

УДК 547.539.26.32.72.722.78

© 1991 г.

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
(α -ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ)КАРБИНОЛОВ***Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аветисян А. А.*

В обзоре обобщены и систематизированы данные по методам синтеза и химическим свойствам (α -тригалогенметил)карбинолов. Рассмотрены особенности строения и обсуждены некоторые аспекты влияния характера галогена на их реакционную способность и физико-химические свойства. Показана важная роль (α -тригалогенметил)карбинолов как интермедиатов и синтонов.

Библиография — 153 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2543
II. Методы синтеза (α -тригалогенметил)карбинолов	2544
III. Превращения (α -тригалогенметил)карбинолов	2549

I. ВВЕДЕНИЕ

С момента появления первых работ по получению (α -тригалогенметил)карбинолов [1–3] до настоящего времени интерес к синтезу этого класса соединений все повышается. Достигнуты значительные успехи в области синтеза и практического применения этих соединений. На основе (α -трихлорметил)карбинолов синтезированы новые неперсистентные хлорорганические пестициды, которые не накапливаются в организмах позвоночных и разлагаются под влиянием ферментных систем [4–7]. В последние годы установлено, что планомерная, быстрая смена используемых ядохимикатов позволяет поддерживать на нужном уровне способность окружающей среды к самоочищению от их метаболитов и остатков. В связи с этим в ряду множества классов соединений, используемых с целью защиты растений, расширяется и ассортимент (α -трихлорметил)карбинолов [4].

В медицине (α -трихлорметил)карбинолы используются в качестве препаратов наркотического, анальгетического действия, а в последние годы в ряду (α -трихлорметил)карбинолов ацетиленового ряда были найдены эффективные транквилизаторы [8, 9].

(α -Трихлорметил)арилкарбинолы (АТМК) одностадийным способом — реакцией дегидратационной перегруппировки превращаются в α,β,β -трихлорстиролы — сомономеры тепло-, лучестойких полимеров [10, 11].

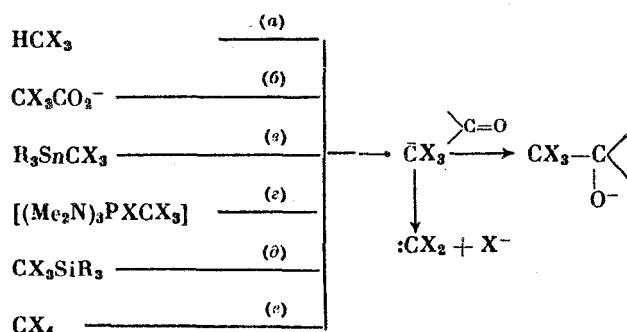
Настоящий обзор является первой как в советской, так и зарубежной литературе попыткой полностью охватить все аспекты химии (α -тригалогенметил)карбинолов.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА (α -ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ)КАРБИНОЛОВ

1. Конденсация тригалогенметил-анионов с карбонильными соединениями

Наиболее распространенным и общим методом синтеза (α -тригалогенметил)карбинолов является конденсация тригалогенметил-анионов с карбонильными соединениями. Генерирование тригалогенметил-анионов (ТГА) осуществляется разными путями с использованием широкого круга реагентов: из галоформов в основной среде [12–24], декарбоксилированием тригалогенуксусных кислот [25–27] или их солей [28], из тригалогенметилоловоорганических соединений [29] и тригалогенметилфосфониевых солей [30], из трихлорметилкремнийорганических соединений [31], электрохимическим восстановлением четыреххлористого углерода [32–36]. Образовавшиеся ТГА склонны к диссоциативному расщеплению в дигалогенкарбины, что в синтезе (α -тригалогенметил)карбинолов является нежелательным процессом [37]. Этот акт экспериментально легко предотвращается при относительно низких (0°C и ниже) температурах в присутствии карбонильных соединений (схема 1).

Схема 1

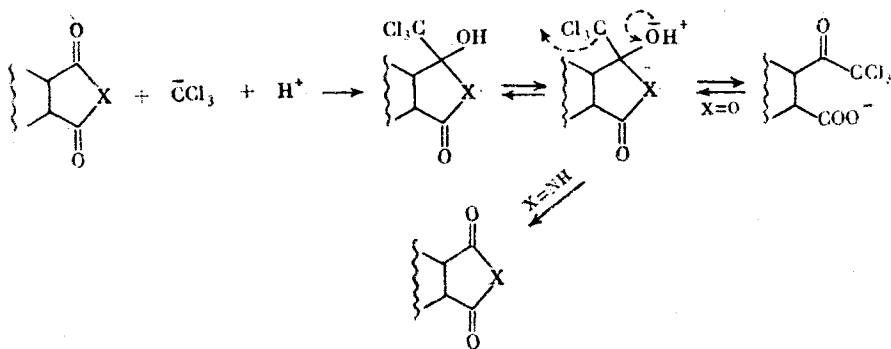


X = Cl, Br, комбинации Cl и Br

Показано, что ТГА образуются из большинства галоформов в результате быстрой обратимой реакции. Многие исследователи [12–24], использовавшие в качестве источника ТГА галоформы, уделяли большое внимание выбору катализаторов основного характера, а также их доли в системе карбонильное соединение — галоформ — растворитель. Генерацию ТГА с почти одинаковым успехом осуществляют с помощью гидроксидов калия и натрия [12, 15, 16, 20, 24], алкоголятов щелочных металлов [13, 14], оксида кальция в диметилсульфоксиде [17, 18]. Серьезной помехой процессу одновременной генерации ТГА из галоформов и конденсации с карбонильными соединениями является склонность последних к альдольной конденсации и окислительно-восстановительным процессам по Канниццаро в тех же условиях основного катализа. Это ощутимо препятствует процессу синтеза (α -тригалогенметил)карбинолов. С целью подавления указанных выше конкурентных побочных процессов многие авторы использовали разные растворители — алифатические ацетали, кетали, вицинальные гликоли [38] или же, что особенно важно, старались уменьшить количество основного катализатора до эффективного минимума. В отличие от ранних работ [12–19], где катализатор использовался в эквимольном соотношении с альдегидами (кетонами), показано, что использование жидкого аммиака в качестве растворителя весьма удобно, так как дает возможность сократить количество основания (альдегид : хлороформ : гидроксид калия = 1 : 1 :

решена декарбоксилированием трихлорацетатов (K, Na) в среде ДМСО или ДМФА [47].

Интересными являются реакции трихлорметилирования циклических ангидридов и имидов в системе ТХУК — ДМСО, которые приводят к лактонам и лактамам, содержащим в γ -положении гетероцикла трихлорметилкарбинольную структурную единицу. Авторами [48] показано, что в этом ряду происходят либо кольчато-цепные изомерные превращения, либо имеет место частичное галоформное расщепление



Применяя разные растворители авторам удалось сместить равновесную систему в сторону кольчатого или цепного изомеров.

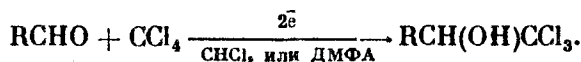
Относительно декарбоксилирования ТХУК в трихлоранион (ТХА) следует отметить, что вместо ДМСО с успехом можно применить и гексаметилфосфортриамид (ГМФА), который поддерживая рН среды ближе к нейтральной, с препаративной точки зрения имеет некоторые преимущества над ДМСО [49].

Источниками ТГА являются также тригалогенметилфосфониевые соли. Так, *трис*-(диметиламино)трихлорметилфосфоний хлорид, реагируя с алифатическими альдегидами и циклоалканонами, образует (α -трихлорметил)карбинолы с препаративными выходами [30]. Удобные синтоны генерации ТГА — трибутил(трихлорметил)станнаны с алифатическими и ароматическими альдегидами образуют (α -тригалогенметил)карбинолы с выходами 20–69% [29]. Авторы исключили какие-либо влияния инициаторов и ингибиторов радикальных процессов на реакцию и строго

доказали гетеролитическое расщепление связи —Sn—CCl_3 с образованием ТХА.

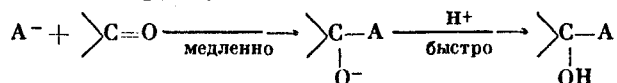
С препаративной точки зрения лучше гетеролизуется связь углерод—кремний в α -трихлорметилсиланах в среде ТАСХ—*трис*-(диэтиламино)-сульфоний дифтортриметилсиликат. Этот путь обеспечивает 75%-ный выход трихлорированных карбинолов [31].

Интересен метод генерации ТХА катодным восстановлением тетрахлоруглерода в хлороформе или ДМФА. В присутствии алкил-, гетерил- или ариальдегидов образуются соответствующие (α -трихлорметил)карбинолы с выходами 11–92% [32–36].



Этим способом реализован синтез ряда ранее неописанных (α -трихлорметил)карбинолов, хотя сложность экспериментальных условий ставит под сомнение прикладную значимость данного метода.

Реакция конденсации ТГА с альдегидами и кетонами протекает по широко известному механизму, где карбанион (в данном случае CX_3) атакует карбонильную группу



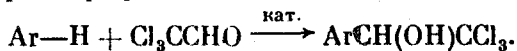
Именно первая стадия определяет скорость реакции, что дает возможность делать некоторые сравнения с кинетически родственными реакциями Дарзана (глицидильная конденсация) и Перкина [50]. Из-за отсутствия достаточных литературных данных по кинетическим параметрам реакции Дарзана, Риви и соавт. [51] изучили реакционную способность семи арилальдегидов, взяв в качестве эталона кинетические данные реакции Перкина. Полученные результаты находятся в хорошем соответствии, а в некоторых случаях даже идентичны.

Следует отметить, что в реакции конденсации галоформов с арилальдегидами четко наблюдается эффект ближнего действия или вторичный пространственный эффект орто-заместителя. Причиной такого рода ускорения служит вывод альдегидной группы из плоскости ароматического ядра, сопровождаемый нарушением сопряжения и, следовательно, исключением мезомерного влияния заместителя того или иного электронного характера на реакционный центр.

