COMPREHENSIVE ORGANIC CHEMISTRY

The Synthesis and Reactions of Organic Compounds

CHAIRMAN AND DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD
SIR DEREK BARTON, F.R.S.
AND
W. DAVID OLLIS, F.R.S.

Volume 2 Nitrogen Compounds

Edited by I. O. SUTHERLAND
University of Liverpool

PERGAMON PRESS
OXFORD · NEW YORK · TORONTO · SYDNEY · PARIS · FRANKFURT

ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ТОМ 3

АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Перевод с английского

канд. хим. наук
А. Я. ЧЕРНЯКА

Под ред. акад.
Н. К. КОЧЕТКОВА

и канд. хим. наук
Л. В. БАКИНОВСКОГО

МОСКВА,
«ХИМИЯ», 1982

УДК 547

Общая органическая химия./Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 3. Азотсодержащие соединения./ Под ред. И. О. Сазерленда. — Пер. с англ./Под ред. Н. К. Кочеткова и Л. В. Бакиновского. — М.: Химия, 1982. — 736 с., ил.

Третий том перевода настоящего многотомного издания посвящен азотсодержащим органическим соединениям — аминам, производным гидроксиламина и гидразина, азоторганическим ионам и радикалам, нитренам, нитро- и нитрозосоединениям, иминам, нитронам, нитрилам и изоцианидам; описаны методы получения этих соединений, структура, свойства, реакции, применение.

Издание предназначено для научных работников, инженеров-химиков, работающих на предприятиях химической, нефтехимической и других отраслей промышленности, преподавателей и аспирантов химических и химико-технологических вузов, биохимиков и биологов.

736 с., 12 табл., 2210 литературных ссылок.

О $\frac{1803000000\text{-}108}{050(01)\text{-}82}$ -Подписное

© 1979 Pergamon Press Ltd.

© Перевод на русский язык. Издательство «Химия», 1982 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к тому 2 английского издания 9

ЧАСТЬ 6. АМИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 11

6.1. Алифатические и циклические амины. *Дж. Р. Малпасс* 11

6.1.1. Методы получения аминов 11
6.1.1.1. Алкилирование и деалкилирование аминов 11
6.1.1.2. Методы восстановления 16
6.1.1.3. Синтез аминов с помощью реакций присоединения 21
6.1.1.4. Применение металлорганических реагентов в синтезе аминов 24
6.1.1.5. Гидролитические методы получения аминов 27
6.1.1.6. Синтез аминов с помощью внутримолекулярных перегруппировок 28
6.1.1.7. Получение циклических аминов 31
6.1.1.8. Разделение хиральных аминов 37
6.1.2. Свойства аминов 39
6.1.2.1. Структура и стереохимия простейших аминов 39
6.1.2.2. Спектроскопические свойства аминов 45
6.1.2.3. Основность аминов 53
6.1.2.4. Физиологическая активность аминов 58
6.1.3. Реакции аминов 61
6.1.3.1. Нуклеофильные свойства аминов 61
6.1.3.2. Основные свойства, соли четвертичных аммониевых оснований и катализ 67
6.1.3.3. Окисление аминов 72
6.1.3.4. Кислотные свойства аминов 74
6.1.3.5. Введение защитных групп в амины и их удаление 78
6.1.3.6. Реакции азиридинов 81
Литература 86

6.2. Полифункциональные амины. *Дж. М. З. Гладых, Д. Хартли* 91

6.2.1. Ненасыщенные амины 91
6.2.1.1. Енамины 91
6.2.1.2. Аллиламины 101
6.2.1.3. Амины алленового ряда 104
6.2.1.4. Инамины 105
6.2.1.5. Амины ацетиленового ряда 110
6.2.2. Диамины и полиамины 113
6.2.2.1. 1,1-Диамины 113
6.2.2.2. 1,2-Диамины 116
6.2.2.3. 1,3-Диамины 121
6.2.2.4 Полиамины 123
6.2.3. Аминоспирты 126
6.2.3.1. 1,1-Аминоспирты 126
6.2.3.2. 1,2-Аминоспирты 128
6.2.3.3. 1,3-Аминоспирты 138
6.2.4. Простые аминоэфиры 139
6.2.4.1. 1,1-Аминоэфиры 139
6.2.4.2. 1,2-Аминоэфиры 143
6.2.4.3. 1,3-Аминоэфиры 145
6.2.4.4. Макроциклические аминоэфиры 146
6.2.5. Галогенамины (С-галогензамещенные) 148
6.2.5.1. α-Галогенамины 148
6.2.5.2. β-Галогенамины 155
6.2.5.3. γ-Галогениамины 159
Литература 161

6.3. Ароматические амины. *Р. Дж. Линдсей* 168
6.3.1. Методы получения ароматических аминов 168
6.3.1.1. Первичные ароматические амины 168
6.3.1.2. Вторичные и третичные ароматические амины 176
6.3.1.3. Нафтиламины 181
6.3.1.4. Полифункциональные ароматические амины 182
6.3.2. Свойства ароматических аминов 191
6.3.2.1. Основность 191
6.3.2.2. Спектроскопические свойства 193
6.3.2.3. Физиологические свойства 195
6.3.3. Реакции ароматических аминов 196
6.3.3.1. Реакции с азотистой кислотой 196
6.3.3.2. Ацилирование 201
6.3.3.3. Алкилирование и арилирование 203
6.3.3.4. Образование изоцианатов и производных мочевины 206
6.3.3.5. Окисление 207
6.3.3.6. Реакции с альдегидами и кетонами 211
6.3.3.7. Галогенирование, нитрование и сульфирование 214
6.3.3.8. Реакции аминофенолов и N-фенилгидроксиламина 218
6.3.3.9. Реакции ароматических диаминов и фенилгидразина 220
Литература 224

6.4. Производные гидроксиламина. *Дж. С. Робертс* 228
6.4.1. Методы получения производных гидроксиламина 228
6.4.1.1. Номенклатура и вводные замечания 228
6.4.1.2. N-Монозамещенные ациклические гидроксиламины 229
6.4.1.3. O-Замещенные ациклические гидроксиламины 231
6.4.1.4. N,N-Дизамещенные ациклические гидроксиламины 231
6.4.1.5. N,O-Дизамещенные ациклические гидроксиламины 232
6.4.1.6. N,N,O-Тризамещенные ациклические гидроксиламины 232
6.4.1.7. N,N-Дизамещенные циклические гидроксиламины 233
6.4.1.8. N,N,O-Тризамещенные циклические гидроксиламины (7) 234
6.4.1.9. N,O-Ди- и N,N,O-тризамещенные циклические гидроксиламины (8) и (9) 234
6.4.2. Физические свойства производных гидроксиламина 238
6.4.2.1. Структура и стереохимические свойства 238
6.4.2.2. Спектроскопические и кислотно-основные свойства 240
6.4.3. Реакции производных гидроксиламина 240
6.4.3.1. Нуклеофильные свойства 240
6.4.3.2. Окисление и восстановление 243
6.4.3.3. Перегруппировки 245
6.4.4. Оксиды аминов 247
6.4.4.1. Методы получения 247
6.4.4.2. Физические свойства 247
6.4.4.3. Реакции 248
6.4.5. Нитроксиды 251
6.4.5.1. Введение. Методы получения 251
6.4.5.2. Структура, стереохимия и спектроскопические свойства 255
6.4.5.3. Реакции 259
6.4.5.4. Спиновая ловушка и спиновая метка 262
Литература 263

6.5 Производные гидразина и родственные соединения. *Р. С. Аткинсон* 268
6.5.1. Алифатические, ациклические и циклические гидразины, арилгидразины и полифункциональные системы 268
6.5.1.1. Методы получения 268
6.5.1.2. Структура и стереохимия 275
6.5.1.3. Реакции 278
6.5.1.4. Гидразил-радикалы 284
6.5.2. Азосоединения (диазены) 285
6.5.2.1. Методы получения 285

6.5.2.2. Циклические азосоединения 287
6.5.2.3. Ароматические азосоединения 288
6.5.2.4. Монозамещенные диазены и диимины 289
6.5.2.5. *цис-транс*-Изомерия 289
6.5.2.6. Термическое и фотохимическое разложение 290
6.5.2.7. Прочие реакции азосоединений 294
6.5.2.8. Азоксисоединения 296
6.5.2.9. Азодиоксисоединения 299
6.5.3. Диазосоединения 300
6.5.3.1. Методы получения 300
6.5.3.2. Реакции 305
6.5.4. Азиды 313
6.5.4.1. Методы получения 313
6.5.4.2. Структура и устойчивость 315
6.5.4.3. Реакции 316
6.5.5. Системы, содержащие полиазафрагменты 326
Литература 329

6.6. Азоторганические ионы и радикалы, нитрены и родственные частицы. *Т. Л. Джилкрист* 334
6.6.1. N-Галогенамины и катионы нитрения 335
6.6.1.1. Методы получения N-галогенаминов 335
6.6.1.2. Реакции с олефинами 336
6.6.1.3. Реакции с ароматическими соединениями 339
6.6.1.4. Хлорирование связей C—H. Реакция Гофмана — Лёфлера 340
6.6.1.5. Перегруппировки N-хлораминов. Промежуточное образование ионов нитрения 341
6.6.1.6. Прочие реакции N-хлораминов 343
6.6.2. Азоторганические анионы 344
6.6.3. Азоторганические радикалы 348
6.6.3.1. Аминильные радикалы 348
6.6.3.2. Радикалы аминия 351
6.6.4. Нитрены 353
6.6.4.1. Методы генерирования 354
6.6.4.2. Структура 359
6.6.4.3. Реакции 359
Литература 367

ЧАСТЬ 7. НИТРО- и НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЯ. *Р. Дж. Кумбс* 372

7.1. Нитрозосоединения 372
7.1.1. Методы получения алифатических и ароматических нитрозосоединений 372
7.1.2. Свойства нитрозосоединений 382
7.1.3. Реакции нитрозосоединений 387
7.1.4. Нитрозоловые кислоты 399

7.2. Нитросоединения 399
7.2.1. Методы получения ароматических и алифатических нитросоединений 399
7.2.2. Свойства нитросоединений 411
7.2.3. Реакции нитросоединений 419

7.3. Нитриты и нитраты 440
7.3.1. Эфиры азотистой кислоты 440
7.3.2. Эфиры азотной кислоты 445

7.4. Нитрозамины 449
7.4.1. Методы получения N-нитрозосоединений 449
7.4.2. Свойства N-нитрозосоединений 451
7.4.3. Реакции N-нитрозосоединений 454

7.5. Нитрамины 459
7.5.1. Методы получения нитраминов 459

7.5.2. Свойства нитраминов 461
7.5.3. Реакции нитраминов 463
Литература 466

ЧАСТЬ 8. ИМИНЫ, НИТРОНЫ, НИТРИЛЫ И ИЗОЦИАНИДЫ.
Дж. Тэннант 476

8.1. Азометины 476
8.1.1. Введение 476
8.1.1.1. Общие методы создания C=N-связи 476
8.1.1.2. Геометрическая (*син-анти*) изомерия, прототропная таутомерия и молекулярные перегруппировки азометинов 488
8.1.2. Алифатические, алициклические и содержащие ароматические заместители азометины 494
8.1.2.1. Специфические методы синтеза простых азометинов 494
8.1.2.2. Реакции простых азометинов 499
8.1.2.3. Циклические азометины с малым циклом (азирины, азетины и родственные соединения) 547
8.1.2.4. Сопряженные полиазаены 559
8.1.3. Имидоилгалогениды и родственные соединения 576
8.1.3.1. Методы получения имидоилгалогенидов и родственных соединений 577
8.1.3.2. Реакции имидоилгалогенидов и родственных соединений 581
8.1.4. Имидаты и родственные соединения 598
8.1.4.1. Методы получения имидатов, тионимидатов и родственных соединений 598
8.1.4.2. Реакции имидатов, тионимидатов и родственных соединений 601
8.1.5. Амидины и родственные соединения 607
8.1.5.1. Методы получения амидинов и родственных соединений 607
8.1.5.2. Реакции амидинов и родственных соединений 609
8.1.6. Диполярные системы 613
8.1.6.1. Методы получения N-оксидов азометинов (нитронов) 613
8.1.6.2. Реакции N-оксидов азометинов (нитронов) 618
8.1.6.3. Азометинимины и азометин-илиды 626
8.1.7. Гетерокумулены 629
8.1.7.1. Методы получения изоцианатов, изотиоцианатов, карбодиимидов и кетенимидов 630
8.1.7.2. Реакции изоцианатов, изотиоцианатов, карбодиимидов и кетенимидов 639

8.2. Нитрилы и изоцианиды 647
8.2.1. Введение 647
8.2.2. Нитрилы 647
8.2.2.1. Общие методы получения алифатических, алициклических и ароматических нитрилов 647
8.2.2.2. Реакции алифатических, алициклических и ароматических нитрилов 661
8.2.3. Полицианосоединения 677
8.2.3.1. Методы получения полицианосоединений 677
8.2.3.2. Реакции полицианосоединений 683
8.2.4. Диполярные системы 692
8.2.4.1. Методы синтеза оксидов нитрилов, нитрилиминов и нитрил-илидов 693
8.2.4.2. Реакции оксидов нитрилов, нитрилиминов и нитрил-илидов 695
8.2.5. Изоцианиды 700
8.2.5.1. Методы получения изоцианидов 700
8.2.5.2. Реакции изоцианидов 702
Литература 711
Предметный указатель 728

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТОМУ 2 АНГЛИЙСКОГО ИЗДАНИЯ

Классификация материала органической химии, в основе которой лежат химические особенности функциональных групп, стала уже традиционной. Этот принцип классификации не потерял своего значения, несмотря на возникновение других подходов к систематизации, например, таких, в основе которых лежат механизмы реакций. Традиционный подход, который был принят при написании «Общей органической химии», позволяет уделить особое внимание реакциям органических соединений и современным методам синтеза. Химики-органики, занимающиеся научно-исследовательской или преподавательной деятельностью, ощущают наибольшую потребность в информации подобного рода. Можно надеяться, что принятый в данном томе принцип систематизации даст возможность специалистам и тем, для кого органическая химия является менее знакомой дисциплиной, достаточно легко отыскать необходимую информацию.

Основные руководства по органической химии, такие, как Губен-Вейль, содержат полную сводку методов синтеза и реакций. Имеется также большое число монографий, которые столь же подробно охватывают специальные разделы органической химии. «Общая органическая химия» является попыткой найти компромиссное решение между специализацией и огромным объемом материала. Поэтому внимание было сконцентрировано на критическом отборе включаемого в книгу материала, и это накладывало особую ответственность на составителей. Сколь успешно справились они с этой задачей, ясно покажет то, как будет воспринята эта книга химиками-органиками.

Характерными чертами научных исследований в прошедшие два десятилетия были развитие новых синтетических методов и увеличение числа функциональных групп, используемых в органической химии. Эти успехи стали возможны благодаря мастерству и энтузиазму талантливых исследователей, а также применению физических методов при установлении структур, использованию эффективных методов разделения и признанию общих закономерностей, сформулированных специалистами по физической органической химии. Побудительным мотивом этих исследований, приведших к успехам, был поиск путей к полному синтезу природных соединений сложной структуры. Вехами на этом пути являются синтезы стрихнина, резерпина, витамина B_{12}, макролидных антибиотиков, антибиотиков β-лактамной природы и простагландинов. Потребность в синтетических соединениях, которые должны отвечать специальным требованиям, например требованиям, предъявляемым фармацевтической промышленностью, также создает постоянный стимул для разработки эффективных методов синтеза.

Отмечая эти достижения, некоторые ученые (среди них редко встречаются химики-органики) считают органическую химию наукой, достигшей полного развития и даже отживающей свой век, и обращаются к биологической науке, переживающей, по их мнению, бо́льший подъем и дающей бо́льшие стимулы к исследованиям. Ограниченность этой точки зрения становится очевидной при знакомстве с материалом, изложенным в «Общей органической химии». Несмотря на все возрастающее количество утонченных приемов и методов, пока

далеко не всегда удается добиться при проведении синтезов в лаборатории абсолютной стерео- и региоспецифичности, которая характеризует биохимические процессы. К тому же, в сущности не сформулированы понятия субстратной специфичности, отличные от тех, которые сформулированы на функциональной основе. Можно ожидать, что два последних десятилетия этого столетия станут свидетелями прогресса в органической химии, и эффективность проводимых в лабораториях химических процессов станет сравнимой с эффективностью процессов в биологических системах. Можно пожелать, чтобы «Общая органическая химия» внесла свой скромный вклад как источник информации, а может быть, даже и как источник вдохновения для нынешнего поколения химиков-органиков.

Том 2 охватывает соединения, характеризующиеся наличием азот- и фосфорсодержащих функциональных групп, а также карбоновые кислоты и их производные. (В том. 3 перевода вошли части 6—8 английского издания, посвященные азотсодержащим соединениям. — *Прим. ред.*) Читатель обнаружит, что в последние годы некоторые разделы претерпели существенно бо́льшее развитие, чем другие, что и нашло отражение в характере цитируемой литературы. Так, бо́льшая доля ссылок, относящихся к последним годам, указывает на прогресс синтетической органической химии. Однако в некоторых более традиционных областях исследований достижения в последние годы менее значительны и доля ссылок, относящихся к более ранним годам, существенно выше. В обоих случаях преследовалась цель дать читателю представление о современном состоянии органической химии.

Любая книга подобного типа является результатом труда ее составителей, и я хотел бы выразить мою искреннюю благодарность каждому из них. План издания был рассчитан на сжатые сроки, которые очень трудно было выдержать, но авторы сделали все, чтобы решить эту задачу. Заслуживают благодарности издательство Пергамон Пресс и д-р Колин Дрэйтон за энергичную и эффективную обработку захлестывающего их потока рукописных материалов. Идея создания книги принадлежит сэру Дереку Бартону и профессору Оллису, и завершению этой работы мы во многом обязаны их усилиям и энтузиазму. Все причастные к созданию этой книги выражают также благодарность Джинн Боветт, которая терпеливо и успешно занималась организационными вопросами, связанными с изданием книги, и выполняла непростые требования по крайней мере одного из редакторов тома.

ЛИВЕРПУЛЬ *И. О. САЗЕРЛЕНД*

ЧАСТЬ 6.

АМИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

6.1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ И ЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНЫ

ДЖ. Р. МАЛПАСС (University of Leicester)

6.1.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОВ

Существует большое число препаративных методов получения аминов. Многие из них не новы, но выдержали испытание временем; упоминание о других, хотя сами реакции и не нашли широкого применения, часто встречается в литературе. Границы применимости недавно разработанных методов еще предстоит определить. Из этого множества методов выбраны и кратко изложены ниже принципиально важные методы. Поскольку в синтезе аминов сложной структуры неизбежно приходится использовать более простые амины, распределение материала между этим разделом и разделом 6.1.3 (реакции аминов) является достаточно условным и субъективным. Более детально многие реакции получения аминов рассмотрены в фундаментальных обзорах [1—8]. Из литературы последних лет по возможности были выбраны ссылки обобщающего характера, несмотря на то что при этом в ряде случаев, по-видимому, менее очевидными становятся достижения отдельных авторов.

6.1.1.1. Алкилирование и деалкилирование аминов [1, 9, 10]

В принципе наиболее очевидный путь синтеза аминов заключается в алкилировании аммиака или другого амина действием алкилгалогенида. Однако при проведении этой реакции возможно дальнейшее алкилирование (уравнения 1—4).

$$RX + NH_3 \longrightarrow R\overset{+}{N}H_3\ X^- \longrightarrow RNH_2 \quad \text{(первичный)} \qquad (1)$$

$$RX + RNH_2 \longrightarrow R_2\overset{+}{N}H_2\ X^- \longrightarrow R_2NH \quad \text{(вторичный)} \qquad (2)$$

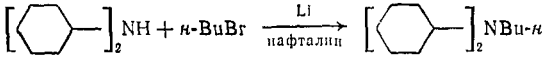
$$RX + R_2NH \longrightarrow R_3\overset{+}{N}H\ X^- \longrightarrow R_3N \quad \text{(третичный)} \qquad (3)$$

$$RX + R_3N \longrightarrow R_4\overset{+}{N}\ X^- \quad \text{(четвертичная аммониевая соль)} \qquad (4)$$

Несмотря на свойственные аминам различия в нуклеофильности, вряд ли можно ожидать, что эти реакции удастся остановить на

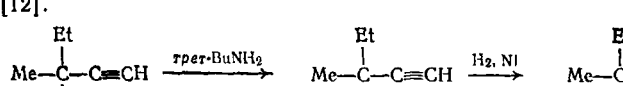
какой-либо определенной стадии, поэтому значение данного метода для лабораторной практики, в общем, ограничено. Однако первичные или вторичные амины во многих случаях довольно успешно могут быть получены при использовании достаточного избытка аммиака или первичного амина, соответственно (конечно, если это оправдано экономически и не вызывает трудностей при последующем выделении продукта реакции). Используя 1 экв алкилирующего агента в реакции со вторичными аминами, можно получить третичные амины с высоким выходом. Наибольшее значение среди реакций данного типа имеет внутримолекулярное аминирование замещенных алканов, в результате которого получают циклические амины (см. с. 31).

Реакционная способность алкилгалогенидов уменьшается в ряду: RI > RBr ≫ RCl ≫ RF. Добавление в реакционную смесь иодид-иона инициирует обмен галогена и облегчает реакцию с другими галогенидами. Реакционная способность понижается при увеличении степени замещения в амине или RX; это обстоятельство может быть с успехом использовано, чтобы остановить приведенные выше реакции на более ранней стадии. Возрастание степени разветвленности алкильного радикала в RX приводит к увеличению вероятности протекания конкурентного процесса — вызываемого аминами β-элиминирования в соединениях, содержащих подходящим образом расположенные атомы водорода. С потенциальной возможностью элиминирования следует считаться также и тогда, когда в качестве нуклеофильного агента используется ион R_2N^- для того, чтобы увеличить реакционную способность соответствующего амина. Получение первичных аминов из первичных алкилгалогенидов при действии амида натрия является, как правило, удовлетворительным методом синтеза (незначительные количества алкена удаляются легко), а превращение вторичных аминов *in situ* в их литиевые соли может оказаться полезным при получении третичных аминов (уравнение 5) [11].



(5)

Избежать опасности элиминирования HX помогает использование ненасыщенных галогенидов в сочетании с гидрированием на конечной стадии синтеза. Этот вариант позволяет, кроме того, синтезировать амины, получение которых прямым алкилированием невозможно из-за пространственных затруднений (уравнение 6) [[12].



(6)

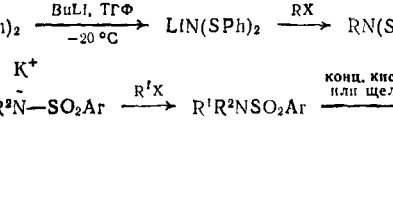
Уравнения 1—4 не ограничены только теми случаями, когда X = галоген. В промышленных масштабах с помощью подходящих

катализаторов может быть осуществлено прямое превращение спиртов в амины, а в лаборатории для получения аминов традиционно используют сложные эфиры. На практике можно встретиться со множеством примеров подобных превращений, но особенно широко применяют эфиры сульфоновых кислот (например, X = *n*-толуолсульфонилокси), в частности, для синтеза аминосахаров и аминостероидов, причем в соответствии с S_N2-характером реакции наблюдается стереоспецифичность замещения. Получаемые из спиртов фосфониевые соли гладко реагируют с первичными и вторичными аминами, приводя с высокими выходами соответственно к вторичным и третичным аминам (после выделения с помощью основания) (уравнение 7) [13].

$$R^1R^2NH + R{-}O{-}\overset{+}{P}Ph_3 \xrightarrow{\text{ДМФ или бензол}} R^1R^2NR + O{=}PPh_3 \qquad (7)$$

Однако направленное получение конкретных первичных, вторичных или третичных аминов методом алкилирования требует, как правило, приемов, позволяющих в большей степени контролировать ход реакции. Удачные способы синтеза аминов $R_{3-x}NH_x$, имеющих при азоте атомы водорода ($x = 0, 1, 2$), можно разделить на две группы.

В случае синтеза первичных и вторичных аминов несколько связей N—H (их число соответствует значению x) предварительно могут быть блокированы заместителями, из которых по крайней мере один понижает, кроме того, реакционную способность амина. Остающийся при азоте протон может быть затем удален с помощью основания, и последующее моноалкилирование не осложняется более глубоким алкилированием или конкуренгным элиминированием (в случае первичного или вторичного RX). Синтез завершает удаление защитной группы (или групп). Ниже приведены хорошо известные синтезы Габриеля [14] (уравнение 8) и Гинзберга [1, 2] (уравнение 10) наряду с более новыми реакциями (уравнение 9 [15], 11 [16] и 12 [17]). Особым преимуществом последних является использование мягких условий для удаления защитных групп на заключительной стадии синтеза.



(8)

$$HN(SPh)_2 \xrightarrow[-20\ ^\circ C]{BuLi,\ ТГФ} LiN(SPh)_2 \xrightarrow{RX} RN(SPh)_2 \xrightarrow{HCl} RNH_2 \qquad (9)$$

$$R^2\overset{K^+}{\overset{|}{\underset{|}{N}}}{-}SO_2Ar \xrightarrow{R^1X} R^1R^2NSO_2Ar \xrightarrow[\text{или щелочь}]{\text{конц. кислота}} R^1R^2NH \qquad (10)$$

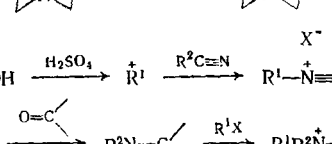
$$R^2NH_2 \xrightarrow[Et_3N,\ -78\ ^\circ C]{(CF_3SO_2)_2O,\ CH_2Cl_2} R^2NHSO_2CF_3 \xrightarrow[\text{основание}]{R^1X}$$

$$\longrightarrow R^1R^2NSO_2CF_3 \xrightarrow{LiAlH_4} R^1R^2NH \qquad (11)$$

$$R^2NH_2 \xrightarrow{(EtO)_2POH,\ CCl_4} R^2NHP(OEt)_2 \xrightarrow[\text{основание}]{R^1X}$$

$$\longrightarrow R^1R^2NP(OEt)_2 \xrightarrow{HCl} R^1R^2NH \qquad (12)$$

При алкилировании субстрата, в котором блокированы $(x+1)$ связей N—H, используют образование четвертичной соли; последующее удаление защитных групп приводит к целевому амину (уравнение 13—16). Традиционными примерами являются реакции Делепина (уравнение 13) и Риттера (уравнение 14) [1, 2]. Реакция Риттера применима также и к карбениевым ионам, образующимся из алкилгалогенидов при действии кислот Льюиса и из алкенов под влиянием протонных кислот, но при этом следует учитывать возможность перегруппировок карбениевого иона. Образующиеся из аминов и карбонильных соединений имины (азометины, основания Шиффа) важны как исходные соединения в синтезе многих аминов. Алкилирование подобных соединений (**1**) является ключевой стадией в уравнении 15; в уравнение 16 входит стадия алкилирования фосфинииминов (**2**) [18].



(13)

$$R^1OH \xrightarrow{H_2SO_4} R^1 \xrightarrow{R^2C\equiv N} R^1{-}\overset{+}{N}{\equiv}CR^2\ X^- \xrightarrow{\text{гидролиз}} R^1NH_2 \qquad (14)$$

$$R^2NH_2 \xrightarrow{O=C} R^2N{=}C \xrightarrow{R^1X} R^1R^2\overset{+}{N}{=}C\ X^- \xrightarrow{\text{гидролиз}} R^1R^2NH \qquad (15)$$

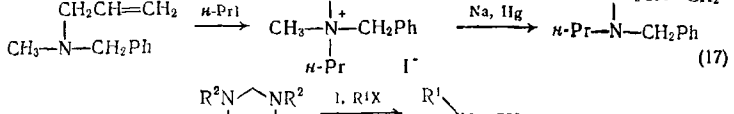
(1)

$$R^2N{=}PPh_3\ X^- \xrightarrow{R^1X} R^1R^2N{-}\overset{+}{P}Ph_3 \xrightarrow{\text{гидролиз}} R^1R^2NH \qquad (16)$$

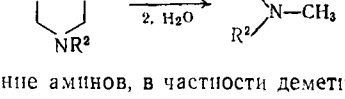
(2)

На первый взгляд этот подход может показаться бесперспективным, когда речь идет о синтезе третичных аминов ($x = 0$). Но он может оказаться полезным в тех случаях, когда расщепление четвертичных аммониевых солей (декватернизация) является избирательным процессом, как при восстановлении по Эмде (например, уравнение 17), или в примере, приведенном в уравнении 18,

где используется циклическая триазасистема [19].



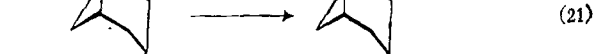
(17)



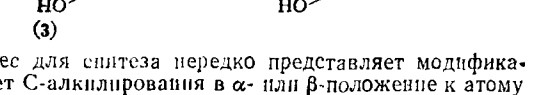
(18)

Деалкилирование аминов, в частности деметилирование, сыграло важную роль в синтезе и при установлении строения, особенно в химии алкалоидов. Успешное применение деалкилирования третичных аминов с помощью бромциана [реакция Брауна (уравнение 19)] имеет давнюю историю [1—3]; по легкости удаления отдельные группы описываются следующим рядом: аллил, бензил > метил > этил и т. д. Для удаления алкильных групп можно использовать фосген ($Cl_2C{=}O$) или эфиры хлормуравьиной кислоты (уравнение 20). Было показано, что фенилхлорформиат ($R^1 = Ph$) [20] является более эффективным реагентом, чем алкиловые сложные эфиры, и дает результаты, сравнимые с результатами реакции Брауна. По-видимому, аллилхлорформиат настолько эффективен как реагент для удаления алкильных групп, что ряд авторов серьезно обсуждает использование простых алкильных групп для защиты вторичных аминов во многостадийных синтезах [21]. Деметилирование тропинола (3) действием этого реагента (уравнение 21), протекающее с выходом 77%, выгодно отличается от реакции с этилхлорформиатом (выход 16%) и деметилирования в условиях реакции Брауна (еще более низкий выход). Закономерности, определяющие избирательность расщепления, еще не выяснены, но, по-видимому, предпочтительными являются разрывы при бензильном и *трет*-алкильном центрах; так, в случае N,N-диметил-*трет*-бутиламина образуется диметиламин.

(19)



(20)

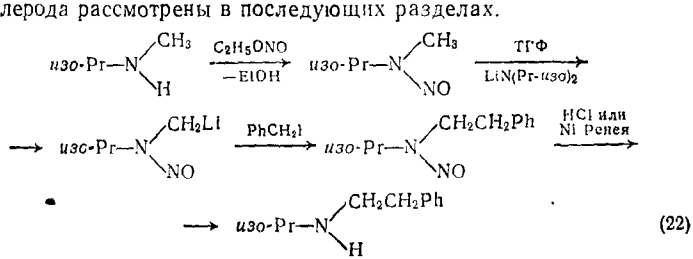


(21)

(3)

Особый интерес для синтеза нередко представляет модификация аминов за счет С-алкилирования в α- или β-положение к атому азота. Однако алкилирование в такое положение (при насыщенном

углеродном атоме) прямыми методами невозможно, поскольку образование карбаниона рядом с атомом азота крайне невыгодно; гораздо легче генерируется электрофильный α-углеродный атом (ср. с реакцией Манниха, с; 23). Зеебах описал получение замаскированных вторичных α-аминокарбанионов путем нитрозирования вторичных аминов с последующим металлированием в α-положение к азоту при низких температурах [22]. Алкилирование можно осуществлять различными алкилгалогенидами (реакции с карбонильными соединениями, нитроалкенами, α,β-непредельными кетонами и подобными соединениями здесь не рассматриваются), в результате чего получают модифицированные вторичные амины. В качестве примера приведена проводимая в одном реакционном сосуде последовательность реакций, завершающаяся удалением нитрозогруппы с помощью HCl или никеля Ренея (уравнение 22). Другие методы алкилирования при атоме азота и углерода рассмотрены в последующих разделах.



(22)

Прямое введение аминогруппы в циклические и ациклические алканы, не содержащие функциональных групп, можно осуществить действием трихлорида азота в присутствии кислоты Льюиса в качестве катализатора [23]. Таким способом удается превратить адамантан в 1-аминоадамантан с выходом 95%.

6.1.1.2. Методы восстановления

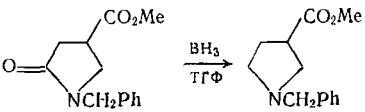
Многие азотсодержащие соединения различных классов превращаются в амины при восстановлении. Ниже рассмотрены особенности наиболее важных реакций, а также приведен ряд примеров, отобранных из большого разнообразия полезных, но не очень широко используемых реакций. В полном объеме такие методы получения аминов изложены в других руководствах [1, 3, 9, 24a].

(1) Восстановление амидов, гидразидов, уретанов, изоцианатов

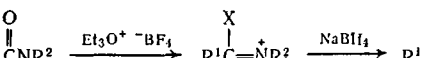
Амиды легко доступны, и их восстановление до соответствующих первичных, вторичных или третичных аминов с помощью алюмогидрида лития $LiAlH_4$ (уравнение 23) протекает легко и с высокими выходами. При добавлении амида к избытку восста-

навливающего реагента реакция обычно протекает без осложнений: при недостатке восстановителя из некоторых N,N-дизамещенных амидов можно получить альдегиды [246]. Применение гидрида алюминия дает хорошие выходы аминов в мягких условиях, даже при получении пространственно затрудненных аминов и при использовании ограниченного количества восстановителя. Применение диборана позволяет провести восстановление более селективно [25] (уравнение 24). Борогидрид натрия можно использовать только в том случае, когда амид предварительно активирован путем превращения в четвертичную иминиевую соль (уравнение 25 [26, 27]), однако ацилоксиборогидрид натрия не требует такой активации [28].

(23)



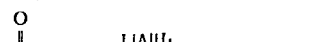
(24)



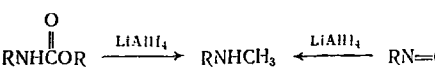
(25)

(X = OEt или Cl)

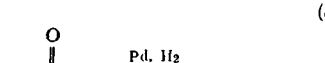
Менее распространено восстановление ацилгидразинов (гидразидов), однако оно протекает столь же эффективно, приводя к аминам (уравнение 26). Уретаны (4) и изоцианаты (5) при восстановлении $LiAlH_4$ дают N-метиламины (уравнение 27), в то время как каталитическое гидрирование или обработка натрием в жидком аммиаке сопровождаются потерей карбонильного атома углерода (уравнение 28).



(26)



(27)

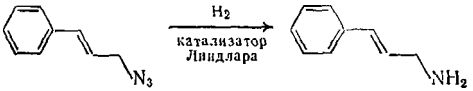


(28)

(2) Восстановление азидов и нитросоединений

Легкость синтеза азидов в условиях стереоспецифической S_N2-реакции из галогенидов или сульфонатов или путем присоединения к алкенам (см. разд. 6.1.1.3) позволяет использовать их

для получения первичных аминов. $LiAlH_4$ или диборан обычно восстанавливают азиды с сохранением конфигурации, а каталитическое гидрирование в присутствии палладиевого или платинового катализатора протекает гладко, несмотря на разбавление атмосферы водорода выделяющимся азотом. В последнем случае суммарный объем газа при этом не изменяется и поэтому для наблюдения за ходом реакции должны быть использованы другие методы (например, ИК-спектроскопия). Иногда в случае каталитического гидрирования выходы свободных аминов после выделения неожиданно оказывались заниженными. Это происходило, в частности, когда в реакционной среде присутствовали следы хлорированных углеводородов (например, растворителей для снятия спектров ЯМР), поскольку при их гидрогенолизе выделяется HCl, образующий с амином соль. Это было удачно использовано в случае реакций гидрирования, приводящих к неустойчивым аминам: добавление небольшого количества хлороформа приводит к образованию соли выделяющегося амина; это более мягкий метод защиты, чем добавление каких-либо кислот [29]. Применение катализатора Линдлара позволяет избирательно восстанавливать ненасыщенные азиды (уравнение 29) [30].



(29)

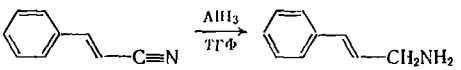
Ограниченная доступность алифатических нитросоединений (по сравнению с ароматическими) снижает их значение для синтеза аминов, несмотря на легкость восстановления. В литературе отмечаются преимущества использования комплексов рутения [например, $RuCl_2(PPh_3)_2$] для восстановления нитрогруппы в условиях гомогенного катализа [31].

(3) Восстановление нитрилов, оксимов, гидразонов

Реакции восстановления кратных связей углерод — азот занимают особое место в арсенале синтетических методов: введение цианогруппы и ее восстановление позволяют нарастить углеродную цепь (уравнение 30). Каталитическое гидрирование до первичных аминов осуществляют в присутствии никеля Рейея, палладиевого или платинового катализатора при условии, что амин будет связан в виде соли (см. предыдущий раздел) или в виде амида (с помощью уксусного ангидрида, присутствующего в реакционной смеси), или при добавлении аммиака в реакционную среду. Если не принимать этих мер предосторожности, амин может реагировать с промежуточно образующимися иминами (6), давая вторичные или третичные амины. Следует отметить, что сознательное направление реакции по этому пути в некоторых случаях было оправдано [32]. Эффективным восстанавливающим агентом является алюмогидрид лития, применение гидрида алюминия и в этом

случае позволяет осуществить избирательное восстановление в присутствии нитрогрупп и сложноэфирных группировок и сохранить незатронутыми сопряженные двойные связи (уравнение 31) [33].

$$RC{\equiv}N \xrightarrow{H_2} \underset{(6)}{[RCH{=}NH]} \xrightarrow{H_2} RCH_2NH_2 \qquad (30)$$



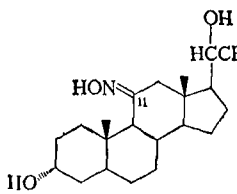
(31)

Последовательное проведение алкилирования и восстановления позволяет получать вторичные амины из нитрилов (уравнение 32) [34]. Восстановительное удаление цианогруппы было использовано в синтезе оптически активных аминов из оптически активных аминокислот [35].

$$RC{\equiv}N \xrightarrow{(EtO)_2\overset{+}{C}H\ BF_4^-} RC{\equiv}\overset{+}{N}Et\ BF_4^- \xrightarrow{MeOH} RC(OMe){=}NEt \xrightarrow{NaBH_4} RCH_2NHEt \qquad (32)$$

Восстановление оксимов (7) и гидразонов (8) в различных условиях протекает достаточно гладко (уравнение 33) и открывает возможности превращения альдегидов и кетонов в амины. Каталитическое гидрирование оксимов обычно протекает стереоселективно, с присоединением водорода к менее пространственно затрудненной стороне молекулы (уравнение 35). Реакция с натрием в спирте (или сходные условия, для которых характерен термодинамический контроль реакции) может приводить к другой стереохимии продукта восстановления (уравнение 34) [36].

$$\underset{(7)}{R_2C{=}NOH} \longrightarrow R_2CHNH_2 \longleftarrow \underset{(8)}{R_2C{=}NNHR} \qquad (33)$$



$\xrightarrow{Na,\ пропанол}$ 11-α-NH_2 (экваториальный) (34)

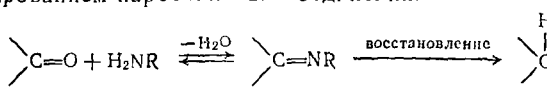
$\xrightarrow[HOAc]{Pt,H_2}$ 11-β-NH_2 (аксиальный) (35)

Для восстановления широко используют гидриды металлов, особенно $LiAlH_4$, который избирательно атакует пространственно затрудненные оксимы с наиболее доступной стороны. Однако в ходе восстановления этим реагентом могут происходить перегруппировки (см. с. 33).

(4) Восстановительное алкилирование аминов

Реакция альдегидов и кетонов с аммиаком или первичными аминами в присутствии восстанавливающего агента (уравнение 36) называют обычно восстановительным алкилированием аминов,

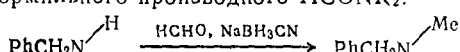
восстановительным аминоалкилированием или восстановительным аминированием карбонильных соединений.



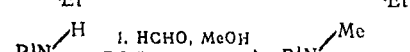
(36)

Амин может быть заменен нитросоединением или другим азотсодержащим соединением, превращающимся в первичный амин при восстановлении. Можно предусмотреть меры, сводящие к минимуму дальнейшее алкилирование; так, в синтезе первичных аминов обычно используют избыток аммиака. Избыток первичного амина в реакционной смеси обеспечивается медленным добавлением карбонильного соединения; одновременно уменьшается возможность конкурирующей реакции — альдольной конденсации. Наиболее эффективно реакция проходит при использовании типичного катализатора гидрирования (никель Ренея или платина) или при использовании гидридов металлов, например цианоборогидрида натрия или лития. Довольно часто реакция сопровождается конкурентно протекающим процессом восстановления. Промежуточно образующиеся имины могут быть, конечно, получены и другими методами (см. гл. 8.1) и гладко восстановлены с помощью $LiAlH_4$ или $NaBH_4$. Для восстановления иминов в оптически активные амины применяют хиральные борогидриды [37].

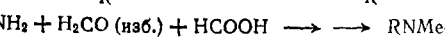
Получение третичных аминов описанным методом было ограничено в основном метилированием с использованием метаналя (формальдегида). Восстановительное метилирование с использованием борогидридов (уравнение 37 [38] и 38 [39]), как правило, обладает преимуществами по сравнению с традиционным методом Эшвайлера — Кларка (уравнение 39). В качестве восстанавливающего агента в последнем методе используют муравьиную кислоту; его применение иногда осложняется протеканием побочных реакций [40]. Фактически эта реакция является частным случаем общей реакции Лёйкарта [41] (уравнение 40); ей можно отдать предпочтение перед другими вариантами восстановительного аминирования, особенно в тех случаях, когда имеются функциональные группы, чувствительные к воздействию других восстанавливающих агентов. Амин вводят в реакцию в виде формиата или в виде формильного производного $HCONR_2$.



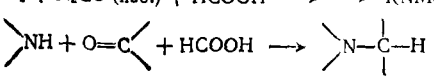
(37)



(38)



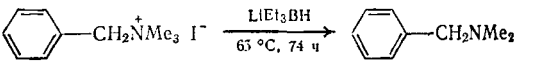
(39)



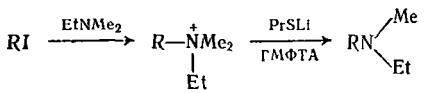
(40)

(5) Восстановительное деалкилирование

Восстановительное деалкилирование четвертичных аммониевых солей можно осуществить действием $LiAlH_4$. Практически с количественным выходом проходит селективное деметилирование с помощью триэтилборогидрида лития; этот реагент является источником ионов H^-, обладающих значительной нуклеофильностью и регенерирующих третичный амин из четвертичной аммониевой соли [42] (уравнение 41). Бензильная группа в четвертичных солях легко удаляется каталитическим гидрогенолизом, а тот факт, что эта реакция происходит и в случае свободных аминов, позволяет использовать бензильную группу в качестве защитной. Для удаления алкильных групп использовали и тиолаты лития (уравнение 42); проведено сравнение этого метода с разработанными ранее [43].



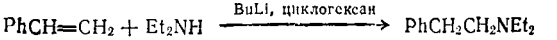
(41)



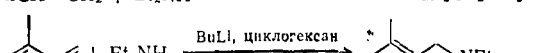
(42)

6.1.1.3. Синтез аминов с помощью реакций присоединения

Нуклеофильное присоединение аммиака и аминов к низшим алкенам протекает с трудом; эта реакция осуществима при повышенных температуре и давлении в присутствии катализаторов. Стирол реагирует с аминами (уравнение 43) в присутствии каталитического количества бутиллития (т. е. с литиевой солью амина); 1,4-присоединение к диенам в аналогичных условиях приводит к аллиламинам [44] (уравнение 44).

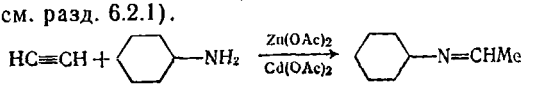


(43)

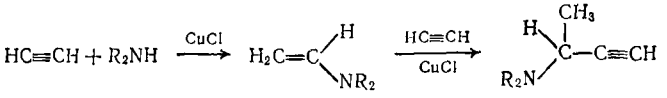


(44)

Неактивированная тройная углерод-углеродная связь реагирует в условиях нуклеофильного присоединения легче, чем двойная связь. Реакция первичного амина с ацетиленом в присутствии катализатора приводит к имину [45] (уравнение 45), а не к промежуточно образующемуся енамину (ср. с уравнением 126). Ацетиленид меди(I) катализирует присоединение вторичных аминов (уравнение 46), причем в реакцию вступают две молекулы ацетилена. Присоединение к активированной тройной связи дает енамины [46] (см. разд. 6.2.1).

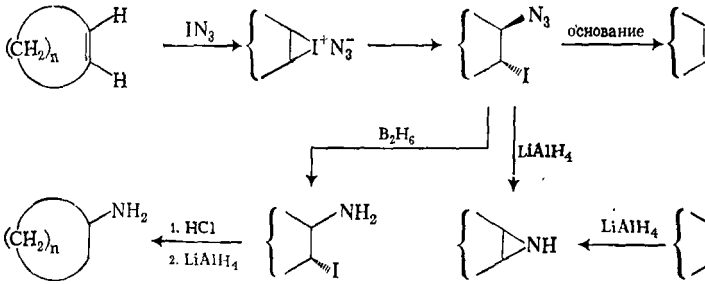


(45)

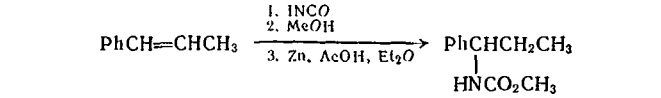


(46)

Подходы к синтезу аминов, использующие способность алкенов к электрофильному присоединению, являются, в общем, более перспективными, хотя для превращения первичного аддукта в амин может потребоваться вторая стадия. Разработаны многочисленные методы синтеза азидов и других предшественников аминов. Азид иода присоединяется к алкенам стерео- и региоспецифично по ионному механизму. Эта реакция лежит в основе схем синтеза азиридинов (см. разд. 6.1.1.7) и азиринов (см. гл. 17.7), однако при восстановлении азидов дибораном и восстановительном удалении иода из гидрохлорида амина получают амины (уравнение 47) [47].

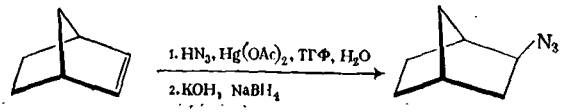


Присоединение изоцианата иода протекает аналогичным образом, приводя к β-иодизоцианату и затем к β-иодуретану (после реакции со спиртом). При каталитическом действии оснований β-иодуретаны превращаются в азиридины; при действии цинка обычно удаляется иод и образуется уретан (уравнение 48) [48].



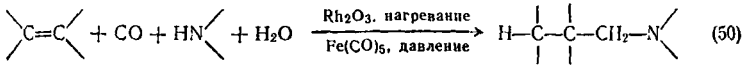
(48)

Непосредственное присоединение азотистоводородной кислоты к напряженным алкенам или алкенам с концевой двойной связью может не сопровождаться перегруппировкой, катализируемой кислотами (см. разд. 6.1.1.6), если реакция проводится в присутствии ацетата ртути с последующим восстановительным удалением ртути (уравнение 49) [49].

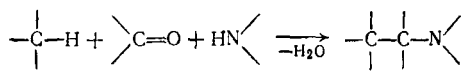


(49)

Алкены можно вводить и в реакцию Риттера (см. с. 14), однако в недавно разработанном варианте этой реакции для присоединения к алкену применяют нитрат ртути и ацетонитрил. И в этом случае за стадией присоединения также следует восстановление промежуточно образующегося ртутьорганического соединения действием борогидрида. Тем самым избегают использования сильной кислоты и связанной с этим возможности перегруппировки промежуточно образующихся соединений [50]. Другие примеры синтезов, в основе которых лежит электрофильное присоединение к алкенам, встретятся в разделах 6.1.1.4 и 6.1.1.7. Возможно также аминоалкилирование алкенов в присутствии катализатора (уравнение 50) [51].

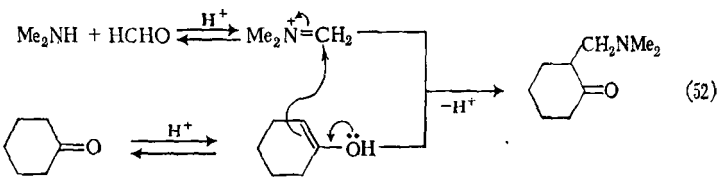


(50)



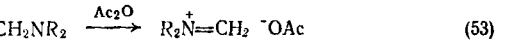
(51)

Реакция Манниха дает возможность получить разнообразные α-аминоалкильные производные соединений с активным водородом, используя альдегид (обычно формальдегид) и амин [24г] (уравнение 51). Обычно амин используют в виде гидрохлорида; реакцию проводят в слабокислой среде. Уравнение 52 иллюстрирует аминоалкилирование циклогексанона, другие примеры реакции Манниха приведены в последующих разделах.

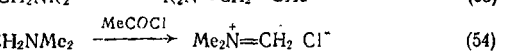


(52)

Для модификации реакции Манниха были предложены новые удобные источники основания Манниха (часто они могут быть синтезированы заранее и в больших количествах). Примеры синтезов таких соединений приведены в уравнениях 53 [52] и 54 [53].



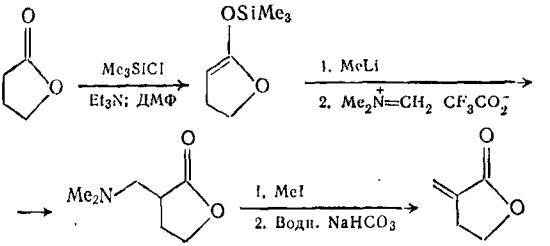
(53)



(54)

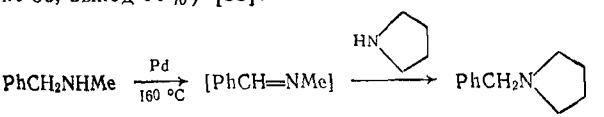
Кроме того, возможность получения силиловых эфиров енольных форм не только кетонов, но и альдегидов, карбоновых кислот и сложных эфиров расширяет границы применения этой реакции и позволяет использовать многие соединения, которые в обычных условиях нереакционноспособны [54]. Таким путем было получено соединение (9) — ключевой промежуточный продукт в синтезе α-метилен-γ-бутиролактона (10), который в свою очередь

представляет собой структурный элемент, присущий многим природным соединениям более сложного строения.



(9) (10) (55)

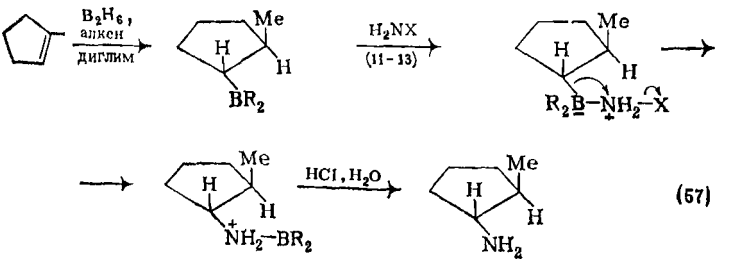
Дегидрирование аминов над палладием приводит к иминам, которые могут реагировать как с исходным амином, так и с вводимым в реакционную среду первичным или вторичным амином, давая соответственно вторичные или третичные амины (например, уравнение 56, выход 90%) [55].



(56)

6.1.1.4. Применение металлорганических реагентов в синтезе аминов

Борорганические соединения, получаемые из алкенов (в том числе и из пространственно затрудненных алкенов) реагируют с хлорамином (11), гидроксиламин-О-сульфокислотой (12) [56] или О-мезитиленсульфонилгидроксиламином (13) [57] с высокой степенью стереоспецифичности, давая первичные амины (уравнение 57).

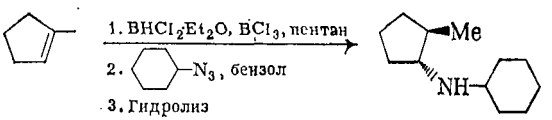


(57)

(11) X=Cl; (12) X=OSO_3H; (13) X=OSO_2-C6H4-Me

Браун разработал метод синтеза вторичных аминов на основе реакции борорганических соединений с алкилазидами. Триалкилбораны реагируют при нагревании в ксилоле; повышенная реакционная способность диалкилхлорборанов позволяет получать *н*-алкиламины при обычной температуре, а в более жестких условиях — и пространственно затрудненные амины. Применение алкилдихлорборанов [58] (уравнение 58) еще больше увеличивает скорость реакции и способствует полному использованию алкильных групп при атоме бора. В каждой реакции происходит перемещение алкильного радикала и отщепление молекулы азота, последующий гидролиз во всех случаях приводит к вторичным аминам с хорошим выходом. Схема синтеза и его стереоспецифичность иллюстрируются уравнением 59.

$$R^1BCl_2 \xrightarrow[\text{бензол}]{R^2N_3} \left[R^2N(R^1)-BCl_2 \; {}^{+}N_2 \right] \longrightarrow R^1R^2N-BCl_2 \xrightarrow[H_2O]{HCl} R^1R^2NH \qquad (58)$$

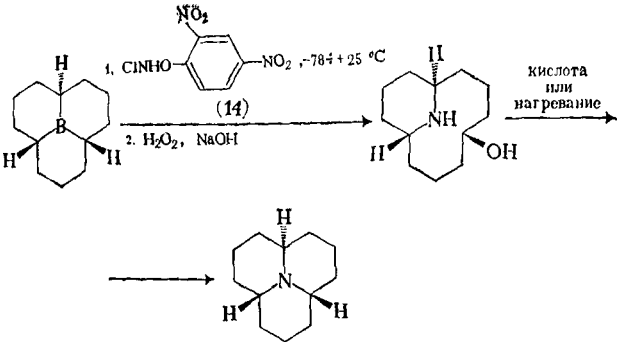


(59)

Для получения третичных аминов борорганические соединения использовали не очень широко, но отдельные примеры подобных синтезов описаны (уравнение 60). Характер последней реакции (как и реакции 57) определяется особенностями структуры производного амина R_2NX. Получено аминопроизводное, содержащее две «уходящие» группы, О-2,4-динитрофенил-N-хлоргидроксиламин (14), которое дает возможность переносить сразу две алкильные группы из борорганического соединения на один и тот же атом азота; это позволяет использовать борорганические соединения и для синтеза циклических аминов. В примере, приведенном в уравнении 61, образование третьей связи углерод—азот осуществляется обычным способом [59].

$$R_3B + Me_2NCl \longrightarrow \longrightarrow Me_2NR \qquad (60)$$

Общая схема превращения хлор- и бромпроизводных в первичные амины реакцией реактивов Гриньяра с хлорамином (или метоксиамином) иллюстрируется уравнением 62. Взаимодействие реактива Гриньяра с нитрилом и последующий гидролиз образующегося продукта присоединения представляет собой хорошо известный метод синтеза кетонов, однако непосредственное восстановление аддукта (15) позволяет получить первичный амин с хорошим выходом (уравнение 63). При действии избытка реактива Гриньяра и последующем гидролизе можно добиться введения



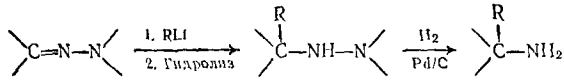
двух алкильных заместителей, однако образуется также и кетон (уравнение 64) [60].

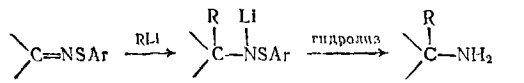
$$RCl \xrightarrow{Mg,\ Et_2O} RMgCl \xrightarrow{ClNH_2} RNH_2 \qquad (62)$$

$$R^1MgX + R^2CN \longrightarrow \underset{(15)}{R^1C(=NMgX)R^2} \xrightarrow{LiAlH_4} R^1CH(NH_2)R^2 \qquad (63)$$

$$R^1MgX\ (\text{изб.}) + R^2CN \xrightarrow[2.\ \text{Гидролиз}]{1.\ \text{Нагревание в толуоле}} R^1C(=O)R^2 + R^1_2C(NH_2)-R^2 \qquad (64)$$

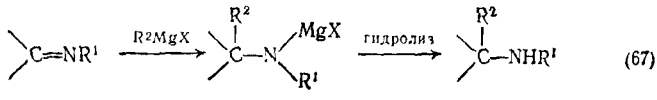
Присоединение алкильной или арильной группы к углеродному атому в α-положении к атому азота происходит при реакции соответствующего литиевого производного с гидразоном (уравнение 65) [1, 9]; как известно, при восстановлении образующихся гидразинов водородом в присутствии никелевого или палладиевого катализатора получаются первичные амины [61]. Исходя из алкилиденарилсульфенамида (16) — замаскированного амина, можно также получить первичные амины, поскольку связь S—N в продукте присоединения легко гидролизуется (уравнение 66) [62].



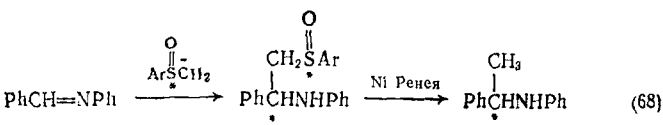


Вторичные амины можно получать α-алкилированием иминов (уравнение 67). Для метилирования удобно использовать сульфонилметилиды (уравнение 68), причем можно видеть, что хираль-

ный реагент позволяет получить оптически чистый амин из имина (* — хиральный центр) [63].

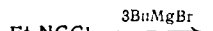


(67)

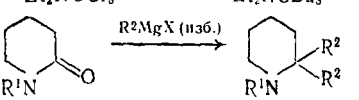


(68)

Общий принцип «α-алкилирования» может быть распространен на синтез третичных аминов. Возможность введения трех алкильных заместителей (уравнение 69) демонстрирует значение металлорганических соединений для синтеза пространственно затрудненных третичных аминов. Это же подтверждает превращение N,N-диалкиламидов в амины при действии большого избытка магнийорганического соединения (уравнение 70); эту реакцию часто называют реакцией Буво [3].



(69)



(70)

6.1.1.5. Гидролитические методы получения аминов [1—3]

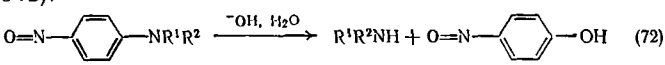
Как было показано выше, восстановительные методы позволяют превращать амиды, изоцианаты и родственные соединения в амины; при этом характерно сохранение связи между азотом и карбонильным углеродом (или, в общем случае, с углеродной частью молекулы). При гидролизе в результате расщепления связи N—CO образуются амины. Ниже кратко освещается весь диапазон гидролитических методов синтеза аминов, однако не рассматриваются подробности механизмов реакций и способы введения функциональных групп; эти проблемы обсуждаются в других руководствах. Амиды менее чувствительны к нуклеофильной атаке молекулой воды, чем сложные эфиры, поэтому для достижения достаточной скорости гидролиза обычно требуется нагревание и применение кислоты или основания в качестве катализатора [64]. Реакции сольволиза амидной связи не ограничиваются только случаями гидролиза (уравнение 71); использование кислотного катализатора и соответствующего спирта (реакция приводит к амину и сложному эфиру) позволяет осуществить избирательную реакцию по амидной группе в присутствии сложноэфирной связи. Особо устойчивые амиды, в частности N-ариламиды, подвергают

метанолизу в присутствии трехфтористого бора [1]. Предварительное превращение амида в четвертичную иминиевую соль (как показано в уравнении 25) позволяет осуществлять превращение в амин под действием одной лишь воды.

$$R^1NHCR^2 \xrightarrow[R^3 = H,\ Alk]{R^3OH,\ \text{катализатор}} R^1NH_2 + R^3OCR^2 \qquad (71)$$

Аналогичные методы применяют в случае имидов, а аминолиз с помощью гидразина особенно успешно протекает в случае N-замещенных фталимидов в синтезе Габриэля (см. уравнение 8), причем в довольно мягких условиях. Гидролиз сульфонамидов (см. уравнение 10) требует, как правило, жестких условий реакции; компонентом наиболее эффективных реагентов является 48%-ная бромистоводородная кислота (в присутствии фенола, связывающего выделяющийся бром). Альтернативные методы — это восстановление натрием в нафталине или диметоксиэтане [1, 2].

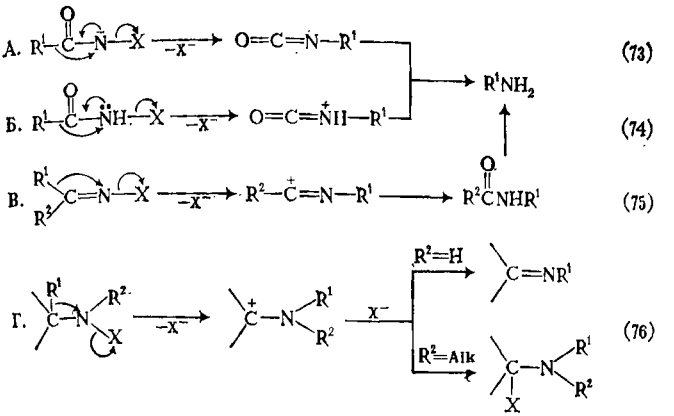
В соответствии с теорией при гидролизе изоцианатов, изотиоцианатов, мочевин и уретанов в присутствии кислоты или основания образуются амины. Удобным методом удаления защитных уретановых групп оказалось действие хлористого водорода в нитрометане [65]. Образующиеся в ходе деградации по Брауну (см. уравнение 19) цианамиды гидролизуются и декарбоксилируются с помощью разбавленной кислоты. N-Нитрозамины легко гидролизуются до аминов (см. уравнение 22); расщепление *п*-нитрозо-N,N-диалкиланилинов является общепризнанным способом удаления защитных групп в синтезе вторичных аминов (уравнение 72).



(72)

6.1.1.6. Синтез аминов с помощью внутримолекулярных перегруппировок [1, 66]

Перегруппировки могут быть разбиты на две группы: перегруппировки, которые включают миграцию алкильной или арильной группы к электронодефицитному атому азота, и перегруппировки, для которых характерна миграция от азота к углероду. Большинство перегруппировок относится к первой группе, и их принято подразделять на типы А — Г в соответствии с обобщенными механизмами, приведенными в уравнениях 73—76. Отдельные перегруппировки рассматриваются в разделах, касающихся соответствующих функциональных групп. Для ознакомления с данными о механизме, стереохимии и степени согласованности актов выброса заместителя X и миграции R читателю следует обратиться к этим разделам.



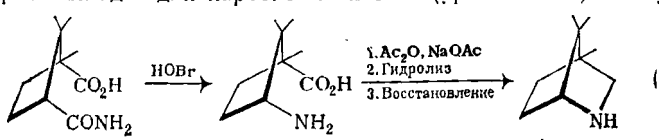
(73)

(74)

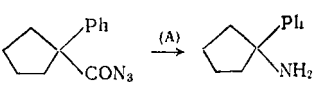
(75)

(76)

Ниже приведены отдельные примеры перегруппировки Гофмана применительно к галогенамидам [67] (уравнение 77) и перегруппировки ацилазидов по Курциусу [68] (уравнение 78). Перегруппировка ацилгидроксиламинов (перегруппировка Лоссена) отвечает типу А для случая X = OH (см. выше), а перегруппировка Шмидта для карбоновых кислот (уравнение 79) — типу Б.



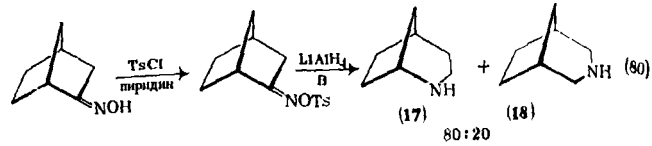
(77)



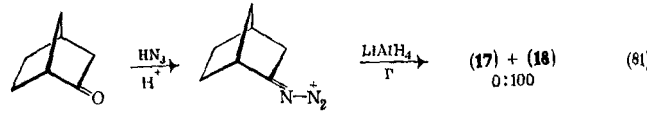
(78)

$$CH_3(CH_2)_{16}COOH \xrightarrow{(Б)} CH_3(CH_2)_{16}NH_2 \qquad (79)$$

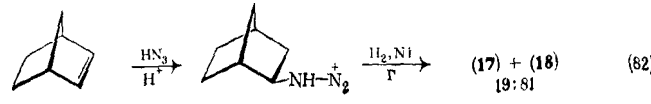
Различная способность к миграции наблюдается при бекмановской перегруппировке оксимов и их производных (уравнение 80); при этом образуются бициклические амины с расширенным циклом (17) и (18). Аналогичные результаты получают при проведении перегруппировки Шмидта в случае кетонов (уравнение 81) и алкенов (уравнение 82; схема применима и к спиртам) и катализируемой кислотами Льюиса реакции алкилгалогенидов с тригалогенидами азота (уравнение 83) [69]. Отщепление хлора в присутствии ионов серебра с последующей перегруппировкой является еще одним примером реакции типа Г (уравнение 84) [70]. Миграция от атома азота к углероду происходит при перегруппировке четвертичных аммониевых солей под действием основания (перегруппировка Стивенса) (уравнение 85). Это превращение



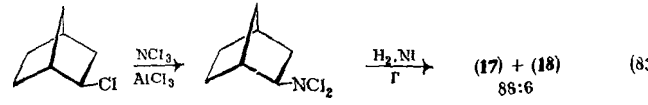
(80)



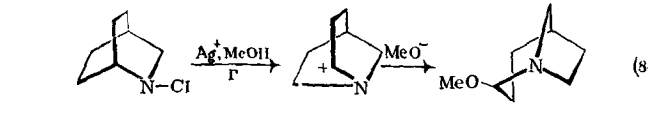
(81)



(82)

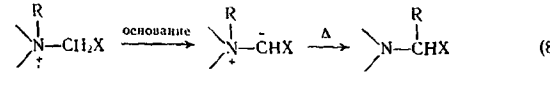


(83)



(84)

начинается с образования илида (в качестве активирующей группы X могут выступать COR, CO_2R, фенил).

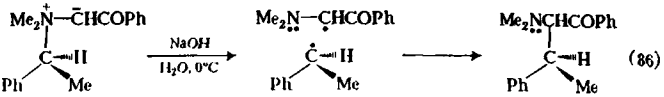


(85)

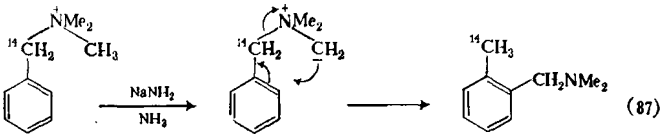
Выяснение механизма этой реакции шло непростым путем; история этого вопроса исследована в детальных обзорах [71, 72]. Для многих [1, 2]-процессов показано протекание стадий диссоциации — рекомбинации, как это изображено в уравнении 86; на основании изучения методом ХИДПЯ предполагается, что реакция идет в клетке растворителя с участием радикальной пары [73].

С процессом образования илидов аллиламмония часто конкурирует [2, 3]-сигматропная перегруппировка; это направление реакции лежит в основе одного из вариантов перегруппировки

Соммле — Хаузера [71], применимого к бензиламмониевым солям (*уравнение 87*).



(86)



(87)

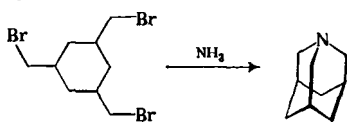
6.1.1.7. Получение циклических аминов [1, 74]

Многие методы, которые были рассмотрены в предыдущих разделах, находят применение и в синтезе циклических азотсодержащих соединений. Ниже приведены некоторые примеры использования этих методов, однако основное внимание уделено специальным методам синтеза циклических аминов, включая синтез малых циклов.

(1) Реакции замещения

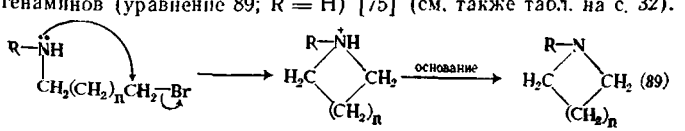
Образование циклических аминов из 1,4-, 1,5- и 1,6-дигалогеналканов и аммиака или аминов, как правило, протекает гладко; однако в том случае, когда продуктом реакции является вторичный амин, может происходить дальнейшее алкилирование.

Для получения азаадамантанового скелета было использовано тригалогенсодержащее соединение (*уравнение 88*) [1].



(88)

Можно использовать также подходящие галогенамины, как это было сделано Габриэлем, осуществившим в 1888 г. синтез азиридина. Различия относительных скоростей циклизации в зависимости от размера цикла можно оценить из данных для галогенаминов (*уравнение 89*; R = H) [75] (см. также табл. на с. 32).

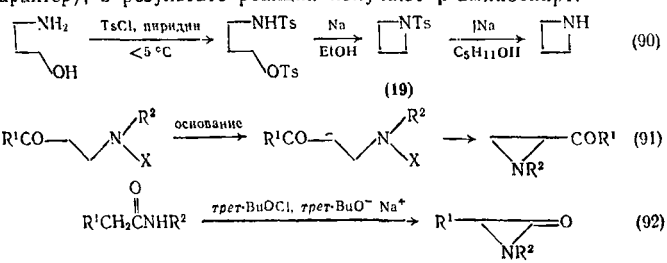


(89)

n	Относительная скорость циклизации
0 (азиридин)	1
1 (азетидин)	0,014
2 (пирролидин)	800
3 (пиперидин)	14
4 (азациклогептан)	0,02

Ключевыми интермедиатами в синтезе часто являются β-аминоспирты, однако OH-группа является довольно невыгодной «уходящей» группой, что делает непосредственное замещение затруднительным. В основе метода получения азиридинов, разработанного Венкером, лежит превращение OH-группы в сложноэфирную действием серной кислоты и последующая циклизация в присутствии основания. β-Аминоспирты легко получаются из оксиранов (см. разд. 6.2.3), однако описаны и способы превращения оксиранов в азиридины [76].

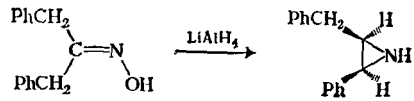
Нуклеофильное замещение галогена на азот протекает по механизму S_N2, поэтому замыкание цикла — стереоспецифический процесс. Один из вариантов этого метода (на примере синтеза азетидиновой циклической системы) включает использование 1,3-дибромпропана и толуолсульфонамида; при этом образуется N-толуолсульфонильное производное (**19**), которое может быть также получено из 3-аминопропанола (уравнение 90) [1, 74]. Внутримолекулярное замещение уходящей группы при азоте приводит к азиридинам (уравнение 91) [74]. Если активирующей карбонильной группой является карбонил амидной группировки, то образуются α-лактамы [77] (уравнение 92), однако в этом случае не удается осуществить полное восстановление карбонильной группы с помощью $LiAlH_4$ (хотя этот метод восстановления имеет общий характер); в результате реакции получают β-аминоспирт.



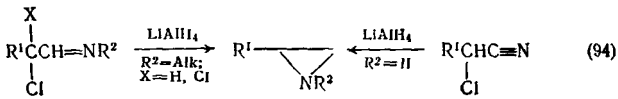
(2) Методы восстановления

При восстановлении азиринов гидридами металлов получают азиридины (см. уравнение 47), а в случае бо́льших по размеру ненасыщенных циклов наиболее пригодным методом часто ока-

зывается каталитическое гидрирование, как, например, для превращения пирролов и пиридинов в пирролидины и пиперидины. При восстановлении $LiAlH_4$ некоторые оксимы превращаются в азиридины [78] (уравнение 93); используется и другой вариант получения азиридинов, заключающийся в обработке иодметилата диметилгидразона кетона реактивом Гриньяра [79]. α-Хлорирование нитрилов [80] или иминов [81, 82] с последующим восстановлением также позволяет получать азиридины (уравнение 94), к этому же результату приводит восстановительная циклизация N-(β-бромалкил)амидофосфатов, получаемых из алкенов [83].



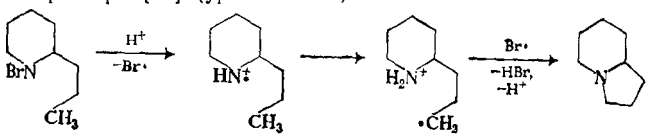
(93)



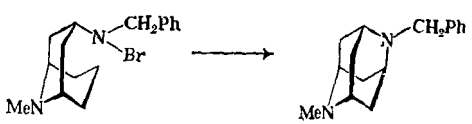
(94)

(3) Реакции радикала аминия

Известная реакция Гофмана—Лёфлера [23] позволяет получать пирролидины путем циклизации N-галогенаминов, происходящей при неактивированном δ-углеродном атоме (уравнение 95). Реакцию проводили в присутствии различных кислот; для инициирования использовали также нагревание, облучение или химические инициаторы. Описанным методом был синтезирован ряд соединений, включая алкалоиды пирролидинового ряда. Конкурирующим направлением реакции является циклизация по ε-углеродному атому, причем иногда этот путь может стать, преобладающим, если его протеканию способствуют конформационные факторы [84] (уравнение 96).



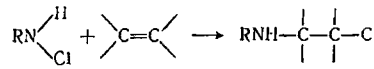
(95)



(96)

Радикалы аминия, образующиеся из N-галоген- или N-нитрозоаминов, могут также присоединяться к двойным связям по

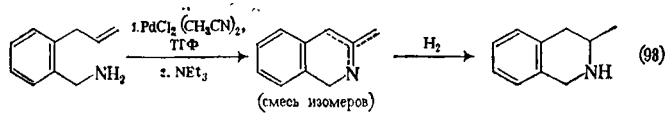
внутри- и межмолекулярному механизмам (уравнение 97). Основные ссылки на работы нескольких групп, ведущих исследования в данном направлении, можно найти в статье [85]; подробности механизмов описанных реакций рассматриваются в разд. 6.6.1.



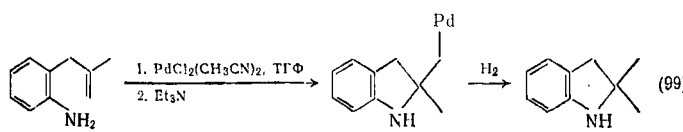
(97)

(4) Каталитическое аминирование

Прямое аминирование неактивированных алкенов в присутствии палладия разработано Хегедусом, который применил эту реакцию для замыкания цикла, используя даже первичные алкил- и ариламины. Замыкание цикла происходит при углеродном атоме двойной связи, несущем наибольшее число заместителей. Промежуточно образующиеся палладийорганические соединения или алкены подвергаются затем гидрированию (уравнения 98, 99) [86].

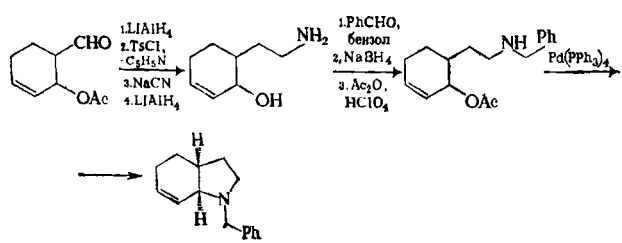


(98)



(99)

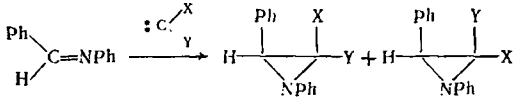
Аминирование в аллильное положение, катализируемое палладием, Трост применил в синтезе алкалоидов [87]. Построение мезембринового скелета (уравнение 100) включает реакции, обсуждавшиеся в разд. 6.1.1.2; на последней стадии осуществляется катализируемая циклизация по аллильному центру.



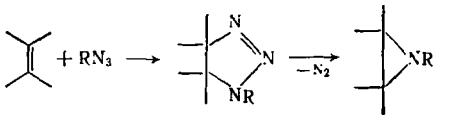
(100)

(5) Циклоприсоединение

Реакции циклоприсоединения дают возможность получать самые разнообразные циклические амины. Присоединение карбенов к иминам дает азиридины [88] (уравнение 101). Хорошо известно прямое присоединение нитренов к алкенам [89] [см., например, уравнение 113, с. 43], а термически или фотохимически инициируемое отщепление азота из триазолинов (20) нередко приводит к азиридинам с достаточным выходом [90] (уравнение 102).



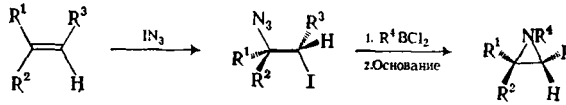
(101)



(102)

(20)

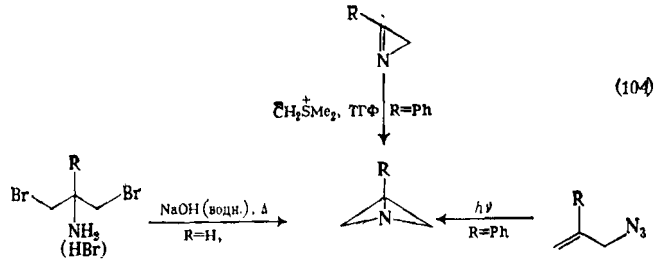
Превращения алкенов в азиридины были рассмотрены в разд. 6.1.1.3, однако дихлоралкилбораны способны стереоспецифически превращать промежуточно получаемые β-иодазиды во вторичные амины (ср. уравнение 58), а затем путем внутримолекулярного замещения атома иода в азиридины, в которых сохраняется стереохимия исходного алкена (уравнение 103) [91].



(103)

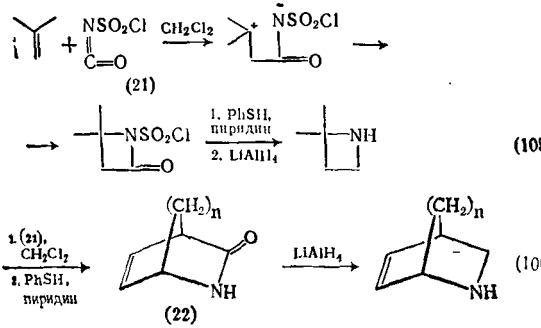
Особый интерес представляет внутримолекулярное присоединение нитренов к двойным связям. Эти превращения часто более эффективны, чем межмолекулярные присоединения и позволяют получать напряженные полициклические амины [92]. Ниже для сравнения изображено образование азабициклобутана этим методом, а также присоединением метиленового звена к азирину с помощью диметилсульфонийметилида [93] или обычным нуклеофильным замещением [94]; во всех случаях образуется одно и то же соединение (уравнение 104).

Присоединение изоцианатов к алкенам широко использовали в синтезе β-лактамов [95]. Предпочтение отдается N-хлорсульфонилизоцианату (21) благодаря его высокой реакционной способности даже в случае простейших незамещенных алкенов, региоспецифичности и легкости удаления N-хлорсульфонильной группы [96] после завершения циклизации. N-Хлорсульфонилизоцианат



(104)

обладает свойствами электрофила, содержащего в одной молекуле разные реакционные центры [97]; это проявляется в его способности взаимодействовать с π-системой, создавая положительный заряд при углеродном атоме, затем карбокатионный центр атакуется атомом азота, несущим отрицательный заряд. В условиях кинетического контроля происходит 1,2-присоединение (уравнение 105), однако в определенных условиях N-хлорсульфонил-β-лактамы могут снова раскрываться, образуя диполярные частицы и способствуя, таким образом, 1,4-присоединению к ациклическим или циклическим диенам (например, уравнение 106) [98]. Осуществлено 1,6-присоединение к циклическим триенам и тетраенам; в тех случаях, когда возможны скелетные перегруппировки карбенневого иона, подобные перегруппировки с последующим замыканием цикла также приводили к пяти- и шестичленным циклическим структурам [96]. Присоединение кетенов к иминам дает β-лактамы.



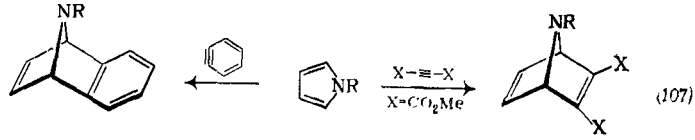
(105)

(106)

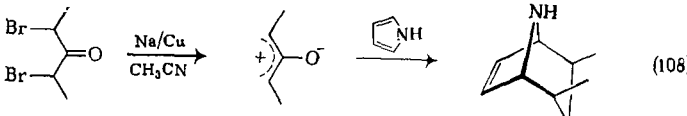
Описано много примеров использования других азотсодержащих енофилов и диенофилов для получения определенным образом замещенных азациклов, но лишь немногие из этих реагентов позволяют синтезировать «исходные» незамещенные циклические системы. Исключением является тозилцианид, который легко при-

соединяется к циклопентадиену, давая при последующем гидролизе первичного аддукта соединение (22; $n = 1$) [99].

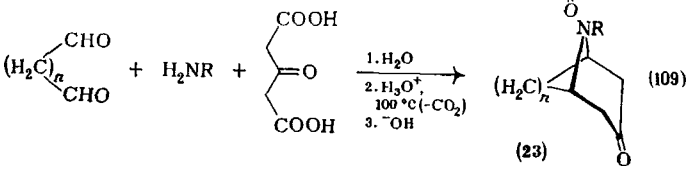
Присоединение углеродных мостиков к легко получаемым азотсодержащим циклам иллюстрируется на примерах присоединения двухуглеродных фрагментов [65, 100] (уравнение 107) и трехуглеродного фрагмента [101] (уравнение 108). Последний синтез дополняет классический подход, основанный на реакции Робинсона — Шёпфа. В этом подходе к помощью двукратной реакции Манниха осуществляется «биогенетически похожий» синтез тропинона (23; $n = 2$, R = Me) и псевдопельтьерина (23; $n = 3$, R = Me) [102] (уравнение 109).



(107)



(108)



(109)

При использовании многих из приведенных выше реакций необходимы дальнейшие операции, например восстановление на последней стадии, и ясно, что выбранные примеры лишь наглядно демонстрируют большое разнообразие методов, находящих применение в синтезе циклических аминов.

6.1.1.8. Разделение хиральных аминов

Многие природные вещества выделены в виде оптически чистых форм, однако в лабораторной практике необходимость разделения рацемических смесей на энантиомерные компоненты стала очевидной уже давно. Общие сведения об оптической активности, разделении антиподов и их чистоте можно найти в гл. 1 тома 1 и в обзорах [103]. Некоторое представление о методах, применяемых для разделения хиральных аминов, дано в этом разделе, а вопросы асимметрии самого атома азота более подробно рассмотрены в следующем разделе.

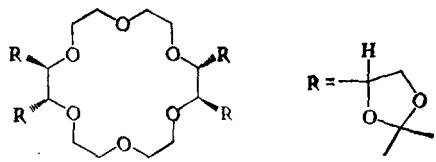
В основе классического способа расщепления хиральных аминов лежит реакция между рацемическим амином и оптически активной кислотой (уравнение 110), в результате которой образуются диастереомерные соли, различающиеся по свойствам. На про-

$$\left\{\begin{matrix}(+)\text{-Амин}\\(-)\text{-Амин}\end{matrix}\right\} + (+)\text{-Кислота} \rightleftarrows \begin{matrix}\{(+)\text{-Амин}\cdot(+)\text{-Кислота}\}\\\{(-)\text{-Амин}\cdot(+)\text{-Кислота}\}\end{matrix} \qquad (110)$$

тяжении последних ста лет для этой цели использовали многие оптически активные кислоты [7, 103], особенно часто — винную кислоту и ее производные, а также такие сильные сульфокислоты, как камфорсульфокислоту-10. В свою очередь для разделения оптически активных кислот применяют оптически чистые амины, как природные (например, хинин, бруцин), так и синтетические (например, 1-фенилэтиламин). Наряду с образованием солей имеется и другой способ расщепления, заключающийся в получении диастереомеров с ковалентной связью и их разделении. Этот метод применим в том случае, если регенерация свободного амина протекает достаточно легко и эффективно, как, например, в случае диастереомерных уретанов, получаемых из рацемических аминов и оптически активных ментилхлорформиатов. Стандартным приемом разделения диастереомеров продолжает оставаться дробная кристаллизация, однако часто для разделения диастереомеров с ковалентной связью более удобными могут оказаться хроматографические методы. Адсорбционная хроматография на колонках с лактозой или ацетатом целлюлозы была использована для частичного разделения аминов.

