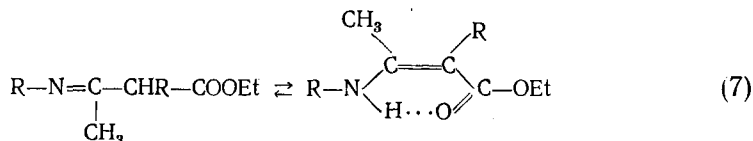
Сделана попытка³ найти связь между содержанием енами́на и его pK_a . Качественно наблюдается симбатное изменение этих величин, хотя провести какие-либо корреляции не удается. Тем не менее можно сделать вывод, что чем подвижнее протон в аминогруппе, тем больше равновесие сдвинуто в сторону енами́на. Поскольку любое таутомерное прототропное равновесие всегда смещено в сторону менее кислой формы, из данных работы³ можно сделать второй важный и неочевидный вывод: CH -кислотность ими́на увеличивается сильнее, чем NH -кислотность енами́на при увеличении электроноакцепторных свойств заместителей у атома азота.

Кроме электронных, следует отметить также влияние стерических факторов на положение равновесия (1). Для ендиаминов $\text{R}_2^1\text{N}-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{NHR}$ увеличение объема заместителя R ведет к увеличению содержания енами́на¹³.

В противоположность приведенным выше данным в β -фосфорилированных енами́нах $\text{>P(=O)CR}^1=\text{CHNHR}$ введение ароматических заместителей к атому азота вместо алифатических вызывает смещение равновесия в сторону иминной формы; в ряду $\text{R}=\text{Ar}$ акцепторные заместители в кольце сдвигают равновесие в ту же сторону¹⁷⁻¹⁹. К сожалению, авторы не объясняют этого противоречия их данных с литературными, хотя и отмечают особенность строения енами́нов — наличие внутримолекулярной водородной связи (ВВС):

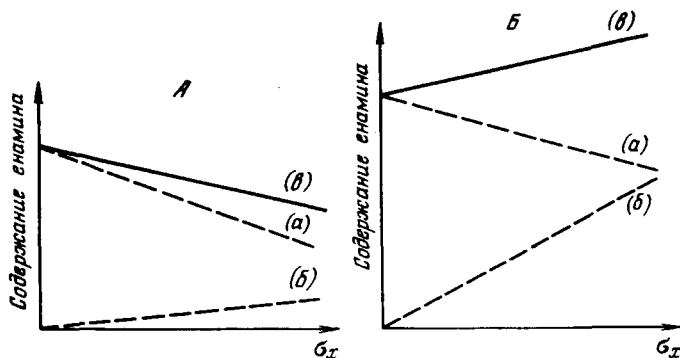


Якимович и сотр.^{20, 21} изучили другие системы, содержащие ВВС (уравнение (7))

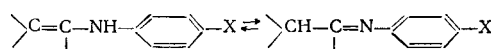


и тоже нашли картину, обратную по сравнению с енами́нами, не содержащими ВВС. Авторы объясняют этот факт тем, что для простых имин-енаминных систем^{2, 4, 11-14} положение равновесия определяется стабильностью енаминной формы, а при наличии ВВС¹⁷⁻²¹ — стабильностью иминной формы, так как в енамин-е бензольное кольцо не сопряжено с азотом по стерическим причинам. Сопряжение неподеленной пары азота

с бензольным кольцом выгоднее, чем сопряжение C=N-связи, поэтому в отсутствие ВВС акцепторные заместители стабилизируют енаминную форму в большей степени, чем иминную, и сдвигают равновесие в ее сторону. При наличии ВВС сопряжение в енамине исчезает, и акцепторы стабилизируют только имин, сдвигая равновесие в его сторону.

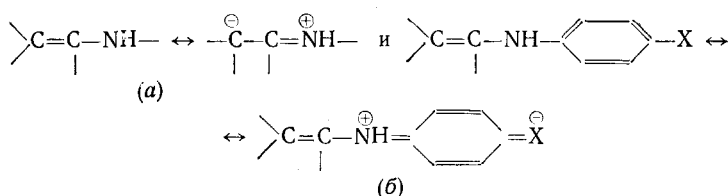


Зависимость положения равновесия



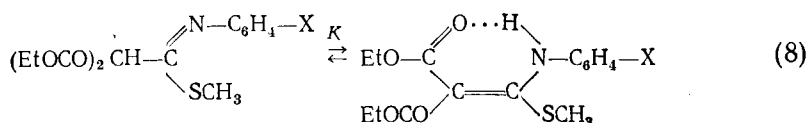
от электронного влияния заместителя X²²: А — в присутствии сильных электроноакцепторных заместителей в β-положении; Б — в отсутствие таких заместителей

На наш взгляд, наиболее простое и убедительное объяснение особого поведения систем, содержащих в β-положении акцепторные группы (C=O, P=O и др.), дано Вальтером и Мейером²², которые рассматривают два механизма стабилизации енамина:



Электроноакцепторные заместители в бензольном кольце содействуют стабилизации по механизму (б) и противодействуют стабилизации по механизму (а). Поэтому при наличии сильных акцепторных групп в β-положении, когда более важную роль должен играть механизм (а), акцепторные заместители при азоте уменьшают стабильность енамина и сдвигают равновесие в сторону имина, что и наблюдается для таких систем¹⁷⁻²⁴. Графически это представлено на рисунке. Прямая (в), суммирующая влияние заместителя у азота на оба механизма стабилизации ((а) и (б)), имеет отрицательный наклон для сильных акцепторных заместителей в β-положении. По мере ослабления их акцепторного характера, увеличивается удельный вес стабилизации по механизму (б) и прямая (в) имеет уже положительный наклон. Это соответствует результатам работ^{2, 4, 11, 12, 14-16}.

В подтверждение своих выводов Вальтер и Мейер исследовали⁹ равновесие (8)



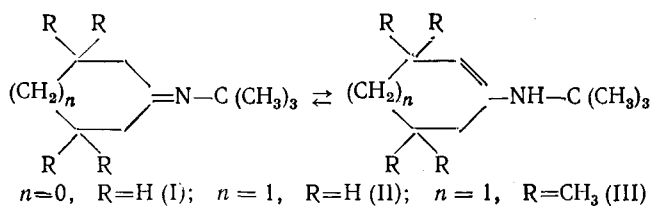
и нашли корреляцию: $\lg K = 0,534 - 0,61 \sigma_x$ ($r = 0,994$; $s_0 = 0,03$) с отрицательным наклоном ρ .

4. Влияние растворителя

В одной из ранних работ²³ выделены отдельно две таутомерные формы $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOEt}$ и $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCOOEt}$, которые через некоторое время при стоянии образуют равновесную смесь. В неполярных растворителях установление равновесия идет быстрее, чем в полярных. По сравнению с метанолом, пиридин сдвигает равновесие в сторону енамина, а уксусная кислота — в сторону имина, что авторы²³ объясняют большей основностью иминной формы.