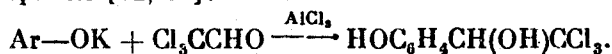
2. Синтезы на базе хлорала

Следующий по значимости метод синтеза (α -трихлорметил)карбинолов основан на базе хлорала.

Хлораль реагирует в условиях кислотно-основного катализа с ароматическими углеводородами с образованием арил(трихлорметил)карбинола (АТМК) с хорошими выходами (70–91%). Для конденсации применяются как кислые — H_2SO_4 , HCl , AlCl_3 , AlBr_3 , BF_3 , ZnCl_2 [52–57], так и основные катализаторы — едкий калий, пиридин, поташ [58–60]. До недавнего времени считалось, что метод эффективен только для бензола и его 1,4-дизамещенных производных, а в остальных случаях (монозамещенные бензолы) образуется смесь орто- и пара-изомеров. Однако было показано, что этот синтетический барьер легко преодолевается при использовании 10-кратного избытка ароматических углеводородов по отношению к хлоралу [61].



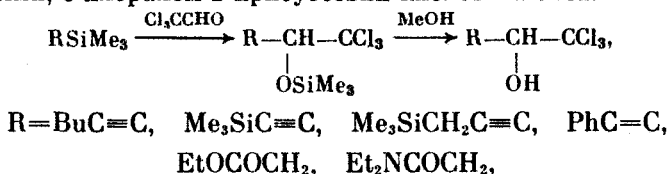
Оксибензальдегиды не вступают в рассмотренную выше реакцию конденсации галоформов с арилальдегидами, так как гидроксигруппа в условиях основного катализа превращается в феноксид-анион, электронное влияние которого значительно снижает положительный заряд на карбонильном углероде и делает его неактивным по отношению к ТХА. Этот синтетический пробел получения орто-, мета- и пара-гидроксифенил-(трихлорметил)карбинолов устраняется реакцией фенолятов щелочных металлов с хлоралем [62, 63].



Многие металлоорганические соединения также реагируют с хлоралем с образованием (α -трихлорметил)карбинолов, однако этот метод не нашел широкого применения из-за малых выходов целевых карбинолов (<50%) и труднодоступности исходных компонентов [3, 64–66]. Кроме того, большинство алкилмагниихлоридов реагируют с хлоралем в

условиях окислительно-восстановительных реакций, образуя трихлорэтанол и соответствующий олефин (восстановитель — реагент Гриньяра). Исключение составляют лишь метил- и бензилмагнийгалогениды, которые не могут претерпевать такое превращение и дают аддукты с хорошими выходами [67]. Винил- и замещенный винилмагнийгалогениды тоже удовлетворительно реагируют с хлоралем (выход 30%), а полученные винилкарбинолы легко гидрируются на углерод-палладиевом катализаторе [68].

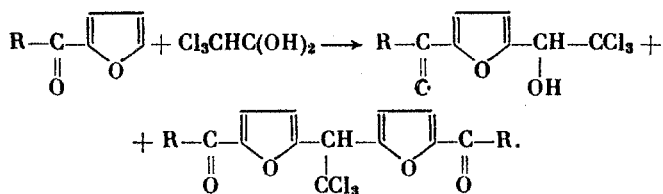
С целью получения новых транквилизаторов французские ученые [8, 9] осуществили синтез ряда (α -трихлорметил)карбинолов взаимодействием силилированных углеводородов, в которых связь Si—C активирована винильными, ацетиленовыми и другими электроноакцепторными заместителями, с хлоралем в присутствии кислот Льюиса.



пирид-3-илэтинил, 2-пиридил, пропаргил, аллил, винил.

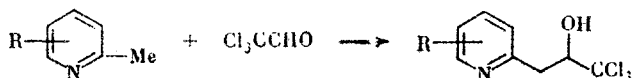
Ряд интересных (α -трихлорметил)карбинолов, содержащих α -эфирную группировку, синтезирован реакцией хлорала с ортоэфирами в присутствии минеральных или льюисовых кислот [69].

Заслуживают внимания работы испанских ученых [70, 71], посвященные синтезу замещенных 2-фурил(трихлорметил)карбинолов взаимодействием эфиров и амидов пироксизовой кислоты с хлоральгидратом. В этих работах, осуществленных с целью получения эффективных пестицидов, показано, что в зависимости от температуры и растворителя, реакцию можно остановить на нужных соотношениях карбинола и продукта бис-строения.



$\text{R} = \text{NH}_2, \text{COOR}'.$

Хлораль легко конденсируется с СН-кислотами. С этой точки зрения прикладное значение имеет конденсация пиколинов и лутидинов с хлоралем, так как полученные пиридометил(трихлорметил)карбинолы проявляют местноанестезирующую активность [72, 73].



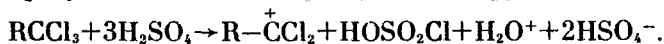
Легкость конденсации, по-видимому, объясняется тем, что метильные и метиленовые заместители у С(2) и С(4) атомов пиридинового кольца в силу большой СН-кислотности являются потенциальными центрами образования карбанионов, которые хорошо стабилизируются делокализацией, особенно, если гетероатом кватернизирован. Такой подход обосновывается и тем, что многие авторы конденсацию хлорала с пиколинами осуществили в присутствии кислот Льюиса [74].

III. ПРЕВРАЩЕНИЯ (α -ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ)КАРБИНОЛОВ

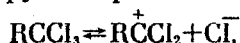
(α -Тригалогенметил)карбинолы — полифункциональные соединения. Их реакции протекают за счет гидроксильной и тригалогенметильной групп и интересны тем, что «затрагивание» одной функциональной группы приводит к видоизменению другой, т. е. существует очень мало реакций, селективно протекающих с одной из этих групп (исключение составляют реакции частичного и полного восстановления тригалогенметильной группы и обмен гидроксила на галоген- и ацетоксигруппы). В общих чертах многочисленные работы относятся к двум типам превращений (α -тригалогенметил)карбинолов — реакциям с основными и с кислотными агентами, или же реакциям дегидрогалогенирования и дегидратации.

1. Реакции с кислотами

Кислотный гидролиз изолированной трихлорметильной группы протекает с образованием промежуточного RCCl_2^+ -катиона, который легко гидролизуется [75]. В серной кислоте соединения типа RCCl_3 ($\text{R}=\text{Alk}$) при 90–100° С образуют RCCl_2^+ -катион [76], диссоциируя по схеме [77]:



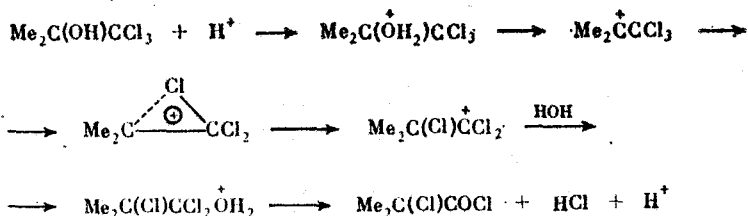
Образование RCCl_2^+ протекает также в результате термической диссоциации трихлорметильной группы при высоких температурах [78, 79]



Гидроксил в α -положении к трихлорметильной группе в (α -трихлорметил)карбинолах облегчает кислотный гидролиз, однако реакция идет с осложнениями — алкил (трихлорметил)карбинолы образуют одни продукты, а арил (трихлорметил)карбинолы — другие.

При сернокислотном гидролизе (α -трихлорметил)карбинолов в реакцию сначала вовлекается гидроксильная группа [79, 80], появляется возможность образования того же RCCl_2^+ -катиона в результате отщепления гидроксила и миграции атома хлора. Такой путь образования катиона RCCl_2^+ протекает гораздо легче, чем через трудно идущую термическую диссоциацию связи $\text{C}-\text{Cl}$ трихлорметильной группы.

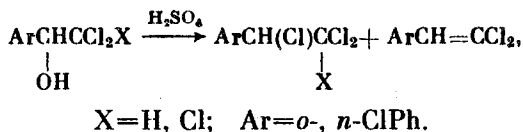
Первым актом реакции хлоретона с 98%-ной серной кислотой является протонирование гидроксильной группы с образованием оксоний-катиона, последующее отщепление воды и образование иона карбеня $\text{Me}_2\text{C}^+-\text{CCl}_3$, затем следует 1,2-миграция атома хлора и гидролиз [79]



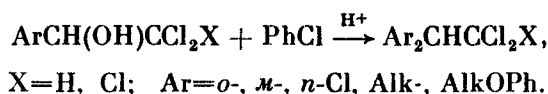
При недостатке воды реакция останавливается на стадии образования хлорангидрида.

Интересно, что в этих условиях арил [ди (три) хлорметил] карбинолы (АДМК, АТМК) не дают подобные продукты при сольволизе серной кислотой [81]. В этом случае образуются соединения двух типов — продукт

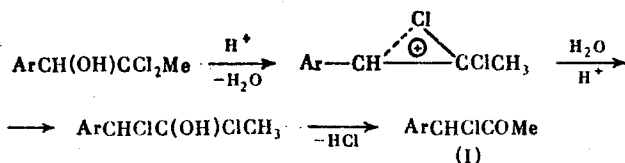
замещения гидроксильной группы и продукт элиминации фрагмента HOCl [81].



В последних исследованиях выявляются причины токсичности дихлордифенилдихлорметилметана (ДДД), которая является недостатком этих лекарственных препаратов, одобренных для лечения надпочечных новообразований. Предполагается [81], что повышенная токсичность ДДД и его аналогов связана с образованием побочных продуктов при их получении путем конденсации соответствующих АДМК с хлорбензолом, катализируемой кислотами [82, 83].