Многие ферменты обладают способностью распознавать хиральность, и часто происходит абсолютное различение энантиомерных молекул «гостя» молекулами биокатализатора, выступающего в роли «хозяина». Это используют для удаления из смеси одного энантиомера, что позволяет выделить оставшийся энантиомер. В последнее время привлекли внимание синтетические хиральные макроциклы, способные различать хиральность; несомненно, что перспективы использования подобных соединений очень широки. Крам с сотр. осуществили синтез различных макроциклических краун-эфиров, в структуру которых включены хиральные бинафтильные фрагменты. Распределение первичной алкиламмониевой соли между водной фазой и органической фазой, содержащей такой хиральный комплексон, который играет роль «хозяина», приводит к избирательному комплексообразованию, степень которого можно оценить путем сравнения коэффициентов распределения обоих энантиомеров. Этот принцип лег в основу разделения на антиподы солей сложных эфиров аминокислот методами жидкостной и распределительной хроматографии; в последнем случае хиральный комплексон ковалентно связан с силикагелем или полистирольным сорбентом [104]. Используя в качестве естественных источников хиральных центров углеводы и их производные, Стоддарт с сотр. синтезировали хиральные комплек-

соны типа (24) и показали, что энантиомеры гексафторфосфатов рацемических аминов комплексуются с этими макроциклическими эфирами по-разному. В этой же работе [105], а также в разд. 6.1.2.2 описаны спектроскопические методы контроля за распределением энантиомеров и определения их абсолютной конфигурации.



(24)

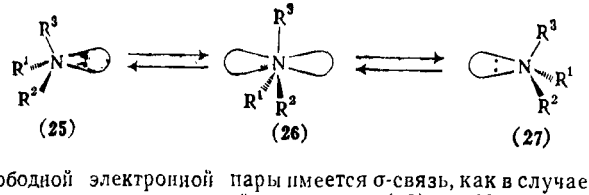
Кинетические методы разделения диастереомеров основаны на разнице энергий не основных, а переходных состояний. Компоненты рацемического амина могут реагировать с хиральным реагентом, например с (+)-камфорсульфонилхлоридом-10, с различными скоростями, это позволяет выделить оптически обогащенный исходный амин в том случае, если реакция прекращена незадолго до ее полного завершения. Однако при этом редко удается достичь высокой степени оптической чистоты. Асимметрические синтезы с использованием ахиральных субстратов и хиральных реагентов во многих случаях дали возможность получать оптически активные амины. Обычно в подобных реакциях обогащение смеси одним из энантиомеров бывает небольшим, но может достигать и 100% (см. уравнение 68).

6.1.2. СВОЙСТВА АМИНОВ

6.1.2.1. Структура и стереохимия простейших аминов

Атом азота в аммиаке и в простейших аминах находится в состоянии sp^3-гибридизации, поэтому естественно, что расположение трех двухэлектронных связей и свободной электронной пары в пространстве приближается к геометрии тетраэдра. Это наводит на мысль об аналогии с углеродным атомом с его способностью вызывать появление оптической активности. Однако выделение двух энантиомеров (25) и (27) с тремя различными алкильными заместителями невозможно вследствие легкости взаимных превращений этих энантиомеров (уравнение 111). Инверсия протекает через переходное состояние (26), в котором атом азота находится в состоянии sp^2-гибридизации, а свободная электронная пара занимает p_z-орбиталь.

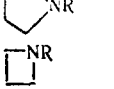
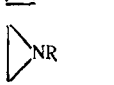
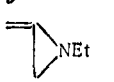
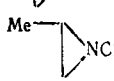
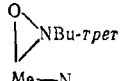
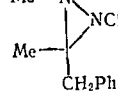
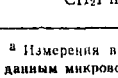
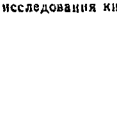
Для аммиака (скорость взаимного превращения составляет около $2 \cdot 10^{11}$ $с^{-1}$) и простейших аминов свободная энергия активации этого процесса мала (табл. 6.1.1). Если же вместо



(25) (26) (27) (111)

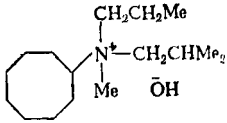
свободной электронной пары имеется σ-связь, как в случае четвертичных аммониевых солей, например (28), и N-оксидов, конфигурация при атоме азота характеризуется значительной устойчи-

Таблица 6.1.1. Барьеры инверсии у азота в ациклических и циклических аминах [108]

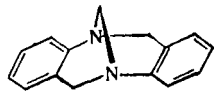
Соединение		R	$\Delta G^{\neq}$, [а] кДж/моль	Температура, °С
NH_3	(30)	—	~ 25 [б]	—
$HNMe_2$	(31)	—	~ 18,4 [в]	—
NF_3	(32)	—	~ 251 [г]	—
	(33)	Me	28,5	—125
	(34)	Cl	38,5	—87
	(35)	Me	35,2	—98
	(36)	Cl	43,1	—68
	(37)	Me	42,7	—69
	(38)	Cl	56,1	—20
	(39)	Et	81,2	108
	(40)	*трет*-Bu	71,2	52
	(41)	Ph	49,0	—40
	(42)	CO_2Me	29,7	—138
	(43)	—	43,1	—65
	(44)	—	111,8 [д]	80
	(45)	—	138,2	120
	(46)	—	114,3 [д]	70

[а] Измерения выполнены в различных растворителях; [б] по данным ИК-спектроскопии; [в] по данным микроволновой спектроскопии; [г] приближенно рассчитанная величина; [д] по данным исследования кинетики эпимеризации.

востью. В этих случаях взаимопревращения энантиомеров путем лигандного обмена аналогичны соответствующим превращениям соединений углерода. Если все три заместителя *в третичном* амине, например (29), являются элементами бициклической системы, инверсия исключается и возможно разделение энантиомеров [1, 106].



(28)



(29)

Стереохимическое поведение подобных «статических» систем изучено достаточно хорошо, и в последнее десятилетие предметом все более пристального внимания исследователей стала *динамическая* стереохимия соединений азота. С помощью метода динамической спектроскопии ЯМР можно измерять энергии активации в интервале 20—105 кДж/моль (~5—25 ккал/моль); классические кинетические методы применимы для измерения более высоких энергий. Влияние напряжения и электронных факторов выяснено, в общем, достаточно хорошо. Ниже показано, что при наличии подходящих заместителей энергия активации процесса инверсии может достигать значения ~100 кДж/моль, допускающего разделение инвертомеров физическими методами при комнатной температуре.

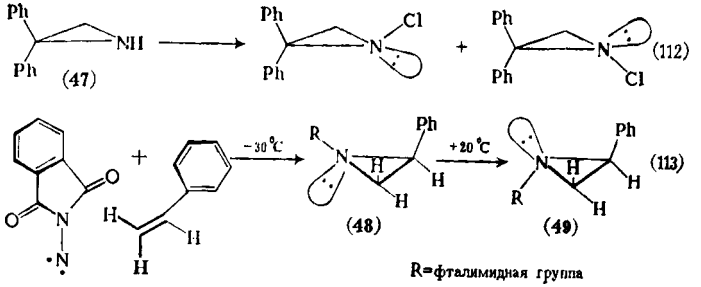
Характер влияния искажения валентных углов становится понятным при рассмотрении примеров, приведенных в табл. 6.1.1, например соединений (33), (35), (37) и (39), для которых максимальная разница энергий активации составляет 53 кДж/моль. В ходе инверсии валентный угол связей C—N—C в переходном состоянии должен стать равным 120°. В случае ациклических аминов или циклических аминов с достаточно большим размером цикла, например (33), этот переход совершается относительно легко, но все более затрудняется по мере уменьшения размера цикла. Хотя в малых циклах напряжение несомненно существует и способствует увеличению энергии основного состояния с тетраэдрической гибридизацией, в плоском переходном состоянии влияние напряжения еще более значительно. В результате этого происходит общее увеличение энергии активации, которое может быть очень существенным, как, например, в азиридинах (39) и (44). Вследствие легкости измерения температуры, при которой происходит усреднение сигналов в спектрах ЯМР энантиомерных азиридинов, эта циклическая структура была использована в качестве эталона сравнения при изучении влияния заместителей.

Увеличение объема заместителей при атоме азота (или в циклической системе) и вызванное этим их пространственное

отталкивание приводит к дестабилизации основного состояния с тетраэдрической гибридизацией. Это отталкивание может несколько уменьшиться в плоском переходном состоянии, приводя к ослаблению напряжения в цикле и снижению барьера активации. Были получены данные, показывающие, что в некоторых случаях, например (23; R = *трет*-Bu, $n = 3$) [110], происходит существенное уплощение пирамидальной структуры при атоме азота.

Гораздо сильнее энергия активации уменьшается при сопряжении свободной электронной пары азота с соседней π-системой, как в случаях (41), (42) и (43). Подобное сопряжение более выражено в переходном состоянии, в котором свободная электронная пара занимает *p*-орбиталь, а не в основном состоянии, где гораздо сильнее проявляется *s*-характер. Сопряжением можно объяснить, например, низкий барьер активации для процесса инверсии при атоме азота в амидах, для которых эта величина лежит ниже уровня чувствительности методов измерения, основанных на ЯМР-спектроскопии.

Присоединение электроотрицательных атомов к атому азота увеличивает *s*-характер свободной электронной пары. Это в свою очередь приводит к дестабилизации переходного состояния по сравнению с основным состоянием и к возрастанию энергетического барьера. Предположили, что причиной подобного изменения энергетических характеристик при замещении гетероатомами являются и другие факторы, включая взаимное отталкивание свободных электронных пар. Однако для нас в данном случае существенно то, что барьер активации действительно возрастает, как это следует из ряда примеров, приведенных в табл. 6.1.1, при замещении алкильной группы атомом хлора. Действительно, значительная дестабилизация переходного состояния в сравнении с основным состоянием происходит при одновременном воздействии двух факторов — напряжения цикла и «гетерозамещения». При этом возникает возможность разделять инвертомеры азота [например, в случае (44) методом газожидкостной хроматографии], хотя в данном случае они являются диастереомерами, а не энантиомерами. При асимметрическом хлорировании азиридина (47) с помощью оптически активных хлорирующих агентов при низких температурах была получена смесь двух N-хлорзамещенных энантиомеров в неравных количествах (уравнение 112), обладающая оптической активностью. Однако при 0 °С в течение нескольких суток происходит полная рацемизация этой смеси [111]. Присоединение нитрена к стиролу в условиях кинетического контроля протекает стереоизбирательно (уравнение 113) и приводит только к *син*-инвертомеру (48) в результате сильного притяжения между фенильной и N-фталимидной группами в переходном состоянии. Соединение (48) сохраняет свою стереохимическую чистоту при температурах ниже 0 °С, обращение конфигурации при азоте происходит лишь при повышении температуры. Таким образом, условия термодинамического контроля способствуют полному переходу

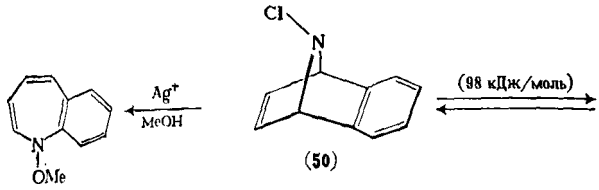


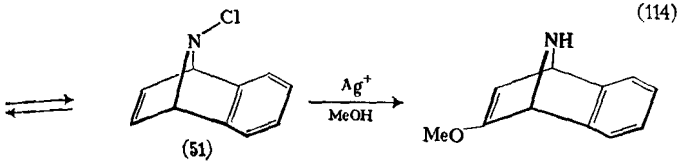
в форму диастереомерного *анти*-инвертомера (**49**), в котором отсутствуют невыгодные пространственные взаимодействия [112].

Гетероатом, который способствует повышению энергетического барьера в структурах (**44**) и (**48**), является экзоциклическим. Однако высокие значения энергии активации наблюдаются также и для соединений, содержащих эндоциклический гетероатом, таких, как оксазиридины (**45**) и диазиридины (**46**) (см. табл. 6.1.1). Суммарное влияние нескольких гетероатомов наиболее сильно проявилось в NF_3 (**32**); энергия активации для него оценивается в 251 кДж/моль.

Данные для других напряженных азабициклических систем пока еще довольно ограничены. В настоящее время проявляется значительный интерес к изучению состава смесей двух инвертомеров, которые не равноценны энергетически, то есть не являются изоэнергетическими. Причины необычно высоких значений барьеров активации в 7-азанорборнанах и 7-азанорборнадиенах (**50, 51**) не ясны. В этих соединениях валентный угол между связями C—N—C такой же, как в азетидинах (**38**), но при этом барьер инверсии выше на 30—40 кДж/моль. Интересно отметить, что достаточно низкая скорость взаимопревращения (**50**) и (**51**) позволяет обнаружить, что эти два соединения ведут себя по-разному в реакции сольволиза, протекающей в присутствии ионов серебра [114] (уравнение 114). Направление реакции определяется конфигурацией уходящего от азота атома хлора; эта реакция является ярким и в то же время редким примером стереоэлектронного контроля процесса сольволиза в химии азота в сравнении с бесчисленным множеством подобных случаев в химии соединений углерода.

Заслуживает обсуждения проблема вращения вокруг связи азот — углерод в ациклических аминах и циклических аминах с большим размером цикла, а также возможность инверсии циклов. Барьер инверсии в простейших алкиламинах обычно выше, чем барьер вращения вокруг связей (для метиламина 20,1 и 8,4 кДж/моль, соответственно), и анализ таких случаев не вызывает затруднения. С энергетической точки зрения наиболее выгодным



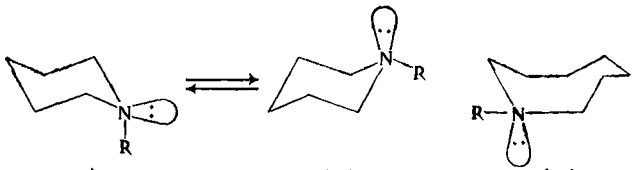


(114)

способом достижения эквивалентного пространственного расположения трех групп R в группировке $R_3C—N$ (например, трех метильных радикалов в *трет*-бутильной группе) обычно является простое вращение вокруг связей, которое протекает независимо от более медленного процесса инверсии. Однако в пространственно затрудненных триалкиламинах, для которых скорости этих двух процессов могут быть примерно одинаковыми или энергия активации процесса инверсии выше барьера активации вращения вокруг связей, инверсия больше не является независимым процессом. Для подобных случаев Бушвеллер интерпретировал эквивалентное распределение трех групп R в пространстве как результат *сопряженного* протекания процессов вращения вокруг связи $R_3C—N$ и инверсии при азоте [115].

Вопрос о вращении вокруг валентных связей не возникает в том случае, когда азот является элементом циклической системы, по крайней мере в уже рассматривавшихся 3-, 4-, 5- и 7-членных азациклах. В этих системах имеют место процессы искажения цикла (*ring-puckering*) или псевдовращения (или оба этих процесса), но они протекают с такой большой скоростью, что не мешают изучению инверсии методом динамической ЯМР-спектроскопии. Циклическая система пиперидина, напротив, привлекла к себе больше внимания, чем все остальные азамоноциклические соединения вместе взятые. Этот интерес объясняется широким распространением этой системы в природных веществах, легкостью получения и сходством с циклогексаном. Для нее характерно равновесие между двумя возможными кресловидными конформациями (52) и (53), в которых группа R занимает соответственно аксиальное или экваториальное положение.

В результате инверсии цикла происходит взаимное превращение аксиального и экваториального конформеров, причем для N-метилпиперидина (52 ⇄ 53; R = Me) предпочтительным является экваториальное расположение метильной группы. В ходе критиче-



(52) (53) (54)

ского рассмотрения методов, используемых в конформационном анализе (включая работы по протонированию в условиях кинетического контроля, которое позволяет «фиксировать» конформационные состояния в форме четвертичных аммониевых солей), Робинсон высказал предположение, что конформационная энергия систем недооценивалась [116]. Несмотря на наличие общепринятой точки зрения на пространственную геометрию циклической системы пиперидина и значения барьера активации инверсии цикла (около 44—50 кДж/моль), по-прежнему спорным остается вопрос, находится ли связь N—H в пиперидине (52 ⇌ 53; R = H) предпочтительно в экваториальном положении [117, 119] или нет [118а]. Аиет, используя метод высокопольной ЯМР-спектроскопии, обнаружил медленную инверсию при атоме азота в пиперидине при очень низких температурах [119]; инверсия при азоте оказывается быстрым процессом по сравнению с инверсией цикла как для пиперидина, так и для азациклооктана (54), для которого принята конформация «ванна-кресло» (*boat-chair*), присущая самому циклооктану. Энергия инверсии цикла, приводящей ко второму возможному конформеру «ванна-кресло», для (54) составляет 33,5—37,5 кДж/моль; заместитель при азоте занимает исключительно экваториальное положение [118б]. Соотношения между экваториальными и аксиальными изомерами различных аминоциклогексанов определены в работе [120]; в этой же работе обсуждается возможность применения спектроскопии ЯМР ^{13}C для такого рода исследований.

6.1.2.2. Спектроскопические свойства аминов

Исчерпывающее описание спектроскопии аминогруппы является слишком обширной задачей и в рамках данной книги представляется затруднительным. В этом разделе изложены спектральные характеристики, имеющие наибольшее аналитическое значение для идентификации аминогруппы, и отмечены некоторые последние достижения в этой области.

(1) ИК-Спектроскопия [121]

Характеристические валентные колебания связей NH первичных алкиламинов в растворе наблюдаются при 3380—3400 $см^{-1}$ (антисимметричные колебания) и при 3320—3340 $см^{-1}$

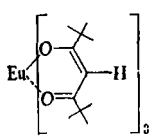
(симметричные колебания), причем взаимное расположение этих полос связано эмпирически выведенным соотношением $\nu_s = 345{,}53 + 0{,}876\nu_{as}$. Валентные колебания связей NH ариламинов смещены в более высокочастотную область. Вторичную аминогруппу характеризует наличие одной полосы в области 3360—3310 $см^{-1}$. Необходимо подчеркнуть, что при измерении ИК-спектров аминов следует использовать неполярные растворители (ди-, три- и тетрахлорметаны, сероуглерод), поскольку за счет ассоциации, вызываемой образованием водородных связей в полярных растворителях, особенно в конденсированной фазе, происходит уширение указанных полос и смещение их в область более низких частот (до 100 $см^{-1}$). Дополнительным подтверждением структуры первичного амина может служить наличие полосы деформационных колебаний связи N—H в области $\sim$1560—1650 $см^{-1}$. Однако идентификация третичных аминов и попытки анализа валентных колебаний C—N в низкочастотной области спектра редко дают удовлетворительные результаты при использовании обычных приемов ИК-спектроскопии.

(2) ПМР-Спектроскопия [122]

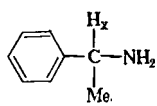
Сигналы протонов при углеродном атоме, непосредственно связанном с электроотрицательным атомом азота, обнаруживаются в характеристической области слабых полей. Так, для N-метильных групп простых алкиламинов, как правило, они лежат в интервале δ 2,0—2,5. Сигналы протонов N-метиленовой и N-метиновой групп располагаются в еще менее сильных полях (примерно до δ 3,1). Однако на значение химического сдвига существенное влияние может оказывать наличие ненасыщенных заместителей или других гетероатомов при углеродном атоме метиленовой или метиновой группы; так, например резонансный сигнал метиленовой группы в бензиламине наблюдается при δ 4. Попытки предсказать характер влияния нескольких заместителей с помощью принципов аддитивности не всегда успешны; часто существенное значение имеет зависимость химического сдвига от стереохимических факторов, особенно для циклических систем, в которых влияние относительно удаленных групп может быть значительным. Для большей достоверности отнесения сигналов обычно проводят сравнение с соединениями, имеющими близкое строение. Простой способ отнесения сигнала протонов при углеродном атоме в α-положении к атому азота основан на протонировании азота, в результате чего происходит заметное смещение сигнала в сторону слабых полей на 0,5—1,0 $млн^{-1}$. Протонирование достигается при использовании в качестве растворителя трифторуксусной кислоты; иногда достаточно добавления нескольких капель этой кислоты к раствору амина в $CDCl_3$ (при условии удовлетворительной растворимости образующейся соли). Протонирование является полезным приемом, позволяющим избежать перекрывания сп-

гналов в спектре и оценить число протонов H—C—N в исследуемой молекуле.

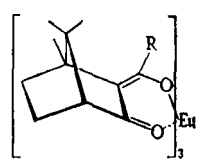
Еще более значительного упрощения сложных спектров аминов можно добиться за счет использования парамагнитных комплексных соединений редкоземельных элементов в качестве «сдвигающих реагентов» (шифт-реагенты) [124, 125]. Свободные электронные пары многих функциональных групп вовлекаются в образование координационной связи с комплексами, например с трис(дипивалоилметанатоевропием Eu(dpm)$_3$ (55). Вторичное магнитное поле, обусловленное магнитным моментом парамагнитного иона, вызывает изменения химических сдвигов соседних ядер (псевдоконтактные сдвиги). Если не учитывать возможные взаимодействия через валентные связи (контактные сдвиги), то можно принять, что такие изменения зависят от удаленности этих ядер от иона металла. Кроме того, изменения в спектре определяются концентрацией шифт-реагента. Это часто позволяет разделить перекрывающиеся сигналы и осуществить их отнесение, а также упростить спектры второго порядка до спектров первого порядка. Как правило, для сигналов первичных аминов наблюдаются смещения того же порядка, что и для любых других функциональных групп. В аминах с большей степенью замещения (вторичные и третичные амины) из-за пространственных затруднений возможно снижение эффективности комплексования, вследствие чего смещения сигналов происходят в меньшей степени. При повышенных концентрациях шифт-реагентов наблюдается уширение сигналов, в результате чего теряется информация о спин-спиновом расщеплении. Шифт-реагенты успешно применялись для изучения стереохимических и конформационных проблем, несмотря на возможность нарушения положения равновесия в конформационно подвижной системе за счет присутствия этих комплексующих соединений.



(55)



(56)



(57)

Оба энантиомера хирального амина, например α-фенилэтиламина (56), имеют идентичные спектры ПМР. Однако при превращении рацемического амина в смесь двух диастереомерных солей (см. уравнение 110) энантиотопные протоны (например, H$_x$) становятся диастереотопными и часто наблюдаются в спектре в виде раздельных сигналов. Это позволяет количественно оценивать оптическую чистоту энантиомеров путем интегрирования ПМР-спектров. В подобных случаях различие в химических сдвигах является результатом внутримолекулярного взаимодействия.

однако на спектры хиральных молекул могут влиять и воздействия межмолекулярного характера. Процесс комплексообразования с амином может быть обратимым, а время существования диастереомерных комплексов очень коротким, и тем не менее удается зафиксировать влияние усреднения во времени на спектр ПМР. Для получения раздельных сигналов от энантиотопных протонов в ряде соединений Пиркл использовал хиральные растворители [123]. Гораздо более значительных различий химических сдвигов энантиотопных протонов можно достичь с помощью подходящих оптически активных шифт-реагентов; этот прием получил широкое распространение [124, 125]. Так, оптически активный комплекс европия (57) позволяет получать для сигналов метильной группы в энантиомерах (56) разницу в химических сдвигах до 0,18 млн$^{-1}$, а для сигналов метиновых протонов H_x до 0,92 млн$^{-1}$.

Значение химического сдвига сигнала протона группы NH в аминах колеблется в интервале δ 0,5—5,0; положение этого сигнала в значительной степени зависит от природы растворителя, концентрации и температуры, поскольку эти факторы влияют на образование межмолекулярных водородных связей. Вследствие этого точное значение химического сдвига протона аминогруппы в указанном интервале имеет очень ограниченное значение для идентификации. Быстрый обмен протонов на дейтерий, происходящий в растворе амина в D_2O, приводит к исчезновению из спектра сигнала протона группы NH (сигнал DOH появляется при $\delta \approx 5$). Интегрирование спектра позволяет обнаружить исчезновение резонансного сигнала NH, даже если этот сигнал не был разрешен в сложной картине спектра. Сигналы группы NH, как правило, бывают уширенными из-за влияния квадрупольного момента ядер ^{14}N, способствующего более быстрой спин-решеточной релаксации. Это уширение препятствует выявлению спин-спинового взаимодействия ядер ^1H, ^1H и ^1H, ^{14}N.

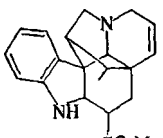
(3) Спектроскопия ЯМР ^{13}C

Огромные возможности метода ЯМР-спектроскопии с импульсным преобразованием Фурье способствуют все более широкому его применению в органической химии. Этот метод оказывается особенно полезным в случае ядер ^{13}C. Ранее использованию преимуществ ядер ^{13}C — более широкая резонансная область и как следствие лучшее разрешение сигналов (резонансные сигналы атомов углерода в органических соединениях наблюдаются в интервале $\sim$200 млн$^{-1}$) — препятствовали низкая чувствительность регистрации ядер ^{13}C, равная $^1/_{64}$ чувствительности ^1H, в сочетании с невысоким естественным содержанием этого изотопа (1,1%). Облучение образца в постоянном магнитном поле импульсом мощности, покрывающим весь набор частот для данного типа ядер, возбуждает одновременно все ядра; при релаксации образца поглощенная энергия выделяется в виде сложной волно-

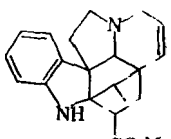
вой формы, которая может быть преобразована с помощью компьютера в тот же набор частот, что и в обычном эксперименте при медленном прохождении всего интервала частот. Накопление сигналов в спектре путем многократного повторения импульсов, чередующихся через короткие интервалы времени, достаточные для релаксации, осуществляют до тех пор, пока конечное преобразование не приведет к приемлемому соотношению сигнал/шум (для этого в случае ядер ^{13}C могут потребоваться сотни и тысячи импульсов) и получению удовлетворительных спектров при естественном содержании изотопа ^{13}C даже для разбавленных растворов. Обычная процедура шумовой развязки от протонов упрощает спектры за счет исключения всех взаимодействий ядер ^{13}C и ^{1}H и приводит, как правило, к одному сигналу для каждого углеродного атома и к увеличению интенсивности сигналов за счет проявления ядерного эффекта Оверхаузера. Спектрометры и усовершенствованные методики съемки спектров, позволяющие получать информацию о спин-спиновом взаимодействии (то есть о расщеплении резонансных сигналов и значениях констант спин-спинового взаимодействия ядер ^{13}C и ^{1}H) рассматриваются в превосходно написанных руководствах [126]. Следует отметить, что количественное интегрирование сигналов в спектре ЯМР ^{13}C возможно только в том случае, если ядерный эффект Оверхаузера не имеет места и если задержка между импульсами превышает время спин-решеточной релаксации наблюдаемых ядер (T_1). Однако на практике такие случаи очень редки.

Спектры ПМР углеводородов, содержащих функциональные группы, позволяют получать определенную информацию о протонах при углеродных атомах, соседних с функциональной группой. В противоположность этому с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C можно легко зафиксировать влияние заместителей в углеродной цепи даже для δ-углеродного атома. Введение аминогруппы в пентан в положение 1 приводит к следующим смещениям сигналов ядер ^{13}C (в $млн^{-1}$) относительно их положения в спектре пентана: $+28{,}8(\alpha)$, $+11{,}7(\beta)$, $-4{,}8(\gamma)$, $+0{,}5(\delta)$ («+» означает смещение в слабое поле). Подобная чувствительность к замещению и тот факт, что эффекты замещения в спектрах ЯМР ^{13}C имеют почти аддитивный характер, дали возможность Джерасси вывести корреляционные формулы, которые позволяют с высокой степенью достоверности предсказать химические сдвиги сигналов углерода для неизвестного ациклического алифатического амина [127]. На первый взгляд смещение сигнала γ-углеродного атома в сильное поле может показаться неожиданным, но эта особенность является общим свойством циклических и ациклических структур в том случае, если в углеводород введена метильная группа или более полярный заместитель. Считают, что это смещение в значительной степени обусловлено пространственным 1,4-взаимодействием несвязанных заместителей в *гош*-ротамере, а это в свою очередь дает возможность изучать поворотную изомерию в аминах [127].

Описаны также спектры ЯМР ^{13}C для простых циклических аминов и многих соединений сложного строения, например алкалоидов. Возможности метода спектроскопии ЯМР ^{13}C демонстрирует пример, взятый из работы Уэнкерта, Жано и сотр. [128]. Им был получен спектр винделинина, в котором наблюдались отдельные сигналы от каждого из 21 углеродного атома, и на основании отнесения всех линий в спектре для винделинина вместо структуры (58) (принятой ранее для всего семейства алкалоидов) была



(58)



(59)

предложена структура (59). Применение шифт-реагентов в спектроскопии ЯМР ^{13}C не играет такой роли, как при анализе спектров ПМР, поскольку спектрам ЯМР ^{13}C в гораздо меньшей степени свойственно перекрывание сигналов. Однако шифт-реагенты с успехом применялись для отнесения линий в спектрах и решения других задач, например для выяснения предпочтительной ориентации свободных электронных пар в молекулах азабициклов [113, 129].

(4) Спектроскопия ЯМР на ядрах азота

Спектроскопия ЯМР на ядрах азота для большинства химиков-органиков является сравнительно мало известным методом. Здесь будут отмечены лишь характерные особенности метода, подробнее с этим методом читатель может ознакомиться в более авторитетных источниках [130]. Естественное содержание изотопов ^{14}N и ^{15}N составляет соответственно 99,64 и 0,36%, причем оба типа ядер примерно в 1000 раз менее чувствительны к возбуждению, чем ядра ^{1}H. Чаще используется спектроскопия ЯМР на ядрах ^{14}N, однако в последнее время увеличивается число работ, выполненных с применением спектроскопии ЯМР ^{15}N. Это связано с внедрением в практику импульсной ЯМР-спектроскопии, которая делает возможной съемку спектров при естественном содержании изотопа и не требует предварительного введения метки ^{15}N, являющегося достаточно дорогостоящей процедурой. Ядра ^{14}N имеют электрический квадрупольный момент, небольшие времена релаксации являются причиной характерного уширения сигналов (типичной является ширина сигналов в 20—1000 Гц). Получение высокоразрешенных спектров возможно в основном при использовании изотопа ^{15}N, для которого характерна ширина

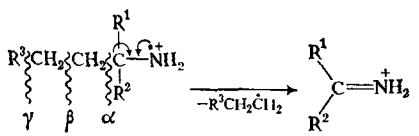
резонансных сигналов ~1 Гц. Интересной особенностью, упрощающей анализ ЯМР-спектров на ядрах азота, является то, что химические сдвиги могут быть измерены как от сигналов ^{14}N, так и от сигналов ^{15}N. Эти величины взаимозаменяемы, поскольку не существует экспериментальной разницы в константах экранирования азота для обоих изотопов. Приводившиеся ранее данные о различии химических сдвигов для изотопов азота являются ошибочными. Химические сдвиги сигналов азота в органических соединениях располагаются в области ~800 млн$^{-1}$.

Значительную часть сведений о структуре органических аминов получают уже при использовании спектроскопии ПМР и ЯМР ^{13}C; применение спектроскопии ЯМР на ядрах азота имеет явные преимущества при изучении азидов, азосоединений, триазолинов и т. д. Однако иногда очень полезной оказывается возможность идентифицировать первичные, вторичные и третичные амины по значениям химических сдвигов атомов азота. Очень значительное смещение сигналов происходит при протонировании азота; данные об изменении химических сдвигов под влиянием протонирования нашли применение при изучении таутомерии и в конформационном анализе. Данные об изменении констант ^1H, ^{15}N-спин-спинового взаимодействия использовались для решения разнообразных задач, в частности для изучения инверсии при атоме азота [131]. Была изучена возможность использования спин-спинового взаимодействия ядер ^{13}C и ^{15}N для оценки гибридизации [132]. Многие сведения о характере спектров ЯМР ^{15}N получены при исследовании соединений, обогащенных изотопом ^{15}N. Иллюстрацией возможности использования спектроскопии ЯМР ^{15}N (при естественном их содержании) и получаемых при этом спектральных характеристик (химических сдвигов ядер ^{15}N и констант спин-спинового взаимодействия ядер ^1H и ^{15}N) для изучения нуклеозидов и нуклеотидов служит работа Робертса [133], в которой описывается также практическая сторона этого метода.

(5) Масс-спектроскопия [134]

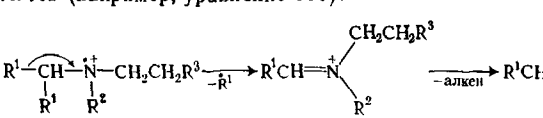
В масс-спектрах аминов пик молекулярного иона (M^+) редко имеет высокую интенсивность, но в обычных условиях съемки спектров (при ионизующем напряжении 70 эВ) он, как правило, вполне различим. Считается общепринятым, что при электронном ударе происходит потеря одного из неспаренных электронов азота. Величина M^+ особенно полезна для идентификации моноаминов (практически для любых соединений, содержащих нечетное число атомов азота), поскольку ион M^+ имеет в таком случае нечетное значение *m/e* в отличие от четных значений M^+ для соединений, содержащих атомы H, C, O, S, Cl и т. д. Кроме того, точное определение относительной молекулярной массы молекулярного иона позволяет однозначно установить молекулярную формулу анализируемого соединения.

Наиболее интенсивный ион в спектре первичного алкиламина образуется обычно в результате α-разрыва, преимущественно (хотя и не исключительно) за счет элиминирования самого большого алкильного фрагмента (уравнение 115). Нередко происходят разрывы β-, γ-, δ- и более удаленных углерод-углеродных связей, особенно в случае первичных аминов с высшим алкильным радикалом; при этом возникают серии ионов с понижающейся интенсивностью, которые отличаются на 14 единиц массы, например, *m/e* 30 (основной пик), 44, 58, 72 и т. д. (уравнение 115, $R^1 = R^2 = H$).



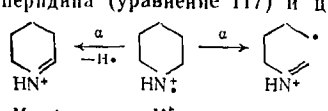
(115)

Аналогичная фрагментация может происходить во вторичных и третичных аминах. При этом обычно обнаруживаются ионы, имеющие четное значение отношения заряда к массе и образующиеся в результате всех возможных α-разрывов, причем, как правило, более интенсивными являются ионы, возникающие путем элиминирования более тяжелых радикалов. Далее может происходить перегруппировка, сопровождающаяся потерей алкеновых фрагментов (например, уравнение 116).



(116)

α-Разрывы характерны и для фрагментации циклических аминов, например пиперидина (уравнение 117) и циклоалкиламинов,



(117)

для которых наиболее интенсивными часто оказываются пики *M*—1, образующиеся в результате потери радикала α-H. Гомолитический разрыв одной из связей цикла приводит к сохранению радикального фрагмента в молекуле, а характер замещения и размер цикла определяют разнообразие путей дальнейшей фрагментации, включающих перегруппировку и элиминирование алкильных радикалов и (или) алкеновых фрагментов [134]. В связи с тем, что все большее значение приобретает накопление и поиск масс-спектрометрической информации с помощью ЭВМ, все возрастающее значение приобретает представление данных

масс-спектров в строго определенном виде. С помощью ЭВМ часто удается идентифицировать пики молекулярных ионов, а данные спектров высокого разрешения дают возможность установить состав каждого пона (помимо его массы и относительной интенсивности). Специальные программы для ЭВМ позволяют выводить структуры на основании данных масс-спектров низкого разрешения. Эффективность этих программ может быть значительно повышена за счет привлечения данных ПМР-спектров. Джерасси реализовал на практике многообещающий подход к однозначному отнесению структуры любого неизвестного амина, заключающийся в объединении данных, полученных с помощью таких мощных методов, как масс-спектрометрия и спектроскопия ЯМР ^{13}C и их анализе с помощью ЭВМ [135]. Значение этого подхода становится очевидным, если напомнить, что молекулярной формуле $C_{21}H_{45}N$ отвечает более $38 \cdot 10^6$ структурных изомеров.

(б) УФ-Спектроскопия

Интерес к спектрам, наблюдаемым в УФ- и видимой областях спектра, обусловлен главным образом возможностью определения абсолютной конфигурации хиральных аминов по данным спектров кругового дихроизма (КД). Выступая в роли монодентатных лигандов в медных комплексах, хиральные амины могут вызывать появление в области между 400 и 800 нм двух эффектов Коттона противоположного знака. Для определения абсолютной конфигурации необходимо лишь знание знаков эффектов Коттона, и этот метод позволяет получить те же результаты, что и применение других комплексов, например лантаноидных шифт-реагентов. Сформулированы правила, связывающие абсолютную конфигурацию N-салицилиденовых производных хиральных аминов с характером спектров кругового дихроизма [137], хотя аналогичные правила для N-нитрозоаминов были пересмотрены [138].

6.1.2.3. Основность аминов

Наличие свободной электронной пары у атома азота придает аминогруппе основные свойства. В соответствии с теорией Бренстеда основание является акцептором протона; образующуюся протонированную форму амина (ион аммония) называют сопряженной кислотой (см. уравнение 118). Согласно определению Льюиса, амин может образовывать связь с кислотами Льюиса, то есть с любыми частицами, имеющими вакантную орбиталь, способную принять участие в создании связи с использованием электронной пары основания. Таким образом, протон является частным примером кислот Льюиса, но именно он привлек к себе наибольшее внимание.

$$R_3N: + AH \rightleftharpoons R_3\overset{+}{N}H + A^- \qquad (118)$$

Равновесие кислота — основание устанавливается довольно быстро, и при обсуждении основности следует рассмотреть положение равновесия в данной системе. Оно определяется разностью свободных энергий ΔG° основания и сопряженной кислоты. На относительную устойчивость этих двух частиц влияют три основных фактора: электронные факторы, природа растворителя и структурные особенности, которые будут рассмотрены ниже.

Влияние электронных факторов на основность можно оценить с помощью данных об основности в газовой фазе, полученных рядом методов, таких, например, как масс-спектрометрия или ионный циклотронный резонанс. Эти методы позволяют изучать ион-молекулярные взаимодействия (уравнение 119) и рассчитывать ΔG° по уравнению 120, где GB — основность в газовой фазе.

$$\overset{+}{\mathrm{A}}\mathrm{H} + \mathrm{B} \rightleftarrows \overset{+}{\mathrm{B}}\mathrm{H} + \mathrm{A} \qquad (119)$$

$$\Delta G^\circ = GB\,(\mathrm{A}) - GB\,(\mathrm{B}) \qquad (120)$$

Результаты, полученные при изучении большого числа алкиламинов, были использованы для количественной оценки влияния алкильных групп на основность самих аминов. Порядок возрастания этого влияния согласуется с увеличением электронодонорного «индуктивного эффекта» алкильных групп, который оказывает сравнительно более сильное стабилизующее воздействие на протонированные формы аминов, чем на свободные амины. В соответствии с этим наблюдается увеличение основности, например, в следующем ряду:

$$\mathrm{NH_3} < \mathrm{MeNH_2} < \mathrm{EtNH_2} < \textit{н}\text{-}\mathrm{BuNH_2} < \mathrm{Me_2NH} < \mathrm{Me_3N} < \mathrm{Et_3N} < \textit{н}\text{-}\mathrm{Bu_3N}$$

Понятие «индуктивный эффект» достаточно хорошо обосновано экспериментально и является очень полезным для химиков-органиков, однако стало очевидным, что алкильные группы способны стабилизовать не только положительные, но и отрицательные ионы. Это следует из характера кислотности спиртов в газовой фазе [139, 140] ($\mathrm{BuOH} > \mathrm{EtOH} > \mathrm{MeOH} > \mathrm{H_2O}$) и влияния алкильных заместителей на увеличение силы кислоты в растворе. Этот эффект можно представить как результат делокализации положительного или отрицательного заряда в молекуле вследствие поляризации различных связей. Как и следует ожидать, электроотрицательные атомы понижают основность, например, в ряду:

$$\mathrm{CH_3CH_2NH_2} > \mathrm{FCH_2CH_2NH_2} > \mathrm{F_2CHCH_2NH_2} > \mathrm{F_3CCH_2NH_2}$$

Оценка основности в газовой фазе относительно аммиака

$$\overset{+}{\mathrm{N}}\mathrm{H_4} + \mathrm{B} \rightleftarrows \mathrm{NH_3} + \overset{+}{\mathrm{B}}\mathrm{H}$$

$$\Delta G^\circ = GB\,(\mathrm{NH_3}) - GB\,(\mathrm{B})$$

дала возможность сравнить циклические и ациклические амины (табл. 6.1.2); важно отметить, что для аминов, имеющих анало-

Таблица 6.1.2. Основность некоторых аминов в газовой фазе [140]

Соединение	$\Delta G°$, кДж/моль	Соединение	$\Delta G°$, кДж/моль
	−101,7		−75,0
	−103,0		−46,9
	−84,2		−64,9
	−84,6		−28,1
			−47,3
	−75,4		−54,4

личные заместители, значения $\Delta G°$ *близки* (отрицательные значения указывают на бо́льшую силу основания). Отклонение, наблюдаемое в случае азиридина, *находит объяснение в рамках теории* гибридизации: орбиталь свободной электронной пары в азиридине носит более выраженный *s*-характер, чем в диметиламине, и поэтому менее вероятно ее участие в образовании связи с протоном. Для бензиламинов, по-видимому, экспериментальных данных недостаточно; для трех первичных аминов, представленных в табл. 6.1.2, наблюдается удовлетворительная корреляция между характером гибридизации β-углеродного атома и значением $\Delta G°$.

Закономерности, выявленные для основности различных аминов в газовой фазе, привлекают своей простотой и четкостью. Большинство экспериментов в органической химии осуществляется в растворах, и в этих случаях изменение основности может иногда описываться приблизительно такими же закономерностями, как и в случае газовой фазы (например, $Bu_3N > Bu_2NH > BuNH_2$, полученный для *растворов* в хлорбензоле относительно 2,4-динитрофенола). Однако часто эти выводы не носят общего характера; так, в *бензоле наблюдается следующий* порядок основности: $Bu_2NH > Bu_3N > BuNH_2$. В течение многих лет химики проявляли особый интерес к закономерностям, существующим в водных растворах. В этом случае основным параметром является свободная энергия протонирования основания в воде $\Delta G°$ (H_2O), выражаемая обычно как pK_a сопряженной кислоты ^+BH [$\Delta G°(H_2O) = -RT \ln K_a$]. Значения pK_a для простейших аминов *приведены* в табл. 6.1.3.

Таблица 6.1.3. Значения pK_a кислот, сопряженных алкиламинам (H_2O, 25 °C)

Соединение	pK_a	
	R=Et	R=Me
R_3N	10,85	9,80
R_2NH	11,09	10,73
RNH_2	10,80	10,66
NH_3	9,25	

Отсутствие четкой закономерности в поведении алкиламинов объясняли по-разному. Влияние пространственных факторов на стадии протонирования можно не учитывать, и долгое время признавалась важность эффектов сольватации, протекающей в различной степени. Наличие данных по основности в газовой фазе, подтверждающих закономерное повышение силы основания под воздействием электронных факторов при увеличении числа алкильных заместителей, служит теперь надежным критерием при сравнении. Недавно Ауэ применил эти данные в сочетании с известными термодинамическими параметрами в водных растворах для всестороннего анализа дифференциальной сольватации [142]. В ряду алкиламинов теплоты гидратации обычно закономерно понижаются с увеличением размеров молекул. Это влияние алкильных заместителей, называемое гидрофобными эффектами, изучено недостаточно, однако предполагают, что подобные эффекты почти полностью отсутствуют в нейтральных и протонированных аминах, находящихся в водной системе. Считают, что в растворе важным фактором является влияние на сопряженную кислоту ослабления взаимодействия между растворителем и протонированным амином при делокализации заряда в ионе. К тем же выводам приходят при интерпретации этого явления с точки зрения электростатической сольватации (считают, что энергия сольватации и ионный объем связаны обратной зависимостью) и сольватации с участием специфических водородных связей (при этом каждая специфическая водородная связь ослабляется вследствие делокализации положительного заряда в ионе). Таким образом, в тех случаях, когда усиление поляризуемости вследствие увеличения числа алкильных заместителей приводит к стабилизации иона аммония за счет делокализации заряда, сольватация иона должна происходить менее экзотермично, способствуя ослаблению стабилизующего влияния заместителей по сравнению с тем, что имеет место в газовой фазе. Поэтому в ряду алифатических аминов суммарное влияние увеличения степени алкилирования постепенно ослабевает и может фактически приводить к обращению ряда в тех случаях (например, Me_3N в табл. 6.1.3), когда эффект

уменьшения стабилизации при сольватации сильнее, чем внутримолекулярное стабилизующее влияние алкильных заместителей. И наоборот, в тех случаях, когда индуктивные эффекты могут вызывать дестабилизацию иона аммония, ион будет обладать повышенной плотностью заряда на атоме азота и лучше сольватироваться; здесь вновь наблюдается противодействие электронным эффектам. Важность сольватации можно подчеркнуть тем, что изменение свободной энергии при переходе ионов аммония из газовой фазы в водный раствор может составлять до 25—110 кДж/моль (примерно аналогично изменению ΔG° за счет электронных эффектов алкильных заместителей в газовой фазе). Для более подробного и систематического знакомства с термодинамическим аспектом данной проблемы и уяснения природы эффектов сольватации читателю следует обратиться к работам [140—142].

В данном разделе не будет дублироваться обсуждение явления постепенного понижения основности при переходе от алкиламинов к ариламинам (см. разд. 6.3.2) и амидам (см. разд. 9.4.2). Понижение основности по мере усиления *s*-характера азота (например, в пиридине и нитрилах) также освещается в соответствующих разделах.

Как уже отмечалось, данные, говорящие о каком-либо влиянии пространственных факторов на перенос протона в газовой фазе, отсутствуют, но при описании взаимодействия аминов с кислотами Льюиса (уравнение 121) становится важным учет объема заместителей. Этот фактор впервые был рассмотрен в классическом исследовании Брауна.

$$R_3N + BMe_3 \rightleftharpoons R_3N{\rightarrow}BMe_3 \qquad (121)$$

Сравнение теплот диссоциации комплексов аминов с кислотами Льюиса и теплот диссоциации соответствующих аммониевых ионов позволяет достаточно точно оценить энергию пространственного напряжения, которое наблюдается у аминов, содержащих заместители различного объема (табл. 6.1.4).

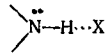
Измерение констант равновесия дает сведения о собственной основности ряда аминов, для которых пространственные факторы не меняются, а изменение заместителей происходит на большем удалении от атома азота. Были изучены [106] многие другие комплексы аминов, например комплексы с ионами металлов, комплексы с лантаноидными элементами (см. разд. 6.1.2.2), с галогенами и полинитросоединениями, включая пикриновую кислоту. Реакция образования пикратов лежит в основе классического метода идентификации аминов.

Аминогруппы обладают способностью к внутри- и межмолекулярной ассоциации друг с другом или с другими функциональными группами. Оба возможных типа водородной связи (амин

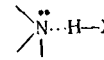
Таблица 6.1.4. Энергия пространственного напряжения для аддуктов аминов и триметилбора [140]

Амин	Энергия пространственного напряжения, кДж/моль	Амин	Энергия пространственного напряжения, кДж/моль
Me_2NH	5,9		
	12,1	Et_2NH	30,1
	18,1	*трет*-$BuNH_2$ Et_3N	33,5 71,2
	29,3		

выступает как донор водорода или как акцептор) иллюстрированы формулами (60) и (61). Термином «водородная связь» в каж-



(60)



(61)

дом случае принято обозначать более слабую из двух связей с водородом. Образование водородных связей происходит в твердом состоянии, в жидкой фазе, в растворе, а иногда даже и в газовой фазе. По прочности водородная связь (~8—40 кДж/моль) является промежуточной между ковалентными и ван-дер-ваальсовыми связями. Особая важность этого типа связи была продемонстрирована в ходе обсуждения основности в водном растворе. Определенное влияние водородных связей на физические свойства выражается в том, что температуры кипения первичных аминов выше, чем температуры кипения углеводородов приблизительно той же молекулярной массы, хотя в случае третичных аминов этот эффект, естественно, исчезает. Были изучены спектроскопические проявления водородной связи; эти наблюдения лежат в основе способов ее обнаружения и изучения. Проблеме водородной связи посвящены краткие обзоры [143] и обширные монографии [144].

6.1.2.4. Физиологическая активность аминов

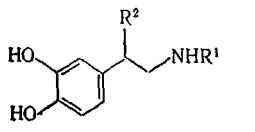
В основе физиологической активности аминов [145—146], несомненно, лежит их способность образовывать водородные, ковалентные и ионные связи, которые определяют способность аминов приближаться к рецепторному сайту в организме, реагировать с

ним и образовывать, нарушать или модифицировать химические связи. Обсуждение важности водородных связей в аминокислотах, белках и в каталитических процессах можно найти в ссылках, упомянутых выше, и в работах, приведенных в томе 10 настоящего издания. Перенос аминов из водного раствора к рецепторным сайтам регулируется прочностью связей с растворителем. Ионные связи играют определенную роль при взаимодействии лекарственного препарата с рецептором. Наиболее активные соединения ионизованы или способны к ионизации при физиологических значениях pH; к ним относится ряд азотистых оснований, для которых характерны очень тонкие вариации pK_a при изменении структуры и т. д. В том случае, когда соли четвертичных аммониевых оснований полностью ионизованы (см. разд. 6.1.3.2), проницаемость клеточной мембраны для этих соединений понижается, однако при наличии в равновесной смеси даже небольшого количества свободного амина проникновение через мембрану может иметь место. Большой интерес представляет выяснение возможности передачи заряда в процессах взаимодействия лекарственного препарата с рецептором. Сложные ненасыщенные амины рассматривались как доноры, а некоторые соли ненасыщенных четвертичных аммониевых оснований как акцепторы, но эти исследования, по-видимому, еще не достигли того уровня, когда могут быть сформулированы сколько-нибудь убедительные корреляции между структурой и биологической активностью [145].

Обсуждавшиеся выше взаимодействия являются обратимыми, обычно за исключением случаев образования новой ковалентной связи, например при замещении водорода у атома азота в первичном или вторичном амине. Действующие таким образом лекарственные препараты, по существу, более токсичны; так, например, при алкилировании атома азота в аминокислотах образуются так называемые азотистые иприты.

В процессах вторичного метаболизма в растениях возникают алкалоиды — весьма многочисленная группа соединений, содержащих по крайней мере один атом азота, часто входящий в циклическую систему. Примеры подобных соединений были приведены в разделе 6.1.1, а многие классы алкалоидов, в основе которых лежат структуры пиридина, хинолина, индола и т. д., рассмотрены в томе 8. Почти все алкалоиды обладают тем или иным фармакологическим действием, спектр их свойств — от чрезвычайной токсичности и способности вызывать психические расстройства до пригодности для использования в качестве лекарственных препаратов [148]. Выяснено, что ряд аминов, полученных чисто синтетическим путем или путем последовательной модификации структуры алкалоидов, обладает полезными для человека терапевтическими свойствами; эти соединения могут быть использованы для лечения заболеваний, вызываемых паразитирующими в организме человека животными, насекомыми, грибами

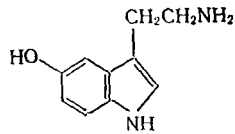
и бактериями. Прочие важные азотсодержащие соединения, включая нуклеиновые кислоты (см. гл. 22.4 и 22.5), пенициллины (см. гл. 23.5) и родственные соединения, рассматриваются в томе 10. Здесь стоит упомянуть наличие в организме человека биологически активных аминов, образующихся путем декарбоксилирования α-аминокислот (то есть, в конечном итоге, из белков) при действии ряда ферментов [146]. При изучении этих превращений возникают трудности, поскольку в амин превращается лишь небольшая часть белка. Однако несмотря на низкую текущую концентрацию этих аминов, установлена их необычайно важная роль, в частности, для функционирования тканей мышц и мозга. Были подробно изучены возрастные изменения содержания аминов и установлены соответствия между аномально высоким или низким содержанием аминов и определенными патологическими состояниями. Эти корреляции нередко имеют большое значение для диагностики. В организме человека обнаружены амины, являющиеся производными ароматических аминокислот (обычно модифицированные путем гидроксилирования, O- и N-метилирования, ацилирования и т. д.), например, (62) — (64). В тканях организма человека обнаружены также менее хорошо изученные алкиламины, например этиламин, изопентиламин, *н*-бутил- и изобутиламины, а также путресцин (66) и кадаверин (67) (из орнитина и лизина), присутствие которых обычно связано с самым крайним патологическим состоянием, смертью.



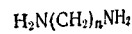
(62) $R^1 = H$, $R^2 = H$; допамин

(63) $R^1 = Me$, $R^2 = OH$; адреналин

(64) $R^1 = H$, $R^2 = OH$; норадреналин



(65) серотонин



(66) $n = 4$

(67) $n = 5$

Биологически активные амины имеют определенное значение для развития различных опухолевых тканей. Существует связь между метаболизмом аминов в ткани мозга и болезнью Паркинсона, обусловленной взаимозависимым недостатком (62), (64) и (65), который может быть следствием нарушения механизмов накопления. В клетках крови и тканей организма происходит временное накопление природных аминов, которые могут включаться в молекулы белков организма, зачастую с сохранением их физиологического действия. Основной путь выведения аминов из организма заключается в ферментативном окислительном дезаминировании до соответствующих карбоновых кислот. Вещества, ингибирующие этот процесс, нашли применение в качестве терапевтических препаратов для лечения психических заболеваний.

6.1.3. РЕАКЦИИ АМИНОВ

6.1.3.1. Нуклеофильные свойства аминов [8,10]

Химическое поведение аминов в значительной степени определяется наличием свободной электронной пары на атоме азота и обусловленной этим способностью атаковать электрофильные центры. В принципе небезосновательно ожидать корреляции между нуклеофильным характером атома азота и его основностью, хотя нуклеофильность является кинетическим понятием, а основность рассматривалась (см. разд. 6.1.2.3) с точки зрения термодинамики протонирования. В том случае, когда для ряда аминов пространственные (но не электронные) факторы постоянны, экспериментально определенные значения основности могут быть использованы для оценки нуклеофильности, но, как обычно, первостепенное значение имеют пространственные факторы. Ниже рассматриваются только алкиламины. По своему поведению ариламины и амиды, например, резко от них отличаются; в этих соединениях в конкурентную реакцию с электрофильной частицей может вступить ароматическое кольцо и карбонильный кислород, соответственно.

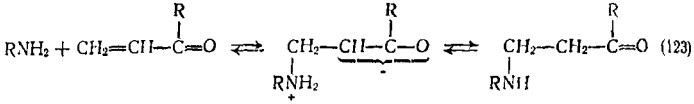
(1) Алкилирование

Примеры нуклеофильного замещения аминов под действием алкилгалогенидов, алкилсульфонатов и других агентов отмечались выше при рассмотрении синтеза аминов. Характерная для этих процессов кинетика второго порядка, стереохимический результат реакции и чувствительность к пространственным факторам согласуются с механизмом S_N2. Скорость реакции определяется нуклеофильностью амина, легкостью ухода замещаемой группы и полярностью растворителя (поскольку заряд возникает в переходном состоянии). То обстоятельство, что амины обладают основными свойствами, может осложнять ход реакции вследствие конкурирующих межмолекулярных реакций отщепления в случае разветвленных алкилгалогенидов (уравнение 122), особенно когда в β-положении к уходящей группе имеется активирующая функция, например фенильная группа.

$$R_3N + \diagdown\!\diagup CHCH_2X \longrightarrow R_3\overset{+}{N}H\ X^- + \diagdown\!\diagup C{=}CH_2 \qquad (122)$$

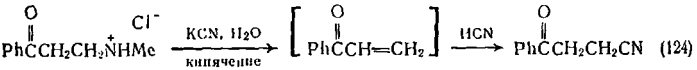
Обычно простые алкены не подвергаются нуклеофильной атаке, однако описаны условия катализа, способствующего присоединению к алкенам, диенам и стиролам (см. разд. 6.1.1.1 и 6.1.1.7). При действии аминов на алкены, содержащие группы с сильными электроноакцепторными свойствами, происходит присоединение по Михаэлю, поскольку при образовании промежуточного соединения

создаются условия для лучшей стабилизации отрицательного заряда (уравнение 123) [1]. Относительная реакционная способ-



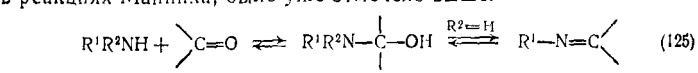
(123)

ность при β-углеродном атоме в алкенах, замещенных подобным образом, соответствует реакционной способности самих заместителей в реакции с аминами: α,β-ненасыщенные альдегиды > кетоны > нитрилы > сложные эфиры > амиды > кислоты. Продуктом реакции является основание Манниха (см. уравнение 123). Использование таких оснований Манниха (образующихся в соответствии с уравнением 51) в качестве исходных соединений в синтезе α,β-непредельных карбонильных соединений демонстрирует фактически возможности реакции, обратной аминированию алкена [24г] (уравнение 124, а также уравнение 7). Присоединение аминов к простейшим алкинам иллюстрируют уравнения 45 и 46. Нуклеофильному присоединению к активированным алкинам посвящен обзор [46].



(124)

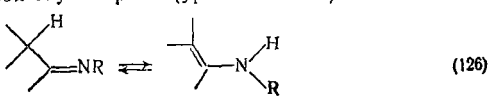
Атака амина по карбонильной группе альдегидов и кетонов описывается уравнением 125. Промежуточно образующиеся 1-аминоспирты (68) не всегда удается выделить (см. разд. 6.2.3), однако детально изучен механизм их образования [149]. Вопросы общего кислотно-основного катализа в случае таких сложных реакций, протекающих в водной среде, рассматриваются в обзоре Дженкса [150]. В том случае, когда в реакции принимают участие первичные амины, дегидратация промежуточно образующегося соединения (68) в условиях кислотного катализа приводит к иминам, в случае вторичных аминов образуются соответствующие иминиевые соли. Значение этих реакций, представляющих собой первую стадию при восстановительном алкилировании и в реакциях Манниха, было уже отмечено выше.



(125)

(68)

Следует отметить, что существует аналогия между кето-енольной и имин-енаминной таутомерией (уравнение 126).

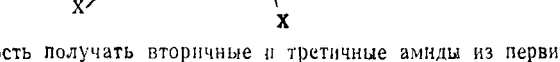


(126)

Енамины можно получить из вторичных аминов и подходящих карбонильных соединений в присутствии кислотного катализатора, например *п*-толуолсульфокислоты, с азеотропной отгонкой воды. Значение енаминов в синтезе органических соединений рассмотрено в разд. 6.2.1.

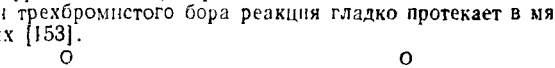
(2) Ацилирование

Ацилирование аминов путем нуклеофильной атаки по карбонильной группе, содержащей потенциальную уходящую группу, схематически изображено уравнением 127. Эта реакция дает воз-



(127)

можность получать вторичные и третичные амиды из первичных и вторичных аминов. Третичные амины обычно не реакционноспособны, однако в реакциях с хлорангидридами кислот образуют солеобразные продукты присоединения. По реакционной способности производные карбоновых кислот располагаются в обычной последовательности: $RCOCl > (RCO)_2O > RCOOR > RCONH_2 > RCOOH$, причем в отличие от энергичной реакции аминов с хлорангидридами кислот для реакции солей аминов с карбоновыми кислотами необходима перегонка. Первичные амины реагируют со сложными эфирами быстрее, чем аммиак, а в ряду аминов, для которых стерический фактор остается постоянным, скорость реакции возрастает с увеличением основности амина. Однако пространственные факторы вновь приобретают значение в случае вторичных и разветвленных аминов, а также в реакциях со сложными эфирами, имеющими объемистые алкильные заместители; в подобных случаях скорости реакций замедляются. Результаты исследования механизмов реакций для ряда карбонильных соединений приведены в обзоре [10], аминолизу сложных эфиров посвящена работа [151]. Более детальное обсуждение этой реакции имеется в ч. 9, однако отдельные моменты, важные в препаративном отношении, следует отметить уже здесь. При использовании таких ацилгалогенидов, которые являются относительно слабыми ацилирующими агентами, или при ацилировании аминов с пониженной нуклеофильностью часто необходимо связывать HCl, чтобы сместить равновесие в сторону образования амида. В реакциях со сложными эфирами использовали металлические соли алкиламидов. Нередко оказывается удобным применять гидрид натрия в диполярных апротонных растворителях [152] (см., например, уравнение 128). При добавлении амина к смеси сложного эфира и трехбромистого бора реакция гладко протекает в мягких условиях [153].



(128)

Рекомендуемой обычно перегонки соли амина и карбоновой кислоты можно избежать при использовании $TiCl_4$ или $SiCl_4$ в пиридине [154, 155]. Для создания амидной связи в пептидном синтезе применяли многие другие методы активации карбоксильной группы [156].

Переамидирование (амидный обмен) имеет ограниченное препаративное значение, но может быть использовано в реакциях формилирования [10] (уравнение 129). Используя гомогенный катализатор, карбонил рутения, при атмосферном давлении [157], удается избежать повышенных давлений, необходимых для формилирования с помощью оксида углерода.

$$PhCH_2NH_2 + Me_2NCHO \xrightarrow{MeONa} PhCH_2NHCHO + Me_2NH \qquad (129)$$

При взаимодействии аминов с фосгеном образуются карбамоилхлориды R_2NCOCl, однако в случае первичных аминов происходит отщепление HCl, приводящее к изоцианатам. Изоцианаты реагируют с аминами, давая производные мочевины (уравнение 130). Эффективными ацилирующими агентами являются кетены; наиболее часто используется легко получаемый простейший кетен [1, 10] (уравнение 131).

$$R^1_2NH + R^2N{=}C{=}O \longrightarrow R^1_2N{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}NHR^2 \qquad (130)$$

$$RNH_2 + CH_2{=}C{=}O \longrightarrow RNH\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \qquad (131)$$

(3) Сульфирование

Амины весьма энергично реагируют с триоксидом серы; однако в растворе наблюдается более умеренное протекание реакции, при этом образуются производные сульфаминовой кислоты (уравнение 132). Соединения цвиттерионной природы, получаемые из третичных аминов (уравнение 133), используются как сульфирующие агенты; они образуются также в реакции N-оксидов третичных аминов (см. разд. 6.1.3.3) с диоксидом серы.

$$R^1R^2NH + SO_3 \longrightarrow R^1R^2NSO_3H \quad (R^1, R^2 = H, Alk) \qquad (132)$$

$$R_3N + SO_3 \longrightarrow R_3\overset{+}{N}{-}\overset{-}{S}O_3 \qquad (133)$$

Сульфонилхлориды реагируют с аминами, давая сульфонамиды (уравнение 134); эта реакция лежит в основе классического метода Гинзберга, используемого для различения первичных, вторичных и третичных аминов. При действии избытка бензолсульфонилхлорида на первичный амин получают сульфонамид (**69**; R = H), который образует водорастворимую соль (**70**). В случае вторичных аминов реакция приводит к нейтральным сульфонами-

дам (69), а третичные амины не реагируют. Препаративное значение разделения аминов по Гинзбергу иногда преувеличивается.

$$R^1R^2NH \xrightarrow[NaOH]{PhSO_2Cl} \underset{(69)}{R^1R^2N{-}SO_2Ph} \xrightarrow[R^1=H]{NaOH} \underset{(70)}{R^2N^-SO_2Ph\ Na^+} \qquad (134)$$

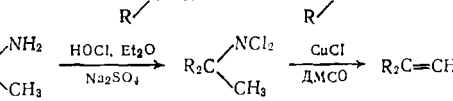
(4) Галогенирование

Галогенирование аминов по атому азота является окислительным процессом, требующим источника положительно заряженного галогена. Реакция обычно осуществляется с помощью гипогалогенита натрия или соответствующей кислоты; нередко амин в виде гидрохлорида добавляют к водному раствору гипогалогенита. При взаимодействии первичных аминов с гипохлоритом или гипобромитом образуются N-галоген- (71; $R^1 = H$) или N,N-дигалогенамины (72); в случае вторичных аминов получают N-хлорпроизводные даже при проведении реакции на холоду.

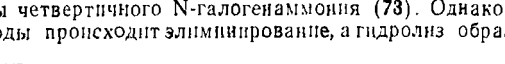
$$R^1R^2NH \xrightarrow{NaOX} \underset{(71)}{R^1R^2NX} \xrightarrow[R^1=H]{NaOX} \underset{(72)}{R^2NX_2} \qquad (135)$$

X = галоген

Хорошие результаты дает применение раствора хлорноватистой кислоты в эфире или *трет*-бутилгипохлорита [7]; предварительно можно определить концентрации обоих реагентов, чтобы обеспечить монохлорирование первичных аминов. N-Хлорирование с последующим дегидрохлорированием действием основания приводит к превращению амина в кетон [7] (уравнение 136) (в данном случае в прегненолон); элиминирование в мягких условиях [158], имеющее преимущества перед альтернативными способами элиминирования (по Коупу или Гофману) дает алкены (уравнение 137).



(136)



(137)

Получение галогенпроизводных (71) нередко удается осуществить непосредственным взаимодействием с галогенами в буферном водном растворе. Третичные амины при взаимодействии с молекулярным бромом (или с хлором) в CCl_4 превращаются в галогениды четвертичного N-галогенаммония (73). Однако в присутствии воды происходит элиминирование, а гидролиз образующейся

иминиевой соли (74) приводит к карбонильному соединению и вторичному амину (75) (уравнение 138).

$$(CH_3)_3N \xrightarrow{Br_2} \underset{(73)}{(CH_3)_3\overset{+}{N}-Br^-} \xrightarrow{H_2O} \underset{(74)}{(CH_3)_2\overset{+}{N}=CH_2Br^-} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{(75)}{(CH_3)_2NH} + HCHO \qquad (138)$$

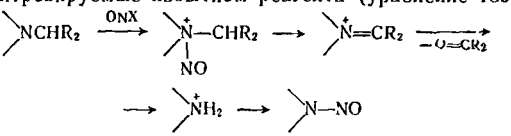
N-Хлор- или N-бромсукцинимиды в эфирном растворе могут действовать на амины как галогенирующие агенты, по-видимому, путем прямого обмена галогена (такой обмен был доказан в случае диметиламина и N-хлорсукцинимида [159]). Ранее отмечалось, какое большое значение имеют реакционноспособные N-хлорпроизводные для реакции аминирования, в реакции Гофмана — Лёфлера и в реакции сольволиза, катализируемой ионами серебра. Эти производные являются источником ионов и радикалов азота (см. гл. 6.6); подробному рассмотрению методов получения и реакционной способности N-хлор- и N-бромаминов посвящен обзор [23].

(5) Нитрозирование

Нитрозирование аминов происходит путем нуклеофильной атаки свободной электронной пары атома азота на соединения, являющиеся источником иона NO^+, например $ON-NO_2$, $ON-\overset{+}{O}H_2$ или ON—Hal. Так, например, нитрозирование можно осуществлять, действуя нитрозилгалогенидом в инертных растворителях типа эфира, однако более распространенный метод нитрозирования включает генерирование водной азотистой кислоты HNO_2 из соли этой кислоты сильной кислотой в водном или уксуснокислом растворе. Сама HNO_2 в молекулярной форме не реагирует непосредственно с аминами. В равновесии находится целый ряд частиц; большинство работ, посвященных детальному изучению механизма этой реакции, было выполнено на примере нитрозирования ароматических аминов [10]. Для эффективного протекания нитрозирования необходимо наличие свободного амина; при работе с алкиламинами pH реакционной смеси должен быть не ниже трех, в то время как ароматические амины, которые (являясь более слабыми основаниями) содержат в равновесной смеси достаточное количество свободного амина могут реагировать и при более низких значениях pH.

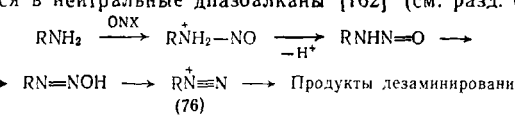
Вторичные амины реагируют гладко (и обратимо), давая N-нитрозопроизводные, не обладающие основными свойствами и, как правило, легко выделяющиеся из раствора. Как было показано выше (см. уравнение 22), подобные интермедиаты, образующиеся при действии алкилнитритов, являются ключевыми соединениями при проведении α-алкилирования вторичных аминов. Третичные амины не реагируют с азотистой кислотой, и с помощью этой реакции их можно отличить от первичных и вторичных ами-

нов. Однако в действительности реакция происходит легко лишь в том случае, когда присутствует свободный амин (то есть в том случае, когда значение pH не очень низкое). Промежуточно образующееся N-нитрозосоединение претерпевает расщепление; преимущественно происходит отрыв небольших по размеру алкильных групп и бензильной группы, при этом образуются вторичные амины, нитрозируемые избытком реагента (уравнение 139).



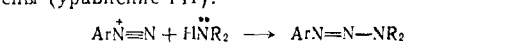
(139)

Наиболее интересны первичные амины, поскольку они реагируют со всевозможными нитрозирующими агентами (уравнение 140). Промежуточно образующееся N-нитрозосоединение имеет в этом случае водород при атоме азота, поэтому возможно новое направление реакции, приводящее к неустойчивому алкилдиазониевому иону (**76**). Быстрый выброс молекулы азота сопровождается образованием карбениевых ионов, реакционная способность и перегруппировки которых [160, 161] подробно рассмотрены в гл. 2.7. Некоторые алкилдиазониевые соли, содержащие водород при углеродном атоме в α-положении к аминогруппе, превращаются в нейтральные диазоалканы [162] (см. разд. 6.5.3).



(140)

Для нитрозирования применяли также N_2O_4. Применение этого реагента при низких температурах позволяет проводить дезаминирование первичных аминов, содержащих первичные или вторичные алкильные заместители, в более мягких условиях, причем вероятность протекания перегруппировки или реакций отщепления уменьшается, а выходы возрастают [163]. Ариддиазониевые соли гораздо более устойчивы по сравнению с алкильными аналогами вследствие резонансного взаимодействия между ароматическим кольцом и диазогруппой. Они могут подвергаться нуклеофильной атаке первичными и вторичными аминами, образуя триазены (уравнение 141).

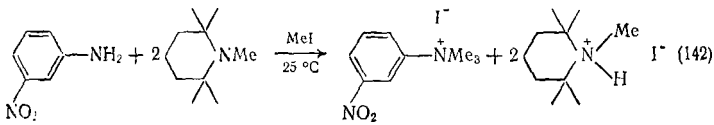


(141)

6.1.3.2. Основные свойства, соли четвертичных аммониевых оснований и катализ

Протонирование аминов, приводящее к образованию солей, а также основность по отношению к кислотам Льюиса обсуждались в разд. 6.1.2.3. При алкилировании аминов получаются

четвертичные аммониевые соли, однако из-за крайней чувствительности этой реакции к пространственным факторам в случае высших алкиламинов и разветвленных триалкиламинов она протекает не всегда легко. В подобных случаях полезным оказывается применение реакционно-способных эфиров трифторметансульфокислоты [164], а образованию продуктов реакции, несущих заряд, в значительной степени способствует использование диполярных апротонных растворителей. Несмотря на пониженную нуклеофильность, пространственно затрудненные амины сохраняют способность связывать протоны (то есть связывать кислоту, образующуюся при алкилировании аминов). Это было удачно использовано при проведении реакции исчерпывающей кватернизации (образование четвертичной соли). Эта реакция иллюстрируется на примере метилирования чрезвычайно слабого основания (77; $pK_a = 2{,}6$) в присутствии основания (78), не обладающего нуклеофильными свойствами ($pK_a = 11{,}25$) (уравнение 142) [165].

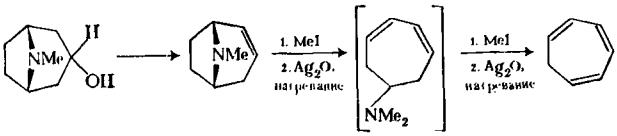


(77) (78) (142)

Примеры напряженных азиридиниевых и азетидиниевых солей приведены в разд. 6.1.3.6, а вопросу стереоизбирательности в процессе кватернизации третичных аминов посвящен обзор [166]. Изучен обмен алкильных групп в четвертичных солях [167]; удаление алкильных групп, приводящее к нейтральным аминам, рассматривалось в разд. 6.1.1.2.

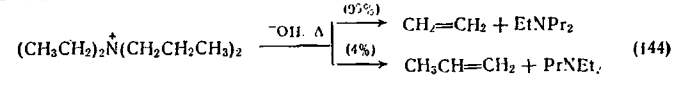
Начиная с 1851 г., для получения алкенов стали применять четвертичные аммониевые соли (расщепление по Гофману) [160, 168]. Расщепление проводят путем нагревания четвертичного аммониевого основания (обычно получаемого из галогенида действием оксида серебра) примерно до 100—150 °С в водном или спиртовом растворе; использование смеси безводных ДМСО и ТГФ позволяет успешно провести реакцию и при комнатной температуре [169]. Четвертичные аммониевые основания полностью ионизованы и являются столь же сильными основаниями, как гидроксид натрия; иногда используют алкоксиды тетраалкиламмония или соли с другими анионами основного характера (см., например, уравнение 159). Классической областью применения этой реакции было установление структуры неизвестных аминов с предварительным «исчерпывающим метилированием» (например, по уравнению 143).

Реакция протекает по механизму *E*2; в случае простых соединений происходит отщепление наиболее кислого и (или) наиболее доступного атома водорода (правила отщепления по Гофману) с образованием алкена с наименьшим числом алкильных заме-

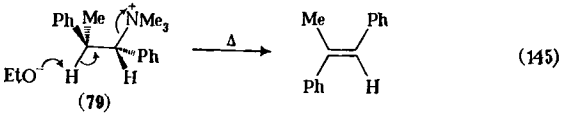


(143)

стителей (уравнение 144). Показано, что из *трео*-изомера **(79)** образуется транс-α-метилстильбен (а из *эритро*-изомера — *цис*-α-метилстильбен); эти результаты согласуются с механизмом *анти*-элиминирования (уравнение 145), который обычно и наблюдается.

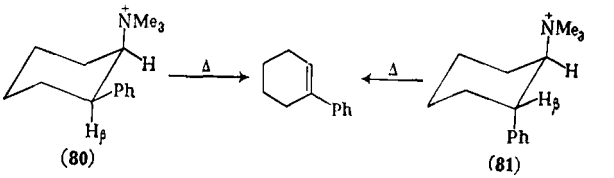


(144)



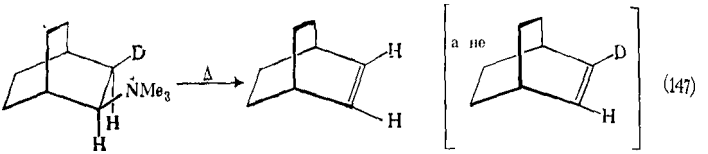
(145)

Заместители при β-углеродном атоме, способные к сопряжению, и конформационные факторы влияют на регио- и стереоспецифичность элиминирования (схема 146). Наличие фенильной группы в **(80)** и **(81)** придает β-водородному атому более кислый ха-



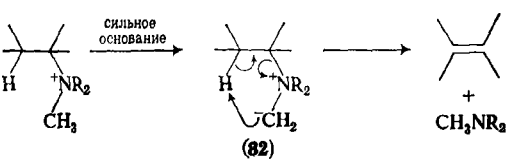
(146)

рактер и, кроме того, способствует образованию более устойчивой двойной связи в продукте реакции. В соединении **(80)** происходит *анти*-элиминирование, но оно невозможно в соединении **(81)**, в котором должно осуществляться *син*-элиминирование через переходное состояние, для которого в свою очередь характерно копланарное расположение отщепляющихся групп. Различие в скоростях реакций для (80) и (81) (133 : 1) свидетельствует о существенном преобладании *анти*-элиминирования над *син*-элиминированием и в то же время ясно показывает, что *син*-элиминирование не является запрещенным процессом в том случае, когда *анти*-элиминирование невозможно. Необходимость копланарности заместителей (двугранный угол, равный 0 или 180° между отщепляющимися группами) подтверждается результатом, полученным в случае жесткой системы (уравнение 147), для которой наблюдается исключительно *син*-элиминирование.



(147)

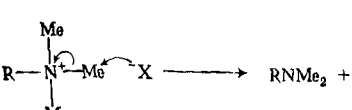
При действии сильного основания возможно удаление α-водородного атома вместо β-водородного атома в ионе четвертичного аммониевого основания; обычно при этом получают илид (82) [170]. Предположили, что илиды являются промежуточными соединениями в ходе расщепления по Гофману, но играют очень незначительную роль в реакциях, осуществляемых в обычных условиях. Например, замена β-H на D в (81) приводит не к DCH_2NMe_2, как следовало бы ожидать в случае механизма, включающего илид, а к Me_3N в соответствии с нормальным бимолекулярным *син*-элиминированием. Однако образование илидов является основным процессом в тех случаях, когда галогениды четвертичных аммониевых оснований обрабатывают сильными металлорганическими основаниями, например фениллитием (ср. с перегруппировкой Стивенса, разд. 6.1.1.6); стереоспецифическое *син*-элиминирование протекает в соответствии с уравнением 148 [168].



(148)

(82)

Когда имеются факторы, создающие значительные препятствия для атаки по β-водородному атому, или когда подлежащие отщеплению группы с большим трудом занимают копланарное расположение, происходит конкурирующая реакция образования продуктов замещения (уравнение 149). Если необходимо направить реакцию в сторону замещения, то лучших результатов можно ожидать при использовании явно выраженных нуклеофилов, а не сильных оснований. В соответствии с этим при пиролизе галогенидов четвертичных аммониевых оснований получаются алкилгалогениды, а не алкены. С успехом применяют и многие другие нуклеофилы, но, вероятно, наиболее широко используют карбанионы, обеспечивающие образование новой углерод-углеродной связи.



(149)

Амины широко используют в органическом синтезе в качестве оснований (например, в реакциях дегидрогалогенирования). Для связывания кислот, выделяющихся в ходе таких реакций, как этерификация или образование амидов, обычно применяют третичные амины. Большой успех был достигнут при использовании тетраалкиламмониевых солей в качестве катализаторов фазового переноса при проведении реакций в двухфазных системах. К реакциям, которые включают эту форму катализа, относятся генерирование дигалогенкарбенов [172, 173], окисление аминов гипохлоритом [171], многие реакции нуклеофильного замещения и синтез изоцианидов из первичных аминов по Гофману. Другие случаи применения этого типа реакций приведены в обзорах [172, 173], в которых обсуждаются и механизмы этих реакций; приводится также оценка эффективности применения различных солей четвертичных алкиламмониевых (и фосфониевых) оснований [174].

Простое объяснение описанных выше реакций иллюстрируется схемой (150), в которой показано превращение алкилбромида RBr в производное RX (где, например, X = цианид, азид, тиофеноксид). Анион X^- переносится ионом четвертичного аммониевого основания Q^+ из водной фазы в органическую, которая содержит алкилбромид. Подвергшийся замещению бромид-ион возвращается затем в водную фазу, чтобы вновь принять участие в реакционном цикле. После завершения реакции RX может быть выделен из органической фазы с помощью минимального числа операций. Значение этого подхода заключается в возможности успешного проведения в мягких условиях реакций между такими соединениями, как неорганические соли и нейтральные органические молекулы, причем очевидно, что отпадает необходимость в высоких температурах и в специальных растворителях (которые подходили бы для обоих компонентов). Не возникают трудности и при выделении продукта реакции.

$$\begin{array}{lc} \text{Водная фаза} & Na^+ X^- + Q^+ Br^- \rightleftarrows Q^+ X^- + Na^+ Br^- \\ & \Big\Updownarrow \qquad\qquad\qquad\qquad \Big\Updownarrow \\ \text{Органическая фаза} & RX + Q^+ Br^- \longleftarrow Q^+ X^- + RBr \end{array} \qquad (150)$$

Q^+ = ион четвертичного аммониевого основания

Дальнейшее развитие этого метода применительно к реакции замещения атома брома в алкилбромидах на цианид-ион связано с применением гетерогенного катализатора (полистирол, с которым связана соль четвертичного аммониевого основания). Поскольку катализатор не смешивается ни с водной, ни с органической фазой, этот метод получил название «трехфазного катализа» [175].

6.1.3.3. Окисление аминов

Амины легко окисляются. Возможны многочисленные варианты проведения этого процесса, и продолжают появляться все новые и новые реагенты, обладающие большей избирательностью или повышающие эффективность синтезов. Основные методы окисления аминов описаны в этом разделе, а более подробные сведения можно найти в работах [1, 10].

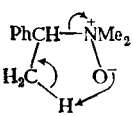
$$RNH_2 \xrightarrow{[O]} [RNHOH] \xrightarrow{[O]} [RNO] \xrightarrow{[O]} RNO_2 \qquad (151)$$

$$R_2NH \xrightarrow{[O]} R_2NOH \qquad (152)$$

$$R_3N \xrightarrow{[O]} R_3N{\rightarrow}O \qquad (153)$$

Уравнения 151—153 в обобщенном виде представляют «присоединение кислорода» к аминам, например, при действии пероксикислот и пероксида водорода. Гидроксиламин и нитрозопроизводные являются промежуточными соединениями при получении алкилнитросоединений (см. гл. 7.2) из первичных аминов; диалкилгидроксиламины и N-оксиды образуются соответственно из вторичных и третичных аминов (см. гл. 6.4). N-Оксиды могут быть снова превращены в исходный амин действием восстановителей, например трифенилфосфина.

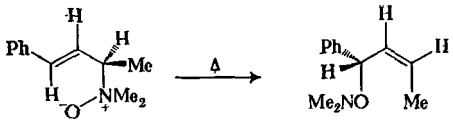
Термический распад аминоксидов (элиминирование по Коупу [160]) происходит очень легко; по характеру протекания его можно сравнить с реакциями элиминирования, описанными в разд. 6.1.3.2. Распад подчиняется закономерностям механизма E_i (уравнение 154); циклическое пятичленное переходное состояние должно быть плоским и лишь в немногих случаях конформационные ограничения препятствуют успешному и стереоспецифичному протеканию *син*-элиминирования, приводящего к алкенам с высоким выходом. Условия реакции являются мягкими; при использовании в качестве растворителя диметилсульфоксида и тетрагидрофурана температура реакции может быть понижена до комнатной. В случае бензил- и аллиламинов, не содержащих атомов водорода при β-углеродном атоме, происходит перегруппировка Мейзенгеймера [176] (уравнение 155), которая очень похожа на перегруппировку илидов азота по Стивенсу (см. разд. 6.1.1.6). Ряд данных свидетельствует в пользу несинхронного [1,2]-сдвига,



$$\xrightarrow{\Delta} PhCH{=}CH_2 + Me_2NOH \qquad (154)$$

$$PhCH_2{-}\overset{+}{N}Me_2 \xrightarrow{\Delta} PhCH_2ONMe_2 \qquad (155)$$
$$\quad\quad\quad

однако термическая перегруппировка N-оксидов N-аллиламинов [177] (уравнение 156) связана с протеканием синхронных [2,3]-сигматропных процессов.