Во многих случаях отмечался сдвиг равновесия в сторону енамина в полярных растворителях: в нитробензоле по сравнению с бромбензолом¹¹, в ДМСО по сравнению с бензолом¹⁰ или с CCl_4 ²⁴. Альбрехт²⁵ показал, что содержание енамина $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ в таутомерной смеси увеличивается в ряду растворителей: $\text{CHCl}_3 < \text{C}_6\text{H}_6 < \text{CH}_3\text{NO}_2 < \text{CH}_3\text{CN} < \text{ацетон} < \text{пиридин} < \text{ДМСО}$. Как видно, в этом ряду нельзя выделить одну монотонно меняющуюся характеристику; это понятно, так как на положение равновесия влияют и полярность растворителя, и способность его к образованию водородной связи, и другие типы специфической сольватации. При изучении иминоэфиров найдено^{7, 26, 27}, что ДМСО сдвигает таутомерное равновесие в сторону енамина по сравнению с нитробензолом или ДМФА. Для иминов $\text{RCH}_2\text{CR}^1=\text{NR}^2$ константа равновесия имин — енамин увеличивается при переходе от CCl_4 к пиридину и далее к ДМСО⁴. В других случаях также обнаружено смещение равновесия в сторону енамина в полярных растворителях (ДМСО, нитробензол) по сравнению с неполярными (CDCl_3 , CCl_4)⁶. Попытка исследовать влияние растворителя предпринята и в работе³, однако из-за сильного преобладания в смеси иминной формы (до 95%) и незначительного влияния растворителя полученные данные трудно интерпретировать однозначно.

Несколько иначе выглядит ряд растворителей, соответствующий увеличению содержания ендиамина $\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ в равновесной смеси¹³: $\text{C}_6\text{D}_6 < \text{CDCl}_3 < \text{ДМСО} < \text{пиридин}$. Изучено влияние растворителей на положение равновесия в случае циклических пяти- и шестичленных иминов (I) — (III)²⁸.



Для (III) найден следующий ряд растворителей, смещающих равновесие вправо: $\text{CD}_3\text{OD} < \text{CDCl}_3 < \text{CH}_2\text{Cl}_2 < \text{CD}_3\text{NO}_2 < \text{CD}_3\text{CN} < \text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2 < \text{CCl}_4 < \text{C}_6\text{D}_6 < \text{чистое вещество} < \text{ацетон} < \text{диоксан} < \text{пиридин} <$

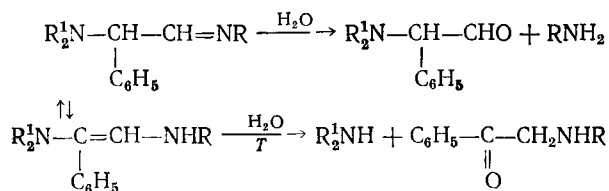
$\text{<ДМФА<ДМСО<циклогексан}$. Ряд довольно разнообразный, но в нем все же можно выделить две основные тенденции: увеличение слева направо полярности и способности акцептировать протон с образованием межмолекулярной водородной связи (МВС) (из этой закономерности выпадает циклогексан). Для соединений (I) и (II) исследованные ряды растворителей короче, но качественно зависимость та же самая.

Таким образом, способность растворителя образовывать МВС, как правило, стабилизирует енаминную форму. Исключение составляют енамины с акцепторной группой (C=O или P=O) в β -положении, которая образует ВВС¹⁷⁻¹⁹. В этих случаях растворители, образующие МВС, разрушают устойчивый шестичленный цикл с ВВС и дестабилизируют енамин. Так, соединения $(\text{изо-}\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_2\text{P(=O)CH=CH-NHR}$, существующие в CCl_4 в виде енаминов, в трибутилфосфате переходят в соответствующие имины¹⁷⁻¹⁹. Аналогично для равновесий (4) и (8) найден следующий ряд растворителей, увеличивающих содержание иминной формы: $\text{CCl}_4 \leq \text{CDCl}_3 \leq \text{C}_6\text{D}_6 < \text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2 < \text{CD}_3\text{OD} < \text{ДМСО} < \text{пиридин} < \text{CD}_3\text{NO}_2 \sim \text{ацетон}$.

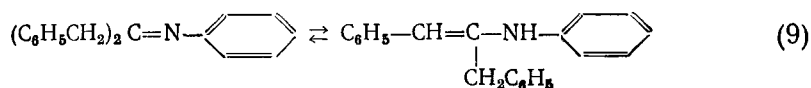
5. Влияние температуры

Эта проблема исследована меньше, чем остальные, хотя при изучении таутомерных равновесий она очень важна, так как из температурной зависимости можно получить сведения об энергетике процесса, устойчивости отдельных форм, изменении энтропии при переходе одной формы в другую и т. д.

Для ендиаминов содержание енамина $\text{C}_4\text{H}_9\text{NH-C(C}_6\text{H}_5\text{)=CH-N(CH}_3\text{)}_2$ увеличивается от 21% при -25° до 65% при 36° ¹³. Это дает величину разности энергий таутомерных форм (авторами не рассчитанную) $\Delta E = 5$ ккал/моль, причем иминная форма в данном случае имеет меньшую энергию. Данные физико-химического анализа подтверждены и химическими превращениями¹³: на холоду идет гидролиз до альдегида и амина, а при нагревании — до аминокетона по схеме:



Авторы работ^{26, 27} изучили влияние температуры на положение таутомерного равновесия в ДМФА и ДМСО для иминоэфиров. Из полученных ими данных можно рассчитать ΔE , равную 2,8 ккал/моль в ДМФА и 4,2 ккал/моль в ДМСО. В этом случае энергетически выгоднее енаминная форма. Увеличение содержания ими́на с ростом температуры отмечал и Альбрехт²⁵. В большом температурном интервале исследовано равновесие (9) в ДМСО²⁴



Разность энергий (авторами не рассчитанная) невелика (2,3 ккал/моль), причем енамин обладает меньшей энергией, как и в работах²⁵⁻²⁷. Исследована температурная зависимость равновесия (4) для $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

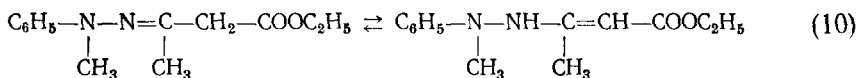
в CDBr_3 и $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ ²⁹. Найдены параметры ΔH^0 и ΔS^0 , равные, соответственно, 3,59 ккал/моль и 9,35 кал/моль·град в CDBr_3 или 2,60 и 6,87 в $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$; относительная стабильность таутомерных форм аналогична обнаруженной в других работах^{24–27}.

Следует упомянуть и о влиянии парамагнитных добавок на положение таутомерного равновесия, исследованном на примере иминов циклогексанонов³⁰. Добавка комплекса европия $\text{Eu}(\text{fod})_3$ сдвигает равновесие в сторону ими́на, что свидетельствует о большей основности иминной формы (ср.²³).

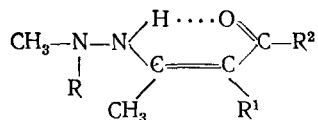
В результате проведенного анализа литературных данных по таутомерии простых имин-енаминных систем можно сделать некоторые основные выводы. В отсутствие сопряжения с акцепторным заместителем более стабильной является иминная форма. Сопряжение с акцепторным заместителем в любом положении стабилизирует енамин. Растворители, образующие МВС, сдвигают равновесие в сторону енамина, кроме случаев, когда в енаминах имеется ВВС; для таких систем влияние растворителя обратное. В отсутствие сопряжения с акцепторными группами константа имин-енаминного равновесия увеличивается с ростом температуры, а при наличии такого сопряжения — уменьшается. Наконец, превращение одной таутомерной формы в другую осуществляется с помощью межмолекулярного переноса протона, поскольку внутримолекулярный процесс запрещен правилами орбитальной симметрии Вудворда — Гофмана⁸.

III. ГИДРАЗОН-ЕНГИДРАЗИННАЯ ТАУТОМЕРИЯ

Кратко остановимся, в дополнение к сказанному, на таутомерии N-аминоиминов (гидразонов), открытой Альбрехтом³¹ на примере равновесия (10).