Этой реакцией из легкодоступных карбинолов получали в производственных масштабах неперсистентные аналоги ДДД и ДДТ. Тем не менее выходы в основном низкие 30–50% [82, 83], а это уже свидетельствует о наличии побочных реакций. В работе [81] выявлены продукты, образовавшиеся вследствие действия концентрированной H_2SO_4 на АДМК, АТМК и фенилтрихлорпропанола. В отличие от АДМК и АТМК 2,2-дихлор-1-(*o*-хлорфенил)пропанол с концентрированной H_2SO_4 образует только 1-(*o*-хлорфенил)-1-хлорпропанол. Предполагается, что реакция идет через промежуточный ион хлорония:

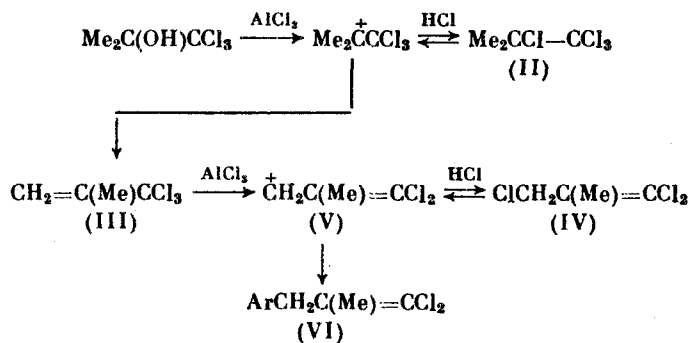


Используя подкисленный образец карбинола, методом ПМР показано, что образовавшееся на первой стадии реакции количество воды достаточно для перехода в кетон(1). Фактически перегруппировка проходит настолько быстро, что конденсация с хлорбензолом не происходит, и полностью получается кетон(1). С другой стороны реакция этерификации в смеси уксусная кислота—серная кислота протекает без аномалий с образованием ацетоксипроизводного исходного карбинола [81].

Применение кислот Льюиса для дегидратации (α -трихлорметил)карбинолов приводит к сложной смеси трихлоралканов и тетрахлоралканов [84].

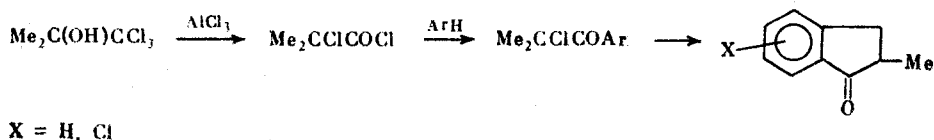
Еще в прошлом веке Вильгеродт и Генайзер сообщили [1], что при конденсации хлоретона с бензолом, толуолом и *n*-ксилолом в присутствии безводного AlCl_3 выделили в малом количестве продукты замещения атома хлора и гидроксильной группы. Кандигер и соавт. [84] повторили эту реакцию с толуолом, хлорбензолом и анизолом. Выводы авторов [1] не подтвердились, алкилирование ароматических соединений (α -трихлорметил)карбинолами за счет прямого замещения атомов хлора не идет; не происходит также и замещение гидроксила. В работе [84] на примере хлоретонгидрата показано, что сначала происходит дегидратация, образующийся при этом 3,3,3-трихлор-2-метилпропен(III) изомеризуется в 1,1,3-трихлор-2-метилпропен(IV). За счет аллильного хлора(IV) алкилирует

ароматическое ядро с образованием 1,1-дихлор-2-метил-3-арилпропенов (VI).

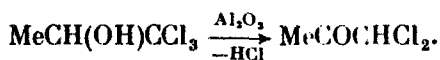


Эта схема подтверждена прямым алкилированием с помощью индивидуальных (II) — (IV). Таким образом, каждый из этих промежуточных продуктов может давать карбониевый ион типа (V), который в ходе реакции образует вышеупомянутые продукты.

При использовании безводного хлоретона в условиях реакции Фриделя-Крафтса кроме 1,1-дихлор-2-метил-3-арилпропенов образуется также хлорангидрид α -хлоризомасляной кислоты [84]. Если эксперимент осуществляется с малыми количествами AlCl_3 , можно легко выделить указанный выше хлорангидрид, который при избытке AlCl_3 конденсируется с ароматическими углеводородами и дает 2-метилиндапоны [84].



Первичные и вторичные трихлорметилированные спирты легко образуют с AlCl_3 алкоксихлориды типа ROAlCl_2 [85], которые сравнительно устойчивы, и в этом случае реакция алкилирования этими карбинолами протекает не по углероду, связанному с гидроксилом, а по трихлорметильной группе [86]. По-видимому, по той же причине под действием хлористого цинка вышеуказанные карбинолы в основном образуют продукты дегидрохлорирования, а не дегидратации. Так, например, в [87] показано, что 1,1,1-трихлорпропанол-2 в реакции с солянокислым раствором хлористого цинка образует 1,1-дихлорацетон. Такой же результат получен при пропускании этого же карбинола над нагретым слоем окиси алюминия при 200–250°С [87].



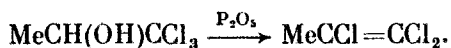
Таким образом, анализ имеющихся экспериментальных данных показывает, что под влиянием трихлорметильной группы все типы алифатических α -карбинолов как бы теряют способность алкилирования по атому углерода, связанному с гидроксильной группой. В условиях конденсации трихлорированные спирты либо дегидратируются с образованием активных соединений, которые проводят алкилирование [84], либо реакция идет за счет атомов хлора трихлорметильной группы [85].

С препаративной точки зрения интересны реакции дегидратации (α -тригалогенметил)карбинолов, так как в итоге получают интересные галогенированные алкены разнообразного строения.

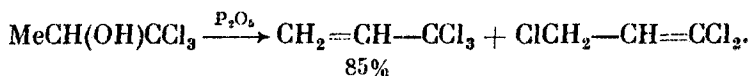
тил)карбиноле обмен легко происходит при действии газообразного хлористого водорода [91]. Не реагирует с соляной кислотой и *бис*-(трихлорметил)карбинол [93]. Это явление можно объяснить присутствием электроноакцепторной трихлорметильной группы, влияние которой на реакции гидроксильной группы весьма существенно.

Для дегидратации алкил(трихлорметил)карбинолов использован также кислотный дегидратирующий агент — пятихлористый фосфор. Показано [94], что хлоретон дегидратируется с трудом, а в основном происходит осмоление, и продукт дегидратации 3,3,3-трихлор-2-метилпропен-1 получается с очень низкими выходами (8%), в несколько больших количествах образуется изомерный 1,1,3-трихлор-2-метилпропен-2 (15%).

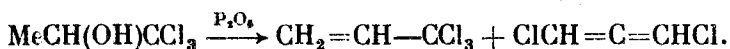
Дегидратация 1,1,1-трихлорпропанола-2 изучена многими авторами. Но здесь литературные данные довольно-таки противоречивы. Только в одном случае данные авторов совпадают. Так, Пиерс с соавт. [87] и Кирман с соавт. [95] предписывают продукту дегидратации 1,1,1-трихлорпропанола структуру 1,1,2-трихлорпропена-1, выход которого в обеих работах очень мал (8–10%). Продукты дегидратации, перегоняющиеся в широком температурном интервале (11°), разделены на четыре фракции, из которых лишь одна идентифицирована как 1,1,2-трихлорпропен-1 [87]



Проводя дегидратацию в тех же условиях Хенне и соавт. [96] сообщают, что в основном получают 3,3,3-трихлорпропен-1 и очень мало изомеризованного 1,1,3-трихлорпропена-1



На примере этой же реакции Караш и соавт. [97] также считают, что имеют 1,1,1-трихлорсодержащее соединение. В ходе дегидратации отделена фракция, перегоняющаяся в широком температурном интервале. При вторичной перегонке выделены два продукта: первому приписана структура 3,3,3-трихлорпропена-1, а второму — 1,3-дихлораллена (на основании данных ИК-спектроскопии).

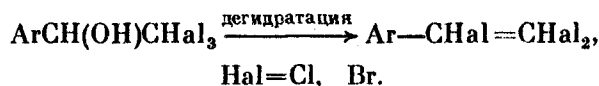


Константы первого соединения совпадают с данными для продукта, полученного Генри [98], а несовпадение с константами Виторио [99] авторы [97] объясняют тем, что Виторио, вероятнее всего, имел смесь пропена и аллена, а не индивидуальный 3,3,3-трихлорпропен-1.

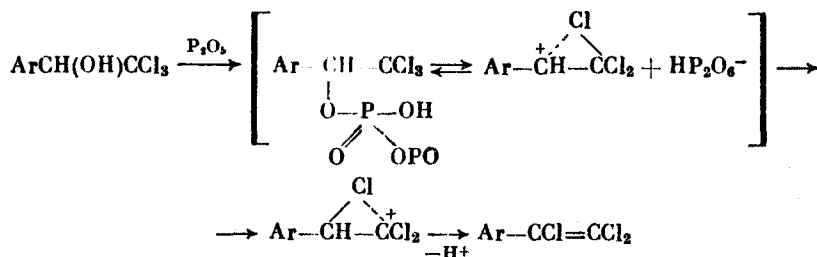
Обобщая результаты всех работ, в которых в качестве дегидратирующего агента использовался фосфорный ангидрид в реакции с алкил(трихлор)карбинолами (хлоретон, изопрал), можно сделать вывод, что в этом случае дегидратация протекает по механизму, приводящему к сложной смеси изомерных хлоралканов и аллепов. Вполне вероятно, что одним авторам удалось идентифицировать одни продукты того же процесса дегидратации, другим — другие. Низкая селективность рассмотренного процесса дегидратации связана со стабилизацией промежуточно образующегося иона карбения одновременно по нескольким направлениям, автономно приводящим к тем или иным продуктам: отщеплению α -протона, перемещению двойной связи, либо скелетной перегруппировке.