(156)

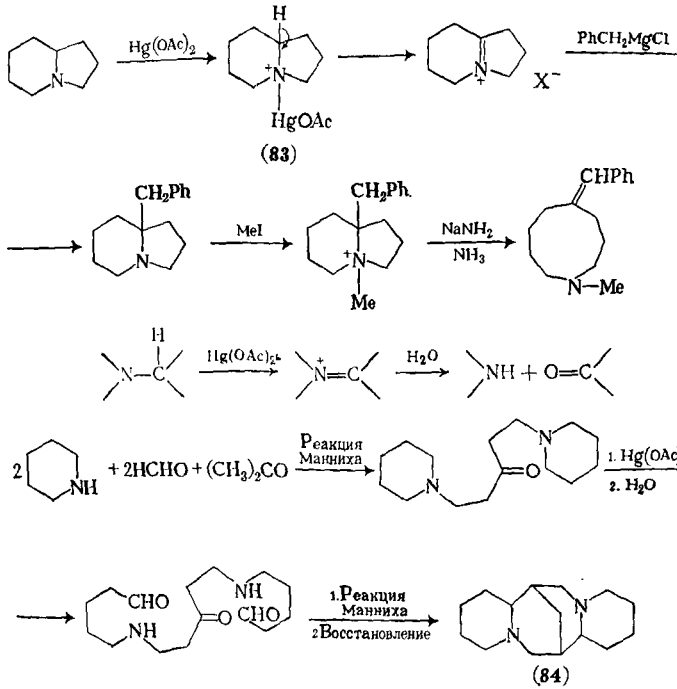
Хотя описанные выше реакции окисления обычно можно осуществить в соответствующих условиях, в случае первичных и вторичных аминов часто сталкиваются с затруднениями, если углеродный атом, расположенный рядом с атомом азота, связан с водородом. Удаление всех атомов водорода, например, при действии перманганата в нейтральном или щелочном растворе может привести к иминам, енаминам, нитрилам (уравнения 157 и 158) или их производным.

$$R^1R^2CHNH_2 \longrightarrow R^1R^2C{=}NH \xrightarrow{R^2=H} R^1C{\equiv}N \qquad (157)$$

$$RCH_2CH_2NR_2 \longrightarrow RCH{=}CHNR_2 \qquad (158)$$

Способы окисления весьма разнообразны: диоксид марганца [178] используют для превращения третичных N-метиламинов в N-формильные производные и первичных аминов в альдегиды; превращение аминов в альдегиды и кетоны осуществляют с помощью сульфонилпероксидов при низких температурах [179], гипохлорита (в присутствии катализаторов фазового переноса) [171] и солей золота и палладия [180]. Тетраоксид рутения избирательно окисляет метиленовые звенья, находящиеся в α-положении к третичному атому азота, с образованием карбонильной функции; эта реакция лежит в основе часто используемого метода деградации [181].

Леонард с сотр. использовали соли ртути [24в] для окисления третичных аминов в соли иминия (которые в условиях реакции могут находиться в равновесии с таутомерной енаминной формой). Реакция протекает через стадию *анти*-элиминирования в промежуточно образующемся комплексе типа (83). Обычно образуется иминиевая соль с наибольшим числом заместителей, часто ее можно выделить в виде перхлората. Эти соединения являются электрофильными агентами, находящими применение в синтезе. На примере синтеза производного азациклононана показана нуклеофильная атака иминиевых солей (уравнение 159); синтез включает стадии кватернизации и направленного элиминирования по Гофману. Гидролиз иминиевых солей (уравнение 160) приводит к удалению алкильных заместителей в амине; эта реакция обратна реакции восстановительного алкилирования (см. разд. 6.1.1.2) и является ключевой стадией в интересном синтезе алкалоида спартеина (84), в котором дважды используется реакция Манниха (уравнение 161).



Окисление первичных аминов тетраацетатом свинца протекает, по-видимому, через промежуточное образование нитренов [182] (см. разд. 6.6.4). Этим методом из N-аминофталимида и был получен нитрен, фигурирующий в уравнении 113.

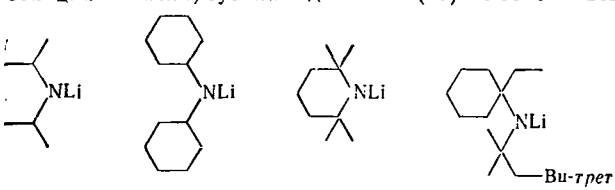
6.1.3.4. Кислотные свойства аминов

Основность аминов довольно подробно обсуждалась в разд. 6.1.2.3, однако аминогруппа первичных и вторичных аминов способна также отдавать протон, проявляя тем самым свойства очень слабой кислоты. Изучены [183] ароматические амины, имиды и аналогичные соединения (в тех случаях, когда сопряженное основание стабилизуется путем взаимодействия с соседней π-системой), однако для алкиламинов простейшего строения, по-видимому, таких данных очень мало. Значения pK_a для аммиака и диэтиламина составляют соответственно 34 и 36, что соответствует кислотности протонов метильной группы толуола. Слабая кислотность аминов означает, что сопряженные им основания обладают значительной силой; действительно, алкиламиды щелочных метал-

лов являются сильнейшими из известных гетероатомных оснований. Однако металлалкилы превосходят их по основности, и это обстоятельство позволяет получать металлические соли аминов (уравнение 162).

$$R^1_2NH + MR^2 \rightleftarrows R^1_2N^- M^+ + R^2H \qquad (162)$$

Эти основания представляют значительный интерес для синтеза, особенно в тех случаях, когда одна или, лучше, две алкильные группы R являются вторичными или третичными и, таким образом, экранируют анионный центр на азоте, препятствуя приближению электрофильных частиц, за исключением частиц, минимальных по размеру, например протона *. От использования простых диалкиламидов перешли к таким соединениям, как диизопропиламид лития (85), дициклогексиламид лития (86), 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития (Li—ТМП) (87) и 1,1,3,3-тетраметил-N-(1-этилциклогексил)бутиламид лития (88). Все эти вещества



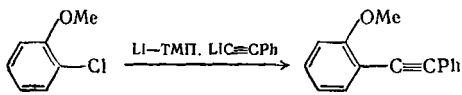
(85) (86) (87) (88)

получаются довольно легко, хотя из-за пространственных затруднений синтез соединения (88) путем реакции исходного амина с метиллитием продолжается в течение нескольких часов. Эти (и им подобные) соединения представляют собой эффективные основания, не обладающие нуклеофильными свойствами и способные избирательно отрывать протоны от субстратов, которым свойственна чрезвычайная чувствительность к нуклеофильной атаке обычными основаниями. Ненуклеофильные основания имеют еще одно преимущество: они обладают высокой растворимостью даже в неполярных растворителях. Критический разбор особых достоинств различных ненуклеофильных оснований имеется в обзоре [184]; ниже приведены примеры, ясно демонстрирующие преимущества оснований этого типа.

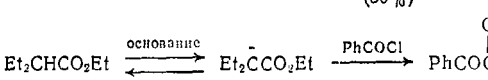
Ценность аринов как промежуточных соединений в органическом синтезе снижается в тех случаях, когда атака аринов основаниями, используемыми для их получения, происходит гораздо быстрее, чем другими реагентами, вводимыми в реакционную среду. При попытках осуществить реакцию, изображенную

* Подобные основания были названы протонными гарпунами (*H⁺-arpoons*). Но они напоминают скорее жертву гарпуна, кита, устройство полости рта которого таково, что он может поглощать планктон для удовлетворения своего чудовищного аппетита, но не может заглатывать крупных рыб.

в уравнении 163, с помощью амида натрия и *о*-броманизола получены лишь продукты осмоления. При действии ненуклеофильных оснований на бензилхлориды могут образоваться бензилкарбены; их присоединение к алкенам или алкинам приводит соответственно к циклопропанам или циклопропенам с хорошими выходами, причем реакция не осложняется конкурирующим процессом бензилирования основания. В уравнении 164 представлен пример превращения, которое, как и следовало ожидать, не удается осуществить с помощью традиционных оснований (реактивы Гриньяра, алкоксиды, алкиллитий); однако при использовании ненуклеофильных оснований реакция протекает успешно с выходами до 90%. Эти основания имеют еще одно очевидное преимущество, заключающееся в том, что в процессе обработки реакционной смеси амин может быть легко отделен от нейтральных продуктов реакции и регенерирован.



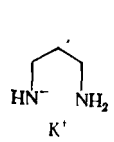
(163)



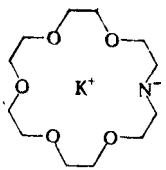
(164)

Повышенная основность солей аминов с успехом используется в реакциях анионной полимеризации алкенов и в процессе обмена водорода на дейтерий. Металлические соли аминов сравнимы с 3-аминопропиламидом калия (89), необычным «сверхосновани-ем» (поскольку в качестве противоиона выступает ион калия), которое является, по-видимому, внутренне сольватированным [185]. Последнее обстоятельство исключает снижение активности за счет ассоциации, которое наблюдается в случае многих других сильных оснований, поэтому реакционная способность (89) в реакциях изомеризации (при использовании в качестве растворителя сухого исходного диамина) в $10^5 - 10^6$ раз выше, чем реакционная способность *трет*-бутоксида калия в ДМСО и примерно равна реакционной способности диметиламида лития в гексаметилтриамидофосфате [186]. Другим интересным примером «внутренне сольватированного» основания является соединение (90), образующееся при действии гидрида калия на моноаза-18-краун-6-эфир [187]. Образование тесной ионной пары в этом соединении невозможно из-за координации иона калия в полости макроцикла. Краун-эфир (90) используется для проведения реакций 1,2-элиминирования и обнаруживает высокую растворимость в углеводородах типа толуола.

В растворах щелочных металлов (как правило, натрий или литий) в жидком аммиаке имеются сольватированные электроны. Эти реагенты являются эффективными восстанавливающими сис-

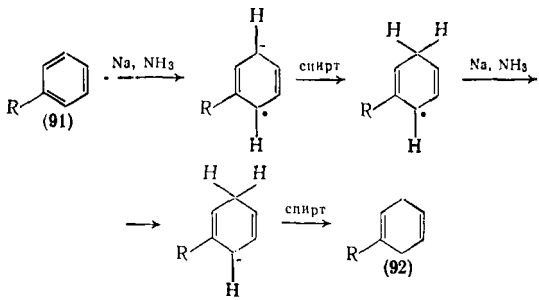


(89)



(90)

темами многоцелевого назначения, которые особенно часто применяли для восстановления сопряженных молекул (восстановление по Бёрчу) и которые сыграли громадную роль в синтетических исследованиях [188].



(165)

R = H, Alk, AlkO

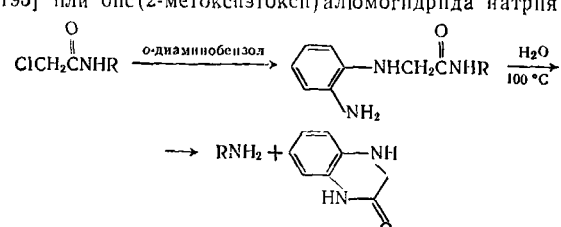
Циклогексадиены-1,4 образуются из производных бензола в условиях кинетического (а не термодинамического) контроля, обусловленных присутствием спирта, который препятствует созданию концентрации амид-ионов, достаточной для протекания катализируемой изомеризации в диен-1,3 и, следовательно, восстановлению до циклогексенов. Электронодонорные заместители (R = *алкил, алкокси*) в ароматическом кольце оказываются в положениях, не подвергшихся восстановлению (см. уравнение 165), а электроноакцепторные группы оказываются у атомов углерода, подвергшихся восстановлению. Таким образом, когда R в (91) является алкоксигруппой, гидролиз простого эфира енола (92) водной уксусной кислотой приводит к β,γ-непредельному кетону (действие минеральной кислоты вызывает смещение двойной связи и образование сопряженной системы). Преимущество системы литий — алкиламины заключается в возможности работать при комнатной температуре (и более высоких температурах), но эти системы действуют более энергично и с меньшей избирательностью.

6.1.3.5. Введение защитных групп в амины и их удаление [4, 7, 189, 190]

Аминогруппу нередко требуется защищать, если она может быть затронута в условиях реакции, проведение которой необходимо для модификации функциональных групп в каких-либо других частях сложной молекулы. Необходимым требованием к любой защитной группе является легкость и избирательность ее введения и удаления, причем, желательно, в мягких условиях. Основной интерес к защите аминогруппы связан с важностью этой процедуры для пептидного синтеза (см. гл. 23.6), но мы не намерены связывать методы защиты аминогруппы только с этой частной областью. Ниже рассмотрены примеры защитных групп, относящихся к различным классам органических соединений, включая, по мере возможности, новые методы защиты. Мы не будем подробно останавливаться на реакциях, которые были описаны в других разделах этой главы.

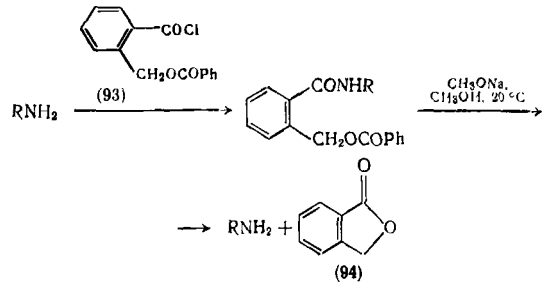
(1) Амиды

Простейшей реакцией, служащей целям защиты аминогруппы, является, вероятно, превращение в амид; обратным процессом является гидролиз. Широко используются простые ацилпроизводные (формильные, ацетильные, бензоильные); галогенацетильные группы, подобные трифторацетильной, расщепляются в настолько мягких щелочных условиях, что регенерацию свободного амина можно осуществить с помощью ионообменных смол полиаминной природы [189]. Другие защитные группы (и методы их удаления) были упомянуты в связи с рассмотрением синтеза аминов; это циклические имиды, арилсульфонильные, трифторметилсульфонильные и фосфорильные группы (см. уравнения 8—12). *п*-Толуолсульфонильная (тозильная) группа была использована в реакции, описываемой уравнением 90. Эта группа может быть избирательно введена в амины в присутствии OH-группы с помощью перхлората N-метил-N-тозилпирролидиния [191]. Новые методы удаления сульфонильных защитных групп связаны с использованием действия света [192], раствора серной кислоты в уксусной кислоте [193] или бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия [194].



(166)

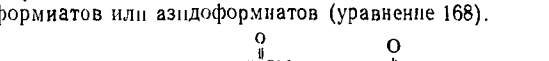
Интересные методы удаления защитных групп, включающие внутримолекулярное участие соседних групп, были применены в случае ацильных защитных групп [189], таких, как α-хлорацетильная группа (уравнение 166); защитная группа (93) (получаемая из 94) «приводит к амидам с лабильностью сложноэфирной группы» [195] (уравнение 167).



(167)

(2) Уретаны

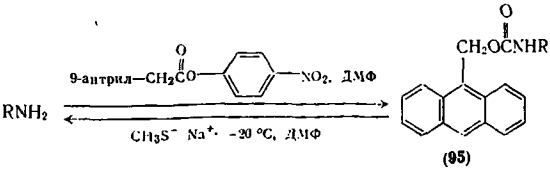
Бензилоксикарбонильная и *трет*-бутилоксикарбонильная группы могут быть введены в амины с помощью соответствующих хлорформиатов или азидоформиатов (уравнение 168).



(168)

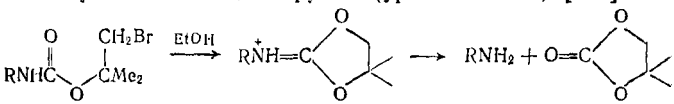
$R^2 = H$, Alk; $Z = Cl$, N_3; $R^3 = Ph$, $PhCH_2$, *трет*-Bu

Для удаления этих защитных групп применяли различные способы. Гидролиз происходит в более мягких условиях, чем гидролиз амидов (см. разд. 6.1.1.5); можно применить также восстановительное расщепление (см. разд. 6.1.1.2). Для введения защитной группы рекомендуется также применение аллилхлорформиата [196]; удаление аллилоксикарбонильной группы осуществляется с помощью системы $Ni(CO)_4 - Me_2NCH_2CH_2NMe_2 - ДМФ - H_2O$. Уретан (95) устойчив к действию кислот и оснований; способ регенерации амина из подобных соединений приведен в уравнении 169 [197]. 9-Флуоренилметильная группа может быть



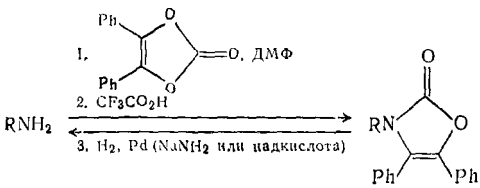
(169)

удалена путем растворения защищенного амина в жидком аммиаке [190]. α-Бромбутилоксикарбонильные производные устойчивы в инертных растворителях, таких, как бензол; преимуществом этой защитной группы является чувствительность к обычному сольволизу. Удаление защитной группы сольволизом в этаноле объясняется соучастием соседней группы (уравнение 170) [190].



(170)

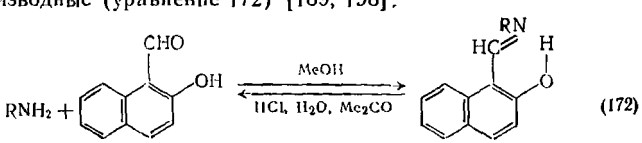
Очевидно, что при превращении вторичных аминов в амиды не остается свободных NH-групп, а первичные амины, как правило, дают амиды или уретаны, которые хотя и являются менее реакционноспособными, но все еще обладают свободной NH-группой. Интересный вариант защиты аминогруппы, который (подобно образованию имида) связан с образованием двух новых связей с атомами углерода, представлен в уравнении 171.



(171)

(3) Имины

Аналогичный результат получают в случае иминов, образующихся из первичных аминов и бензальдегида или других альдегидов. Арилиденовые производные, стабилизованные за счет образования водородной связи, более устойчивы в условиях восстановительного удаления защитной группы, чем обычные бензилиденовые производные (уравнение 172) [189, 198].



(172)

(4) Алкильные и другие группы

Бензилгалогениды реагируют с аминами, давая моно- (или ди-) бензильные производные. Бензильная группа может быть удалена каталитическим гидрогенолизом (см. разд. 6.1.1.2), а также другими методами, например действием натрия в жидком аммиаке. Бензоильная защитная группа может быть восстановле-

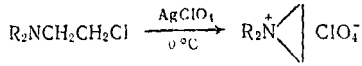
на в бензильную (метод восстановления — см. уравнение 25), что открывает еще один путь к получению бензиламинов; кроме того, это превращение лежит в основе восстановительного метода удаления бензоильной группы. Аллилхлорформиат может быть использован для удаления не только бензильных защитных групп, но и простых алкильных групп (см. уравнения 20, 21). Введение трифенилметильного (тритильного) заместителя в аминогруппу легко осуществляется действием тритилхлорида и основания, например пиридина; эту защитную группу можно удалить мягким кислотным гидролизом или каталитическим гидрогенолизом. Введение в ароматические кольца тритильной группы заместителей, повышающих устойчивость карбениевого иона, еще более увеличивает чувствительность этой группы к кислоте, а большой объем этой защитной группы может также способствовать уменьшению уязвимости других заместителей, находящихся в α-положении к аминогруппе, по отношению к нежелательным воздействиям [189].

6.1.3.6. Реакции азиридинов

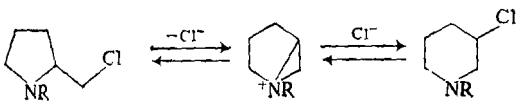
Многие реакции циклических аминов (с небольшим размером цикла) и циклических N-алкиламинов аналогичны уже описанным реакциям вторичных и третичных аминов. Однако напряжение, существующее в малых циклах, в частности в азиридинах (энергия напряжения 113 кДж/моль), приводит к гораздо более легкому раскрытию цикла путем расщепления связей C—N и, иногда, C—C. Ниже описаны некоторые реакции азиридинов, протекающие с сохранением и раскрытием цикла. Поведение азиридинов обычно заметно изменяется при наличии у атома азота заместителей (таких, как ацил и фенил), которые могут вступать в сопряжение со свободными парами электронов; однако такие амиды и ариламины здесь подробно рассматриваться не будут. Имеющиеся полные обзоры, посвященные азиридинам [75] и циклическим аминам [74], содержат более подробное описание приведенных ниже реакций.

Более выраженный *s*-характер свободной пары электронов атома азота в N-алкилазиридинах (см. с. 55) не приводит к сколько-нибудь существенным качественным изменениям характера нуклеофильности. С протонами и кислотами Льюиса азиридины образуют четвертичные аммониевые соли; однако эти соли, как правило, являются реакционноспособными по отношению к нуклеофильным агентам, и их можно выделить лишь в тех случаях, когда используются растворители и противоионы (перхлорат, тетрафторборат и т. д.) со слабыми нуклеофильными свойствами. Соли азиридиния могут быть синтезированы из β-галогенэтиламинов с помощью перхлората серебра (уравнение 173); они являются обычными промежуточными соединениями в синтезе в тех случаях, когда азот играет роль участвующей группы в реакциях замещения (например, уравнение 174) [199]. В обзоре

[200] обобщены работы в области малых гетероциклов, несущих заряд.

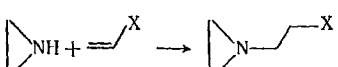


(173)



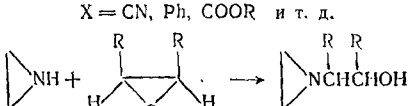
(174)

N-Алкилирование вторичных азиридинов с помощью алкилгалогенидов и аналогичных соединений требует присутствия основания (часто используется избыток триэтиламина или неорганического основания, например карбоната калия) для быстрого и необратимого связывания выделяющегося галогеноводорода или других продуктов кислотной природы. Таким образом исключается катализируемое кислотой раскрытие цикла. Нуклеофильное присоединение вторичных азиридинов к альдегидам и кетонам происходит обычным образом, а присоединение по Михаэлю к α,β-непредельным карбонильным соединениям и нитрилам, а также к стиролам осуществляется в отсутствие кислоты или основания (уравнение 175). В реакциях раскрытия оксиранового цикла (уравнение 176) азиридины ведут себя как нуклеофильные частицы, причем азиридиновый цикл сохраняется, однако в некоторых случаях реакция может осложняться полимеризацией.



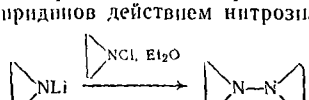
(175)

X = CN, Ph, COOR и т. д.



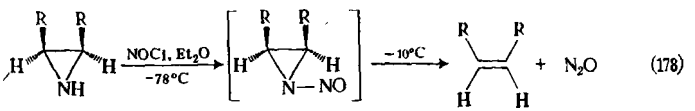
(176)

Реакции ацилирования, сульфонилирования и фосфорилирования при атоме азота обычно осуществляют действием соответствующего хлорангидрида (или заменяющего его реагента) при низких температурах и в присутствии основания. N-Галогеназиридины получают в обычных условиях (см. разд. 6.1.3.1); их использовали в синтезе 1,1′-диазиридинов (уравнение 177), вводя в реакцию с литиевыми производными азиридинов (ср. разд. 6.1.3.4). Нитрозирование азиридинов действием нитрозилхлорида при низ-



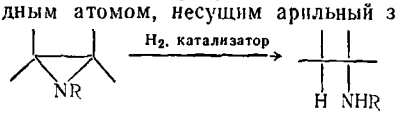
(177)

ких температурах приводит к ожидаемым N-нитрозопроизводным, которые устойчивы только при низких температурах и быстро разлагаются даже при температурах ниже комнатной, претерпевая стереоспецифическое превращение в соответствующие алкены (уравнение 178). Аналогичное стереоспецифичное дезаминирование можно осуществить с помощью дифторамина.



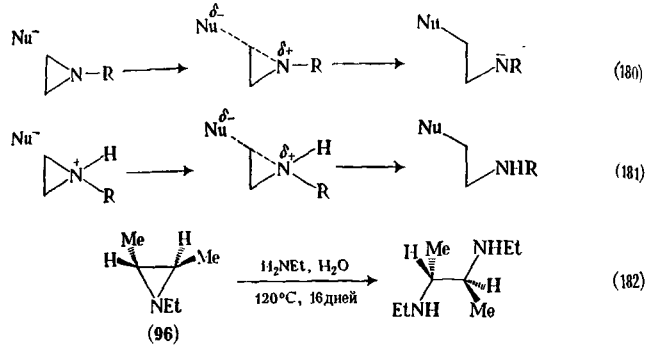
(178)

Во многих случаях можно провести модификацию заместителей, не затрагивая азиридиновый цикл, который устойчив к реагентам типа $LiAlH_4$. Даже избирательное каталитическое гидрирование ненасыщенных заместителей может происходить без нарушения целостности азиридинового цикла, который, однако, можно раскрыть при использовании соответствующего катализатора в особых условиях (уравнение 179). При гидрогенолизе С-алкилазиридинов наблюдается преимущественное расщепление связи между атомом азота и наименее замещенным углеродным атомом цикла; в С-арилпроизводных разрывается связь между атомом азота и углеродным атомом, несущим арильный заместитель.

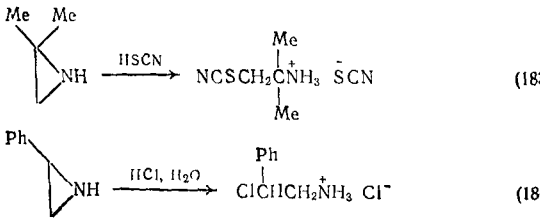


(179)

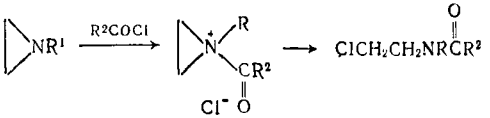
Реакции Гриньяра по кетонной группе (заместитель) осуществляются без нарушения циклической структуры; S_N2-замещение у углеродных атомов при наличии хороших уходящих групп происходит также, как правило, с сохранением цикла. Незамещенный азиридиновый цикл раскрывается нуклеофильными агентами, однако эта реакция протекает медленно (уравнение 180). В тех случаях, когда при атоме азота имеется ацильная или другая группа, способная стабилизовать возникающий отрицательный заряд, реакция происходит быстрее. Заметное влияние кислого катализатора на повышение скорости расщепления связи С—N можно уяснить, обратившись к уравнению 181. Так, раскрытие цикла в (**96**) под действием амина в отсутствие катализатора (уравнение 182) (которое иллюстрирует также обращение конфигурации при атоме углерода, подвергшемся нуклеофильной атаке) можно противопоставить быстрой реакции азиридинов с водной кислотой при обычных температурах и носящей характер взрывного процесса полимеризации, происходящей при обработке незамещенного азиридина кислотой. В связи с этим часто необходимы особые меры предосторожности, чтобы исключить условия, которые могут способствовать полимеризации при проведении реакций с азиридинами.



Раскрытие цикла протекает в основном по механизму S_N2 (раскрытие незамещенного азиридина водой полностью отвечает этому механизму), однако не исключается и некоторый вклад S_N1-механизма, в том случае, когда расположение алкильных или других заместителей способствует стабилизации образующегося карбениевого иона. Описание реакции раскрытия азиридинового цикла с точки зрения «чистых» S_N1- и S_N2-механизмов не дает удовлетворительного объяснения соотношения двух возможных продуктов реакции, получаемых при раскрытии несимметрично замещенных азиридинов, однако обычно легко решить, какой из двух углеродных атомов цикла «более чувствителен к S_N1-атаке» (например, бензильный углерод или углерод, несущий большое число алкильных заместителей), а какой — «более чувствителен к S_N2-атаке» (наименее замещенный углерод). Можно ожидать, что изменение полярности растворителя или нуклеофильности атакующих групп будет обычным образом влиять на характер разрыва и образования связей в переходном состоянии; во многих случаях можно удовлетворительно объяснить результаты реакции. При использовании сильного нуклеофильного агента (NCS^-) S_N2-замещение происходит при первичном углеродном атоме (уравнение 183). Если разрыв связи опережает образование новой связи, атаке подвергается наиболее «S_N1-чувствительный» углеродный атом (уравнение 184).

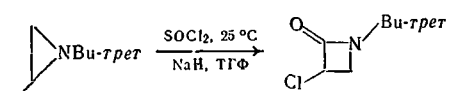


Раскрытие цикла в азиридинах под действием воды, галогенсодержащих кислот и других реагентов не имеет большого препаративного значения, так как β-аминоспирты или β-галогенамины часто сами являются исходными соединениями в синтезах азиридинов (см. разд. 6.1.1.7). Больший интерес представляет раскрытие азиридинового цикла аминами, в результате чего получают 1,2-диамины, а также использование других нуклеофильных агентов (уравнение 185).

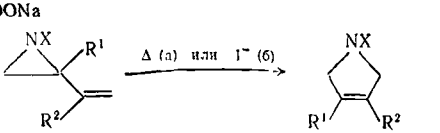


(185)

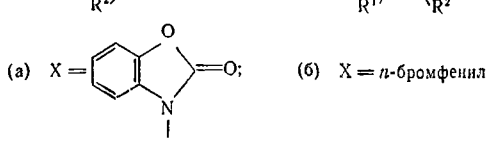
Азиридины могут претерпевать многие перегруппировки, приводящие к расширению цикла [74, 75, 201]; отдельные примеры образования 4-, 5-, 6- и 7-членных циклов приведены в уравнениях 186—189. Во всех случаях основным фактором, способствующим перегруппировке, является уменьшение напряжения цикла. Расширение азиридинового цикла с образованием азетидинона (уравнение 186) не относится к типичным перегруппировкам [202], однако перегруппировки винилазиридинов, приводящие к 3-пирролинам (уравнение 187) могут происходить при нагревании [203] или в условиях катализа нуклеофильными реагентами, например иодид-ионом [204]. Сольволиз N-хлоразиридинов [205]



(186)

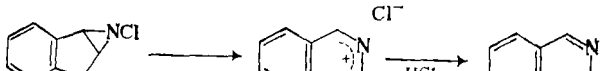


(187)



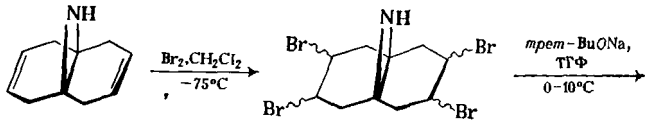
представлен в уравнении 188; были тщательно исследованы катализируемые ионами серебра реакции конфигурационно устойчивых N-хлоразиридинов [70]. К термическим электроциклическим реакциям относится перегруппировка Коупа (уравнение 189) и заключительная стадия в уравнении 190 [206]. Предыдущие стадии этой схемы демонстрируют сохранение азиридинового цикла в ходе осуществления реакций с использованием реагентов,

потенциально способных раскрывать цикл. Однако эти реагенты принимают участие в более быстрых реакциях, происходящих в других частях молекулы.

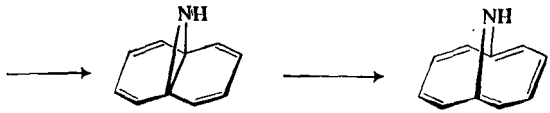


(188)

(189)



(190)



ЛИТЕРАТУРА

1. «Methodicum Chimicum», vol. 6, «C—N Compounds», ed. F. Zymalkowski, Academic, New York, 1975, pp. 439—597.
2. «The Chemistry of the Amino Group», ed. S. Patai, Interscience, London, 1968.
3. «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», vol. XI/I, 4th edn., E. Muller, Thieme, Stuttgart, 1957.
4. *I. T. Harrison and S. Harrison*, «Compendium of Organic Synthetic Methods», Wiley, New York, vol. 1 (1971) and vol. 2 (1974).
5. *C. A. Buehler and D. E. Pearson*, «Survey of Organic Synthesis», Wiley-Interscience, New York, 1970.
6. *H. Goldwhite*, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», 2nd edn., ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam 1965, vol. 1b, chapter 6.
7. *L. F. Fieser and M. Fieser*, «Reagents for Organic Synthesis», Wiley, New York, 1967—1977, vol.s. 1—6 [*Физер Л., Физер М.* Реагенты для органического синтеза. Т. 1—6. М., Мир, 1970—1975.]
8. *P. A. S. Smith*, «The Chemistry of Open-Chain Nitrogen Compounds», «Benjamin, New York, 1965, vol. 1, chapter 2.
9. *M. S. Gibson*, в сс. 2, chapter 2, p. 37.
10. *B. C. Challis and A. R. Butler*, в сс. 2, chapter 6, p. 277.
11. *K. Suga, S. Watanabe, T. Fujita, and T. P. Pan*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, 42, 3606.
12. *G. F. Hennion and R. S Hanzel*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 4908.
13. *Y. Tanigawa, S.-I. Murahashi, and I. Moritani*, Tetrahedron Letters, 1975, 471.
14. *M. S. Gibson and R. W. Bradshaw*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, 7, 919.
15. *T. Mukaiyama and T. Taguchi*, Tetrahedron Letters, 1970, 3411.
16. *J. B. Hendrickson and R. Bergeron*, Tetrahedron Letters, 1973, 3839.

17. *A. Zwierzak and J. B. Piotrowicz*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1977, **16**, 107.
18. *H. Zimmer, M. Jayawant, and P. Gutsch*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 2826.
19. *Y. Ohshiro, M. Komatsu, and T. Agawa*, Synthesis, 1971, 89.
20. *J. D. Hobson and J. G. McCluskey*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 2015.
21. *R. A. Olofson, R. C. Schnur, L. Bunes, and J. B. Pepe*, Tetrahedron Letters, 1977, 1567.
22. *D. Seebach and D. Enders*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 15.
23. *P. Kovacic, M. K. Lowely, and K. W. Field*, Chem. Rev., 1970, **70**, 639.
24. *H. O. House*, «Modern Synthetic Reactions», Benjamin, Menlo Park, California, 1972, (a) p. 71; (б) p. 81; (в) p. 401; (г) p. 655.
25. *H. C. Brown and P. Heim*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 912.
26. *R. F. Borch*, Tetrahedron Letters, 1968, 61.
27. *A. Rahman, A. Basha, N. Waheed, and S. Ahmed*, Tetrahedron Letters, 1976, 219.
28. *N. Umino, T. Iwakuma, and N. Itoh*, Tetrahedron Letters, 1976, 763.
29. *J. A. Secrist III and M. W. Logue*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 335.
30. *E. J. Corey, K. C. Nicolaou, R. D. Balanson, and Y. Machida*, Synthesis, 1975, 590.
31. *J. F. Knifton*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 519.
32. *M. Rabinovitz*, in «The Chemistry of the Cyano Group», ed. Z. Rappoport, Interscience, London, 1970, p. 307.
33. *N. M. Yoon and H. C. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 2927.
34. *R. F. Borch*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 627.
35. *S. Yamada, K. Tomioka, and K. Koga*, Tetrahedron Letters, 1976, 61.
36. *R. Rausser, L. Weber, E. B. Hershberg, and E. P. Oliveto*, J. Org. Chem., 1966, 31, 1342, 1346.
37. *J. F. Archer, D. R. Boyd, W. R. Jackson, M. F. Grundon, and W. A. Khan*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2560.
38. *R. F. Borch and A. I. Hassid*, J. Org. Chem., 1972, 37, 1673.
39. *B. L. Sondengam, J. H. Hemo, and G. Charles*, Tetrahedron Letters, 1973, 261.
40. *S. H. Pine and B. L. Sanchez*, J. Org. Chem., 1971, 36, 829.
41. *H. W. Gibson*, Chem. Rev., 1969, **69**, 673.
42. *M. P. Cooke Jr. and R. M. Parlman*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 531.
43. *J. P. Kutney, G. B. Fuller, R. Greenhouse, and I. Itoh*, Synth. Comm., 1974, **4**, 183.
44. *R. J. Schlott, J. C. Falk, and K. W. Narducy*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 4243.
45. *C. W. Kruse and R. F. Kleinschmidt*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 213.
46. *S. I. Miller and R. Tanaka*, in «Selective Organic Transformations», ed. B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1970, vol. 1, p. 143.
47. *A. Hassner*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 9 и приведенные там ссылки.
48. *A. Hasser, R. P. Hoblitt, C. H. Heathcock, J. E. Kropp, and M. Lorber*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 1326.
49. *C. H. Heathcock*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 134.
50. *H. C. Brown and J. T. Kurek*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 5647.
51. *A. F. M. Iqbal*, Helv Chim. Acta, 1971, 54, 1440.
52. *S. J. de Solms*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2650.
53. *G. Kinast and L.-F. Tietze*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 239.
54. *N. L. Holy and Y. F. Wang*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 944.
55. *N. Yoshimura, I. Moritani, T. Shimamura, and S.-I. Murahashi*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3038.
56. *M. W. Rathke, N. Inoue, K. R. Varma, and H. C. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 2870.
57. *Y. Tamura, J. Minamikawa, and M. Ikeda*, Synthesis, 1977, 1.
58. *H. C. Brown, M. M. Midland, and A. B. Levy*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2394.
59. *R. H. Mueller*, Tetrahedron Letters, 1976, 2925.
60. *G. Alvernhe and A. Laurent*, Tetrahedron Letters, 1973, 1057.
61. *E. J. Corey, R. J. McCaully, and H. S. Sachdev*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 2476.

62. *F. A. Davis and P. A. Mancinelli*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 398.
63. *G. Tsuchihashi, S. Iriuchijima, and K. Maniwa*, Tetrahedron Letters, 1973, 3389.
64. *C. O'Connor*, Quart. Rev., 1970, **24**, 553.
65. *L. A. Carpino and D. E. Barr*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 764.
66. *D. V. Banthorpe*, в сс. 2, chapter 10, p. 585.
67. *P. G. Gassman and R. L. Cryberg*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2047.
68. *C. Kaiser and J. Weinstock*, Org. Synth., 1971, **51**, 48.
69. *P. Kovacic, M. K. Lowely, and P. D. Roskos*, Tetrahedron, 1970, **26**, 529.
70. *P. G. Gassman*, Accounts Chem. Res., 1970, **3**, 26.
71. *A. R. Lepley and A. G. Giumanini*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. 3.
72. *S. H. Pine*, Org. Reactions, 1970, **18**, 403.
73. *W. D. Ollis, M. Rey, I. O. Sutherland, and G. L. Closs*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 543.
74. *R. Livingtone*, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», 2nd edn., ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1973, vol. IVA.
75. *O. C. Dermer and G. E. Ham*, «Ethylenimine and Other Aziridines», Academic, New York, 1969.
76. *I. Shahak, Y. Ittah, and J. Blum*, Tetrahedron Letters, 1976, 4003.
77. *I. Lengyel and J. C. Sheehan*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 25.
78. *K. Kotera and K. Kitahonoki*, Org. Synth., 1968, **48**, 20.
79. *G. Alvernhe, S. Arsenyiadis, R. Chaabouni, and A. Laurent*, Tetrahedron Letter, 1975, 355.
80. *K. Ichimura and M. Ohta*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, **40**, 432.
81. *N. DeKimpe, R. Verhe, L. DeBuyck, and N. Schamp*, Synth. Comm., 1975, **5**, 269.
82. *L. Duhamel and J.-Y. Valnot*, Tetrahedron Letters, 1974, 3167.
83. *A. Zwierzak and K. Osowska*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 302.
84. *R. M. Duperyre and A. Rassat*, Tetrahedron Letters, 1973, 2699.
85. *R. A. Perry, S. C. Chen, B. C. Menon, K. Hanaya, and Y. L. Chow*, Canad. J. Chem., 1976, **54**, 2385.
86. *L. S. Hegedus, G. F. Allen, and E. L. Waterman*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 2674.
87. *B. M. Trost and J. P. Genet*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 8516.
88. *H. Yamanaka, J. Kikui, K. Teramura, and T. Ando*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3794.
89. «Nitrenes», ed. W. Lwowski, Wiley, New York, 1970.
90. *P. Scheiner*, in «Selective Organic Transformations», ed. B. C. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1970, vol. **1**, p. 327.
91. *A. B. Levy and H. C. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 4067.
92. *P. S. Portoghese and D. T. Sepp*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2253.
93. *A. G. Hortmann and D. A. Robertson*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 2758.
94. *W. Funke*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 70.
95. *N. S. Isaacs*, Chem. Soc. Rev., 1976, **5**, 181.
96. *J. K. Rasmussen and A. Hassner*, Chem. Rev., 1976, **76**, 389.
97. *L. A. Paquette, G. R. Allen Jr., and M. J. Broadhurst*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 4503.
98. *J. R. Malpass and N. J. Tweddle*, J. C. S. Perkin I, 1977, 874.
99. *J. C. Lagt and A. M. van Leusen*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 564.
100. *A. P. Marchand and R. W. Allen*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2551.
101. *G. Fierz, R. Chidgey, and H. M. R. Hoffman*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 410.
102. *A. C. Cope, H. L. Dryden, and C. F. Howell*, Org. Synth. Coll. Vol. **4**, 1963, 816.
103. *S. H. Wilen*, in «Topics in Stereochemistry», ed. N. L. Allinger and E. L. Eliel, Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. 6, p. 107.
104. *G. D. Y. Sogah and D. J. Cram*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 3038.
105. *W. D. Curtis, D. A. Laidler, J. F. Stoddart, and G. H. Jones*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 835.

106. *J. W. Smith*, в сс. 2, p. 161.
107. *L. M. Jackman and F. A. Cotton*, «Dynamic N. M. R. Spectroscopy», Academic, New York, 1975.
108. *J. B. Lambert*, «Topics in Stereochemistry», ed. N. L. Allinger and E. L. Eliel, Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. 6, p. 19.
109. *J. M. Lehn*, Fortschr. Chem. Forsch., 1970, 15, 311.
110. *J. R. Wiseman, H. O. Krabbenhoft, and R. E. Lee*, J. Org. Chem., 1977, 42, 629.
111. *R. Annunziata, R. Fornasier, and F. Montanari*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1133.
112. *R. S. Atkinson and J. R. Malpass*, J. C. S. Perkin I, 1977, 2242.
113. *I.Morishima and K. Yoshikawa*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 2950.
114. *V. Rautenstrauch*, J. C. S. Chem. Comm., 1969, 1122.
115. *C. H. Bushweller, W. G. Anderson, P. E. Stevenson, and J. W. O'Neil*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 4338.
116. *P. J. Crowley, M. J. T. Robinson, and M. G. Ward*, Tetrahedron, 1977, 33, 915.
117. *I. D. Blackburne, A. R. Katritsky, and Y. Takeuchi*, Accounts Chem. Res., 1975, 8, 300.
118a. *J. B. Lambert and S. I. Featherman*, Chem. Rev., 1975, 75, 611.
118б. *J. B. Lambert and S. A. Khan*, J. Org. Chem., 1975, 40, 369.
119. *F. A. L. Anet and I. Yavari*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 2794.
120. *H. Booth and M. L. Jozefowitz, J. C.* S. Perkin II, 1976, 895.
121. *L. J. Bellamy*, «Infra-Red Spectra of Complex Molecules», 3rd edn., Chapman and Hall, London, 1975.
122. *L. M. Jackman and S. Sternhell*, «Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry», 2nd edn., Pergamon, Oxford, 1969.
123. *W. H. Pirkle and S. D. Beare*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5150.
124. *B. C. Mayo*, Chem. Soc. Rev., 1973, 2, 49.
125. *A. F. Cockerill, G. L. O. Davies, R. C. Harden, and D. M. Rackham*, Chem. Rev., 1973, 73, 553.
126. *G. C. Levy and G. L. Nelson*, «^{13}C Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists», Wiley-Interscience, New York, 1972; *J. B. Stothers*, «^{13}C NMR Spectroscopy», Academic, New York, 1972.
127. *H. Eggert and C. Djerassi*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 3710.
128. *A. Ahond, M.-M. Janot, N. Langlois, G. Lukacs, P. Potier, P. Rasoanaivo, M. Sangare, N. Neuss, M. Plat, J. Le Men, E. W. Hagaman, and E. Wenkert*, J. Amer. Chem., Soc., 1974, 96, 633.
129. *K. Jankowski*, J. Org. Chem., 1976, 41, 3321.
130. «^{15}N NMR», ed. M. Witanowski and G. A. Webb, Plenum, Pondon, 1973.
131. *H. Paulsen and W. Greve*, Chem. Ber., 1970, 103, 486.
132. *I. M. Schulman and T. Venanzi*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 6739.
133. *V. Markowski, G. R. Sullivan, and J. D. Roberts*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 714.
134. *H. Budziklewicz, C. Djerassi, and D. H. Williams*, «Mass Spectrometry of Organic Compounds», Holden-Day, San Francisco, 1967.
135. *R. E. Carhart and C. Djerassi*, J. C. S. Perkin II, 1973, 1753.
136. *F. Kerek and G. Snatzke*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, 14, 109.
137. *H. E. Smith, J. R. Neergaard, E. P. Burrows, and F.-M. Chen*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 2908.
138. *B. Liberek, J. Ciarkowski, K. Plucinska, and K. Stachowiak*, Tetrahedron Letters, 1976, 1407.
139. *R. W. Taft and L. S. Levitt*, J. Org. Chem., 1977, 42, 916.
140. *R. W. Taft*, in «Proton Transfer Reactions», ed E. Caldin and V. Gold, Chapman and Hall, London, 1975, chapter 2.
141. *E. M. Arnett*, в сс. 140, chapter 3.
142. *D. H. Aue, H. M. Webb, and M. T. Bowers*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 311, 318.
143. *J. C. Speakman*. «The Hydrogen Bond and Other Intermolecular Forces», The Chemical Society, London, 1975.

144. «The Hydrogen Bond», ed. *P. Schuster, G. Zundel, and C. Sandorfy*, North-Holland, Amsterdam, 1976.
145. «International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics», section I vol. 1, «Structure-Activity Relationships», ed. *C. J. Cavallito*, Pergamon, Oxford, 1973.
146. *F. Franzen and K. Eysell*, «Biologically Active Amines Found in Man», Pergamon, Oxford, 1969.
147. *B. C. E. Banks*, в сс. 2, chapter 9, p. 499.
148. *G. A. Swan*, «An Introduction to the Alkaloids», Blackwell, Oxford, 1967
149. *J. M. Sayer, B. Pinsky, A. Schonbrunn, and W. Washtien*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 7998.
150. *W. P. Jencks*, Chem. Rev., 1972, 72, 705.
151. *T. D. Singh and R. W. Taft*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 3867.
152. *B. Singh*, Tetrahedron Letters, 1971, 321.
153. *H. Yazawa, K. Tanaka, and K. Kariyone*, Tetrahedron Letters, 1974, 3995.
154. *T. H. Chan and L. T. L. Wong*, J. Org. Chem., 1969, 34, 2766.
155. *J. D. Wilson and H. Weingarten*. Canad. J. Chem., 1970, 48, 983.
156. *S. Yamada, Y. Kasai, and T. Shiotiri*, Tetrahedron Letters, 1973, 1595.
157. *J. J. Byerley, G. L. Rempel, N. Takebe, and B. R. James*, J. C. S. Chem Comm., 1971, 1482.
158. *J. A. Tonnis, P. Donndelinger, C. K. Daniels, and Kovacic*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 560.
159. *T. Higuchi and J. Hasegawa*, J. Phys. Chem., 1965, 69, 796.
160. *E. H. White and D. J. Woodcock*, в сс. 2, chapter 8, p. 407.
161. *C. J. Collins*, Accounts Chem. Res., 1971, 4, 315.
162. *M. Regitz*, Synthesis, 1972, 351.
163. *D. H. R. Barton and S. C. Narang*, J. C. S. Perkin I, 1977, 1114.
164. *J. Burdon and V. C. R. McLoughlin*, Tetrahedron, 1965, 21, 1.
165. *H. Z. Sommer, H. I. Lipp, and L. L. Jackson*, J. Org. Chem., 1971, 36, 824.
166. *A. T. Bottini*, in «Selective Organic Transformations», ed. B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1970, vol. 1, p. 89.
167. *T. H. Lane and J. L. Speier*, J. Org. Chem., 1976, 41, 2714.
168. *J. L. Coke*, in «Selective Organic Transformations», ed. B. S. Thyagarajan Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. 2, p. 269.
169. *J. E. Hofmann, T. J. Wallace, and A. Schriesheim*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 1561
170. *I. Zugravescu and M. Petrovanu*, «N-Ylid Chemistry», McGraw-Hill, New York, 1976.
171. *G. A. Lee and H. H. Freedman*, Tetrahedron Letters, 1976, 1641.
172. *E. V. Dehmlow*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, 13, 170.
173. *J. Dockx*, Synthesis, 1973, 441.
174. *A. W. Herriott and D. Picker*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 2345.
175. *S. L. Rogen*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 6270.
176. *R. A. W. Johnstone*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1969, vol. 2, p. 249.
177. *Y. Yamomoto, I. Oda, and Y. Inouye*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 848.
178. *A. J. Fatiadi*, Synthesis, 1976, 133.
179. *R. V. Hoffman*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 6702.
180. *M. E. Kuehne and T. C. Hall*, J. Org. Chem., 1976, 41, 2742.
181. *G. Bettoni, C. Franchini, F. Morlacchi, N. Tangari, and V. Tortorella*, J. Org. Chem., 1976, 41, 2780.
182. *J. B. Aylward*, Quart. Rev., 1971, 25, 407.
183. *T. B. McMahon and P. Kebarle*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 3399.
184. *R. A. Olofson and C. M. Dougherty*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 581, 582.
185. *C. A. Brown*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 222.
186. *S. Bank*, J. Org. Chem., 1972, 37, 114.
187. *R. A. Bartsch and D. K. Roberts*, Tetrahedron Letters, 1977, 321.
188. *R. G. Harvey*, Synthesis, 1970, 161.
189. *Y. Wolman*, в сс. 2, chapter 11, p. 669.

190. *L. A. Carpino*, Accounts Chem. Res., 1973, **6**, 191.
191. *T. Oishi, K. Kamata, S. Kosuda, and Y. Ban*, J. C. S. Chem Comm., 1972, 1148.
192. *A. Abad, D. Mellier, J. P. Pete, and C. Portella*, Tetrahedron Letters, 1971, 4555.
193. *P. D. Carpenter and M. Lennon*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 664.
194. *E. H. Gold and E. Babad*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 2208.
195. *B. F. Cain*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2029.
196. *E. J. Corey and J. W. Suggs*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3223.
197. *N. Kornblum and A. Scott*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 399.
198. *B. G. Ramsay and R. J. Stoodley*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 3864.
199. *C. F. Hammer S. R. Heller, and J. H. Craig*, Tetrahedron, 1972, **28**, 239.
200. *D. R. Crist and N. J. Leonard*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 962.
201. *H. W. Heine*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. 3, p. 145.
202. *J. A. Deyrup and S. C. Clough*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 4590.
203. *R. S. Atkinson and C. W. Rees*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 778.
204. *P. Scheiner*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 2628.
205. *D. C. Horwell and C. W. Rees*, J. C. S. Chem. Comm., 1969, 1428.
206. *E. Vogel, W. Pretzer, and W. A. Böll*. Tetrahedron Letters, 1965, 3613.

6.2. ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АМИНЫ

ДЖ. М. З. ГЛАДЫХ, Д. ХАРТЛИ (Allen and Handbury's Research Ltd., Ware, Hertfordschire)

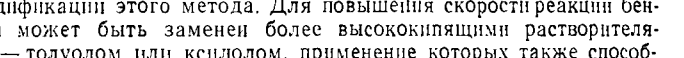
6.2.1. НЕНАСЫЩЕННЫЕ АМИНЫ

6.2.1.1. Енамины

В 1954 г. в практику органического синтеза был введен довольно общий метод препаративного алкилирования и ацилирования карбонильных соединений с помощью третичных енаминов (1) [1, 2]. Начиная с этого времени было выполнено значительное количество работ по химии енаминов; проблеме енаминов посвящены обзоры [3—7].

(1) Методы получения

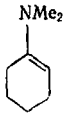
Из альдегидов и кетонов. Наиболее общим методом получения енаминов является конденсация альдегидов и кетонов со вторичными аминами (уравнение 1). Были описаны многочисленные модификации этого метода. Для повышения скорости реакции бензол может быть заменен более высококипящими растворителями — толуолом или ксилолом, применение которых также способствует азеотропному удалению воды [8, 9]. Могут быть также использованы такие кислые катализаторы, как *п*-толуолсульфокислота [10]. Для удаления воды используют и осушающие агенты, например карбид кальция [11] или молекулярные сита [12].



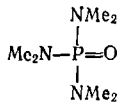
$$R^1R^2NH + O{=}C(R^3)-CH(R^4)-R^5 \xrightarrow{C_6H_6} R^1R^2N-C(R^3){=}C(R^4)-R^5 + H_2O \qquad (1)$$

(I)

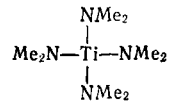
Источником амина в описываемой реакции служат не только вторичные амины. Например, циклогексанон при кипячении с гексаметилтриамидофосфатом (3) в течение 40 мин превращается в значительной степени в 1-диметиламиноциклогексен (2) [13]. Тетракис(диметиламино)титан (4) гладко превращает 3-метилбутанон-2 в енамин (5) [14]; этот метод особенно пригоден для синтеза енаминов из пространственно затрудненных кетонов и для синтеза ендиаминов из N,N-диалкилацетамидов [15].



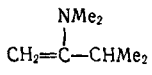
(2)



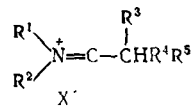
(3)



(4)



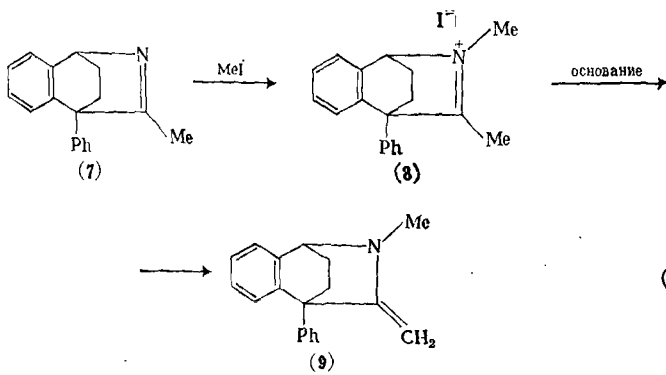
(5)



(6)

Из иминиевых солей. Иминиевые соли типа (6) реагируют с основаниями давая енамины (1), и, следовательно, методы их получения взаимосвязаны (см. также разд. 6.2.5.1). Алкилированию иминов с помощью алкилгалогенидов посвящен обзор [16].

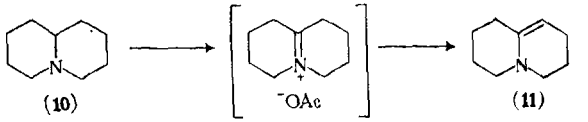
На приведенном ниже примере показано, что алкилирование имина (7) приводит к иминиевой соли (8), которая при действии основания превращается в енамин (9) [17] (уравнение 2).



(2)

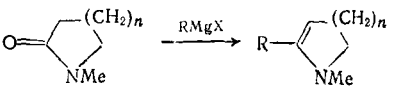
Общий метод синтеза енаминов из циклических третичных аминов через промежуточное получение иминиевых солей разработан Леонардом и сотр. в результате систематического изучения

окисляющего действия ацетата ртути. Применение этого метода показано на примере превращения хинолизидина (10) в $\Delta^{1(10)}$-дегидрохинолизидин (11) при действии ацетата ртути в 5%-ной водной уксусной кислоте [18] (уравнение 3).



(10) (11) (3)

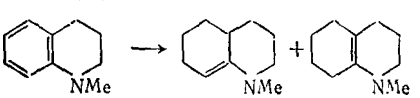
Из лактамов. Пяти- и шестичленные циклические N-алкиллактамы, например (12), при взаимодействии с реактивами Гриньяра дают пирролины (13а) и пиперидеины (13б) [4]. Эта реакция открывает возможность синтеза циклических енаминов, которые нельзя получить другими способами (уравнение 4).



(12) (13а) $n = 1$ (13б) $n = 2$ (4)

Частичное восстановление ароматических аминов. При использовании восстанавливающей системы литий — *н*-пропиламин джулолидин (14) восстанавливается до енамина тетрагидроджулолидина (15), а 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (16) в тех же условиях превращается в смесь енаминов (17) и (18) [19] (уравнения 5, 6).

(14) (15) (5)

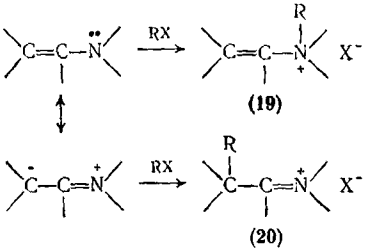


(16) (17) (18) (6)

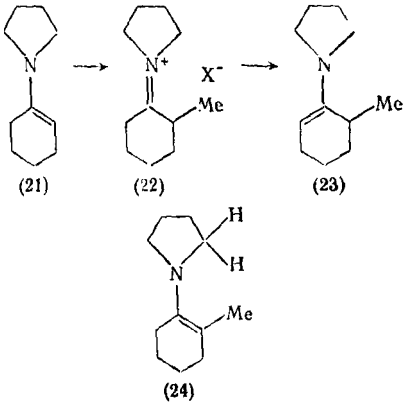
(2) Структура и свойства

Структура. Для енамина можно представить две мезомерные формы, в которых свободная электронная пара атома азота может перекрываться с π-электронами двойной связи. Для электрофильной атаки открываются две возможности: по атому азота или по β-углеродному атому; в первом случае образуется енаммониевая соль (19), во втором — иминиевая соль (20).

В 1954 г. появилось сообщение [1] о том, что метилирование енамина (21) с последующим кислотным гидролизом приводит к



моноалкилкетону. Очевидно, что эта реакция включает промежуточное образование енамина (23) из иминиевого иона (22), который далее не алкилируется. Образование изомерного енамина (24) исключается по пространственным причинам [8], так как в этом случае имело бы место ощутимое взаимодействие между метильной группой и метиленовой группой, соседней с атомом азота, при условии сохранения перекрывания между свободной электронной парой азота и двойной связью. Было высказано предположение [20], что метильная группа в (23) должна иметь аксиальную ориентацию, поскольку в альтернативной конформации метильная группа была бы почти копланарной с метиленовой группой, соседней с атомом азота, и в значительной степени препятствовала бы атаке по этому центру. Позднее аксиальная ориентация метильной группы в (23) была однозначно доказана [21].



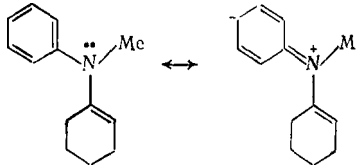
(7)

Спектроскопия. Валентные колебания двойной связи енаминов в ИК-спектрах проявляется в виде интенсивной полосы при 1630—1660 $см^{-1}$ [22, 23]. Эта полоса обнаруживает гипсохромный сдвиг на 20—50 $см^{-1}$ в том случае, когда протонирование

енаминов по β-углеродному атому приводит к образованию соответствующих иминиевых солей. Указанное смещение используется [22—24] для определения положения двойной связи относительно атома азота. Это смещение не наблюдается, если енамины не протонируются при β-углеродном атоме из-за отсутствия копланарности и электронного перекрывания в системе енамина.

В УФ-спектре наличие двойной связи, сопряженной с атомом азота, вызывает батохромный сдвиг полосы поглощения относительно ее положения для насыщенных аминов ($\lambda_{макс}$ 215 нм, ε 3000). Вследствие этого максимум поглощения для енаминов расположен при 230 ± 10 нм, а их коэффициент экстинкции (ε 5000—9000) обнаруживает гиперхромный эффект [25]. Эти особенности спектров могут быть объяснены с точки зрения перекрывания свободной электронной пары азота и π-электронов двойной связи.

Спектры протонного магнитного резонанса енаминов с α-водородным атомом также имеют характерный вид. Положение химического сдвига α-винильного протона отражает степень перекрывания между свободной электронной парой атома азота и двойной связью [26]: чем меньше степень перекрывания, тем в более сильном поле наблюдается резонансный сигнал протона. Например, сигнал винильного протона енамина (21) расположен при δ 4,17 (в $млн^{-1}$; в более слабом поле относительно тетраметилсилана). Этот сигнал смещается в слабое поле в область δ 4,55—4,62 в случае аналогичных енаминов — производных морфолина и пиперидина, но наблюдается при δ 5,24 в случае N-фениленамина (25), в котором свободная электронная пара атома азота вовлекается в сопряжение с фенильной группой, так что степень перекрывания с двойной связью енамина оказывается очень незначительной.



(25)

Свойства. Степень проявления енаминами основных свойств, повидимому, зависит от наличия или отсутствия α- или β-алкильных групп. α-Алкильные заместители повышают основность, а β-алкильные группы понижают ее [27]. Степень основности енаминов была измерена для растворов в хлороформе; было установлено, что енамины являются в 10—30 раз более слабыми основаниями, чем исходные вторичные амины. Атом азота енамина протонируется в первую очередь, и эта N-протонированная форма может перегруппировываться в $C_β$-протонированную форму, которая затем легко гидролизуется, превращаясь в аминную

и карбонильную составляющие. При алкилировании енаминов дихлорнафтохиноном образуется пурпурная окраска; эта реакция была предложена как удобная качественная проба на енамины [28].

(3) Реакции

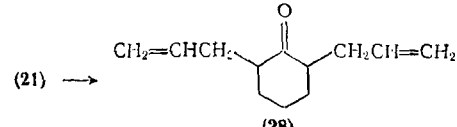
Алкилирование. В принципе алкилирование енаминов может осуществляться как по углероду, так и по азоту, но на практике, как правило, протекает С-алкилирование. Легкость алкилирования определяется структурой енамина и, в частности, его основностью и легкостью образования тригонального атома в переходном состоянии, а также природой алкилирующего агента и растворителя.

Енамины, производные ацетальдегида или монозамещенных ацетальдегидов, обычно не алкилируются [29], поскольку в условиях алкилирования осуществляется их самоконденсация. Однако в тех случаях, когда енамины содержат объемистые заместители, продукты С-алкилирования могут быть получены с хорошими выходами [30]. Например, енамин (26) первоначально N-алкилируется бензилбромидом, но дальнейшее нагревание с последующим гидролизом приводит к продукту С-алкилирования (27), вероятно, за счет межмолекулярной реакции (уравнение 8) [31].

$$Me_2NCH{=}CMe_2 + PhCH_2Br \xrightarrow[2.\ \text{Гидролиз}]{1.\ \Delta} PhCH_2\overset{\displaystyle Me}{\overset{|}{C}}CH{=}O \qquad (8)$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \underset{|}{Me}$$
(26) (27)

Прямое С-алкилирование происходит при действии аллил- и пропаргилгалогенидов, а также алкилгалогенидов на енамины, получаемые из циклических кетонов; реакция чувствительна к полярности растворителя [32].

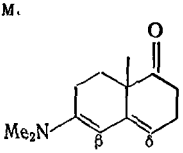
Алкилирование енамина обладает преимуществами по сравнению с непосредственным алкилированием кетона, поскольку в первом случае главным продуктом реакции обычно является моноалкильное производное [8, 32]; однако при использовании сильного органического основания и избытка алкилгалогенида преобладает процесс диалкилирования [32]. Так, к примеру, реакция енамина (21) с аллилбромидом (2 моль) в присутствии дициклогексилэтиламина с последующим гидролизом образующегося алкилированного енамина приводит к 2,6-диаллилциклогексанону (28) с почти количественным выходом (уравнение 9).



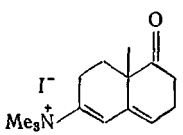
(21) → (9)

(28)

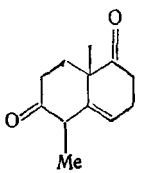
В диенаминах, например (29), имеются три возможных положения для электрофильной атаки: атом азота и атомы углерода в β- и δ-положениях. Однако реакции происходят в первую очередь при β-углеродном атоме. Так, например, в случае реакции диенамина (29) с метилиодидом в ДМФ (0 °С, 90 ч) образуется кристаллическая N-метиламмониевая соль (30) с выходом 92%; однако нагревание смеси енамина (29) и метилиодида в соотношении 1 : 1, или соли (30), в ДМФ при 160 °С (запаянная ампула, 70 ч) при последующем гидролизе дает только один продукт реакции — С-алкилированный дикетон (31) [33]. Ряд других экспериментальных данных четко доказывает, что это происходит в результате диссоциации соли (30) с последующим С-алкилированием.



(29)

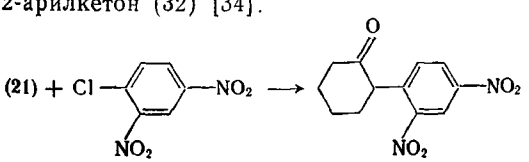


(30)



(31)

Арилирование. Енамин (21) реагирует с 2,4-динитрохлорбензолом, в результате чего после гидролиза с очень высоким выходом получают 2-арилкетон (32) [34].

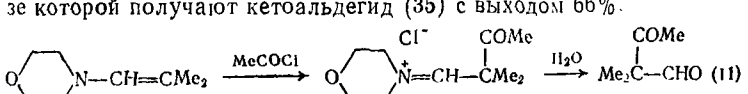


(10)

(32)

Ацилирование. Ацилированию енаминов посвящен обзор [35]. Енамины ацилируются по углероду или азоту, но обычно происходит С-ацилирование. Поскольку енамины являются более сильными основаниями, чем ацилированные енамины, половина взятого количества енамина превращается в соль, однако потерю енамина можно предотвратить путем добавления в реакционную смесь органического основания, например триэтиламина [36].

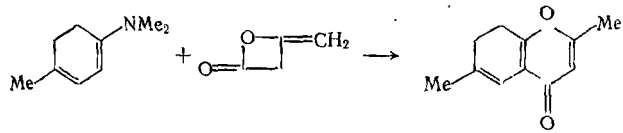
Ацилирование енаминов, полученных из альдегидов, протекает нормально в том случае, если енамин добавляют к хлорангидриду кислоты [37]; добавление енамина (33) к ацетилхлориду в эфире приводит к образованию иминиевой соли (34), при гидролизе которой получают кетоальдегид (35) с выходом 66%.



(11)

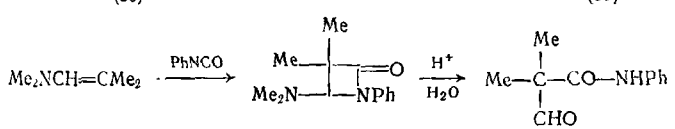
(33) (34) (35)

Помимо синтеза β-дикарбонильных соединений ацилирование енаминов открывает путь к получению самых разнообразных ациклических, карбоциклических и гетероциклических систем [35]. Например, диенамин (36) реагирует с дикетеном и вследствие атаки по β-углеродному атому в диенаминовой системе образуется 7,8-дигидрохромон (37) (уравнение 12) [38]. Кроме того, дизамещенные по β-углеродному атому енамины реагируют с изоцианатами, давая β-амино-β-лактамы [39, 40]. Так, например, в случае енамина (26) происходит экзотермическая реакция с фенилизоцианатом, в результате чего образуется β-лактам (38), который можно прогидролизовать до анилида (39) [31] (уравнение 13).



(12)

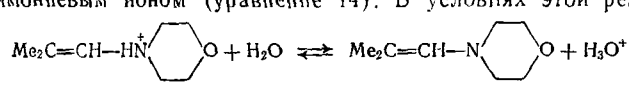
(36) (37)



(13)

(26) (38) (39)

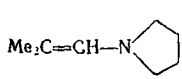
Гидролиз. Этой теме посвящен обзор [41]. Енамины простой структуры легко гидролизуются, образуя карбонильное соединение и вторичный амин. Результаты, полученные при изучении скорости гидролиза 4-(2-метилпропенил)морфолина (40) в разбавленных фосфатных буферных растворах, объясняются с точки зрения равновесия, существующего между свободным енамином и енаммониевым ионом (уравнение 14). В условиях этой реакции



(14)

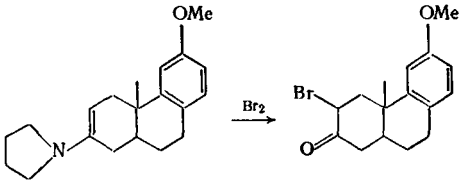
(40)

двойная связь енаммониевого иона не подвергается электрофильной атаке, поскольку свободная электронная пара азота уже не взаимодействует с двойной связью. Было показано, что гидролиз енамина (40) в интервале pH 4,1—9,5 подчиняется закономерностям общего кислотного катализа. Кинетические измерения, проведенные для сходного по строению енамина (41) в водных ацетатных буферных растворах и в разбавленной хлорной кислоте, показали, что общий основной катализ имеет место и в слабокислой среде.



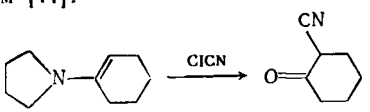
(41)

Галогенирование. Бромирование енамина (42) протекает избирательно [42] и приводит к моноброменамину, при гидролизе которого образуется α-бромкетон (43). При прямом бромировании кетона, синтетического предшественника енамина (42), происходит замещение как в α-положении к кетогруппе, так и в ароматическом кольце. При действии на енамины N-бром- и N-хлорсукцинимидов получают β-галогенененамины [43].



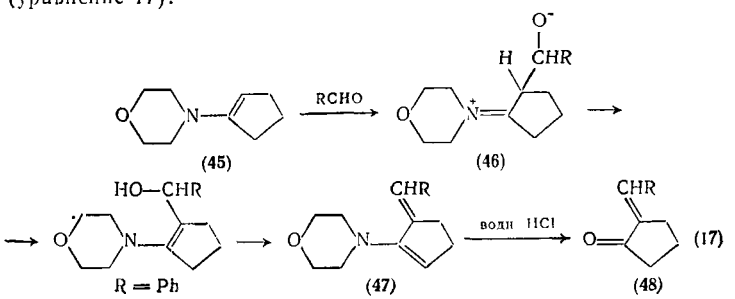
(42) (43) (15)

Реакции с галогенцианами. Енамин (21) вступает в реакцию с хлорцианом (1 экв) в присутствии триэтиламина (1 экв) в диоксане, в результате чего после гидролиза промежуточно образующегося цианенамина получают 2-цианоциклогексанон (44) с хорошим выходом [44].



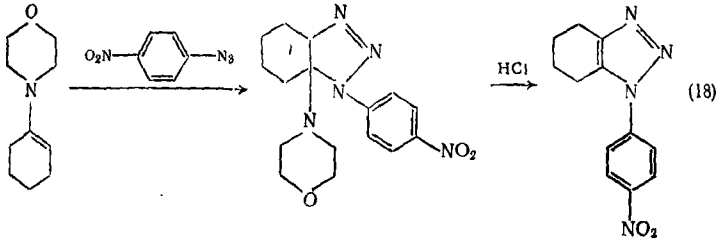
(21) (44) (16)

Реакции с альдегидами. Получаемые из циклических кетонов енамины реагируют с алифатическими и ароматическими альдегидами, давая с хорошими выходами 2-моноалкилиденовые производные кетонов [45]. По-видимому, первой стадией реакции является образование диполярного иона (46), который после переноса протона теряет молекулу воды, превращаясь в диенамин (47), а последний при гидролизе дает непредельный кетон (48) (уравнение 17).



(45) (46) (47) (48) (17)

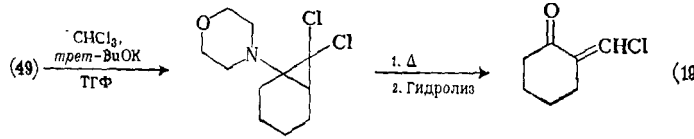
Реакции циклоприсоединения. Енамины — производные циклических кетонов — в реакции с азидами образуют производные триазола. Например, енамин (49) реагирует с *п*-нитрофенилазидом, давая триазолин (50), который при действии кислоты превращается в триазол (51) (уравнение 18) [46].



(18)

(49) (50) (51)

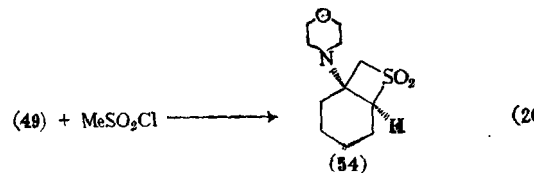
Получаемые из циклогексанона енамины в условиях хорошо известной реакции [47, 48] присоединяют дихлоркарбен, давая аддукт состава 1 : 1. Енамин (49) реагирует таким образом с дихлоркарбеном в интервале температур от —10 до —20 °С; в результате реакции образуется устойчивый аддукт (52), при термическом разложении и гидролизе которого получают кетон (53) (уравнение 19).



(19)

(52) (53)

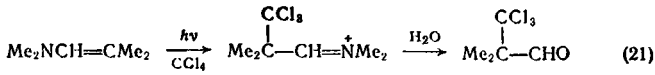
Алкилсульфонилхлориды, имеющие атом водорода в α-положении, также присоединяются к енаминам, являющимся производными альдегидов и циклических кетонов, с образованием циклических сульфонов. Например, при взаимодействии енамина (49) с метансульфонилхлоридом получают сульфон (54) [49] (уравнение 20).



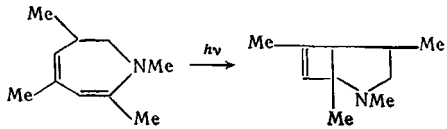
(20)

(54)

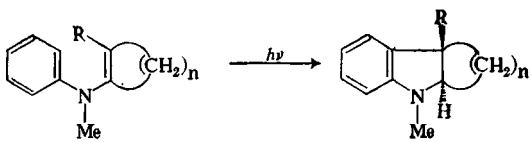
Фотохимические реакции. Енамины и диенамины могут также принимать участие в фотохимических реакциях; примеры подобных превращений приведены в уравнениях 21—23 [50—52].



(26) (21)



(22)



(23)

(а) R=H, n=4
(б) R=H, n=5
(в) R=Me, n=4

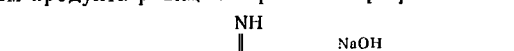
Восстановление. Двойная связь енаминов легко восстанавливается с помощью борогидрида натрия или алюмогидрида лития; при этом получают насыщенные амины [53].

6.2.1.2. Аллиламины

В этом разделе рассматриваются методы получения, свойства и реакции простых аминов, содержащих аллильную группировку, например аллиламина (55), который является характерным представителем этого класса соединений.

(1) Методы получения

При реакции аллилхлорида (56) с водным раствором аммиака или аминами в присутствии хлорида меди(I) образуются аллиламины с выходами 36—90% [54]. Аллиламин может быть получен также (выход 64%) обработкой аллилхлорида (56) гуанидином с последующим щелочным гидролизом (уравнение 24) с выделением продукта реакции перегонкой [55].



(56) (55) (24)

Аллиламины могут быть получены гидролизом аллилизотиоцианатов соляной кислотой [56]. Сходный метод получения включает перегруппировку аллилтиоцианатов в изотиоцианаты и гидролиз образующегося продукта реакции (уравнение 25). Этот

метод представляет практический интерес, поскольку позволяет синтезировать α-замещенные аллиламины, с трудом получаемые другими методами [57]. Для синтеза аллиламинов применяют также электрохимическое восстановление акрилонитрила, например, на свинцовом катоде [58], и катализируемое палладием аллилирование аминов с помощью простых и сложных аллиловых эфиров (уравнение 26) [59].

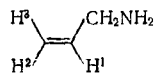
$$R^1R^2C{=}CHCH_2SCN \longrightarrow R^1R^2\overset{\displaystyle NCS}{\overset{|}{C}}CH{=}CH_2 \xrightarrow{H^+} R^1R^2\overset{\displaystyle NH_2}{\overset{|}{C}}CH{=}CH_2 \qquad (25)$$

$$Et_2NH + MeCO_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{Pd} Et_2NCH_2CH{=}CH_2 \qquad (26)$$

(2) Свойства

Наличие аллильной двойной связи снижает основность аминов [60] (pK_a для аллиламина 9,49, для диаллиламина 9,29 и для триаллиламина 8,31). Эти данные получены при измерении основности в воде; значения относительной основности γ-замещенных *транс*-аллиламинов были определены потенциометрическим титрованием в нитробензоле [61].

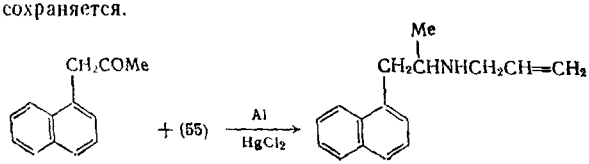
Данные ИК-спектра аллиламина показывают, что влияние орбитали свободной электронной пары при азоте, изменяющей индукционный эффект аллильной группы, на положение и интенсивность полосы поглощения аминогруппы крайне незначительно при условии сохранения sp^3-гибридизации атома азота [62]. В спектре ЯМР олефиновые протоны аллиламина имеют следующие химические сдвиги (δ): 5,95 (H^1), 5,03 (H^2) и 5,14 (H^3) [63].



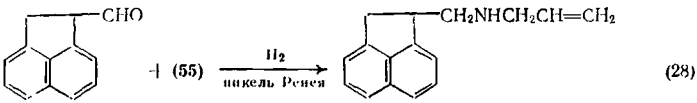
(55)

(3) Реакции

По отношению к алкилирующим и ацилирующим агентам, а также в реакции образования оснований Шиффа с альдегидами аллиламин (55) проявляет себя как типичный амин. Азометиновая двойная связь в основаниях Шиффа может быть восстановлена с помощью алюминиевой фольги, активированной хлоридом ртути(II) (уравнение 27) [64], или водородом в присутствии никеля Ренея (уравнение 28) [65]; аллильная двойная связь при этом сохраняется.

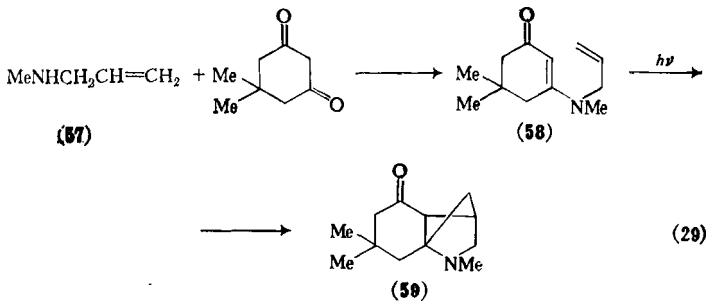


(27)



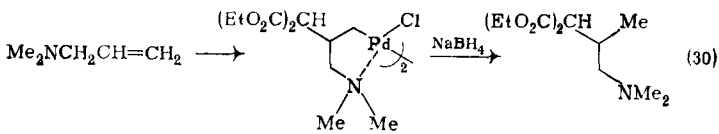
(28)

Для олефиновой связи не характерны какие-либо особые химические свойства, хотя в определенных случаях как аминогруппа, так и двойная связь могут вступать в химическую реакцию; например, аллиламин (57) реагирует с димедоном, давая енаминокетон (58), при облучении которого получается трициклический кетон (59) [66] (уравнение 29).



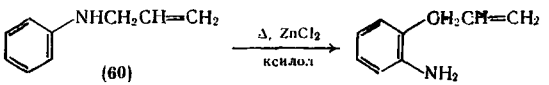
(29)

Было показано, что комплексные соединения аллиламинов с палладием реагируют с нуклеофильными атомами углерода, а продукты реакции можно восстановить до сложных γ-аминоэфиров или кетонов с высоким выходом [67]. В уравнении 30 приведен пример такой реакции; в качестве нуклеофильного агента используется анион диэтилмалонового эфира.

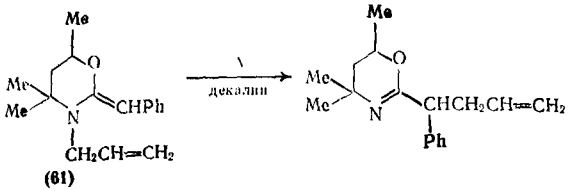


(30)

Перегруппировки типа перегруппировки Клайзена для аллиламинов не так характерны, как для соответствующих простых аллиловых эфиров. Однако примеры перегруппировки N-аллиланилина (60) [68], катализируемой кислотой Льюиса, и термической перегруппировки оксазина (61) [60] показали, что перегруппировки этого типа могут быть использованы в органическом синтезе (уравнения 31 и 32).



(31)

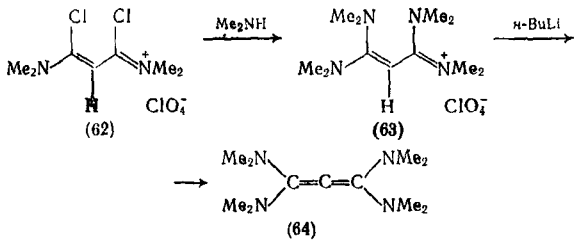


(32)

6.2.1.3. Амины алленового ряда

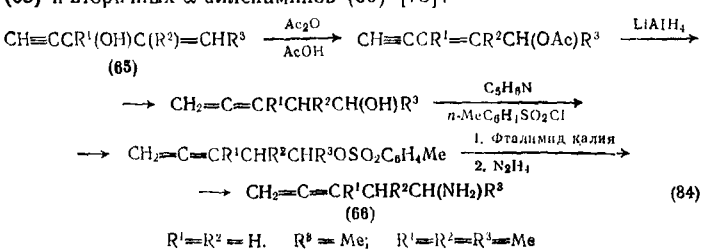
(1) Методы получения

В литературе имеется довольно мало сведений об аминах алленового ряда. Однако были синтезированы такие тетрааминоаллены, как (64), путем взаимодействия 1,3-диамино-1,3-дихлораллил-катиона (62) (в виде соли с перхлорат-анионом) с вторичным амином и последующего превращения продукта реакции (63) в амин (64) при обработке *н*-бутиллитием или избытком амида натрия в безводном жидком аммиаке [70] (уравнение 33).

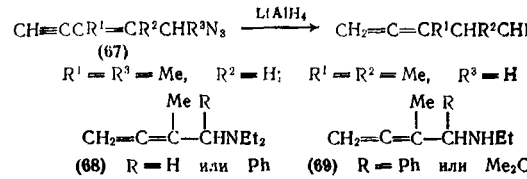


(33)

Аллены с первичной аминогруппой в боковой цепи, например (66), были получены исходя из спиртов (65), содержащих одновременно двойную и тройную связи (уравнение 34) [71], а также восстановлением азидов аналогичного строения (67) с помощью $LiAlH_4$ [72] (уравнение 35). Реакции же цинк- и магнийорганических производных 1-бромбутина-2 с простыми *гем*-аминоэфирами и с альдиминами были использованы в синтезе третичных (68) и вторичных α-алленаминов (69) [73].



(34)

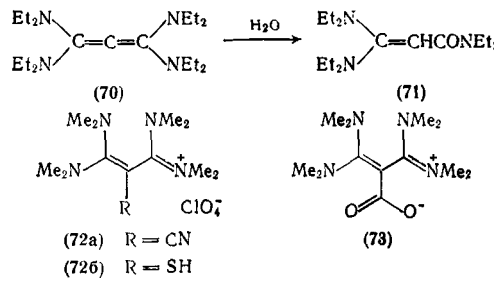


(2) Свойства

Амины алленового ряда, например (64), представляют собой жидкости, которые можно перегонять. Они не разлагаются при хранении в отсутствие воздуха и влаги, однако самопроизвольно реагируют с воздухом.

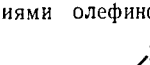
(3) Реакции

Алленамин (70) реагирует с водой, давая амид (71); его аналог (64) при реакции с фенилцианатом и суспензией серы в смеси дихлорметана и эфира образует соли (72а) и (72б), выделенные в виде перхлоратов, а с диоксидом углерода дает бетаин (73) [73].