Для соединений $(\text{CH}_3)_2\text{NNH}-\text{CR}^1=\text{CR}^2\text{COOEt}$ показано³², что сопряжение группы R^1 с двойной связью увеличивает содержание гидразона (в противоположность простым енаминам^{2, 3, 5}). Влияние β -заместителей в енгидразинах такое же, как в енаминах, т. е. акцепторные заместители стабилизируют енгидразин. В работе³³ подчеркивается влияние стерических взаимодействий заместителей R^1 и R^2 в плоской напряженной структуре



С данными по влиянию β -заместителей согласуются и результаты работы³⁴, где на примере соединения $\text{R}^1\text{N}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{CH}_3)=\text{CHCOR}$ показано, что увеличение акцепторных свойств остатка COR сдвигает равновесие в сторону енгидразина. Изучение температурной зависимости константы таутомерного равновесия для фенилгидразона ацетоуксусного эфира³⁵ указывает на большую энергетическую выгодность енгидра-

зинной формы (как и должно быть при наличии акцепторной группы в β -положении). Из температурной зависимости состава равновесной таутомерной смеси можно рассчитать разность энергий таутомерных форм, равную 2,5 ккал/моль в C_6D_5Br и 4 ккал/моль в ДМСО. В противоположность этим данным (как и для имин-енаминных систем), в отсутствие акцепторной группы в β -положении энергетически выгоднее гидразонная³⁶ или семикарбазонная³⁷ формы, согласно результатам квантово-химических расчетов (метод Хюккеля).

С данными по влиянию растворителя (см. главу II) согласуется сдвиг к енгидразинной форме в ДМСО по сравнению с C_6H_5Br ³⁵. В целом в отсутствие акцепторных заместителей гидразоны устойчивее таутомерных енгидразинов, причем разница в устойчивости больше, чем в системе имин — енамин^{20, 24, 32}.

IV. ТАУТОМЕРИЯ НЕКОТОРЫХ N-ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ ЕНАМИНОВ

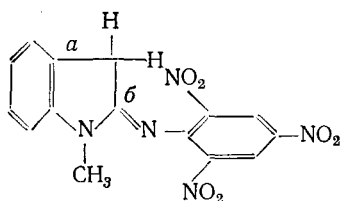
Работы по таутомерии енаминов $>C=\overset{!}{C}-NH-X$, где $X=COR, SO_2$, $COOR$ или другая акцепторная группа, немногочисленны. Одна из первых работ доказывает наличие таутомерии в N-карбалкоксиниминах³⁸. Методом ИК-спектроскопии авторы изучили винилкарбаматы $R-CH=CH-CR^1-NH-COOEt$ и нашли таутомерное равновесие с «иминоуретанами» $R-CH_2-CH=CR^1-N-COOEt$ ($R, R^1=(CH_2)_4$ (а); $R, R^1=(CH_2)_5$ (б); $R=H, R^1=C_6H_5$ (в)). Содержание енамида составляет 67–71% для соединения (а), 60–68% для (б) и 31% для (в).

Несмотря на столь обнадеживающее начало работ по исследованию таутомерии N-ацилированных имин-енаминных систем, эти данные не заслуживают большого доверия. Так, показано⁵, что незамещенный у азота енамин $CH_3-CH=C(C_6H_5)NH_2$, близкий по структуре к енамину (в), существует на 92% в енаминной форме, а введение акцепторной группы $COOEt$ к атому азота должно сильно сместить равновесие в сторону енамина, как это следует из анализа всех имеющихся литературных данных и из общих соображений. Недавно изучены²⁸ и циклические енамины, аналогичные соединениям (а) и (б), с *трет*-бутильной группой при атоме азота. Даже в этом случае содержание енамина достигает 50%, поэтому слишком маловероятно, что замена донорной *трет*-бутильной группы на акцепторную группу $COOEt$ дает очень слабый сдвиг равновесия в сторону енаминной формы.

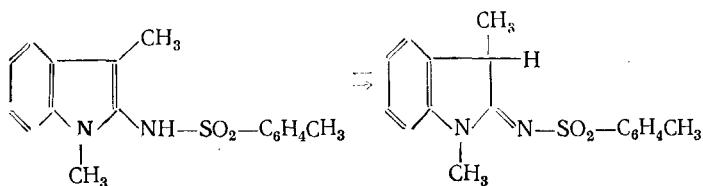
В целом, как будет показано ниже, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о существовании N-функциональнозамещенных енаминов именно в енаминной, а не в иминной форме, т. е. при наличии у атома азота групп типа $C=O, SO_2$ и других акцепторных заместителей енаминная форма значительно стабильнее, чем иминная.

Например, показано³⁹, что нитрилы, не содержащие α -водородного атома, присоединяют триэтилсилан, давая альдимины $R-CH=N-Si(C_2H_5)_3$ ($R=трет-C_4H_9$ или C_6H_5). При наличии α -водородного атома альдимины перегруппировываются почти нацело в енамины $RR^1C=CHNHSi(C_2H_5)_3$ ⁴⁰. При $R=R^1=C_4H_9$, например, содержание иминной формы составляет всего 4%.

Интересные исследования производных индола проведены Бейли с сотр.^{41, 42}. Для N-метил-2-(N-пикриламино)индола в кристаллическом состоянии определена иминная структура⁴¹:

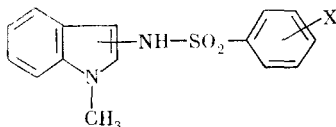


Сделано это довольно необычным путем — рентгеноструктурным анализом, по сопоставлению длин связей (*a*) и (*б*); они имеют практически равную длину ($1,52 \pm 0,005$ Å). В то же время в растворах это соединение существует как енамин (в различных растворителях). Этими же авторами исследован и 1,3-диметил-2-тозиламиноиндол, существующий в равновесии с тозилимином⁴²:

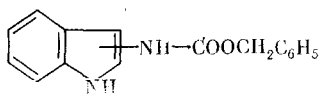


Как и для имин-енаминных систем, в CDCl_3 это равновесие смещено в сторону имина, в ДМСО — в сторону енсulfамида.

Исследованы аналогичные 2- и 3-замещенные индолы^{43, 44}:



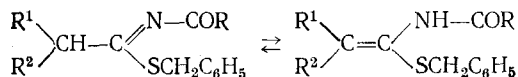
Показано, что 3-замещенный индол существует только в енсulfамидной форме, а 2-замещенный изомер — преимущественно в иминной форме. Найдено смещение равновесия в сторону сульфонилимина при введении акцепторных заместителей X в бензольное кольцо. Чувствительность к такому влиянию невелика и не зависит от растворителя. В чистом ДМСО содержание енсulfамида выше, чем в смеси ДМСО с 15% CDCl_3 . Для сравнения синтезированы N-ацилпроизводные⁴³:



Независимо от положения заместителя, эти соединения существуют только в виде енамидов. Объяснить различие в поведении 2- и 3-замещенных изомеров енсulfамидов можно тем, что в 2-замещенном изомере неподеленная пара электронов на атоме азота в α -положении к сульфамидной группе стабилизирует сульфонилиминную форму; для 3-замещенного изомера такая стабилизация невозможна. Это объяснение подтверждается данными авторов работы⁴⁵ о существовании соединения $\text{R}_2\text{NC}(\text{CH}_3)=\text{NSO}_2\text{Ar}$ (R_2N =морфолино) лишь в виде сульфонилимина.