С точки зрения селективности рассмотренные реакции представляют лишь теоретический интерес, между тем, дегидратация арилтригалоген-

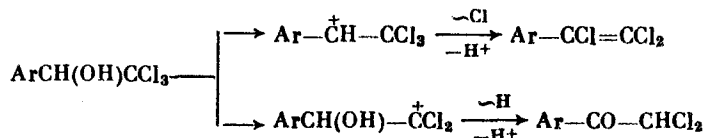
ген (хлор, бром) метилкарбинолов пятиокисью и хлорокисью фосфора [10], а также на промышленных алюмосиликатах [11] реакцией дегидратационной перегруппировки приводит к α, β, β -тригалоген (хлор, бром)стиролам с высокими выходами (61–93%).



Дегидратация арил (тригалогенметил)карбинолов по сравнению с алифатическими аналогами протекает высокоселективно, ибо в этом случае подавлены иные пути стабилизации промежуточно образовавшегося иона карбеня, который доминирует в случае алифатических аналогов. Методом конкурирующих реакций была определена относительная реакционная способность АТМК по отношению к пятиокиси фосфора в циклогексане [100]. Совокупность значений соотношения констант скоростей замещенных и незамещенного карбинолов (k/k_0), а также реакционной константы ρ позволила установить механизм реакции



В качестве дегидратирующего агента использован также промышленный алюмосиликат (НВНЗ), который в зависимости от предварительной термообработки ведет процесс либо в сторону дегидрохлорирования с образованием дихлорметиларилкетонсв [11], либо в сторону реакции дегидратационной изомеризации



Очевидно, предварительная термообработка сильно влияет на кислотно-основные свойства поверхности катализатора, что и приводит к продуктам дегидратации и дегидрохлорирования.

Реакция дегидратационной изомеризации использована для сравнения миграционных свойств некоторых функциональных групп (галогены, алкилы), которые при структурно одинаковых условиях по миграционной способности располагаются в ряд $\text{Br} > \text{Cl} > \text{Alk}$. По ходу решения теоретических вопросов при помощи реакции дегидратационной изомеризации одностадийным способом были синтезированы разные α, β, β -тризамещенные стиролы, труднодоступные при использовании других методов синтеза [101].

2. Реакции восстановления трихлорметильной группы

Селективность восстановления трихлорметильной группы в соединениях типа RCCl_3 зависит и от природы R, и от природы инициатора реакции восстановления.

Четыреххлористый углерод селективно восстанавливается изопропанолом до CHCl_3 при иницировании разнообразными перекисями [102, 103], комплексами гидридов переходных металлов [104, 105], или карбонилем железа ($\text{Fe}(\text{CO})_5$) [106], при этом дальнейшее восстановление образующегося CHCl_3 до CH_2Cl_2 практически не имеет места. В присутствии $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ и $\text{Mo}(\text{CO})_6$ восстановление протекает неселективно с образованием смеси CHCl_3 и CH_2Cl_2 .

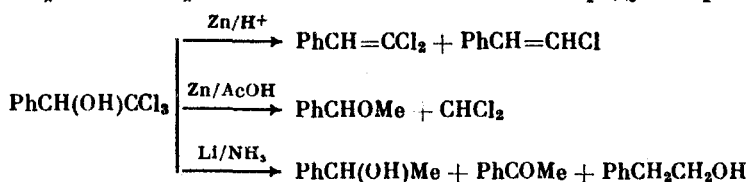
Восстановление трихлорметильной группы в веществах типа ДДТ было предметом ряда исследований с целью нахождения новых биологически активных препаратов.

Трихлорметильная группа в ДДТ исключительно инертна к действию слабых восстановителей. Она восстанавливается цинком в концентрированной соляной кислоте [107]. Но следует отметить, что восстановление протекает неселективно — трихлорметильная группа восстанавливается как до дихлорметильной, так и до метильной группы с образованием смеси 1,1-дихлор-2,2-ди-(*n*-хлорфенил)этана, 1,1-ди-(*n*-хлорфенил)этана и *n*-дихлорстильбена — как побочного продукта основной реакции.

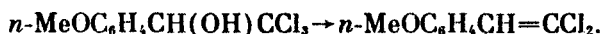
Селективность восстановления значительно выше у предшественников ДДТ — (α -трихлорметил)карбинолов, однако она сильно зависит также от характера применяемого инициатора восстановления и заместителя в ароматическом ядре. Под действием амальгамы алюминия АТМК в спиртах образуют соответствующие (дихлорметил)карбинолы с препаративными выходами [108, 109]. Для этой же цели с успехом применяется металлический алюминий (видоизмененный метод Меервейна-Пондорфа) [110, 111], комплексы полистирола с Ru , Rh , Ir , содержащие фосфорорганические лиганды [112] и $\text{Fe}(\text{CO})_5$ [106] в изопропиловом спирте.



При восстановлении АТМК цинковой пылью в кислотах или литием в жидком аммиаке селективность процесса резко падает [113]. Восстановление фенил(трихлорметил)карбинола цинковой пылью в нейтральной или кислотной среде приводит к смеси β,β -дихлорстирола и β -хлорстирола, а в уксусной кислоте — фенил(дихлорметил)карбинилметилового эфиру. Литий в жидком аммиаке дает α -фенилэтанол с низкими выходами, ацетонфенон и 2-фенилэтан-1-ол как побочные продукты реакции



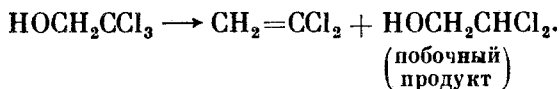
Введение метоксигруппы в пара-положение ароматического ядра в фенил(трихлорметил)карбиноле увеличивает подвижность гидроксильного водорода, и восстановление карбинола в изопропиловом спирте в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ или $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ приводит к смеси пара-метоксифенил(дихлорметил)карбинола и пара-метоксифенилизопропоксикарбинола в соотношении, зависящем от природы карбинола и металла [106]. При электрохимическом восстановлении этого же карбинола в качестве основного продукта реакции получается β,β -дихлорстирол [114].



Еще меньше селективность восстановления трихлорметильной группы в алкил(трихлорметил)карбинолах и в трихлорметилэтаноле. Согласно данным Фаворского [115] из хлоретона восстановлением цинковой пылью

в этаноле получается смесь 1,1-дихлор-2-метилпропена-1 и продуктов дальнейшего восстановления этого соединения — 1-хлор-2-метилпропена-1 и изобутилена.

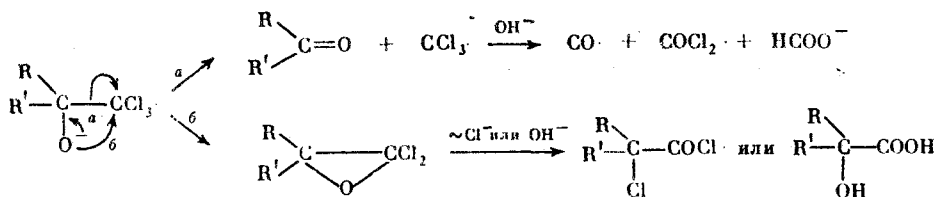
Восстановлением трихлорметилэтанола в изопропиловом спирте в присутствии $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ получают дихлоркарбинол всего с 32%-ным выходом [116], а электрохимическим восстановлением тот же дихлоркарбинол получается как побочный продукт реакции, а в основном — дихлорэтилен [117].



3. Реакции с основаниями

Изолированная трихлорметильная группа инертна к действию нуклеофильных реагентов вообще и ионов OH^- в частности [118]. Первые работы, посвященные реакциям (α -трихлорметил)карбинолов с основаниями проведены на примере диметил(трихлорметил)карбинола (хлоретона), однако оказалось, что в ходе реакции хлоретон подвергается щелочному разложению с образованием ацетона, хлороформа, оксида углерода, фосгена и муравьиной кислоты [119], т. е. наблюдалась реакция, обратная синтезу хлоретона с дальнейшим щелочным гидролизом хлороформа. Аналогичное разложение наблюдал еще Иодич в реакции фенил(трихлорметил)карбинола с водным KOH [2]. Параллельно, в этой реакции Вильгеродту с соавт. [120] удалось выделить из продуктов взаимодействия хлоретона с водным KOH небольшое количество α -гидрокси-, а Остропатову [121] — α -хлоризомасляной и метакриловой кислот. По-видимому, как разложение, так и образование упомянутых кислот протекают через тот же алкоксид ион (α -трихлорметил)карбинола (схема 2)

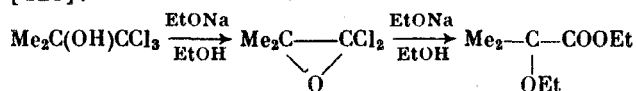
Схема 2



В многочисленных работах, посвященных этой реакции, подбирали те молярные соотношения карбинолов и оснований, которые обеспечивали максимальные выходы α -хлор- и α -оксикислот, т. е. экспериментальные условия, направленные к подавлению пути а. Это удалось выполнить за счет гидролиза карбинолов в водном диоксане в присутствии ионообменной смолы [122] или же заменой водной щелочи спиртовой, применение которой приводит к α -алкоксикислотам с препаративными выходами. Наблюдаемое явление, по-видимому, связано с основностью образовавшегося из исходного карбинола RO^- , который далее в большей степени селективно атакует электрофильный центр в трихлорметильной группе, нежели стабилизируется галоформным расщеплением.