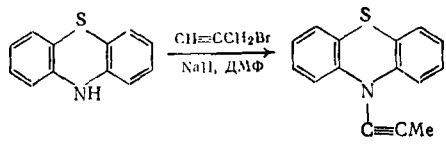
6.2.1.4. Иниамины [74, 75]

Название «иниамин» введено, чтобы подчеркнуть аналогию между N,N-дизамещенными 1-аминоалкинами-1 (74) и соответствующими соединениями олефинового ряда, известными как «енамины».



(1) Методы получения

Первый представитель иниаминов (75) был получен в 1958 г. случайно в результате пропаргиловой перегруппировки [76] (уравнение 37).

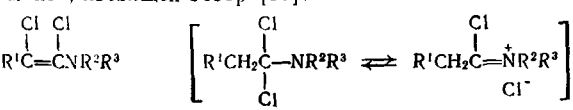


(37)

(75)

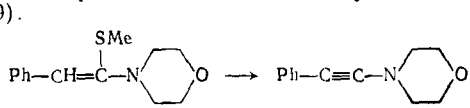
Впоследствии было показано, что пропаргиламины можно получить в мягких условиях и с хорошим выходом и затем изомеризовать в инамины в присутствии основания, например гидроксида калия в диметилсульфоксиде [77]. Хотя первоначально эта реакция применялась исключительно к N-арилзамещенным производным, позднее она была распространена и на N-алкильные производные за счет использования особых катализаторов, таких, как амид натрия на оксиде алюминия [78].

В настоящее время наряду с изомеризацией для получения инаминов применяют реакции элиминирования и замещения. Так, например, отщепление галогена в α,β-дигалогенаминах (**76**) действием бутиллития [79] или отщепление хлористого водорода в 1,1-дихлораминах (**77**) с помощью N,N-дизамещенных амидов лития [80] приводит к инаминам. Синтезу инаминов, исходя из α-хлоренаминов, посвящен обзор [81].



(**76**) (**77**)

Элиминирование метантиола в N,S-ацеталях кетена (**78**) [80] или сероводорода в фенилтиоацетамидах (**79**) [82] при действии амидов лития или натрия также позволяет получать инамины (уравнения 38, 39).

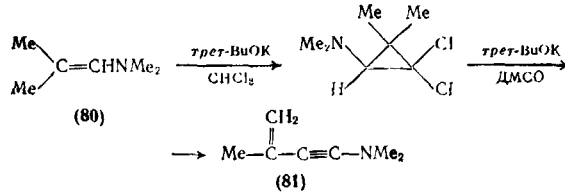


(**78**) (38)

(**79**) (39)

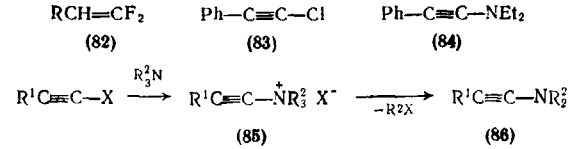
Присоединение дихлоркарбена к енамину (**80**) с последующим дегидрохлорированием под действием *трет*-бутоксида калия в диметилсульфоксиде приводит к алкенинамину (**81**) [83] (уравнение 40).

Удобный лабораторный способ синтеза инаминов (**74**; $R^2 = R^3 = Et$) заключается во взаимодействии дифторалкена (**82**) с диэтиламидом лития [84]. Последний реагент замещает также



(80) (81) (40)

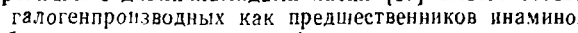
атом галогена в фенилхлорацетилене (83), давая инамин (84) с высоким выходом [85]. Кроме того, реакция 1-галогеналкинов с алифатическими третичными аминами приводит к солям четвертичных аммониевых оснований (85), которые деквaтернизацией избытком третичного амина могут быть превращены в инамин (86) [85, 86].



(82) (83) (84)

(85) (86) (41)

В реакции с диалкиламидами лития [87] вместо соответствующих галогенпроизводных как предшественников инаминов (74) могут быть применены простые эфиры ацетиленового ряда, например (87).



(87)

(2) Свойства [75]

Инамины представляют собой, как правило, бесцветные жидкости с запахом, напоминающим запах аминов. Обычно они устойчивы к действию повышенных температур и безопасны в работе, особенно третичные С-замещенные соединения. В полярных растворителях инамины обладают повышенной реакционной способностью; их реакционная способность зависит от характера заместителей при азоте. Как и следовало ожидать, N-арил- и N-трифторметилпроизводные являются соответственно наиболее устойчивыми и наименее реакционноспособными соединениями.

В ИК-спектрах несимметрично замещенных инаминов наблюдается сильная полоса поглощения при 2220 $см^{-1}$, характерная почти для всех дизамещенных производных.

(3) Реакции

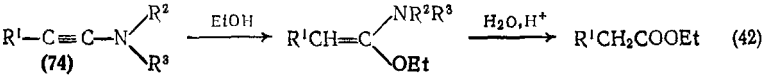
Реакционную способность инаминов можно объяснить с точки зрения двух резонансных структур (88) и (89), хотя, по-видимому, первая из них преобладает. В результате электрофильной

атаки на инамины возникают структуры кетениминия, энергетически менее выгодные, чем иминиевые соли, получаемые из енаминов [88]. Следовательно, можно ожидать, что инамины будут реагировать с монофункциональными нуклеофильными агентами хуже, чем енамины, причем реакция будет осуществляться преимущественно путем присоединения в α- и β-положения по отношению к атому азота.

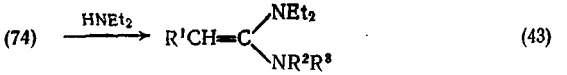
(88) (89)

Нуклеофильное присоединение. Катализируемая кислотой гидратация инаминов (74) с образованием амидов ($R^1CH_2CONR^2R^3$) является, по-видимому, одной из первых изученных реакций инаминов [89]. Гидратация инаминов протекает настолько легко, что инамины были использованы в качестве дегидратирующих агентов в синтезах ангидридов кислот, амидов и пептидов [90, 91].

Аналогичным образом спирты и амины также присоединяются к инаминам (уравнения 42 [90] и 43 [89]).

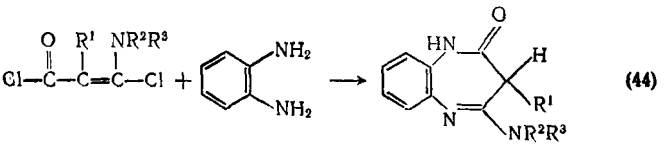


(74) (42)



(74) (43)

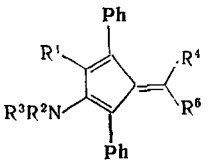
Ацилирование. Ацилгалогениды, такие, как фосген, тиофосген и тионилхлорид, реагируют с инаминами (74), давая аддукты типа (90) практически с количественным выходом [92]. Продукты присоединения термически устойчивы и могут быть перегнаны в вакууме без разложения. Однако в этих соединениях имеются два реакционноспособных атома хлора, которые могут взаимодействовать с бифункциональными агентами, давая гетероциклические соединения, например (91) [93] (уравнение 44).



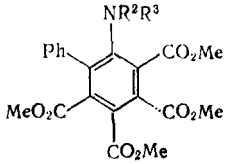
(90) (91) (44)

Реакции циклоприсоединения. Инамины присоединяются к различным активированным двойным связям с образованием циклических продуктов. Например, они реагируют с 1,2-дифенилметиленциклопропенами, давая 3-аминофульвены (92), которые нельзя

получить обычными методами [94]. При реакции инамина с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты образуется замещенный анилин (93) [90].

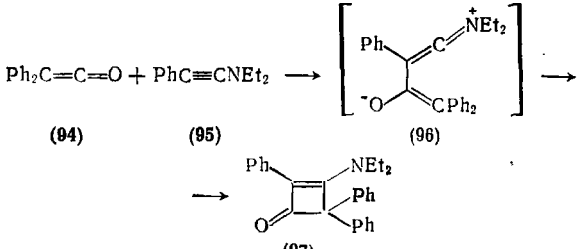


(92)

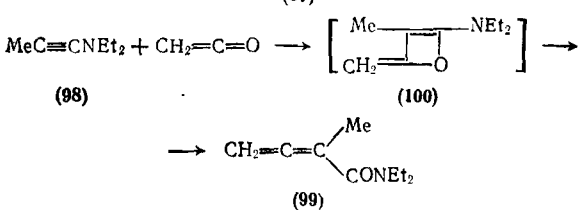


(93)

Реакция инаминов с кетенами, например инамина (95) с кетеном (94), протекает легко, по-видимому, через стадию образования промежуточного цвиттерионного соединения (96) [95] и приводит к циклобутенону (97) с почти количественным выходом (уравнение 45). Однако незамещенный кетен реагирует с инамином (98), давая в качестве главного продукта реакции аллен (99). Предполагают, что в этом случае циклизация промежуточного цвиттериона затрагивает и атом кислорода, в результате чего образуется оксет (100), который быстро перегруппировывается в аллен (99) (уравнение 46).



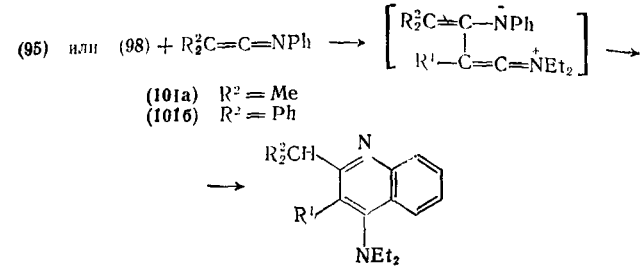
(94) (95) (96) (97) (45)



(98) (100) (99) (46)

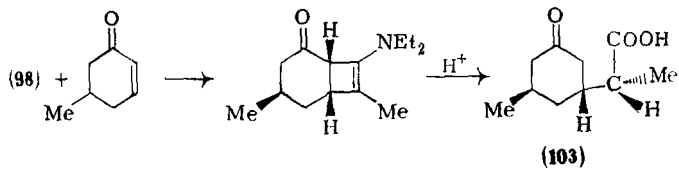
Кетенимины (101а) и (101б) также вступают в реакцию циклоприсоединения к инаминам (95) и (98), давая 4-аминохинолины (102) [96] (уравнение 47); однако эти реакции протекают более медленно, чем аналогичные реакции циклоприсоединения с кетенами [95].

Циклоприсоединение инамина (98) к 5-метилциклогексенону представляет особый интерес, поскольку гидролиз продукта



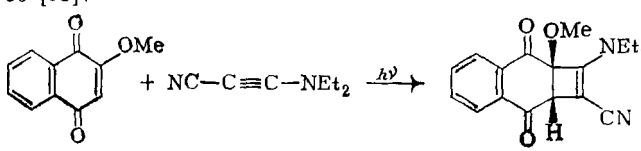
(47)

циклоприсоединения в контролируемых условиях приводит к кислоте (103) с тремя асимметричными центрами, которые имеют лишь показанную ниже относительную конфигурацию (уравнение 48) [97].

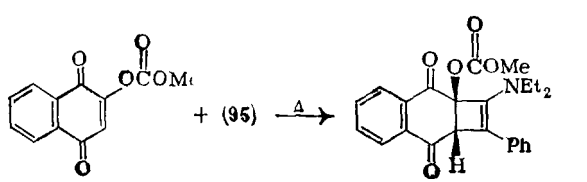


(48)

Реакции циклоприсоединения инаминов к хинонам можно инициировать как фотохимическим способом, так и термически. Отдельные примеры подобных реакций приведены в уравнениях 49 и 50 [98].



(49)



(50)

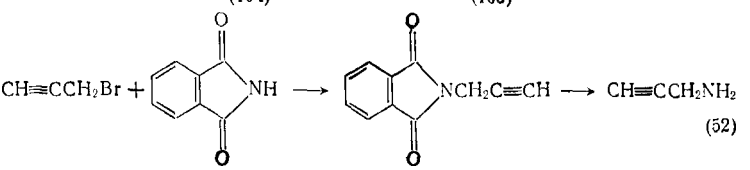
6.2.1.5. Амины ацетиленового ряда

В этом разделе рассмотрены другие амины ацетиленового ряда, отличающиеся по структуре от инаминов. Некоторых аспектов этой темы касаются обзоры [99, 100].

(1) Методы получения

Пропаргиламины (105) могут быть получены из галогенацетиленов типа **(104)** действием избытка аммиака или соответствующего амина [101] (уравнение 51), при использовании гексаметилентетрамина [102] или по реакции с литиевыми производными вторичных аминов [103]. Реакция Манниха с монозамещенными ацетиленами в присутствии медного катализатора является наиболее распространенным методом синтеза третичных пропаргиламинов **(105)** [101, 104]. Пропаргиламин простейшего строения легко получается в условиях синтеза Габриэля (уравнение 52) [105].

$$\underset{(104)}{R^1C{\equiv}CCH_2Br} \xrightarrow{R^2R^3NH} \underset{(105)}{R^1C{\equiv}CCH_2NR^2R^3} \qquad (51)$$



(52)

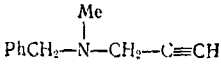
Бутин-3-амин (106) был синтезирован с помощью реакции ацетиленидов металлов с галогенаминами [106] (уравнение 53), а соединения с более длинной алкильной цепью, например **(107)**, могут быть получены путем восстановления соответствующего амида ацетиленового ряда алюмогидридом лития [107] (уравнение 54).

$$CH{\equiv}CNa + BrCH_2CH_2NH_2 \longrightarrow \underset{(106)}{CH{\equiv}C{-}CH_2CH_2NH_2} \qquad (53)$$

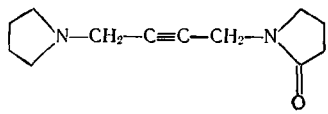
$$MeC{\equiv}C{-}CH_2\underset{\displaystyle Me}{\underset{|}{C}}HCONR^1R^2 \xrightarrow{LiAlH_4} MeC{\equiv}CCH_2\underset{\displaystyle Me}{\underset{|}{C}}HCH_2NR^1R^2 \qquad (54)$$

$$\qquad\qquad\qquad

моноаминооксидазы и эффективно снижает кровяное давление, хотя побочные действия и ограничивают его применение. Оксотреморин вызывает судороги в организме животных и используется в лабораторных исследованиях для выявления лекарственных препаратов, пригодных для лечения болезни Паркинсона.



(108)

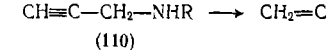


(109)

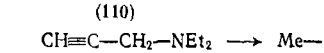
(3) Реакции

В этом разделе основное внимание уделено перегруппировкам и реакциям циклизации ацетиленовых аминов, а также превращениям, затрагивающим обе функциональные группы.

Прототропная перегруппировка вторичных пропаргиламинов (110) приводит к иминам (111) [111], в то время как третичные амины, например (112), в присутствии калия или амида калия на оксиде алюминия [112] перегруппировываются в инамины (113).

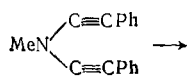


(110) (111) (55)

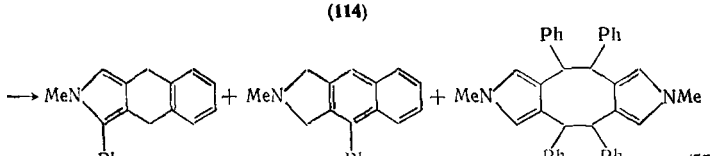


(112) (113) (56)

Перегруппировка диацетиленамина (114), катализируемая *трет*-бутоксидом калия, является более сложным процессом и приводит к трем основным продуктам реакции (уравнение 57) [113].



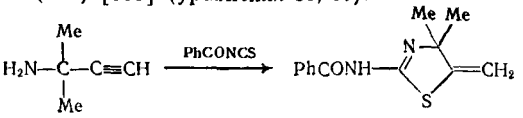
(114)



(57)

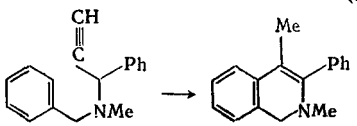
Реакции циклизации с участием ацетиленовых аминов широко используются в синтезе гетероциклических соединений, например для получения тиазолинов (115) по реакции с бензоилизотиоцианатом [114] (уравнение 58). Аналогичным образом циклизация N-бензилпропаргиламинов под действием полифосфорной кислоты

легла в основу нового подхода к синтезу изохинолинов (**116**) и изопавинов (**117**) [115] (уравнения 59, 60).



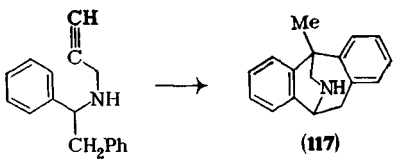
(58)

(115)



(59)

(116)



(60)

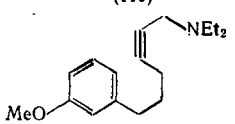
(117)

Реакциям циклизации ацетиленовых аминов посвящен обзор [116].

Региоспецифичная гидратация пропаргиламинов (**118**) действием серной кислоты, содержащей сульфат ртути(II), позволяет легко получать амины типа (**119**), которые являются замаскированными винилкетонами (120). Эта реакция была использована для получения ключевого промежуточного соединения (**121**) в синтезе эстрона [104].

$$RC{\equiv}C{-}CH_2NEt_2 \longrightarrow RCOCH_2CH_2NEt_2 \longrightarrow RCOCH{=}CH_2 \quad (61)$$

(118) **(119)** **(120)**

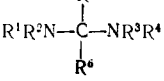


(121)

6.2.2. ДИАМИНЫ И ПОЛИАМИНЫ

6.2.2.1. 1,1-Диамины [117]

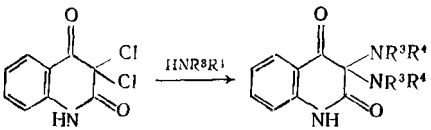
Эти соединения, структура которых представлена общей формулой (**122**), называют также *гем*-диаминами или аминалями.



(122)

(1) Методы получения

1,1-Диамины могут быть получены реакцией метилендигалогенидов с аммиаком или аминами [118] и конденсацией альдегидов или кетонов с вторичными аминами [119]. В качестве исходных веществ были использованы соединения, содержащие дихлормалоновый фрагмент [120], и фенилглиоксаль [121] (уравнения 62, 63).

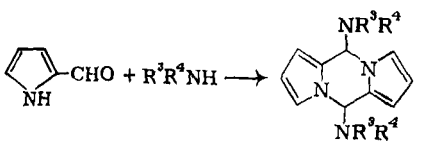


(62)

$$PhCOCHO + HNR^3R^4 \longrightarrow PhCOCH(NR^3R^4)_2 \qquad (63)$$

Реакция карбиноламинов (см. разд. 6.2.3.1) с первичными или вторичными аминами также является хорошим методом получения 1,1-диаминов [117]. Так, несимметричные 1,1-диамины (**123**) могут быть синтезированы [122] реакцией формальдегида с дициклогексиламином и другим вторичным амином (уравнение 64). Аналогичным путем получены [123] трициклические соединения (**124**) (уравнение 65).

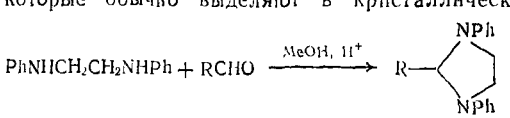
$$(C_6H_{11})_2NH + HCHO + R^3R^4NH \longrightarrow \underset{(123)}{(C_6H_{11})_2NCH_2NR^3R^4} \qquad (64)$$



(65)

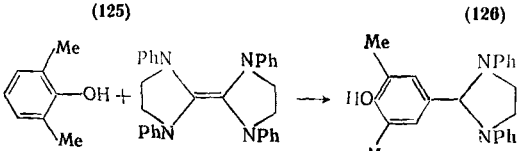
(**124**)

Этилендиамины, например N,N′-дифенилэтилендиамин (**125**), также реагируют с альдегидами, давая имидазолины (**126**) (уравнение 66), которые обычно выделяют в кристаллическом виде



(66)

(**125**) (**126**)



(67)

(**127**), (**128**)

[119]. Эта реакция была предложена для идентификации альдегидов [124]. Было показано, что реакция фенолов с олефинами, например (127), двойная связь которых обогащена электронами, также приводит к имидазолинам (128) [125] (уравнение 67).

(2) Свойства

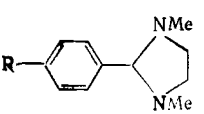
Устойчивость 1,1-диаминов определяется их структурой, а также свойствами веществ, с которыми они находятся в контакте. Например, метилендиамин $H_2NCH_2NH_2$ не был выделен в свободном состоянии, однако жидкий тетраметилметилендиамин $Me_2NCH_2NMe_2$ устойчив в водном растворе, а циклические аминали, такие, как (124) и (126), — кристаллические вещества, устойчивые в щелочной (но не в кислой) среде. Некоторые третичные 1,1-диамины устойчивы при повышенных температурах и их можно перегонять при атмосферном давлении. Однако третичные 1,1-диамины, имеющие водородный атом в положении 2 [126], и вторичные 1,1-диамины $RNHCH_2NHR$ [117] при перегонке разлагаются на амин и имин.

(3) Реакции

Хант и Вагнер [127] изучили действие кислоты на 1,1-диамины и образование солей 1,1-диаминов. Они пришли к выводу, что большинство аминалей разлагаются при действии кислот в присутствии или в отсутствие воды или спиртов. И хотя можно получить соли некоторых более устойчивых 1,1-диаминов, как правило, эти соли недостаточно устойчивы при хранении вследствие разложения до карбениевого иона, стабилизованного наличием атома азота:

$$R{-}\overset{|}{\underset{|}{N}}{-}\overset{+}{C}H_2 \longleftrightarrow R{-}\overset{+}{N}{=}CH_2$$

В работе [128] приведены данные о гидролизе имидазолинов (129).

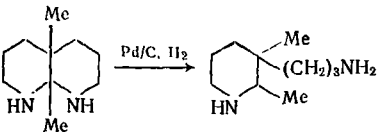


(129)

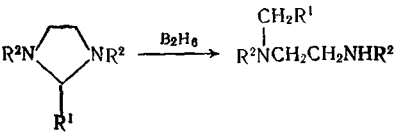
В присутствии кислот спирты превращают 1,1-диамины в ацетали (131), однако при использовании мягко действующих катализаторов, например гидрохлорида пиридина, можно выделить простой 1,1-аминоэфир (130) [117].

$$R^1_2NCH_2NR^1_2 + R^2OH \xrightarrow{C_5H_5N\cdot HCl} \underset{(130)}{R^2OCH_2NR^1_2} \xrightarrow[R^2OH]{HCl} \underset{(131)}{R^2OCH_2OR^2} \qquad (68)$$

1,1-Диамины легко расщепляются в условиях каталитического гидрогенолиза и при действии диборана (уравнения 69, 70), а также при восстановлении металлами, например цинком, растворяемыми в щелочи [117]. Хлорангидриды кислот, галогены, галогеноводороды, метилхлорметиловый эфир и метилхлорметилсульфид также расщепляют 1,1-диамины, давая α-галогенамины $R^1R^2NCH_2Cl$ (см. разд. 6.2.5.1).



(69)



(70)

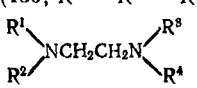
Алкилирование 1,1-диаминов протекает медленно; это говорит о том, что они обладают менее сильными нуклеофильными свойствами, чем простые амины. Однако из них тем не менее могут быть получены соли моночетвертичных аммониевых оснований, например (132а) [129]. Получена также и соль (132б); согласно

$Me_2NCH_2\overset{+}{N}Me_3\ Br^-$ (132а) $Me_3\overset{+}{N}CH_2\overset{+}{N}Me_3\ 2I^-$ (132б)

литературным данным [130] она устойчива при хранении в атмосфере сухого азота. Однако, как правило, эти соли неустойчивы, что свидетельствует о том, что появлявшиеся ранее в литературе сведения о получении этих соединений были ошибочными [130].

6.2.2.2. 1,2-Диамины

В этом разделе рассматриваются в основном синтез, свойства и реакции замещенных этилендиаминов (133) и, в частности, самого этилендиамина (133; $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$).

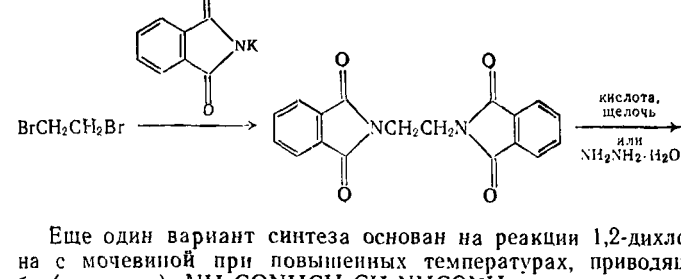


(133)

(1) Методы получения

Хотя реакция аммиака с 1,2-дигалогенэтаном при комнатной температуре или при нагревании под давлением приводит к этилендиамину (133), этот метод не совсем удовлетворителен, поскольку может происходить дальнейшее алкилирование с образо-

ванием пиперазина и линейных полимеров [131]. В основе более удачного метода получения этилендиамина лежит синтез по Габриэлю (уравнение 71). По этому методу дибромэтан нагревают с фталимидом калия, а образующийся замещенный фталимид переводят в этилендиамин [132].

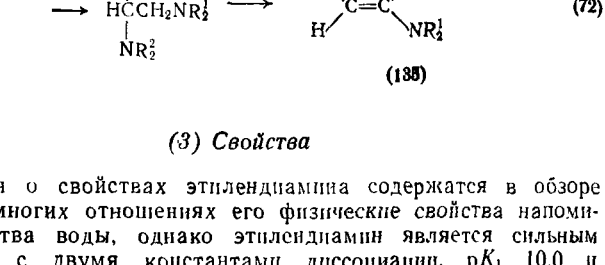


(133) (71)

Еще один вариант синтеза основан на реакции 1,2-дихлорэтана с мочевиной при повышенных температурах, приводящей к *бис*(мочевине) $NH_2CONHCH_2CH_2NHCONH_2$, которая гидролизуется в щелочных условиях до этилендиамина [133]. Кроме того, удовлетворительными методами синтеза этилендиаминов (**133**) являются также перегруппировка Курциуса диазидов янтарной кислоты и восстановление α-нитроаминов и α-аминонитрилов [134].

(2) Аминоенамины

1,2-Бис(диалкиламино)этилены (аминоенамины) (**135**) получают из третичных 2,2-дихлорэтиламинов (**134**) реакцией с амидами лития с последующим элиминированием амина при нагревании [135] (уравнение 72).



(72)

(3) Свойства

Сведения о свойствах этилендиамина содержатся в обзоре [136]. Во многих отношениях его физические свойства напоминают свойства воды, однако этилендиамин является сильным основанием с двумя константами диссоциации, pK_1 10,0 и pK_2 7,0 (при 20 °C).

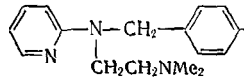
Безводный этилендиамин как полярный растворитель сравним с жидким аммиаком; он нашел применение как растворитель для потенциометрического титрования слабых кислот [137].

При изучении основности в газовой фазе было обнаружено, что для молекул этилендиамина, объединенных водородными связями, характерна значительная энергия напряжения. Это указывает на то, что $^{+}NH\cdots N$ водородная связь стремится к линейной геометрии [138].

Дипольный момент (μ) этилендиамина в интервале температур 298—429 К составляет 1,9 Д [139].

Как сам этилендиамин, так и его производные, например этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) (133; $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = CH_2CO_2H$), с ионами металлов образуют хелаты [140].

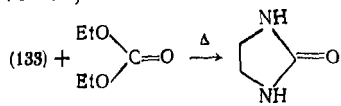
Фрагмент 1,2-диамина является элементом структуры некоторых лекарственных препаратов, в частности, входит в состав антигистаминных препаратов, родственных пириламину (неоантерган) (136).



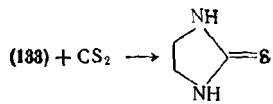
(136)

(4) Реакции

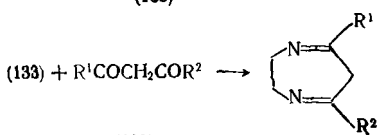
Наиболее важными реакциями этилендиамина, отличающими его от обычных аминов, являются реакции, в которых принимают участие обе аминогруппы и образуются циклические соединения. В качестве примера ниже приведены реакции с диэтилкарбонатом (137) [141], сероуглеродом (138) [142], 1,3-дикетонами (139) [143], пирокатехином (140) [144], сложными эфирами 2-галогенкарбоновых кислот (141) [145] и дигалогенпроизводными (142) [146] (уравнения 73—78).



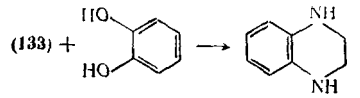
(137) (78)



(138) (74)

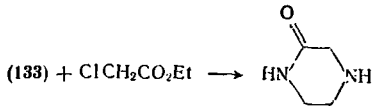


(139) (75)



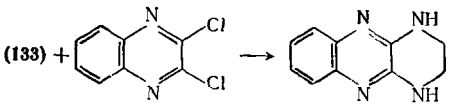
(133) + → (76)

(140)



(133) + $ClCH_2CO_2Et$ → (77)

(141)



(133) + → (78)

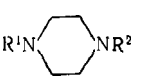
(142)

Так же как и другие α,ω-диамины, этилендиамин реагирует с альдегидами, образуя альдимины **(143)**, и с адипиновой кислотой, давая полиамиды типа найлона [147].

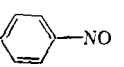
$$RCH{=}NCH_2CH_2N{=}CHR \quad (143)$$

(5) Пиперазин

Основанием для рассмотрения этого циклического 1,2-диамина (**144а**) и его производных в специальном разделе служит значительный объем сведений, касающихся химии этих соединений.



(144а) $R^1 = R^2 = H$

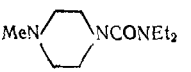
(144б) $R^1 = R^2 =$ 

Получение. *п*-Нитрозоанилин может вступать в конденсацию с этилендибромидом, а образующееся ди(*п*-нитрозофенил)производное (**144б**) расщепляется в щелочной среде, превращаясь в *п*-нитрозофенол *и пиперазин*. Этаноламин $HOCH_2CH_2NH_2$ или N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин $HOCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$ можно превратить в пиперазин с помощью процесса циклодегидратации. Пиперазин можно получить также восстановлением 2,5-дикетопиперазина натрием в спирте [148].

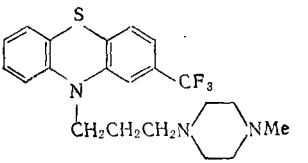
Свойства. Пиперазин (**144а**) представляет собой гигроскопичное вещество, которое образует гексагидрат и легко растворимо в воде. Константы диссоциации этого соединения в водном растворе составляют 9,8 (pK_1) и 5,7 (pK_2).

Пиперазиновое ядро входит в состав самых разнообразных соединений, проявляющих биологическую активность [150]. Некоторые препараты, интересные с медицинской точки зрения, представлены формулами **(145)** — **(150)**. Сам пиперазин и некоторые

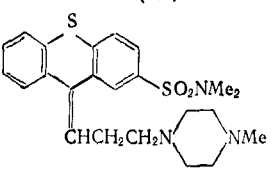
его производные являются антигельминтными препаратами, например диэтилкарбамазин (гетразан) (145), применяющийся при лечении филариоза. Пиперазиновый цикл является элементом структуры ряда транквилизаторов, таких, например, как производное фенотиазина — трифторперазин (стелазин) (146) и тиотиксен (наван) (147). Пиперазиновый цикл присутствует также в структуре гидроксизина (атаракс) (148), родственного циклизину (валоид) (149) — препарату, который применяется для облегчения приступов морской болезни. Относительно недавно в качестве препарата для снижения повышенного кровяного давления был предложен празозин (гиповаз) (150).



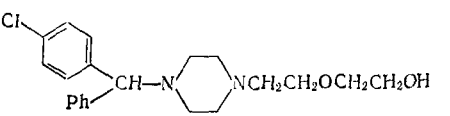
(145)



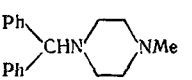
(146)



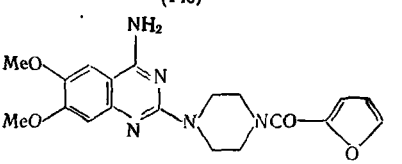
(147)



(148)

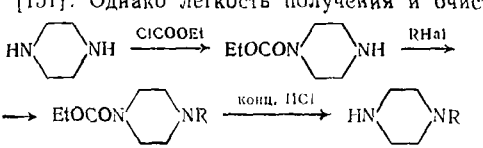


(149)



(150)

Реакции. При действии хлорангидридов или ангидридов кислот или сложных эфиров пиперазины дают моно- или диацилпроизводные в зависимости от относительной концентрации реагентов. Аналогично, несмотря на легкость образования диалкилпиперазинов, при взаимодействии 2 моль пиперазина с 1 моль алкилгалогенида получают моноалкилпроизводные пиперазина с выходами 50—60% [151]. Однако легкость получения и очистки моно-



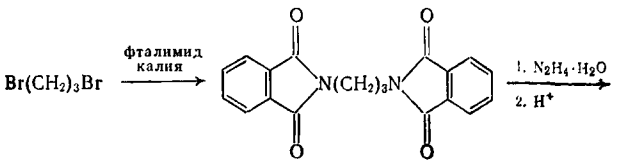
(79)

ацилпиперазинов часто делает оправданным применение трехстадийной схемы синтеза моноалкилпроизводных (уравнение 79) [152].

6.2.2.3. 1,3-Диамины

(1) Методы получения

Для синтеза 1,3-диаминопропана (пропандиамин-1,3) **(151)** могут быть использованы методы, аналогичные методам получения этилендиамина: а) реакция 1,3-дигалогенпропанов с аммиаком, хотя предпочтительнее использовать синтез Габриэля с фталимидом калия (уравнение 80); б) перегруппировка Курциуса диа-



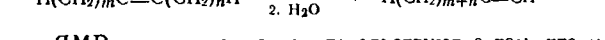
(151) (80)

зида глутаровой кислоты $N_3CO(CH_2)_3CON_3$ или перегруппировка Гофмана диамида глутаровой кислоты $H_2NCO(CH_2)_3CONH_2$; в) восстановление β-аминонитрилов [131]. Пропандиамин-1,3 получают также с помощью модификации последнего метода — каталитическим гидрированием акрилонитрила над никелем Ренея при высоком давлении в присутствии аммиака [153].

(2) Свойства

Значения констант диссоциации пропандиамина-1,3 в водном растворе при 20 °С составляют 10,6 (pK_1) и 8,65 (pK_2). В интервале температур 298—318 К дипольный момент (μ) пропандиамина-1,3 равен 1,94 Д [154].

3-Аминопропиламид калия, «сверхоснование», легко получаемое из гидрида калия и избытка пропандиамина-1,3, проявляет исключительную активность в прототропных реакциях [155]. Под воздействием этого реагента, например, происходит чрезвычайно быстрый процесс миграции тройной связи из середины углеродной цепи в концевое положение; эта миграция получила название «ацетилеиовой молнии» (уравнение 81).

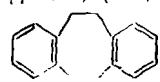


(81)

Данные ЯМР-спектроскопии свидетельствуют о том, что монопротонированные формы некоторых 1,3-диаминов существуют в виде циклических соединений с водородной связью [156].

При масс-спектрометрическом распаде 1,3-диаминов под действием электронного удара характеристическим процессом является очень быстрый выброс нейтральной молекулы амина из молекулярного иона [157].

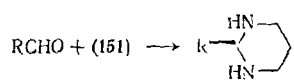
Пропилендиаминовый фрагмент — обычный элемент структуры фармакологических препаратов, оказывающих воздействие на центральную нервную систему, таких, например, как антидепрессант имирамин (тофранил) (152).



(152)

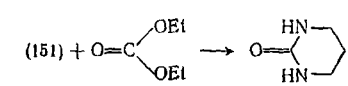
(3) Реакции

Химические свойства пропандиамина-1,3 (151) аналогичны свойствам этилендиамина. Так, его можно моноацилировать и алкилировать способами, аналогичными способам, описанным выше (см. разд. 6.2.2.2). Он реагирует, например, с альдегидами, карбонатами и 1,2-дикетонами, давая соответственно циклические соединения (153) — (155) (уравнения 82 [159], 83 [160], 84 [158]).



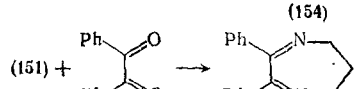
(82)

(153)



(83)

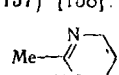
(154)



(84)

(155)

При нагревании гидрохлорида пропандиамина-1,3 с ацетатом натрия при 170—200 °С образуется тетрагидропиримидин (156), однако при 270 °С продуктом реакции является N,N′-диацетилпропандиамин (157) [158].



(156)

$MeCONH(CH_2)_3NHCOMe$

(157)

6.2.2.4. Полиамины

(1) Гексаметилентетрамин (гексамин) (158) [161]

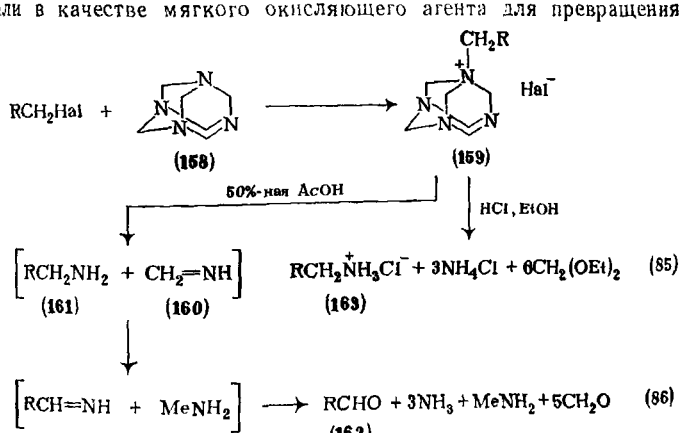
Получение. Амин (158) легко получается при упаривании смеси формальдегида и концентрированного раствора аммиака [162].

Свойства и структура. Амин (158) представляет собой легкоплавкое белое кристаллическое вещество, возгоняется при нагревании в вакууме. Его структура была установлена методом рентгеновской дифракции. Как и 1,1-диамины, амин (158) обладает очень слабыми основными и нуклеофильными свойствами, константа его диссоциации (pK_a) в водном растворе при 25 °С равна 6,3.

Препарат, состоящий из гексамина и миндальной кислоты, используется при лечении заболеваний мочевыводящих путей.

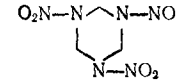
Реакции. Вследствие слабой нуклеофильности гексамин подвергается однократному алкилированию, и то с трудом. В качестве алкилирующих агентов могут выступать только реакционноспособные соединения типа бензил-, аллил- и фенацилгалогенидов. В результате реакции образуются гексаминиевые соли. Подобные соли являются ключевыми соединениями в синтезе первичных аминов (163) по Делепину (уравнение 85) и в синтезе альдегидов (162) по Соммле (уравнение 86). В основе реакции Делепина [163] лежит катализируемый кислотами алкоголиз соли (159), позволяющий вывести формальдегид из реакционной среды в виде относительно инертного ацеталя формальдегида. В реакции Соммле [164] формальдимин (160), образовавшийся при гидролизе соли (159) в слабокислой среде, дегидрирует амин (161) до имина, при гидролизе которого получается альдегид.

Раствор гексаметилентетрамина в уксусной кислоте использовали в качестве мягкого окисляющего агента для превращения



аминов в альдегиды или кетоны [165]. В реакции Даффа [166] гексамин реагирует с активированным фенолом в присутствии глицеринборной кислоты, в результате чего с низкими выходами образуются *о-* или (если *орто*-положения заняты) *п*-гидроксибензальдегиды. Было установлено, что различные ароматические соединения, даже простые углеводороды, при нагревании с гексамином и трифторуксусной кислотой превращаются в альдегиды, причем в случае активированных ароматических производных выходы выше [167].

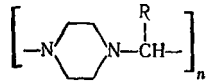
Гексамин (158) реагирует также с дымящей азотной кислотой, лучше всего в присутствии нитрата аммония и уксусного ангидрида, давая взрывчатое вещество циклонит (гексоген) (164) [168].



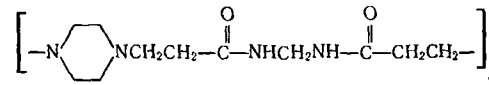
(164)

(2) Линейные и макроциклические полиамины

Установлено, что конденсация первичных и вторичных диаминов с электрофильными агентами приводит к линейным полимерам. Например, при взаимодействии пиперазина с альдегидами [169] и с метиленбис(акриламидом) [170] образуются соответственно полимеры (165) и (166). Однако недавно стал возможным синтез разнообразных макроциклических полиаминов.

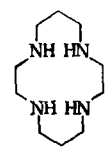


(165)

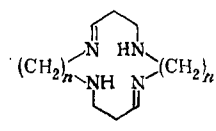


(166)

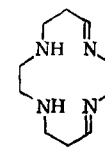
Основные типы полученных макроциклических соединений представлены формулами (167) — (172) [171].



(167)



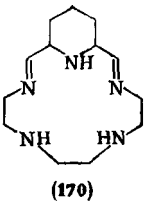
(168)



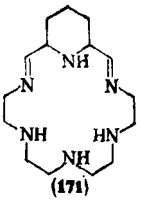
(169)

Циклические полиамины обычно получают с помощью реакций конденсации, в которых ион переходного металла выступает в роли матрицы, удерживающей реагенты в положении, благоприятном для образования продукта реакции. Это явление получило название координирующего матричного эффекта.

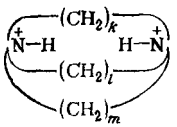
Прямая конденсация с участием карбонильных соединений и комплексов металл — амин дает удовлетворительные результаты



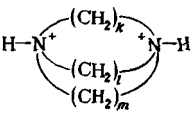
(170)



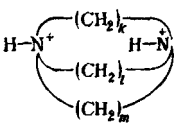
(171)



(172а)



(172б)



(172в)

лишь в случае соединений никеля(II) и меди(II). Диссоциация возникающих комплексов происходит с таким трудом, что во многих случаях получение макроциклов, не содержащих металла, представляет сложную проблему. Тем не менее из некоторых комплексов никеля(II) были регенерированы циклические полиамины, например, с помощью агентов, еще сильнее связывающих металлы, таких, как цианид-ион в водном растворе (уравнение 87). Циклические полиамины были получены также прямой конденсацией диаминов с карбонильными соединениями. После выделения свободного амина могут быть получены его комплексы с ионами других металлов.

$$NiL^{2+} + 4\bar{C}N \longrightarrow Ni(CN)_4^{2-} + L \qquad (87)$$

L = лиганд

Для макробициклических диаминов типа (172) характерны три конфигурации (172а)—(172в) [172]. *out-out*-Изомер (172б; $k = l = m = 9$) при растворении в 50%-ной дейтеротрифторуксусной кислоте превращается в *in-in*-изомер, по достижении равновесия смесь содержит примерно 40% изомера (172а) и около 60% изомера (172б). Галогенид-ионы взаимодействуют с формой (172а), в результате чего образуется новый катион, в котором галогенид-ион заключен в полость молекулы бициклического амина. Этот процесс включает диффузию галогенид-иона в полость бициклического амина и получил название катапиноза. Образующиеся ионные пары называются катапинатными ионами. Другие примеры комплексных ионов и ионов включения приведены в разд. 6.2.4.4.

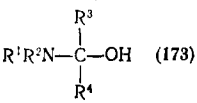
Некоторые линейные полиамины, например спермин $H_2N(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$ и спермидин $H_2N(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH_2$, выполняют важные физиологические

функции; установлено [173], что эти соединения связаны с факторами, стимулирующими и ингибирующими процесс деления клеток.

6.2.3. АМИНОСПИРТЫ

6.2.3.1. 1,1-Аминоспирты

Эти соединения, являющиеся α-гидроксиаминами с общей формулой **(173)**, называют также карбиноламинами.

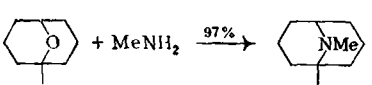


(173)

(1) Методы получения

Аммиак и амины присоединяются к низкомолекулярным альдегидам, образуя 1,1-аминоспирты. Механизм конденсации формальдегида и аммиака, приводящей к получению аминометанола, изучен с помощью спектрофотометрии. Однако продукт реакции неустойчив и легко отщепляет молекулу воды, давая гексаметилентетрамин **(158)** [174]. В случае первичных и вторичных аминов формальдегид действует в кислой среде как метилирующий агент, однако в присутствии щелочи легко образуется 1,1-аминоспирт. При конденсации других алифатических альдегидов с аммиаком получают 1,1-аминоспирты, которые можно выделить в кристаллическом состоянии, однако во многих случаях эти «альдегидаммиаки» представляют собой, вероятно, гидраты 2,4,6-триалкилгексагидро-1,3,5-триазинов [175].

Кетоны (например, ацетон) могут вступать в конденсацию с аммиаком и аминами, образуя сложную смесь продуктов реакции; однако известны примеры выделения карбиноламинов и в случае кетонов. Например, циклопропанон реагирует с аминами, давая 1,1-аминоспирты с хорошими выходами [176]. В 1,1-аминоспирты могут быть превращены также некоторые полуацетали; например, при взаимодействии бициклического полуацеталя **(174)** с метиламином получают аминоспирт **(175)** (уравнение 88) [177].

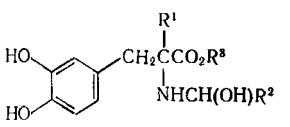


(174) **(175)** **(88)**

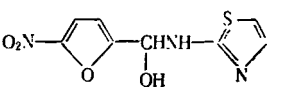
Гидратация азометинов часто приводит к 1,1-аминоспиртам, если продукты реакции стабилизованы за счет межмолекулярных водородных связей. Этот процесс особенно типичен для гетероциклических систем [178] и при образовании псевдооснований из солей четвертичных оснований [179].

(2) Свойства

Соединения, образующиеся при взаимодействии формальдегида и первичных аминов, как правило, представляют собой бесцветные реакционноспособные жидкости, однако при пропускании тока аммиака через эфирный раствор анетальдегида получают кристаллическое вещество, которое существует не в форме простого мономера, а, скорее всего, в виде тригидрата триметилгексагидро-1,3,5-триазина [180]. Это соединение и другие представители класса «альдегидаммиаков» $[RCH(OH)NH_2]_n$ обычно неустойчивы во влажном воздухе; однако их стабильность увеличивается по мере возрастания величины заместителя R. 1,1-Аминоспирты, полученные из альдегидов и аммиака или первичных аминов, даже при хранении склонны терять воду и тримеризоваться. Однако отдельные 1,1-аминоспирты, способные к образованию внутримолекулярных водородных связей, например **(176)** [181] и **(177)** [182], согласно литературным данным, обладают значительной устойчивостью.



(176)



(177)

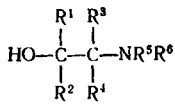
(3) Реакции

«Альдегидаммиаки» легко гидролизуются разбавленными кислотами; при этом происходит регенерация компонентов, образовавших эти соединения. Вследствие этого для очистки альдегидов иногда получают их аддукты с аммиаком. Дегидратация этих аддуктов в мягких условиях приводит не к алкилиденимину $RCH=NH$, а к 2,4,6-триалкилгексагидро-1,3,5-триазинам [174]. Аддукты, образованные высшими альдегидами и первичными аминами, в меньшей степени проявляют склонность к полимеризации; в этих случаях выделяют соответствующие основания Шиффа. Механизмы образования карбиноламинов и их дегидратации рассматриваются в обзоре [183].

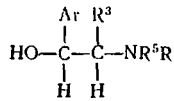
1,1-Аминоспирты, как правило, очень неустойчивы, образование производных обычного типа для них не характерно, хотя и описано N-ацилирование с помощью кетена [175]. Однако нуклеофильные агенты могут замещать гидроксильную группу, и типичными реакциями 1,1-аминоспиртов являются реакции с первичными и вторичными аминами, приводящие соответственно к 1,1-диаминам и 1,1-аминоэфирам (см. разд. 6.2.2 и 6.2.4).

6.2.3.2. 1,2-Аминоспирты

Этот раздел посвящен описанию этаноламинов общей формулы (178) и включает рассмотрение химии арилэтаноламинов (179), представляющих собой особую группу 1,2-аминоспиртов.



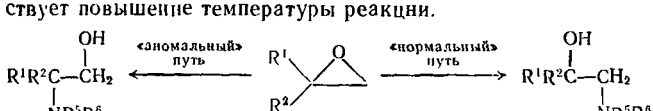
(178)



(179)

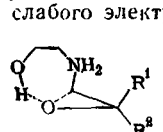
(1) Методы получения

1,2-Аминоспирты, в частности 2-аминоэтанолы $R^5R^6NCH_2CH_2OH$ и 2-аминопропанолы $R^5R^6NCH_2CH_2(OH)Me$ обычно получают путем раскрытия цикла в легко получаемых этилен- и пропиленоксидах. Скорость реакции аминов с эпоксидом (180) и направление раскрытия цикла определяются характером пространственных и электронных факторов в нуклеофильном агенте и заместителях R^1 и R^2, а также константой диэлектрической проницаемости и температурой растворителя. Как правило, атака аминами начинается у наименее пространственно затрудненного центра, в результате чего происходит *транс-анти*-перипланарное раскрытие цикла по механизму S_N2, как, например, при образовании соединения (181). В некоторых случаях, особенно когда заместители R^1 и R^2 способны стабилизовать частичный положительный заряд при наиболее пространственно затрудненном атоме углерода, может происходить конкурирующая реакция, в результате которой образуется продукт (182). Протеканию этого процесса способствует повышение температуры реакции.



(182) (180) (181) (89)

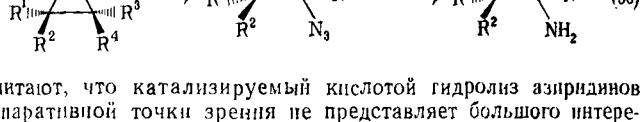
В результате изучения реакции этаноламина с эпоксидами [184] было показано, что гидроксильная группа может способствовать раскрытию цикла по механизму, изображенному в формуле (183). Этот «пуш-пульный» механизм, при котором группа OH выступает в роли слабого электрофила, обусловливающе-



(183)

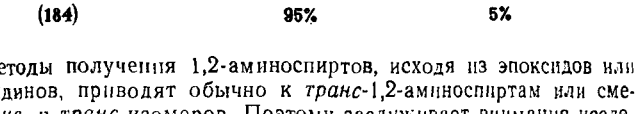
го поляризацию связи C — O в эпоксиде, был использован для объяснения влияния полярных растворителей на увеличение скорости нуклеофильного раскрытия эпоксидов.

Наряду с аминолизом эпоксидов в ряде случаев более удобным может оказаться другой вариант раскрытия эпоксидов, заключающийся в использовании в качестве нуклеофильного агента азид-аниона с последующим восстановлением азидной функции алюмогидридом лития или дибораном [185] (уравнение 90).



(90)

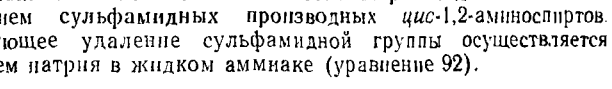
Считают, что катализируемый кислотой гидролиз азиридинов с препаративной точки зрения не представляет большого интереса [186], однако этот метод применяли для получения отдельных 1,2-аминоспиртов [187, 188]. Данные кинетических исследований показывают, что разрыв связи при углеродном атоме, предпочтительно образующем карбокатионный центр, происходит по механизму S_N1. Однако это допущение не полностью объясняет стереоизбирательность, наблюдаемую при кислотном гидролизе бициклического соединения (184) (уравнение 91), поэтому был предложен механизм, промежуточный между S_N1 и S_N2 [189].



(91)

(184) 95% 5%

Методы получения 1,2-аминоспиртов, исходя из эпоксидов или азиридинов, приводят обычно к *транс*-1,2-аминоспиртам или смесям *цис*- и *транс*-изомеров. Поэтому заслуживает внимания исследование Шарплесса и сотр. [190], направленное на разработку стерео- и региоизбирательных синтезов *цис*-1,2-аминоспиртов. Эти авторы обнаружили, что хлорамин Т реагирует с олефинами в присутствии каталитических количеств тетраоксида осмия с образованием сульфамидных производных *цис*-1,2-аминоспиртов. Последующее удаление сульфамидной группы осуществляется действием натрия в жидком аммиаке (уравнение 92).



(92)

В другом варианте этого метода [191], который исключает промежуточное образование сульфамида, имидоосмиевый реагент взаимодействует непосредственно с олефинами, а при восстановлении

продуктов реакции получают *цис*-1,2-аминоспирты с высокими выходами (уравнение 93).

$$PhCH{=}CH_2 \xrightarrow[2.\ LiAlH_4]{1.\ OsO_4,\ трет\text{-}BuNH_2,\ C_5H_5N} PhCH(OH)CH_2NHBu\text{-}трет \qquad (93)$$

Апробированные методы превращения карбонильных соединений в этаноламины приведены в уравнениях 94—100.

$$R^1COCH_2R^3 \xrightarrow{Br_2,\ CHCl_3} R^1COCHR^3 \xrightarrow{R^5R^6NH} R^1COCHR^3 \xrightarrow{R^2MgBr} R^1R^2C(OH)CHR^3 \qquad (94)$$

$$\xrightarrow{H_2,\ Pt} R^1CH(OH)CHR^3 \qquad (95)$$

$$R^1COCHR^3 \xrightarrow{NaBH_4} R^1CH(OH)CHR^3 \xrightarrow{R^5R^6NH} R^1CH(OH)CHR^3 \qquad (96)$$

$$R^1COCH_2R^3 \xrightarrow{пентилнитрит} R^1COCR^3 \xrightarrow{H_2,\ Pt} R^1CH(OH)CHR^3 \qquad (97)$$

$$R^1CHO \xrightarrow{HCN} R^1CH(OH)CN \xrightarrow{LiAlH_4} R^1CH(OH)CH_2NH_2 \qquad (98)$$

$$R^1COCHO \xrightarrow{H_2,\ Pd,\ R^5NH_2} R^1CH(OH)CH_2NHR^5 \qquad (99)$$

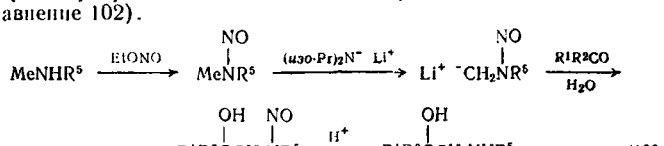
$$R^1COCN \xrightarrow{H_2,\ Pt} R^1CH(OH)CH_2NH_2 \qquad (100)$$

Использование этих методов в синтезе арилэтаноламинов обсуждается в работах [192, 193].

Область применения цианогидринового синтеза (уравнение 98) ограничивается альдегидами, однако введение в практику органического синтеза триметилсилилцианида позволило распространить этот метод и на некоторые кетоны [194]. В присутствии каталитических количеств иодида цинка образование α-силилоксинитрилов (185) протекает быстро даже при комнатной температуре и 1,2-аминоспирты (186) получают с хорошим общим выходом (67—98%) (уравнение 101).

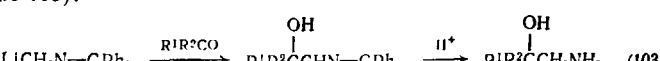
$$R^1COR^2 \xrightarrow[ZnI_2]{Me_3SiCN} R^1C(OSiMe_3)(CN)R^2 \ (185) \xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ LiAlH_4} R^1C(OH)(CH_2NH_2)R^2 \ (186) \qquad (101)$$

В настоящее время для получения 1,2-аминоспиртов используют «замаскированные» α-аминокарбанионы. Зеебах и Эндерс [195] установили, что нитрозирование вторичных метиламинов позволяет вводить атом лития к углеродному атому, находящемуся в α-положении к азоту. Образовавшийся карбанион легко реагирует с карбонильными соединениями, давая аддукты (187), которые превращаются в 1,2-аминоспирты с высоким выходом (уравнение 102).



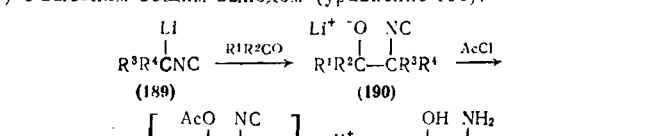
(102)

Разработана методика проведения описанной последовательности реакций в одном реакционном сосуде, сводящая к минимуму контакт с потенциально канцерогенными N-нитрозоаминами [196]. Другой возможный вариант, позволяющий исключить работу с N-нитрозосоединениями, состоит в использовании литийпроизводного N-(дифенилметилен)метиламина (188) [197] (уравнение 103).



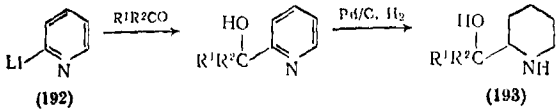
(103)

В реакциях с кетонами и альдегидами металлические производные изоцианидов (189) также могут выступать в роли «замаскированных» α-аминокарбанионов [198]. Для того чтобы избежать образования побочных продуктов, анион (190) превращают в ацетат и при последующем гидролизе получают этаноламин (191) с высоким общим выходом (уравнение 104).

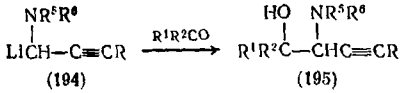


(104)

Реакция металлических производных пиридинов (192) и металлических производных 2-алкинаминов (194) с карбонильными соединениями лежит в основе специальных методов получения 1,2-аминоспиртов, для структуры которых характерно наличие пиперидинового цикла (например, 193) [199] или ацетиленового фрагмента (195) [200], соответственно.

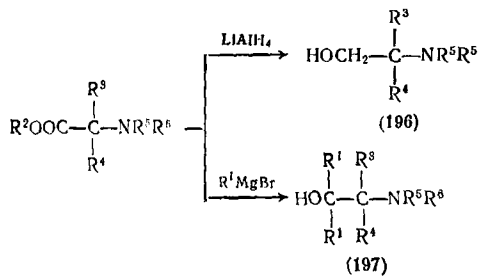


(105)



(106)

Синтезы, включающие восстановление аминокислот или их сложных эфиров алюмогидридом лития [201] (уравнение 107), или действие реактивов Гриньяра [202] на сложные эфиры аминокислот (уравнение 108) также могут быть использованы для получения 1,2-аминоспиртов (196) и (197), соответственно.



(107)

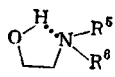
(108)

(2) Свойства

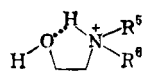
1,2-Аминоспирты с низкой молекулярной массой в большинстве своем являются вязкими жидкостями, обладающими сильноосновными свойствами. Они растворимы в воде и не отщепляют аммиак. В случае благоприятной стереохимии они образуют координационные соединения с солями меди и кобальта [203, 204].

Основные свойства 1,2-аминоспиртов, отличающие их от других алканоламинов, обусловлены образованием водородной связи между гидроксильной и аминогруппами. Вследствие электроотрицательного характера гидроксильной группы понижается основность аминной формы (198), однако водородная связь способствует стабилизации протонированного иона (199). Влияние водородной связи на реакционную способность и спектральные особенности отдельных функциональных групп наиболее четко изложено в статье Рапопорта и Масамуне [205], посвященной стереохимическому отнесению *цис-* и *транс*-изомеров 10-гидроксикодеина (200). Данные, полученные при изучении растворимости, ИК-спектров и pK_a, были использованы для объяснения легкости окисления *цис*-изомера и его деградации по Гофману и для

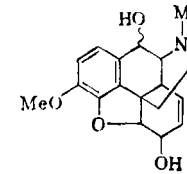
объяснения устойчивости к гидрогенолизу бензильной гидроксильной группы в *транс*-изомере.



(198)

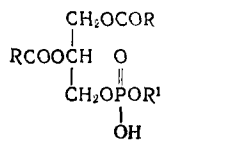


(199)



(200)

Фрагмент 1,2-аминоспирта в виде этаноламина, холина или серина является структурным элементом глицеринфосфатов (**201**) и сфингозинов (**202**), относящихся к различным классам фосфатидов. Эти соединения, в состав которых входит как липофильная, так и гидрофильная группы, представляют собой, вероятно, переходный тип между водорастворимым белком и неполярными липидами и играют определенную роль в разнообразных физиологических процессах наряду с их основной функцией в метаболизме жиров.

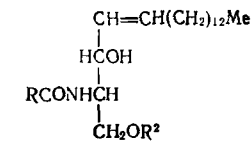


(201)

$R^1 = CH_2CH_2NH_2$ } кефалины

$R^1 = CH_2CH_2\overset{+}{N}Me_3$ }

$R^1 = CH_2\underset{CO_2H}{\underset{|}{C}}HNH_2$; лецитин



(202)

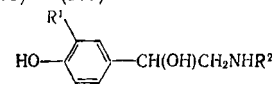
$R^2 = CH_2CH_2\overset{+}{N}Me_3$

RCO = остаток жирной кислоты

Входящий в состав фосфатидов в качестве основания холин выполняет также специфические функции как донор метильной группы в процессе превращения гомоцистеина в незаменимую аминокислоту метионин и как предшественник ацетилхолина $AcOCH_2CH_2N^+Me_3$, являющегося химическим медиатором некоторых механизмов нервной регуляции в организме человека, таких, как парасимпатические процессы в периферической нервной системе.

Фрагмент 1,2-аминоспирта входит также в состав двух других физиологически важных соединений: адреналина (**203**) и норадреналина (**204**) — главных медиаторов симпатической нервной системы. Терапевтическая ценность этих катехинаминов признана уже давно; история их открытия, получения и первых попыток

синтеза аналогов этих соединений интересно описана Хартунгом [206]. Однако лишь в последние 30 лет наметился прогресс в области поиска соединений, которые оказывают то же действие, что и эти природные медиаторы, или изменяют его характер. Для проявления биологической активности важно наличие 1,2-аминоспиртового фрагмента, однако варнация заместителя при атоме азота или в остатке катехина позволила получить широко применяемые в клинической практике терапевтические средства, например соединения (205) — (208).



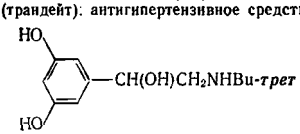
(203) $R^1 = OH$, $R^2 = Me$

(204) $R^1 = OH$, $R^2 = H$

(205) $R^1 = OH$, $R^2 = изо\text{-}Pr$; изопреналин (медигалер); бронхорасширяющее средство

(206) $R^1 = HOCH_2$, $R^2 = трет\text{-}Bu$; сальбутамол (вентолин); бронхорасширяющее средство

(207) $R^1 = H_2NCO$, $R^2 = CH(Me)CH_2CH_2Ph$; лабеталол (трандейт); антигипертензивное средство



(208); тербуталин (бриканил); бронхорасширяющее средство

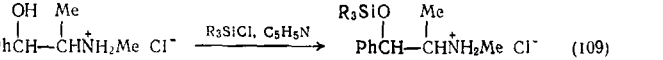
(3) Реакции

Химические реакции 1,2-аминоспиртов можно рассмотреть на примере свойств простейшего представителя этого класса соединений, этаноламина. Для него характерны реакции по обеим функциональным группам, хотя во многих случаях на скорость реакции влияет наличие внутримолекулярной водородной связи. Примером служит замедление скорости алкилирования аминогруппы [207]. Следовательно, особенность химического поведения 1,2-аминоспиртов связана с возможностью проведения избирательных реакций как по амино-, так и по спиртовой группе, а также реакций образования циклических соединений, затрагивающих обе функциональные группы.

Алкилирование атома азота в 1,2-аминоспиртах легко осуществляется в присутствии оснований (например, пиридина) при использовании эквимольного количества алкилирующего агента; гидроксильная группа при этом не затрагивается. Замещение ОН-группы на алкоксигруппу обычно требует предварительного создания карбениевого иона на углеродном атоме, несущем ОН-группу. Имеются данные о N-алкилировании этаноламина при ки-

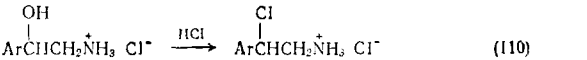
пячении с производными четвертичных оснований [208], однако более удачным способом моно-N-алкилирования является восстановительное алкилирование в присутствии альдегида или кетона, как, например, при почти количественном превращении этаноламина в N-изопропилпроизводное [209].

Так же легко осуществляется катализируемое основанием ацилирование атома азота; гидроксильная группа при этом не затрагивается. Для избирательного ацилирования гидроксильной группы обычно необходимо предварительно защитить атом азота. Наиболее простой способ защиты аминогруппы заключается в протонировании с помощью минеральной кислоты, а последующее ацилирование гидроксильной группы осуществляют хлорангидридом кислоты. Аналогичный метод был использован в синтезе триалкилсилилоксипроизводных гидрохлорида эфедрина в безводных условиях [210] (уравнение 109).



(109)

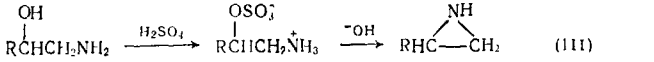
Для замещения гидроксильной функции галогеном или алкоксигруппой используются условия, в которых углеродный атом, несущий гидроксильную группу, образует карбениевый ион (см. разд. 6.2.4 и 6.2.5). Для превращения этаноламина в 2-бромэтиламин необходимо нагревание с 48%-ной бромистоводородной кислотой [211], тогда как арилэтаноламины можно превратить в хлорамины (209) с помощью хлористого водорода на холоду [212] (уравнение 110).



(110)

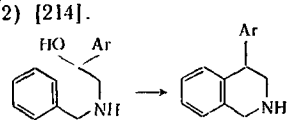
(209)

Предварительное образование карбениевого иона лежит также в основе метода Венклера (уравнение 111), позволяющего превращать 1,2-аминоспирты в азиридины путем перегонки их О-сульфатов в присутствии щелочи. Замыкание цикла облегчается при использовании 1,2-дизамещенных этаноламинов; при этом повышаются и выходы азиридинов [186, 213].



(111)

Карбениевые ионы, получаемые из арилэтаноламинов, нашли особое применение в синтезе 4-арилтетрагидроизохинолинов с помощью катализируемой кислотами циклизации N-бензилпроизводных (уравнение 112) [214].

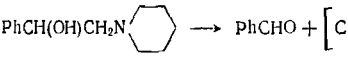


(112)

В сильно кислых условиях арилэтаноламины могут вступать в побочные реакции, обусловленные «оксиаминовым распадом» (уравнение 113). Для объяснения этого распада было предложено два механизма, однако последние данные подтвердили промежуточное образование енамина (211) и не было обнаружено никаких доказательств образования гликоля (210) [215].

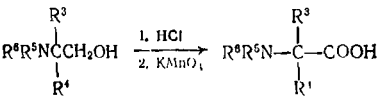
(211)

При обработке водной кислотой 1,2-аминоспирты с первичной или вторичной аминогруппой могут также расщепляться по углерод-углеродной связи в соответствии с реакцией, аналогичной реакции расщепления α-гликолей [216]. Соединения с третичной аминогруппой не реагируют с периодатом, но расщепляются при действии тетраацетата свинца (уравнение 114) по механизму, включающему образование иминиевого иона (212) [217].



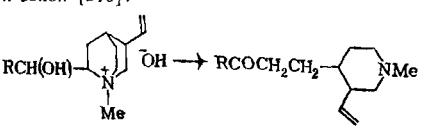
(212)

Окисление перманганатом калия было использовано как метод превращения протонированных 1,2-аминоспиртов (213) в аминокислоты (уравнение 115), однако выходы были ниже, чем при использовании соответствующих N-ацилпроизводных [218].



(213)

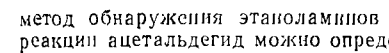
Кватернизация 1,2-аминоспиртов с последующим распадом по Гофману обычно приводит к эпоксидам, однако в некоторых случаях (см., например, уравнение 116) происходит разрыв углерод-углеродной связи [219].



(116)

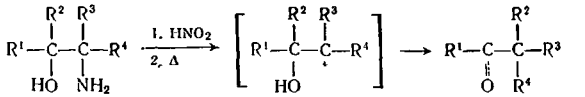
Термическое разложение бетаина, получаемого при кватернизации с помощью хлорацетата натрия, используется также как

метод обнаружения этаноламинов [220]. Образующийся в этой реакции ацетальдегид можно определить с помощью раствора, содержащего морфолин и нитропруссид натрия (уравнение 117).



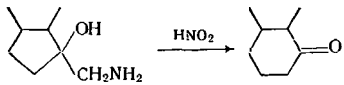
(117)

При действии нитрозирующих агентов на 1,2-аминоспирты может происходить перегруппировка, аналогичная пинаколиновой перегруппировке [221, 222] (уравнение 118).



(118)

Частным примером этой перегруппировки является расширение цикла 1-аминометилциклоалканолов (перегруппировка Тиффено — Демьянова), широко используемая для превращения циклических спиртов или кетонов в циклические же продукты, цикл которых содержит на один атом углерода больше (уравнение 119).

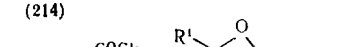


(119)

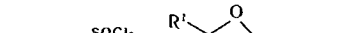
Кроме образования оксазолинов и морфолинов соответственно из карбонильных соединений и этиленоксида (см. разд. 6.2.4) первичные и вторичные 1,2-аминоспирты способны реагировать с рядом реагентов, давая циклические соединения; типичные примеры приведены в уравнениях 120—123 [223—226].

(120)

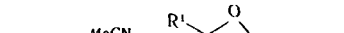
(214)



(121)



(122)



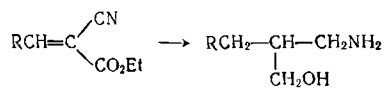
(123)

6.2.3.3. 1,3-Аминоспирты

(1) Методы получения

1,3-Аминоспирты $R^1R^2C(OH)CH_2CH_2NR^3R^4$ обычно получают восстановлением β-аминокетонов $R^1R^2COCH_2CH_2NR^3R^4$ [227] преимущественно алюмогидридом лития [228]. Другой метод получения 1,3-аминоспиртов действием реактивов Гриньяра нередко дает низкие выходы, что обусловлено енолизацией кетона и последующим образованием соли. Несмотря на это осложнение, реакция в ряде случаев находит применение [229]; лучшие результаты дает использование литийорганических соединений [230]. Для получения 1,3-аминоспиртов в реакциях с реактивами Гриньяра и с восстанавливающими агентами гидридной природы можно исходить также из β-аминокислот и их сложных эфиров [231].

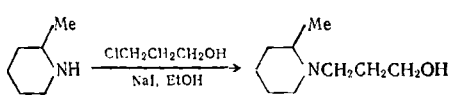
Поскольку ненасыщенные цианоэфиры (215) легко получаются по реакции Кневенагеля [232], восстановление этих соединений алюмогидридом лития может оказаться наилучшим способом получения некоторых 1,3-аминоспиртов (уравнение 124) [231].



(124)

(215)

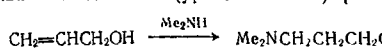
Еще один общий метод получения 1,3-аминоспиртов состоит в катализируемом основаниями алкилировании аминосоединений или их N-ацилпроизводных действием 1,3-галогенгидринов в контролируемых условиях с последующим удалением N-защитной группы. Этот метод позволяет получать производные пиперидина (216) с хорошим выходом [233] (уравнение 125).



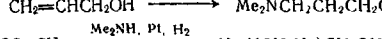
(125)

(216)

Для синтеза некоторых 1,3-аминоспиртов оказалось возможным использовать катализируемое основанием присоединение аммиака или аминов к аллиловым спиртам при повышенном давлении (уравнение 126) [234] и восстановительное аминирование β-дикарбонильных соединений (уравнение 127) [235].



(126)



(127)

(2) Свойства

Сходство свойств этого класса соединений и 1,2-аминоспиртов заключается в том, что и в данном случае внутримолекулярная водородная связь увеличивает устойчивость и растворимость и понижает основность. Значение pK_a 3-гидроксипропиламина при 25 °C составляет 9,96.

(3) Реакции

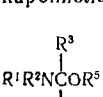
Как и для 1,2-аминоспиртов, для 1,3-аминоспиртов характерной химической особенностью является возможность избирательного ацилирования или алкилирования как по атому азота, так и по атому кислорода. Гидрокси- и аминогруппы 1,3-аминоспиртов с первичной или вторичной аминогруппой могут, кроме того, вступать в реакции циклизации с образованием производных 1,3-оксазина. Так, например, конденсация с альдегидами и некоторыми кетонами приводит к тетрагидро-1,3-оксазинам (217) [236].

(217)

6.2.4. ПРОСТЫЕ АМИНОЭФИРЫ

6.2.4.1. 1,1-Аминоэфиры [117, 237]

Эти простые эфиры карбиноламинов изображают общей формулой (218).



(218)

(1) Методы получения

1,1-Аминоспирты, полученные *in situ* из шиффовых оснований RCH=NR или методом, описанным в разд. 6.2.3, реагируют со спиртами, образуя простые 1,1-аминоэфиры. Наилучшие результаты этот метод дает в случае относительно стабильных карбиноламинов, полученных, например, из формальдегида и вторичных аминов (уравнение 128). Альтернативный метод получения 1,1-аминоэфиров (219) состоит во взаимодействии вторичных аминов с простыми 1,1-галогенэфирами, например с $ClCH_2OR$ [5, 238].

$$Et_2NH + HCHO \longrightarrow Et_2NCH_2OH \xrightarrow{EtOH} \underset{(219)}{Et_2NCH_2OEt} \qquad (128)$$

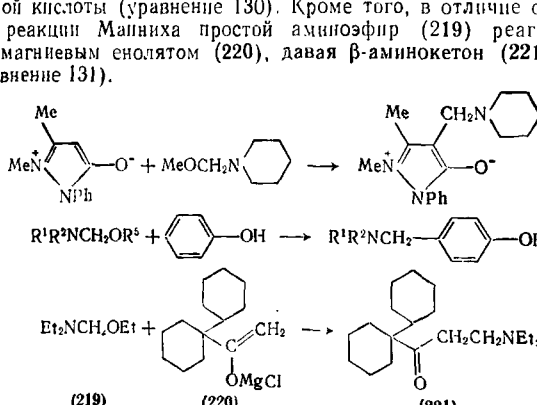
(2) Свойства

Низшие 1,1-аминоэфиры представляют собой жидкости, которые можно перегонять без разложения, часто даже при атмосферном давлении. Они легко растворяются в органических растворителях и не растворяются в воде. Точно измерить основность этих аминов невозможно, поскольку они очень легко гидролизуются разбавленными кислотами, однако на основании рассчитанных для них значений pK_a можно предположить, что индуктивный эффект простой эфирной группы понижает основность на 2—3 единицы по сравнению с основностью соответствующих алкиламинов.

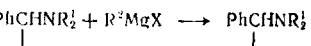
(3) Реакции

1,1-Аминоэфиры более устойчивы, чем исходные карбиноламины, однако химическое поведение обоих классов соединений весьма схоже. Они проявляют себя как электрофильные агенты по отношению к ряду соединений; реакции этого типа приводят к замещению алкоксигруппы. Например, при действии хлористого водорода или галогенангидридов карбоновых кислот 1,1-аминоэфиры превращаются в α-галогенамины $R^1R^2NC(R^3R^4)Hal$ (см. разд. 6.2.5.1). В условиях каталитического гидрогенолиза или при действии алюмогидрида лития происходит восстановительное расщепление 1,1-аминоэфиров до соответствующих аминов $R^1R^2NCHR^3R^4$ [239].

Простые 1,1-аминоэфиры получили широкое распространение как аминометилирующие реагенты (уравнение 129) [240], причем особенно легко происходит замещение в *пара*-положение фенолов, даже при комнатной температуре и в отсутствие обычно добавляемой кислоты (уравнение 130). Кроме того, в отличие от обычной реакции Манниха простой аминоэфир (219) реагирует с хлормагниевым енолятом (220), давая β-аминокетон (221) [241] (уравнение 131).

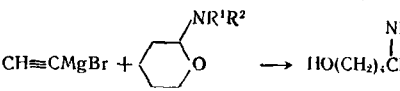


Высокая реакционная способность 1,1-аминоэфиров по отношению к реактивам Гриньяра позволила разработать простой способ превращения галогенидов и ацетиленов соответственно в амины (222) [242] и аминоспирты ацетиленового ряда (223) [243]. В модификации этой методики для получения β-аминоамидов (225) [244] используют реакцию α-бромамидов (224) с аминоэфирами в присутствии магния.



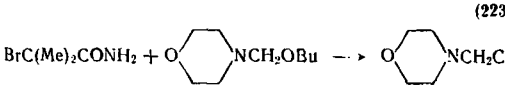
(132)

(222)



(133)

(223)



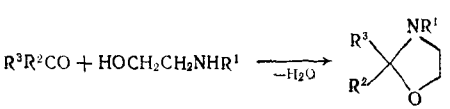
(134)

(224) (225)

(4) Оксазолидины [245]

Характерными представителями простых циклических 1,1-аминоэфиров являются оксазолидины (226).

Получение. Общий метод получения циклических простых эфиров карбиноламинов (226) из 1,2-аминоспиртов и альдегидов или кетонов показан в уравнении 135. Однако только кетоны легко конденсируются с первичными β-гидроксиалкиламинами (227; $R^1 = H$).

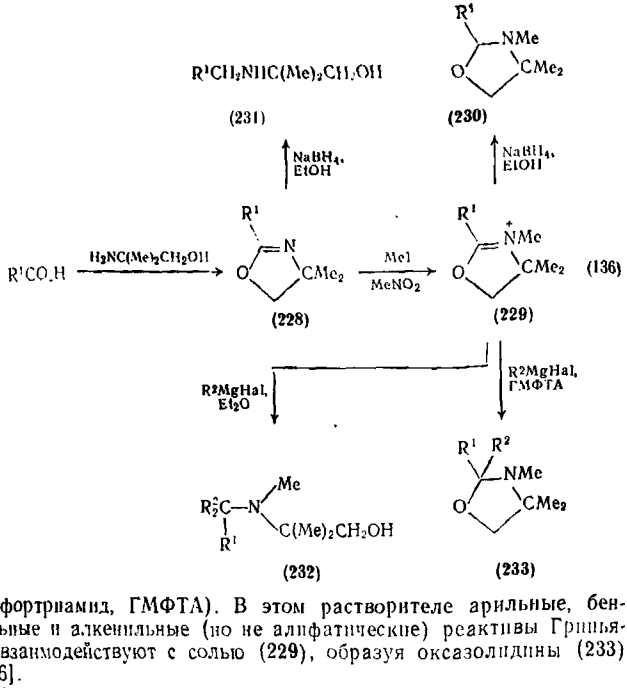


(135)

(227) (226)

Получение оксазолидинов восстановлением оксазолинов, например (228), сопровождается осложнениями вследствие легкости сверхвосстановления до аминоспиртов (231) (схема 136). Однако продукты восстановления (230) солей четвертичных аммониевых оснований (229) боргидридом натрия не находятся в равновесии со своей ациклической формой и могут быть выделены [246].

Соль четвертичного основания (229) реагирует с двумя эквивалентами реактива Гриньяра в эфире; при этом в результате раскрытия цикла образуется аминоспирт (232). Этот процесс, включающий образование комплекса между магнием и атомом кислорода оксазолидинового цикла, может быть подавлен при проведении реакции в гексаметилтриамидофосфате (гексаметил-



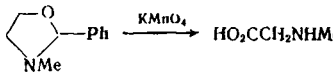
фосфортриамид, ГМФТА). В этом растворителе арильные, бензильные и алкенильные (но не алифатические) реактивы Гриньяра взаимодействуют с солью (229), образуя оксазолидины (233) [246].

Свойства. Оксазолидины представляют собой жидкие или твердые вещества, которые можно перегонять. Они не поглощают в ближней ультрафиолетовой области, за исключением тех случаев, когда в структуре присутствуют хромофорные заместители. Но в ИК-спектрах оксазолидинов наблюдается характеристический триплет полос поглощения в области 1200—1080 $см^{-1}$.

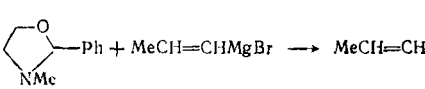
Для ПМР-спектров оксазолидинов типа (230) [247] характерно наличие сигналов в следующих областях: δ 4,82—3,90 (OCHN), δ 3,77—3,42 (OCH_2), δ 2,19—2,01 (NMe) и δ 1,18—0,95 (CMe_2).

Реакции. Устойчивость оксазолидинов в условиях гидролиза, в общем, невелика. Оксазолидин, полученный из циклопентанона и этаноламина, гидролизуется водой. Все оксазолидины гидролизуются кислотами до 1,2-аминоспиртов и карбонильных соединений. Описаны отдельные устойчивые гидрохлориды и N-ацильные производные оксазолидинов [245] Оксазолидины можно подвергнуть окислительному расщеплению в аминокислоты (уравнение 137) [245]; при действии на них реагентов Гриньяра (уравнение 138, см. также 232) [248] или при восстановлении образуются

замещенные аминоспирты (231). Однако все возрастающее значение они приобретают именно как промежуточные соединения при синтезе альдегидов или кетонов из оксазолинов (228) [249].



(137)

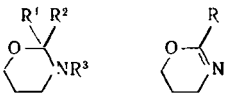


(138)

(5) Тетрагидро-1,3-оксазины

Методы получения, свойства и реакции тетрагидро-1,3-оксазинов (234) почти такие же, как и в случае оксазолидинов; эти сведения изложены в обзорах [236, 250, 251].

Тетрагидро-1,3-оксазины (234) приобрели большое значение в последние несколько лет как промежуточные соединения в чрезвычайно широко распространенном методе синтеза карбоновых кислот из дигидро-1,3-оксазинов (235) [246].

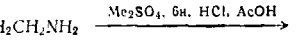


(234) **(235)**

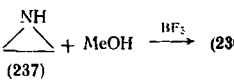
6.2.4.2. 1,2-Аминоэфиры

(1) Методы получения

Общим методом получения простых 1,2-аминоэфиров $R^1OCH_2CH_2NR^2R^3$ является алкилирование соответствующих 1,2-аминоспиртов (см. разд. 6.2.3.2) диалкилсульфатом в сильнокислом растворе (уравнение 139) [252]. 2-Метоксиэтиламин (236) можно также получить с очень высоким выходом по реакции этиленимина (237) с метанолом в присутствии трехфтористого бора [253] (уравнение 140).



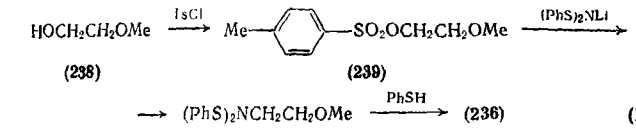
(236) (139)



(237) (140)

2-Метоксиэтиламин (236) был синтезирован и из монометилового эфира этиленгликоля (238) при действии аммиака и водорода в присутствии никелевого катализатора при атмосферном

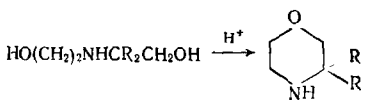
давлении [254], а также реакцией тозилата (239) с бис(бензолсульфен)имидом лития и последующим взаимодействием с тиофенолом [255] (уравнение 141).



(141)

(2) Морфолины [251,252]

Получаемые из этиленоксида и 1,2-аминоспиртов диэтаноламины (240) (см. разд. 6.2.3.2) легко циклизуются в кислой среде, образуя тетрагидро-1,4-оксазины (241) с высоким выходом. При нагревании с концентрированными минеральными кислотами диэтаноламин превращается в морфолин (241а), тогда как при нагревании гидрохлорида (240б) в метаноле образуется диметильный аналог (241б). Морфолин (241а) и его N-замещенные производные легко получаются также при взаимодействии 2,2-дихлордиэтилового эфира (242а) или дисульфоната диэтиленгликоля (242б) с аммиаком или аминами.