В серии работ Вальтера и сотр.⁴⁶⁻⁴⁸ подробно исследованы α -тиозамещенные енамиды. В отличие от кислородных аналогов изо- C_3H_7 —

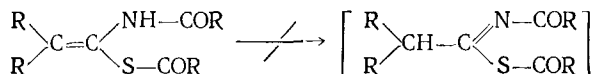
—C(OCH₃)=N—COR⁴⁹, N-ацилиминотиозефиры находятся в равновесии с енамидами:



Это, видимо, обусловлено большей донорной способностью неподеленной пары электронов на атоме кислорода по сравнению с неподеленной парой на атоме серы. Исследована зависимость положения равновесия от природы радикалов R, R¹, R² и от растворителя, изучена кинетика таутомеризации с помощью метода ПМР-спектроскопии, найден первый порядок реакции. Из анализа данных, полученных авторами, можно сделать следующие основные выводы: переход от R=CH₃ к R=C₆H₅ очень сильно сдвигает равновесие в сторону N-ацилиминной формы; донорные заместители в β-положении также стабилизируют N-ацилимин; ДМСО в большинстве случаев почти нацело сдвигает равновесие в сторону енамидной формы по сравнению с CDCl₃.

Дальнейшее увеличение донорных свойств α-заместителя приводит к полному смещению равновесия в сторону N-ацилимина. Так, N-ацилиминодитиозефиры C₆H₁₁CH₂C(SSR¹)=NCOR нацело существуют в N-ацилиминной форме⁴⁷. Замена циклогексильного остатка в β-положении на фенильный приводит к стабилизации енамида за счет сопряжения двойной связи с ароматическим ядром и соединение представляет собой енамид C₆H₅CH=C(SSR¹)NHCOR.

Замена ацильной группы COR в этом соединении на остаток SO₂CH₃ приводит к полному превращению его в сульфонилимин C₆H₅CH₂C(SSR)=NSO₂CH₃⁴⁷ (что согласуется с результатами работ Хармона^{43,44} по относительной стабильности енамидных и енссульфамидных систем). Уменьшение донорной способности тиогруппы в α-положении дестабилизирует N-ацилиминную форму, и кетен-S, N-ацилалли не превращаются в таутомерные S, N-диацилиминотиозефиры⁴⁸.



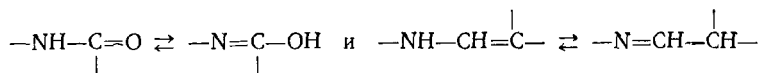
Таким образом, можно сделать вывод: для появления иминных таутомеров енамидов или енссульфамидов необходимо (но не достаточно!) наличие в α-положении заместителей, обладающих заметным +C-эффектом (например OR, SR, NR₂).

V. НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ЕНАМИД-N-АЦИЛИМИННОЙ ТАУТОМЕРИИ

Прямых исследований енамид-N-ацилиминных таутомерных смесей, как видно из предыдущего раздела, довольно мало. В то же время этот важный вопрос непосредственно связан с такими областями исследования, как превращения антибиотиков, гидролиз пептидов, превращения оптически активных аминокислот и т. д. В отличие от енамин-иминной таутомерии, равновесие енамид—N-ацилимин оказывается в большинстве случаев псевдомерным, т. е. почти нацело смещенным к енамидной форме. Это затрудняет прямое изучение енамид-N-ацилиминного равновесия и, с другой стороны, оправдывает косвенные подходы — ацилирование таутомерных смесей имин — енамин, изучение реакционной способности енамидов и др., которые будут рассмотрены ниже.

Первая большая работа по изучению винилкарбаматов и винилмочевин была опубликована Сато⁵⁰ еще в 1961 г. На основании изучения ИК-спектров в различных условиях сделан вывод о том, что незамещенные в α -положении винилкарбаматы не изомеризуются в N-ацилимины, а α -замещенные — изомеризуются. В случае винилмочевины такая изомеризация идет уже с незамещенными соединениями и очень легко — с α -замещенными. Недостатком работы⁵⁰ является то, что для доказательства структуры использовалась только ИК-спектроскопия; этот метод не является удачным в данном случае, поскольку для енамид-N-ацилиминных таутомерных систем отнесение полос в области 1640—1700 см^{-1} к группам C=O, C=N и C=C довольно затруднительно, и делать какие-то количественные заключения вряд ли оправдано.

Метод УФ-спектроскопии был применен для исследования дивинилмочевины $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}-\text{NH}]_2\text{CO}$ ⁵¹. Это соединение имеет в УФ-спектре максимум при 318 нм . При метилировании по одному из атомов азота наблюдается гипсохромный сдвиг на 40 нм , а при метилировании по обоим атомам — на 51 нм , что авторы объясняют невозможностью в последнем случае таутомерии двух типов:



Аналогичные выводы сделали эти авторы и в следующей работе⁵².

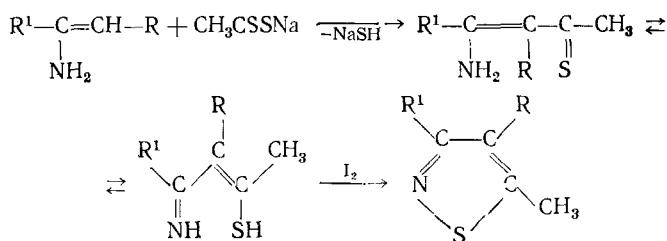
Здесь следует сделать небольшое отступление и коснуться вопроса амид-имидольной таутомерии, как возможной альтернативы енамид-N-ацилиминной таутомерии. Для насыщенных амидов иногда такая таутомерия действительно наблюдается, если имидольная форма стабилизируется какими-то эффектами заместителей⁵³. Однако в отсутствие таких особенностей строения расчет⁵⁴ указывает на значительно большую энергию имидольной формы (на 15—20 ккал/моль), что позволяет не принимать эту форму во внимание. Сравнительных расчетов энергий N-ацилиминной и имидольной форм до последнего времени не было, и лишь недавно проведенный нами расчет⁵⁵ для таутомеров $\text{CHCl}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{COCH}_3$ и $\text{CCl}_2=\text{CH}-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_3$ показал, что N-ацилиминная форма на 16 ккал/моль энергетически выгоднее имидольной.

Авторами⁵⁶ исследован кислотный гидролиз N-стирилацетамидов $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}=\text{CR}'-\text{Ar}$; методом ИК-спектроскопии показано, что в протонированной форме эти соединения представляют собой N-ацилиминные таутомеры $\text{CH}_3-\text{CO}-\overset{\oplus}{\text{NH}}=\text{CR}-\text{CHR}'-\text{Ar}$. Аналогичный факт отмечался и при изучении окисления имин-енаминных систем в ранней работе⁵⁷, где показано, что при солеобразовании и имины, и енамины дают соли иминов*.

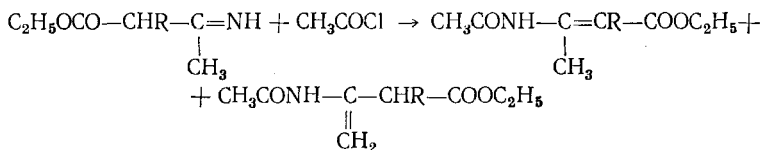
Проблема енамид-N-ацилиминной таутомерии исследовалась также путем изучения ацилирования имин-енаминных таутомерных смесей. Такие работы появились десять лет назад, одной из первых была работа Крэншоу и сотр.⁵⁸ по тиацетилированию енаминов. Окисляя иодом

* Следует однако иметь в виду, что один и тот же катион получается при N-протонировании N-ацилиминной формы, и при C-протонировании енамида, так что в этом смысле вопрос о таутомерии исходных соединений остается открытым.