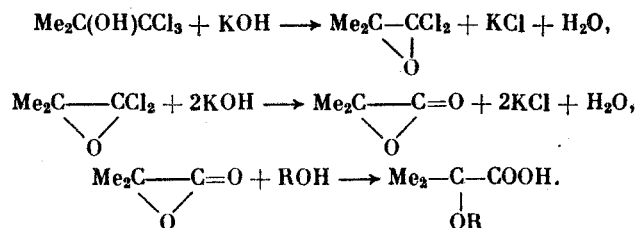
Показано, что хлоретон при взаимодействии с тремя эквивалентами этилата натрия в этаноле образует α -этоксизомасляную кислоту с 72%-ным выходом [123]. Механизм, по которому протекает это превращение, по данным Джакоба [124], «бесспорно» идет через промежуточный ди-

хлорэпоксид, который в дальнейшем подвергается алкоголизу. К этому заключению автор пришел, исходя из реакции хлоретона с диметиланилином и сопоставлением своих результатов с данными алкоголиза эпоксидного кольца [125].

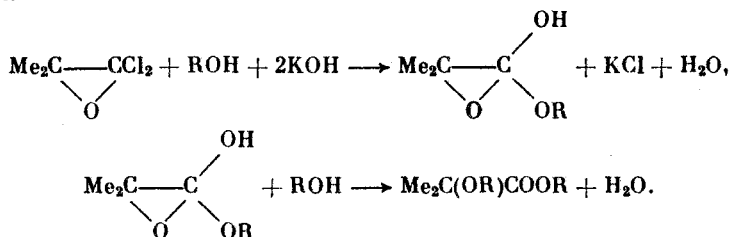


Образование α -алкоксикислот можно допустить из промежуточного хлорангидрида α -хлоркислоты — продукта перегруппировки дихлорэпоксида. Однако высокие выходы конечных продуктов делают этот альтернативный вариант маловероятным, к тому же отсутствие образования ненасыщенных кислот, а также хлорсодержащих продуктов, исключает процесс перегруппировки дихлорэпоксида до его алкоголиза.

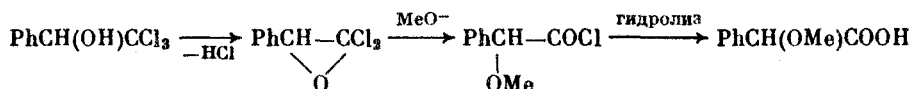
При взаимодействии с 4 М КОН в спиртовой среде или бутилатом калия в бутаноле при 0° С выделена α -бутоксизомасляная кислота [126]:



В то же время получение эфира α -алкоксикислоты может иметь место без участия α -лактона

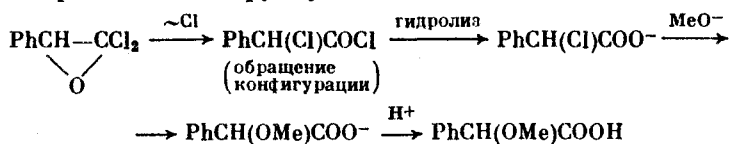


Риви и соавт. [127], изучавшие реакции АТМК с основаниями, как бы резюмируя свои исследования в области изучения механизма данного превращения, опубликовал стереохимические данные о реакции (*S*)-(+)- и (*R*)-(-)-фенил(трихлорметил)карбинолов с MeONa/MeOH при 40° С, приводящей соответственно к (*S*)-(+)- и (*R*)-(-)- α -метоксифенилуксусным кислотам. Показано, что превращение протекает на 9% с обращением конфигурации и на 91% с рацемизацией исходного карбинола. Обсуждаемый механизм существенно не отличается от рассмотренных механизмов Бергмана и Джакоба. Согласно механизму Риви под действием метоксид-иона из исходного карбинола элиминируется HCl с образованием дихлорэпоксида, который далее подвергается метанолизу и гидролизу с образованием α -метоксифенилуксусных кислот. Причем обращение конфигурации происходит в ходе метанолиза дихлорэпоксида.



Согласно альтернативному механизму дихлорэпоксид перегруппировывается с миграцией атома хлора в хлорангидрид α -хлорфенилуксусной кислоты с обращением конфигурации, вследствие атаки мигрирующего

атома хлора по α -углеродному атому со стороны, противоположной эпоксидному кислороду. После гидролиза хлорангидрида происходит замещение хлора на метоксигруппу

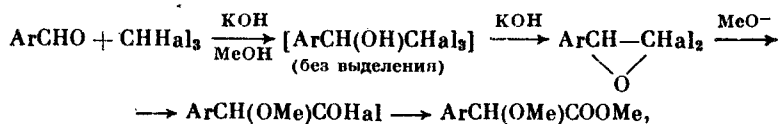


Экспериментально показано [127], что в условиях реакции (R) - $(-)$ -хлорангидрид α -хлорфенилуксусной кислоты под действием метоксид-иона на 96% рацемизуется, причем рецемизация (R) - $(-)$ -конфигурации протекает быстрее, чем (S) - $(+)$.

Предполагают, что метанолиз, приводящий к сложным α -метоксиэфирам, также протекает через промежуточный гем-дихлорэпоксид [128].

В работе [129] проведено деацетоксихлорирование хлоретонацетата кипячением с этанольным раствором этилата натрия, приводящее к этиловому эфиру α -этоксизомасляной кислоты с выходом 55%, образование которого авторы постулируют через тот же промежуточный дихлорэпоксид.

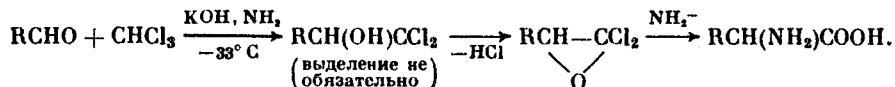
α -Алкоксиарилуксусные кислоты, полученные реакцией АТМК со спиртовыми основаниями, имеют большое практическое значение (в аналитической химии, сельском хозяйстве) [130–134]. Исходя из этого авторы [130, 135] предприняли обширное исследование в области оптимизации процесса синтеза этих кислот. Им удалось соединить процессы синтеза арил [трихлор (бром) метил] карбинолов с их дальнейшим дегидрогалогенированием и алкоголизом промежуточного дигалогенэпоксида в одну стадию.



$\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}.$

Интересно, что синтез фенил(трибромметил)карбинола из альдегида и бромформа протекает трудно и с низкими выходами (10–40%), а в условиях данной реакции (без выделения карбинола) выход конечных α -метоксиарилуксусных кислот составляет 75% от теории. Конденсация мета-хлорбензальдегида с хлороформом тоже протекает с трудом и выход целевого мета-хлорфенил(трихлорметил)карбинола составляет всего 12% [15], в условиях же данной реакции α -метокси(мета-хлорфенил)уксусная кислота выделяется с выходом 70%.

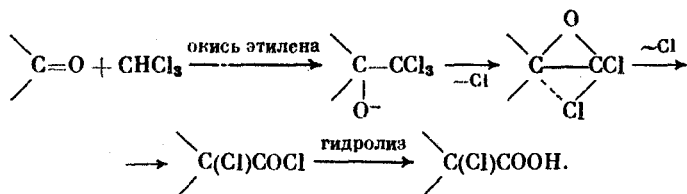
Замена метанола на жидкий аммиак в системе альдегид – галоформ – гидроксид калия – метанол приводит к образованию α -аминокислот с низкими выходами (29–48%) в результате раскрытия эпоксидного кольца амид-ионом [14]



Хотя рассмотренный метод несколько противоречит синтезу (α -трихлорметил)карбинолов в тех же условиях [20], однако он подтвержден недавней работой китайских ученых [136], в которой осуществлен аналогичный синтез α -аминокислот конденсацией алифатических альдегидов, кетонов и циклокетонс с хлороформом и аммиаком в условиях межфазного катализа (хлористый метилен – вода, катализатор – хлорэтилат диэтилбензиламина).

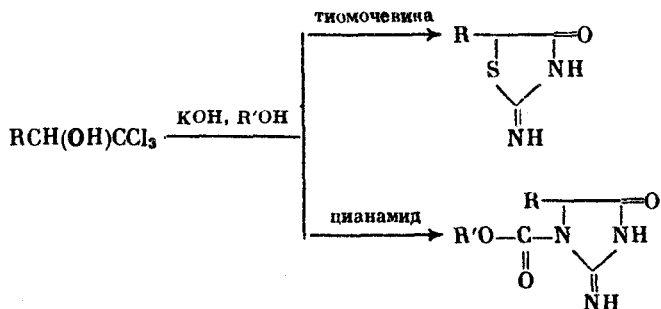
Следует отметить, что впервые аналогичный одnoreакторный метод использовал Линк [137].

Аналогично методу Линк-Риви Буддрус и соавт. [138, 139] проводили конденсацию изомасляного альдегида, ацетона и циклогексанона с хлорформом, взяв в качестве основания окись этилена. При этом выделены соответствующие α -хлоркарбоновые кислоты — продукты перегруппировки промежуточного дихлорэпоксида в хлорангидрид α -хлоркарбоновой кислоты и его гидролиза

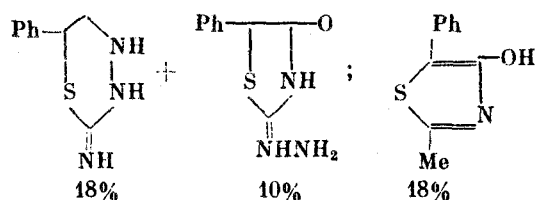


Большое препаративное значение α -галогенокислот и их галогенангидридов в синтетической органической химии, особенно в качестве синтонов α -аминокислот и других функционализированных α -карбоксикислот, послужило причиной глубокого изучения реакции дегидрохлорирования (α -тригалогенметил)карбинолов. Как было отмечено выше, главным препятствием процессу дегидрохлорирования является галоморфное расщепление (α -тригалогенметил)карбинолов (путь *a* схемы 2). Установлено, что процесс сильно зависит от температуры, продолжительности реакции, а также используемой щелочи [140]. Оптимальные условия получения α -хлорарилуксусных кислот — 0°C , 10%-ный водный KOH (10%-ный водный NaOH образует гель, и выход продукта уменьшается), соотношение карбинол:KOH=1:4 (выход 60–70%), продолжительность реакции несколько дней. Использование (трибромметил)- или смешанных (хлор, бром)карбинолов приводит к заметному сокращению количества щелочи, продолжительности реакции и повышению выхода целевых α -галогенуксусных кислот (17–100%) [141]. Так как лимитирующей стадией процесса является образование гем-дигалогенэпоксида, по-видимому, замена хлора на бром облегчает внутримолекулярное S_N2 -замещение галогена в тригалогенметильной группировке (путь *b* схемы 2) с образованием эпоксидного кольца, а также перегруппировки в α -галогенуксусные кислоты.