(142)

(240а) R = H (241а) R = H

(240б) R = Me (241б) R = Me

(143)

(242а) X = Cl

(242б) X = OSO_2Ph

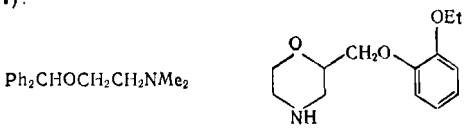
(3) Свойства

Из-за индуктивного эффекта алкоксигруппы основность простых 1,2-аминоэфиров ниже основности соответствующих алкиламинов; например, для 2-метоксиэтиламина (236) $pK_a = 9{,}61$, а для морфолина (241а) $pK_a = 8{,}33$ (при 20 °C).

Низшие алифатические простые аминоэфиры растворимы в воде.

1,2-Аминоэфирная группа является элементом структуры некоторых лекарственных препаратов, обладающих антигистаминной и седативной активностью, в частности, соединений, родственных дифенидрамину (бенадрил) (243). Кроме того, морфолиновый цикл наиболее часто используют как третичноаминный фрагмент в некоторых препаратах, воздействующих на центральную нервную систему; он является также важным элементом струк-

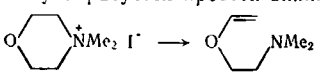
туры недавно предложенного антидепрессанта вилоксазина (вивалан) (244).



(243) (244)

(4) Реакции

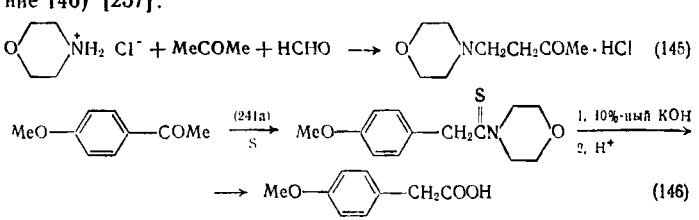
Реакции 1,2-аминоэфиров обусловлены наличием простой эфирной и аминогрупп. Эти соединения устойчивы. Так, морфолин не гидролизуется водой при 200 °С, 10%-ным водным гидроксидом натрия или 11 н. соляной кислотой, а также не окисляется перманганатом калия. Однако при действии пероксида водорода он превращается в 4-гидроксиморфолин. Морфолиновый цикл раскрывается бромцианом, а при распаде соли четвертичного основания (245) по Гофману образуется простой виниловый эфир (246).



(144)

(245) (246)

Морфолин обладает также свойствами хорошего нуклеофила, и вследствие этого его предпочитают всем другим вторичным аминам в таких реакциях, как реакция Манниха (уравнение 145) [256], и модификация Киндлера реакции Вильгеродта (уравнение 146) [257].



(145)

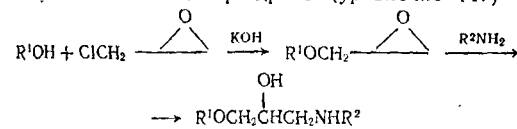
(146)

6.2.4.3. 1,3-Аминоэфиры

(1) Методы получения

3-Метоксипропиламин можно получить прямым алкилированием 3-гидроксипропиламина диметилсульфатом в кислом растворе [258], а также восстановлением 3-метоксипропионитрила $MeOCH_2CH_2CN$ в условиях каталитического гидрирования над никелем Ренея в присутствии аммиака [259] (выход 86%) или действием натрия в спирте [260].

1,3-Аминоэфиры, содержащие гидроксильную группу в положении 2 (247), представляют собой важную группу соединений, легко получаемых из эпихлоргидрина (уравнение 147) [261].



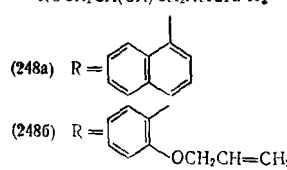
(147)

(247)

(2) Свойства и реакции

Как и в случае простых 1,2-аминоэфиров, свойства и реакции 1,3-аминоэфиров складываются из свойств, присущих алкокси- и аминогруппам.

2-Гидроксианалоги (247) и особенно те соединения, в которых R является арильной группой, имеют значение как терапевтические средства. Подобные соединения подавляют действие адреналина на рецепторы организма, в частности на адренорецепторы сердца. На основе этих веществ был создан ряд лекарственных препаратов для лечения ангины, сердечной аритмии, а в последнее время и для лечения гипертонии. Наиболее широко используемыми препаратами являются пропранолол (индерал) (248а) и окспренолол (тразикор) (248б).



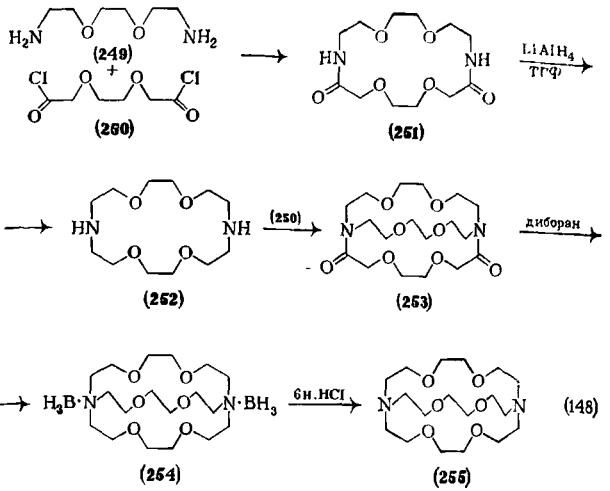
(248а) R =

(248б) R =

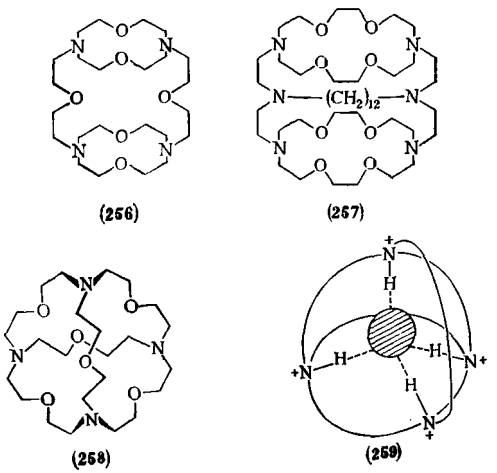
6.2.4.4. Макроциклические аминоэфиры [262—264]

(1) Методы получения

Простые аминоэфиры типа (255) могут быть получены последовательностью реакций, приведенных в уравнении 148 [265]. Реакция диамина (249) с дихлорангидридом (250) в сильно разбавленном растворе приводит к диамиду (251), который при восстановлении алюмогидридом лития в кипящем тетрагидрофуране дает тетраоксадиамин (252). Это соединение конденсируют с дихлорангидридом (250), а полученный в результате этого бициклический диамид (253) восстанавливают дибораном до бис(аминоборана) (254), который, в свою очередь, при гидролизе 6 н. соляной кислотой превращается в дигидрохлорид диамина (255). Общий выход конечного продукта при проведении этой последовательности реакций составляет около 25% (уравнение 148).



Макроциклические аминоэфиры получают также, не прибегая к сильному разбавлению реагентов, используемых обычно для циклизации [266]. Описано получение макротрициклического аминоэфира (256) [267] и макротетрациклического аминоэфира (257) [268], а также соединений типа (258) [271].



(2) Свойства

Наиболее характерным свойством макробициклических аминоэфиров является их способность образовывать соединения включения, в которых катион металла находится в центральной полости макробициклической системы, такой, например, как (256). Для этого нового класса комплексов металлов было предложено название «криптаты» [269].

Соединение (255) является очень сильным комплексующим агентом: в его водном растворе медленно растворяется осадок сульфата бария, а в бензольном растворе — перманганат калия. Изменения, происходящие в растворах соединения (255), например, в хлороформе, к которым была добавлена соль металла, можно проследить с помощью ЯМР-спектроскопии. Так, тиоцианат калия растворяется за несколько секунд, тогда как растворение хлорида бария требует нескольких дней. Комплекс аминоэфира (255) с калием более устойчив, чем комплексы с натрием или рубидием; комплексы с литием и цезием крайне неустойчивы [270].

Соединения типа (258) также образуют криптаты, например, с KBr, CsBr и $BaBr_2$ [271]. Описаны криптат-анионы, схематически представленные формулой (259) [272]. Линии, соединяющие атомы азота в (259), изображают полиметиленовые цепи, и хотя в роли криптандов выступают полициклические тетрамины, этот пример включен в данный раздел для общности изложения. Еще один пример криптат-аниона сходного строения приведен в разделе 6.2.2.4. Анион X^- удерживается в полости молекулы тетрапротонированного лиганда водородными связями. На сегодняшний день, по-видимому, наиболее устойчивым анионным комплексом является хлоридный комплекс. Изучение подобных соединений должно представлять интерес в связи с развертыванием исследований по изучению связывания и транспорта анионов в биологических мембранах.

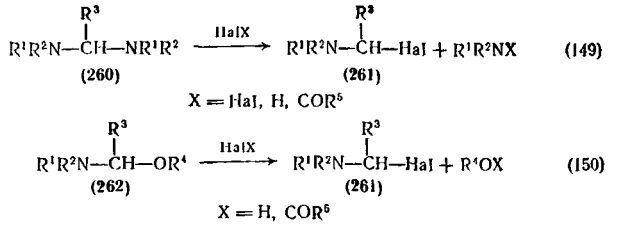
6.2.5. ГАЛОГЕНАМИНЫ (С-ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫЕ)

6.2.5.1. α-Галогенамины

(1) Методы получения

α-Галогенамины (261) могут быть получены [273] следующими способами: действием галогена на аминали (1,1-диамины) (260), реакцией галогеноводородов с аминалями (260) или простыми α-диалкиламиноэфирами (262) и взаимодействием ацилгалогенидов с аминалями (260) или простыми α-диалкиламиноэфирами (262) (уравнения 149, 150).

Можно предположить, что первой стадией этих реакций является присоединение катиона (например, хлорония или протона)



(149)

(150)

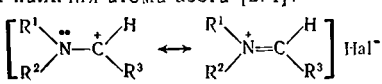
к свободной паре электронов у атома азота. Образующийся при этом аддукт затем распадается, давая более устойчивые фрагменты, в том числе и α-галогенамин (**261**).

Из всех ранее упомянутых методов наилучшим методом получения α-галогенаминов является взаимодействие ацилгалогенидов с аминалями (**260**). Исходные соединения доступны, распад продукта присоединения протекает количественно и сразу же выпадают солеобразные α-галогенамины в аналитически чистом состоянии. При увеличении объема заместителей при атоме азота выходы уменьшаются вследствие повышения растворимости α-галогенаминов в органическом растворителе.

Аминали (**260**) расщепляются фторангидридами карбоновых кислот лишь после повышения реакционной способности фторангидридов добавлением в реакционную среду эфирата трехфтористого бора.

(2) Свойства

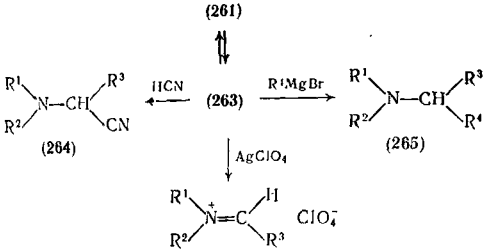
α-Галогенамины нерастворимы почти во всех инертных растворителях [273]. Эти соединения правильнее всего изображать в виде галогенидных солей карбениевых ионов (**263**), стабилизованных за счет наличия атома азота [274].



(**263**)

С этим способом написания согласуются также и другие факты (уравнения 151). Так, α-галогенамины образуют в ацетонитриле кристаллические перхлораты с перхлоратом серебра, при сольволизе безводной синильной кислотой получают замещенные аминоацетонитрилы (**264**), а взаимодействие с реактивами Гриньяра в эфире приводит к третичным аминам (**265**).

Фторметилдиалкиламины $CH_2FNR^1R^2$ [275] представляют собой низкокипящие жидкости, физические свойства которых более всего согласуются с ковалентным характером связи углерод — фтор. Однако их реакционная способность напоминает реакционную способность хлоридов, бромидов и иодидов, имеющих ионное строение.



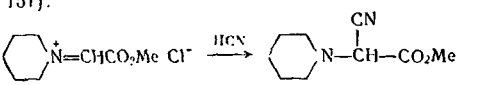
(151)

При контакте с водой α-галогенамины разлагаются, образуя эквимольные количества соли соответствующего амина и альдегида.

(3) Реакции

α-Галогенамины обладают свойствами мощнейших аминометилирующих агентов, реагирующих с большинством анионных и нуклеофильных центров; многочисленные реакции этого типа систематизированы ниже. Для общности изложения α-галогенамины во всех случаях изображены в форме иммониевой соли [см. (263)].

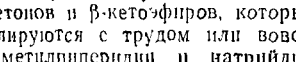
Образование связи С—С [276]. *Реакция с цианидами.* α-Галогенамины реагируют с цианидами или цианистым водородом, образуя α-аминонитрилы. Например, хлорид N-(метоксикарбонилметилен)пиперидиния (266), легко получаемый из дихлоруксусной кислоты, вступает в реакцию с безводной синильной кислотой, давая пиперидиноцианоацетат (267) (уравнение 152; см. также уравнение 151).



(152)

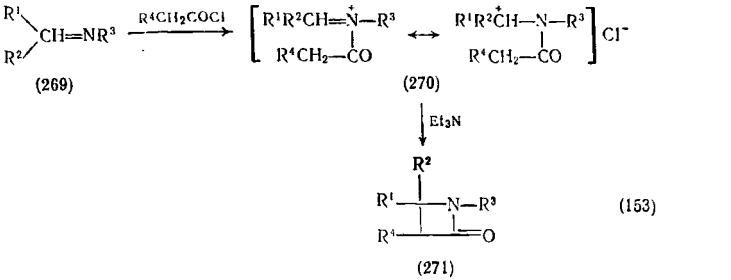
(266) (267)

Реакции с соединениями с активной метиленовой группой. Введение диалкиламинометильной группы в соединения, содержащие активные метиленовые звенья, можно осуществить по реакции металлических солей этих соединений с α-галогенаминами. Этот способ открывает путь к получению диалкиламинометильных производных β-дикетонов и β-кетоэфиров, которые обычными методами аминометилируются с трудом или вовсе не реагируют. Например, N-хлорметилпиперидин и натрийдиэтилэтилмалонат реагируют с образованием диэтилового эфира пиперидинометилэтилмалоновой кислоты (268) [277].



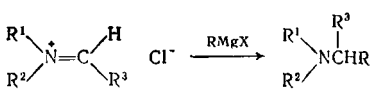
(268)

Механизм образования азетидинона (271) также можно рассматривать как процесс, включающий промежуточное образование α-галогенамина (уравнение 153). Получающиеся при взаимодействии шиффовых оснований (269) и соответствующих галогенангидридов карбоновых кислот аддукты (270) циклизуются в присутствии триэтиламина с образованием азетидинонов (271) [278].



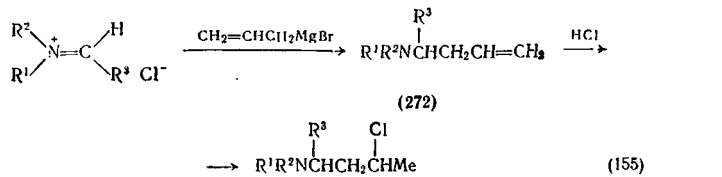
(153)

Реакции с металлоорганическими соединениями. Замещенные амины можно синтезировать реакцией α-галогенаминов с реактивами Гриньяра (уравнение 154) [274, 279–281] (см. также уравнение 151).



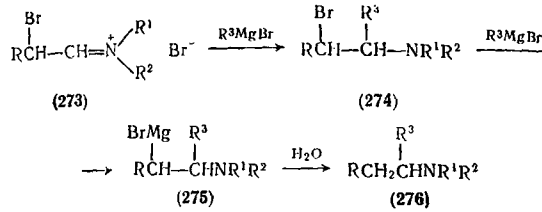
(154)

В результате реакции аллилмагнийгалогенидов с α-галогенаминами с почти количественным выходом получают γ,β-ненасыщенные амины (272), которые превращаются в 3-хлорамины при присоединении хлористого водорода (уравнение 155) [276].



(155)

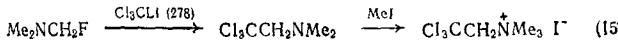
Реакция дибромалкиламинов (273) (получаемых присоединением брома к енаминам) в форме иммониевой соли с реактивами Гриньяра приводит к α-разветвленным β-бромалкиламинам (274), которые реагируют с еще одной молекулой алкилмагнийбромида. Образующийся реактив Гриньяра (275) гидролизуется затем до амина (276) [282].



(156)

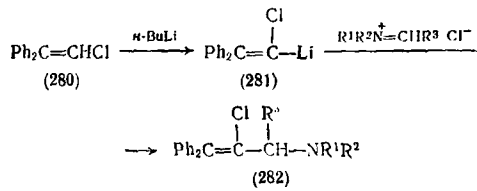
Литийорганические соединения реагируют с α-галогенаминами аналогичным образом, давая α-аминоалкилпроизводные; два заслуживающих внимания примера показаны в уравнениях 157, 158.

Реакция жидкого диметилформметиламина с трихлорметиллитием (278) при −110 °C приводит к диметил(β,β,β-трихлорэтил)-амину (277), который выделяют в виде солянокислой соли с выходом 70%. В результате обработки основания иодистым метилом получают соль четвертичного основания (279) с выходом 90% [275].



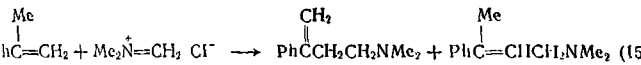
(157)

При взаимодействии 2,2-дифенил-1-хлорэтена (280) с *н*-бутиллитием при −110 °C образуется карбеноид (281), который реагирует с α-галогенамином, давая амин (282) [283].



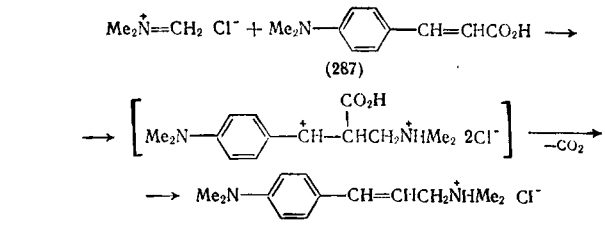
(158)

Реакции с олефинами. Реакция α-метилстирола (283) с суспензией диметилхлорметиламина (284) в ацетонитриле при комнатной температуре приводит к смеси изомеров (285) и (286) в соотношении 4 : 1 ([284].



(159)

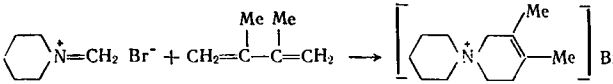
В аналогичном превращении (уравнение 160) реакция замещенных коричных кислот (287) с α-галогенаминами сопровождается декарбоксилированием, в результате чего образуются гидрохлориды замещенных аллиламинов (288) [285].



(287)

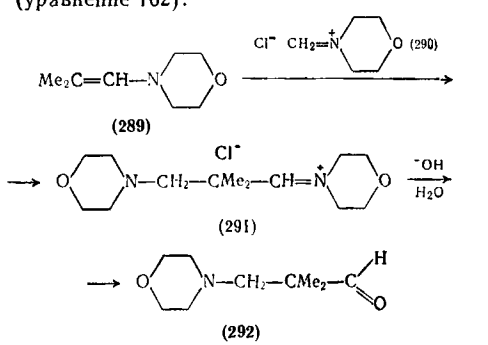
(288)

α-Галогенамины могут реагировать также с диенами по механизму циклоприсоединения типа реакции Дильса — Альдера; примером служит реакция с 2,3-диметилбутадиеном (уравнение 161) [286].



(161)

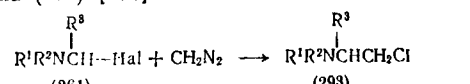
Реакции с енаминами. В результате присоединения 1-морфолино-2-метилпропена (289) к N-хлорметилморфолину (290) (суспензия в ацетонитриле) получается прозрачный раствор, из которого при добавлении эфира осаждается соль (291). При гидролизе последней образуется 2,2-диметил-3-морфолинопропаналь (292) [287] (уравнение 162).



(289) (290) (291) (292)

(162)

Реакции с диазосоединениями. α-Галогенамины энергично реагируют с диазосоединениями, превращаясь в производные β-хлорэтиламина (293) [288].



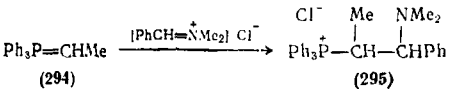
(261) (293)

(163)

Аминометилирование ароматических соединений. α-Галогенамины могут реагировать с ароматическими соединениями, в некоторых случаях даже в отсутствие катализатора (уравнение 164) [288], давая производные бензиламина.

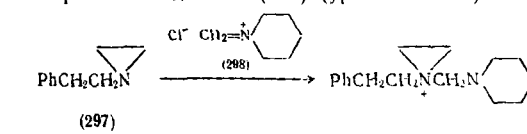
(164)

Синтезы через илиды фосфония. α-Галогенамины реагируют с алкилиденфосфоранами; при этом за счет формального α-элиминирования образуются аллены [289]. Этилидентрифенилфосфоран (**294**) и диметил-α-хлорбензиламин образуют фосфониевую соль (**295**), которая отщепляет α-протон в результате переилидирования и затем претерпевает β-элиминирование с образованием фенилаллена (**296**) с 60%-ным выходом (уравнение 165).



(165)

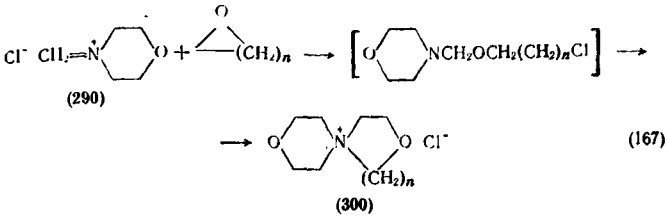
Образование связи C—N. Взаимодействие α-галогенаминов с азиридинами приводит к образованию моночетвертичных имидазолидиниевых солей [290]. Например, N-(β-фенилэтил)азиридин (**297**) реагирует с N-хлорметилпиперидином (**298**), давая азиридиниевую соль, которая перегруппировывается в устойчивое моночетвертичное соединение (**299**) (уравнение 166).



(166)

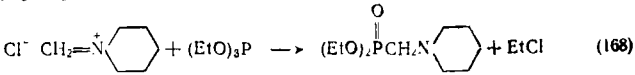
Образование связи C—O. Реакция α-галогенаминов с этиленоксидом, эпихлоргидрином, стиролоксидом и оксетаном сопровождается раскрытием цикла, а образующиеся β- или γ-хлоралкоксиметиламины циклизуются в соли оксазолидиния (**300**; $n = 1$) или тетрагидрооксазиния (**300**; $n = 2$) [291].

Образование связи C—P. N-Хлорметилпиперидин (**298**) реагирует с триэтилфосфитом, при этом с выделением этилхлорида обра-



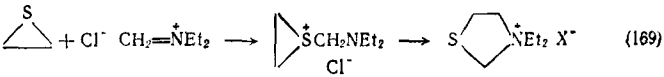
(290) (300) (167)

зуется диэтиловый эфир пиперидинометилфосфоновой кислоты (**301**) [292].



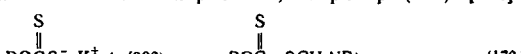
(298) (301) (168)

Образование связи C—S. Взаимодействие соли хлорметилдиэтиламина (**302**) с тиираном в ацетонитриле приводит к получению гигроскопичного хлорида N,N-диэтилтиазолидиния (**303а**). Спиртовый раствор этого соединения реагирует с 70%-ной перхлорной кислотой, давая устойчивый на воздухе перхлорат (**303б**) [293].



(302) (303а) X = Cl (303б) X = ClO_4 (169)

α-Галогенамины реагируют с ксантогенатами калия (**304**) в апротонных растворителях; при этом с хорошими выходами получают диалкиламинометилтиокарбонаты, например (**305**) [294].



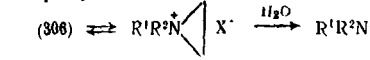
(304) (305) (170)

6.2.5.2. β-Галогенамины

(1) Методы получения [*295*]

β-Галогенамины $R^1R^2NCH_2CH_2Hal$ (**306**) обычно получают в инертном растворителе из соответствующих 2-аминоспиртов при действии: а) тионилхлорида [296] или хлористого водорода; б) тионилбромида [296] или бромистоводородной кислоты [297]; в) пентахлорида фосфора или тригалогенида фосфора в безводном хлороформе [298]. Фторпроизводные (**306**; Hal = F) можно

получить нагреванием вторичного амина с 1-бром-2-фторэтаном в этаноле [298].

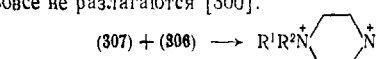


(306) ⇌ $R^1R^2\overset{+}{N}$ (307) X^- $\xrightarrow{H_2O}$ $R^1R^2NCH_2CH_2OH + HX$ (171)

Способы получения β-галогенаминов из α-галогенаминов представлены в уравнениях 157, 158, 163.

(2) Свойства

β-Галогенамины обладают основными свойствами и образуют кристаллические соли, иногда обладающие гигроскопичностью. β-Галогенамины в форме свободных оснований умеренно растворимы в воде, однако, например, в водном ацетоне они растворяются с образованием этилениминиевых солей (307), которые в свою очередь реагируют с водой с образованием 1,2-аминоспиртов [299]. Ионы этиленимиция реагируют также со свободным хлорамином, давая соли пиперазиния (308) [299]. Фторпроизводные (306; Hal = F) в водном ацетоне разлагаются очень медленно или вовсе не разлагаются [300].

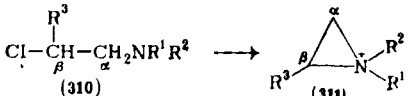


(307) + (306) ⟶ $R^1R^2\overset{+}{N}$ (308) $\overset{+}{N}R^1R^2\ 2X^-$ (172)

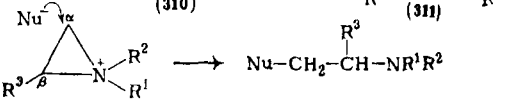
β-Галогенамины (306) обладают ярко выраженными фармакологическими свойствами [295]; они ингибируют действие норадреналина и адреналина на специфические адренорецепторы. Одним из таких так называемых α-адренергических блокирующих препаратов является феноксибензамин (дибензилин) (309), который применялся для лечения гипертонии и нормализации кровотока в периферической сосудистой системе.

$$PhOCH_2CH(Me)NCH_2CH_2Cl \quad (309)$$
$$\quad\quad\quad

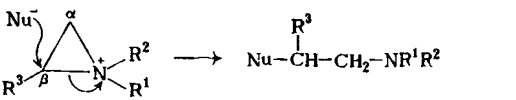
бами, приводя к двум изомерам. Например, β-хлорамин **(310)** превращается в ион этилениминия **(311)** (уравнение 173); нуклеофильная частица может атаковать этот ион как по α-С (уравнение 174), так и по β-С (уравнение 175).



(173)

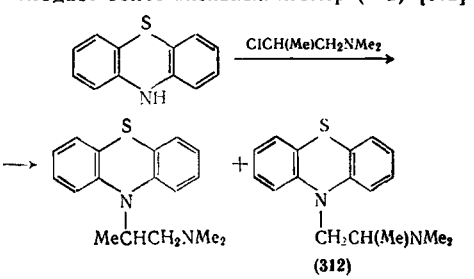


(174)



(175)

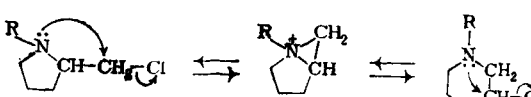
Очевидно, что когда R = H, в обоих случаях должно образоваться одно и то же соединение. Как правило, когда R ≠ H, соотношение образующихся изомеров определяется особенностями строения β-галогенамина и нуклеофильного реагента. При синтезе антигистаминного препарата прометазина (уравнение 176) в смеси преобладает более активный изомер **(312)** [302].



(176)

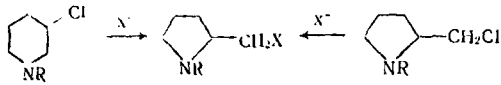
(312)

Взаимопревращения 2-хлорметилпирролидинов **(314)** и 3-хлорпиперидинов **(315)** (уравнение 177) объясняются промежуточным образованием общего для них бициклического катиона **(313)**. Кроме того, обе циклические системы **(314)** и **(315)** при проведении реакций нуклеофильного замещения (уравнение 178) [303—307] превращаются в одно и то же производное **(316)**.



(177)

(314) **(313)** **(315)**

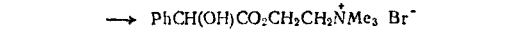


(178)

(316a) X = CN

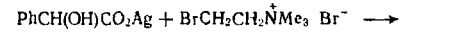
(316б) X = OH

β-Галогенамины являются очень активными алкилирующими агентами; примеры таких реакций при атомах кислорода, серы, азота и углерода приведены в уравнениях 179—184 [308—313].

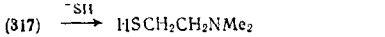


(179)

(317)

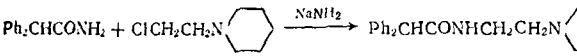


(180)

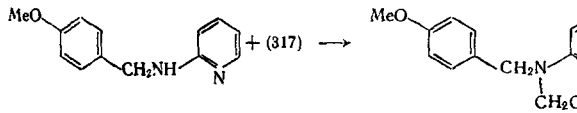


(181)

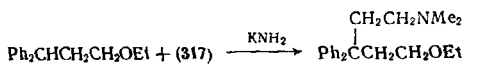
(317)



(182)



(183)



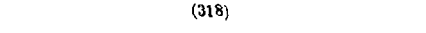
(184)

При взаимодействии с магнием в тетрагидрофуране β-галогенамины не образуют реактивов Гриньяра. Например, 2-диметиламиноэтилхлорид превращается в этилен (уравнение 185). Кроме того, в результате вторичной реакции между N-хлормагнийдиметиламином (318) и β-галогенамином (317) (уравнение 186) образуется диамин (319) [314]. Однако морфолиноэтилхлорид (320) димеризуется с образованием диспиропиперазиниевой соли (321) [315].

(185)

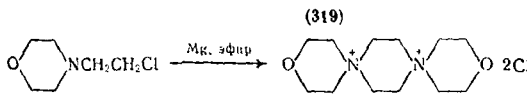
(317)

(318)



(186)

(319)



(187)

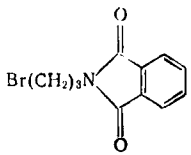
(320)

(321)

6.2.5.3. γ-Галогенамины

(1) Методы получения

Первоначально гидробромид 3-бромпропиламина $Br(CH_2)_3NH_2 \cdot HBr$ был синтезирован по методу Габриэля путем расщепления фталимида (322) бромистоводородной кислотой; этот метод



(322)

все еще широко применяют для получения γ-галогенаминов с первичной аминогруппой [316].

Третичные амины аналогичного строения (323), как правило, получают путем взаимодействия 1,3-дигалогенпропанов с вторичными аминами в инертном растворителе [317] или действием тионилгалогенидов на 3-диалкиламинопропанолы, например (324) [318] (уравнения 188, 189).

$$Cl(CH_2)_3Br + R^1R^2NH \longrightarrow \underset{(323)}{Cl(CH_2)_3NR^1R^2} \qquad (188)$$

$$\underset{(324)}{HO(CH_2)_3NR^1R^2} \xrightarrow{SOCl_2} (323) \qquad (189)$$

γ-Галогенамины можно также получить из α-галогенаминов (уравнение 155).

(2) Свойства

Как основания γ-галогенамины образуют кристаллические соли, которые иногда обладают гигроскопичностью. γ-Галогенамины в виде свободных оснований умеренно растворимы в воде. В очень разбавленных растворах γ-бромпропилдиметиламин (325) претерпевает внутримолекулярную циклизацию, давая кристаллическую соль (326) (уравнение 190) [319]. Наблюдалась

$$\underset{(325)}{Br(CH_2)_3NMe_2} \longrightarrow \underset{(326)}{\left[\square\right]\!\!-\overset{+}{N}Me_2\ Br^-} \qquad (190)$$

$$(326) \longrightarrow Br(CH_2)_3\left[-\overset{+}{N}(Me)-(CH_2)_3-\right]_x NMe_2 \cdot xBr^- \qquad (191)$$

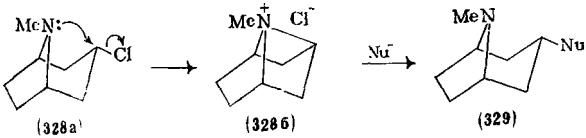
(327)

также медленная перегруппировка соли (326) в линейный полимер (327) (уравнение 191) [319]. Другие γ-бромпропиламины, такие как N,N-дипропил- и N,N-дибутилпроизводные, также образуют четвертичные соли в результате внутримолекулярной циклизации, но эти соединения, по-видимому, более устойчивы [320].

(3) Реакции

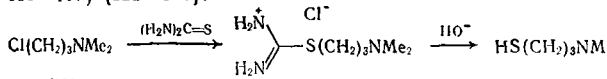
Реакциям γ-галогенаминов посвящен опубликованный в 1969 г. обзор [301], в котором особое внимание уделено применению этих реакций в медицинской химии.

Циклические соли типа (326) играют, по-видимому, определенную роль в реакциях замещения в γ-галогенаминах. Например, при нуклеофильном замещении в 3α-хлортропане (328а) 3α-конфигурация сохраняется и в продукте реакции (329). Этот факт может быть объяснен образованием циклического промежуточного соединения (328б) (уравнение 192) [321].

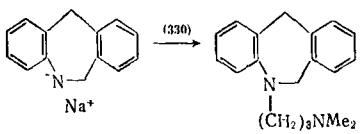


(328а) (328б) (329) (192)

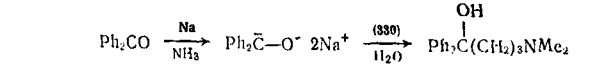
По отношению к нуклеофильным центрам γ-галогенамины являются эффективными алкилирующими агентами (уравнения 193—197) [322—325].



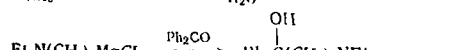
(193)



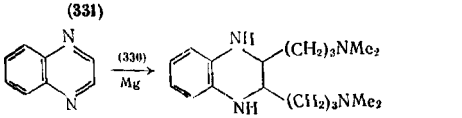
(194)



(195)



(196)



(197)

В отличие от β-галогенаминов γ-галогенамины реагируют с магнием нормальным образом, давая реактивы Гриньяра, например (331). Эта реакция была использована в синтезе δ-гидроксиаминов (уравнение 196) [324] и для аминоалкилирования гетероциклических соединений (уравнение 197) [325].

ЛИТЕРАТУРА

1. *G. Stork, R. Terrell, and J. Szmuszkovicz*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2029.
2. *G. Stork and H. K. Landesman*, J. Amer. Soc., 1956, 78, 5128.
3. *J. Szmuszkovicz*, Adv. Org. Chem. (963), **4**, 1.
4. *K. Bláha and O. Červinka*, Adv. Heterocyclic Chem., 1966, **6**, 147.
5. «Enamines: Synthesis, Structure and Reactions», ed. A. G. Cook, Marcel Dekker, New York, 1969
6a. *M. E. Kuehne*, Synthesis, 1970, 510.
6б. *P. W. Hickmott and H. Suschitzky*, Chem. and Ind. (London), 1970, 1188.
7. *S. F. Dyke*, «Chemistry of Enamines», Cambridge University Press, 1973.
8. *G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, and R. Terrell*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 207.
9. *R. Fusco, G. Bianchelli, and S. Rossi*, Gazzetta, 1961, **91**, 825.
10. *M. E. Herr and F. W. Heyl*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 5927.
11. *J. L. Johnson, M. E. Herr, J. C. Babcock, A. E. Fonken, J. E. Stafford, and F. W. Heyl*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 430.
12. *K. Taguchi and F. H. Westheimer*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1570.
13. *R. S. Monson, D. N. Priest, and J. C. Ultrey*, Tetrahedron Letters, 1972, 929.
14. *H. Weingarten and W. A. White*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 4041.
15. *H. Weingarten and W. A. White*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 850.
16. *J. Coerdeler* in «Methoden der Organischen Chemie» (Houben-Weyl), Thieme, Stuttgart, vol. XI/2, pp. 616—618.
17. *G. N. Walker and D. Alkalay*, J. Org. Chem., 1967, 32, 2213.
18. *N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer, and V. W. Gash*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 439.
19. *N. J. Leonard, C. K. Steinhardt, and C. Lee*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 4027.
20. *W. R. N. Williamson*, Tetrahedron, 1958, **3**, 314.
21. *F. Johnson and A. Whitehead*, Tetrahedron Letters, 1964, 3825.
22. *G. Opitz, H. Hellmann, and H. W. Schubert*, Annalen, 1959, **623**, 112.
23. *N. J. Leonard and V. W. Gash*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2781.
24. *N. J. Leonard and A. G. Cook*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 5627.
25. *N. J. Leonard and D. M. Locke*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 437.
26. *W. D. Gurowitz and M. A. Joseph*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 3289.
27. *R. L. Hinman*, Tetrahedron, 1968, **24**, 185.
28. *H. B. Henbest and P. Slade*, J. Chem. Soc., 1960, **1555**.
29. *G. Opitz and H. Mildenberger*, Angew. Chem., 1960, **72**, 169; Annalen, 1961, **649**, 26.
30. *T. J. Curphey and J. C. Hung*, Chem. Comm., 1967, 510.
31. *K. C. Brannock and R. D. Burpitt*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 3576.
32. *G. Opitz, H. Mildenberger, and H. Suhr*, Annalen, 1961, **649**, 47.
33. *U. K. Pandit, W. A. Zwart Voorspuij, and P. Houdewind*, Tetrahedron Letters, 1972, 1997.
34. *M. E. Kuehne*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 837.
35. *P. W. Hickmott*, Chem. and Ind. (London), 1974, 731.
36. *S. Hünig, E. Benzing and E. Lücke*, Chem. Ber., 1957, **90**, 2833.
37. *T. Inukai and R. Yoshizawa*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 404.
38. *B. B. Millward*, J. Chem. Soc., 1960, **26**.
39. *M. Perelmana and S. A. Mizsak*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 4988.
40. *G. Opitz and J. Koch*, Angew. Chem., 1963, **75**, 167.

41. *E. J. Stamhuis*, in «Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions», ed. A. G. Cook, Marcel Dekker, New York, 1969, pp. 101—113.
42. *M. E. Kuehne*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 1492.
43. *S. J. Huang and M. V. Lessard*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 2432.
44. *M. E. Kuehne*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 5400.
45. *L. Birkofer, S. M. Kim, and H. D. Engels*, Chem. Ber., 1962, **95**, 1495.
46. *D. Pocar, G. Bianchetti, and P. Dalla Croce*, Gazzetta, 1965, **95**, 1220.
47. *M. Ohno*, Tetrahedron Letters, 1963, 1753.
48. *J. Wokinsky, D. Chan, and R. Novak*, Chem. and Ind. (London), 1965, **720**.
49. *G. Stork and I. Borowitz*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 313.
50. *E. Elkik and P. Vaudescal*, Compt. rend., 1967, **264**, 1779.
51. *L. A. Paquette*, Tetrahedron Letters, 1963, 2027.
52. *O. L. Chapman and G. L. Eian*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 5329.
53. *J. W. Daly and B. Witkop*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 4104.
54. *N. M. Morlyan, A. G. Muradyan, L. O. Esayan, and Sh. O. Badanyan*, Armyan. khim. Zhur., 1975, **28**, 75 (Chem. Abs., 1975, **83**, 9062) [*Н. М. Морлян, А. Г. Мурадян, Л. О. Эсаян, Ш. О. Баданян* — Арм. хим. журн., 1975, **28**, **75**].
55. *M. Olomucki and P. Hébrard*, Tetrahedron Letters, 1969, 13.
56. *M. T. Leffler*, Org. Synth. Coll. vol. II, 1943, 24.
57. *R. H. De Wolfe and W. G. Young*, in «The Chemistry of Alkenes», ed. S. Patai, Interscience, London, 1964, 724.
58. *Y. D. Smirnov, L. I. Saltykova, and A. P. Tomilov*, Zhur. prikład. Khim., 1970, **43**, 1620 (Chem. Abs., 1970, 73, 87351) [*Ю. Д. Смирнов, Л. И. Салтыкова, А. П. Томилов* — ЖПХ, 1970, **43**, 1620].
59. *K. Takahashi, A. Miyake, and G. Hata*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, **45**, 230 (Chem. Abs., 1972, **76**, 98 670).
60. *J. W. Smith*, in «The Chemistry of the Amino Group», ed. S. Patai, Interscience, London, 1968, 178.
61. *R. I. Kruglikova, G. R. Kalinina, and Z. F. Abramova*, Reakts. spos. org. Soedinenii, 1972. **9**, 79 (Chem. Abs., 1972, **77**, 100 551) [*Р. И. Круглікова, Г. Р. Калинина, З. Ф. Абрамова* — Реакционная способность органических соединений, 1972, **9**, 79].
62. *P. J. Krueger and D. W. Smith*, Canad. J. Chem., 1967, **45**, 1605.
63. *O. Yamamoto, M. Yanagisawa, H. Tomita, T. Ogawa, Y. Senga, K. Hayamizu, and F. Taka*, Analyt. Chem., 1972, **44**, 2180.
64. Chinoin Gyogyszer-es Vegyeszeti Fermekek Gyara Rt., Brit. Pat. 1 242 109 (1971) (Chem. Abs., 1972, **76**, 34 015).
65. *W. Himmele, W. Aquila, H. Siegel, A. Amann, and H. Giertz*, Ger. Offen., 2 157 454 (1973) (Chem. Abs., 1973, **79**, 42 248).
66. *Y. Tamura, H. Ishibashi, M. Hirai, Y. Kita, and M. Ikeda*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2702.
67. *R. A. Holton and R. A. Kjonaas*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 4177.
68. *N. Takamatsu, S. Inoue, and Y. Kishi*, Tetrahedron Letters, 1971, 4661.
69. *R. E. Ireland and A. K. Willard*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 421.
70. *H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Compper, and D. Lach*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 566.
71. *J. P. Dulcere, B. Ragonnet, M. Santelli, and M. Bertrand*, Compt. rend., 1972, **274**, 975.
72. *J. P. Dulcere, M. Santelli, and M. Bertrand*, Compt. rend., 1970, **271**, 585.
73. *C. Niverl and L. Miginiac*, Compt. rend., 1971, **272**, 1996.
74. *H. G. Viehe*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 767.
75. *H. G. Viehe*, in «Chemistry of Acetylenes», ed. H. G. Viehe, Marcel Dekker, New York, 1969, pp. 861—912.
76. *H. E. Zaugg, L. R. Swett, and G. R. Stone*, J. Org. Chem., 1958, **23**, 1389.
77. *J. L. Dumont*, Compt. rend., 1965, **261**, 1710.
78. *A. J. Hubert and H. G. Viehe*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 228.
79. *J. Ficini and C. Barbara*, Bull. Soc. chim. France, 1965, 2787.
80. *R. Buijle, A. Halleux, and H. G. Viehe*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 584.

81. *L. Ghosez and J. Marchand-Brynaert*, in «Iminium Salts in Organic Chemistry», part 1, ed. H. Böhme and H. G. Viehe, Wiley, London, 1976, vol. 9, p. 421.
82. *A. Halleux, H. Reimlinger, and H. G. Viehe*, Tetrahedron Letters, 1970, 3141.
83. *T. C. Shields, W. E. Billups, and A. N. Kurtz*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, 7, 209.
84. *D. R. Strobach*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1438.
85. *H. G. Viehe and M. Reinstein*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1964, **3**, 506.
86. *H. G. Viehe, S. I. Miller, and J. I. Dickstein*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1964, **3**, 582.
87. *P. P. Monlijn, E. Harryvan, and L. Brandsma*, Rec. Trav. chim., 1964, **83**, 1211.
88. *M. E. Kuehne and P. J. Sheeran*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 4406.
89. *V. Wolf and F. Kowitz*, Annalen, 1960, **638**, 33.
90. *H. G. Viehe, R. Fuks, and M. Reinstein*, Angew. Chem. Internat. Edn., **1964**, 3, 581.
91. *F. Weygand, W. König, R. Buyle, and H. G. Viehe*, Chem. Ber., 1965, **98**, 3632.
92. *R. Buyle and H. G. Viehe*, Tetrahedron, 1968, **24**, 3987.
93. *R. Buyle and H. G. Viehe*, Tetrahedron, 1969, **25**, 3453.
94. *T. Eicher and T. Pfister*, Tetrahedron Letters, 1972, 3969.
95. *M. Delaunois and L. Ghosez*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 72.
96. *L. Chosez and C. de Perez*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 184.
97. *J. Ficini and A. M. Touzin*, Tetrahedron Letters, 1974, 1447.
98. *M. E. Kuehne and H. Linde*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 4031.
99. *R. A. Raphael*, «Acetylenic Compounds in Organic Synthesis», Butterworths, London, 1955, pp. 61—64.
100. *M. Olomucki*, Ann. Chim. (Italy), 1960, **5**, 845.
101. *D. Z. Simon, R. L. Salvador, and G. Champagne*, J. Medicin. Chem., 1970, **13**, 1249.
102. *Y. Besace, A. Marszak-Fleury, and I. Marszak*, Bull. Soc. chim. France, 1971, 1468.
103. *E. V. Ermilova, N. E. Khlebnikova, L. A. Remizova, and I. A. Favorskaya*, Zhur. org. Khim., 1974, **10**, 2290 (Chem. Abs. 1975, **82**, 72 493) [*Е. В. Ермилова, Н. С. Хлебникова, Л. А. Ремизова, И. А. Фаворская* — ЖОХ, 1974, **10**, 2290]
104. *G. H. Doubglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall, and H. Smilh*, J. Chem. Soc., 1963, 5072.
105. *C. Glacet and R. Coupé*, Bull. Soc. chim. France, 1963, 2464; modified by L. Brandsma, «Preparative Acetylenic Chemistry», Elsevier, Amsterdam, 1971, pp. 165—166.
106. *J. L. Dumont, W. Chodkiewicz, and P. Cadiot*, Bull. Soc. chim. France, 1967, 588.
107. *R. S. Gyuli-Kevkhyan, L. S. Papoyan, and G. T. Tatevosyan*, Armyan. khim. Zhur., 1973, **26**, 837 (Chem. Abs., 1974, 80, 81 951) [*Р. С. Гюли-Кевхян, Л. С. Папоян, Г. Т. Татевосян* — Арм. хим. журн., 1973, **26**, 837].
108. *I. M. Koshkina, L. A. Remizova, E. V. Ermilova, and I. A. Favorskaya*, Reakts. spos. org. Soedinenii, 1970, **7**, 944 (Chem. Abs., 1971, **75**, 19 604) [*И. М. Кошкина, Л. А. Ремизова, Е. В. Ермилова, И. А. Фаворская* — Реакционная способность органических соединений, 1970, **7**, 944].
109. *Z. Alaune, Z. Talaikyte, and V. Mozolis*, Liet. TSR Mokslu Akad. Darb., Ser. B., 1967, 67 (Chem. Abs., 1968, **68**, 64 090).
110. *C. Bogentoft, Y. Svensson, and B. Karlen*, Acta Pharm. Suec., 1973, **10**, 215 (Chem. Abs., 1973, **79**, 77 618).
111. *D. A. Ben-Efraim*, Tetrahedron, 1973, **29**, 4111.
112. *H. G. Viehe and A. J. Hubert*, U. S. Pat., 3 439 038/1969 (Chem. Abs., 1969, **71**, 13 131).
113. *P. J. Garratt and Soon Bin Neoh*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 3255.
114. *I. N. Azerbaev, L. A. Tsoi, L. T. Kalkabaeva, and N. N. Alekseeva*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1974, 199 (Chem. abs., 1974, **80**, 133 322) [*И. Н. Азер-*

баев, Л. А. Цой, Л. Т. Калкабаева, Н. Н. Алексеева — Химия гетероциклических соединений, 1974, № 2, 199].
115. *J. R. Brooks, D. N. Harcourt, and R. D. Waigh*, J. C. S. Perkin I, 1973, 2588.
116. *R. Fuks, and H. G. Viehe*, in «Chemistry of Acetylenes», ed. H. G. Viehe, Marcel Dekker, New York, 1969, pp. 532—535.
117. *P. A. S. Smith*, in «Open-Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1965, vol. I, 291.
118. *L. W. Jones and H. F. Whalen*, J. Amer. Chem. Soc., 1925, **47**, 1343.
119. *G. Bianchetti, D. Pocar, and R. Stradi*, Gazzetta, 1970, **100**, 726.
120. *T. Kappe, E. Lender, and E. Ziegler*, Monatch., 1968, **99**, 990.
121. *H. Böhme and Y. S. Sadanandam*, Arch. Pharm., 1973, **306**, 227.
122. *G. Zinner and W. Kliegel*, Chem. Ber., 1967, **100**, 2515.
123. *H. R. Hensel*, Chem Ber., 1966, **99**, 868.
124. *H. W. Wanzlick and W. Löchel*, Chem. Ber., 1953, **86**, 1463.
125. *J. Hocker, H. Giesecke, and R. Merten*, Angew. Chem., 1976, **88**, 151.
126. *C. Mannich and H. Davidsen*, Ber. 1936, **69**, 2106.
127. *W. C. Hunt and E. C. Wagner*, J. Org. Chem., 1951, **16**, 1792.
128. *T. H. Fife and J. E. C. Hutchins*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 2536.
129. *H. Böhme and W. Lehners*, Annalen, 1955, 595, 169.
130. *H. Böhme, M. Dähne, W. Lehners, and E. Ritter*, Annalen, 1969, **723**, 34.
131. «Chemistry of Carbon Compounds», ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1951, vol. IA, p. 697.
132. *H. G. Ing and R. H. F. Manske*, J. Chem. Soc., 1926, 2348.
133. USSR Pat., 176303 (Chem. Abs., 1966, **64**, 11084) [*Е. Р. Чертов, А. П. Торба* Авт. свид. СССР № 176303].
134. *R. B. Wagner and H. D. Zook*, «Synthetic Organic Chemistry», Chapman and Hall, London, 1953, p. 691.
135. *A. Halleux and H. G. Viehe*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 1726.
136. *C. H. Shih*, Petrochem., 1973, **12** (3), 49 (Chem. Abs., 1974, **80**, 3010).
137. *M. L. Moss, J. H. Elliott, and R. T. Hall*, Analyt. Chem., 1948, **20**, 784.
138. *R. Yamdagni and P. Kebarle*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3504.
139. *P. Trunel*, Ann. Chim. (France), 1939, **12**, 93 (Chem. Abs., 1939, **33**, 8066).
140. «Chelating Agents and Metal Chelates», ed. F. P. Dwyer and D. P. Mellor, Academic, London, 1964.
141. *A. P. N. Franchimont and E. A. Klobbie*, Rec. Trav. chim., 1888, **7**, 258; J. Chem. Soc., 1889, 124.
142. *C. F. H. Allen, C. O. Edens, and J. Van Allan*, Org. Synth. Coll. Vol. III, 1955, 394.
143. *G. Schwarzenbach and K. Lütz*, Helv. Chim. Acta, 1940, **23**, 1139.
144. «Chemistry of Carbon Compounds», ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1954, vol. IIIA, p. 466.
145. *W. B. Martin and A. E. Martell*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 4301.
146. *R. A. Ogg and F. W. Bergstrom*, J. Amer. Chem., 1931, **53**, 1846.
147. *R. Oda, W. Mokudai, M. Isihara, and T. Morisita*, Bull. Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo, 1940, **19**, 1448 (Chem. Abs., 1943, **37**, 6900).
148. «Chemistry of Carbon Compounds», ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1959, vol. IVB, pp. 1338, 1344.
149. *K. Mjos*, «Piperazine», Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol., 2nd Edn., 1968, **15**, 638
150. *M. Popescu*, Farmacia (Bucarest), 1972, **30**, 535.
151. *F. Henaux, W. Verstraeten, and M. Prost*, Ing. Chim. (Brussels), 1973, 54, 54 (Chem. Abs., 1974, **80**, 27204).
152. *H. W. Stewart, R. J. Turner, and J. J. Denton, S. Kushner, L. M. Brancone, W. L. McEwen, R. I. Hewitt, and Y. Subbarow*, J. Org. Chem., 1948, **13**, 134.
153. U. S. Pat. 3260752 (Chem. Abs., 1966, **65**, 10495).
154. *P. Trunel*, Ann. Chim. (France), 1939, **12**, 93.
155. *C. A. Brown and A. Yamashita*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 891.
156. *J. Hine and W. S. Li*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1795.

157. *G. Eckhardt, K. J. Goebel, G. Tondorf, and S. Geonechea*, Org. Mass Spectrometry, 1974, 9, 1073.
158. *T. Haga and R. Majima*, Ber., 1903, **36**, 333; J. Chem. Soc., 1903, **291**.
159. «Chemistry of Carbon Compounds», ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1959, Vol. IVB, p. 1295.
160. *E. Fischer and H. Koch*, Annalen, 1886, **232**, 222; J. Chem. Soc., 1886, 527.
161. *J. F. Walker*, «Formaldehyde», 3rd edn., Reinhold, New York, 1964, p. 511.
162. *F. Meissner, E. Schwiedessen, and D. F. Othmer*, Ind. Eng. Chem., 1954, **46**, 724.
163. *A. T. Bottini, V. Dev, and J. Klinck*, Org. Synth. Coll. Vol. V, 1973, 121.
164. *S. J. Angyal*, Org. Reactions, 1954, 8, 197.
165. *S. J. Angyal, G. B. Barlin, and P. C. Wailes*, J. Chem. Soc., 1953, 1740.
166. *L. N. Ferguson*, Chem. Rev., 1946, **38**, 230.
167. *W. E. Smith*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 3972.
168. *W. E. Bachmann and J. C. Sheehan*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 1842.
169. *W. T. Forsee, Jr. and C. B. Pollard*, J. Amer. Chem. Soc., 1935, **57**, 2363.
170. *G. E. Hulse*, U. S. Pat. 2759913 (1956) (Chem. Abs., 1956, 50, 17 533).
171. *J. J. Christensen, J. O. Hill, and R. M. Izatt*, Science, 1971, **174**, 459.
172. *C. H. Park and H. E. Simmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 2431.
173. *J. C. Allen, C. J. Smith, M. C. Curry, and J. M. Gaugas*, Nature, 1977, **267**, 623.
174. *A. Kawasaki and Y. Ogata*, Mem. Fac. Eng. Nagoya Univ., 1967, **19**, 1 (Chem. Abs., 1968, **69**, 58 669).
175. *A. T. Nielsen, R. L. Atkins, D. W. Moore, R. Scott, D. Mallory, and J. M. LaBerge*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3288.
176. *N. J. Turro and W. B. Hammond*, Tetrahedron Letters, 1967, 3085.
177. *H. O. Krabbenhoft, J. R. Wiseman, and C. B. Quinn*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 258.
178. *A. Albert*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, **20**, 117.
179. *D. Beke*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **1**, 167.
180. *E. W. Lund*, Acta Chem. Scand., 1958, **12**, 1768.
181. *A. Hajos and P. Sohar*, Experientia, 1965, **20**, 434.
182. *J. M. Z. Gladych*, Chem. and Ind. (London), 1966, 31.
183. *P. Y. Sollenberger, and R. B. Martin*, in «The Chemistry of the Amino Group», ed. S. Patai, Interscience, London, 1968, p. 349.
184. *D. R. Burfield, Seng-neon Gan, and R. H. Smithers*, J. C. S. Perkin I, 1977, 666.
185. *D. D. Miller, F.-L. Hsu, K. N. Salman, and P. H. Patil*, J. Medicin. Chem., 1976, **19**, 180.
186. *P. E. Fanta*, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds with Three and Four Members Rings», ed. A. Weissberger, Interscience, New York, 1964, vol. I, p. 524.
187. *H. M. Kissman, D. S. Tarbell, and J. Williams*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 2959.
188. *S. Eguchi, and Y. Ishii*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1963, **36**, 1434.
189. *G. Berti, G. Camici, B. Macchia, F. Macchia, and L. Monti*, Tetrahedron Letters, 1972, 2591.
190. *K. B. Sharpless, A. O. Chong, and K. Oshima*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 177.
191. *K. B. Sharpless, D. W. Patrick, L. K. Truesdale, and S. A. Biller*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2305.
192. *R. T. Britain, D. Jack, and A. C. Ritchie*, in «Advances in Drug Research», ed. N. J. Harper and A. B. Simmonds, Academic, London, 1970, vol. 5, p. 197.
193. *R. Howe, A. F. Crowther, J. S. Stephenson, B. S. Rao, and L. H. Smith*, J. Medicin. Chem. 1968, **11**, 1000.
194. *D. A. Evans, G. L. Carroll, and L. K. Truesdale*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 914.
195. *D. Seebach and D. Enders*, «New Synthetic Methods», Verlag Chemie, Weinheim, 1975, vol. 2, p. 66.
196. *D. Seebach and D. Enders*, Chem. Ber., 1975, **108**, 1293.
197. *T. Kauffmann, E. Koppelmann, and H. Berg*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1970, **9**, 163.

198. *D. Hoppe*, «New Synthetic Methods», Verlag Chemie, Weinheim, 1975, vol. 2, p. 17.
199. *J. Sam, D. Nobles Vacik, and M. N. Aboul Enein*, J. Pharm. Sci., 1971, **60**, 936.
200. *R. Epsztein and F. Mercier*, Synthesis, 1977, 183.
201. *P. Karrer and P. Portmann*, Helv. Chim. Acta, 1948, **31**, 2088.
202. *F. Beitzieche and A. Ehrlich*, Z. Physiol. Chem., 1925, **150**, 191.
203. *W. Hieber and E. Levy*, Annalen, 1932, **500**, 14.
204. *J. C. Duff and E. H. Steer*, J. Chem. Soc., 1932, 2861.
205. *H. Rapoport and S. Masamune*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 4330.
206. *W. H. Hartung*, Chem. Rev., 1931 **9**, 389.
207. *J. Dillon and K. Nakanishi*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5417.
208. *S. Hunig and W. Barron*, Chem. Ber., 1957, **90**, 395, 403.
209. *E. M. Hancock and A. C. Cope*, Org. Synth., 1946, **26**, 38.
210. *A. H. Beckett, D. C. Taylor, and J. W. Gorrod*, J. Pharmacol., 1975, **27**, 588.
211. *O. Kamm and C. S. Marvel*, Org. Synth. Coll. Vol. I, 1941, 25.
212. *S. Rachlin and J. Enemark*, J. Medicin. Chem., 1969, **12**, 1089.
213. «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Thieme, Stuttgart, 1958, vol. 11/111, 228.
214. *T. J. Schwan, G. S. Lougheed, and S. E. Burrous*, J. Heterocyclic Chem., 1974, **11**, 807.
215. *S. A. Fine and J. Shreiner*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1009.
216. *E. L. Jackson*, Org. Reactions, 1944, **2**, 341.
217. *J. B. Aylward*, Quart. Rev., 1971, **25**, 407.
218. *J. H. Billman and E. E Parker*, J. Amer. Chem. Soc., 1944, **66**, 538.
219. *A. C. Cope and E. R. Trumbull*, Org. Reactions, 1960, **11**, 355.
220. *M. J. Rosen*, Analyt. Chem., 1955, **27**, 114.
221. *C. J. Collins*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 315.
222. *D. V. Banthorpe*, in «Chemistry of the Amino Group», ed. S. Patai, Interscience, London, 1968, 585.
223. *S. Raines and C. A. Kovacs*, J. Medicin. Chem., 1968, **11**, 854.
224. *M. E. Dyen and D. Swern*, Chem. Rev., 1967, **67**, 197.
225. *J. A. Deyrup and C. L. Moyer*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 175.
226. *H. Wille and W. Seeliger*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 287.
227. *F. F. Blicke*, Org. Reactions, 1942, **1**, 303.
228. *K. Hayes and G. Drake*, J. Org. Chem., 1950, **15**, 873.
229. *R. Baltzly and J. W. Billinghurst*, J Org. Chem., 1965, **30**, 4330.
230. *D. I. Barron, G. H. Hall, I. L. Natoff, H. F. Ridley, R. G. W. Spickett, and D. K. Vallance*, J. Medicin. Chem., 1965, **8**, 836.
231. *A. Dornow, G. Messwarb, and H. H. Frey*, Chem. Ber., 1950, 83, 445.
232. *G. Jones*, Org. Reactions, 1967, **15**, 204.
233. *R. O. Clinton, U. J. Salvador, and S. C. Laskowski*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 3366.
234. *O. Hromatka*, Ber., 1942, **75**, 131.
235. *A. Skita and F. Keil*, Ber., 1929, **62B**, 1142.
236. *Z. Eckstein and T. Urbanski*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 311.
237. *H. Meerwein*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Thieme, Stuttgart, 1965, vol. VI/3, pp. 137—140; 194—196
238. *M. Chambon, L. Girardet, and A. Boucherle*, Bull. Soc. chim. France, 1954, 1060.
239. *H. Hellmann and G. Opitz*, Chem. Ber., 1957, 90, 15.
240. *H. Hellmann and G. Opitz*, Chem Ber., 1956, **89**, 81.
241. *M. Charpentier-Morize, H. Rivière-Larramona, and B. Tchoubar*, Compt. rend., 1956, **242**, 1735 (Chem. Abs., 1957, **51**, 7309).
242. *A. T. Stewart, Jr. and C. R. Hauser*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 1098.
243. *G. Glacet and D. Couturier*, Compt. rend., 1968, **267**, 1624.
244. *J. Canceill, J. Jacques, and B. Tchoubar*, Compt. rend., 1959, **248**, 3311.
245. *E. D. Bergmann*, Chem. Rev., 1953, **53**, 309.
246. *E. W. Collington*, Chem. and Ind. (London), 1973, 987.
247. *I. C. Nordin*, J Heterocyclic Chem., 1966 **3**, 531.

248. *J. Ficini and H. Normant*, Bull. Soc. chim. France, 1957, **1454**
249. *A. J. Meyers and E. D. Mihelich*, Angew. Chem., 1976, **88**, 321
250. *N. H. Cromwell*, in «Heterocyclic Compounds», ed. R. C. Elderfield, Wiley, 1957, vol. 6, p. 496.
251. *G. R. Ramage, E. H. Rodd, and J. K. Landquist*, in «Chemistry of the Carbon Compounds», ed. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1960, vol. IVC, p. 1465.
252 Brit Pat. 1070307/1967 (Chem. Abs., 1967, **67**, 53 671).
253. *U. Harder, E. Pfeil, and K. F. Zenner*, Chem. Ber., 1964, **97**, 510.
254. *E. Jaul, W. K. Langdon, and W. W. Levis*, U. S. Pat. 2928877/1960 (Chem. Abs., 1960, **54**, 14 128).
255. *T. Mukaiyama and T. Taguchi*, Tetrahedron Letters, 1970, 3411.
256. *F. F. Blicke*, Org. Reactions, 1942, **1**, 303.
257. *M. Carmack and M. A. Spielman*, Org. Reactions, 1946, **3**, 83.
258. Brit. Pat. 1070307/1967 (Chem. Abs., 1967, **67**, 53 671).
259. *I. L. Bogustavskaya, L. Kh. Vinograd, and Y. B. Shteinberg*, Zhur. priklad. Khim., 1961, **34**, 1392 (Chem. Abs., 1961, **55**, 23 332) [*И. Л. Богуславская, Л. Х. Виноград, Ю. Б. Штейнберг* — ЖПХ, 1961, 34, 1392].
260. *A. N. Kost and V. G. Yashunskii*, Doklady Akad. Nauk SSSR, 1952, **83**, 93 (Chem. Abs., 1953, **47**, 2696) [*А. Н. Кост, В. Г. Яшунский* — ДАН СССР, 1952, 83, 93].
261. *A. F. Crowther and L. H. Smith*, J. Medicin. Chem., 1968, **11**, 1009.
262. *J. M. Lehn*, «Structure and Bonding», Springer, Berlin, 1973, vol. 16, p. 1.
263. *B. Dietrich, J. M. Lehn, and J. P. Sauvage*, Chem. Unserer Zeit, 1973, **7**, 120.
264. *G. W. Gokel and H. D. Durst*, Synthesis, 1976, 168.
265. *B. Deitrich, J. M. Lehn, and J. P. Sauvage*, Tetrahedron Letters, 1969, 2885.
266. *J. E. Richman and T. J. Atkins*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 2268.
267. *J. Cheney, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, and M. E. Stubbs*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1100.
268. *J. M. Lehn, J. Simon, and J. Wagner*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, 12, 578.
269. *B. Dietrich, J. M. Lehn, and J. P. Sauvage*, Tetrahedron Letters, 1969, 2889.
270. *M. R. Truter and C. J. Pedersen*, Endeavour, 1971, **30**, 142.
271. *E. Graf and J. M. Lehn*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5022.
272. *E. Graf and J. M. Lehn*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6403.
273. *H. Böhme and K. Hartke*, Chem. Ber., 1960, **93**, 1305 и цитированные там работы.
274. *H. Börnie, E. Mundlos, and O. E. Herboth*, Chem. Ber., 1957, **90**, 2003.
275. *H. Böhme and M. Hilp*, Chem. Ber., 1970, **103**, 104.
276. *H. Gross and E. Höft*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 335.
277 *H. Böhme, E. Mundlos, and G. Keitzer*, Chem. Ber., 1958, **91**, 656.
278. *H. Böhme, S. Efel, and K. Hartke*, Chem. Ber., 1965, **98**, 1463; *A. K. Bose, G. Spiegelman, and M. S. Manhas*, Tetrahedron Letters, 1971, 3167.
279. *H. Böhme, W. Lehners, and G. Keitzer*, Chem. Ber., 1958, **91**, 340.
280. *H. Böhme, H. Ellenberg, O. E. Herboth, and W. Lehners*, Chem. Ber., 1959, 92, 1608.
281. *H. Böhme and H. Ellenberg*, Chem. Ber., 1959, **92**, 2976.
282. *A. Kirrmann, E. Elkik, and P. Vaudescal*, Compt. rend., 1966, **262**, 1268.
283. *H. Böhme and W. Stammberger*, Arch. Pharm., 1972, **305**, 383.
284. *H. Böhme and W. Fresenius* Arch Pharm., 1972, **305**, 601.
285. *H. Böhme and W. Fresenius*, Arch. Pharm., 1972, **305**, 610.
286. *H. Böhme, K. Hartke, and A. Müller*, Chem. Ber., 1963, **96**, 607.
287. *H. Böhme, K. Osmers, and P. Wagner*, Tetrahedron Letters, 1972, 2785.
288. *H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehners, and O. E. Herboth*, Chem. Ber., 1957, 90, 2008.
289. *H. J. Bestmann*, Angew. Chem., 1965, 77, 651.
290. *H. Bäme and H. Orth*, Chem. Ber., 1966, **99**, 2842.
291. *H. Böhme and P. Wagner*, Chem. Ber., 1969, **102**, 2651.
292. *H. Böhme, L. Koch, and E. Köhler*, Chem. Ber., 1962, **95**, 1849.
293. *H. Böhme and G. Dähler*, Chem. Ber., 1970, **103**, 3058.

294. *H. Böhme and H. H. Otto*, Arch. Pharm., 1967, **300**, 647.
295. *J. D. P. Graham*, in «Progress in Medicinal Chemistry», ed. G. P. Ellis and G. B. West, London, Butterworths, 1962, vol. 2, p. 132.
296. *J. E. Kerwin, G. C. Hull, F. J. Milnes, I. H. Witt, R. A. McLean, E. Macko, E. J. Fellows, and G. E. Ullyot*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 4162.
297. *J. F. Kerwin, T. F. Herdegen, R. Y. Heister and G. E. Ullyot*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 3983.
298. *N. B. Chapman and J. W. James*, J. Chem. Soc., 1953, 1865.
299. *J. F. Allen and N. B. Chapman*, J. Chem. Soc., 1960, 1482.
300. *N. B. Chapman and J. W. James*, J. Chem. Soc., 1954, 2103.
301. *M. Miocque and J. P. Durlos*, Chim. Ther., 1969, **4**, 363.
302. *P. Charpentier*, Compt. rend., 1947, **225**, 306; *P. Charpentier and R. Ducrot*, ibid., 1951, **232**, 415.
303. *R. C. Fuson and C. L. Zirkle*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 2760.
304. *E. G. Brain, F. P. Doyle, and M. D. Mehta*, J. Chem. Soc., 1961, 633.
305. *R. H. Reitsema*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 2041.
306. *J. H. Biel, E. P. Sprengeler, H. A. Leiser, J. Horner, A. Drukker, and H. L. Friedman*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 2250; *J. H. Biel, W. K. Hoya, and H. A. Leiser*, ibid., 1959, **81**, 2527.
307. *R. Paul and S. Tchelitcheff*, Bull. Soc. chim. France, 1958, 736.
308. *T. F. Dankova, N. A. Preobrazhenskii, and M. A. Miropolskaya*, Zhur. obschchei Khim., 1951, **21**, 570 (Chem. Abs., 1951, **45**, 8484) [*Т. Ф. Данкова, Н. А. Преображенский, М. А. Миропольская* — ЖОХ, 1951, **21**, 570].
309. *H. Horenstein and H. Pählicke*, Ber., 1938, **71**, 1644.
310. *W. O. Foye and D. H. Kay*, J. Pharm. Sci., 1962, **51**, 1098.
311. *M. Bockmühl and G. Ehrhart*, Annalen, 1949, **561**, 52.
312. *C. P. Huttrer, C. Djerassi, W. L. Beears, R. L. Mayer, and C. R. Scholz*, J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 1999.
313. *N. Sperber, M. Sherlock, and D. Papa*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 1122.
314. *H. Gurien*, J. Org. Chem., 1963, 28, 878.
315. *J. P. Mason and H. W. Block*, J. Amer. Chem. Soc., 1940, **62**, 1443.
316. *S. Gabriel and J. Weiner*, Ber., 1888, **21**, 2669.
317. Swiss Pat. 221596/1942 (Chem. Abs., 1949, 43, 666).
318. *R. C. Elderfield, L. C. Craig, W. M. Lauer, R. T. Arnold, W. J. Gensler, J. D. Head, T. H. Bembry, H. R. Mighton, J. Tinker, J. Galbreath, A. D. Holley, C. Goldman, J. T. Maynard, and N. Picus*, J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 1516.
319. *C. F. Gibbs and C. S. Marvel*, J. Amer. Chem. Soc., 1935, **57**, 1137.
320. *C. F. Gibbs and C. S. Marvel*, J. Amer. Chem. Soc., 1934, **56**, 725.
321. *S. Archer, M. R. Bell, T. R. Lewis, I. W. Schulenberg, and M. J. Unser*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 6337.
322. *W. Schindler and F. Häfliger*, Helv. Chim. Acta, 1954, **37**, 472.
323. *E. L. Anderson and J. E. Casey, Jr.*, J. Org. Chem., 1965, 30, 3959.
324. *A. Marxer*, Helv. Chim. Acta, 1941, **24**, 209E.
325. *A. Marxer, U. Salzmann, and F. Hofer*, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 2507.

6.3. АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНЫ

Р. ДЖ. ЛИНДСЕЙ (ICI Organics Division, Blackley, Manchester)

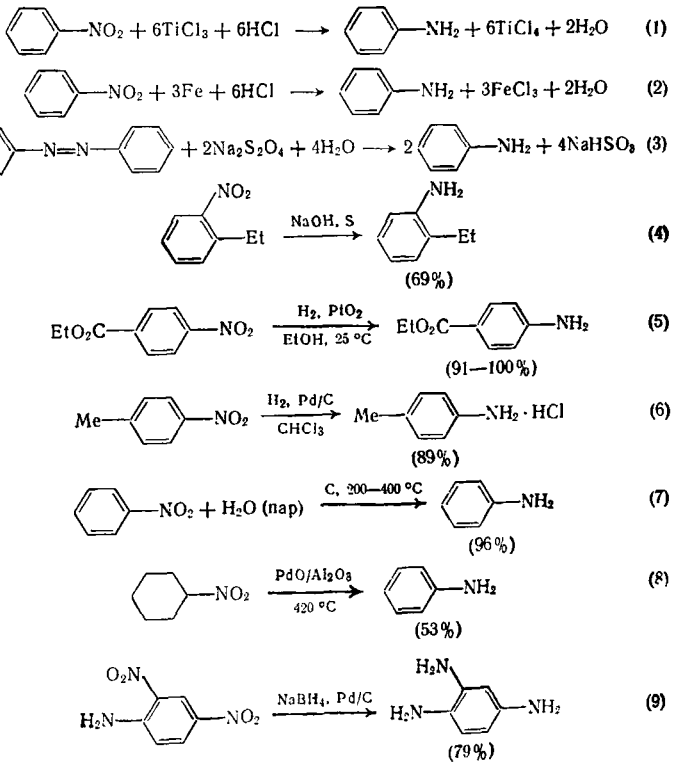
6.3.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

6.3.1.1. Первичные ароматические амины

Методы, применяемые для синтеза ароматических аминов, включают восстановление нитросоединений, реакции замещения в ряду ароматических галогенпроизводных и гидроксисоединений, перегруппировки и, реже, прямое аминирование.

(1) Восстановление

Первичные ароматические амины наиболее часто получают восстановлением соответствующих ароматических нитросоединений. Восстановление можно вести в кислых или основных условиях или прямым воздействием водорода в присутствии катализатора. Выбор восстанавливающего агента в значительной степени определяется природой других групп, присутствующих в молекуле. Как правило, предпочитают восстанавливающие агенты кислой природы, основные агенты обычно стараются не применять. Каталитическое восстановление применяют в особенности в случае таких соединений, как *п*-нитроацетанилид, содержащий группу, которая может гидролизоваться в кислом растворе. Варианты методов синтеза ароматических аминов путем восстановления нитросоединений систематизированы ниже (уравнения 1—9).



Довольно часто для восстановления используют комбинацию металла и кислоты. Обычно применяют олово [1], железо или цинк и соляную кислоту; наиболее удобно проводить восстановление раствора нитросоединения в спирте [2]. Типичной методикой для лабораторных условий является методика Адамса и Джонсона [3]; классический метод Бешана [4] — восстановление железом в уксусной кислоте. Метод восстановления хлоридом или сульфатом титана(III) в соответствующей кислоте лежит в основе количественного определения нитрогрупп.

В промышленных масштабах анилин * обычно готовят восстановлением нитробензола действием железа в небольшом количестве соляной кислоты; общий выход на стадиях нитрования и восстановления превышает 98%. Образующийся хлорид железа(II) в значительной степени гидролизуется до гидроксида и свободной минеральной кислоты, которая вновь вступает в реакцию.

Восстановление нитросоединения в кислом растворе протекает через стадии промежуточного образования нитрозо- и гидроксиламинопроизводных (уравнение 10). В щелочном растворе реакция протекает по тем же направлениям (уравнение 11), однако в этих условиях промежуточно образующиеся нитрозо- и гидроксиламинопроизводные конденсируются с образованием азоксисоединений (1), которые при дальнейшем восстановлении и окислении могут быть превращены в гидразосоединения (2) и азосоединения (3). При восстановлении азо- и гидразосоединений с помощью гидросульфита натрия получают амины с хорошим выходом.

$$ArNO_2 \longrightarrow ArNO \longrightarrow ArNHOH \longrightarrow ArNH_2 \qquad (10)$$

$$ArNO + ArNHOH \longrightarrow \underset{(1)}{ArN{=}\overset{\overset{O}{\uparrow}}{N}Ar} \longrightarrow \underset{(2)}{ArNH{-}NHAr} \longrightarrow \underset{(3)}{ArN{=}NAr} \qquad (11)$$

Анилин был получен с выходом 65% при нагревании нитробензола с твердым едким натром в изопропиловом спирте [5]. Описано также восстановление ароматических нитросоединений смесью гидроксида натрия и серы в метанольно-ацетоновом растворе [6].

Удобным методом восстановления нитросоединений является каталитическое гидрирование [7, 8]; восстановление протекает гладко и приводит к соответствующему амину с высоким выходом. В качестве катализаторов применяли никель Ренея, платину и палладий на угле [9]. Каталитическое восстановление нитросоединений, азидов, нитрилов или оксимов в растворителе, содер-

---

* Впервые синтез анилина, 2-нафтиламина и *м*-аминобензойной кислоты был осуществлен Н. Н. Зининым в 1842 г восстановлением соответствующих нитросоединений сульфидом аммония. В настоящее время этот метод применяют для получения аминов ряда антрахинона и частичного восстановления полинитросоединений. — *Прим. ред.*

жащем небольшое количество хлороформа, приводит к гидрохлоридам аминов [10]. Интересным примером каталитического восстановления является использование природного газа [11]. Так, при восстановлении нитробензола с помощью природного газа, содержащего 93% метана, при повышенной температуре и в присутствии Cr-Ni-Co-катализатора выход анилина составляет 90%. Восстановление нитробензола в парáх осуществляли с помощью водяного газа в присутствии угля как катализатора [12].

Анилин и алкиланилины можно получить высокотемпературным дегидрированием-восстановлением нитроциклогексана в присутствии ряда катализаторов [13].

Вместо методов прямого гидрирования можно с успехом применять восстановление нитросоединений действием борогидрида натрия и платинового или палладиевого катализатора.

Для избирательного восстановления нитрогруппы в присутствии других функциональных групп разработано несколько методов. Так, метанольные растворы додекакарбонилтрижелеза $Fe_3(CO)_{12}$ избирательно восстанавливают ароматические нитросоединения в амины с высоким выходом при наличии самых разнообразных функциональных групп [14, 15] (уравнение 12).

$$ArNO_2 + Fe_3(CO)_{12} + CH_3OH \xrightarrow[\text{кипячение}]{\text{бензол,}} ArNH_2 \qquad (12)$$

При использовании этого метода получают только амин; не происходит образования азо- или азоксипроизводных, не затрагиваются щелоче- и кислотолабильные группы и остаются без изменений карбонильная группа и двойная связь. Этим методом из соответствующих нитросоединений были получены анилин (77%), *о-* и *п*-хлоранилины (83%, 86%), *п*-толуидин (73%), *м-* и *п*-фенилендиамины (95%, 63%), о-броманилин (86%) и *п*-аминофенол (66%). Если нитросоединение содержит ненасыщенную боковую цепь или альдегидную группу в ароматическом ядре, восстановления этих групп можно избежать, применяя в качестве восстанавливающего агента сульфат железа(II). Если присутствует только альдегидная группа, то можно применить хлорид олова(II). Гидразингидрат в присутствии небольшого количества никеля Ренея избирательно восстанавливает ароматические нитросоединения до аминов с очень хорошим выходом [16].

(2) Замещение галогена

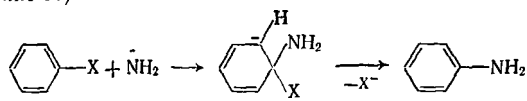
Атом галогена в ароматическом ядре инертен в условиях нуклеофильного замещения, и поэтому при действии аммиака на ароматическое галогенпроизводное трудно получить амин. Естественно поэтому, что этот метод очень ограниченно применяется в синтезе ароматических аминов. Однако атом галогена в ароматическом ядре оказывается гораздо более реакционноспособным, если в *орто-* и *пара-положениях* находятся нитрозаместители.

В этих случаях реакция хлорпроизводных с аммиаком или аминами протекает легко и приводит к первичным, вторичным или третичным аминам.

Галогенпроизводные бензола удается превратить в анилин при действии амидов натрия или калия в жидком аммиаке при низкой температуре (уравнение 13).

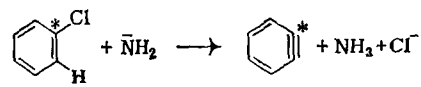
$$ArX + NaNH_2 \xrightarrow{NH_3\ (жидк.)} ArNH_2 + NaX \qquad (13)$$

Замещение амидами металлов может протекать по одному из двух направлений или по обоим направлениям одновременно [17, 18]. Первый путь — это обычное нуклеофильное замещение (уравнение 14).



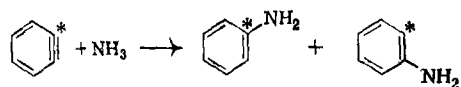
(14)

Второй путь включает образование дегидробензола (уравнения 15, 16). С помощью галогенпроизводных бензола, меченных ^{14}C, было показано, что аминогруппа оказывается частично у меченного углерода, а частично у углеродного атома в *орто*-положении, в результате чего образуется смесь анилинов. Для объяснения этих результатов было постулировано промежуточное образование дегидробензола (4).



(15)

(4)

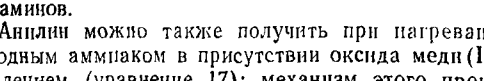


(16)

пара- или *мета*-Замещенные галогенпроизводные дают смесь анилинов, а *орто*-замещенный галогенид — только *мета*-замещенный анилин.

1-Галогенонафталин реагирует исключительно через промежуточное образование дегидронафталина, давая смесь 1- и 2-нафтиламинов.

Анилин можно также получить при нагревании хлорбензола с водным аммиаком в присутствии оксида меди(I) при 200 °C под давлением (уравнение 17); механизм этого процесса не ясен.

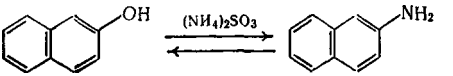


(90%)

(17)

(3) Замещение гидроксильной группы

Методы превращения фенолов в соответствующие анилины, то есть методы замещения гидроксильной группы в ароматическом кольце на аминогруппу в том же положении, весьма немногочисленны и имеют ограниченное применение. При соблюдении соответствующих условий такая замена происходит в случае фенолов, склонных к таутомерным превращениям, например в случае нафтолов и резорцинов. Область применения хорошо известной реакции фенолов с сульфитом аммония (реакция Бухерера) (уравнение 18) ограничена, в общем, нафтолами и гидрокси- и аминофенолами. Для фенолов, активированных наличием электроноакцепторных заместителей, например для 2,4-динитрофенола, также характерно замещение гидроксильной группы [19]. Поэтому в ряду производных бензола для получения амина гидроксильную группу следует, как правило, превратить в другую функциональную группу.



(95%) (18)

Фенол можно превратить в сложный эфир диэтилфосфорной кислоты (уравнение 19); реакция этого эфира с амидом калия и раствором металлического калия в жидком аммиаке позволяет получить анилин [20] (уравнение 20).

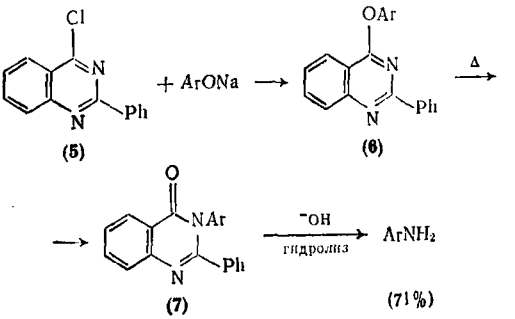
$$ArOH + NaOH + (EtO)_2POCl \longrightarrow ArOPO(OEt)_2 \quad (19)$$

(80—90%)

$$ArOPO(OEt)_2 + KNH_2 + K \xrightarrow{NH_3\ (жидк.)} ArNH_2 \quad (20)$$

(70%)

Другой достаточно общий метод превращения ароматических гидроксисоединений в соответствующие амины [21] изображен уравнением 21. Так, например, получаемый из фенола и гидрида



(71%) (21)

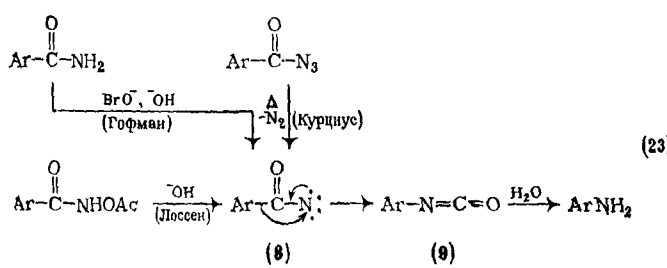
натрия в диглиме фенолят натрия реагирует с 2-фенил-4-хлорхиназолином (5), давая 2-фенил-4-феноксихиназолин (6). При нагревании хиназолин (6) перегруппировывается с образованием 2,3-дифенил-4(3*H*)-хиназолинона (7), гидролизом которого можно получить анилин с выходом 71%.