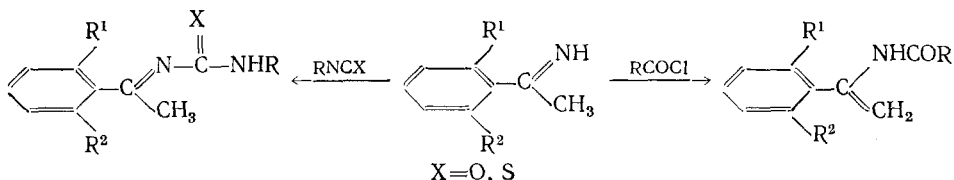
продукт взаимодействия CH_3CSSNa с енамином, авторы выделяли изотиазол, который, по их мнению, образуется по схеме:



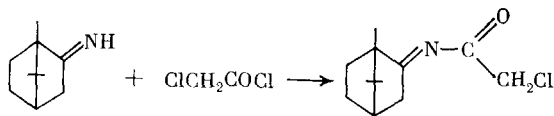
При ацилировании иминов циклогексанона и изобутирала ацилхлоридами, изоцианатами и изотиоцианатами⁵⁹ образуются не N-ацилимины, а таутомерные енамиды или ентоамиды. При ацилировании таутомерной смеси $\text{H}_2\text{NCR}=\text{CR}^1\text{R}^2 \rightleftharpoons \text{HN}=\text{CRCHR}^1\text{R}^2$ также образуется лишь енамид⁶. Предпринимались также попытки получить N-ацилимины ацилированием иминов. В случае алифатических иминов такая попытка не увенчалась успехом — авторы⁶⁰ получили два изомерных енамида:



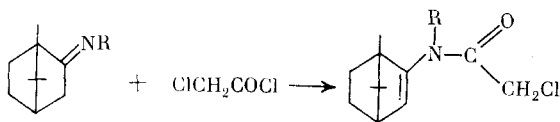
Из иминов ацетофенонов в реакциях с изоцианатами или изотиоцианатами получены N-ацилимины, а с ацилхлоридами — енамиды⁶¹:



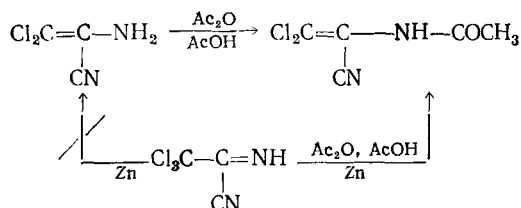
Выход N-ацилимина возрастает с увеличением разветвления заместителей R^1 и R^2 . С изоцианатом N-ацилимины образуются легче, чем с изотиоцианатом. Так, в случае $R^1 = R^2 = CH_3$ при действии RNCS получен енамид, а при действии $RNCO$ —N-ацилимин. N-Ацилимин удалось получить и с хлорацетилхлоридом⁶¹:



Стабильность N-ацилимина в этом случае, видимо, связана с большей устойчивостью экзоциклической двойной связи, хотя в принципе двойная связь может переходить в цикл ⁶¹:



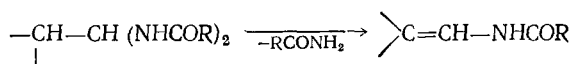
При изучении производных хлораля описаны следующие превращения ⁶²:



Видно, что и енамин, и имин дают α -циан- β , β -дихлорвинилацетамид.

Таким образом, при N-ацилировании енаминов всегда образуются енамиды, а при N-ацилировании иминов иногда образуются N-ацилимины, хотя чаще также получаются таутомерные енамиды.

О большой стабильности енамидной формы по сравнению с N-ацилиминной можно судить и по результатам отщепления амидов от алкилиден-бис-амидов ⁶³, ⁶⁴. Если в β -положении к амидогруппе имеется атом водорода, то отщепление идет с образованием енамида ⁶³:

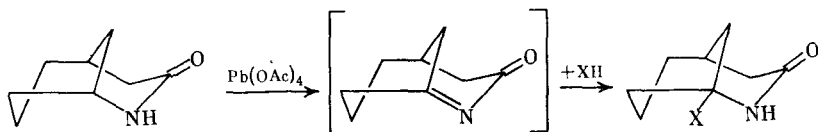


Если же такого атома нет, то отщепление идет в более жестких условиях и образуются N-ацилимины ⁶⁴.

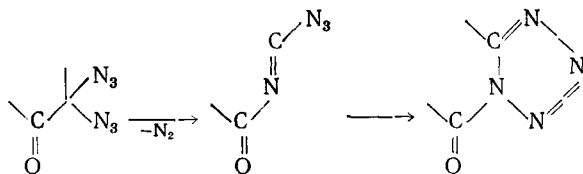


К другому направлению исследований, связанных с проблемой енамид-N-ацилиминной таутомерии, относятся работы, в которых показано образование нестабильной таутомерной N-ацилиминной формы в качестве реакционноспособного промежуточного соединения. Почти все работы этого направления выполнены в последние пять лет.

Через N-ацилимин, например, протекает окисление бициклического лактама ⁶⁵; образующийся промежуточно N-ацилимин легко присоединяет нуклеофильные агенты:

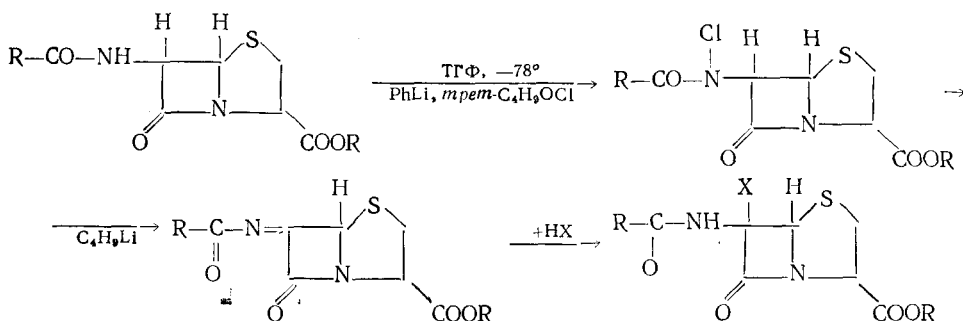


С образованием промежуточных N-ацилиминов идут многие фотохимические превращения амидов ⁶⁶ и азидокетонов ⁶⁷, ⁶⁸. Образующиеся в реакции N-ацилимины могут легко присоединять спирты ⁶⁶, могут быть выделены в свободном состоянии ⁶⁸ или, в случае диазидокетонов, превращаются в тетразолы ⁶⁷:



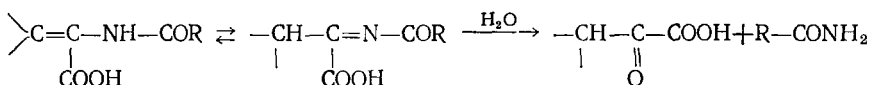
Образование N-ацилиминов из насыщенных амидов показано в работах ⁶⁹, ⁷⁰, где на амид, содержащий атом водорода в α -положении, дейст-

вовали *трет*-бутилгипохлоритом и затем к N-ацилимину, образуемому при дегидрохлорировании, присоединяли спирт. Используя эту методику, Файерстоун и Христенсен⁷⁴ ввели различные функциональные группы в положении C(6) пенициллина:

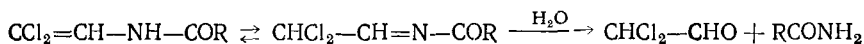


Возможно, исследование таких превращений поможет глубже понять метаболизм в живых клетках препаратов на основе пенициллина.