Одnoreакторный способ по методу Линк-Риви имеет ограниченное применение, так как большинство нуклеофилов вступают в непосредственную конденсацию с карбонильными соединениями с несоизмеримо большей скоростью, чем ТГА. По этой причине реакции некоторых нуклеофилов изучены непосредственно на (α -трихлорметил)карбинолах. Опробованы цианамид и тиомочевина [142–144] с АТМК в разных спиртах (метанол, этанол, этиленгликоль) и выделены циклоаддукты — функционально замещенные 1-имидазолинкарбоксимидаты и тиазолидиноны с низкими выходами

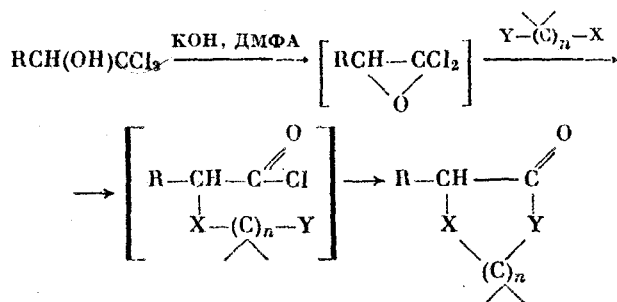


Варьировались значения R в (α -трихлорметил)карбинолах (алкил, арил, винил, этинил), однако повысить выходы циклоаддуктов не удалось. Замена нуклеофилов (тиосемикарбазид, тиацетамид) также не привела к ожидаемым результатам. Из фенил(трихлорметил)карбинола реакцией с тиосемикарбазидом была выделена смесь дигидро-2-имино-6-фенил-2Н-1,3,4-тиадиазин-5(6Н)-она и 5-фенил-2,4-тиазолидиндион-2-гидразона соответственно с выходами 18 и 10%, а с тиацетамидом — 4-гидрокси-2-метил-5-фенилтиазол с выходом 18% [145].



Выходы циклоаддуктов резко повышаются при замене протонных растворителей на биполярный апротонный растворитель — ДМФА. Так, из АТМК реакцией с тиацет(бенз)амидами выделены 2,5-дизамещенные тиазолидиноны-4(а) с выходом 40–85% [146], с *o*-фенилендиамином — тетрагидро-2-оксо-3-арил-1,4Н-хиноксалины(б) с выходом 70–80%, этилендиамином — 2-оксо-3-арилпиперазины(в) с выходом 57–60%, с пирокатехолом — 2-оксо-3-арил-1,4-бенздиоксаны(г) с выходом 63–84% и с *o*-аминофенолом — 2-арил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазины(д) с выходом 70–85% [147] (схема 3)

Схема 3

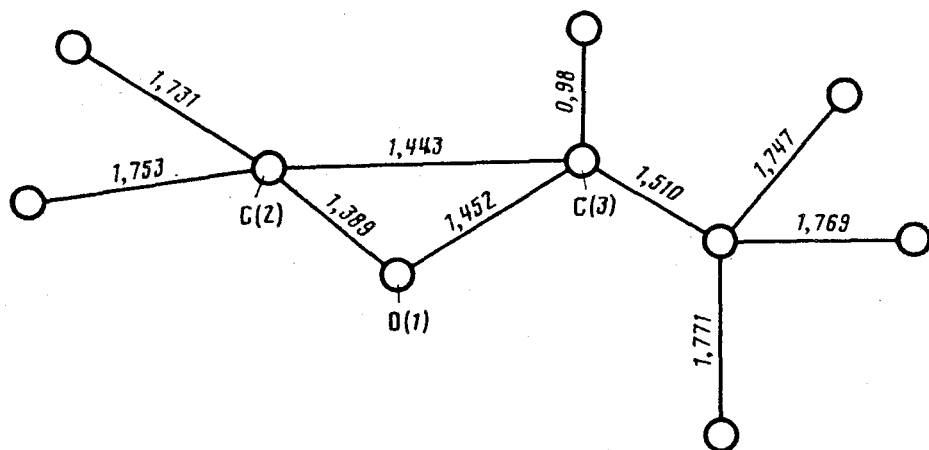


R = Ar, Het;

X = S, Y = N, $n = 1$ (а), X = Y = N, $n = 2$ (б); X = Y = N, $n = 2$ (в); X = Y = O, $n = 2$ (г); X = O, Y = N, $n = 2$ (д).

Учитывая факт, что все рассмотренные выше реакции блок-присоединения идут через промежуточный гем-дихлорэпоксид, благоприятное влияние биполярного растворителя ДМФА на процесс дегидрохлорирования (α -трихлорметил)карбинолов [146, 147] объясняют тем, что атом кислорода в ДМФА, являясь центром повышенной электронной плотности, сильно координирует ионы калия, а менее эффективный положительный участок слабо сольватирует алкоксид-анион. Слабо сольватированный анион обладает большей энергией, поэтому энергия активации реакции внутримолекулярного эпексидирования существенно снижается по сравнению с реакцией с применением протонных растворителей.

Имеющиеся литературные данные, полученные спектральными методами, в совокупности с квантовохимическими расчетами распределения электронной плотности в эпексидах показывают, что эпексуглеродные атомы, независимо от природы заместителей, всегда электроподефицитны, причем значения электронных плотностей у этих атомов отличаются не-



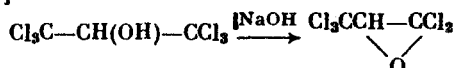
Строение молекулы 1,1,3,3,3-пентахлорпропиленоксида; $\sigma = 0,003-0,004$ Å [150]

резко [148]. Этим объясняется, что реакции нуклеофильного расщепления эпоксидов протекают и по α - и по β -углеродным атомам. Однако анализ всего литературного материала по раскрытию гем-дихлорэпоксидов моно- и динуклеофилами показывает, что нуклеофильной атаке подвергается именно α -углеродный атом. Причину наблюдаемого региоселективного раскрытия цикла можно было бы отнести к экранированию объемистыми атомами хлора β -углеродного атома. Но исчерпывающий ответ дают данные рентгеноструктурного анализа единственно стабильного гем-дихлорэпоксида — 1,1,3,3,3-пентахлорпропиленоксида¹. По данным РСА неблагоприятные условия для подхода нуклеофила к β -углеродному атому создаются как стерическим экранированием атомами хлора, так и упрочнением связи С—О с участием β -углеродного атома, что создает дополнительное блокирование со стороны «сближенного» атома кислорода. Напротив, связь О(1)—С(3) с участием α -углеродного атома удлинена по сравнению с О(1)—С(2) и, следовательно ослаблена в большей степени [150] (рисунок).

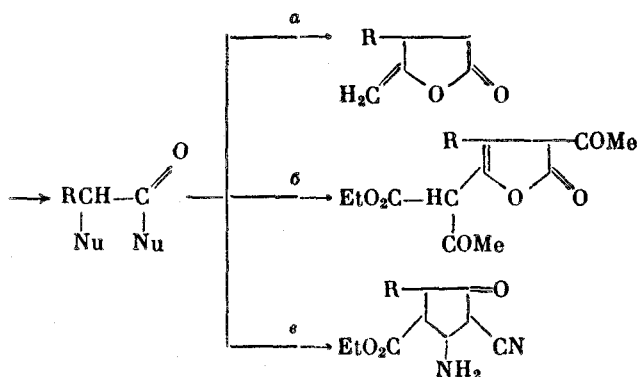
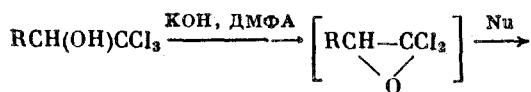
С целью выявления синтетических возможностей гем-дихлорэпоксидов изучены реакции (α -трихлорметил)карбинолов ароматического и гетероциклического рядов с моно-С-нуклеофилами — с малоновым, ацетоуксусным [151] и цианоуксусным эфирами [152]. Установлено, что в результате реакции образуются аддукты вицинального строения — диэтиловые эфиры замещенных адипиновых кислот, которые термически, каталитически либо самопроизвольно циклизируются в замещенные гетеро- и карбоциклические кетоны (схема 4)

В рассмотренных работах направление реакции (α -трихлорметил)-карбинолов ароматического и гетероциклического рядов с моно-С- и 1,3-, 1,4-динуклеофилами одинаково и различие состоит лишь в выходах циклоаддуктов.

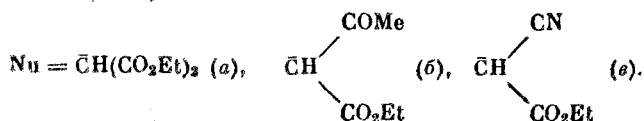
¹ 1,1,3,3,3-Пентахлорпропиленоксид является единственно стабильным представителем ряда гем-дихлорэпоксидов. Получен реакцией бис-трихлорметилкарбинола с 2N NaOH при 20°С [93]



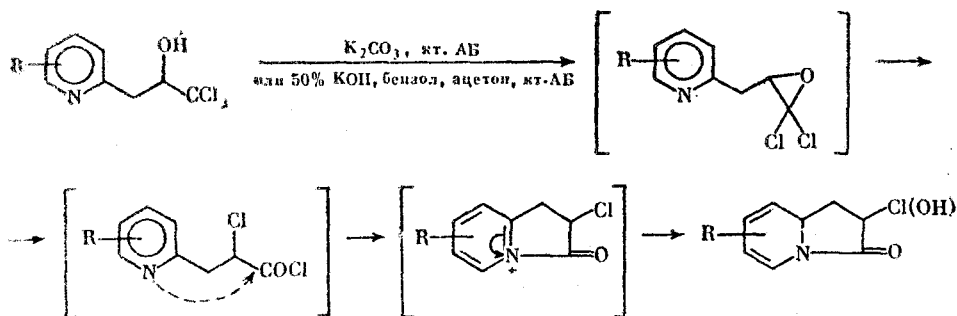
Уместно отметить, что этот дихлорэпоксид был получен и Сейффертом с соавт. [149] реакцией карбеноида PhHgCCl_2 с хлоралем в кипящем бензоле, и приведенные физико-химические константы строго совпадают с [93], хотя автор описывает это вещество как впервые синтезированное.