В промышленном масштабе анилин готовят непосредственно из фенола [22]. Аминирование осуществляют в паровой фазе при высоких температуре и давлении в присутствии катализатора $SiO_2 - Al_2O_3$; выход анилина 93%.

(4) Перегруппировки

Перегруппировка Гофмана. Перегруппировка Гофмана (уравнение 22) [23, 24] состоит в превращении амида при обработке бромом в щелочном растворе или гипобромитом щелочного металла в амин, содержащий на один углеродный атом меньше. При проведении этого процесса в промышленности используют хлор. Эта реакция и родственные перегруппировки Курциуса и Лоссена протекают по общему механизму [25], включающему образование изоцианата (9) в результате миграции арильной группы к атому азота с пониженной электронной плотностью в промежуточно образующемся ацилнитрене (8). Гидролиз изоцианата (9) приводит к амину (уравнение 23).

$$ArCONH_2 \xrightarrow{Br_2,\ ^-OH} ArNCO \xrightarrow{H_2O} ArNH_2 \qquad (22)$$



(23)

Перегруппировка Гофмана была успешно использована для превращения бензамида [26], нафтамида и их гомологов в соответствующие амины с высоким выходом. Так, например, салицилламид при действии щелочного раствора гипохлорита превращается в *о*-аминофенол с выходом 72%.

Перегруппировка Курциуса. В обзоре [27] детально рассмотрено расщепление азидов карбоновых кислот по Курциусу (уравнения 24 и 23) и проведено сравнение эффективности этой реакции и перегруппировки Гофмана, которой она родственна.

Фактически обе реакции служат методами превращения ароматических карбоновых кислот или их сложных эфиров в амины.

$$\begin{aligned} ArCO_2H &\longrightarrow ArCOCl \xrightarrow{NaN_3} \\ ArCO_2R &\longrightarrow ArCONHNH_2 \xrightarrow{HONO} \end{aligned} \Bigg\rangle \longrightarrow ArCON_3 \xrightarrow[-N_2]{\Delta}$$

$$\longrightarrow ArNCO \xrightarrow{H_2O} ArNH_2 \qquad (24)$$

Превращение карбоновых кислот проводят через стадию промежуточного образования хлорангидрида кислоты, а превращение сложных эфиров — через стадию образования гидразида. Образовавшийся ацилазид (уравнение 24) теряет молекулу азота и перегруппировывается в арилизоцианат. Далее протекают те же превращения, что и при перегруппировке Гофмана (уравнение 22). На практике реакция Курциуса дает хорошие выходы аминов. Перегруппировка Курциуса не имеет каких-либо существенных преимуществ перед реакцией Гофмана, но ее предпочитают в случае ароматических карбоновых кислот, содержащих в качестве заместителей активные атомы галогена.

Перегруппировка Лоссена. Общим для перегруппировки Лоссена [28] (уравнения 25 и 23), которую претерпевают соли щелочных металлов гидроксамовых кислот и их производных, и реакций Гофмана и Курциуса является образование изоцианата в качестве первичного продукта реакции при перегруппировке ацилнитрена. При гидролизе изоцианата образуется амин. Практически реакция проводится не со свободными гидроксамовыми кислотами, а с их О-ацильными производными, что позволяет получить более высокие выходы целевого продукта. В препаративном плане перегруппировка Лоссена имеет меньшее значение, чем реакции Гофмана и Курциуса, и находит ограниченное применение в органическом синтезе.

$$ArCO{-}NK{-}OCOCH_3 \longrightarrow \underset{\xrightarrow{\quad H_2O \quad}}{ArN{=}C{=}O} + CH_3CO_2K \quad ArNH_2 \qquad (25)$$

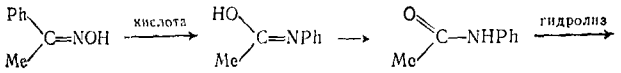
Реакция Шмидта. Реакция Шмидта [29] (уравнение 26) — это реакция между эквимолярными количествами азотистоводородной кислоты и карбонильного соединения в присутствии сильной минеральной кислоты. Эта реакция является удобным методом превращения карбоновых кислот в амины, а ее преимущество по сравнению с реакциями Гофмана и Курциуса заключается в одностадийности процесса. Механизм реакции Шмидта, вероятно, аналогичен механизму реакции Курциуса и включает образование ацилазида в качестве промежуточного соединения. В ряду ароматических соединений эта реакция дает хорошие выходы; так, например, бензойная кислота превращается в анилин с выходом 85% [30]. Заметное влияние на скорость реакции и выходы аминов оказывают положение и тип заместителей в ароматической карбоновой кислоте. Так, *п*-толуиловая кислота дает *п*-толу-

нии с выходом 70%, в то время как *м*-толуиловая кислота — лишь 24% *м*-толуидина.

$$ArCO_2H + HN_3 \xrightarrow{H_2SO_4} ArNH_2 + N_2 + CO_2 \qquad (26)$$

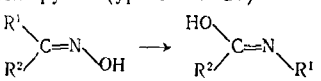
Перегруппировка Бекмана. Перегруппировке Бекмана (уравнение 27) посвящен обзор [31]. При действии на кетоксим реагентов кислой природы, таких как пентахлорид фосфора, дифосфорпентаоксид, серная кислота, триоксид серы, тионилхлорид или трифторид бора, образуется амид, который можно гидролизом перевести в амин. Так, например, ацетофенон превращается в анилин с хорошим выходом (уравнение 28).

$$Ar_2C{=}NOH \longrightarrow ArCONHAr \longrightarrow ArNH_2 + ArCO_2H \qquad (27)$$



$$\longrightarrow PhNH_2 + MeCO_2H \qquad (28)$$

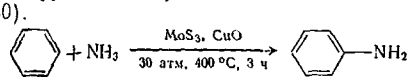
Наиболее интересной особенностью реакции Бекмана является то, что определяющим для миграции алкильного или арильного заместителя является не их природа, а стереохимическое расположение. Мигрирующей группой всегда является арильный или алкильный заместитель в кетоксиме, находящийся в *анти*-положении к гидроксильной группе (уравнение 29).



(29)

(5) Прямое аминирование

Этот метод имеет ограниченное значение для синтеза. Прямое аминирование бензольного ядра протекает удовлетворительно лишь в крайне жестких условиях. Один из методов включает реакцию бензола с безводным аммиаком при высоких температурах и давлениях в присутствии катализатора, состоящего из соли молибдена, вольфрама или хрома и оксида меди или никеля [32] (уравнение 30).



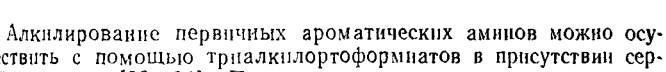
(100%) (30)

6.3.1.2. Вторичные и третичные ароматические амины

(1) N-Алкил- и N,N-диалкиларилами́ны

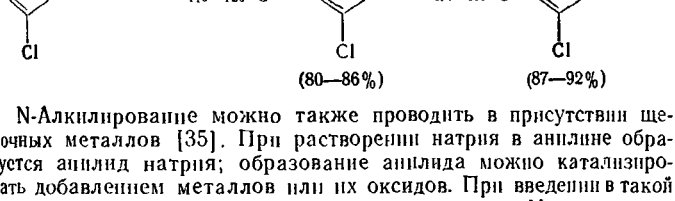
N-Алкилирование. При действии на анилин алкилгалогенида образуется вторичный амин (в виде основания), который при дальнейшей реакции превращается в третичный амин (например,

уравнение 31). В качестве алкилирующих агентов могут быть использованы также алкилсульфаты и сульфонаты, такие, как диметилсульфат или этил-*п*-толуолсульфонат. Часто образуется смесь вторичного и третичного аминов, которую можно разделить с помощью реакции с ацетангидридом или бензолсульфонилхлоридом. Вторичный амин реагирует с образованием амида или сульфонамида, которые не обладают основными свойствами, а третичный амин не вступает в реакцию, и его можно извлечь минеральной кислотой.



(31)

Алкилирование первичных ароматических аминов можно осуществить с помощью триалкилортоформиатов в присутствии серной кислоты [33, 34]. Первичным продуктом реакции является N-алкилформанилид, который легко гидролизуется с образованием N-алкиланилина. Таким образом, например, N-этил-*п*-хлоранилин можно с хорошим выходом получить из *п*-хлоранилина, триэтилортоформиата и серной кислоты (уравнение 32).



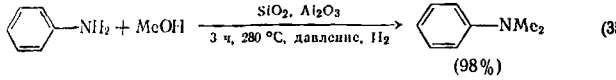
(32)

N-Алкилирование можно также проводить в присутствии щелочных металлов [35]. При растворении натрия в анилине образуется анилид натрия; образование анилида можно катализировать добавлением металлов или их оксидов. При введении в такой раствор этилена под давлением получается смесь N-этиланилина (86%) и N,N-диэтиланилина (9%), алкилирования ароматического ядра при этом не происходит. Эта реакция применима в случае толуидинов, фенилендиаминов и нафтиламинов.

Реакция анилина с первичными алифатическими спиртами также может приводить к N-алкилпроизводным. Так, например, если нагревать сульфат анилина с метанолом под давлением, образуется смесь моно- и диалкиланилинов (уравнение 33). Реакцию можно проводить также в присутствии никеля Ренея [36, 37] или кислотного катализатора [38] (уравнения 34 и 35).

$$ArNH_2 + MeOH \longrightarrow ArNHMe + H_2O \xrightarrow{MeOH} ArNMe_2 \qquad (33)$$

(34)

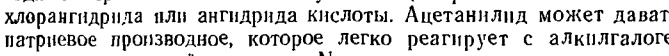


(35)

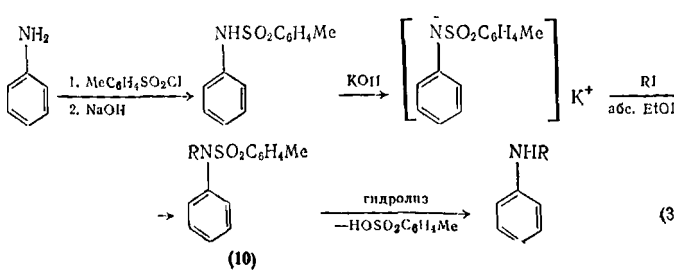
Эта реакция лежит в основе промышленного способа получения N-алкил- и N,N-диалкиланилинов: анилин и его сульфат или гидрохлорид нагревают с нужным спиртом под давлением при температурах до 170—180 °С. В качестве катализатора используют порошок меди или хлорид кальция. Обычно выбирают условия, позволяющие получить преимущественно вторичный или третичный амин, которые очищают перегонкой.

Особые методы получения вторичных аминов. Для получения вторичных аминов существует несколько особых методов. Для этого необходимо защитить одну из связей N—H в первичном амине, чтобы сохранить ее при проведении дальнейших реакций. Приемы защиты аминогруппы рассмотрены в обзорах [39—42].

Удобным и широко распространенным методом защиты аминогруппы является превращение амина в амид или замещенный амид. Наиболее часто для защиты аминогруппы в ходе реакций алкилирования используют ацетильную группу, более устойчивую по сравнению с формильной группой [39]. Ацетильные производные первичных аминов получают ацилированием с помощью хлорангидрида или ангидрида кислоты. Ацетанилид может давать натриевое производное, которое легко реагирует с алкилгалогенидом; получаемый при этом N-алкилацетанилид в кислых или щелочных условиях гидролизуется до вторичного амина (уравнение 36).



Введение защитной группы по одной из N—H-связей в первичном амине может сопровождаться увеличением реакционной способности другой связи; это наблюдается, например, в случае превращения первичного амина во вторичный путем алкилирования бензол- или *п*-толуолсульфонильных производных. Гидролиз



(37)

алкилсульфамида (10) приводит к моноалкиламину (уравнение 37).

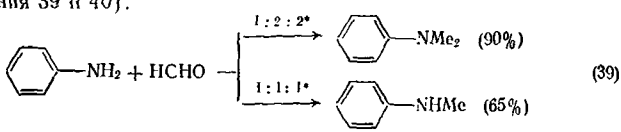
Восстановительное алкилирование. Конденсация первичного ароматического амина с альдегидом или менее легко протекающая конденсация с кетоном приводят к шиффову основанию (11) или аннлу, который можно восстановить цинком в кислоте или водородом в присутствии никеля Ренея. При этом образуется вторичный амин [43] (уравнение 38).

$$RCHO + ArNH_2 \longrightarrow RCH{=}NAr \longrightarrow RCH_2NHAr \qquad (38)$$

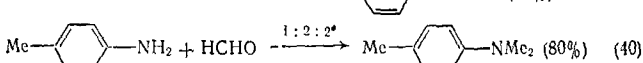
(11)

В случае низших алифатических альдегидов типа формальдегида получают сложную смесь продуктов реакции, при восстановлении которой образуется смесь первичных, вторичных и третичных аминов.

Разработан простой метод восстановительного алкилирования, дающий хорошие результаты [44]. Первичные или вторичные ароматические амины можно алкилировать или арилировать действием алифатических и ароматических альдегидов в присутствии аниона гидридотетракарбонилжелеза $MHFe(CO)_4$. С препаративной точки зрения преимуществом этого метода является возможность получения, главным образом, моно- или диалкилпроизводных из первичных аминов просто за счет изменения мольного соотношения амина, альдегида и $MHFe(CO)_4$ (см., например, уравнения 39 и 40).



(39)



(40)

*Соотношение $ArNH_2$, HCHO и $MHFe(CO)_4$.

Прочие методы. Моноалкиланилины можно синтезировать путем восстановления N-алкилфенилгидроксиламинов водородом в присутствии палладия на угле [45] (уравнение 41).

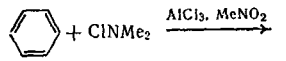
$$ArNHOH \xrightarrow{RHal} ArNROH \xrightarrow{2H} ArNHR \qquad (41)$$

Интересный общий метод синтеза [46] основан на реакции алкил- или арилдихлорборанов с органическими азидами в бензольном растворе. Промежуточно образующееся соединение (12) в условиях щелочного гидролиза легко превращается в соответствующий вторичный амин с выходами 84—100% (уравнение 42).

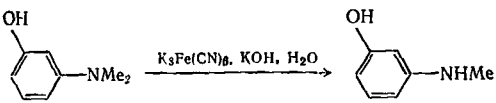
$$RBCl_2 + ArN_3 \xrightarrow[-N_2]{} ArRNBCl_2 \xrightarrow{NaOH,\ H_2O} ArRNH \qquad (42)$$

(12)

Реакция ароматических углеводородов с галогенаминами приводит к третичным аминам [47, 48]. Обычно выходы аминов при этом невысоки, хотя в некоторых случаях удается добиться высоких выходов. Так, например, реакция N-хлордиметиламина [49] со смесью бензола, хлорида алюминия и нитрометана при 0°С приводит к диметиланилину с выходом 90% (уравнение 43).



(90%) (43)



(93%) (44)

При действии трикалийгексацианоферрата на третичные ароматические амины происходит N-деметилирование с образованием вторичных аминов [50] (уравнение 44).

(2) N-*Арил-* и N,N-*диариламины*

Реакция первичного ароматического амина с арилгалогенидом протекает с трудом, и ее осуществление требует специальных условий. Так, дифениламин и его гомологи можно получить по реакции Ульмана, которая заключается в нагревании анилина или ацетанилида с бромбензолом в нитробензоле в присутствии меди или иодида меди и карбоната калия (уравнение 45).

$$PhNHCOMe + PhBr + K_2CO_3 \xrightarrow{Cu} Ph_2NH + CO_2 + MeCO_2K + KBr \quad (45)$$
(60%)

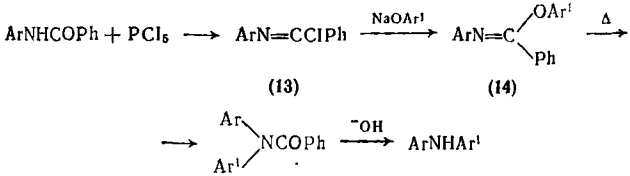
Реакция дифениламина с иодбензолом в нитробензоле в аналогичных условиях или в присутствии солей лития приводит к трифениламину с высоким выходом [51, 52] (уравнение 46). Дифениламин можно также получить по реакции анилина с фенолом в присутствии хлорида цинка или трихлорида сурьмы (уравнение 47).

$$2Ph_2NH + 2PhI + K_2CO_3 \xrightarrow{Cu} 2Ph_3N + CO_2 + 2KI + H_2O \quad (46)$$
(85%)

$$PhOH + PhNH_2 \xrightarrow{ZnCl_2,\ 260\ ^\circ C} Ph_2NH + H_2O \quad (47)$$

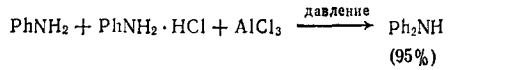
Для синтеза дифениламина и его производных может быть использована перегруппировка имидатов (перегруппировка Чепмена) [53]. Например, при взаимодействии бензанилида с пентахлоридом фосфора образуется имидоилхлорид (**13**), обработка

которого замещенным фенолятом натрия приводит к имидату (14). При нагревании последнего происходит перегруппировка в амид, щелочной гидролиз которого дает вторичный амин (уравнение 48).



(13) (14) (48)

Технический способ получения дифениламина состоит в нагревании смеси анилина и его гидрохлорида чаще всего в присутствии хлорида алюминия [54] под давлением и при высокой температуре (уравнение 49).

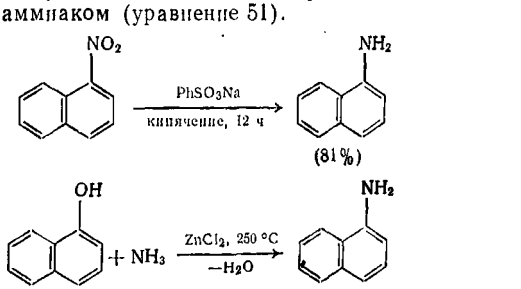


(95%) (49)

6.3.1.3. Нафтиламины

(1) α-Нафтиламин (1-аминонафталин)

α-Нафтиламин впервые получил Н. Н. Зинин [48] при восстановлении 1-нитронафталина сульфидом аммония. Обычными методами получения α-нафтиламина являются: восстановление в растворе кислоты действием железа, цинка или хлорида олова (II) и каталитическое гидрирование. Этими методами α-нафтиламин удается получать с хорошими выходами. Описано [55] получение α-нафтиламина с высоким выходом при восстановлении 1-нитронафталина дисульфидом натрия в водном растворе в присутствии небольшого количества натриевой соли ароматической сульфо- или карбоновой кислоты (уравнение 50). α-Нафтиламин можно также получить нагреванием α-нафтола с комплексом хлорида цинка с аммиаком (уравнение 51).

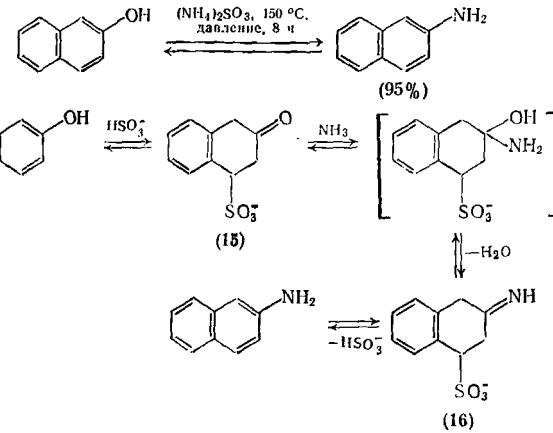


(81%) (50)

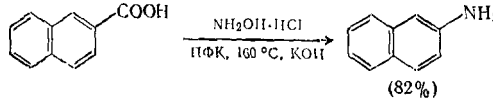
(51)

(2) β-Нафтиламин (2-аминонафталин)

Для получения β-нафтиламина обычно не используют восстановление, поскольку 2-нитронафталин труднодоступен. Практическое значение имеет лишь один метод — аминирование легкодоступного β-нафтола. Этот метод известен под названием реакции Бухерера [56—58]. β-Нафтол нагревают под давлением с раствором сульфита аммония и аммиаком при 150—180 °С, при этом происходит почти количественное превращение в нафтиламин (уравнение 52). Механизм реакции Бухерера [59] представлен уравнением 53.



Кетоформа (**15**) β-нафтола и иминопроизводное (**16**) стабилизованы за счет присоединения бисульфит-иона. Как α-, так и β-нафтиламин были получены нагреванием соответствующих нафтойных кислот с гидроксиламином и полифосфорной кислотой [60] (уравнение 54).



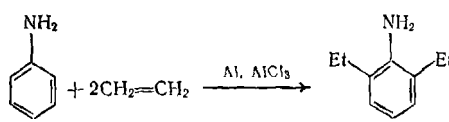
6.3.1.4. Полифункциональные ароматические амины

(1) Ароматические амины, содержащие алкильные заместители в кольце

Толуидины и ксилидины обычно получают с помощью общих методов, используемых для синтеза первичных ароматических аминов. Так, восстановление *о*-, *м*- и *п*-нитротолуола, например, дей-

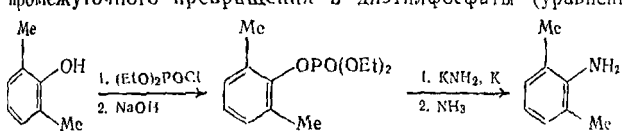
ствием железа в разбавленной соляной кислоте позволяет получить соответствующий изомер толуидина.

При реакции ароматических аминов с алкенами в присутствии анилида алюминия происходит алкилирование ароматического ядра [61, 62]. Каталитическое действие анилида алюминия может быть значительно усилено введением хлорида алюминия или других катализаторов Фриделя — Крафтса, таких, как хлорид олова(IV), тетрахлориды титана и кремния, трифторид бора или хлорид цинка. Так, при нагревании анилина, алюминия, хлорида алюминия и этилена под давлением образуется 2,6-диэтиланилин (уравнение 55). Реакция протекает через предварительное образование анилида алюминия. Не наблюдается замещения в *пара*-положение или N-алкилирования. Аналогичным образом о-толуидин превращается в 2-метил-6-этиланилин с выходом 87%, *п*-толуидин дает 4-метил-2,6-диэтиланилин с выходом 95%; замещение в ряду ксилидинов происходит подобным же образом. В тех же условиях α-нафтиламин превращается в 1-амино-2-этилнафталин с выходом 90%.



(96%) (55)

Ароматические амины, алкилированные в ядро, получают также из соответствующих гидроксисоединений через стадию промежуточного превращения в диэтилфосфаты (уравнение 56).



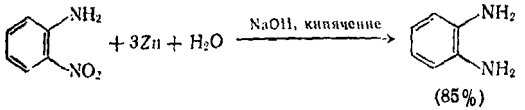
(78%) (56)

Применяются также реакции Гофмана и Шмидта. Например, при гофмановской перегруппировке амида N-бром-*п*-толуиловой кислоты получают *п*-толуидин с выходом 98%, а перегруппировка Шмидта в случае о-, *м*- и *п*-толуиловых кислот приводит к соответствующим толуидинам с выходами 46, 24 и 70% [63].

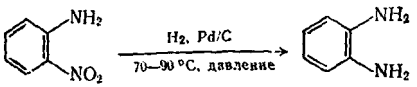
(2) Диамины и триамины

о-Фенилендиамин обычно получают восстановлением *о*-нитроанилина действием цинковой пыли и водно-спиртового раствора едкого натра. Каталитическое восстановление о-нитроанилина в присутствии палладия на угле [64] или палладия на фуллеровой земле [65] также приводит к диамину с высоким выходом

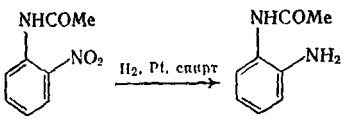
(уравнения 57, 58). Если необходимо сохранить ацетильную группу, то, как и в случае первичных ароматических аминов лучше использовать каталитическое гидрирование (уравнение 59).



(85%) (57)

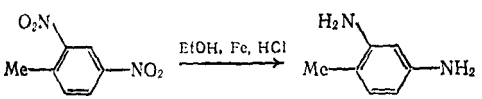


(85—90%) (58)



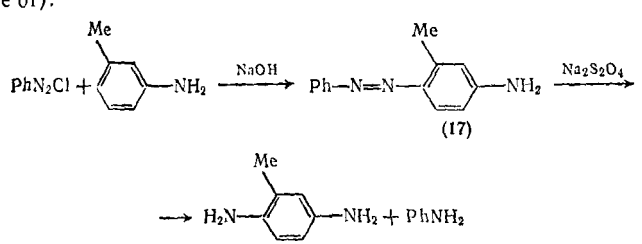
(90%) (59)

м-Фенилендиамины можно получить восстановлением легкодоступных *м*-динитробензолов с помощью железа в соляной кислоте. Например [66], восстановлением в этаноле 2,4-динитротолуол превращается в 2,4-диаминотолуол (уравнение 60).



(74%) (60)

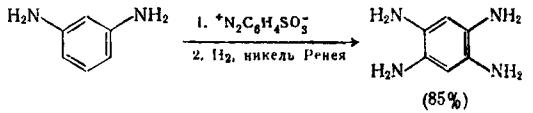
п-Фенилендиамин получают восстановлением *п*-нитроанилина или восстановлением *п*-аминоазобензола гидросульфитом натрия или хлоридом олова(II) в соляной кислоте. *м*-Толуидин можно превратить в 2,5-диаминотолуол аналогичным образом (уравнение 61).



(61)

В ряду три-, тетра- и пентааминобензолов их устойчивость постепенно падает. Эти соединения можно получить восстановлением соответствующих нитросоединений. В другом варианте ами-

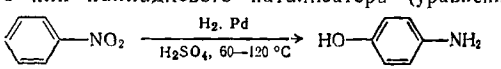
погруппу вводят непосредственно, через промежуточное получение азосоединения [67], как в синтезе 1,2,4,5-тетраминобензола из м-фенилендиамина (уравнение 62).



(85%) (62)

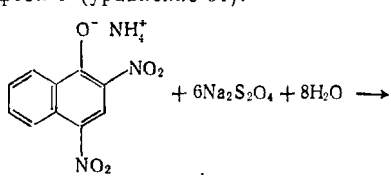
(3) Аминофенолы

Аминофенолы обычно получают восстановлением соответствующих нитрофенолов, чаще всего действием сульфата железа(II) в водном аммиаке. Используют также и каталитическое гидрирование; *п*-аминофенол можно получить гидрированием нитробензола [68] в гетерогенной системе в присутствии серной кислоты и платинового или палладиевого катализатора (уравнение 63).

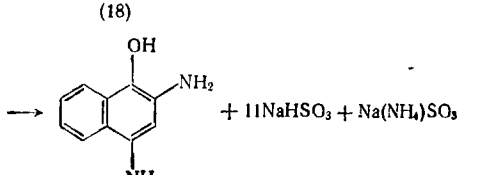


(73%) (63)

Полинитрофенолы при восстановлении превращаются в полиаминофенолы; например, при восстановлении аммониевой соли 2,4-динитронафтола-1 (**18**) гидросульфитом натрия получают 2,4-диаминонафтол-1 (уравнение 64).



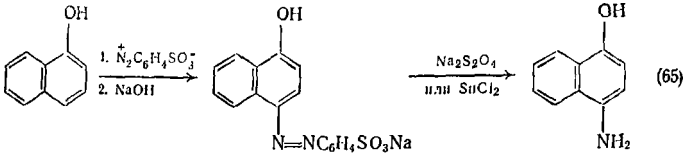
(18)



(64)

Другой метод введения аминогруппы в фенольные соединения заключается в проведении реакции сочетания с солью арилдиазония и последующем восстановлении образующегося гидроксиазопроизводного, например (**19**), гидросульфитом натрия или хлоридом олова(II) [69—72]. Например, 2- и 4-аминонафтолы-1 можно получить из нафтола-1 с выходами 72—75 и 82—85%, соответственно (уравнение 65). Но этим способом нельзя получить

м-аминофенолы или аминонафтолы аналогичного строения, так как фенолы не сочетаются с солями диазония в *мета*-положение.



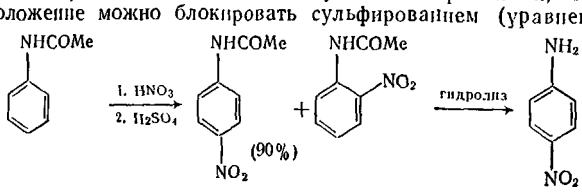
(65)

(19)

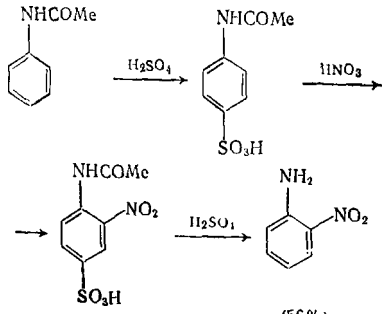
Для превращения гидроксибензойных кислот в аминофенолы можно воспользоваться реакцией Шмидта. Так, *м*-гидроксибензойная кислота превращается в *м*-аминофенол с выходом 80%. Однако салициловая кислота в условиях перегруппировки Шмидта дает только 21% *о*-аминофенола; перегруппировка Гофмана в случае салицилами да позволяет получить *о*-аминофенол с выходом 70%.

(4) Нитроамины

Непосредственное действие азотной кислоты на анилин дает неудовлетворительные результаты, поскольку аминогруппа чувствительна к окислению. Однако аминогруппу легко защитить ацетилированием. Так, нитрование ацетанилида с последующим гидролизом приводит преимущественно к *п*-нитроанилину (уравнение 66). Если необходимо получить *о*-нитроанилин, то *пара*-положение можно блокировать сульфированием (уравнение 67).



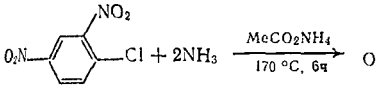
(66)



(67)

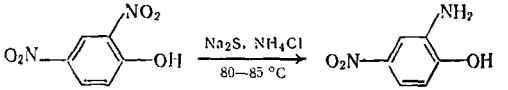
(56%)

Нитроамины можно получить также в результате замещения галогена аммиаком в активированных нитроароматических галогенидах; например, *о*- и *п*-нитроанилины могут быть получены реакцией о- и *п*-хлорнитробензолов с аммиаком. Подобным же образом реакция 2,4-динитро-1-хлорбензола с аммиаком в присутствии ацетата аммония приводит к 2,4-динитроанилину [73] (уравнение 68).



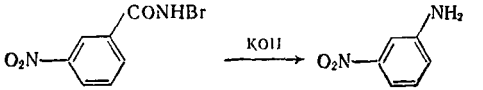
(68—76%) (68)

м-Нитроанилин и его аналоги обычно получают частичным восстановлением *м*-динитробензола гидросульфидом аммония или натрия [74]. Используют также сульфид натрия, сульфид аммония и хлорид олова(II) в соляной кислоте. Эта реакция применима и к динитрофенолам; например, 2-амино-4-нитрофенол получен частичным восстановлением 2,4-динитрофенола [75] (уравнение 69).



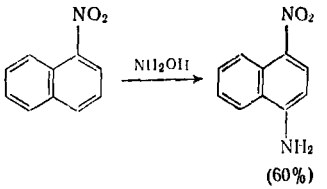
(58—61%) (69)

м- и *п*-Нитроанилины были получены с помощью реакции Гофмана из соответствующих N-бромнитробензамидов (уравнение 70); *о*-, *м*- и *п*-нитроанилины можно получить с хорошим выходом из соответствующих нитробензойных кислот по реакции Шмидта.



(70%) (70)

Достаточно подробно описано [76] получение нитронафтиламинов. Прямое нитрование α- и β-нафтиламина удается осуществить обычно лишь при низких температурах в концентрированной серной кислоте, при этом образуются 5- и 8-нитропроизводные. N-Ацетил-α-нафтиламин нитруется как правило, в положения 2

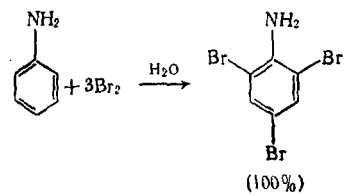


(60%) (71)

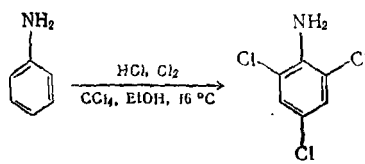
и 4, в то время как N-ацетил-β-нафтиламин дает преимущественно 1-нитропроизводное. 4-Нитро-α-нафтиламин может быть получен прямым аминированием нитронафталина с помощью гидроксиламина [77] (уравнение 71).

(5) Галогенамины

Наличие аминогруппы активирует *орто-* и *пара*-положения в анилине таким образом, что по этим положениям очень легко осуществляются реакции с бромом и хлором. Так, взаимодействие анилина с бромом приводит к 2,4,6-тризамещенному производному с количественным выходом; эта реакция используется для обнаружения анилина (уравнение 72). Трихлорпроизводное можно получить с высоким выходом обработкой анилина безводным хлористым водородом и хлором [78] (уравнение 73). Большая часть других ароматических аминов бромируется по всем имеющимся в молекуле *орто-* и *пара*-положениям по отношению к аминогруппе; например, толуидины дают дибромпроизводные с высоким выходом.



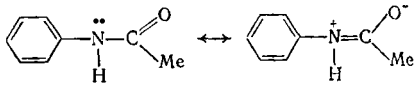
(100%) (72)



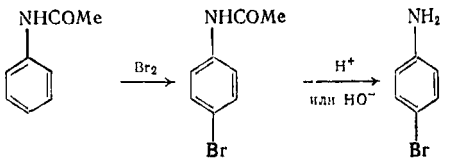
(92%) (73)

Для уменьшения степени галогенирования необходимо дезактивировать аминогруппу с помощью ацетилирования. При этом понижается электронная плотность как в ароматическом ядре, так и на атоме азота (по сравнению с анилином), поскольку свободная электронная пара азота вовлекается в сопряжение с амидной связью (20). Несмотря на дезактивирующий эффект (20), степень активации ароматического ядра все еще достаточна для избирательного галогенирования в *орто-* и *пара*-положения. Ацетильная группа легко удаляется в условиях кислотного или щелочного гидролиза, при этом регенерируется амин. Так, гало-

генированием ацетанилида с последующим гидролизом получают *п*-галогенанилин (уравнение 74).



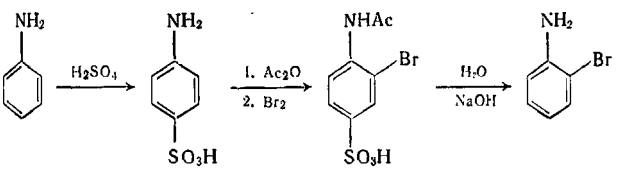
(20)



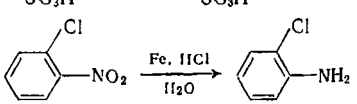
(74)

(80%)

о-Галогенанилины можно синтезировать из анилина, защитив предварительно *пара*-положение сульфированием (уравнение 75), затем сульфогруппу удаляют гидролизом. Другой вариант синтеза *о*-хлоранилина состоит в восстановлении *о*-нитрохлорбензола активированным железом [79] (уравнение 76).

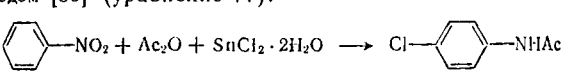


(75)



(76)

При действии безводного хлорида олова(II) на нитробензол происходит одновременное восстановление и хлорирование, в результате чего образуется *п*-хлорацетанилид с количественным выходом [80] (уравнение 77).

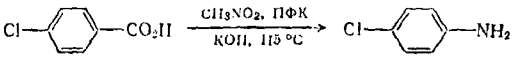


(77)

(100%)

Для получения галогенаминов используют реакции Гофмана и Шмидта. Например, *м*-броманилин получают из N-бром-*м*-бромбензамида с выходом 90%, а *м*-хлорбензойная кислота превращается в *м*-хлоранилин с выходом 72%. Галогенанилины можно также получить из хлорбензойных кислот перегруппировкой

Лоссена [81]; реакцию проводят в присутствии нитрометана, который служит источником гидроксиламина (уравнение 78).

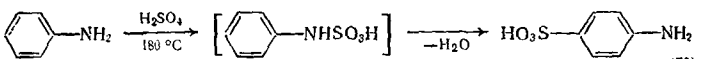


(78)

Галогеннафтиламины обычно получают восстановлением галогеннитронафталинов железом в соляной или серной кислоте. В качестве восстанавливающих агентов можно также использовать гидросульфит натрия или водород в присутствии никеля Ренея.

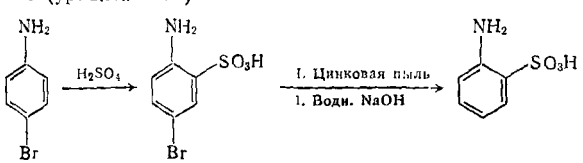
(б) Аминобензолсульфокислоты

п-Аминобензолсульфокислоту (сульфаниловую кислоту) получают нагреванием равных частей анилина и концентрированной серной кислоты до 180 °С. Механизм реакции включает миграцию сульфогруппы от атома азота в ароматическое ядро (уравнение 79).

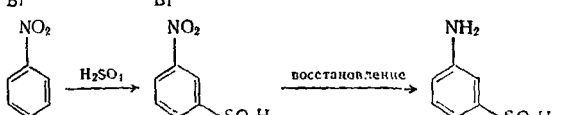


(79)

Из производных этого типа наиболее трудно получить *о*-аминобензолсульфокислоту (ортаниловую кислоту). Наилучший метод ее синтеза состоит в сульфировании *п*-броманилина с последующим удалением брома восстановлением (уравнение 80). *м*-Аминобензолсульфокислоту (метаниловую кислоту) синтезируют восстановлением *м*-нитробензолсульфокислоты, получаемой сульфированием нитробензола дымящей серной кислотой при 60—70 °С (уравнение 81).

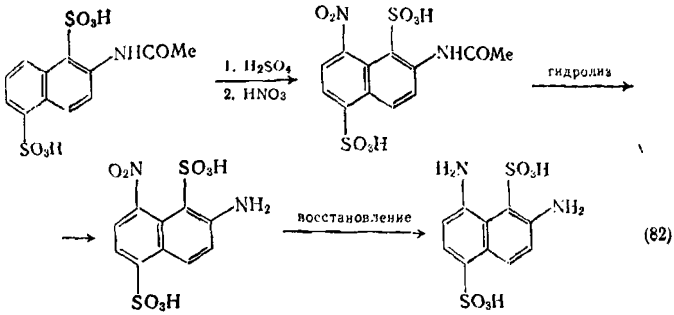


(80)



(81)

Нафтиламинсульфокислоты синтезируют несколькими методами [82]: прямым сульфированием нафтиламинов; по реакции Бухерера [83], исходя из нафтолсульфокислот; нитрованием нафталинсульфокислот с последующим восстановлением продукта



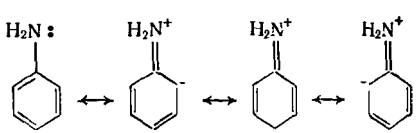
(82)

реакции и аминированием галогеннафталинсульфокислот. Примером таких превращений является последовательность реакций [84], включающая стадии нитрования и восстановления (уравнение 82).

6.3.2. СВОЙСТВА АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

6.3.2.1. Основность [85, 86]

Основность ароматического амина определяется доступностью свободной электронной пары на атоме азота для протонирования. В случае анилина она понижена за счет резонансной стабилизации, возникающей вследствие взаимодействия свободной пары электронов с делокализованными π-орбиталями ароматического кольца:



В результате этого анилин оказывается более слабым основанием по сравнению с аммиаком или алифатическими аминами. Структуры дифениламина и трифениламина открывают еще больше возможностей для резонансной стабилизации; дифениламин еще более слабое основание, чем анилин, а трифениламин вообще нельзя считать основанием. Исходя из строения амина можно предсказать, что резонансная стабилизация максимальна в том случае, если аминогруппа может занимать копланарное положение по отношению к ароматическому кольцу. Однако в действительности, хотя резонансная стабилизация и происходит в значительной степени, полная копланарность аминогруппы и ароматического кольца не достигается.

Введение заместителей при азоте или в ароматическое ядро изменяет основность анилина. Эти заместители могут вызывать $+I$ или $-I$- (индуктивные) эффекты и $+M$- или $-M$- (мезомерные)

эффекты, и вследствие этого они повышают или понижают степень резонансной стабилизации свободной пары электронов атома азота. Следовательно, ароматические амины могут значительно отличаться друг от друга по основности.

N-Метиланилины имеют примерно те же значения pK_a, что и сам анилин (см. ниже). Хотя метильная группа вызывает появление небольшого $+I$-эффекта, он не настолько значителен, чтобы существенно повлиять на резонансную стабилизацию. В случае N-алкилзамещенных ароматических аминов следует также принимать во внимание стереохимические факторы. Между N-алкильными заместителями и водородными атомами в *орто*-положениях ароматического кольца могут возникать пространственные взаимодействия, в результате чего понижается степень планарности молекулы. Этот эффект становится все более выраженным при увеличении числа и объема N-алкильных заместителей и приводит к существенному снижению степени резонансной стабилизации и повышению силы основания. Эти взаимоотношения поясняют значения pK_a для N-алкиланилинов, приведенные ниже:

$PhNH_2$	4,58	$PhNEt_2$	6,56
PhNHMe	4,85	$PhNHCHMe_2$	5,77
$PhNMet_2$	5,06	$PhN(CHMe_2)_2$	7,37
PhNHE	5,11		

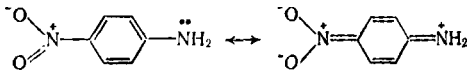
Влияние заместителей в цикле на основность ароматических аминов зависит не только от мезомерного и индуктивного эффектов, но и от положения заместителей (табл. 6.3.1). Метильная группа оказывает небольшой положительный индуктивный эффект, и можно ожидать, что введение такого заместителя в ароматическое кольцо вызовет небольшое повышение основности. Это и наблюдается в действительности для *мета*- и *пара*-замещенных анилинов, но не для *орто*-изомера. Этот аномальный «*орто*-эффект» не ограничивается только метильной группой, но наблюдается и для других заместителей. Причины этого явления понятны пока не полностью.

Таблица 6.3.1. Основность замещенных анилинов (pK_a)

Заместитель	pK_a		
	орто-изомера	*мета*-изомера	*пара*-изомера
CH_3	4,45	4,72	5,10
Cl	2,64	3,50	3,98
OH	4,74	4,30	5,65
OCH_3	4,52	4,21	5,34
NH_2	4,74	4,98	6,16

Нитрогруппа вызывает появление сильного $-I$- и $-M$-эффектов, и поэтому нитроанилины являются гораздо более слабыми

основаниями, чем анилин. В случае *орто-* и *пара*-изомеров резонансная стабилизация амина еще более усиливается, что приводит к дальнейшему понижению основности.



Галогениды как заместители вызывают сильный $-I$- и относительно слабый $+M$-эффект, поэтому хлоранилины более слабые основания, чем анилин. В случае *пара*-изомера $+M$-эффект направлен против $+M$-эффекта аминогруппы, что приводит к небольшому усилению основности. Гидроксильная, алкоксильная и аминогруппы вызывают сильный $+I$-эффект, и при введении в *пара*-положение эти группы обусловливают увеличение основности в гораздо большей степени.

В ряду нафтиламинов заместители, находящиеся в том же кольце, что и аминогруппа, вызывают те же эффекты, что и в ряду аминов. Если заместители находятся в соседнем кольце, то эти эффекты выражены гораздо слабее.

6.3.2.2. Спектроскопические свойства

(1) ИК-Спектры [87]

Для ИК-спектров первичных ароматических аминов характерно присутствие двух полос поглощения в области 3500—3300 $см^{-1}$, обусловленных симметричными и несимметричными валентными колебаниями связей N—H. В спектрах первичных аминов обнаруживается поглощение в области 1650—1590 $см^{-1}$ за счет деформационных колебаний связей N—H. Наличие водородной связи приводит к смещению полос поглощения в область более низких частот. В спектрах вторичных аминов наблюдается только полоса валентных колебаний N—H при 3500—3300 $см^{-1}$, а полоса деформационных колебаний N—H, как правило, слишком слаба и не проявляется. Третичные амины не имеют поглощения в области валентных колебаний N—H и поэтому их крайне трудно идентифицировать с помощью ИК-спектров. Частоты поглощения ароматических аминов в ИК-области спектра (в $см^{-1}$) приведены ниже:

Валентные колебания N—H	
Первичные амины	3500—3300 (ср.) [а]
Вторичные амины	3500—3300 (ср.) [б]
Третичные амины	Поглощение отсутствует
Деформационные колебания N—H	
Первичные амины	1650—1590 (с. — ср.)
Вторичные амины	1650—1550 (сл.)

[а] Две полосы, смещающиеся в область низких частот при наличии водородной связи или в случае твердых образцов.

[б] Одна полоса.

(2) Спектры ЯМР

Как и для других классов органических соединений, из спектра ЯМР ароматического амина можно извлечь ценную информацию о его структуре. Резонанс протонов NH-группы ароматического амина обычно наблюдается в виде единичных узких сигналов в области δ 2,6—4,7, что типично для быстрого химического обмена атомов водорода аминогруппы. При разбавлении образца инертным растворителем сигналы смещаются в более сильное поле. Сигналы протонов группы N—CH алифатических заместителей при атоме азота несколько смещены в более слабое поле по сравнению с их положением в спектрах аналогичных алкиламинов. В случае ацетилирования или протонирования N-алкилариламинов эти сигналы заметно (примерно на 0,5 млн$^{-1}$) сдвигаются в более слабое поле. Для химических сдвигов (в млн$^{-1}$) ароматических протонов характерно значительное смещение в сторону сильных полей по сравнению с их положением в спектре бензола:

	о-H	*м*-H	*п*-H
$PhNH_2$	−0,75	−0,24	−0,63
$PhNMe_2$	−0,60	−0,10	−0,62

Сигналы ароматических протонов также смещаются в слабое поле при ацетилировании (*о*-H — +0,8, *м*-H — +0,3, *п*-H — +0,5 млн$^{-1}$) или протонировании (*о*-H и *п*-H — ~ +1,0 и *м*-H — ~ +0,5 млн$^{-1}$) ароматического амина. Не менее информативны и спектры ЯМР ^{13}C; как и следовало ожидать, наличие аминозаместителей вызывает смещение резонансных сигналов *орто*- и *пара*-углеродных атомов в сильное поле по сравнению с положением линий в спектре незамещенного бензола (табл. 6.3.2).

Таблица 6.3.2. Данные спектров ЯМР ^{13}C для углеродных атомов ароматического кольца ароматических аминов C_6H_5X

Амин	Химические сдвиги ядер ^{13}C [а]			
	C-1	*орто*	*мета*	*пара*
Анилин (X = NH_2)	147,9 (+19,2)	116,3 (−12,4)	130,0 (+1,3)	119,2 (−9,5)
N,N-Диметиланилин (X = NMe_2)	151,3 (+22,6)	113,1 (−15,6)	129,7 (+1,0)	117,2 (−11,5)
N,N-Диэтиланилин (X = NEt_2)	148,6 (+19,9)	113,4 (−15,3)	130,1 (+1,4)	116,5 (−12,2)
Ацетанилид (X = NHCOMe)	139,8 (+11,1)	118,8 (−9,9)	128,9 (+0,2)	123,1 (−5,6)

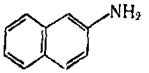
[а] Химические сдвиги (в млн$^{-1}$) относительно $SiMe_4$ (шкала δ); цифры в скобках характеризуют смещение сигналов от положения сигнала углерода в спектре бензола.

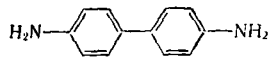
Для УФ-спектра бензола характерны две интенсивные полосы поглощения при 180 и 200 нм и более слабая полоса поглощения при 260 нм. При замещении бензола характер всех трех полос значительно изменяется. Введение полярных заместителей, имеющих свободные электронные пары, например аминогруппы, приводит к явно выраженному смещению полос поглощения и значительному увеличению их интенсивности. Так, например, в случае анилина полоса при 200 нм (первичная, или ^1L_a-полоса) смещается до 230 нм (ε 8600), а полоса при 260 нм (вторичная, или бензольная полоса) смещается до 280 нм (ε 1430). Аналогичные изменения наблюдаются в УФ-спектре диметиланилина [$\lambda_{макс}$ в спирте 251 нм (ε 14 000) и 299 нм (ε 2100)]. Как и следовало ожидать, эти изменения сильно подавляются при протонировании, и УФ-спектр катиона анилиния [$\lambda_{макс}$ 203 нм (ε 7500) и 254 нм (ε 160)] напоминает спектр бензола. Эти изменения УФ-спектров ароматических аминов в растворах кислот могут быть использованы как тест на наличие структуры сопряженного ароматического амина.

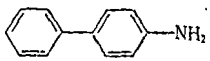
6.3.2.3. Физиологические свойства

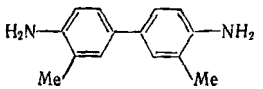
Ароматические амины широко используются в качестве полупродуктов при производстве красителей, фармацевтических препаратов и в резиновой промышленности. Некоторые из них очень токсичны, другие токсичны лишь в незначительной степени, многие ароматические амины раздражают кожные покровы и являются сенсибилизаторами. Особым токсикологическим свойством ароматических аминов является их способность образовывать метгемоглобин [89], продукт окисления гемоглобина, который действует угнетающим образом на центральную нервную систему человека. Обычно амин проникает в организм человека через кожу или при вдыхании паров. В последнее время амины стали предметом интенсивного изучения в связи с возможностью проявления ими канцерогенных свойств. Уже в 1895 г. были зарегистрированы случаи рака мочевого пузыря у рабочих предприятий по производству красителей, где в качестве исходного сырья использовался анилин. Однако в настоящее время считают, что предполагавшаяся ранее канцерогенность анилина на самом деле обусловлена примесями. Известно лишь ограниченное число канцерогенных ароматических аминов с одним ароматическим ядром; главную опасность представляют ароматические амины с двумя и более циклами. Так, β-нафтиламин (21), бензидин (22) и 4-аминобифенил (23) являются сильными канцерогенами, вызывающими образование раковых опухолей у человека. Использование этих веществ в промышленности в настоящее время запрещено. Применение других аминов сходной структуры находится под

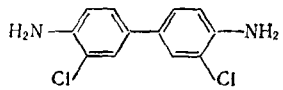
очень строгим контролем; к этой группе веществ относятся α-нафтиламин, *о*-толидин (24), дихлорбензидин (25) и дианизидин (26).

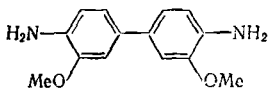

(21)


(22)

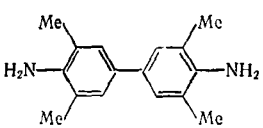

(23)


(24)


(25)


(26)

Бензидин представляет особый интерес, поскольку это соединение в течение многих лет использовали как реагент для обнаружения крови; для этой же цели применяли *о*-толидин и дианизидин. Недавно для этих определений был предложен 3,3′,5,5′-тетраметилбензидин (27) [90], который, по-видимому, безопасен и может быть использован вместо описанных выше реагентов.


(27)

Считают [91], что имеется убедительное доказательство того, что ароматический амин канцерогенен в том случае, когда аминогруппа находится в таком положении полиядерной ароматической системы, которое эквивалентно положению 2 в нафталине или *пара*-положению по отношению к бифенильной связи. Дальнейшее введение заместителей в ароматические амины может повышать или понижать канцерогенную активность. Так, усиление канцерогенных свойств наблюдается в том случае, когда ароматическое кольцо несет метильные или метоксильные заместители, в то время как гидроксильные, карбоксильные или сульфогруппы понижают канцерогенность амина.

6.3.3. РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

6.3.3.1. Реакции с азотистой кислотой

Реакции, происходящие при действии азотистой кислоты на первичные, вторичные и третичные амины, различны [92]. Первичные ароматические амины образуют соли диазония. Из вто-

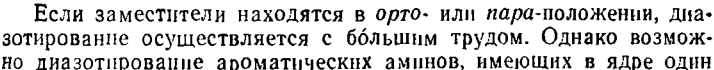
ричных ароматических аминов получают N-нитрозамины, в то время как третичные ароматические амины нитрозируются в ядро с образованием С-нитрозосоединений.

(1) Первичные ароматические амины

При действии азотистой кислоты на первичные ароматические амины в присутствии минеральных кислот получают соли диазония. Обычно реакция протекает быстро и с количественным выходом. Анилин превращается в бензолдиазонийхлорид [93], диазотирование толуидинов [94, 95] и нафтиламинов также протекает удовлетворительно (уравнения 83—85).

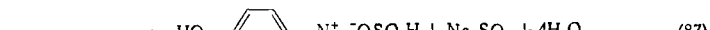
(83)

(84)

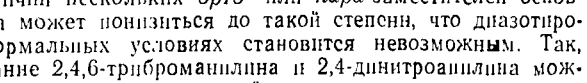


(85)

Если заместители находятся в *орто-* или *пара*-положении, диазотирование осуществляется с бóльшим трудом. Однако возможно диазотирование ароматических аминов, имеющих в ядре один из следующих заместителей: галоген, нитрогруппу, гидроксил или альдегидную группу. Так, например, успешно диазотируются нитроанилины [96] и аминофенолы [97] (уравнения 86, 87).



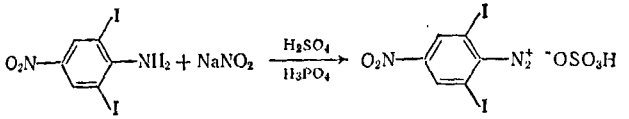
(86)



(87)

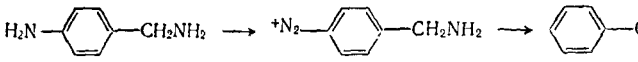
При наличии нескольких *орто-* или *пара*-заместителей основность амина может понизиться до такой степени, что диазотирование в нормальных условиях становится невозможным. Так, диазотирование 2,4,6-трибромаанилина и 2,4-динитроанилина можно осуществить только при высокой концентрации кислоты в растворе. Слабоосновные ароматические амины, например 2,6-динод-4-нитроанилин [98], лучше всего диазотируются в смеси серной и фосфорной кислот (уравнение 88).

Представляет интерес диазотирование соединений, содержащих одновременно ароматическую и алифатическую аминогруппы. Можно провести диазотирование ароматической аминогруппы, не затрагивая алифатическую аминогруппу. Таким образом,



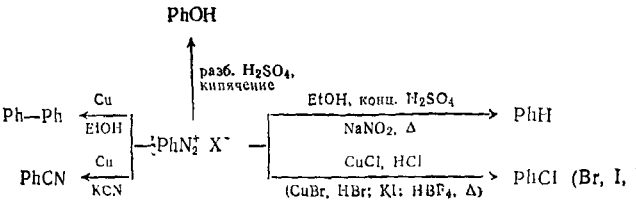
(88)

например, можно осуществить диазотирование *п*-аминобензиламина [99], а последующее восстановление фосфиновой кислотой приводит к бензиламину (уравнение 89).



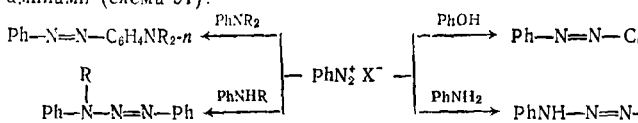
(89)

Реакции солей диазония можно разбить на две группы: реакции замещения диазогруппы, сопровождающиеся отщеплением молекулы азота, и реакции с сохранением азота. В определенных условиях диазониевая группа может быть замещена гидроксильной группой, водородом, галогеном, нитрильной или арильной группами (схема 90).



(90)

К наиболее важным реакциям второго типа относятся реакции с фенолами, нафтолами и первичными, вторичными и третичными аминами (схема 91).



(91)

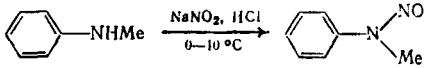
Восстановление солей диазония сульфитом натрия [100] приводит к натриевой соли гидразинсульфокислоты (28), которая при кипячении с соляной кислотой превращается в фенилгидразин (уравнение 92).

$$PhN_2^+\ X^- \longrightarrow \underset{(28)}{PhNHNHSO_3Na} \longrightarrow PhNHNH_2 \qquad (92)$$

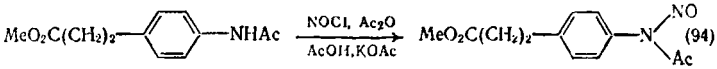
(2) Вторичные ароматические амины

Вторичные ароматические амины, взаимодействуя с азотистой кислотой, образуют N-нитрозопроизводные. Так, N-метиланилин превращается в N-нитрозо-N-метиланилин [101] (уравнение 93). Вторичные ароматические амины можно нитрозировать также

действием нитрозилхлорида в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида; примером служит получение метилового эфира 3-*п*-(N-нитрозоацетамидо)фенилпропионовой кислоты (29) из метилового эфира 3-(*п*-ацетамидофенил)пропионовой кислоты [102] (уравнение 94).



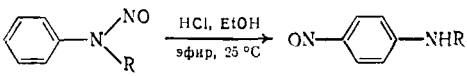
(93)



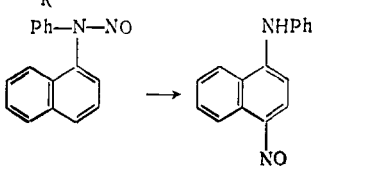
(94)

(29)

Если ароматический нитрозамин вводят в реакцию с раствором хлористого водорода в смеси абсолютного спирта и диэтилового эфира, нитрозогруппа мигрирует в *пара*-положение ароматического кольца (см., например, уравнение 95). Эта реакция известна как перегруппировка Фишера — Хеппа. Так, N-нитрозодифениламин перегруппировывается с образованием *п*-нитрозодифениламина [103], а N-нитрозо-N-метиланилин дает *п*-нитрозо-N-метиланилин (уравнение 95). Нитрозогруппа всегда перемещается в *пара*-положение [104], и если это положение блокировано, перегруппировка не происходит. В ряду производных нафталина N-нитрозо-1-нафтиламин дает 4-нитрозопроизводное (30), в то время как N-нитрозо-2-нафтиламин превращается в 1-нитрозопроизводное (31) [105] (уравнения 96, 97).

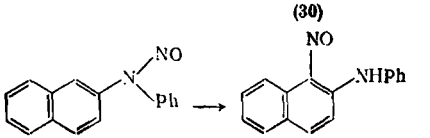


(95)



(96)

(30)

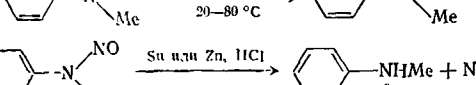


(97)

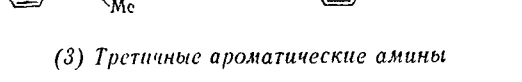
(31)

Легко видеть, что перегруппировка Фишера — Хеппа открывает удобный путь для введения нитрозогруппы в ароматическое кольцо вторичных ароматических аминов. Прямое нитрозирование вторичных ароматических аминов осуществляется с помощью твердого нитрита натрия или нитрозилсерной кислоты [106].

При восстановлении N-нитрозосоединений цинковой пылью в разбавленной кислоте образуются замещенные гидразины; например, из N-нитрозо-N-метиланилина получают α-метилфенилгидразин (уравнение 98). В более жестких условиях регенерируется исходный амин (уравнение 99).



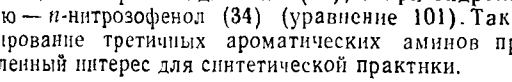
(98)



(99)

(3) Третичные ароматические амины

В случае третичных ароматических аминов происходит нитрозирование ароматического кольца с образованием С-нитрозосоединений. Например, диметиланилин превращается в *п*-нитрозодиметиланилин [107] (уравнение 100), а 3-бром-N,N-диметиланилин дает 3-бром-4-нитрозо-N,N-диметиланилин. Замещение обычно происходит в *пара*-положение, однако, если это положение занято, получается *орто*-нитрозосоединение. Наличие заместителей в *орто*-положении дезактивирует ароматическое кольцо вследствие нарушения резонансной стабилизации из-за пространственных препятствий. В результате этого нитрозирование становится невозможным. Так, например, N,N-диметил-2,6-диметиланилин не реагирует с азотистой кислотой в условиях, обычно применяемых для нитрозирования.



(100)

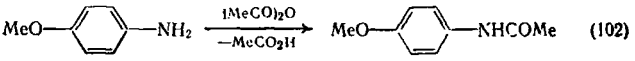
При окислении *п*-нитрозодиметиланилина получают соответствующее нитросоединение (32), при восстановлении — N,N-диметилпроизводное *п*-фенилендиамина (33), а при гидролизе горячей щелочью — *п*-нитрозофенол (34) (уравнение 101). Таким образом, нитрозирование третичных ароматических аминов представляет определенный интерес для синтетической практики.

(101)

6.3.3.2. Ацилирование

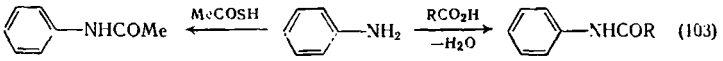
Общим свойством первичных и вторичных ароматических аминов является способность к превращению в замещенные амиды при взаимодействии с ацилирующими агентами. У третичных ароматических аминов при атоме азота нет водорода, способного к замещению, поэтому они не образуют N-ацильных производных.

Наиболее часто для ацетилирования первичных ароматических аминов используют уксусный ангидрид; примером служит получение N-ацетил-*п*-анизидина (**35**) [108] (уравнение 102). Хлорангидриды карбоновых кислот, тиоуксусная кислота и карбоновые кислоты [109] также реагируют с ароматическими аминами, давая замещенные амиды (уравнение 103). Нафтиламины реагируют с ацетилхлоридом в присутствии ацетата натрия, образуя N-ацетильные производные (**36**) [110] (уравнение 104).

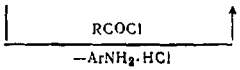


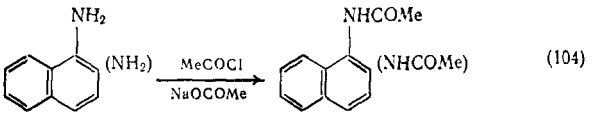
(102)

(35)



(103)

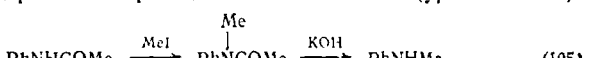




(104)

(36)

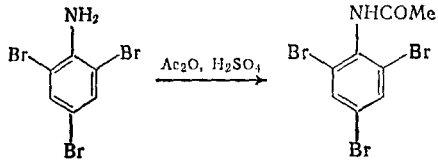
Превращение амина в амид или замещенный амид является удобным способом защиты аминогруппы, что позволяет синтезировать, например, моноалкилпроизводные. Метилирование ацетанилида метилиодидом приводит к N-метилпроизводному (**37**), щелочной гидролиз которого дает N-метиланилин (уравнение 105).



(105)

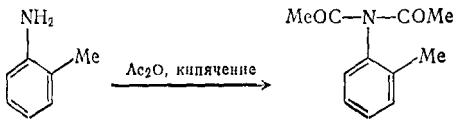
(37)

Наличие галогена или нитрогруппы в ароматическом ядре замедляет процесс ацетилирования, и для ацетилирования таких соединений требуется присутствие катализатора, например концентрированной серной кислоты. Так, 2,4,6-триброманилин не ацетилируется уксусным ангидридом, однако в присутствии каталитического количества концентрированной серной кислоты процесс ацетилирования протекает быстро [111] (уравнение 106).



(106)

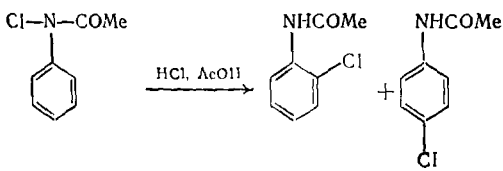
При обработке ароматических аминов избытком уксусного ангидрида могут образоваться диацетилпроизводные. Этой реакции способствует наличие в ароматическом ядре в *орто*-положении к аминогруппе заместителей типа галогена, нитро- или алкильной групп. Так, при нагревании анилина с избытком укусного ангидрида образуется смесь N,N-диацетиланилина и ацетанилида [112], а *о*-толуидин в аналогичных условиях дает диацетил-*о*-толуидин (38) [113] (уравнение 107).



(107)

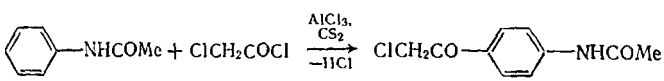
(38)

При взаимодействии ацетанилида с хлорноватистой кислотой получают N-хлорацетанилид, который превращается в смесь *о*- и *п*-хлорацетанилидов при обработке хлористым водородом в ледяной уксусной кислоте (уравнение 108). Эта реакция известна под названием перегруппировки Ортона [114]. Перегруппировка приводит главным образом к *п*-хлорпроизводным; катализаторами могут быть карбоновые кислоты и бензоилпероксид. Механизму этой реакции посвящен обзор [115].

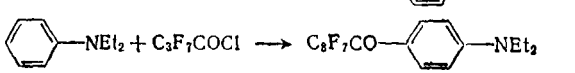


(108)

В некоторых случаях происходит С-ацилирование, а не N-ацилирование. Так, хлорацетилирование ацетанилида в присутствии хлорида алюминия приводит к ацилированию ароматического



(109)

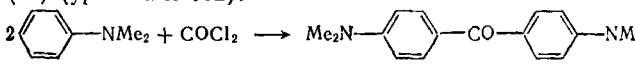


(110)

(39)

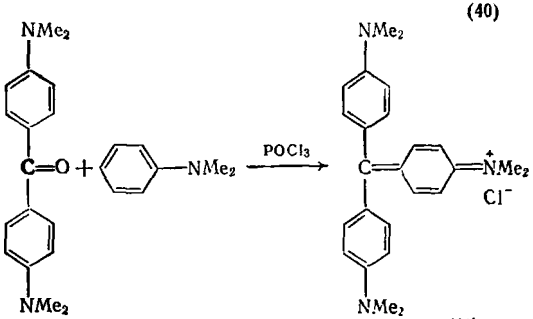
кольца (уравнение 109); N,N-диэтиланилин, реагируя с гептафторбутирилхлоридом, тоже превращается в продукт С-ацилирования (39) [116] (уравнение 110).

При взаимодействии диметиланилина с фосгеном образуется кетон Михлера (40) (уравнение 111), который может быть использован в синтезе трифенилметановых красителей. Примером таких синтезов служит получение кристаллического фиолетового (41) (уравнение 112).



(111)

(40)

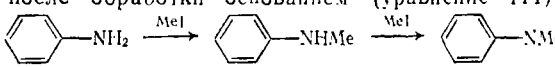


(112)

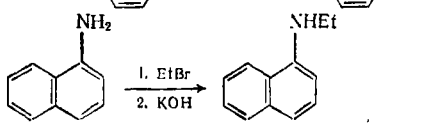
(41)

6.3.3.3. Алкилирование и арилирование

Для N-алкилирования первичных ароматических аминов удобно использовать реакцию амина с соответствующим алкилгалогенидом [117] или алкилсульфатом. При этом обычно образуется смесь вторичного и третичного аминов. Так, например, реакция метилиодида с анилином приводит к последовательному образованию вторичного и третичного аминов (уравнение 113), а α-нафтиламин при взаимодействии с этилбромидом в спирте образует N-этилпроизводное, которое выделяют в виде свободного амина после обработки основанием (уравнение 114). Иногда



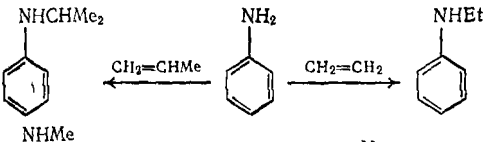
(113)



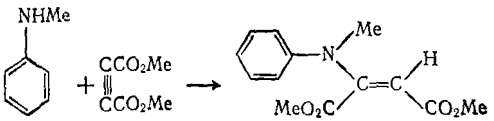
(114)

N-алкилирование проводят в присутствии щелочных металлов. Реакция анилина и других первичных ароматических аминов с первичными алифатическими спиртами, часто в присутствии катализаторов, также является методом N-алкилирования. Первичные ароматические амины можно проалкилировать действием триалкилортоформиатов в присутствии серной кислоты.

Анилин присоединяется к ненасыщенным углеводородам, образуя в качестве первичных продуктов реакции замещенные анилины [118]. Протеканию реакции способствует присутствие соединений щелочных металлов. Так, анилин реагирует с этиленом и пропиленом [119], давая соответствующие N-замещенные производные (уравнение 115). Интересно отметить, что при реакции этилена с анилином в присутствии алюминия алкилирование идет в ядро и образуется 2,6-диэтиланилин (см. уравнение 55). Присоединение ароматических аминов к тройной углерод-углеродной связи ацетиленов дает енамины; в качестве примера приведено образование енамина (42) при реакции N-метиланилина с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (уравнение 116) [120].



(115)



(116)

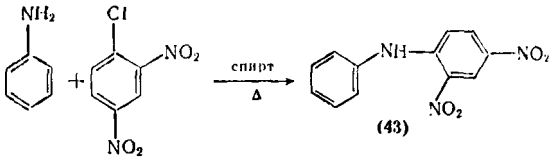
(42)

Реакция между первичным ароматическим амином и арилгалогенидом происходит с трудом вследствие низкой реакционной способности арилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения. Однако реакцию между анилином и хлор- или бромбензолом можно осуществить в присутствии иодида меди. Эта реакция известна как реакция Ульмана, и с ее помощью из анилина или ацетанилида можно получить дифениламин (уравнение 117). При взаимодействии анилина с фенолом в присутствии хлорида цинка или трихлорида сурьмы также образуется дифениламин. Дифениламин можно синтезировать, кроме того, реакцией анилина с его гидрохлоридом под давлением и при высокой температуре в присутствии хлорида алюминия.

$$PhNHCOMe + PhBr + K_2CO_3 \xrightarrow{Cu} Ph_2NH + CO_2 + MeCO_2K + KBr \qquad (117)$$

В отличие от неактивированных галогенбензолов 2,4-динитрохлорбензол легко реагирует как с первичными, так и со вторичными ароматическими аминами. Например, реакция анилина с 2,4-динитрохлорбензолом приводит к динитродифениламину (43) (уравнение 118).

При реакции третичного ароматического амина с алкилгалогенидом или алкилсульфатом образуется соль четвертичного аммониевого основания (44) [121] (уравнение 119). Прямая кватернизация первичных или вторичных ароматических аминов проис-



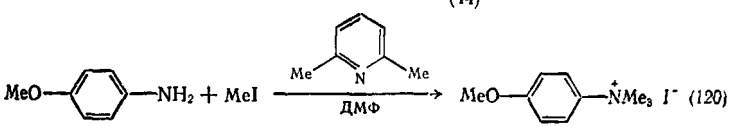
(118)

(43)

ходит не во всех случаях, хотя описана реакция 4-метоксианилина с метилиодидом в присутствии 2,6-диметилпиридина, приводящая к иодиду 4-метоксифенилтриметиламмония (45) с хорошим выходом (уравнение 120). Кватеризацию первичных и вторичных ароматических аминов (в виде их солей) можно также легко осуществить с помощью диазометана [122]. В качестве примера приведено образование тетрафторбората диметилдифениламмония (46) (уравнение 121).

$$PhR^1R^2N + MeI \longrightarrow PhR^1R^2\overset{+}{N}Me\ I^- \qquad (119)$$

(44)



(120)

(45)

$$Ph_2\overset{+}{N}H_2\ BF_4^- \xrightarrow{CH_2N_2} Ph_2\overset{+}{N}Me_2\ BF_4^- \qquad (121)$$

(46)

Наличие заместителей в ароматическом ядре замедляет процесс кватеризации [123], причем этот эффект проявляется в наибольшей степени, когда заместители находятся в *орто*-положении.

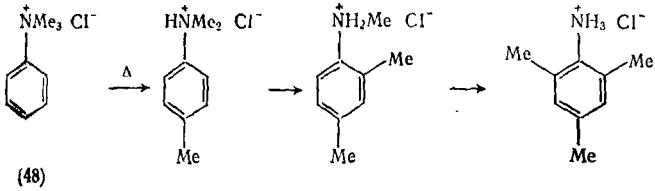
Кватернизация N,N-диалкиланилинов протекает достаточно легко, однако реакция алкилгалогенидов с алкилдиариламинами или с триариламинами, которые приводили бы к солям четвертичных аммониевых оснований, практически неизвестны. Однако имеются данные [124], что при взаимодействии трифениламина с третичными оксониевыми солями образуются четвертичные аммониевые соли, как, например, в случае получения тетрафторбората метилтрифениламмония (47) (уравнение 122).

$$Ph_3N + Me_3O^+\ BF_4^- \xrightarrow[-Me_2O]{} Ph_3\overset{+}{N}Me\ BF_4^- \qquad (122)$$

(47)

При нагревании гидрохлориды N-алкил- и N,N-диалкиланилинов и четвертичные аммониевые соли перегруппировываются в С-алкилированные анилины. Эту реакцию называют перегруппировкой Гофмана — Марцинуса [125]. Алкильная группа входит преимущественно в *пара*-положение ароматического кольца, а если оно занято, то в *орто*-положение. В качестве примера приведена

перегруппировка хлорида фенилтриметиламмония (48) (уравнение 123). Механизм этой реакции был предложен Хьюзом и[126] (уравнения 124—127). Эту перегруппировку можно проводить также путем нагревания N-алкиларилламина с хлоридами цинка или алюминия [127].



(123)

(48)

$$PhNH_2R\ X^- \longrightarrow PhNH_2 + RX \qquad (124)$$

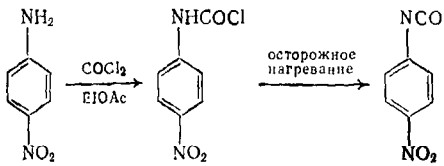
$$RX \longrightarrow R^+ + X^- \qquad (125)$$

$$R^+ + PhNH_2 \longrightarrow RC_6H_4NH_2 + H^+ \qquad (126)$$

$$RC_6H_4NH_2 + H^+ \longrightarrow RC_6H_4NH_3 \qquad (127)$$

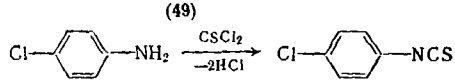
6.3.3.4. Образование изоцианатов и производных мочевины

Реакция первичного ароматического амина с фосгеном (1 экв) приводит к арилкарбамоилхлориду, который при нагревании теряет молекулу хлористого водорода, превращаясь в арилизоцианат. Так, например, *п*-нитроанилин дает *п*-нитрофенилизоцианат [128] (уравнение 128) через промежуточное образование *п*-нитрофенилкарбамоилхлорида (49). Диамины превращаются в диизоцианаты аналогичным образом. Реакция первичных ароматических аминов с тиофосгеном приводит к арилизотиоцианатам; пример такого превращения — получение *п*-хлорфенилизотиоцианата [129, 130] (уравнение 129). Фенилизотиоцианат синтезируют аналогичным способом из анилина и тиофосгена.



(128)

(49)



(129)

Реакция анилина с хлороформом и спиртовым раствором гидроксида калия приводит к фенилизоцианиду, который при нагревании с серой превращается в фенилизотиоцианат (уравнения 130,

131). При реакции анилина с сероуглеродом и гидроксидом аммония получают фенилдитиокарбамат аммония (50), при обработке которого нитратом свинца образуется фенилизотиоцианат (уравнение 132).

$$PhNH_2 + CHCl_3 + 3KOH \longrightarrow PhNC + 3KCl + 3H_2O \qquad (130)$$

$$PhNC + S \xrightarrow{\text{нагревание}} PhNCS \qquad (131)$$

$$PhNH_2 + CS_2 + NH_4OH \xrightarrow[-H_2O]{} \underset{(50)}{PhNHCS_2NH_4} \xrightarrow{Pb(NO_3)_2}$$

$$\longrightarrow PhNCS + NH_4NO_3 + HNO_3 + PbS \qquad (132)$$

Фенилизоцианат реагирует с первичными и вторичными аминами, давая производные мочевины (51), а замещенные тиомочевины (52) получают при взаимодействии аминов с фенилизотиоцианатом [131] (уравнение 133). Реакция анилина с избытком фосгена приводит к N,N-дифенилмочевине (53). N,N-Дифенилтиомочевина (54) образуется при нагревании анилина со спиртовым раствором сероуглерода и твердым гидроксидом калия (уравнение 134).

$$\underset{(52)}{PhNHCSNHR} \xleftarrow{PhNCS} RNH_2 \xrightarrow{PhNCO} \underset{(51)}{PhNHCONHR} \qquad (133)$$

$$\underset{(54)}{(PhNH)_2C{=}S} \xleftarrow[-K_2S,\ -2H_2O]{CS_2,\ 2KOH} 2PhNH_2 \xrightarrow[-2HCl]{COCl_2} \underset{(53)}{(PhNH)_2C{=}O} \qquad (134)$$

6.3.3.5. Окисление

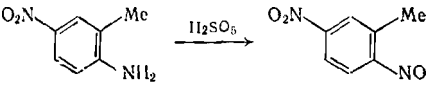
Окисление анилина является очень сложным процессом, в ходе которого в зависимости от природы окислителя возможно образование фенилгидроксиламина, нитрозобензола, нитробензола, азобензола, азоксибензола, *п*-бензохинона или анилинового черного. Различные способы окисления анилина рассмотрены в обзоре [132].

Основные реакции первичных ароматических аминов с окисляющими агентами протекают по двум принципиально разным направлениям. Окисляющий агент может или отдавать кислород молекуле ариламина, или отнимать водород из аминогруппы. Реакции первого типа приводят к образованию гидроксиламинов, нитрозо- или нитробензолов, в то время как реакции второго типа дают азобензолы, азоксибензолы и хиноны.

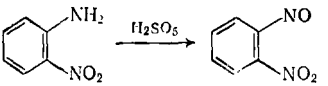
При использовании окисляющих агентов первого типа первичным продуктом реакции, обнаруживаемым в смеси, является арилгидроксиламин, а дальнейшее окисление приводит к нитрозобензолу или, в более жестких условиях, к нитробензолу (уравнение 135).

$$ArNH_2 \xrightarrow{[O]} ArNHOH \xrightarrow{[O]} ArNO \xrightarrow{[O]} ArNO_2 \qquad (135)$$

Нитрозосоединения получают, используя в качестве окислителей пероксикислоты. Например, при окислении 2-амино-5-нитротолуола [133] или 2-нитроанилина [134] кислотой Каро (пероксомоносерной кислотой) получают соответствующие нитрозосоединения (уравнения 136, 137). Более глубокое окисление нитрозосоединений, например, с помощью азотной кислоты приводит к нитропроизводным.

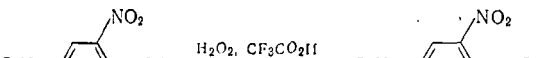


(136)

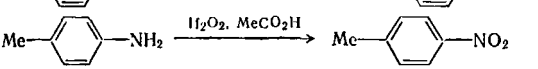


(137)

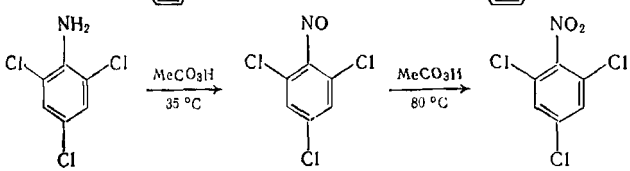
Для окисления ариламинов до нитросоединений можно с успехом применить пероксикарбоновые кислоты [135]; по данным [136, 137], особенно подходящим реагентом является раствор пероксида водорода в трифторуксусной кислоте. При окислении анилина этим реагентом получают нитробензол, а 2,4-динитроанилин превращается в 1,2,4-тринитробензол (уравнение 138). Можно также использовать раствор пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте [138, 139]; в этих условиях из *п*-толуидина получают *п*-нитротолуол (уравнение 139), а 2,4,6-трихлоранилин дает соответствующие нитрозо- и нитропроизводные (уравнение 140).



(138)

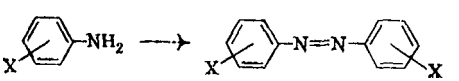


(139)



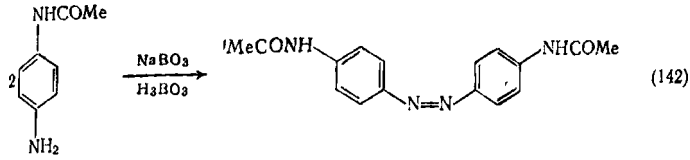
(140)

Окислители второго типа (отнимающие водород от аминогруппы) не приводят к образованию нитрозо- или нитросоединений. Так, натриевая соль пероксоборной кислоты в уксусной кислоте окисляет первичные амины до азосоединений [140]; например, из



(141)

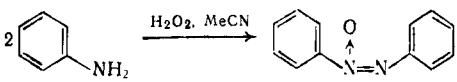
X=Br,Cl,Me



(142)

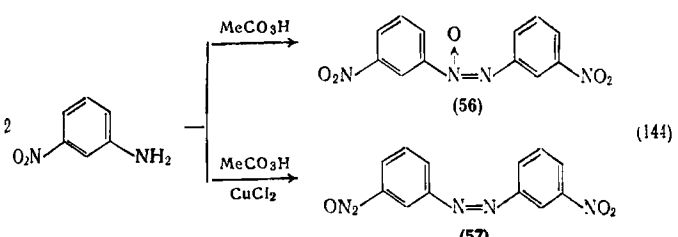
(55)

п-аминоацетанилида получается 4,4′-бис(ацетамидо)азобензол [141] (55) (уравнения 141, 142). Можно также использовать смеси пероксида водорода и солей пероксоборной кислоты. Окисление анилина смесью пероксида водорода и ацетонитрила приводит к азоксибензолу [142, 143] (уравнение 143).



(143)

Азоксисоединения образуются также при обработке первичных ариламинов пероксидом водорода в водной уксусной кислоте, а в присутствии небольшого количества хлорида меди(II) выделяют азопроизводное [144]. В качестве примеров приведены окисление *м*-нитроанилина до 3,3′-динитроазоксибензола (56) и 3,3′-динитроазобензола (57) (уравнение 144).

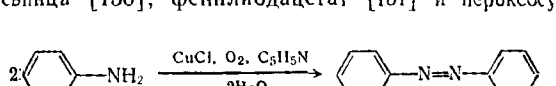


(144)

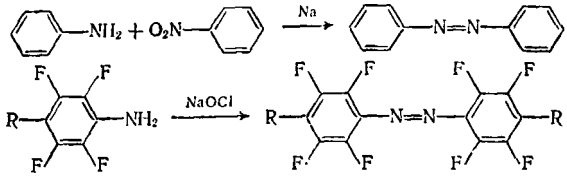
(56)

(57)

Реакция анилина с кислородом в присутствии катализатора пиридин — хлорид меди(I) приводит к азобензолу [145, 146] (уравнение 145), который образуется также в результате реакции анилина и нитробензола в присутствии порошкообразного гидроксида натрия или металлического натрия [147] (уравнение 146). Гипохлорит натрия в водном растворе окисляет полифторанилины до азосоединений [148] (уравнение 147). Описаны и другие реагенты для окисления ароматических аминов в азо- и азоксисоединения: диоксид свинца в уксусной кислоте [149], тетраацетат свинца [150], фенилиодацетат [151] и пероксосульфаты [152].