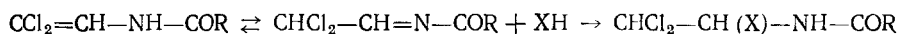
По данным Морина и сотр.⁷²⁻⁷⁴, через N-ацилиминную форму протекает термическое и каталитическое расширение пятичленных O- или S-содержащих лактамов. С образованием промежуточной N-ацилиминной формы идет и гидролиз различных α -карбоксениамидов⁷⁵⁻⁷⁷:



При щелочном гидролизе β , β -дихлорвиниламидов⁷⁸ также разрывается связь азота с винильной группой: следовательно, реакция идет через N-ацилиминную форму (так как при обычном гидролизе амидов рвется связь азот — карбонил):



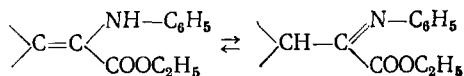
В тех случаях, когда енамидная и N-ацилиминная формы приводят к различным продуктам, установить участие в реакции N-ацилиминной таутомерной формы не представляет труда. Сложнее обстоит дело, когда обе формы дают одинаковые продукты, например:



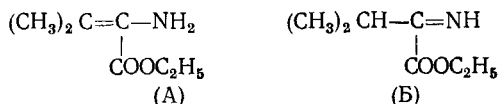
Наличие таутомерии в β , β -дихлорвиниламидах или их производных предполагалось в ряде работ⁷⁸⁻⁸¹, однако лишь недавно нуклеофильное присоединение к β , β -дихлорвиниламидам исследовано количественно⁸²⁻⁸⁴. О течении этой реакции через N-ацилиминную форму говорят данные по влиянию концентрации катализатора и заместителей на скорость реакции, наличие кинетического изотопного эффекта, протекание реакции с модельными вторичными енамидами и т. д. Изучение кинетики присоединения спиртов к N-ацилиминам с использованием реакций спиртов с N-ацилхлоральминами⁸⁵, а также квантовохимические расчеты для отдельных таутомерных форм и соответствующих общих анионов⁵⁵ позволили оценить константы таутомерного равновесия ($5,7 \cdot 10^{-4}$), разность энергий двух форм (5 ккал/моль) и влияние заместителей на положение равновесия. Донорные заместители способствуют сдвигу равновесия к N-ацилиминной форме, что хорошо согласуется с данными по

простым имин-енаминным системам, не содержащим водородной связи^{4, 12, 14-16}.

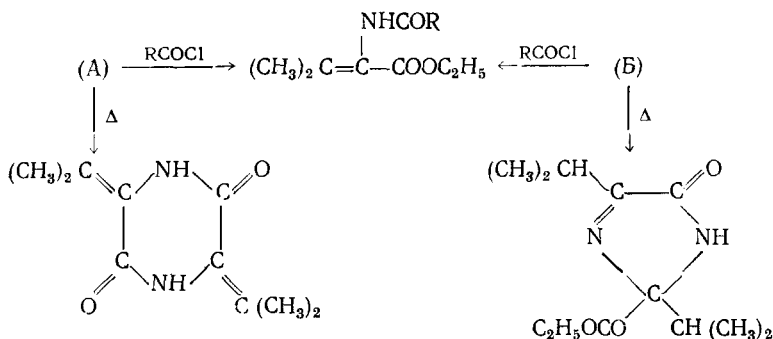
Шин и сотр.⁸⁶⁻⁹⁰ изучали α , β -ненасыщенные кислоты и их эфиры, существующие в равновесии:



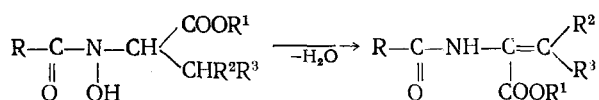
Интересно, что для аналога, незамещенного у азота, равновесие не имеет места — обе формы существуют индивидуально:



При ацилировании соединения (A) и (B) дают один енамид (ср.^{6, 59}), а при нагревании — разные продукты конденсации:

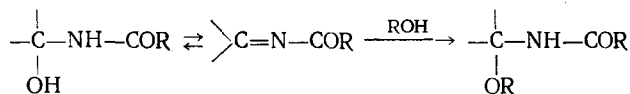


Эти же авторы⁸⁷⁻⁹⁰ нашли, что при дегидратации N-замещенных N-окси- α -карбоксамидов, вместо ожидаемых N-ацилиминов, образуются их более устойчивые таутомеры — енамиды:



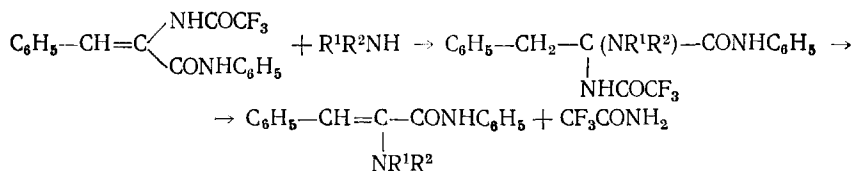
Изомеризация легче протекает при $\text{R}^2=\text{H}$, чем при $\text{R}^2=\text{OCH}_3$ ⁹⁰. Это согласуется с общим положением, что любое акцепторное влияние стабилизирует енамин.

Нуклеофильное замещение в α -положении N-замещенного амида также протекает, по мнению авторов⁹¹, через N-ацилимин (отщепление — присоединение):



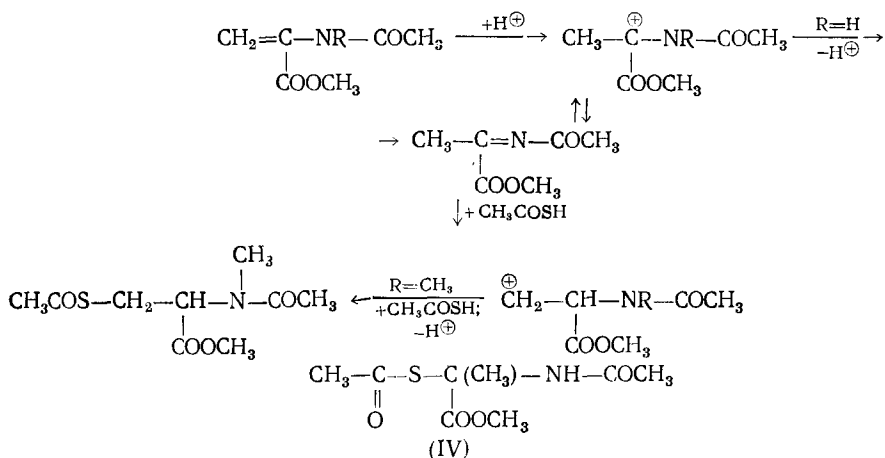
Недавно изучены реакции ряда α -замещенных енамидов $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{CONHR})\text{NH}-\text{COR}^1$ с меркаптанами, аминами и гидразинами⁹². Присоединение идет по правилу Марковникова; в случае аминов и гид-

разина реакция идет дальше:



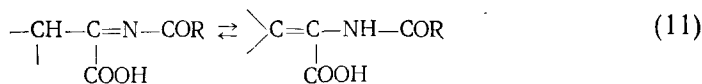
В случае гидразина более устойчивой оказывается гидразонная форма $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CONHC}_6\text{H}_5)=\text{N}-\text{NH}_2$. То, что продукт переаминирования образуется в результате присоединения — отщепления, доказывается отсутствием реакции для насыщенных аналогов. Авторы⁹² считают, что присоединение идет по $\text{C}=\text{N}$ -связи N-ацилиминного таутомера, поскольку присоединение идет по $\text{C}=\text{C}$ -связи енамина, как они утверждают, должно идти против правила Марковникова из-за поляризации $\text{C}=\text{C}$ -связи под влиянием карбонильной группы. Однако N-ацилиминную форму не удается обнаружить спектральными методами⁹².