R = Ar, Het;



Интересно, что находящиеся в этом ряду 2-пиридометил(трихлорметил)карбинолы в условиях основного межфазного катализа (МФК) в отсутствие сторонних нуклеофилов превращаются в [2, 3Н]-индолизины в результате перегруппировки-гетероциклизации промежуточно генерированных гем-дихлорэпоксидов



В зависимости от типа МФК (жидкость — твердое вещество, жидкость — жидкость) продукт гетероциклизации — [2, 3Н]-индолизин имеет либо α-Cl-, либо α-гидроксикетонную группировку. Учитывая, что индолизины входят в состав алкалоидов вератрум, которые получают многостадийными синтезами Баррета, Чичибабина и Шольца, наблюдаемое превращение приобретает прикладное значение [153].

В целом химия [α-тригалоген(хлор, бром)метил]карбинолов находится на стадии перспективного развития. Уже показана универсальность этих объектов для решения целого ряда проблем теоретической и практической химии. Только факт легкой генерации из них высокореакционных, сравнительно малоизученных гем-дигалогенэпоксидов — синтонов для синтеза большого круга соединений с разнообразными свойствами

позволяет полагать, что развитие данного направления расширит известные и создаст новые области применения (α -тригалогенметил)карбинолов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Willgerott C., Gemiser A. // J. Pract. Chem. 1988. В. 37. № 2. S. 361.
2. Иоцич Ж. // Журн. российского физ.-хим. о-ва 1897. Т. 29. № 2. С. 104.
3. Iotsitch J. J. // Bull. Soc. Chim. France. 1905. V. 34. P. 329.
4. Haller H. L., Bertlet P. D., Drake N. L. // J. Amer. Chem. Soc. 1945. V. 67. № 9. P. 1951.
5. Cristol J., Haller H. L. // Ibid. 1948. V. 70. № 4. P. 1323.
6. Inot T., Gericke P., Horton W. J. // J. Org. Chem. 1962. V. 27. № 12. P. 4597.
7. Zee-Cheng K. J., Cheng C. C. // J. Med. Pharm. Chem. 1962. V. 5. P. 1008.
8. Deleris G., Dunogues J., Calas R. // J. Organomet. Chem. 1975. V. 93. № 1. P. 43.
9. Calas R., Bardone M.-C., Guyonnet J.-C. // Eur. J. Med. Chem-chim. ther. 1981. V. 16. № 6. P. 533.
10. Шахназарян Г. М., Гукасян А. О., Дангян М. Т. // Арм. хим. журн. 1972. Т. 25. № 1. С. 81.
11. Шахназарян Г. М., Гукасян А. О. // Журн. прикл. химии. 1976. Т. 49. Вып. 6. С. 1398.
12. Rapson W. S., Saunder D. H., Stewart E. T. // J. Chem. Soc. 1944. P. 74.
13. Kaspar E., Wiechert R. // Chem. Ber. 1958. V. 91. № 10. S. 2664.
14. Reeve W., Fine L. W. // J. Org. Chem. 1964. V. 29. P. 1148.
15. Bergmann D. E., Ginsburg D., Lavie D. // J. Amer. Chem. Soc. 1950. V. 72. № 11. P. 5012.
16. Howard J. W., Castles I. // Ibid. 1935. V. 57. № 2. P. 376.
17. Бальон Я. Г., Паранюк В. Е., Шульман М. Д. // Журн. общ. химии. 1974. Т. 44. Вып. 12. С. 2633.
18. Бальон Я. Г., Шульман М. Д. // Укр. хим. журн. 1976. Т. 42. № 11. С. 1215.
19. Hezen G. G. Пат. 4 603 227 США // С. А. 1986. V. 105, 172041S.
20. Маросян Г. С., Джрагацпаян М. А., Геворкян А. А. // Арм. хим. журн. 1983. Т. 36. № 5. С. 327.
21. Saljoughian M., Raisi A., Alipour E. // Monatsh. Chem. 1983. V. 114. № 6-7. P. 813.
22. Gunther V. H., Valange R. // Chem. Ber. 1963. B. 96. № 2. S. 420.
23. Gunther V. H., Franchimot E., Valange P. // Ibid. 1963. B. 96. № 2. S. 426.
24. Zardecki T. Пат. 50349 Польша // С. А. 1967. V. 66, 55210m.
25. Atkins P. J., Gold V., Wassef W. N. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1984. № 7. P. 1247.
26. Atkins P. J., Gold V. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983. № 3. P. 140.
27. Atkins P. J., Gold V., Wassef W. N. // Ibid. 1983. № 6. P. 283.
28. Winston A., Sharp J. C., Atkins K. E. // J. Org. Chem. 1967. V. 32. № 7. P. 2166.
29. Furet Ch., Servens Ch., Pereyre M. // J. Organomet. Chem. 1975. V. 102. № 4. P. 423.
30. Castro B., Burgada R., Lavielle G., Villeras J. // Compt. rend. 1969. V. 268. № 11. P. 1067.
31. Fujita M., Obayashi M., Hiyama T. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 13. P. 4135.
32. Tatsuya Sh., Hirichi O., Souta K. // Tetrahedron. Lett. 1981. V. 22. № 9. P. 871.
33. Tatsuya Sh. Пат. 82126980 Япония // С. А. 1982. V. 97, 225688h.
34. Tatsuya Sh., Noaki K., Akira J. // Tetrahedron. Lett. 1982. V. 23. № 15. P. 1609.
35. Tatsuya Sh., Hiroshi O., Naoki K. // Ibid. 1982. V. 23. № 46. P. 4801.
36. Tatsuya Sh., Shigenori R., Kunihiko I. // Chem. Lett. 1983. № 8. P. 1311.
37. Курмсе В. Химия карбенов. М.: Мир, 1966.
38. Bergmann E. Пат. 587275 Англия // С. А. 1948. V. 42200d.
39. Гукасян А. О., Шахназарян Г. М. // Арм. хим. журн. 1980. Т. 33. № 3. С. 238.
40. Merz A., Tomahogh R. // Chem. Ber. 1977. B. 110. № 1. S. 96.
41. Reeve W., Tsuk R. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 25. P. 5214.
42. Martz J. T., Gokel G. W., Olofson R. A. // Tetrahedron Lett. 1979. № 17. V. 17. P. 1473.
43. Новель И. Г., Голдберг Ю. Ш., Гаузмэн А. П. // Химия гетероцикл. соединений. 1990. № 1. С. 46.
44. Wagner W. M. // Proc. Chem. Soc. 1959. P. 229.
45. Kremer E. Пат. 061504 Европа // С. А. 1983. V. 99, 230169g.
46. Bergmann E. D., Ginsburg D., Lavin A. // J. Chem. Soc. 1950. V. 72. № 11. P. 5012.
47. Гукасян А. О., Аббас Ш. С., Аветисян А. А. // Ученые зап. Ереван. ун-та. 1983. № 3. С. 170.
48. Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аветисян А. А. // Арм. хим. журн. 1990. Т. 43. № 6. С. 394.
49. Ferraccioli R., Gallina C., Giordano C. // Synthesis. 1990. № 4. P. 327.
50. Айрис Д. К. // Карбанионы в органическом синтезе. Л.: Химия, 1969. С. 111.