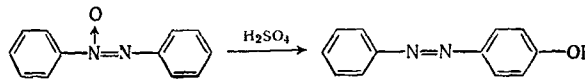
(145)



(146)

(147)

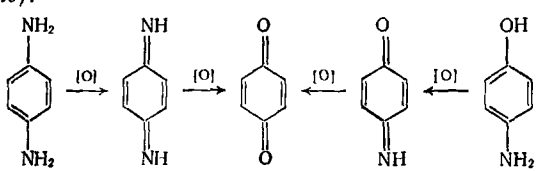
Под действием концентрированной серной кислоты происходит перегруппировка азоксибензолов с образованием гидроксиазобензолов. Эта реакция носит название перегруппировки Валлаха [153]. Так, например, сам азоксибензол превращается в 4-гидроксиазобензол (58) (уравнение 148).



(148)

(58)

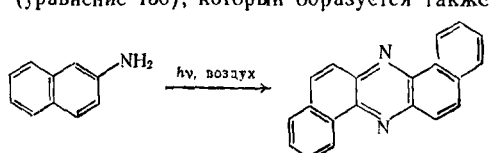
При действии диоксида марганца на анилин конечным продуктом реакции является *п*-бензохинон. Гомологи *п*-бензохинона можно получить, исходя из толуидинов и ксилидинов. Окисление *п*-диамино- и *п*-аминогидроксибензолов дихроматом калия в серной кислоте также приводит к *п*-бензохинону; в этих случаях реакция протекает через промежуточное образование *п*-бензохинондиимина (59) и *п*-бензохинонимина (60), соответственно (уравнение 149).



(149)

(59) (60)

Окисление α-нафтиламина хромовой кислотой [154] приводит к 1,4-нафтохинону, а при окислении как α-, так и β-нафтиламина перманганатом калия получается фталевая кислота. Окисление β-нафтиламина на воздухе на свету приводит к дибензофеназину (61) [155] (уравнение 150), который образуется также при окис-

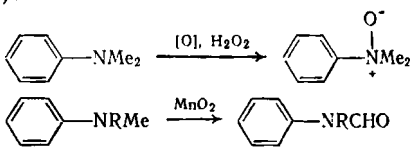


(150)

(61)

лении β-нафтиламина гипохлоритом натрия или при нагревании с диоксидом свинца при 180 °С.

Третичные ароматические амины, например диметиланилин, реагируют с пероксидом водорода с образованием N-оксидов (уравнение 151). Известно также [156, 157], что при обработке моно- и диалкиланилинов сильными окислителями происходит отщепление алкильных групп, а взаимодействие метил- или диметиланилина с диоксидом марганца приводит к окислению метильной группы с образованием соответствующего форманилида [158] (уравнение 152).

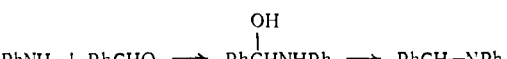


(151)

(152)

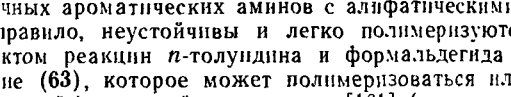
6.3.3.6. Реакции с альдегидами и кетонами

Общей реакцией первичных ароматических аминов с альдегидами является образование оснований Шиффа [159]. Лучше всего эта реакция протекает с ароматическими альдегидами. Так, например, при реакции анилина с бензальдегидом образуется бензилиденанилин (**62**) [160] (уравнение 153). Основания Шиффа легко гидролизуются до свободных аминов, поэтому их образование является методом защиты аминогруппы. Производные анилина, замещенные в ядро, такие, как толуидины или нитроанилины, реагируют аналогичным образом. Эти реакции обратимы и не требуют присутствия катализатора.



(153)

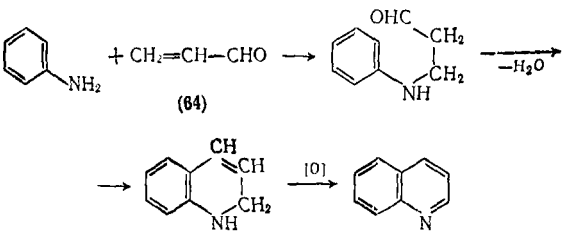
Шиффовы основания, образовавшиеся при взаимодействии первичных ароматических аминов с алифатическими альдегидами, как правило, неустойчивы и легко полимеризуются. Например, продуктом реакции *п*-толуидина и формальдегида является соединение (**63**), которое может полимеризоваться или реагировать с еще одной молекулой *п*-толуидина [161] (уравнение 154).



(154)

Реакция между первичными ароматическими аминами и кетонами происходит гораздо труднее; при нагревании бензофенона с анилином при 160 °С реакции не наблюдается. Однако в присутствии катализатора (хлорид цинка [162] или иод) основание Шиффа все же образуется.

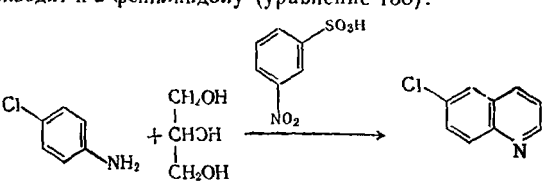
При нагревании первичного ароматического амина, в котором *орто*-положение не замещено, с глицерином, концентрированной серной кислотой и окислителем, например нитробензолом, в результате сложной последовательности реакций образуется хинолин. Эта реакция известна как синтез Скраупа [163]. Считают, что глицерин превращается в акролеин (64), который затем реагирует с анилином или ариламином (уравнение 155).



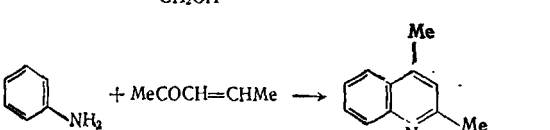
(64)

(155)

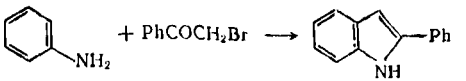
Реакция *п*-хлоранилина с глицерином в присутствии *м*-нитробензолсульфокислоты как окислителя [164], приводящая к 6-хлорхинолину, является еще одним примером синтеза Скраупа (уравнение 156). Нафтиламины реагируют аналогичным образом, причем из α-нафтиламина образуется 7,8-бензохинолин, а из β-нафтиламина — 5,6-бензохинолин. Если вместо альдегидов используют кетоны, то образуются замещенные хинолины. В качестве примера приведено получение 2,4-диметилхинолина (уравнение 157) [165]. К реакциям того же типа относится получение индола при взаимодействии первичного ароматического амина с α-галогенкетоном; например, реакция бромацетофенона с анилином [166] приводит к 2-фенилиндолу (уравнение 158).



(156)

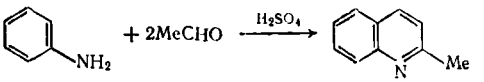


(157)



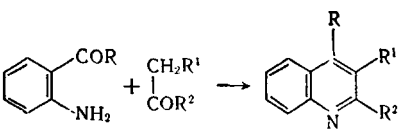
(158)

Гомологи хинолина можно синтезировать из первичных ариламинов по реакции Дёбнера — Миллера при нагревании ароматического амина и альдегида с соляной или серной кислотой. Например, анилин реагирует с паральдегидом с образованием 2-метилхинолина (уравнение 159).

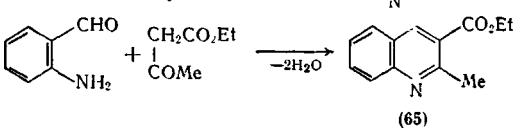


(159)

Родственной реакцией ароматических аминов с карбонильными соединениями является реакция, известная как синтез Фридлендера. Ее используют для получения хинолинов, замещенных в гетероциклическом ядре. Реакция заключается в конденсации (в щелочной среде) *о*-аминобензальдегида или *о*-аминофенилкетона с альдегидами, кетонами или эфирами кетокислот, содержащими фрагмент —$COCH_2$— (уравнение 160). Например, *о*-аминобензальдегид и этиловый эфир ацетоуксусной кислоты образуют этиловый эфир 2-метилхинолин-3-карбоновой кислоты (**65**) (уравнение 161).



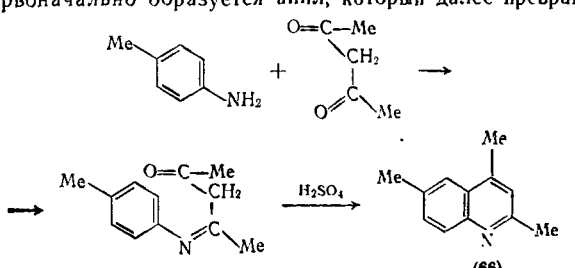
(160)



(161)

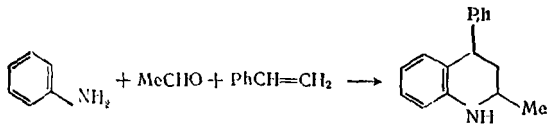
(65)

1,3-Дикарбонильные соединения конденсируются с первичными ароматическими аминами в присутствии серной кислоты; при этом первоначально образуется анил, который далее превращает-



(162)

(66)



(163)

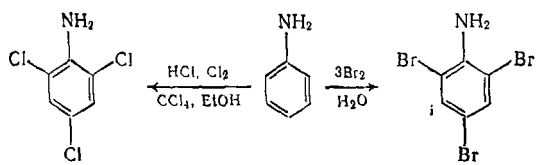
(67)

ся в хинолин [167]. Так, реакция *п*-толуидина с ацетилацетоном приводит к 2,4,6-триметилхинолину (66) [168] (уравнение 162). Анилин реагирует с ацетальдегидом и стиролом в смеси ледяной уксусной и серной кислот, образуя 2-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (67) (уравнение 163).

6.3.3.7. Галогенирование, нитрование и сульфирование

(1) Галогенирование

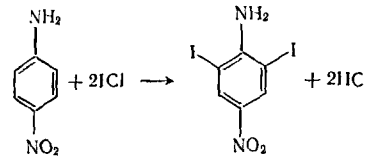
Наличие аминогруппы в ароматических аминах активирует *орто-* и *пара*-положения настолько сильно, что анилин крайне легко реагирует с бромом или хлором, давая 2,4,6-тригалоген-производные с высоким выходом (уравнение 164).



(164)

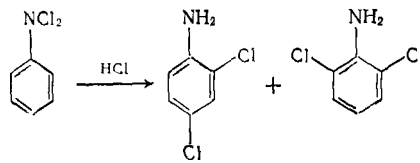
Аналоги анилина реагируют столь же легко; толуидины дают дибромпроизводные. Бромирование анилина или его аналогов с образованием 2,4,6-тризамещенных производных фактически протекает настолько легко, что этот процесс трудно регулировать. Однако при переходе к N-ацетиламинам процесс галогенирования поддается контролю. Например, бромирование незамещенного *п*-толуидина приводит к 2,6-дибром-*п*-толуидину, но если толуидин предварительно ацетилируют, в результате бромирования получается N-ацетил-2-бром-*п*-толуидин, ацетильную группу в котором можно легко удалить гидролизом и выйти к 2-бромтолуидину (уравнение 165). Направленное галогенирование ацетилпроизводных первичных ароматических аминов можно осуществить с помощью хлорноватистой кислоты. Например, *п*-хлорацетанилид удается получить при обработке ацетанилида хлорной известью в уксусной кислоте [170] (уравнение 166). Для достижения нужного характера замещения можно также блокировать одно из положений ароматического кольца. Например, хлорирование сульфаниламида приводит к 4-амино-3,5-дихлорбензолсульфонамиду (68) [171], который в условиях гидролиза превращается в 2,6-ди-

хлоранилин [172] (уравнение 167). Аналогичным образом можно синтезировать и 2,6-дибромбромбромб



(170)

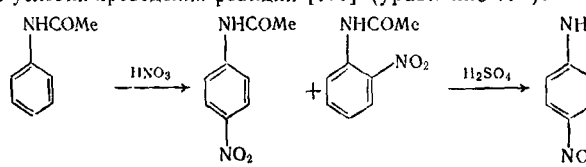
этиловом эфире при —20 °С, хотя выделить его не удается из-за его неустойчивости. Наличие электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре повышает устойчивость N,N-дихлораминов, и пентахлор-N,N-дихлоранилин устойчив при обычных температурах. При действии соляной кислоты или хлористого водорода в эфире на N,N-дихлоранилин происходит реакция, аналогичная перегруппировке N-хлорацетанилида (перегруппировке Ортона), в результате чего образуется 2,4-дихлоранилин и некоторое количество 2,6-дихлоранилина (уравнение 171). При восстановлении N,N-дихлоранилина получают азобензол и N-фенилбензохинондиимин *п*-$C_6H_5N{=}C_6H_4{=}NH$.



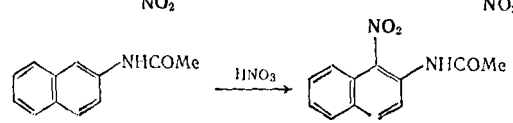
(171)

(2) *Нитрование*

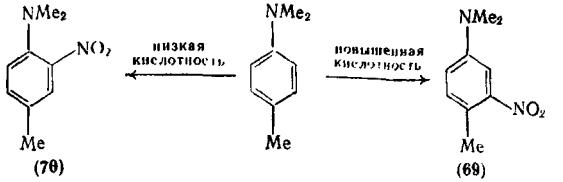
Прямая обработка анилина азотной кислотой не дает удовлетворительных результатов, поскольку аминогруппа чувствительна к окислению. Однако аминогруппу можно легко защитить ацетилированием. Примером нитрования защищенных ариламинов является нитрование ацетанилида и 2-ацетамидонафталина [177] (уравнения 172, 173). Нитрование N,N-диметил-*п*-толуидина смесью азотной и серной кислот приводит с высокими выходами к *орто*- (69) или *мета*-замещенному (70) продукту в зависимости от условий проведения реакции [178] (уравнение 174).



(172)

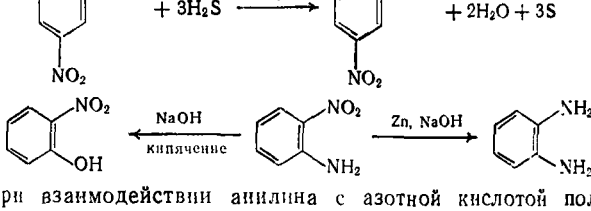


(173)



(70) (69) (174)

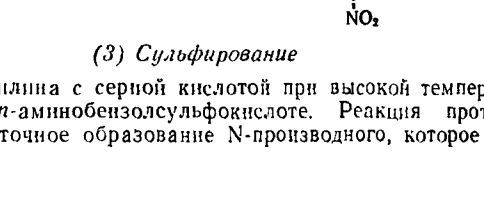
При восстановлении нитроанилинов металлами в кислоте образуются соответствующие диамины. При частичном восстановлении 2,4-динитроанилина гидроксидом аммония и сероводородом получают 1,2-диамино-4-нитробензол [179] (уравнение 175), а восстановление *о*-нитроанилина цинковой пылью в присутствии гидроксида натрия [180] приводит к *о*-фенилендиамину. Однако при кипячении *о*- и *п*-нитроанилинов с водным раствором гидроксида натрия происходит реакция замещения, приводящая к нитрофенолам (уравнение 176).



(175)

(176)

При взаимодействии анилина с азотной кислотой получают нитрат анилина, реакция которого с уксусным ангидридом дает фенилнитрамин (N-нитроанилин) [181]. Наиболее интересной реакцией арилнитраминов является их перегруппировка [182, 183] в присутствии водного раствора сильной кислоты или хлористого водорода в органических растворителях. В результате перегруппировки образуются нитроариламины. Так, например, фенилнитрамин превращается главным образом в *о*-нитроанилин, побочно образуется небольшое количество *п*-изомера (уравнение 177).

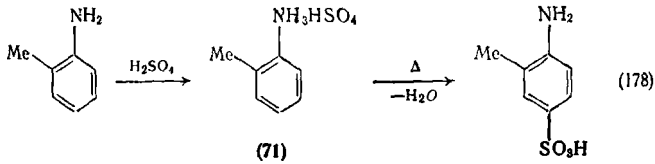


(177)

(3) Сульфирование

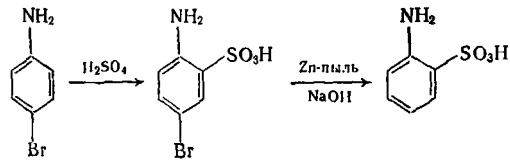
Реакция анилина с серной кислотой при высокой температуре приводит к *п*-аминобензолсульфокислоте. Реакция протекает через промежуточное образование N-производного, которое пере-

группировывается [184] в сульфокислоту, замещенную в ароматическое ядро. Примером такой реакции является перегруппировка кислого сульфата *о*-толуидина (**71**) в 4-амино-3-метилбензолсульфокислоту [185] (уравнение 178). Если *пара*-положение занято, как в *п*-броманилине, то образуется *о*-аминосульфокислота; в данном случае атом брома может быть удален восстановлением цинковой пылью с едким натром, в результате получают о-аминобензолсульфокислоту (уравнение 179). Если α-нафтиламин нагревать с концентрированной серной кислотой при высокой температуре, то осиовным продуктом реакции является 1-аминонафталинсульфокислота-4. Бензол- и аминонафталинсульфокислоты широко используют для синтеза красителей.



(178)

(71)



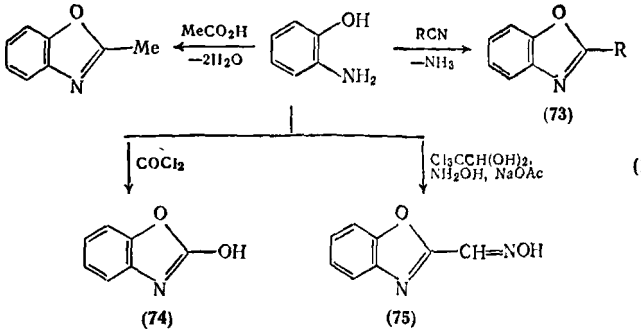
(179)

6.3.3.8. Реакции аминофенолов и N-фенилгидроксиламина

Вследствие сближенности гидроксильной и аминогрупп в *о*-аминофенолах последние отличаются по химическому поведению от *мета*- и *пара*-замещенных аналогов. Так, *о*-аминофенолы легко реагируют с рядом соединений, образуя гетероциклические структуры.

При нагревании *о*-аминофенолов с карбоновыми кислотами, хлорангидридами и ангидридами кислот и родственными соединениями образуются 2-замещенные бензоксазолы (схема 180). Например, реакция о-аминофенола с уксусной кислотой приводит к 2-метилбензоксазолу (**72**) [186], а в реакции с нитрилами в кислой среде образуются 2-замещенные бензоксазолы (**73**) [187]. При действии фосгена получают 2-гидроксибензоксазол (**74**). Реакция *о*-аминофенола с гидрохлоридом гидроксиламина и водным хлоральгидратом в присутствии ацетата натрия приводит к бензоксазолальдоксиму-2 (**75**) [188].

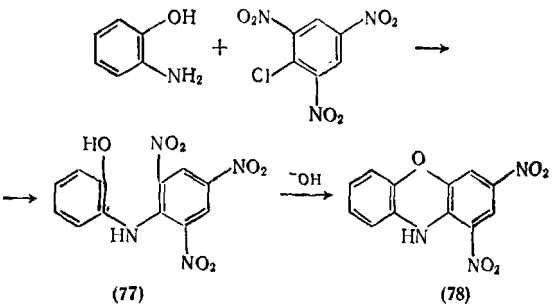
Нагревание *о*-аминофенола с фосфорной кислотой при высокой температуре в присутствии хлорида цинка дает феноксазин (**76**)



(180)

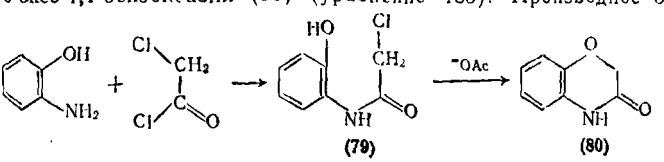
[189] (уравненне 181). Пикрилхлорид реагирует с *о*-аминофенолом в нейтральной среде, давая 2′-гидрокси-2,4,6-тринитродифениламин (77), при обработке которого основанием получают 2,4-динитрофеноксазин (78) [190] (уравнение 182).

(181)

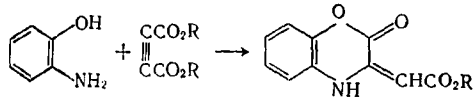


(182)

о-Аминофенол легко реагирует с хлорангидридом хлоруксусной кислоты, образуя N-хлорацетильное производное (79), которое в присутствии основания может циклизоваться в 2,3-дигидро-3-оксо-1,4-бензоксазин (80) (уравнение 183). Производное бенз-



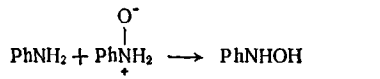
(183)



(184)

оксазина получается также при реакции *о*-аминофенола с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты [191] (уравнение 184).

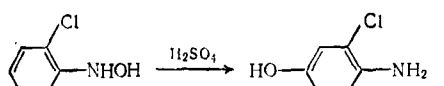
При окислении анилина кислотой Каро или пероксидом водорода образуется N-фенилгидроксиламин. Вероятно, он получается в результате перегруппировки оксида амина (**81**), возникающего при непосредственном присоединении кислорода (уравнение 185).



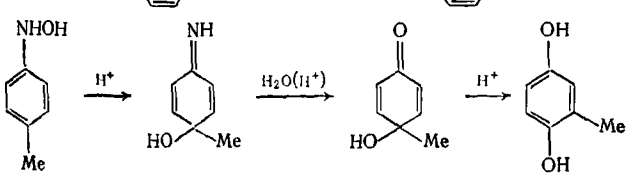
(185)

(**81**)

N-Фенилгидроксиламин перегруппировывается в присутствии разбавленной серной кислоты, давая в качестве главного продукта реакции 4-аминофенол. Эта реакция носит название перегруппировки Бамбергера [192]. Примером этой перегруппировки служит превращение *о*-хлорфенилгидроксиламина в 4-амино-3-хлорфенол (уравнение 186). Если в *пара*-положении ароматического кольца находится метильный заместитель, то в результате перегруппировки может образоваться хинол (**82**) (уравнение 187).



(186)



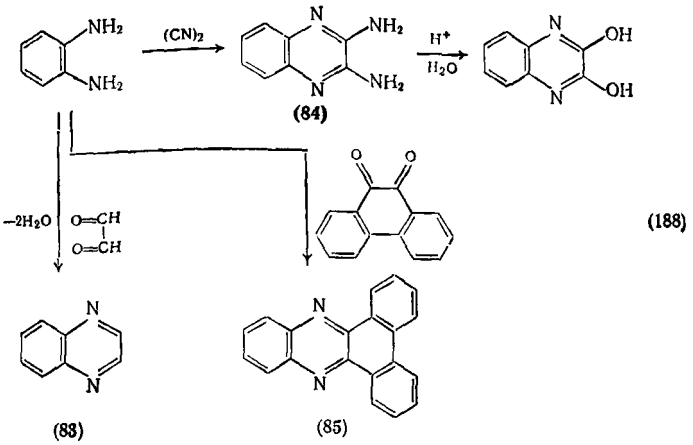
(187)

(**82**)

6.3.3.9. Реакции ароматических диаминов и фенилгидразина

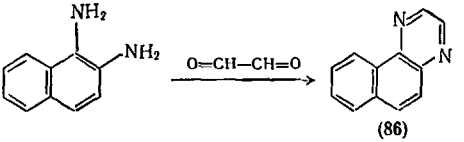
о- *м*- и *п*-Фенилендиамины заметно различаются по своему химическому поведению. Наибольший интерес представляют *о*-диамины, поскольку они способны конденсироваться с целым рядом соединений, образуя вещества гетероциклической природы (уравнения 188, 189).

При конденсации α-дикарбонильных соединений с фенилендиаминами образуются хиноксалины [193]; например, *о*-фенилендиамин и глиоксаль превращаются в хиноксалин (**83**). Реакция *о*-фе-



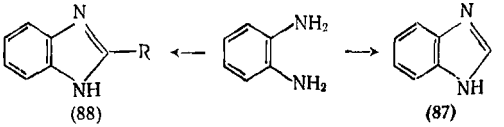
(188)

нилендиамина с дицианом приводит к диаминохиноксалину (84), при гидролизе которого разбавленной кислотой получается соответствующее дигидроксипроизводное [194]. Реакция с фенантрахиноном используется для идентификации о-фенилендиамина, поскольку продукт реакции (85) дает интенсивное красно-коричневое окрашивание с серной кислотой. Реакция 1,2-диаминонафталина с глиоксалем приводит к 5,6-бензохиноксалину (86) (уравнение 189).



(189)

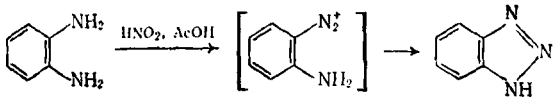
В результате взаимодействия о-фенилендиамина с ацилирующими агентами получают бензимидазол [195] (уравнение 190), сам незамещенный бензимидазол (87) образуется при реакции о-фенилендиамина с муравьиной кислотой. К замещенным бензимидазолам (88) приводит взаимодействие о-фенилендиамина с нитрилами или альдегидами в присутствии ацетата меди(II) [196].



(190)

Азотистая кислота реагирует с о-фенилендиамином в разбавленной кислоте с образованием бензотриазола (90) [197] (урав-

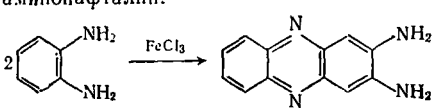
нение 191); реакция протекает через промежуточное образование монодиазониевой соли (89).



(191)

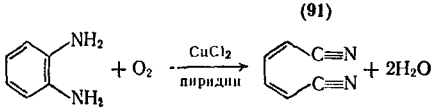
(89) (90)

Окисление *о*-фенилендиамина водным раствором хлорида железа(III) приводит к 2,3-диаминофеназину (91); для этой реакции характерно появление темно-красного окрашивания (уравнение 192). При окислении *о*-фенилендиамина молекулярным кислородом в присутствии хлорида меди(II) и пиридина происходит раскрытие цикла с образованием 1,6-дицианогексадиена-2,4 (92) [198] (уравнение 193). Аналогичным образом реагирует и 1,2-диаминонафталин.



(192)

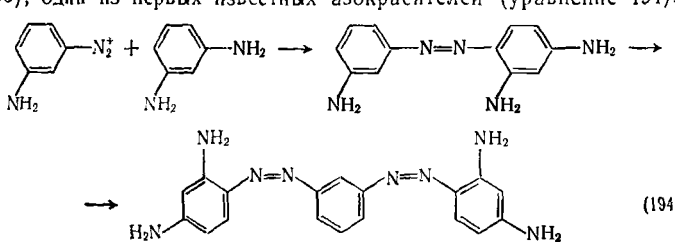
(91)



(193)

(92)

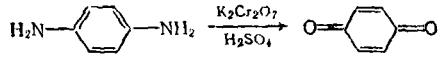
В случае *м*-фенилендиаминов реакции замыкания цикла не протекают, и обе аминогруппы можно ацилировать и т. д. При избытке азотистой кислоты происходит диазотирование обеих аминогрупп; в конечном итоге образуется основный коричневый (93), один из первых известных азокрасителей (уравнение 194).



(194)

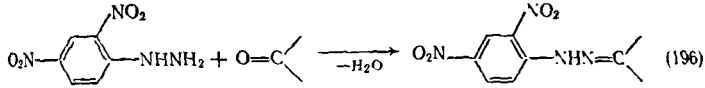
(93)

п-Фенилендиамины вступают в реакции, типичные для 1,4-диаминобензолов, но для них характерны и реакции окисления. Так, при действии диоксида марганца или дихромата калия в серной кислоте образуется *п*-бензохинон (уравнение 195).



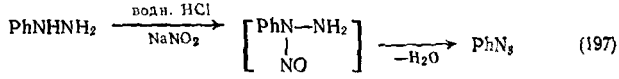
(195)

При восстановлении хлористого бензолдиазония сульфитом натрия или хлоридом олова(II) в соляной кислоте образуется фенилгидразин. Он может быть также получен конденсацией хлорамина с анилином или реакцией анилина с гидроксиламин-О-сульфокислотой [199]. Наиболее важной реакцией фенилгидразина является реакция с карбонильными соединениями и моносахаридами, в результате которой образуются фенилгидразоны или озазоны. Эту реакцию используют для идентификации альдегидов и кетонов. Особенно часто для этой цели применяют 2,4-динитрофенилгидразин; в этом случае преимущественно образуются кристаллические производные (уравнение 196).



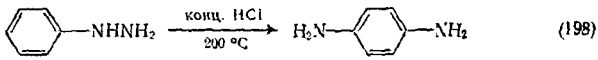
(196)

Под действием азотистой кислоты фенилгидразины превращаются в нитрозосоединения (94), которые перегруппировываются в фенилазиды (уравнение 197). При обработке концентрированной соляной кислотой при 200 °С происходит перегруппировка фенилгидразина в *п*-фенилендиамин [200] (уравнение 198). Эта реакция имеет определенную аналогию с бензидиновой перегруппировкой (см. ниже).



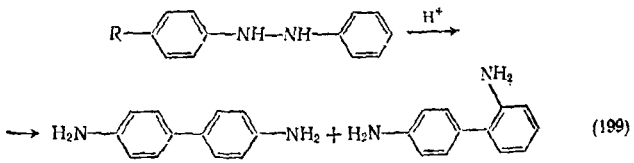
(197)

(94)



(198)

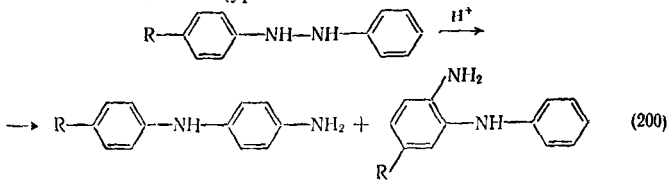
Если нитробензол или азобензол восстанавливать цинковой пылью в водном гидроксиде натрия, образуется N,N′-дифенилгидразин или гидразобензол. Из реакций гидразобензола наибольшее значение имеет его катализируемая кислотами перегруппировка в бензидин (4,4′-диаминобифенил) (95) [201] (уравнение 199). Обычно реакцию проводят в разбавленной соляной кислоте, в растворе серной кислоты в спирте или в растворе



(199)

(95)

сухого хлористого водорода в толуоле. Побочно образуется некоторое количество дифенилина (2,4′-диаминобифенила). Гидразобензолы, замещенные в кольцо, превращаются в соединения (96), называемые семидинами (уравнение 200).



(96)

ЛИТЕРАТУРА

1. *R. Schröter*, in «Methoden der Organischen Chemie» (Houben-Weyl), ed. E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Vol. 11/1, p. 341.
2. *R. W. West*, J. Chem Soc., 1925, **127**, 494.
3. *R. Adams and J. R. Johnson*, «Laboratory Experiments in Organic Chemistry», Macmillan, New York, 4th edn., 1949, p. 319.
4. *H. Koopman*, Rec. Trav. chim., 1961, **80**, 1075.
5. *N. S. Kozlov and M. N. Tovshtein*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1967, **3**, 132 [*Н. С. Козлов, М. Н. Товштейн* — ЖОХ, 1967, **3**, № 1, 138].
6. *L. Legradi*, Chem. and Ind. (London), 1965, 1496.
7. *R. L. Augustine* «Catalytic Hydrogenation», Marcel Dekker, New York, 1965, pp. 91—102.
8. *P. N. Rylander*, «Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals», Academic, New York, 1967, pp. 168—203.
9. *R. Adams and F. L. Cohen*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 235.
10. *L. A. Secrist and M. W. Logue*, J. Org Chem., 1972, **37**, 335.
11. *V. Kharkov, S. U. P.* 240885/1972 [*В. Харьков.* Авт. свид. СССР № 240 885 (1972)].
12. *J. Harast, U. S. P.* 3041377/1962 (Chem. Abs., 1963, **58**, 474).
13. Atlas Chem Inds. Ltd., U S. P. 3427355/1969 (Chem. Abs., 1969, **70**, 67 862).
14. *J. M. Landsburg, L. Katz, and C. Olsen*, J Org. Chem., 1972, **37**, 930.
15. *H. Alper and J. T. Edward*, Canad. J Chem., 1970, **48**, 1543.
16. *D. Balcom and A. Furst*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 4334.
17. *H. Heaney* Chem. Rev., 1962, **62**, 81.
18. *J. F. Bunnett*, Quart. Rev., 1958, **12**, 1.
19. *E. Y. Spencer and G. F. Wright*, Canad. J. Res., 1946, **24B**, 204.
20. *R. A. Rossi and J. F. Bunnett*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 3570.
21. *R. A. Scherrer and H. R. Beatty*, J Org. Chem., 1972, **37**, 1681.
22. Halcon Int Inc., U S.P. 3578714/1971 (Chem., Abs., 1970, **73**, 35 024).
23. *E. S. Wallis and J. F. Lane*, Org. Reactions, 1946, **3**, 267.
24. *E. Magnien and R. Baltzly*, J. Org. Chem., 1958, **23**, 2029.
25. *P. Sykes*, «A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry», Longmans, London, 1965, p. 94.
26. *C. R. Hauser and W. B. Renfrow*, J. Amer. Chem. Soc., 1937, **59**, 121.
27. *P. A. S. Smith*, Org. Reactions, 1946, **3**, 337.
28. *H. L. Yale*, Chem. Rev., 1943, **33**, 209.
29. *H. Wolff*, Org. Reactions, 1946, **3**, 307.
30. *L. H. Briggs and J. W. Lyttleton*, J. Chem. Soc., 1943, 421.
31. *L. G. Donaruma and W. Z. Heldt*, Org. Reactions, 1960, **11**, 1.
32. Universal Oil Products Co., U. S. P. 2948755/1960 (Chem. Abs. 1960, **55**, 1527).

33 *R. M. Roberts and P. J. Vogt*, J. Amer. Chem Soc., 1956, 78, 4778.
34 *R. M. Roberts and P. J. Vogt*, Org Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 420
35. *W. Foerst*, «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», Academic, New York, 1963, p. 246.
36. *R. G. Rice and E. J. Kohn*, U. S. P. 2813124/1957 (Chem. Abs., 1958, **52**, 5463).
37. *R. G. Rice and E. J. Kohn*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 4052.
38. Shin-Nippon Rika Co., Jap. P. 124687/1972.
39. *G. Pieper*, in «Methoden der Organischen Chemie» (Houben-Weyl), ed. E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, vol. 11/1, p. 1005.
40. *Y. Wolman*, in «The Chemistry of the Amino Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1968, p. 669.
41. *J. W. Barton*, in «Protective Groups ind Organic Chemistry», ed. J. F W. McOmie, Plenum, London and New York, 1973, p. 43.
42. *L. A. Carpino*, Accounts Chem. Res., 1973, **6**, 191.
43. *W. S. Emerson*, Org Reactions, 1948, **4**, 174.
44. *G. P. Boldrini*, Synthesis, 1974, 733.
45. *G. E. Utzinger*, Annalen, 1944, **556**, 50.
46. *H. C. Brown, M. M. Midland, and A. B. Levy*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2394.
47. *P. Kovacic*, in «Friedel Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1964, vol. 3, chapter 44.
48. *N. Zinin*, J. prakt. Chem., 1842, **27**, 140.
49. *H. Bock and K. L. Kompa*, Chem. Ber., 1966, **99**, 1361.
50. *T. D. Perrine*, J. Org. Chem., 1951, **16**, 1303.
51. *F. D. Hager*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 544.
52. *O. Neunhoeffer and P. Heitmann*, Chem. Ber., 1961, **94**, 2511.
53. *J. W. Schulenberg and S. Archer*, Org. Reactions, 1965, **14**, 1.
54. Koppers Co. Inc., U. S. P. 2645662/1953 (Chem. Abs., 1953, 47, 12421).
55. *G. A. Timokhin and B. Kissin*, S. U. P. 255767/1972 [*Г. А. Тимохин, Б. Н. Киссин.* Авт. свид. СССР № 255 767 (1972)].
56. *N. L. Drake*, Org. Reactions, 1942, **1**, 105.
57. *W. A. Cowdrey*, J. Chem. Soc., 1946, 1046.
58. *H. Seeboth*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 307.
59. *A. Rieche and H. Seeboth*, Annalen, 1960, **638**, 57, 66.
60. *H. R. Snyder, C. T. Elston, and D. B. Kellom*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 2014.
61. *R. Stroh*, Angew. Chem., 1956, **68**, 387; 1957, **69**, 124.
62. *G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Filbey, and A. J. Kolka*, J. Org. Chem., 1975, **22**, 639.
63. *L. H. Briggs, G. C. De Ath, and S. B. Ellis*, J. Chem. Soc., 1942, 61.
64. U. O. P. Ltd., U. S. P. 3230259/1966 (Chem. Abs., 1966, 64, 11126).
65. Monsanto Chemicals, U. S. P. 3576876/1971 (Chem. Abs., 1967, 67, 99833).
66. *S. A. Mahood and P. V. L. Schoffner*, Org. Synth. Coll. Vol. 2. 1943, 160.
67. *P. Ruggli and R. Fischer*, Helv. Chim. Acta, 1945, **28**, 1270.
68. *R. G. Benner*, C. A. P., 002354/1970.
69. *L. F. Fieser*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 39.
70. *H. Beyer and G. Wolter*, Chem. Ber., 1952, **85**, 1077.
71. *J. Lecocq*, Bull. Soc. chim. France, 1951, 183.
72. *L. F. Fieser and M. Fieser*, J. Amer. Chem. Soc., 1935, **57**, 491.
73. *F. B. Wells and C. F. H. Allen*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 221.
74. *H. Hodgson*, J. Chem. Soc., 1945, 590, 663, 794.
75. *W. W. Hartman and H. L. Silloway*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 82.
76. *H. Hodgson and D. E. Hathway* J. Soc. Dyers and Colourists, 1947, **63**, 231.
77 *C. C. Price and Voong-sing Tah*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 664.
78. *H. D. Orloff and J. P. Napolitano*, U. S. P. 2675409/1954 (Chem. Abs., 1955, 49, 1791).
79 *S. E. Hazlet and C. A. Dornfeld*, J. Amer. Chem. Soc., 1944, **66**, 1781.
80 *T. E. de Kiewiet and H. Stephen*, J. Chem. Soc, 1931, 82.
81 *G. B. Bachman and J. E. Goldmacher*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 2576.

82. *N. Donaldson*, «Naphthalene Compounds», Arnold, London, 1958, pp. 186—212.
83. *Th. Bucherer* J. prakt. Chem., 1904 (ii), **69**, 49; *N. L. Drake*, Org. Reactions, 1942, 1, 105.
84. Bayer, Ger. P., 810279/1968.
85. *J. W. Smith*, in «The Chemistry of the Amino Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1968, pp 161—204.
86. *P. Sykes*, «A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry», Longmans, London, 1965, p. 52.
87. *L. J. Bellamy*, «The Infra-Red Spectra of Complex Molecules», Methuen, London, 1958, pp. 248—262.
88. *C. N. R. Rao*, «Ultraviolet and Visible Spectroscopy», 3rd edn., Butterworths, London, 1975, p. 60.
89. *F. A. Patty*, «Industrial Hygiene and Toxicology», Interscience, 1963, vol. II, p. 2106.
90. *V. R. Holland, B. C. Saunders, F. L. Rose, and A. L. Walpole*, Tetrahedron, 1974, **30**, 3299.
91. *I. H. Weisburger and E. K. Weisburger*, Chem. and Eng. News, 1966, 43, 124—142.
92. *C. K. Ingold and E. D. Hughes*, Nature, 1950, **166**, 642.
93. *G. H. Coleman*, Org Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 442.
94. *H. T. Clarke and R. R. Read*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 514.
95. *L. A. Bigelow*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 136.
96. *E. B. Starkey*, J. Amer. Chem. Soc., 1937, **59**, 1479.
97. *F. B. Dains and F. Eberly*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 355.
98. *R. B. Sandin and T. L. Cairns*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 604.
99. *N. Kornblum and D. C. Iffland*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 2137.
100. *L. Thompson*, J. Soc. Dyers and Colourists, 1921, **37**, 7.
101. *W. W. Hartman and L. I. Roll*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 460.
102. *W. A. Skinner, H. F. Gram, and B. R. Baker*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 777.
103. *O. Fischer and E. Hepp*, Ber., 1886, **19**, 2991.
104. *C. K. Ingold*, «Structure and Mechanism in Organic Chemistry», Bell, London, 1955, p. 613.
105. *P. W. Neber and H. Rauscher*, Annalen, 1942, **550**, 182.
106. Monsanto Chemicals, U. S. P., 3504034/1967.
107. *R. Adams and G. H. Coleman*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 214.
108. *P. E. Fanta and D. S. Tarbell*, Org. Synth Coll. Vol. 3, 1955, 661.
109. *J. Blodinger and G. W. Anderson*, J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 5514.
110. *B. I. Ardashev*, J. Gen. Chem. (U. S. S. R), 1951, **21**, 1503 [*Б. И. Ардашев* — ЖОХ, 1951, **21**, 1503].
111. *A. E. Smith and K. J. P. Orton*, J. Chem. Soc., 1908, 1242.
112. *I. I. Sudborough*, J. Chem. Soc., 1901, 533.
113. *J. H. Wilkinson and I. L. Finar*, J. Chem. Soc., 1946, 115.
114. *F. D. Chattaway and K. J. P. Orton*, J. Chem. Soc., 1899, 1046; *T. S. Stevens and W. E. Watts*, «Selected Molecular Rearrangements», Van Nostrand, 1973, p. 193.
115. См. сс. 104, pp. 604 и сл.
116. *A. M. Platoshkin et al.*, Izvest. Akad. Nauk S. S. S. R., 1969, 112 (Chem. Abs., 1969, **70**, 114 541) [*А. М. Платошкин, Ю. А. Чебурков, И. Л. Кнунянц* — Изв. АН СССР, Сер. хим., 1969, № 1, 112].
117. *A. F. Crowther, F. G. Mann, and D. Purdie*, J. Chem. Soc., 1943, 58.
118. *W. J. Hickinbottom*, J. Chem. Soc., 1932, 2646.
119. DuPont, U. S. P. 2501556/1950.
120. *R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl, and H. Huber*, Chem. Ber., 1966, **99**, 2526.
121. *H. Z. Sommer, H. I. Lipp, and L. C. Jackson*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 824.
122. *E. Müller, H. Huber-Emden, and W. Rundel*, Annalen, 1959, **623**, 34.
123. *A. Zaki and H. Fahim*, J. Chem. Soc., 1942, 270.
124. *S. H. Pine*, J. Org. Chem., 1968, 33, 2554.
125. *A. W. Hofmann and C. A. Martius*, Ber., 1871, 4, 742; *C. F. Grillot*, Mech. Mol. Migr., 1971, 3, 237.

126. См. сс. 104, pp. 615 и сл.
127. *I. Reilly and W. J. Hickinbottom*, J. Chem. Soc., 1920, 103.
128. *R. L. Shriner, W. H. Horne and R. F. B. Cox*, Org. Synth. Coll., Vol. 2, 1943, 453.
129. *G. M. Dyson*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 165.
130. *G. M Dyson and H. I. George*, J. Chem. Soc., 1924, 1702.
131. *A. H. Cook, A. C. Davis, I. Heilbron, and G. H. Thomas*, J. Chem. Soc., 1949, 1071.
132. *M. Hedayatullah*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 2957.
133. *H. J. Page and B. R. Heasman*, J. Chem. Soc., 1923, 3241.
134. *W. I. Mijs, S. E. Hoekstra, R. M. Ulmann, and E. Havinga*, Rec. Trav. chim. 1958, **77**, 746.
135. *I. D'Ans and A. Kneip*, Ber., 1915, **48**, 1144.
136. *W. D. Emmons and A. F. Ferris*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 4623.
137. *W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 3470.
138. *R. R. Holmes and R. P. Bayer*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 3454.
139. *W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 5528.
140. *S. M. Mehta and M. V. Vakilwala*, J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 563.
141. *P. Santurri, F. Robbins, and R. Stubbings*, Org. Synth., 1960, **40**, 18.
142. *G. B. Payne, P. H. Deming, and P. H. Williams*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 659.
143. *F. D. Popp and A. Catala*, Tetrahedron Letters, 1962, 1071.
144. *E. Pfeil and K. H. Schmidt*, Annalen, 1964, **675**, 36.
145. *G. A. Russel, E. G. Janzen, H.-D. Becker, and F. I. Smentowski*, J. Amer. Chem. Soc., 1962. **84**, 2562.
146. *L. Horner and I. Dehnert*, Chem. Ber., 1963, **96**, 786.
147. *M. Martynoff*, Compt. rend., 1948, **227**, 1371.
148. *I. Burdon, C. I. Morton, and D. F. Thomas*, J. Chem. Soc., 1965, 2621.
149. *S. Goldschmidt*, Ber., 1920, **53**, 28.
150. *K. H. Pausacker and I. G. Scroggie*, J. Chem Soc., 1954, 4003.
151. *K. H. Pausacker*, J. Chem. Soc., 1953, 1989.
152. *M. K. Seikel*, J. Amer. Chem. Soc., 1940, **62**, 1214.
153. *O. Wallach and L. Belli*, Ber., 1880, **13**, 525; *E. Buncel*, Accounts Chem. Res., 1975, **8**, 132.
154. *K. P. Griffin and W. D. Peterson*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 242.
155. *G. R. Clemo and E. C. Dawson*, J. Chem. Soc., 1939, 1114.
156. *J. T. Edward*, J. Chem. Soc., 1954, 1464.
157. *S. F. D. Orr, P. Sims, and D. Manson*, J. Chem. Soc., 1956. 1337.
158. *H. B. Henbest and A. Thomas*, J. Chem. Soc., 1957, 3032.
159. *H. Schiff*, Annalen, 1864, **3**, 343; *K. Dey*, J. Sci. Ind. Res., India, 1974, **33**, 76
160. *L. A. Bigelow and H. Eatough*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 80.
161. *I. G. Miller and E. C. Wagner*, J. Amer. Chem. Soc., 1932, **54**, 3698.
162. *G. Reddelien*, Annalen, 1921, **388**, 165.
163. *R. H. F. Manske and M. Kulka*, Org. Reactions, 1953, **7**, 59.
164. *W. P. Utermohlen, Jr.*, J. Org. Chem., 1943, **8**, 544.
165. *K. N. Campbell and I. I. Schaffner*, J. Amer. Chem. Soc., 1945. **67**. 86.
166. *F. G. Mann and F. Brown*, J. Chem. Soc., 1948, 847, 858.
167. *A. Combes*, Bull. Soc. chim. France, 1888, 49, 89.
168. *E. Roberts and E. E. Turner* J. Chem. Soc., 1927, 1832.
169. *K.-D. Hesse*, Annalen, 1970, **741**, 117.
170. *W. J. Jones and K. J. P. Orton*, J. Chem. Soc., 1909. 1056.
171. *M. K. Seikel*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 262.
172. *M. K. Seikel*, J. Amer. Chem. Soc. 1940, **62**, 1214.
173. *J. H. Gorvin*, J. Chem. Soc., 1953, 1237.
174. *R. Q. Brewster*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 347.
175. *W. Militzer, E. Smith, and E. Evans*, J. Amer. Chem. Soc., 1941, **63**, 436.
176. *R. B. Sandin et al.*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 196.
177. *W. W. Hartman and L. A. Smith*, Org. Synth. Coll. Vol. 2. 1943, 438.
178. *H. H. Hodgson and A. Kershaw*, J. Chem. Soc., 1930, 277.
179. *K. P. Griffin and W. D. Peterson*, Org. Synth. Coll. Vol. 3. 1955, 242.

180. *E. L. Martin*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 501.
181. *E. Bamberger*, Ber., 1895, **28**, 399.
182. *A. H. Lamberton*, Quart. Rev., 1951, **5**, 75.
183. *E. D. Hughes and C. K. Ingold*, Quart. Rev., 1952, **6**, 34.
184. *G. Illuminati*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 2603
185. *C. F. H. Allen and J. A. Van Allan*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 824.
186. *W. Theilacker*, J. prakt. Chem., 1939, **153**, 54.
187. *E. L. Holljes and E. C. Wagner*, J. Org. Chem., 1944, **9**, 31.
188. *K. Dickoré, K. Susse, and K.-D. Bode*, Annalen, 1970, **733**, 70.
189. *V. G. Gruzdev*, Zhur. org. Khim., 1971, **7**, 1085 (Chem. Abs., 1971, 75, 63 277) [*В. Г. Груздев* — ЖОХ, 1971, 7, 1085].
190. *G. S. Turpin*, J. Chem. Soc., 1891, 723.
191. *Y. Iwanami*, J. Chem. Soc. Japan, 1964, **82**, 634.
192. *E. Bamberger*, Ber., 1894, **27**, 1347.
193. *O. Hinsberg*, Annalen, 1887, **237**, 327.
194. *O. Hinsberg and E. Schwantes*, Ber., 1903, **36**, 4039.
195. *J. B. Wright*, Chem. Rev., 1951, **48**, 397.
196. *R. Weidenhagen and G. Train*, Ber., 1942, **75**, 1936.
197. *J. B. Wright*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 2035.
198. *H. H. Sisler, H. S. Ahuja, and N. L. Smith*, J. Org. Chem., 1961, 26, 1819.
199. *R. Gosl and A. Meuwson*, Chem. Ber., 1959, **92**, 2521.
200. *J. Thiele and L. H. Wheeler*, Ber., 1895, **28**, 1538.
201. *D. V. Banthorpe and E. D. Hughes*, J. Chem. Soc., 1962, 3308.

6.4. ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРОКСИЛАМИНА

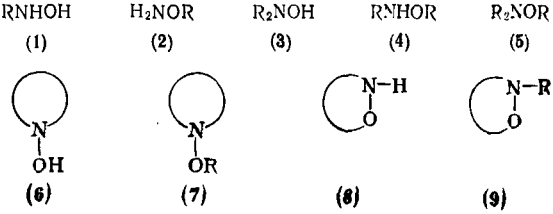
Дж. С. РОБЕРТС (University of Stirling)

6.4.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИЛАМИНА

6.4.1.1. Номенклатура и вводные замечания

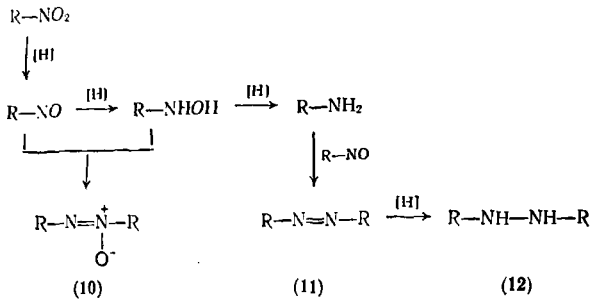
Со времени открытия гидроксиламина и его производных номенклатура этих соединений неоднократно менялась. Так, до 1937 г. в *Chemical Abstracts* N-замещенные гидроксиламины попадали в раздел *бета*-гидроксиламинов, а O-замещенные — в раздел *альфа*-гидроксиламинов. Этот способ номенклатуры был заменен системой, согласно которой O-замещенные производные рассматривались как алкокси(или арилокси)амины, а N-замещенные производные — как алкил(или арил) гидроксиламины; N,O-дизамещенные называли алкоксиалкиламинами. Начиная с 1972 г. в *Chemical Abstracts* для всех гидроксиламинов используют номенклатуру соответствующих аминов. Так, $(CH_3)_2NOH$ описывается как N-гидрокси-N-метилметанамин. Однако в оригинальных публикациях и обзорах [1] большинство авторов придерживается простой системы, в основу которой положено название родоначального соединения, гидроксиламина. Так, упомянутое выше соединение в соответствии с этим принципом называют N,N-диметилгидроксиламином, а $C_2H_5(CH_3)NOCH_2C_6H_5$ — N-метил-N-этил-O-бензилгидроксиламином, причем N-заместители предшествуют O-заместителям в соответствии с положением этих букв в латинском алфавите. В данной главе использована именно эта система номенклатуры.

Ациклические гидроксиламины можно разделить на три категории в соответствии с характером замещения при азоте и кислороде или при замещении у этих атомов одновременно. По существу имеются два типа монозамещенных гидроксиламинов, несущих заместитель или при азоте (1), или при кислороде (2). Аналогично, для дизамещенных гидроксиламинов оба заместителя могут быть при азоте (3), или оба атома — азот и кислород — могут нести по заместителю (4). Очевидно, что возможен лишь один тип ациклических тризамещенных гидроксиламинов (5). Аналогично, в соответствии с характером замещения циклические гидроксиламины делят на четыре подкласса (6)—(9). Основные методы получения этих соединений изложены в отдельных разделах.



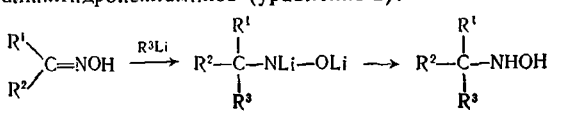
6.4.1.2. N-Монозамещенные ациклические гидроксиламины

Несомненно, что наиболее распространенным и эффективным способом получения соединений типа (1) является восстановление азотсодержащих соединений, находящихся в более высокой степени окисления, чем сам гидроксиламин. Например, довольно широко распространено восстановление нитросоединений и оксимов, в меньшей степени — нитрозосоединений. В случае восстановления нитросоединений наиболее часто используют цинк в водном растворе хлорида аммония [2]. Выходы в этой реакции как для N-алифатических, так и для N-ароматических гидроксиламинов могут довольно значительно колебаться, и поэтому в последние годы было предложено много других способов восстановления. К ним относятся каталитическое гидрирование [3], электрохимическое восстановление [4], применение диборана [5], амальгамы алюминия [6] и гидросульфида натрия в присутствии хлорида кальция [7]. Однако для большинства этих методов основная проблема заключается в подавлении образования побочных продуктов реакции, таких, как амины и димерные азокси- (10), азо- (11) и гидразопроизводные (12), которые возникают при конденсации продуктов реакции, находящихся в различных степенях окисления (уравнение 1).



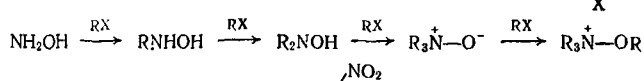
(1)

Более общим методом восстановительного синтеза соединений типа (1) является превращение оксимов в гидроксиламины с помощью диборана [8] или цианоборогидрида натрия в кислой среде [9]. Было показано [10], что незатрудненные оксимы реагируют с избытком литийорганических реагентов с образованием N-алкилгидроксиламинов (уравнение 2).

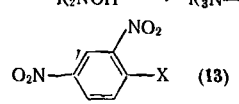


(2)

Непосредственное моноалкилирование гидроксиламина низкомолекулярными алкилирующими агентами не относится к удобным препаративным методам получения гидроксиламинов (1) в связи с трудностями, возникающими в результате дальнейшего алкилирования (уравнение 3). Однако следует отметить, что подходящим образом активированные производные бензола, например (13; X = Cl, Br или OMe), могут быть использованы для прямого превращения гидроксиламина в N-арилгидроксиламин [11].



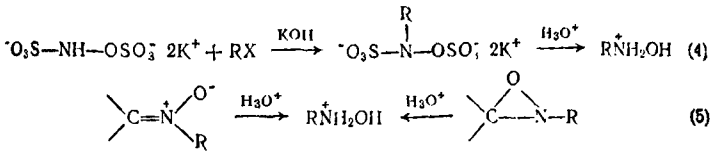
(3)



(13)

Разработан ряд приемов, позволяющих избежать трудностей, возникающих при попытке осуществить контролируемое моноалкилирование. К этим приемам относятся алкилирование калиевой соли гидроксиламин-N,O-дисульфокислоты с последующим кислотным гидролизом [12] и гидролиз нитрона [13] или изомерного оксазиридина [14] (уравнения 4, 5). Исходные нитроны получают прямым N-алкилированием соответствующих оксимов, а общим методом синтеза изомерных оксазиридинов является

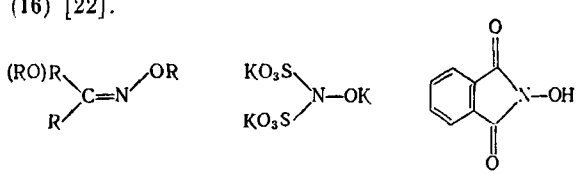
окисление соответствующих иминов пероксикислотами (см. разд. 6.4.1.9)



6.4.1.3. О-Замещенные ациклические гидроксиламины

Для получения О-замещенных гидроксиламинов (2) разработано два основных метода. Первый из них заключается в нуклеофильном замещении уходящей группы при атоме азота алкокси- или арилоксигруппой (уравнение 6). Обычно в этой реакции используют хлорамин (X = Cl) [15] и гидроксиламин-О-сульфокислоту (X = OSO_3H) [16]. Другой метод состоит в алкилировании N-ацилзамещенных производных гидроксиламина с последующим кислотным гидролизом в мягких условиях (уравнение 7). N-Ацильные группы могут быть различными: R^1 = алкил или арил (гидроксамовая кислота) [17] и R^1 = OEt (N-гидроксиуретан или карбамат) [18].

Вместо N-ацильной группы может быть использована иминогруппа: при О-алкилировании или О-арилировании оксима [19] или алкилгидроксимата [20] получают соединения (14), лабильные в условиях гидролиза. Аналогичная последовательность алкилирования и гидролиза была применена в случае солей гидроксиламин-N,N-дисульфокислоты (15) [21] и N-гидроксифталимида (16) [22].

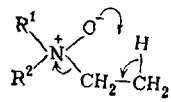


(14) (15) (16)

6.4.1.4. N,N-Дизамещенные ациклические гидроксиламины [23]

В отличие от N-монозамещенных гидроксиламинов N,N-дизамещенные производные (3) в некоторых случаях можно получить или прямым диалкилированием гидроксиламина, или

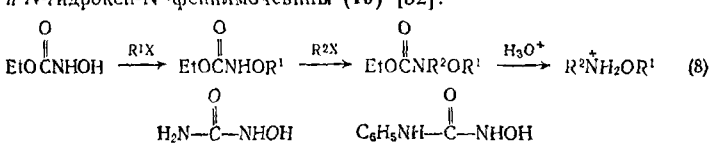
моноалкилированием N-монозамещенного гидроксиламина, особенно в тех случаях, когда вводимая алкильная группа (или группы) достаточно объемиста [24]. Для получения N,N-дизамещенных гидроксиламинов с успехом применяли восстановление нитронов в условиях каталитического гидрирования над платиной [25] или с помощью алюмогидрида лития [26]. В некоторых случаях может быть использовано окисление N,N-дизамещенных аминов в контролируемых условиях действием пероксида водорода в присутствии катализатора, например вольфрамата или молибдата натрия [27]. Одним из наиболее эффективных методов получения гидроксиламинов типа (3) является распад по Коупу, суть которого состоит в выделении летучего олефина из оксида амина (17) при нагревании, при этом образуется нужный гидроксиламин. Часто эта реакция протекает гладко и дает хорошие выходы [28]. Наконец, следует отметить, что некоторые N,N-дизамещенные гидроксиламины можно получить путем присоединения реактивов Гриньяра к алифатическим и ароматическим нитрозо- [29] и нитросоединениям [30].



(17)

6.4.1.5. N,O-Дизамещенные ациклические гидроксиламины

Основным методом получения этих соединений (4) является диалкилирование или ступенчатое моноалкилирование N-гидроксиуретана с последующим кислотным гидролизом [31] (уравнение 8). Та же последовательность реакций может быть использована и для ступенчатого алкилирования N-гидроксимочевины (18) и N-гидрокси-N′-фенилмочевины (19) [32].



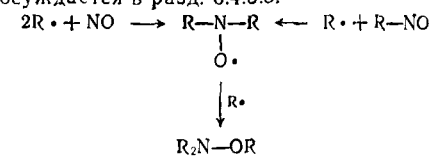
(8)

(18) (19)

6.4.1.6. N,N,O-Тризамещенные ациклические гидроксиламины

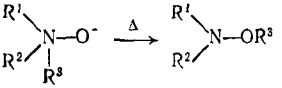
Для синтеза этих соединений (5) использовали ряд методов, но ни один из них не является универсальным. К этим методам относятся алкилирование и диалкилирование N,O-замещенных и

О-замещенных гидроксиламинов соответственно. В основе другого подхода лежит способность большинства нитроксидных радикалов (как устойчивых, так и неустойчивых) реагировать с другими радикалами алкильной или арильной природы. Этот процесс в целом может быть представлен уравнением 9; более подробно этот метод обсуждается в разд. 6.4.5.3.



(9)

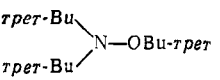
Еще один *метод синтеза производных* (5), пригодный только для введения О-аллильной группы (и замещенных О-аллильных групп) или О-бензильной группы, — это термическая перегруппировка соответствующим образом замещенных оксидов аминов (20; R^3 = аллил или бензил) (перегруппировка Мейзенгеймера) (уравнение 10). Эта реакция послужила предметом интенсивного изучения; полученные данные обсуждаются в разд. 6.4.4.3.



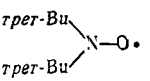
(10)

(20)

Наконец, следует отметить, что три-*трет*-бутилгидроксиламин (21) является основным побочным продуктом, образующимся при взаимодействии 2-метил-2-нитропропана с натрием в 1,2-диметоксипропане. Главным продуктом этой реакции является ди-*трет*-бутилнитроксид (22) [33].



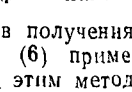
(21)



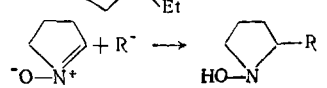
(22)

6.4.1.7. N,N-Дизамещенные циклические гидроксиламины [34]

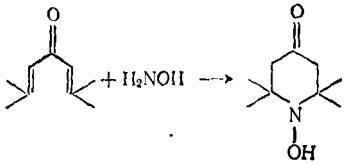
Некоторые из методов получения N,N-дизамещенных ациклических гидроксиламинов (6) применимы также и для синтеза циклических аналогов. К этим методам относятся восстановление циклических нитронов [35], окисление циклических аминов [27]



(23)



(11)



(12)

и пиролитическое отщепление этилена из этилзамещенных оксидов циклических аминов, таких, как (23) [36]. Для получения замещенных циклических гидроксиламинов используют реакцию присоединения реактивов Гриньяра или литийорганических соединений, а также других агентов карбанионного характера (уравнение 11) [37]. К прочим методам синтеза относится присоединение гидроксиламина к сопряженным диенонам [38] (уравнение 12) и восстановление нитроксильных радикалов в мягких условиях, например, фенилгидразином [39].

6.4.1.8. N,N,O-Тризамещенные циклические гидроксиламины (7)

По существу имеется только два метода синтеза гидроксиламинов этого типа (7). Первый состоит в О-алкилировании N,N-дизамещенного циклического гидроксиламина, а второй основан на легко протекающей рекомбинации циклического нитроксида с каким-нибудь другим радикалом (см. уравнение 9),

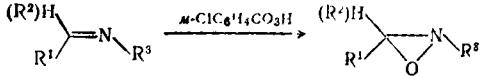
6.4.1.9. N,O-Ди- и N,N,O-тризамещенные циклические гидроксиламины (8) и (9)

Типичными примерами циклических гидроксиламинов (8) и (9), в которых как атом азота, так и атом кислорода входят в состав цикла, являются наиболее распространенные циклические системы: оксазиридины (24), 1,2-оксазетидины (25), тетрагидро-1,2-оксазолы (изоксазолидины) (26) и тетрагидро-1,2-оксазины (27).

(24) (25) (26) (27)

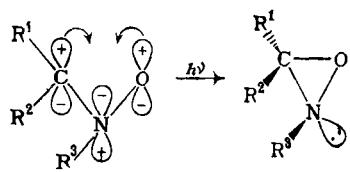
Имеется несколько путей синтеза оксазиридинов (24) [40]. Наиболее широко используют окисление альдиминов или кетиминов (оснований Шиффа) с помощью пероксикислот (уравнение 13). Для проведения этой реакции применяют и другие окислители [41]. Поскольку энергетический барьер процесса инверсии при атоме азота для этих соединений достаточно высок (см. разд. 6.4.2.1.), возможно получение устойчивых оптически активных оксазиридинов с помощью оптически активных перокси-

кислот [42], таких, как (+)-пероксикамфорная кислота, или окислением хиральных оснований Шиффа [43].



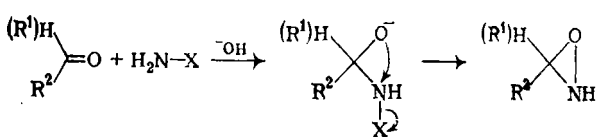
(13)

Другой довольно подробно изученный способ получения оксазиридинов заключается в фотохимической перегруппировке нитронов [44]. Приведенные в работе [44] данные показывают, что процесс замыкания цикла подчиняется правилам орбитальной симметрии и происходит дисротаторно, как показано на примере превращения (28) в (29) (уравнение 14). Поскольку между углеродом и кислородом образуется σ-связь, π-орбиталь атома азота регибридизуется в sp^3-гибридизованную орбиталь свободной электронной пары, в результате чего получается оксазиридин с той же самой конфигурацией, что и в исходном нитроне. С помощью хиральных оксазиридинов Бойд с сотр. [45] показали, что это фотохимическое превращение обратимо. К двум другим проверенным методам синтеза оксазиридинов относятся реакция кетона или альдегида с хлорамином (X = Cl) или гидроксиламин-О-сульфокислотой (X = OSO_3H) в присутствии основания (уравнение 15) и озонолиз алкена в присутствии амина (уравнение 16) [40].

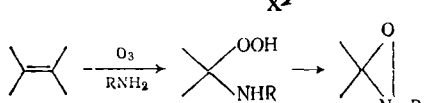


(28) (29)

(14)

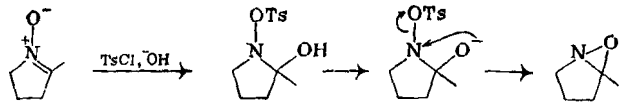


(15)



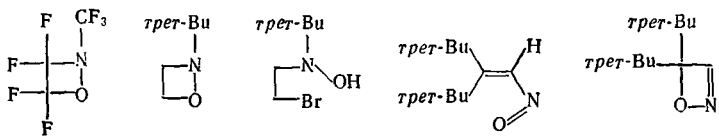
(16)

Необходимо отметить, что некоторые нитрены присоединяются по двойной связи карбонильной группы с образованием оксазиридинов [46], а нитроны типа (30) реагируют с *п*-толуолсульфонилхлоридом в водном растворе щелочи [47], как показано в уравнении 17.



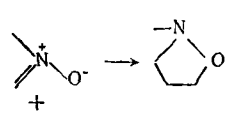
(30) (17)

Известные 1,2-оксазетидины (25) представлены в значительной степени их фторпроизводными [48]. Примером этих соединений служит 3,3,4,4-тетрафтор-2-трифторметил-1,2-оксазетидин (31), который образуется в результате термического присоединения нитрозотрифторметана к тетрафторэтилену [49]. Соединение (32), являющееся одним из немногих примеров нефторированных 1,2-оксазетидинов, было получено путем обработки гидробромида ациклического гидроксиламина (33) *трет*-бутоксидом калия [50]. Было обнаружено, что пиролиз необычно устойчивого нитрозоолефина (34) в вакууме приводит к термически лабильному 4*H*-1,2-оксазету (35), который разлагается при нагревании с образованием ди(*трет*-бутил)кетона и цианистого водорода [51].



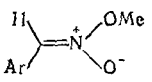
(31) (32) (33) (34) (35)

Основной метод получения тетрагидро-1,2-оксазолов (26) [52] заключается в 1,3-диполярном присоединении нитрона к олефину (уравнение 18). По поводу механизма этой реакции высказывалось два предположения — о согласованном процессе и о ступенчатом бирадикальном процессе. Совокупность экспериментальных данных подтверждает первое предположение [53]. Хорошо известны многие примеры этой реакции как меж-, так и внутримолекулярного характера в основном благодаря блестящим работам Хьюсгена [54] и Ле Беля [55]. В случае несимметричных олефинов межмолекулярная реакция, как правило, отличается высокой регио- и стереоспецифичностью. В ряде работ Тартаковский и др. [56] показали также, что нитроновые эфиры типа (36) легко вступают в реакцию 1,3-диполярного присоединения к олефинам, в результате чего образуются 2-метоксиизоксазолидины.

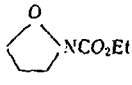


(18)

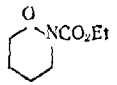
Еще один метод прямого получения тетрагидро-1,2-оксазола заключается в диалкилировании N-гидроксиуретана действием 1,3-дибромпропана; при этом получается N-этоксикарбонильное производное (37). Аналогичным образом, исходя из 1,4-дибромбутана может быть получен N-этоксикарбонилтетрагидро-1,2-оксазин (38) [57]. Оба этих соединения, а также и другие производные с заместителями в цикле удается превратить в незамещенные циклические гидроксиламины путем гидролиза и декарбоксилирования в присутствии водной кислоты.



(36)

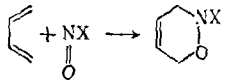


(37)



(38)

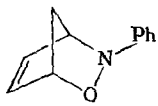
Вероятно, наиболее универсальный метод синтеза тетрагидро-1,2-оксазинов (27) основан на относительно легко протекающей реакции Дильса — Альдера между диеном и нитрозосоединением, активированным наличием сильной электроноакцепторной группировки при азоте (см. уравнение 19) [58]. В некоторых случаях получаемые этим способом 3,6-дигидро-1,2-оксазины (39) можно превратить в тетрагидро-1,2-оксазины путем удаления активирующей группы действием основания и каталитического гидрирования эндоциклической двойной связи в мягких условиях. Аналогичным образом нитрозобензол вступает в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с циклопентадиеном, превращаясь в соединение (40) [59], и в реакцию [6+2]-циклоприсоединения с циклогептатриеном, давая соединение (41) [60].



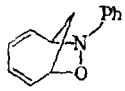
(19)

(39)

X = CF_3, $C(Me)_2Cl$, $C(Me)_2CN$, n-$O_2NC_6H_4$, n-ClC_5H_4 и т. д.

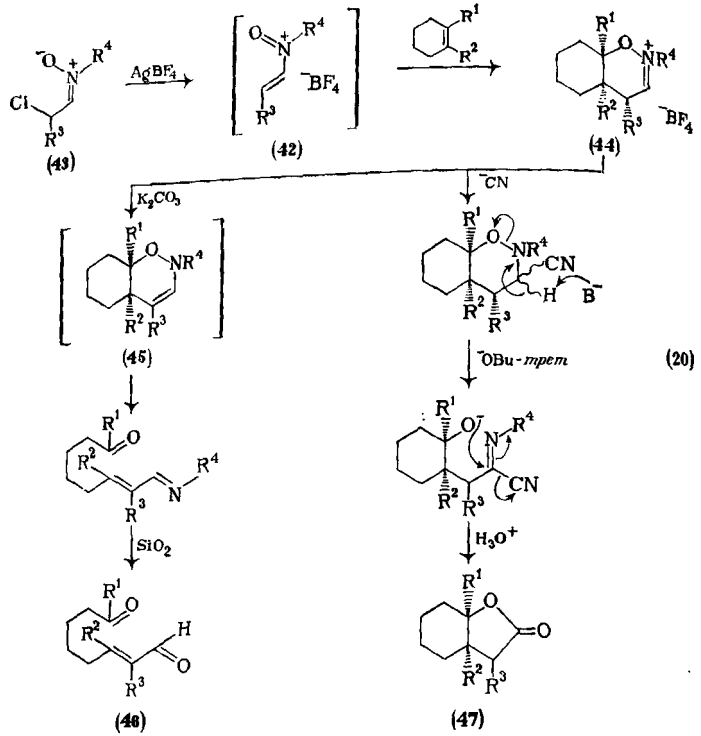


(40)



(41)

Эшенмозер и др. [61] показали, что сопряженные ионы нитрозония (42), которые можно генерировать *in situ* из β-хлорнитронов (43), вступают с олефинами в реакцию Дильса — Альдера иного типа. Получающиеся циклические иммониевые соли (44) можно превратить или в α,β-ненасыщенные альдегиды (46) по ретро-реакции Дильса — Альдера 5,6-дигидро-1,2-оксазинов (45), или в γ-лактоны (47) (схема 20).

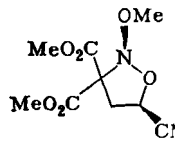


6.4.2. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИЛАМИНА

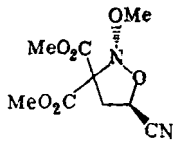
6.4.2.1. Структура и стереохимические свойства

Большое число экспериментальных [62] и теоретических исследований [63] посвящено изучению энергии активации конформационных изменений в ациклических и циклических гидроксиламинах. В сущности, важны два конформационных изменения, а именно инверсия при атоме азота и вращение вокруг связи N—O. В случае трех-, четырех- и пятичленных циклических гидроксиламинов этот второй процесс не может являться скоростьопределяющим, поскольку вращение вокруг связи N—O невозможно в силу ограничений, накладываемых геометрией этих циклических систем. Для многих из этих циклических систем, в частности для замещенных оксазиридинов, были измерены барьеры инверсии при атоме азота [42, 62], которые характеризуются наибольшими значениями энергии активации процесса инверсии (105—134 кДж/моль). В случае немногих тетрагидро-

1,2-оксазолов, для которых были выполнены подобные измерения, энергетические барьеры процесса инверсии гораздо ниже (46—67 кДж/моль) [64]. Как уже отмечалось, высокие значения энергии активации для оксазиридинов подтверждаются тем, что эти соединения можно получить в виде устойчивых оптически активных изомеров [42, 43]. В ряду тетрагидро-1,2-оксазолов удалось разделить инвертомеры (48) и (49) [65]. Другие экзоциклические электроотрицательные заместители при азоте (хлор, сера и кислород) также повышают барьер инверсии [62], и это явление обычно связывают с дестабилизацией плоского переходного состояния за счет взаимодействия между неподеленными парами валентных электронов.



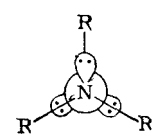
(48)



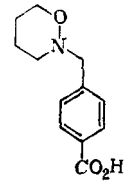
(49)

В ациклических или шестичленных циклических гидроксиламинах скорость конформационных изменений может в принципе определяться или инверсией, или торсионными взаимодействиями. Увеличивается число теоретических [66] и экспериментальных данных [62, 67], подтверждающих, что процесс инверсии имеет более высокий активационный барьер (~50—54 кДж/моль), чем энергетический барьер процесса вращения (33—38 кДж/моль).

Что же касается геометрии ациклических гидроксиламинов, то теоретические расчеты [63, 66] указывают на то, что ротамер (50), изображенный в ньюменовской проекции, имеет наиболее устойчивую конформацию в том случае, когда отталкивание неподеленных электронных пар минимально. Этот ротамер является наиболее выгодным, и его структура находится в полном соответствии с результатами измерений дипольных моментов [68] и с данными изучения N,N,O-триметил-, N,O-диметил- и O-метилгидроксиламинов методом электронографии [69]. Интересно отметить, что эта предпочтительная геометрия частично находит свое отражение в кристаллической структуре N-(*п*-карбоксибензил)тетрагидро-1,2-оксазина (51), для которой характерен



(50)



(51)

торсионный угол при связи N—O, равный 67°, что значительно больше, чем соответствующий угол в циклогексане, находящемся в конформации нормального кресла (т. е. 55°) [70]. В упомянутой выше работе [69] методом электронографии было показано, что длины связи N—O в трех гидроксиламинах составляют соответственно 150,0 (±0,8), 148,8 (±0,8) и 146,4 (±0,3) пм, и это лишь немного больше, чем значение 145 пм для гидрохлорида N-метилгидроксиламина (данные рентгеновского анализа) [71].

6.4.2.2. Спектроскопические и кислотно-основные свойства

В УФ-, ИК- и ЯМР-спектрах гидроксиламинов обычно не удается обнаружить особенностей, которые были бы характерны только для гидроксиламинной группы. На основании изучения ИК-спектров большого числа гидроксиламинов выявлено, что полоса поглощения при 900—1000 $см^{-1}$ связана с валентными колебаниями связи N—O [72].

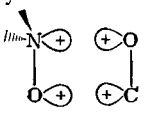
Низшие гидроксиламины обладают типичным «аминным» запахом и представляют собой жидкости или твердые вещества. Как можно предвидеть, замещение при атоме кислорода приводит к понижению точки кипения: например, для N-метилгидроксиламина т. кип. 115 °C, а для O-метилгидроксиламина т. кип. 48 °C. Гидроксиламины обладают основными свойствами и образуют соли с минеральными кислотами (например, гидрохлориды и гидробромиды), можно также получить оксалаты и пикраты гидроксиламинов. Во многих случаях эти соли гораздо более устойчивы, чем свободные гидроксиламины, и гидроксиламины предпочитают хранить в виде солей. Увеличение степени замещения при атоме азота и кислорода понижает основность, как и в случае производных гидразина. Для простых гидроксиламинов [73], а также для тетрагидро-1,2-оксазола и тетрагидро-1,2-оксазина [74] значения pK_a соответствующих сопряженных кислот обычно находятся в интервале 4—6. N-Моно- и N,N-дизамещенные гидроксиламины обладают также свойствами очень слабых кислот, однако из-за неустойчивости этих соединений в сильнощелочной среде измерить их кислотность невозможно; эти значения должны лежать приблизительно в интервале 12—13.

6.4.3. РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИЛАМИНА

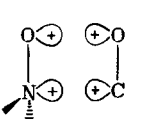
6.4.3.1. Нуклеофильные свойства

Обсуждению химического поведения гидроксиламинов в целом следует, вероятно, предпослать короткое введение относительно реакционной способности незамещенного гидроксиламина, в особенности по отношению к карбонильным соединениям. Не так давно было установлено, что гидроксиламин относится к ряду

нуклеофилов типа HO_2^-, N_2H_4 и ClO^-, которые проявляют повышенную реакционную способность по сравнению с другими молекулами или ионами, обладающими сходными значениями pK, то есть для них характерно положительное отклонение от закона Бренстеда. Общим структурным признаком этих реакционноспособных нуклеофильных частиц является то, что нуклеофильный центр расположен рядом с атомом, имеющим неподеленную электронную пару; это явление получило название α-эффекта [75]. Хотя для объяснения этого эффекта был предложен ряд интересных гипотез, включая внутримолекулярный катализ, дифференциальную сольватацию, стабилизацию переходного состояния и отталкивание свободных электронных пар, приводящее к расщеплению энергетических уровней, по-видимому, однозначного решения этой проблемы не существует. Реальное объяснение должно, по-видимому, учитывать ряд факторов. Недавно Либман и Поллак [76] подвергли критике эти гипотезы, обратив внимание на тот факт, что α-эффект наблюдается лишь в случае субстратов с π-связями. Они высказали предположение, что увеличение скорости реакции может быть обусловлено большей стабильностью шестиэлектронного ароматического переходного состояния соответственно для O- и N-атаки [(52) и (53)] карбонильной группы.



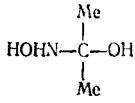
(52)



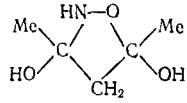
(53)

Использование гидроксиламина как нуклеофильного агента в реакциях с карбонильными соединениями может оказаться довольно сложным, так как атака может происходить как азотным, так и кислородным центром. В случае реакций с такими соединениями, как ацетон, ацетилацетон и этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, для обнаружения и идентификации промежуточно образующихся соединений Коцивера и др. [77] использовали метод проточной ЯМР-спектроскопии. Применение этого метода позволило установить строение тетраэдрического промежуточного соединения (54), образующегося при реакции гидроксиламина с ацетоном, и соединений (55) и (56), образующихся соответственно в реакциях с ацетилацетоном и этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты. Если карбонильная группа находится в сопряжении с двойной связью, как в случае 4-метилпентен-3-она (окиси мезитила), то присоединение гидроксиламина в основных условиях приводит к сложной смеси продуктов реакции [78]. Одним из главных продуктов реакции является изоксазолин (57). Полагают, что он образуется в результате циклизации O-алкилгидроксиламина (58), который получается присоединением по

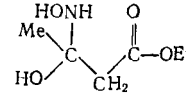
Михаэлю кислородного атома гидроксиламина. Однако первой стадией присоединения N-метилгидроксиламина к этиловому эфиру коричной кислоты при pH 8,5 не является присоединение по Михаэлю; показано, что вначале образуется аддукт (**59**), который затем циклизуется в конечное соединение изоксазольной природы (60) [79]. Из приведенных примеров следует, что механизм присоединения гидроксиламина к сопряженным карбонильным соединениям нельзя считать твердо установленным, и некоторые гипотезы, сформулированные ранее, необходимо проверить с помощью современных аналитических и спектроскопических методов.



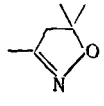
(54)



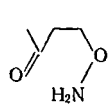
(55)



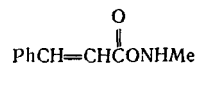
(56)



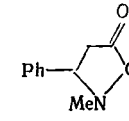
(57)



(58)

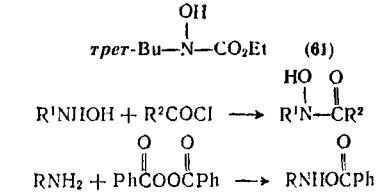


(59)



(60)

N-Алкил- и N-арилгидроксиламины легко реагируют с альдегидами и несколько труднее с кетонами, давая нитроны, а О-монозамещенные образуют О-замещенные оксимы. Эти реакции находят применение в синтетической практике. Реакции некоторых N,N- и N,O-дизамещенных гидроксиламинов с альдегидами приводят к карбиноламинам и 1,1-дигидроксиаминопроизводным [80, 81]. Ацилирование N-монозамещенных гидроксиламинов действием хлорангидридов и ангидридов карбоновых кислот обычно происходит по атому азота, при этом образуются гидроксамовые кислоты (уравнение 21). В более жестких условиях последние ацилируются дальше до N,O-диацилгидроксиламинов. Известно два основных исключения из этого общего правила. О-Ацилирование становится предпочтительным направлением реакции, во-первых, для пространственно затрудненных гидроксиламинов (например, R^1-тритил) [82] и, во-вторых, при использовании классических реакционноспособных ацилирующих агентов, таких, как *п*-нитрофенилбензоат и ацетилимидазол [83]. Интересно, однако, отметить, что Перкинсу и Хорду [84] при ацилировании N-*трет*-бутилгидроксиламина этилхлорформиатом удалось получить соединение (**61**) с выходом до 30%. В то же время по данным Хауса и др., [85] обработка N-*трет*-бутилгидроксиламина ацетангидридом в отсутствие пиридина приводит к продукту О-ацетилирования. Для получения N-алкил-О-бензоилгидроксиламина наиболее подходящим методом является реакция первичного амина с пероксидом бензоила [86] (уравнение 22).



(61)

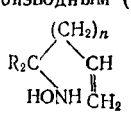
(21)

(22)

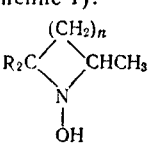
Как уже отмечалось в разд. 6.4.1.2 и 6.4.1.4, алкилирование гидроксиламина может быть очень сложным процессом, который в значительной степени определяется пространственными особенностями исходного гидроксиламина и алкилирующего агента. Несомненно, что первоначально алкилирование происходит по азоту и в случае незамещенного гидроксиламина не наблюдается значительного α-эффекта. Этот факт служит еще одним подтверждением того, что при любом объяснении α-эффекта необходимо учитывать взаимодействие с π-связью в субстрате.