Некоторое обобщение литературных данных по N-ацилиминам как промежуточным реакционноспособным соединениям в реакциях α -карбоксилированных енамидов сделано в кратком сообщении⁹³, где изучено также взаимодействие α -карбометоксиенамидов с тиоуксусной кислотой. Направление присоединения оказывается различным для соединения с NH -группой и для N-метилированного соединения. Авторы⁹³ предлагают следующий механизм реакции:

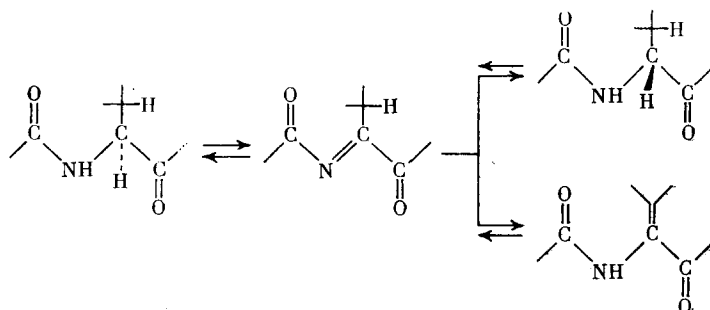


Видимо, аналогично идет и обмен тиацетатной группы в соединении (IV) на группу OCH_3 , а также восстановление (IV) до $\text{CH}_3\text{OCS}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{COCH}_3$.

Очень интересны работы, в которых вопрос енамид-N-ацилиминной таутомерии рассматривается в приложении к строению антибиотиков, пептидов и оптически активных аминокислот. Байкрофт⁹⁴ отмечал большую важность таутомерии типа (11) для процессов, протекающих в живых организмах

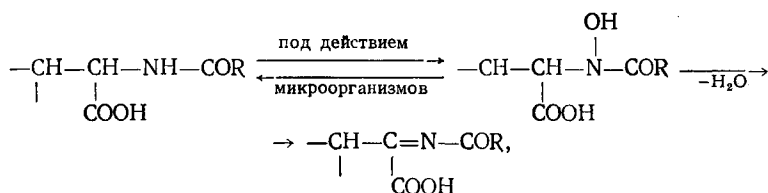


В работе⁹⁴, в частности, дается объяснение наличию рацематов производных аминокислот в организмах. Так как в пептиды в живых клетках входят *L*-аминокислоты, то *D*-аминокислоты, видимо, образуются через обратимое окисление — восстановление с промежуточным участием *N*-ацилимина:



Возможно, как показано на схеме, превращение промежуточного *N*-ацилимина в енамид. Изображенный на схеме механизм подтверждается отсутствием *D*-конфигурации для *N*-метиламинокислот, часто входящих в состав антибиотиков, и наличием во многих пептидах α , β -ненасыщенных *N*-ацил- α -аминокислот, образующихся как таутомеры *N*-ацелиминов. В связи с приведенной схемой становится понятным и правило α -эпимеризации: если в аминокислоте имеется более одного хирального центра, то конфигурация обращается только у α -углеродного атома. В этой схеме остается неясным лишь одно — почему вообще имеет место окислительно-восстановительное равновесие, под действием каких реагентов оно устанавливается?

Некоторая ясность в этот вопрос вносится работами^{95, 96}, авторы которых предлагают следующий механизм образования *N*-ацилимина из насыщенной *N*-ацил- α -аминокислоты:



По методике, аналогичной^{68–70}, получены α -амино- и α -(*N*-ацил)-аминокислоты и их производные ($>\text{CHC}(\text{COOR})=\text{NR}$ и $>\text{C}=\text{C}(\text{COOR})\text{NHCOR}$)⁹⁶. И здесь, как видно, при ацилировании имины дают таутомерные енамиды.

Интерес к α -карбоксиенамидам (*N*-ацилдегидроаминокислотам) особенно возрос в последнее время, когда выяснилось, что они являются исходными соединениями в синтезе пептидов⁹⁷, и, кроме того, составной частью природных пептидов⁹⁸. Общая схема превращений *N*-ациламинокислот в организмах такова⁹⁵: вначале биологическое *N*-гидроксирование и дегидратация приводят к *N*-ацилимину; затем, в присутствии протонсодержащих нуклеофилов, они быстро присоединяются по $\text{C}=\text{N}$ -связи, а в отсутствие таковых *N*-ацилимины быстро перегруппировываются в α -карбоксиенамиды. Присоединение пептидных остатков к послед-

ним также, видимо, идет через N-ацилиминную форму, поскольку направление присоединения не согласуется с поляризацией двойной связи под действием карбоксильной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. W. Layer, Chem. Rev., 63, 489 (1963).
2. A. Savignac, A. Lattes, Compt. rend. (C), 272, 1623 (1971).
3. A. Savignac, M. Bon, A. Lattes, Bull. soc. chim. France, 1972, 3167.
4. H. Ahlbrecht, S. Fischer, Tetrahedron, 26, 2837 (1970).
5. P. Bourbon, P. Dorbes, A. Lattes, Ph. Puig, Bull. Soc. pharm., Marseille, 16, 289 (1967).
6. H. Ahlbrecht, G. Rakhsahwable, Tetrahedron Letters, 1971, 4897.
7. H. Ahlbrecht, C. Vonderheid, Chem. Ber., 106, 2009 (1973).
8. S. Rajappa, J. Sci. Ind. Res., 31, 366 (1972).
9. W. Walter, H.-W. Meyer, Ann. Chem., 1975, 19.
10. H. Ahlbrecht, S. Fischer, Tetrahedron, 26, 4777 (1970).
11. H. Ahlbrecht, H. Hanisch, W. Funk, R. D. Kalas, Там же, 28, 5481 (1972).
12. H. Ahlbrecht, J. Blecher, H. Hanisch, G. Papke, M. Th. Reiner, Там же, 29, 3079 (1973).
13. L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Legal, Bull. soc. chim. France, 1972, 3230.
14. A. Savignac, A. Lattes, Там же, 1970, 4476.
15. H. Ahlbrecht, J. Blecher, F. Kröhnke, Tetrahedron, 27, 2169 (1971).
16. H. Ahlbrecht, S. Fischer, Там же, 29, 659 (1973).
17. А. И. Разумов, М. П. Соколов, Б. Г. Лиорбер, В. В. Москва, Ж. общ. химии, 42, 1164 (1972).
18. А. И. Разумов, М. П. Соколов, Б. Г. Лиорбер, В. В. Москва, З. Я. Сазонова, Н. Г. Логинова, Там же, 43, 1019 (1973).
19. А. И. Разумов, Б. Г. Лиорбер, В. В. Москва, М. П. Соколов, в сб. Химия и применение фосфорорг. соед., Труды V конф., «Наука», М., 1974, стр. 194.
20. С. И. Якимович, В. А. Хрусталева, Т. А. Фаворская, Ж. орг. химии, 9, 1382 (1973).
21. С. И. Якимович, В. А. Хрусталева, Там же, 11, 702 (1975).
22. W. Walter, H.-W. Meyer, Ann. Chem., 1974, 776.
23. В. И. Потанов, Ф. А. Трофимов, А. П. Терентьев, ДАН СССР, 134, 609 (1960).
24. R. A. Clark, D. C. Parker, J. Am. Chem. Soc., 93, 7257 (1971).
25. H. Ahlbrecht, Tetrahedron Letters, 1969, 4421.
26. L. Töke, G. Blasko, L. Szabó, G. Toth, Cs. Szantay, Acta Chim. Hungar., 81, 97 (1974).
27. L. Töke, G. Blasko, L. Szabó, Cs. Szantay, Tetrahedron Letters, 1972, 2459.
28. H. Quast, A. Heublein, Chem. Ber., 108, 2574 (1975).
29. W. Walter, H.-W. Meyer, Ann. Chem., 1975, 36.
30. A. Savignac, M. Bon, A. Lattes, Compt. rend. (C), 277, 1367 (1973).
31. H. Ahlbrecht, Tetrahedron Letters, 1971, 545.
32. Т. А. Фаворская, С. И. Якимович, В. А. Хрусталева, Ж. орг. химии, 8, 2250 (1972).
33. С. И. Якимович, И. В. Зерова, В. А. Хрусталева, В. С. Юшина, Там же, 10, 1846 (1974).
34. H. Ahlbrecht, H. Henk, Chem. Ber., 108, 1659 (1975).
35. H. Ahlbrecht, M. Th. Heib, Tetrahedron Letters, 1971, 549.
36. И. И. Грандберг, Т. И. Зуянова, Н. М. Пржевальский, В. И. Минкин, Химия гетероцикл. соед., 1970, 750.
37. О. А. Раевский, И. Д. Садеков, Р. Р. Шагидуллин, Ю. П. Китаев, В. И. Минкин, ДАН СССР, 178, 112 (1968).
38. D. M. Colvin, B. C. Uff, Tetrahedron Letters, 1966, 6079.
39. J. P. Llonch, B. Frainnet, Compt. rend. (C), 252, 240 (1961).
40. J. P. Llonch, B. Frainnet, Там же, 274, 70 (1972).
41. A. S. Bailey, W. A. Warr, C. B. Allison, C. K. Prout, J. Chem. Soc. (C), 1970, 956.
42. A. S. Bailey, B. Scattergood, W. A. Warr, Tetrahedron Letters, 1970, 2979.
43. H. E. Harmon, G. Wellman, S. K. Gupta, J. Heterocycl. Chem., 99, 1191 (1972).
44. H. E. Harmon, G. Wellman, S. K. Gupta, J. Org. Chem., 38, 11 (1973).
45. P. Fusko, G. Bianchetti, D. Pocar, R. Ugo, Chem. Ber., 96, 802 (1963).
46. W. Walter, J. Kron, Ann. Chem., 1973, 443.
47. W. Walter, H.-W. Meyer, Там же, 1973, 462.
48. W. Walter, J. Kron, Там же, 1973, 476.
49. H. L. Wheeler, P. T. Walden, H. F. Metcalf, Am. Chem. J., 20, 64 (1898).
50. M. Sato, J. Org. Chem., 26, 770 (1961).
51. F. Eiden, B. S. Nagar, Arch. Pharm., 296, 445 (1963).
52. F. Eiden, B. S. Nagar, Там же, 297, 367 (1964).