51. Reeve W., Compere E. L., JR // J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 12. P. 2755.
52. Reeve W., Hoffsommer C. J., Aluotto P. F. // Can. J. Chem. 1968. V. 46. № 13. P. 2233.
53. Crooy P. // Ind. chim. belge. 1967. № 32 (Spec, No Pt III). P. 268.
54. Baeyer A. // Chem. Ber. 1972. B. 105. S. 1094.
55. Malkeil S., Mason J. P. // J. Amer. Chem. Soc. 1942. V. 64. № 10. P. 2515.
56. Ledrut J. H. T., Gomber G. // Ind. chim. belge 1954. V. 19. P. 120.
57. Pauly H., Schauz H. // Chem. Ber. 1923. B. 56. № 4. S. 979.
58. Ried W., Koller H. // Ibid. 1956. B. 89. N 11. S. 2578.
59. Mauthner F. // J. pract. chem. 1925. V. 110. P. 125.
60. Schlenk H. // Chem. Ber. 1952. B. 85. № 9-10. S. 901.
61. Reeve W., McKee J. P., Brown R. // Can. J. Chem. 1980. V. 58. № 5. P. 485.
62. Tokar G., Simonyi I. // Magyar Kem. Folyoirat. 1956. V. 62. P. 53.
63. Giovanni C., Giusappe C., Giovanni S. // Synthesis. 1979. № 10. P. 824.
64. Viehe H. G., Valange P. // Chem. Ber. 1963. B. 96. № 2. S. 420.
65. Hemelin R. // Bull. Soc. chim. France. 1961. P. 926.
66. Пат. 831421 Англия // С. А. 1960. V. 54, 22504i.
67. Normant H., Ficini J. // Bull. Soc. chim. France. 1956. № 10. P. 1441.
68. Reeve W., Fine L. W. // J. Amer. Chem. Soc. 1964. V. 86. № 5. P. 880.
69. Петров К. А., Тихонов Н. А., Щекотихина Н. А. // Журн. орган. химии. 1977. Т. 13. Вып. 5. С. 939.
70. Bartoli R., Lami L., Diaz M. // Rev. ICIDCA. 1982. V. 16. № 2. P. 35.
71. Bartoli R. M., Gonzalez M. D. // Ibid. 1983. V. 17. № 2-3. P. 3.
72. Tullok C. W., McElvain S. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1939. V. 61. № 4. P. 961.
73. Benjanein B., Nicholas W., Arnold J. // J. Med. Chem. 1979. V. 22. № 7. P. 840.
74. Klingsburg E. // The Chemistry of Heterocyclic Compounds. New York - London - Sydney. 1964. P. 6, 17.
75. Каранегян Ш. А., Круглова Н. В., Фрейдлина Р. Х. // Изв. АН СССР. ОХН. 1963. № 2. С. 307.
76. Bott K., Hellmann H. // Angew. Chem. 1966. V. 78. № 20. P. 932.
77. Gillespie R. J., Robinson E. A. // J. Amer. Chem. Soc. 1965. V. 87. № 11. P. 2428.
78. Schmerling L. Пат. 2481157 США // С. А. 1950. V. 44, 651 с.
79. Kundiger D. G., Ikenberry E. A. // J. Amer. Chem. Soc. 1960. V. 82. № 11. P. 2953.
80. Зарубинский Г. М. // Журн. общ. химии. 1961. Т. 31. Вып. 6. С. 1885.
81. Jensen B., Cousell R. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 38. № 4. P. 835.
82. Cristol J., Haller H. L. // Ibid. 1948. V. 70. P. 1323.
83. Tadros W., Sakla A. B., Khalil M. K. // J. Chem. Soc. C. 1966. № 4. P. 373.
84. Kundiger D. G., Pledger H. Jr. // J. Amer. Chem. Soc. 1956. V. 78. № 23. P. 6098.
85. Hill M. E. // Ibid. 1954. V. 76. № 9. P. 2329.
86. Головашкина Л. Ф., Цукерваник И. П. // Уэб. хим. журн. 1962. № 1. С. 56.
87. Pierce O. R., Frisch E. E., Smith D. D. // J. Org. Chem. 1960. V. 25. № 3. P. 472.
88. Kundiger D. G., Pledger H., Ott L. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 24. P. 6659.
89. Gerrarg W. // J. Chem. Soc. 1939. P. 99.
90. Шахназарян Г. М. // Арм. хим. журн. 1974. Т. 24. № 8. С. 677.
91. Мамедов Ш., Лернер Г. Я., Хыдыров Д. Н. // Журн. общ. химии. 1964. Т. 34. Вып. 1. С. 53.
92. Reeve W., Steckel T. F. // Can. J. Chem. 1973. V. 51. № 12. P. 2017.
93. Neunhoeffer O., Spange A. // Ann. 1960. B. 632. № 1-3. S. 22.
94. Price C. C., Marschall H. D. // J. Org. Chem. 1943. V. 8. № 6. P. 532.
95. Kirmann A., Oestermann G. // Bull. Soc. chim. France. 1948. P. 166.
96. Henne A. L., Whaley A. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1942. V. 64. № 5. P. 1157.
97. Kharasch M. S., Rossin E. H., Fields E. K. // Ibid. 1941. V. 63. № 10. P. 2558.
98. Henry L. // J. Chem. Soc. 1905. Abstract I. 558.
99. Vitoria E. // Bull. acad. belg. 1904. P. 1087. J. Chem. Soc. 1905. Abstract I. 110.
100. Гукасян А. О., Шахназарян Г. М. // Арм. хим. журн. 1976. Т. 29. № 1. С. 26.
101. Гукасян А. О., Шахназарян Г. М. // Там же. 1983. Т. 36. № 6. С. 374.
102. Шушунов В. А., Разувеев Г. А., Морыганов Б. Н. // Журн. физ. химии. 1957. Т. 31. Вып. 6. С. 1203.
103. Jackson W. I. // Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop. 1964. V. 3. № 2. P. 100.
104. Sasson J., Rempel G. L. // Tetrahedron. Lett. 1974. № 6. P. 3221.
105. Candlin J. P., Taylor K. A., Thompson D. T. // Reactions of transition metal complexes. Elsevier: New York, 1968. P. 456; С. А. 1968. V. 69, 15515v.
106. Чуковская Е. Ц., Рожкова М. А., Кузьмина Н. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 2. С. 354.
107. Forrest J., Stephenson O., Waters W. A. // J. Chem. Soc. 1946. P. 333.
108. Inoi T., Gericke P., Horton W. J. // J. Org. Chem. 1962. V. 27. № 12. P. 4597.
109. Бальон Я. Г., Шульман М. Д. // Журн. орган. химии. 1976. Т. 12. Вып. 9. С. 1973.
110. Бальон Я. Г., Шульман М. Д. А. с. 256747 СССР // РЖХим. 1970, 24Н270П.
111. Jennings A. G. // Int. Contr. 1970. V. 12. № 6. P. 28.

112. Yoelet M., Yochanan B., Yoel S. // J. Mol. Catal. 1983. V. 22. № 2. P. 197.
113. Kiehlmann E., Bianchi R. J., Reeve W. // Can. J. Chem. 1969. V. 47. № 9. P. 1521.
114. Tatsuya S. Пат. 3207506 Германия // С. А. 1982. V. 97. 215767и.
115. Фаворский А. // Избранные тр. М.: Изд-во АН СССР. 1961. С. 202.
116. Jochanan B., Sarah Sh., Pnina A. // J. Mol. Catal. 1982. V. 16. № 2. P. 167.
117. Merz A. // Angew. Chem. 1977. V. 89. № 1. P. 54.
118. Несмеянов А. Н., Фрейдлина Р. Х., Зазаркин Л. И. // Докл. АН СССР. 1954. Т. 96. № 1. С. 87.
119. Pesez M. // Ann. pharm. France. 1947. V. 5. P. 165; С. А. V. 42. 1948, 514 с.
120. Willgerodt C., Schiff S. // J. pract. Chem. 1890. B. 41. № 2. S. 515.
121. Остропятов П. // Журн. Российского физ.-хим. о-ва. 1896. Т. 28. № 1. С. 47.
122. Есинов Г. В., Гусарь Н. И. Пат. 235009 СССР. 1969; Б. И. № 5, 1969.
123. Weizmann C. Пат. 578082 Великобритания // С. А. 1947. V. 41. 2075b.
124. Jacob R. // Bull. Soc. chim. France. 1940. V. 7. P. 581.
125. Aston J. G., Greenburg R. B. // J. Amer. Chem. Soc. 1940. V. 62. № 10. P. 2590.
126. Weizmann Ch., Sulzbacher M., Bergmann E. // Ibid. 1948. V. 70. № 3. P. 1153.
127. Reeve W., Bianchi R. J., McKee J. R. // J. Org. Chem. 1975. V. 40. № 3. P. 339.
128. Kiehlmann E., Wells J. I., Reeve E. W. // Can. J. Chem. 1976. V. 54. № 13. P. 1998.
129. McElvain, Stevens C. L. // J. Amer. Chem. Soc. 1947. V. 69. № 11. P. 2667.
130. Reeve W., Woods C. W. // Ibid. 1960. V. 82. № 15. P. 4062.
131. Reeve W., Christoffel J. // Anal. Chem. 1957. B. 29. № 1. S. 102.
132. Preston W. H., Mitchell J. W., Reeve W. // Science. 1954. V. 119. № 3092. P. 437.
133. Linder P. J., Craing J. C. S., Walton T. R. // Plant. Physiol. 1957. V. 32. P. 572.
134. Mitchell J. W., Linder P. J., Robinson M. B. // Botan. Gaz. 1961. V. 123. P. 134.
135. Reeve W., Compere E. L. JR // J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 12. P. 2755.
136. Ligchong Y., Meirony Y. // Gaodeng Xueixiao Huaxue Xuebao 1983. V. 4. № 2. P. 213.
137. Link G. Пат. 80986 Германия. 1895.
138. Weyrtahl P., Klamann D. // Chem. Ber. 1968. B. 101. № 4. S. 1299.
139. Nerdel F., Buddrus J., Klamann D. // Chem. Ber. 1968. B. 101. № 4. S. 1299.
140. Reeve W., McKee R. J. // Can. J. Chem. 1980. V. 58. № 5. P. 485.
141. Reeve W., Tsuk R. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 5. P. 5214.
142. Reeve W., Barron E. // Ibid. 1969. V. 34. № 4. P. 1007.
143. Reeve W., Steckel T. F. // Can. J. Chem. 1980. V. 58. № 24. P. 2784.
144. Reeve W., Nees M. // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. № 3. P. 647.
145. Reeve W., Barron E. R. // J. Org. Chem. 1975. V. 40. № 13. P. 1917.
146. Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аветисян А. А. // Арм. хим. журн. 1986. Т. 39. № 39. С. 685.
147. Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аветисян А. А. // Там же. 1988. Т. 41. № 9. С. 220.
148. Мулдахметов З. М., Аялбергенов К. А. // Структура производных окиси этилена. Алма-Ата: Наука, 1973.
149. Seyferth D., Smith W. E. // J. Organomet. Chem. 1971. V. 26. № 2. P. 55.
150. Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аветисян А. А. // Арм. хим. журн. 1990. Т. 43. № 1. С. 33.
151. Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аветисян А. А. // Тез. докл. Международного симпозиума по химии фурана. Рига, 1988. С. 117.
152. Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аветисян А. А. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. Вып. 1. С. 220.
153. Аббас Ш. С., Гукасян А. О., Галстян Л. Х. // Тез. докл. X Молодежной конф. по синтетическим и природным физиологически активным соединениям. Ереван, 1990. С. 4.

Ереванский государственный университет