53. Т. И. Темникова, Курс теоретических основ органической химии, «Химия», Л., 1968, стр. 622.
54. T. Ottersen, J. Mol. Struct., 26, 365 (1975).
55. Б. А. Шаинян, В. Ф. Сидоркин, А. Н. Мирскова, Ж. орг. химии, 12, 2500 (1976).
56. С. Гошчиньски, В. Зелински, Там же, 9, 2103 (1973).
57. B. Witkop, J. Am. Chem. Soc., 78, 2873 (1956).
58. R. R. Crenshaw, J. M. Essery, A. T. Jeffris, J. Org. Chem., 32, 3132 (1967).
59. J. F. Churp, E. R. Weiss, Там же, 33, 2357 (1968).
60. С. И. Якимович, В. А. Хрусталева, Ж. орг. химии, 11, 1769 (1975).
61. J. F. Churp, J. Org. Chem., 35, 2441 (1970).
62. K. Matsumura, T. Saraie, N. Hashimoto, Chem. Commun., 1972, 705.
63. D. Ben-Jshai, R. Giger, Tetrahedron Letters, 1965, 4523.
64. S. W. Breuer, T. Bernath, D. Ben-Jshai, Там же, 1966, 4569.
65. M. Toda, H. Niva, K. Jenaga, Y. Hirata, Там же, 1972, 335.
66. H. L. Ammon, P. H. Mazzocchi, W. J. Kopecky, W. J. Tamburin, F. H. Watts, J. Am. Chem. Soc., 95, 1968 (1973).
67. H. W. Moore, D. S. Pearce, Tetrahedron Letters, 1971, 1621.
68. W. A. Court, O. E. Edwards, C. Grieco, W. Rank, T. Sano, Canad. J. Chem., 53, 463 (1975).
69. J. E. Baldwin, F. J. Urban, R. D. C. Cooper, F. L. Jose, J. Am. Chem. Soc., 95, 2401 (1973).
70. G. A. Koppel, R. E. Koehler, Там же, 95, 2403 (1973).
71. R. A. Firestone, B. G. Christensen, J. Org. Chem., 38, 1463 (1973).
72. R. B. Morin, E. M. Gordon, Tetrahedron Letters, 1973, 2159.
73. R. B. Morin, J. R. Lake, E. M. Gordon, Там же, 1973, 5213.
74. R. B. Morin, J. R. Lake, E. M. Gordon, Там же, 1974, 2979.
75. R. Pflieger, M. Strandtmann, Chem. Ber., 90, 1455 (1957).
76. J. Photaki, J. Am. Chem. Soc., 85, 1123 (1963).
77. G. Biley, J. H. Turnbull, W. Wilson, J. Chem. Soc., 1957, 1373.
78. А. Н. Мирскова, Э. Ф. Зорина, А. С. Атавин, Ж. орг. химии, 8, 1150 (1972).
79. Б. С. Драч, Э. П. Свиридов, Там же, 9, 680 (1973).
80. Б. С. Драч, Э. П. Свиридов, А. А. Кисленко, А. В. Курсанов, Там же, 9, 1818 (1973).
81. Б. С. Драч, Г. Н. Миськевич, Там же, 10, 2315 (1974).
82. Б. А. Шаинян, А. Н. Мирскова, А. С. Атавин, Там же, 11, 245 (1975).
83. Б. А. Шаинян, А. Н. Мирскова, Там же, 11, 2251 (1975).
84. Б. А. Шаинян, А. Н. Мирскова, И. Д. Калихман, Изв. АН СССР, сер. хим., 1976, 603.
85. Б. А. Шаинян, А. Н. Мирскова, Ж. орг. химии, 12, 1188 (1976).
86. C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Japan, 47, 3103 (1974).
87. C. Shin, K. Nanjo, E. Ando, J. Yoshimura, Там же, 47, 3109 (1974).
88. C. Shin, K. Nanjo, J. Yoshimura, Chem. Letters, 1973, 1039.
89. C. Shin, K. Nanjo, T. Nishino, Y. Sato, J. Yoshimura, Bull. Chem. Soc. Japan, 48, 2492 (1975).
90. C. Shin, K. Nanjo, M. Kato, J. Yoshimura, Там же, 48, 2584 (1975).
91. A. J. Meyers, C. C. Shaw, Tetrahedron Letters, 1974, 717.
92. E. G. Breitholle, C. H. Stammer, Там же, 1975, 2381.
93. R. K. Olson, A. J. Kolar, Там же, 1975, 3579.
94. B. W. Bycroft, Nature, 224, 595 (1969).
95. U. Schmidt, A. Perco, B. Ohler, Chem. Ber., 107, 2816 (1974).
96. H. Poisel, U. Schmidt, Там же, 108, 2547 (1975).
97. E. Gross, Lecture on Congress of Biochemistry, Stockholm, 1973.
98. E. Gross, H. H. Kiltz, L. C. Craig, Z. Physiol. Chem., 354, 799 (1973).