6.4.3.2. Окисление и восстановление

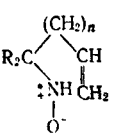
Окисление N-моно- и N,N-дизамещенных гидроксиламинов протекает крайне легко и под действием целого ряда окислителей [87]. В препаративных целях окислительное превращение N-монозамещенных гидроксиламинов в С-нитрозопроизводные лучше всего проводить с помощью реактива Фетизона (карбонат серебра, нанесенный на целит) [88] или диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты [89], поскольку в обычных условиях оба этих реагента не вызывают дальнейшего окисления до С-нитропроизводных. Третичные нитрозопроизводные получают или в виде интенсивно окрашенного мономера, или в виде бесцветного димера; первичные и вторичные нитрозосоединения, как правило, довольно быстро таутомеризуются в соответствующие оксимы. Однако если в гидроксиламине вблизи реакционного центра имеется двойная связь, как, например, в (62; $n = 2$ или 3), происходит циклизация с образованием соответствующего пяти- или шестичленного циклического гидроксиламина (63) [85, 90]. Считают, что механизм этой циклизации включает цепной радикальный процесс, начинающийся с образования моноалкилнитроксида (64). Ароматические гидроксиламины особенно склонны к конденсации с образовавшимися нитрозосоединениями, что приводит к азоксипроизводным (см. уравнение 1).



(62)

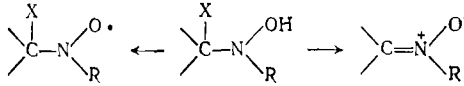


(63)



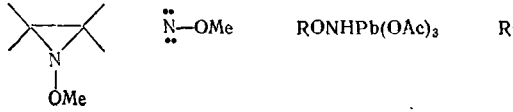
(64)

Хотя более сильные окислители превращают N-монозамещенные гидроксиламины в С-нитрозосоединения [91], реакции этого типа не имеют сколько-нибудь существенного значения для органического синтеза. Окисление N,N-дизамещенных гидроксиламинов может приводить к образованию производных двух типов в зависимости от природы заместителей при углеродных атомах, соединенных с атомом азота. В том случае, если хотя бы одним из заместителей является атом водорода, как, например, в (65; X = H), продуктом реакции является нитрон (66), а в случае соединений типа (65; X = алкил или арил) образуется соответствующий нитроксид-радикал (67) (уравнение 23). Более подробно реакции этого типа рассмотрены в разд. 6.4.5.1.



(67) (65) (66) (23)

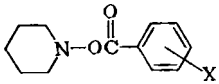
Бо́льшая часть попыток окисления О-монозамещенных гидроксиламинов приводила к расщеплению связи N—O, к перегруппировкам или к обоим типам превращений одновременно. Однако имеются данные, что окисление О-метилгидроксиламина тетраацетатом свинца в присутствии тетраметилэтилена приводит к метоксиазиридину (68), промежуточно в этой реакции образуется метоксинитрен (69). В результате более глубокого изучения этой реакции и в ходе других попыток генерирования О-нитренов Кери и Хейес [92] пришли к заключению, что механизм образования алкоксиазиридинов в реакциях окисления тетраацетатом свинца не обязательно предполагает промежуточное генерирование О-нитрена. Более удовлетворительно механизм реакции может быть представлен как электрофильное присоединение свинецорганического промежуточного соединения (70) или иона О-нитрения (71) к двойной связи олефина.



(68) (69) (70) (71)

Основанием для этого вывода послужили в значительной мере результаты нестереоспецифической реакции *цис-* и *транс*-изомеров бутена-2. Заканчивая перечисление реакций с участием ионов нитрения, следует заметить, что Гассман и Хартман [93] при изучении метанолиза ряда (пиперидинил-1)бензоатов (72) пришли к следующему выводу: в ходе превращений, связанных с разрывом связей, легче реализуется переходное состояние для расщепления слабой связи N—O с последующим генерированием иона

нитрения, чем переходное состояние для ионизации связи C—O, связи того же типа, но более прочной.



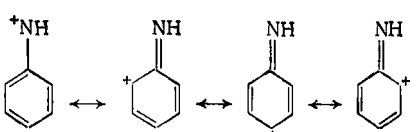
(72)

Восстановление гидроксиламинов можно осуществить действием ряда восстанавливающих агентов [1]. Обычно восстановление приводит к расщеплению связи N—O с образованием аминов. В случае циклических гидроксиламинов, таких, как (26) и (27), и их производных восстановительное расщепление с помощью цинка в уксусной кислоте [94] или методами каталитического гидрогенолиза [95] приводит к ациклическим аминоспиртам.

6.4.3.3. Перегруппировки

Можно предвидеть, что наиболее склонными к перегруппировкам гидроксиламинами будут оксазиридины, поскольку для них характерно наибольшее напряжение цикла. К изученным перегруппировкам относятся термические [96] и фотохимические превращения [45] в нитроны, а также термически и фотохимически инициируемые перегруппировки в амиды.

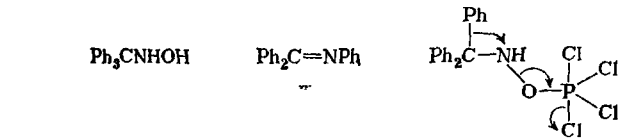
Достаточно давно известны две перегруппировки N-арилгидроксиламинов, а именно перегруппировки Бамбергера и Штиглица. Первая заключается в обработке N-фенилгидроксиламина водной минеральной кислотой, в результате чего образуется *п*-аминофенол. Полагают [97], что механизм этой реакции включает генерирование иона нитрения (73), который может атаковать вода и другие нуклеофилы, такие, как хлорид, спирты, фенол и даже бензол (если в качестве кислого катализатора используется трифторметансульфокислота [98]); при этом получают о- и *п*-замещенные анилины.



(73)

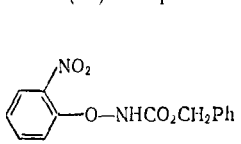
Область применения перегруппировки Штиглица [82] ограничена N-моноалкилгидроксиламинами, у которых атом углерода по соседству с атомом азота полностью замещен, как, например, в тритилгидроксиламине (74). Обработка этого соединения пентахлоридом фосфора вызывает миграцию одной из фенильных групп к атому азота с образованием имина (75). Считают, что миграция

является внутримолекулярным процессом, протекающим так, как изображено в формуле (76).

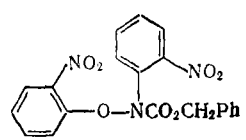


(74) (75) (76)

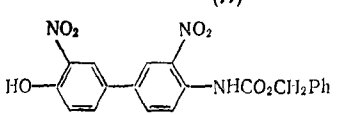
Еще одна перегруппировка, обнаруживающая близкое сходство с хорошо известной бензидиновой перегруппировкой, была открыта Шерадским и Салемником [99], которые пытались превратить карбамат (77) в N,O-дизамещенное производное (78) при действии *трет*-бутоксида калия и *о*-нитрофторбензола. Вместо ожидаемого соединения было выделено производное бифенила (79); авторы пришли к заключению, что его получение объясняется протеканием перегруппировки бензидинового типа через промежуточное образование соединения (80). Движущей силой этой перегруппировки является расщепление слабой связи N—O в промежуточном соединении (78) и образование связи C—C.



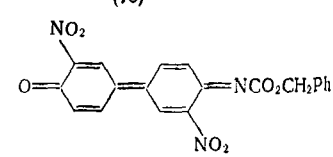
(77)



(78)



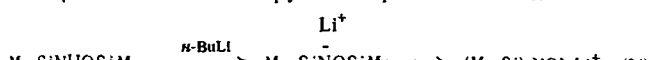
(79)

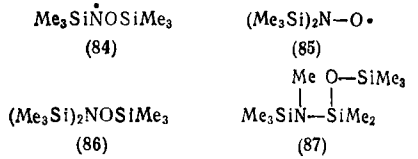


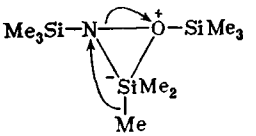
(80)

Три очень интересные перегруппировки кремнийорганических производных гидроксиламина наблюдали Вест с сотр. [100]. В литиевой соли аниона (82), образующейся из N,O-дизамещенного гидроксиламина (81), происходит внутримолекулярный анионоидный 1,2-сдвиг O-триметилсилильной группы от кислорода к азоту с образованием аниона (83) (уравнение 24). В большинстве случаев для соединений с различными группами при атоме кремния равновесие между двумя анионами сдвинуто в сторону аниона типа (83). Соответствующий соединению (81) радикал (84), полученный из (81) путем отрыва атома водорода с помощью *трет*-бутоксильного радикала, перегруппировывается подобным же образом в радикал (85). В обоих случаях выигрыш энергии за

счет протекания перегруппировки должен превышать 125 кДж/моль, т. е. разницу энергий связей Si—O и Si—N (443 и 318 кДж/моль, соответственно). В случае третьей перегруппировки пиролиз трис(органосилил)гидроксиламина (86) приводит к силоксану (87). Предполагают, что механизм этой реакции может включать процесс, изображаемый формулой (88) и заключающийся во внедрении кремнийалкильной группы по связи N—O и переносе алкильной группы с кремния на азот.





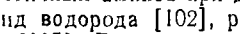


(88)

6.4.4. ОКСИДЫ АМИНОВ [101]

6.4.4.1. Методы получения

Легко и с высокими выходами оксиды аминов (89) получают из соответствующих третичных аминов при действии ряда окислителей, включая пероксид водорода [102], различные пероксикислоты [103, 104] и озон [105]. Для получения оксидов низкомолекулярных симметричных аминов в некоторых случаях с успехом может быть применен давно известный метод исчерпывающего алкилирования гидроксиламина (см. уравнение 3).



(89) (90)

6.4.4.2. Физические свойства

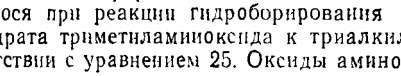
Оксиды аминов обычно представляют собой кристаллические вещества; соединения с низкой молекулярной массой чрезвычайно гигроскопичны. Как и следовало ожидать, учитывая полярную

ковалентную природу связи N—O, большая часть оксидов аминов очень хорошо растворима в воде и ограниченно растворима в неполярных органических растворителях. Оксиды аминов проявляют свойства слабых оснований, образуя с кислотами устойчивые кристаллические соли N,N,N-тризамещенного гидроксиламмония (90). Значения pK_a сопряженных кислот оксидов аминов находятся обычно в интервале 4—5 [106].

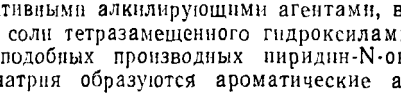
Результаты исследования структуры оксидов аминов различными спектроскопическими методами свидетельствуют о тетраэдрическом расположении четырех заместителей вокруг атома азота и о ковалентной природе связи N—O. Так, методом электронографии [107] показано, что длина связи N—O в оксиде триметиламина составляет 136 пм. Эти данные согласуются с наличием в ИК-спектре поглощения в области 950—970 $см^{-1}$, относимого к валентным колебаниям связи N—O [108]. Другим подтверждением тетраэдрического расположения заместителей вокруг атома азота является возможность разделения оксидов несимметрично замещенных аминов на энантиомеры путем образования диастереомерных солей, последующего их разделения и регенерации оксидов аминов. Наконец, у оксидов простых аминов был обнаружен значительный дипольный момент (~5Д) [108], что согласуется с общим характером связей в этих соединениях.

6.4.4.3. Реакции

Известно много методов регенерации исходных третичных аминов из их оксидов. В качестве реагентов обычно используют соединения фосфора(III), включая трифенилфосфин [109] и трихлорид фосфора [110]. Общие принципы, лежащие в основе этой реакции, были с успехом использованы в альтернативном методе мягкого окисления бороорганического соединения, промежуточно образующегося при реакции гидроборирования [111]. Присоединение дигидрата триметиламиноксида к триалкилборану протекает в соответствии с уравнением 25. Оксиды аминов реагируют также с эффективными алкилирующими агентами, в результате чего образуются соли тетразамещенного гидроксиламмония (91). При обработке подобных производных пиридин-N-оксида (92) гидроксидом натрия образуются ароматические альдегиды [112].

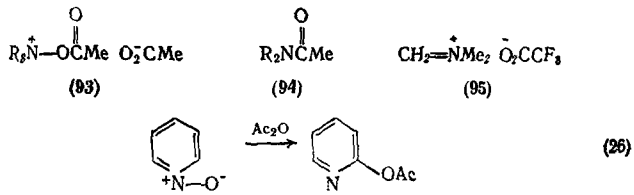


(25)



(91) (92)

При использовании ацилирующих агентов, например ацетангидрида, промежуточно образующиеся соли ациоксиаминов (93) обычно не удается выделить, они претерпевают реакцию Полониовского [113]. Эта реакция может протекать по различным направлениям в зависимости от структуры оксида амина и природы ацилирующего агента. Если один из заместителей R при атоме азота представлен метильной группой, то продуктами реакции являются ацилированный вторичный амин (94) и формальдегид. Считают, что механизм этой реакции включает промежуточное образование ионной или радикальной пары. При реакции триметиламиноксида с трифторуксусным ангидридом можно выделить трифторацетат N,N-диметилформальдиммония (95) [114]. Для оксидов циклических и гетероциклических аминов нормальным направлением реакции является ацилоксилирование в ядро (уравнение 26) [115].



(93) (94) (95)

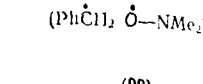
(26)

Как отмечалось в разд. 6.4.1.6 и 6.4.1.7, к двум наиболее изученным реакциям оксидов аминов относятся перегруппировка Мейзенгеймера и элиминирование по Коупу. Перегруппировка Мейзенгеймера [116] может происходить в двух различных формах в зависимости от природы заместителей в аминоксиде. При наличии бензильного заместителя, как в (96), термическое воздействие вызывает [1,2]-сдвиг с образованием триалкилгидроксиламина (97). Эта реакция была изучена довольно подробно [117]. В настоящее время методом ХИДПЯ в опытах по захвату радикалов окончательно установлено, что эта реакция протекает путем гомолитического разрыва связи N—бензил с образованием радикальной пары (98), которая затем рекомбинирует. В случае термолиза оксида амина с аллильным заместителем, как в соединении (99), имеет место [3,2]-сигматропная перегруппировка, в ходе которой в результате согласованного процесса образуется соединение (100). Блестящим доказательством такого механизма является почти полное сохранение хиральности при перегруппировке оптически активного аминоксида (101) в (102) [118]. Отмечалось, однако, что первоначально образующийся гидроксиламин может оказаться термически неустойчивым и может претерпевать дальнейшую перегруппировку, как показано на примере превращения (103) в (104) и (105) [119].

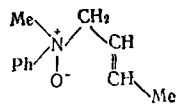
(96)

Me_2NOCH_2Ph

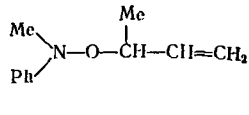
(97)



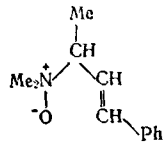
(98)



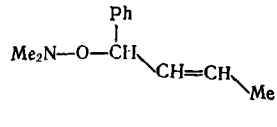
(99)



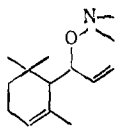
(100)



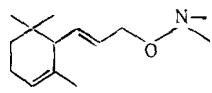
(101)



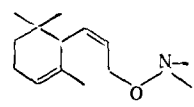
(102)



(103)

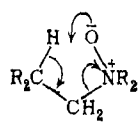


(104)



(105)

Успешное протекание реакции Коупа [28], происходящей при нагревании, определяется наличием по крайней мере одного β-водородного атома, расположенного таким образом, что возможно образование плоского пятичленного циклического переходного состояния (106) (уравнение 27).

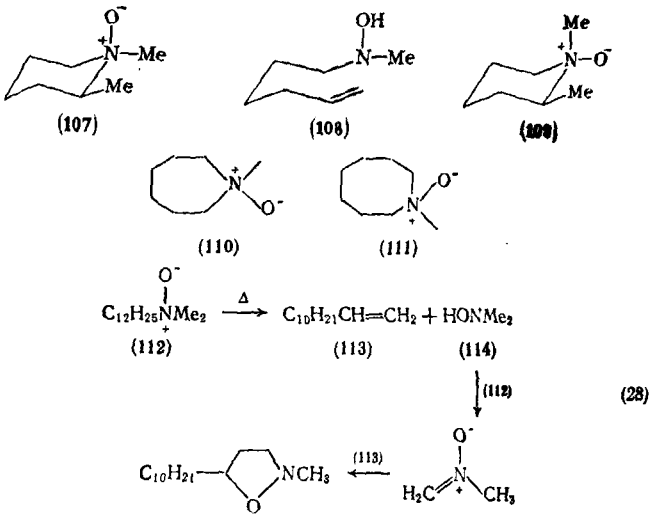


(106)

$$\longrightarrow \quad R_2C{=}CH_2 + HONR_2 \qquad (27)$$

Были получены многочисленные доказательства *цис*-характера элиминирования, в частности, в тех случаях, когда важную роль играют пространственные затруднения. Это положение пояснено на примере соединения (107), которое легко претерпевает внутримолекулярную реакцию с образованием соединения (108), в то время как его диастереомер (109) в этих условиях инертен [120]. По аналогичным причинам происходит гладкое расщепление двух циклических аминоксидов (110) и (111) в противоположность их шестичленному аналогу, который также инертен. В сообщении [121] приведены данные о том, как различные усло-

вия проведения эксперимента могут влиять на изменение направления процесса элиминирования в сторону образования побочных продуктов, обычно считаемых нежелательными. Например, в изолированной системе оксид третичного амина (112) может окислять один из продуктов реакции, диалкилгидроксиламин (114), с образованием нитрона, который в свою очередь может вступать в реакцию [3 + 2]-циклоприсоединения с олефином (113), давая изоксазолидин (уравнение 28).



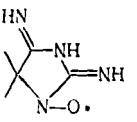
(28)

6.4.5. НИТРОКСИДЫ

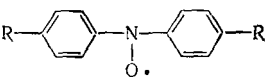
6.4.5.1. Введение. Методы получения

Изучение нитроксидов (нитроксилов, аминилоксидов или аминоксилов) началось сравнительно недавно и за последние годы претерпело экспоненциальный рост в различных направлениях. Изучались теоретические, спектроскопические и химические аспекты данной проблемы, а также возможность широкого применения этих соединений в молекулярной биологии, биофизике и химии высокомолекулярных соединений. В сущности, значительный вклад в ускорение изучения нитроксидов внесло предшествующее развитие ЭПР-спектроскопии. За этот относительно короткий период опубликовано несколько обзорных статей и книг [122], посвященных химии нитроксидных радикалов; эти публикации свидетельствуют о большом разнообразии типов структур, в которые входит нитроксидный фрагмент.

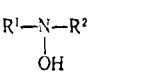
Сообщение Пилоти и Шверина [123] о получении первого нитроксида, порфирексида (115), относится к 1901 г., а в последующие годы Виланд [124] отметил образование некоторых диарилнитроксидов (116), однако большая часть синтетических методов в химии нитроксидов была разработана лишь в последнее время. Окисление N,N-диалкилгидроксиламинов (117) в нитроксиды (118) легко осуществляется с помощью ряда мягких окислителей, таких, как оксид серебра, диоксид свинца, трикалийгексацианоферрат и кислород. По данным Лебедева [125], который получил нитроксид (120), более общий метод состоит в окислении вторичного амина (119). В качестве окислителей используют пероксид водорода в присутствии четвертичного аммониевого основания, соли ванадия, молибдена или вольфрама, или пероксикислоты [126].



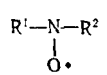
(115)



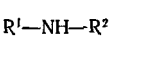
(116)



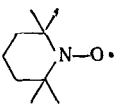
(117)



(118)



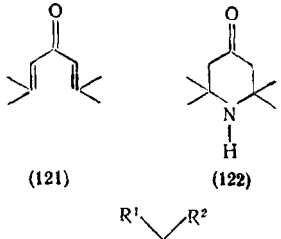
(119)



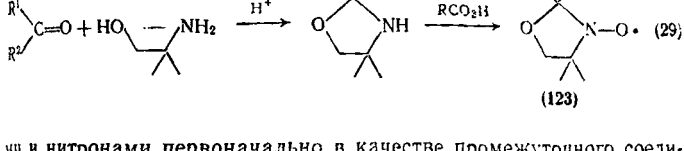
(120)

С помощью этих двух методов можно было бы, казалось, синтезировать множество нитроксидов, однако, как показано в разд. 6.4.5.2, общей предпосылкой устойчивости алифатического нитроксида является наличие максимального числа заместителей при соседнем углеродном атоме. Сфера применения этих методов окисления ограничена доступностью соответствующих гидроксиламинов и (или) вторичных аминов. Тем не менее тот факт, что двукратное присоединение аммиака к форону (121) по Михаэлю приводит к 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидину (122) с достаточным выходом, указывает на возможность получения огромного числа нитроксидов путем окисления с последующей модификацией карбонильной группы. Было показано [127], что кетоны обычно реагируют с 2-амино-2-метилпропанолом, давая 2,2-дизамещенные 4,4-диметилоксазолидины (123), которые могут быть превращены в соответствующие нитроксиды при действии пероксикислот (уравнение 29).

Еще один способ получения нитроксидов, применяемый достаточно успешно, заключается в присоединении соответствующим образом замещенного реактива Гриньяра или литийорганического соединения к нитрозо- или нитросоединениям [128] и к нитронам [129] (уравнения 30, 31). В случае реакции с нитрозосоединения-



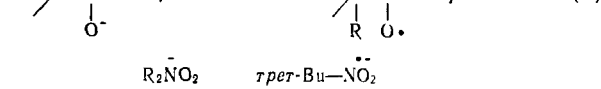
(121) (122)



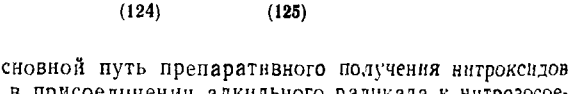
(123)

(29)

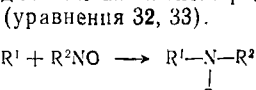
ми и нитронами первоначально в качестве промежуточного соединения образуются гидроксиламины, которые окисляются кислородом воздуха до соответствующих нитроксидов. В реакции с нитросоединениями образуется соль (124), разложение которой приводит к нитроксиду. Эти процессы протекают в случае хорошо известного ди(*трет*-бутил)нитроксида (22), образование которого из 2-метил-2-нитропропана в присутствии металлического натрия, как было показано, протекает путем атаки радикала *трет*-бутила, образовавшегося из анион-радикала (125), на второй анион-радикал с образованием соли (124; R = *трет*-бутил) [33].



(30)



(31)



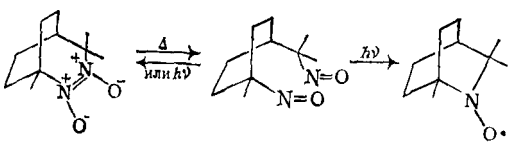
(124) (125)

Другой основной путь препаративного получения нитроксидов заключается в присоединении алкильного радикала к нитрозосоединению или нитрону (уравнения 32, 33).

(32)

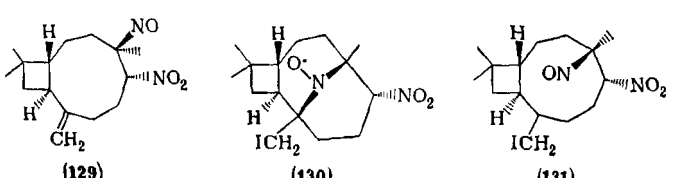
(33)

Оба эти процесса нашли свое применение в методе спиновой ловушки (см. разд. 6.4.5.4). В то же время они представляют собой интересный способ синтеза ряда нитроксидов, которые трудно было бы получить другими методами. Показательный пример этой реакции — фотохимическое превращение бициклического димера (126) в бициклический нитроксид (128), которое протекает через стадию образования динитрозосоединения (127), как установили Рассат и Рей [130] (уравнение 34). Успешное

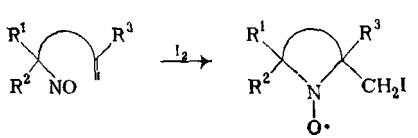


(126) (127) (128) (34)

протекание этой реакции легко понять в свете появившейся ранее работы Бура с сотр. [131], которые показали, что нитрозомономеры претерпевают фотохимически инициируемый гомолиз связи C—N, в результате чего генерируются алкильные радикалы, которые взаимодействуют с непрореагировавшим мономером, образуя нитроксиды. Другим примером внутримолекулярного образования нитроксида может служить превращение нитронитрозопроизводного кариофиллена (129) в трициклический нитроксид (130) при реакции с иодом. Полагают, что это превращение происходит через соединение (131) [132]. Позднее было показано, что эта внутримолекулярная реакция может быть использована как общий метод получения пяти- и шестичленных моно- и бициклических нитроксидов [90, 133] (уравнение 35). Реакция нитронов с алкильными радикалами имеет гораздо меньшее значение [134].



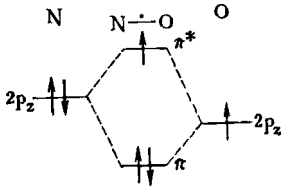
(129) (130) (131)



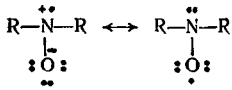
(35)

6.4.5.2. Структура, стереохимия и спектроскопические свойства

Электронная устойчивость, присущая нитроксильному радикалу, может быть легко объяснена при рассмотрении частичной диаграммы энергий молекулярных орбиталей:



Считают, что характер связей при атоме азота приближается к состоянию sp^2-гибридизации, а σ-связь образуется за счет перекрывания одной из этих гибридных связей с 2*p*-орбиталью кислорода. Перекрывание $2p_z$-орбиталей азота и кислорода приводит к заполнению π-орбитали, а неспаренный электрон располагается на π*-антисвязывающей орбитали. Все это в совокупности приводит к образованию двухцентровой трехэлектронной связи. Используя валентные связи (черточки), нитроксидную группу можно приближенно представить двумя мезомерными структурами (132) и (133).

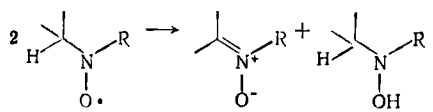


(132) (133)

На первый взгляд может показаться удивительным, что нитроксидная группа термодинамически устойчива и обнаруживает очень слабую тенденцию к димеризации, за исключением особых случаев, отмеченных ниже. Такое поведение становится понятным при рассмотрении электронной конфигурации нитроксидной группы; ясно, что проигрыш в энергии делокализации не может быть компенсирован небольшим энергетическим выигрышем, возникающим в результате образования слабой связи О—О. Другая точка зрения на этот феномен предполагает учет двойной квартетной гипотезы Линне [135], согласно которой димеризация лишь увеличивает межэлектронное отталкивание, но не приводит к увеличению числа связывающих электронов.

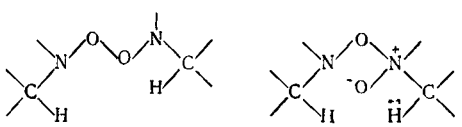
Как отмечалось ранее, общим критерием устойчивости диалкилнитроксидов является наличие максимально возможного числа заместителей при углеродных атомах по соседству с атомом азота. Естественно, что этот пространственный фактор сводит к минимуму тенденцию к димеризации. В том случае, когда у соседнего

с азотом атома углерода имеется хотя бы один водородный заместитель (*134*; $R = Bu$-*трет*), происходит диспропорционирование до соответствующего нитрона (135) и гидроксиламина (136) (уравнение 36). Эта бимолекулярная реакция была изучена довольно подробно [136]; предполагают, что происходит обратимое образование димера, вероятно, через (137) и (или) (138) с последующим отрывом β-водородного атома и распад до нитрона и гидроксиламина. Подобный процесс образования нитрона энергетически невыгоден в случае бициклического нитроксида (139), который довольно устойчив [137], но димеризуется в твердом состоянии. Из данных рентгеновского анализа этого диамагнитного димера следует наличие фрагмента (140), в котором атомы N и O лежат в вершинах прямоугольника [138].

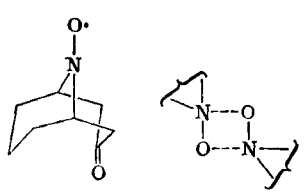


(36)

(134) (135) (136)

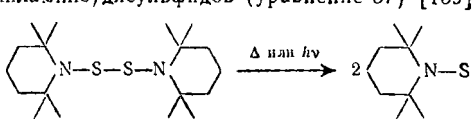


(137) (138)



(139) (140)

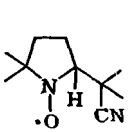
В отличие от нитроксидов, способных к образованию димеров, тионитроксиды (нитрсульфиды) гораздо менее устойчивы. Их можно генерировать лишь термолизом или фотолизом соответствующих бис(диалкиламино)дисульфидов (уравнение 37) [139].



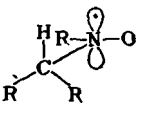
(37)

В то же время известны относительно устойчивые нитроксиды типа (141), имеющие β-водородный атом [134]. Стабильность по-

добного радикала определяется двумя факторами: пространственными особенностями, препятствующими бимолекулярному процессу диспропорционирования и тем, что ориентация связи C—H относительно орбитали атома азота, содержащей неспаренный электрон, не вполне соответствует той, при которой происходит ее легкое расщепление. Идеализированная геометрия молекулы, благоприятствующая гомолитическому отрыву β-водородного атома, показана в формуле (142) [140].

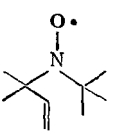


(141)

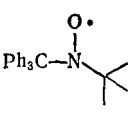


(142)

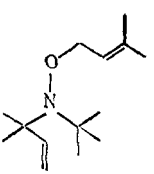
В бициклическом нитроксиде (139) связь C—H в голове мостика располагается практически под прямым углом к орбитали с неспаренным электроном. На устойчивость блокированных диалкилнитроксидов могут влиять и другие факторы, о чем свидетельствует легкость, с которой связь C—N может претерпевать гомолитический разрыв в соединениях (143) [141] и (144) [142]. В первом случае первичными продуктами распада являются 2-метил-2-нитрозопропан и гидроксиламин (145). Их образование может быть объяснено относительно более высокой стабильностью выбрасываемого аллильного радикала (имеет место процесс, обратный улавливанию спина).



(143)

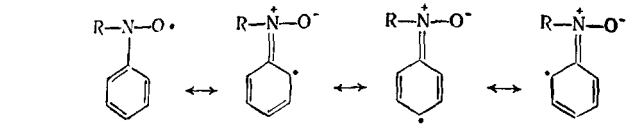


(144)

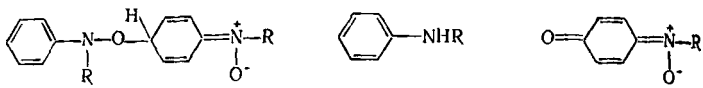


(145)

В случае диарил- и арилалкилнитроксидов, изученных Форрестером с сотр. [143], неустойчивость определяется другой причиной. В результате перекрывания между нитроксидной и фенильной группами, носящего характер сопряжения, происходит делокализация спиновой плотности, как изображено в канонических формах соединения (146). Вследствие этой дестабилизации реализуется другой тип бимолекулярной реакции, протекающей через димер (147). Затем может происходить распад на исходный амин (148) и *n*-хинониминоксид (149). Блокирование *пара*-положения или введение *орто*-заместителей (или наличие обоих этих факторов), в результате чего нитроксидная группа выводится из состояния сопряжения, может повышать стабильность подобных нитроксидов.



(146)



(147) (148) (149)

Многие спектроскопические и стереохимические особенности нитроксидов согласуются с общей картиной молекулярных орбиталей нитроксидной группы. Так, валентные колебания связи N—O характеризуются поглощением примерно при 1350 $см^{-1}$, что согласуется с кратностью связи, равной 1,5 [144]. Две полосы при 230 нм ($\varepsilon \approx 2500$) и 410—250 нм ($\varepsilon \approx 10$) в УФ-спектре на основании характера смещения этих полос под влиянием растворителя были отнесены соответственно к π—π^*- и n—π^*-переходам [145]. Поглощение при 410—450 нм является причиной характерной оранжево-красной окраски многих нитроксидов. В ряде случаев при исследовании нитроксидов методом рентгеновской дифракции были выявлены две важные особенности [146]. Было найдено, что длина связи N—O зависит от конкретной структуры и составляет около 126—131 пм. Можно считать, что это согласуется с двухцентровым трехэлектронным характером связи. Кроме того, из большинства рентгеновских спектров следует, что связь N—O не лежит в плоскости CNC, а образует с ней угол 20—30°, что указывает на пирамидальную геометрию при атоме азота. Хотя эти параметры и относятся к твердому состоянию, есть основания считать, что в растворе сохраняется та же геометрия [140]; ряд расчетов *ab initio* [147] в большей или меньшей степени согласуется с таким толкованием. Считают, однако, что инверсия при атоме азота — очень быстрый процесс, причем энергия неплоской формы лишь на ~4—8 кДж/моль ниже энергии плоской конформации. Как отмечает Рассат [148], нитроксиды во многих отношениях сходны с карбонильной группой, находящейся в n—π^*-возбужденном состоянии. Действительно, эта аналогия вполне приемлема с точки зрения картины молекулярных орбиталей. Из нее следует, что единственным различием между ними является то, что в нитроксиде в основном состоянии обе пары несвязывающих электронов расположены при атоме кислорода. В соответствии с этой частичной аналогией находится тот факт, что некоторые из полученных оптически активных нитроксидов в спектрах кругового дихроизма обнаруживают эффект Коттона (отвечающий $n \rightarrow \pi^*$-полосе поглощения с низкой экстинкцией) с тем знаком, который был предсказан с помощью хорошо известного и

существенно уточненного правила октантов для карбонильной группы [149].

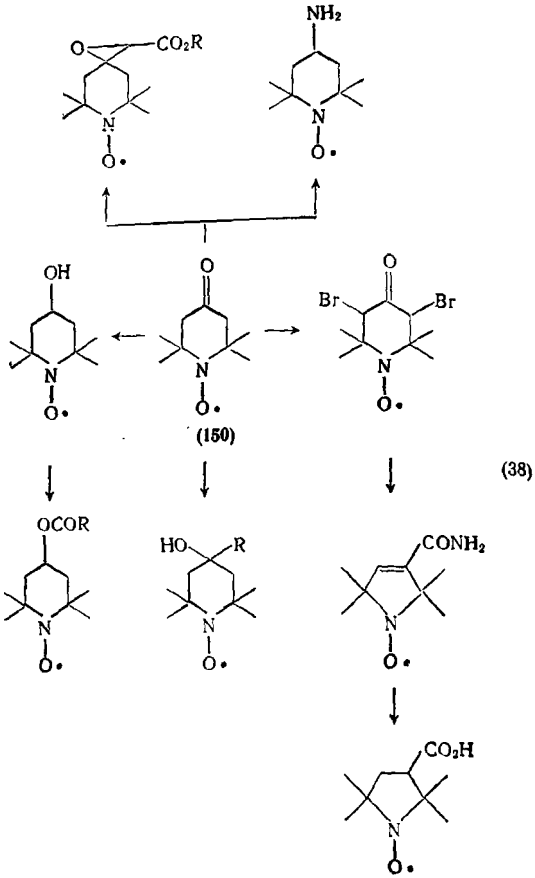
Эти и другие спектральные характеристики нитроксидов важны, однако наиболее информативной спектральной характеристикой нитроксидов является спектр ЭПР, который в своей простейшей форме представляет триплет сигналов с интенсивностями 1 : 1 : 1. Он возникает в результате сверхтонкого взаимодействия неспаренного электрона с ядром азота ^{14}N ($I = \pm 1$). Обычно константа сверхтонкого взаимодействия (a_N) равна 1,4—1,7 мТ для диалкилнитроксидов и 0,9—1,1 мТ для диарилнитроксидов. В случае нитроксидов, атом азота которых расположен рядом с ненасыщенной группой, таких, как ацил- и иминилнитроксиды, наблюдаются и более низкие значения константы сверхтонкого взаимодействия. Другие виды сверхтонкого расщепления на ядрах ^{15}N и ^{13}C (при их естественном изотопном содержании) и на удаленных ядрах ^{1}H наблюдаются при большом усилении и высоком разрешении. Как на a_N, так и на g-фактор (значение которого обычно составляет около 2,0060) влияет полярность растворителя, причем с возрастанием полярности растворителя увеличиваются значения a_N и понижаются значения g-фактора. Параметр a_N пропорционален Z-фактору Косовера [150]. Это становится понятным, если учесть, что полярные растворители стабилизуют диполярную форму (132), увеличивая тем самым спиновую плотность на атоме азота. Мнения, однако, значительно расходятся по вопросу о распределении относительной спиновой плотности на атомах азота и кислорода.

6.4.5.3. Реакции

Реакции нитроксидов могут быть разбиты на две группы в соответствии с тем, затрагивает ли реакция радикальный центр или нет. К наиболее важным реакциям, не затрагивающим радикальный центр, относятся реакции 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксила (**150**), химия которого разрабатывалась, главным образом, Розанцевым (Москва) и Рассатом (Гренобль).

С этим соединением можно провести практически любой тип реакций, в которые обычно вступает кетогруппа, в результате чего были получены его многочисленные функциональные производные. Успешное осуществление этих реакций в значительной степени способствовало расширению возможностей исследователей, занятых изучением спиновой метки (см. ниже). Небольшая часть этих реакций приведена на схеме 38 [151].

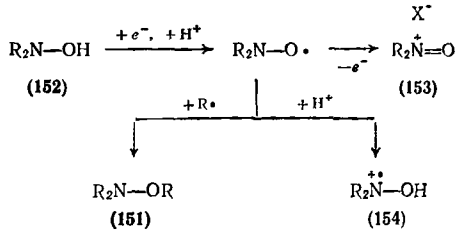
Однако в условиях некоторых реакций происходит исчезновение радикального центра. Примеры двух подобных реакций, а именно бимолекулярное диспропорционирование и разрыв связи C—N, уже приводились. К другим реакциям такого типа относятся: присоединение радикала к атому кислорода, реакция с кислотами, одноэлектронное окисление и восстановление (уравнение 39). Не слишком неожиданным является тот факт, что нитроксиды



(38)

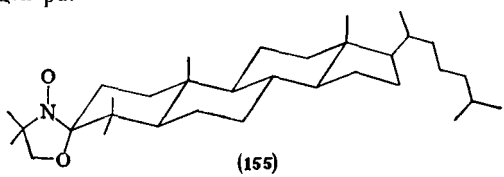
захватывают другие свободные радикалы, образуя тризамещенные гидроксиламины (151). Эта реакция не была изучена очень подробно. Примером является образование соединения (145), происходящее вслед за термическим разложением (143) [141]. Несомненно, что такие процессы рекомбинации используют для стабилизации полимеров путем добавок нитроксидов, действующих как агенты обрыва цепи. Восстановление нитроксидных радикалов до дизамещенных гидроксиламинов (152) является относительно легко протекающей реакцией, которую можно провести с помощью ряда мягких восстанавливающих агентов. Наиболее удобным из

них следует, видимо, считать фенилгидразин [39]. Известны также методы обратного превращения нитроксидов во вторичные амины.

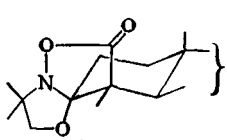


(39)

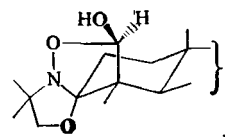
Как можно было предполагать, нитроксиды в $n \rightarrow \pi^*$-возбужденном состоянии гораздо легче отрывают атом водорода, чем в основном состоянии [152]. Эта способность нитроксидов использована в интересном примере фотолиза нитроксида стероидной природы (155), в результате которого образовались соединения (156) и (157) с функциональными группами, удаленными от радикального центра.



(155)



(156)



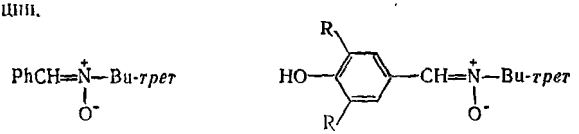
(157)

Нитроксиды можно также окислять, например, с помощью хлора, брома и *м*-хлорнербензойной кислоты. При этом образуется соль иммонийоксида (153), которая, будучи генерирована *in situ*, способна вызывать окисление вторичных спиртов до кетонов [154]. Хотя растворы нитроксидов в органических растворителях можно промывать холодными разбавленными водными растворами кислот без значительной потери парамагнитных свойств, нитроксиды являются слабыми основаниями и способны протонироваться (и образовывать комплексы с кислотами Льюиса), превращаясь в катион-радикалы (154), которые диспропорционируют до (153) и соли гидроксиламмония (158) [155].

$$R_2\overset{+}{N}H—OH \quad (158)$$

6.4.5.4. *Спиновая ловушка и спиновая метка*

Как уже было отмечено, два препаративных метода получения нитроксидов заключаются во взаимодействии алкильных радикалов с нитронами или нитрозосоединениями. Однако эти реакции нашли гораздо более широкое применение в химии свободных радикалов вообще вследствие той центральной роли, которую они играют в так называемом методе спиновой ловушки [156]. Этот метод, открытый в 1968 г. тремя группами исследователей [157], является новым способом изучения многих свободнорадикальных реакций. В основе метода лежит легкость, с которой соответствующим образом замещенные нитроны и *трет*-нитрозосоединения, подобные (159) и 2-метил-2-нитрозопропану, захватывают короткоживущие радикалы самых различных типов, образуя значительно более долгоживущие нитроксиды. Это явление позволяет регистрировать спектры ЭПР вновь образующихся нитроксидов; на основе полученных данных, включающих значение g-фактора и констант сверхтонкого взаимодействия (в частности, a_N и a_H), зачастую можно идентифицировать захваченный радикал. Этот метод может быть использован во многих других случаях (например, при проведении химических, фотохимических, электрохимических реакций и радиолиза) для обнаружения свободных радикалов и установления их структуры. Кроме того, дальнейшее усовершенствование этого метода связано с использованием новых нитронов, таких, как (160; R = *трет*-Bu), которые нитронным концом улавливают радикалы с радикальным центром на С-атоме и служат донором фенольного водородного атома при взаимодействии с О-радикалами [158], а также с использованием [$^2H_9$]-2-метил-2-нитрозопропана, который сводит к минимуму сверхтонкое расщепление в трет-бутильной группе в нитроксидах, полученных на его основе [159]. Работающим в этой области следует, однако, помнить сделанные в свое время Форрестером и Хэпберном [160] предостережения относительно того, что сигналы, соответствующие нитроксидам, могут наблюдаться в спектре ЭПР и в тех случаях, когда свободные радикалы и не являются интермедиатами в реакции.



(159) (160)

Вне всякого сомнения, одной из главных научных дисциплин, на которую благотворное влияние оказало введение в практику исследований нитроксидов, является молекулярная биология. Это связано с применением метода спиновой метки для изучения биологических структур на молекулярном уровне. С момента по-

явления первой публикации Стоуна и др. [161] в 1965 г. область подобных исследований колоссально расширилась. Теория этого метода и его приложения неоднократно рассматривались [162]. В рамках этой короткой главы невозможно хотя бы поверхностно охватить этот эффективный и привлекательный метод, который за последние годы позволил получить чрезвычайно полезную информацию по таким фундаментальным вопросам, как структура и функция некоторых ферментов и молекулярное движение в биологических мембранах. В сущности, метод спиновой метки основан на том, что нитроксид (иногда называемый не спиновой меткой, а спиновым зондом), который включен в биологическую систему с помощью ковалентного или нековалентного взаимодействия, может посредством спектра ЭПР дать значительную информацию о своем окружении. Это позволяет получить сведения о нескольких параметрах, поскольку значения a_N и g-фактора для нитроксида анизотропны в том смысле, что они меняются с изменением ориентации радикала относительно приложенного поля и с изменением полярности растворителя. На основании значений a_N, g-фактора и изменения формы сигналов в спектре ЭПР можно сделать вывод о локальной полярности, вязкости и скорости молекулярного вращения. В свою очередь, эта информация в сочетании с данными о структуре включенного в систему нитроксида может быть использована для оценки таких параметров фермента, как полярность центров связывания, геометрия активного центра, времена вращательной корреляции и динамические свойства биологических мембран.

Совсем недавно был разработан другой столь же мощный метод, связанный с нитроксидными спиновыми метками. Он основан на использовании влияния, которое парамагнитный нитроксид оказывает на ЯМР-спектр биологической структуры. В данном случае радикал уменьшает времена релаксации и тем самым уширяет линии резонанса близко расположенных магнитных ядер. Результаты измерения времен спин-решеточной и спин-спиновой релаксации в сочетании с измерением времен корреляции позволяет рассчитывать расстояние, которое отделяет неспаренный электрон от возбуждаемого ядра. На этой основе возникает эффективный способ исследования геометрии центра связывания фермента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *P. A. S. Smith*, in «Open-chain Nitorgen Compounds», Benjamin, New York, 1966, vol. II, chapter 8; *B. Zeeh and H. Metzger*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, vol. 10/1, pp. 1091—1279; *S. R. Sandler and W. Karo*, in «Organic Functional Group Preparations», vol. 12-III of «Organic Chemistry», ed. A. T. Blomquist and H. Wasserman, Academic, New York, 1972, chapter 10.
2. *E. Bamberger*, Ber., 1894, **27**, 1548; *R. Bonnett, R. F. C. Brown, V. M. Clark, I. O. Sutherland, and A. Todd*, J. Chem. Soc., 1959, 2094; *F. D. Greene and J. F. Pazos*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2269.

3. *L. Horner and H. Steppan*, Annalen, 1957, **606**, 24; *K. Brand and J. Steiner*, Ber., 1922, 55, 875; *M. L. Scheinbaum*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 2790.
4. *A. I. Ryer and G. B. L. Smith*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 5675; *M. Le Guyader*, Bull. Soc. chim. France, 1966, 1858, 1867.
5. *H. Feuer, R. S. Bartlett, B. F. Vincent, and R. S. Anderson*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 2880.
6. *P. A. S. Smith, H. R. Alul, and R. L. Baumgarten*, J. Amer. Chem. Soc., 1964 **86**, 1139; *A. Calder, A. R. Forrester, and S. P. Hepburn*, Org. Synth., 1972 **52**, 77.
7. *R. D. Haworth and A. Lapworth*, J. Chem. Soc., 1921, 768.
8. *H. Feuer, B. F. Vincent, and R. S. Bartlett*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 2877.
9. *R. F. Borch, M. D. Bernstein, and H. D. Durst*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 2897; *H. O. House and L. F. Lee*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 863; *C. F. Lane*, Synthesis, 1975, 135.
10. *H. G. Richey, Jr., R. C. McLane, and C. J. Phillips*, Tetrahedron Letters, 1976, 233.
11. *W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 5739.
12. *W. Traube and A. P. Schulz*, Ber., 1923, **56**, 1856.
13. *L. W. Jones and M. C. Sneed*, J. Amer. Chem. Soc., 1917, **39**, 674; *A. C. Cope and A. C. Haven, Jr.*, ibid., 1950, **72**, 4896.
14. *A. H. Beckett, K. Haya, G. R. Jones, and P. H. Morgan*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1531.
15. *P. Truitt, L. M. Long, and M. Mattison*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 2829; *W. Theilacker and K. Ebke*, Angew. Chem., 1956, **68**, 303; *L. A. Paquette*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 4987.
16. *C. L. Bumgardner and G. L. Lilly*, Chem. and Ind. (London), 1962, 559.
17. *O. L. Brady and F. H. Peakin*, J. Chem. Soc., 1930, 226.
18. *L. A. Carpino, C. A. Giza, and B. A. Carpino*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 955; *T. Sheradsky*, J. Heterocyclic Chem., 1967, **4**, 413.
19. *B. I. R. Nicolaus, G. Pagani, and E. Testa*, Helv. Chim. Acta, 1962, **45**, 358.
20. *G. Zinner*, Arch. Pharm. (Weinheim), 1970, **303**, 317; *Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto. S. Fujii, and M. Ikeda*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1239.
21. *A. F. McKay, D. L. Carmaise, G. Y. Paris, and S. Gelblum*, Canad. J. Chem., 1960, **38**, 349.
22. *W. B. Lutz*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3835; *E. Grochowski and J. Jurczak*, Synthesis, 1976, 682.
23. *S. Wawzonek and J. V. Kempf*, Org. Prep. Proced. Internat., 1972, **4**, 135.
24. *G. E. Utzinger and F. A. Regenass*, Helv. Chim. Acta, 1954, **37**, 1885.
25. *J. Thesing and H. Mayer*, Chem. Ber., 1956, **89**, 2159.
26. *O. Exner*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1955, 20, 202.
27. *O. L. Lebedev and S. N. Kazarnovskii*, Trudy Khim. i khim. Tekhnol., 1959, **2**, 649 (Chem. Abs., 1962, **56**, 15479) [*О. Л. Лебедев, С. Н. Казарновский* — Труды по химии и хим. технологии, 1959, 2, 649].
28. *A. C. Cope and E. R. Trumbull*, Org. Reactions, 1960, **11**, 317.
29. *H. Wieland and K. Roth*, Ber., 1920, 53, 210.
30. *G. D. Buckley*, J. Chem. Soc., 1947, 1492; *S. Wawzonek and J. V. Kempf*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2763.
31. *R. T. Major and E. E. Fleck*, J. Amer. Chem. Soc., 1928, **50**, 1479; *E. Testa, B. I. R. Nicolaus, L. Martani, and O. Pagani*, Helv. Chim. Acta, 1963, **46**, 766.
32. *N. Kreutzkamp and P. Messinger*, Chem. Ber., 1967, 100, 3463.
33. *A. K. Hoffmann, A. M. Feldman, E. Gelblum, and W. G. Hodgson*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 639, 646; *A. K. Hoffmann, A. M. Feldman, E. Gelblum and A. Henderson*, Org. Synth., 1968, **48**, 62.
34. *R. T. Coutts and A. M. M. K. El-Hawari*, Heterocycles, 1974, **2**, 669
35. *A. R. Forrester and R. H. Thomson*, J. Chem. Soc., 1965, 1224.
36. *J. Thesing and W. Sirrenberg*, Chem. Ber., 1959, **92**, 1748.
37. *J. Hamer and A. Macaluso*, Chem. Rev., 1964, **64**, 473.
38. *E. G. Rozantzev and M. B. Neiman*, Tetrahedron, 1964, 20, 131.
39. *T. D. Lee and J. F. W. Keana*, J. Org. Chem., 1975, 40, 3145.

40. *W. Rundel*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, vol. 10/4, pp. 449—472; *L. L. Muller and J. Hamer*, in «1,2-Cycloaddition Reactions», ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1967, chapter II, p. 103.
41. *G. A. Tolstikov, U. M. Jemilev, V. P. Jurjev, F. B. Gershanov, and S. R. Rafikov*, Tetrahedron Letters, 1971, 2807; *J. P. Schirmann and F. Weiss*, ibid., 1972, 633.
42. *D. R. Boyd and R. Graham*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2648; *J. Bjorgo and D. R. Boyd*, J. C. S. Perkin II, 1973, 1575; *J. Bjorgo, D. R. Boyd, R. M. Campbell, N. L. Thompson, and W. B. Jennings*, J. C. S. Perkin II, 1976, 606.
43. *C. Belzecki and D. Mostowicz*, J. Org. Chem., 1975, 40, 3878; *M. Bucciarelli, I. Moretti, G. Torre, G. D. Andreetti, G. Bocelli, and P. Sgarabotto*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 60.
44. *N. R. Bertoniere and G. W. Griffin*, in «Organic Photochemistry», ed. O. L. Chapman, Marcel Dekker, New York, 1973, vol. 3, p. 175; *J. S. Splitter, T.-M. Su, H. Ono, and M. Calvin*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 4075; *M. Lamchen*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Interscience, New York, 1968, vol. 1, p. 1.
45. *J. Bjorgo, D. R. Boyd, R. M. Campbell, and D. C. Neilt*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 162.
46. *T. Hiyama, H. Taguchi, S. Fujita, and H. Nozaki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, 45, 1863.
47. *J. P. Alazard, B. Khemis, and X. Lusinchi*, Tetrahedron Letters, 1972, 4795.
48. *L. L. Muller and J. Hamer*, in «1,2-Cycloaddition Reactions», ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1967, chapter III, p. 257.
49. *D. A. Barr and R. N. Haszeldine*, J. Chem. Soc., 1955, 1881, 2532; ibid., 1956, 3416.
50. *J. E. Baldwin, A. K. Bhatnager, S. C. Choi, and T. J. Shortridge*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 4082.
51. *K. Wieser and A. Berndt*, Angew Chem. Internat. Edn., 1975, 14, 70.
52. *Y. Takeuchi and F. Furusaki*, Adv. Heterocyclic Chem., 1977, 21, 207; см. также *D. St. C. Black, R. F. Crozier, and V. C. Davis*, Synthesis, 1975, 205.
53. *B. M. Benjamin and C. J. Collins*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 6145.
54. *R. Huisgen*, J. Org. Chem., 1968, 33, 2291.
55. *N. A. LeBel and E. Banucci*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 5278.
56. *V. A. Tartakovskii, Z. Ya. Lapshina, I. A. Savost'yanova, and S. S. Novikov*, Zhur. Org. Khim., 1968, 4, 236 (Chem. Abs., 1968, 68, 95 734) [*В. А. Тартаковский, З. Я. Лапшина, И. А. Савостьянова, С. С. Новиков* — ЖОХ, 1968, 4, 236].
57. *H. King*, J. Chem. Soc., 1942, 432; *F. G. Riddell and D. A. R. Williams*, Tetrahedron, 1974, 30, 1083.
58. *G. Kresze and J. Firl*, Forschr. Chem. Forsch., 1969, 11, 245; *H. Nitsch and G. Kresze*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, 15, 760.
59. *G. Kresze and G. Schulz*, Tetrahedron, 1961, 12, 7.
60. *P. Burns and W. A. Waters*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 27.
61. *U. M. Kempe, T. K. Das Gupta, K. Blatt, P. Gygax, D. Felix and A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta, 1972, 55, 2187; *T. K. Das Gupta, D. Felix, U. M. Kempe, and A. Eschenmoser*, ibid., p. 2198; *P. Gygax, T. K. Das Gupta, and A. Eschenmoser*, ibid., p. 2205.
62. *I. O. Sutherland*, in «Annual Reports on NMR Spectroscopy», ed. E. F. Mooney, Academic, London, 1971, vol. 4, p. 71.
63. *L. Pedersen and K. Morokuma*, J. Chem. Phys., 1967, 46, 3941; *W. H. Fink, D. C. Pan, and L. C. Allen*, ibid., 1967, 47, 895; *S. Wolfe, L. M. Tel, and I. G. Csizmadia*, Canad. J. Chem., 1973, 51, 2423; *L. Radom, W. J. Hehre, and J. A. Popte*, J. Amer. Chem Soc., 1972, 94, 2371; *F. Bernardi, I. G. Csizmadia, A. Mangini, H. B. Schlegel, M. H. Whangbo, and S. Wolfe*, ibid., 1975, 97, 2209.
64. *F. G. Riddell, J. M. Lehn, and J. Wagner*, Chem. Comm., 1968, 1403; *D. L. Griffith and B. L. Olson*, ibid., 1968, 1682.

65. *K. Müller and A. Eschenmoser*, Helv. Chim Acta, 1969, **52**, 1823.
66. *D. Kost and M. Raban*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1748.
67. *F. G. Riddell and E. S. Turner*, J. C. S. Perkin II, в печати
68. *R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, S. Saba, and A. J. Sparrow*, J. C. S. Perkin II, 1974, 1554.
69. *D. Rankin, M. R. Todd, F. G. Riddell, and E. S. Turner*, частное сообщение.
70. *F. G. Riddell, P. Murray-Rust, and J. Murray-Rust*, Tetrahedron 1974, **30**, 1087.
71. *L. Toft and B. Jerslev*, Acta Chem. Scand., 1967, **21**, 1383.
72. *M. Davies and N. A. Spiers*, J. Chem. Soc., 1959, 3971.
73. *J. Mollin, F. Kasparek, and J. Lasovsky*, Chem. Zvesti, 1975 **29**, 39.
74. *H. J. Brass, J. O. Edwards, and N. J. Fina*, J. C. S. Perkin II, 1972, 726.
75. *R. F. Hudson*, in «Chemical Reactivity and Reaction Paths», ed. G. Klopman, Wiley, New York, 1974, chapter 5; *N. J. Fina and J. O. Edwards*, Internat. J. Chem. Kinetics, 1973, **5**, 1.
76. *J. F. Liebman and R. M. Pollack*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3444.
77. *M. Cocivera, A. Effio, H. E. Chen, and S. Vaish*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 7362; *M. Cocivera and K. W. Woo*, ibid., p. 7366; *M. Cocivera and A. Effio*, ibid., p. 7371.
78. *A. Belly, R. Jacquier, F. Petrus, and J. Verducci*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 330; *A. Belly, F. Petrus, and J. Verducchi*, ibid., 1973, 1395.
79. *K. R. Fountain, R. Erwin, T. Early, and H. Kehl*, Tetrahedron Letters, 1975, 3027.
80. *G. Zinner and W. Kliegel*, Chem. Ber., 1966, **99**, 895.
81. *G. Zinner, W. Kliegel, and W. Ritter*, Chem. Ber., 1966, **99**, 1285.
82. *J. Stieglitz and P. N. Leech*, J. Amer. Chem. Soc., 1914, **36**, 272.
83. *W. P. Jencks*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 4581, 4585.
84. *M. J. Perkins and P. Ward*, J. C. S. Chem Comm., 1973, 883.
85. *H. O. House, D. T. Manning, D. G. Melillo, L. F. Lee, O. R. Haynes, and B. E. Wilkes*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 855.
86. *G. Zinner*, Arch. Pharm. (Weinheim), 1970, **303**, 488.
87. *H. Metzger and H. Meier*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, band 10/1, pp. 960—968.
88. *J. A. Maassen and Th. J. de Boer*, Rec. Trav. chim., 1971, **90**, 373.
89. *E. C. Taylor and F. Yoneda*, Chem Comm., 1967, 199.
90. *W. B. Motherwell and J. S. Roberts*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 328; *H. O. House and L. F. Lee*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 863.
91. *H. G. Padeken, O. von Schickh, and A. Segnitz*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, band 10/1, p. 106; см. также ее 87, pp. 848—849.
92. *F. A. Carey and L. J. Hayes*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3107; *S. J. Brois*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 1079.
93. *P. G. Gassman and G. D. Hartman*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 853.
94. *G. Kresze and O. Korpiun*, Tetrahedron, 1966, **22**, 2493.
95. *R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, and H. Seidl*, Chem. Ber., 1968, **101**, 2568.
96. *M. Lamchen*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Interscience, New York, 1968, vol. I, p. 1.
97. *E. D. Hughes and C. K. Ingold*, Quart. Rev., 1952, **6**, 34.
98. *T. Okamoto, K. Shudo, and T. Ohta*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 7184.
99. *T. Sheradsky and G. Salemnick*, Tetrahedron Letters, 1971, 645.
100. *P. Boudjouk and R. West*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5901; *R. West and P. Boudjouk*, ibid., 1973, **95**, 3983, 3987; см. также *S. Trindle and D. D. Shillady*, ibid., p. 703.
101. *H. Freytag*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, band 11/2, p. 190; *D. Swern*, Chem. Rev., 1949, **45**, 34; о гетероциклических N-оксидах см.: *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, «Chemistry of the Heterocyclic N-oxides», Academic Press, London, 1971.
102. *A. A. Oswald and D. L. Guertin*, J. Org. Chem., 1963, 28, 651.

103. *A. C. Cope and P. H. Towle*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 3423.
104. *A. N. Wragg, T. S. Stevens, and D. M. Ostle*, J. Chem. Soc., 1958, 4057.
105. *H. B. Henbest and M. J. W. Stratford*, J. Chem. Soc., 1964, 711.
106. *P. Nylén*, Tidsskr. Kjemi Bergvesen Met., 1938, **18**, 48 (Chem. Abstr., 1938, **32**, 8888).
107. *M. W. Lister and L. E. Sutton*, Trans. Faraday Soc., 1939, 35, 495.
108. *G. Tsoucaris*, J. Chim. phys., 1961, **58**, 619.
109. *E. Howard, Jr. and W. F. Olszewski*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 1483.
110. *M. Hamana*, J. Pharm. Soc. Japan, 1955, **75**, 121 (Chem. Abs. 1956, **50**, 1817).
111. *R. Köster and Y. Morita*, Annalen, 1967, **704**, 70; *G. W. Kubalka and H. C. Hodgecock, Jr.*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1776.
112. *W. Feely, W. L. Lehn, and V. Boekelheide*, J. Org. Chem., 1975, **22**, 1135.
113. *G. A. Russell and G. I. Mikol*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed B. S. Thyagarajan, Interscience, New York, 1968, vol. 1, p. 176; *V. Sunjić, F. Kajfež, D. Kolbah, H. Hofman, and M. Stromar*, Tetrahedron Letters, 1973, 3209.
114. *A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan, and P. Potier*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 5622; *N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois, and P. Potier*, ibid., 1976, **98**, 7017.
115. *V. J. Traynelis, A. I. Gallagher, and R. F. Martello*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 4365.
116. *R. A. W. Johnstone*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Interscience, New York, 1969, vol. 2, p. 249.
117. *A. R. Lepley, P. M. Cook, and G. F. Willard*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 1101; *J. P. Lorand, R. W. Grant, P. A. Samuel, E. M. O'Connell, J. Zaro, J. Pilotte, and R. W. Wallace*, J. Org. Chem., 1973, 38, 1813.
118. *M. Moriwaki, Y. Yamamoto, J. Oda, and Y. Inouye*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 300; *Y. Yamamoto, J. Oda, and Y. Inouye*, ibid., p. 303.
119. *V. Rautenstrauch*, Helv. Chim. Acta, 1973, **56**, 2492.
120. *A. C. Cope and N. A. LeBel*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 4656.
121. *R. G. Laughlin*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3295.
122. *A. R. Forrester, J. M. Hay, and R. H. Thomson*, «Organic Chemistry of Stable Free Radicals», Academic, London, 1968, chapter 5; *E. G. Rozantsev*, «Free Nitroxyl Radicals», Plenum, New York, 1970; *H. G. Aurich and W. Weiss*, Topics Current Chem., 1975, **59**, 65; *E. G. Rozantsev and V. D. Sholle*, Synthesis, 1971, 190, 401.
123. *P. Pfloty and B. G. Schwerin*, Ber., 1901, **34**, 1870, 2354.
124. *H. Wieland and F. Kögl*, Ber., 1922, **55**, 1798.
125. *O. L. Lebedev and S. N. Kazarnovskii*, Trudy Khim. i khim. Tekhnol., 1959, 2, 649 [*О. Л. Лебедев, С. Н. Казарновский* — Труды по химии и хим. технологии, 1959, **2**, 649].
126. *E. J. Rauckman, G. M. Rosen, and M. B. Abou-Donia*, Synth. Comm., 1975, **5**, 409; *G. Sosnovsky and M. Konieczny*, Z. Naturforsch., 1976, **31b**, 1376.
127. *J. F. W. Keana, S. B. Keana, and D. Beetham*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 3055.
128. *Y. Brunel, H. Lemaire, and A. Rassat*, Bull. Soc. chim. France, 1964, 1895.
129. *T. D. Lee and J. F. W. Keana*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3237.
130. *A. Rassat and P. Rey*, Chem. Comm., 1971, 1161.
131. *J. A. Maassen, H. Hiltenhaussen, and Th. J. de Boer*, Tetrahedron Letters, 1971, 3213; *Th. A. J. W. Wajer, A. Mackor, Th. J. de Boer, and J. D. W. van Voorst*, Tetrahedron, 1967, 23, 4021.
132. *D. M. Hawley, J. S. Roberts, G. Ferguson, and A. L. Porte*, Chem. Comm., 1967, 942.
133. *W. B. Motherwell and J. S. Roberts*, Tetrahedron Letters, 1972, 4287.
134. *M. Iwamura and N. Inamoto*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, **43**, 860.
135. *J. W. Linnett*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 2643.
136. *D. F. Bowman, T. Gillan, K. U. Ingold*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6555; *K. Adamic, D. F. Bowman, T. Gillan, and K. U. Ingold*, ibid., p. 902.
137. *R. M. Dupeyre and A. Rassat*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 3180.
138. *A. Capiomont, B. Chion, and J. Lajzerowicz*, Acta Cryst., 1971, **B27**, 322.

139. *W. C. Danen and D. D. Newkirk*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 516; *B. Maillard and K. U. Ingold*, ibid., p. 520.
140. *E. G. Janzen*, in «Topics in Stereochemistry», ed. N. L. Allinger and E. L. Eliel, Wiley, New York, 1971, vol. 6, p. 177; *A. Rassat*, Pure Appl. Chem., 1971, **25**, 623; *A. Rassat and R. Rey*, Tetrahedron, 1973, **29**, 1599.
141. *R. L. Craig and J. S. Roberts*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1142.
142. *O. W. Maender and E. G. Janzen*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 4072.
143. *A. R. Forrester and S. P. Hepburn*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1277; ibid., 1971, 3322; *A. Calder, A. R. Forrester, and S. P. Hepburn*, J. C. S. Perkin I, 1973, 456.
144. *C. Morat and A. Rassat*, Tetrahedron, 1972, 28, 735.
145. *R. Brière, H. Lemaire, and A. Rassat*, Tetrahedron Letters, 1964, 1775.
146. *J. Lajzerowicz-Bonneteau*, in «Spin Labeling, Theory and Applications», ed. L. J. Berliner, Academic, New York, 1976, p. 239.
147. *A. W. Salotto and L. Burnelle*, J. Chem. Phys., 1970, **53**, 333; *T. D. Davis, R. E. Christoffersen, and G. M. Maggiora*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 1347.
148. *A. Rassat*, Colloques Internationaux du Centre National de la Recherche Scientifique, 1966, no. 164, p. 427.
149. *J. S. Roberts and C. Thomson*, J. C. S. Perkin II, 1972, 2129; *R. Ramasseul, A. Rassat, and P. Rey*, Tetrahedron, 1974, **30**, 265; *A. Collet, J. Jacques, B. Chion, and J. Lajzerowicz*, ibid., 1975, **31**, 2243.
150. *R. Brière, H. Lemaire, and A. Rassat*, Bull. Soc. chim. France, 1965, 3273.
151. *B. J. Gaffney*, in «Spin Labeling, Theory and Applications», ed. L. J. Berliner, Academic, New York, 1976, p. 183.
152. *J. F. W. Keana, R. J. Dinerstein, and F. Baitis*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 209.
153. *J. A. Nelson, S. Chou, and T. A. Spencer*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 648.
154. *J. A. Cella, J. A. Kelley, and E. F. Kenehan*, J. Org. Chem, 1975, **40**, 1860; *B. Ganem*, ibid., p. 1998.
155. *V. Malatesta and K. U. Ingold*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 6404.
156. *M. J. Perkins*, in «Essays on Free Radical Chemistry», Chemical Society Publication, 1970, no. 24, p. 97; *E. G. Janzen*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 31.
157. *C. Lagercrantz and S. Forschult*, Nature, 1968, **218**, 1247; *G. R. Chalfont, M. J. Perkins, and A. Horsfield*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 7141; *E. G. Janzen and B. J. Blackburn*, ibid., p. 5909.
158. *J. G. Pacifici and H. L. Browning, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 5231.
159. *R. J. Hotman and M. J. Perkins*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2324.
160. *A. R. Forrester and S. P. Hepburn*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 701.
161. *T. J. Stone, T. Buckman, P. L. Nordio, and H. M. McConnell*, Proc. Nat. Acad. Sci., U. S. A., 1965, **54**, 1010.
162. *O. H. Griffith and A. S. Waggoner*, Accounts Chem Res., 1969, **2**, 17; *H. M. McConnell and B. G. McFarland*, Quart. Rev. Biophys., 1970, **3**, 91; «Spin Labeling, Theory and Applications», ed. L. J. Berliner, Academic, New York, 1976.

6.5. ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИНА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Р. С. АТКИНСОН (University of Leicester)

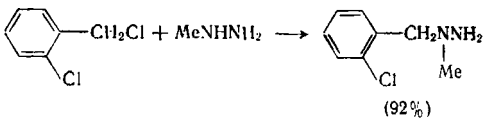
6.5.1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ, АЦИКЛИЧЕСКИЕ И ЦИКЛИЧЕСКИЕ ГИДРАЗИНЫ, АРИЛГИДРАЗИНЫ И ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

6.5.1.1. Методы получения [1—5]

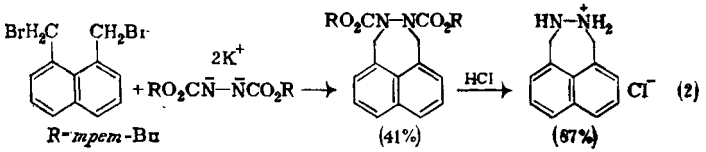
(1) Алкилирование

Алкилирование самого гидразина имеет препаративное значение в том случае, когда необходимо получить монозамещенные гидразины и может быть применен избыток гидразина. Тетраал-

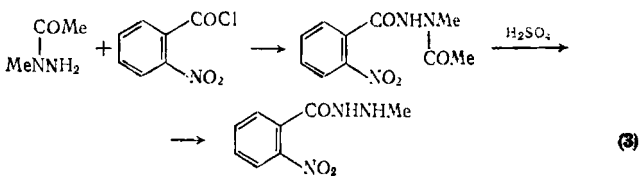
килгидразины могут быть получены при использовании избытка алкилирующего агента. Однако при использовании эквимольных количеств гидразинов и алкилирующих агентов обычно получают низкие выходы продуктов реакции вследствие трудности контроля числа входящих алкильных групп, а также региоспецифичности алкилирования. Тем не менее при алкилировании монозамещенных гидразинов 1,1-дизамещенные могут быть получены с приемлемыми выходами (уравнение 1) [6]. Замещение можно направлять в определенное положение, используя временные защитные группы (уравнения 2, 3) [7].



(1)

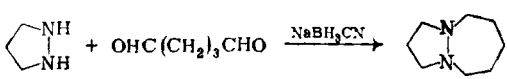


(2)



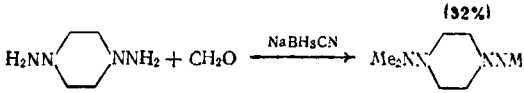
(3)

В присутствии цианоборогидрида натрия происходит восстановительное алкилирование гидразинов альдегидами с образованием тетраалкилгидразинов (уравнения 4, 5) [8].



(4)

(32%)

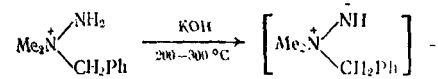


(5)

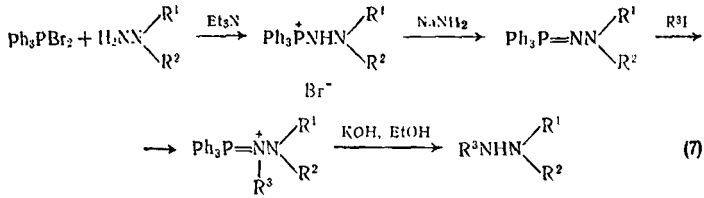
(40%)

Внутримолекулярное алкилирование в результате перегруппировки солей гидразиния происходит в сильно основных условиях (уравнение 6). В качестве мигрирующих групп обычно выступают замещенные бензильная или аллильная группы, и реакция

включает [1,2]-миграцию в промежуточно образующемся аминимиде (1) [9]. 1,1-Дизамещенные гидразины превращаются в 1,1,2-тризамещенные через иминофосфораны, причем выход на каждой стадии составляет 85% и выше (уравнение 7) [10].

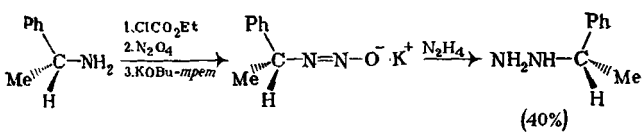


(6)



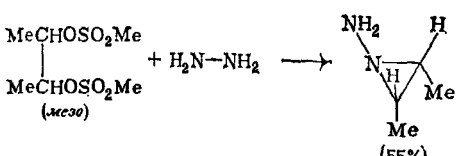
(7)

С помощью оптически чистого амина было показано [11], что при превращении аминов в гидразины через диазотаты (уравнение 8) замещение на 53% происходит только путем инверсии.

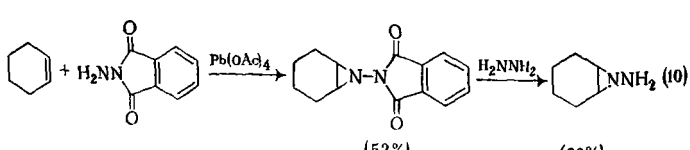


(8)

Алкилирование гидразина 1,2-димезилатами приводит к N-аминоазиридинам (уравнение 9); их получают также путем гидразинолиза фталимидоазиридинов, образующихся при присоединении фталимидонитрена к олефинам (уравнение 10) [12].



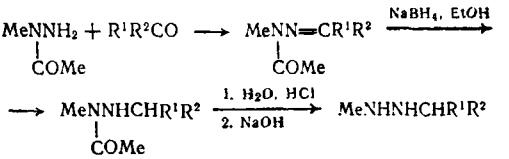
(9)

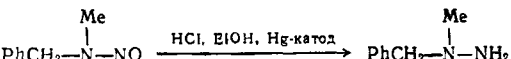


(10)

(2) Восстановление соединений, содержащих связь N—N

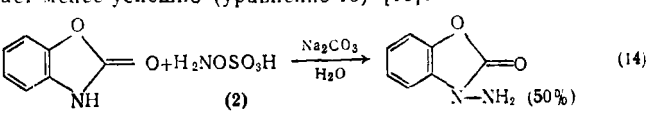
Восстановление связи C=N в гидразонах (уравнение 11) и азинах можно осуществить с помощью каталитического гидрирования, действием алюмогидрида лития, борогидрида натрия и водородом, выделяющимся при растворении различных металлов. Азосоединения также восстанавливаются целым рядом реагентов (см. разд. 6.5.2.1, синтез 1,2-дизамещенных гидразинов для получения азосоединений). Аналогичным образом, легко получаемые нитрозированием вторичных аминов N-нитрозосоединения при восстановлении превращаются в 1,1-дизамещенные гидразины (уравнение 12) или, реже, при действии реактивов Гриньяра — в 1,1,2-тризамещенные гидразины (уравнение 13) [13].

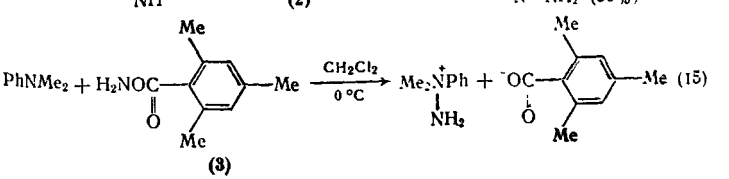


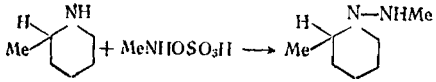


(3) Образование связи

Для аминирования первичных, вторичных и третичных аминов используют хлорамин NH_2Cl и гидроксиламин-О-сульфокислоту (2) (уравнение 14). Более удобно применение О-мезитоилгидроксиламина (3) [14] (уравнение 15) и О-(2,4-динитрофенил)гидроксиламина [15], поскольку эти соединения более устойчивы, чем хлорамин, и требуют менее основных условий, чем (2). Аминирование с помощью N-метилгидроксиламин-О-сульфокислоты протекает менее успешно (уравнение 16) [16].

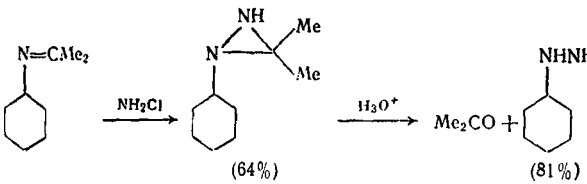






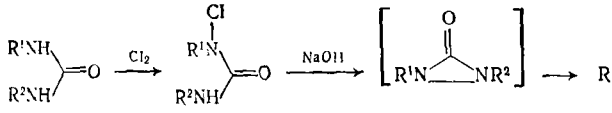
(16)

Трехчленные циклические гидразины (диазиридины) были получены Шмитцем с сотр. [17] при реакции имминов с хлорамином. Последующий мягкий гидролиз приводит к ациклическому гидразину; данная процедура в целом соответствует аминированию амина, из которого был получен исходный имин (уравнение 17).



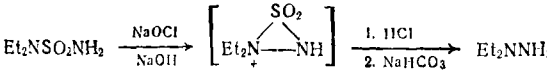
(17)

Мочевины и сульфонамиды превращаются в гидразины в результате реакций, включающих образование связи N—N и напоминающих перегруппировку Фаворского (уравнения 18, 19). Благодаря этому возникает возможность аминирования хирального амина после перевода его в производное мочевины. При этом образуется соответствующий гидразин с полным сохранением конфигурации [18]. В некоторых случаях были выделены промежуточно образующиеся диазиридиноны **(4)** и тиадиазиридин-1,1-диоксиды **(5)**.



(18)

(4)



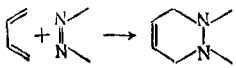
(19)

(5)

(79%; данные титрования)

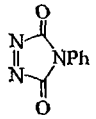
(4) Циклоприсоединение азодикарбоксилата

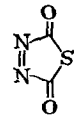
Для синтеза циклических гидразинов используют присоединение активированных азосоединений к диенам по Дильсу — Альдеру (уравнение 20).

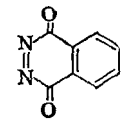


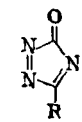
(20)

цис-Азосоединения (6)—(9), активированные электроноакцепторными группами, являются особенно хорошими диенофилами, однако они часто нестабильны и должны быть генерированы *in situ*, обычно путем окисления соответствующего циклического гидразина.

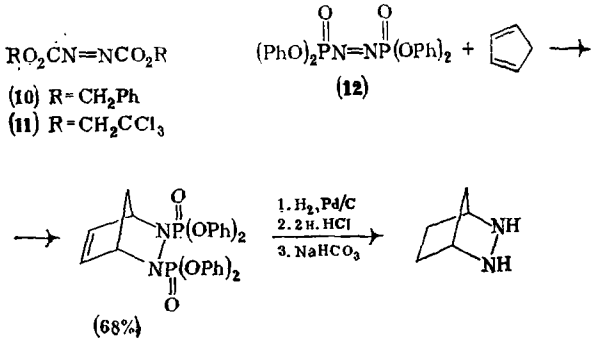

(6)


(7)


(8)

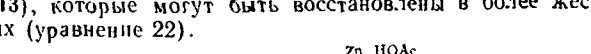

(9)

Делались попытки создания таких заместителей, которые бы активировали азогруппу и легко удалялись в мягких условиях, приводя к свободному гидразину. К ним относятся, например, дибензил- и бис(2,2,2-трихлорэтил)азодикарбоксилаты (10) и (11) и сложный эфир азодифосфоновой кислоты (12) [19]. Эфир (12) в отличие от алкиловых сложных эфиров карбоновых кислот можно гидролизовать без нагревания в присутствии основания (уравнение 21).

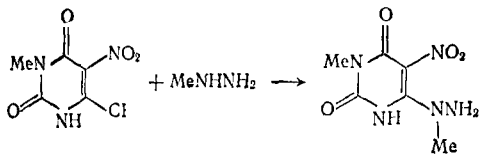


(5) Арилгидразины

Для получения арилгидразинов разработаны специальные методы. Распространенным способом их получения является химическое или электролитическое восстановление солей арендиазония [20]. Однако из-за низкой устойчивости эти соли предварительно превращают в более устойчивые соли арилазосульфокислоты (13), которые могут быть восстановлены в более жестких условиях (уравнение 22).



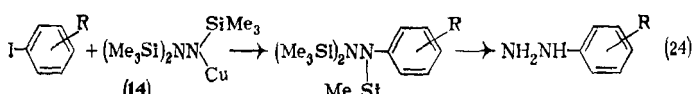
Лучшим способом получения диарилгидразинов является восстановление соответствующих азосоединений или присоединение к ним карбаниона (см. разд. 6.5.2). Используют также нуклеофильное замещение уходящих групп (обычно галогена) в активированных ароматических ядрах (уравнение 23) [21]. Однако



(23)

(> 85%)

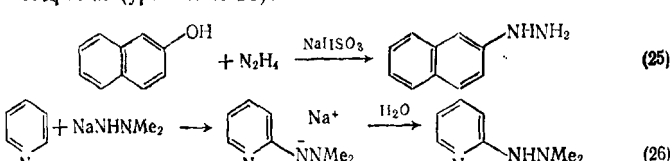
замещение галогена в неактивированных ароматических ядрах с помощью реакционноспособного, но опасного в обращении гидразида натрия может приводить к смеси изомеров вследствие промежуточного образования аринов. Для превращения неактивированных ароматических иодидов в арилгидразины был предложен медьсодержащий силилированный реагент (14) [22].



(24)

(14)

Некоторые фенолы могут быть превращены в соответствующие гидразины с помощью реакции Бухерера (уравнение 25); известен также вариант реакции Чичибабина, в котором используется гидразин (уравнение 26).



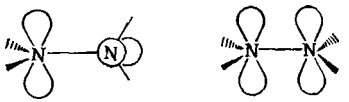
(25)

(26)

6.5.1.2. Структура и стереохимия [23]

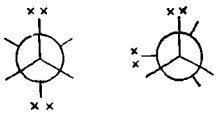
Атомы азота в гидразинах характеризуются тетраэдрической (пирамидальной) или плоской геометрией в зависимости от природы заместителей при азоте. В бипланарных гидразинах минимальной энергией обладает конформация, в которой две неподеленные электронные пары ортогональны (15). Для конформации (16) с заслоненными электронными парами (и заместителями) существует энергетический барьер вращения вокруг связи

N—N; экспериментально определенное значение $\Delta G^{\neq}$ для этого барьера составляет ~96 кДж/моль.



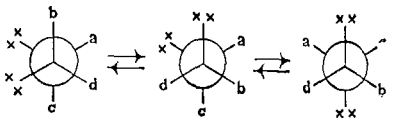
(15) (16)

В случае ациклических бипирамидальных гидразинов простой учет отталкивания электронных пар показывает, что наименьшей энергией обладает конформация (17). Однако имеющиеся экспериментальные данные и многие теоретические расчеты подтверждают представление о том, что в конформации с минимальной энергией (18) двугранный угол между электронными парами равен ~90° [24].



(17) (18)

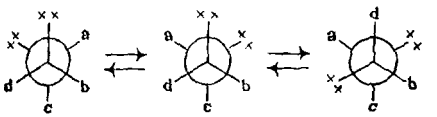
Для бипирамидальных гидразинов можно представить два типа процессов вращения: переход (19)$\rightleftarrows$(20), в ходе которого реализуется лишь одно заслоненное взаимодействие заместителей (c и b), и переход (19)$\rightleftarrows$(21), где неизбежно происходит переход в заслоненное положение обеих пар заместителей и свободных электронных пар. Предполагают, что первый процесс характеризуется более низким энергетическим барьером.



(21) (19) (20) (27)

Кроме вращения вокруг связи N—N бипирамидальные гидразины могут претерпевать инверсию при обоих атомах азота. Поскольку электроотрицательные группы при азоте в амине увеличивают барьер инверсии (см. разд. 6.1.2), то неудивительно, что для гидразинов характерны несколько более высокие значения барьера инверсии, чем в случае аминов. Для гидразинов недавно было точно доказано наличие двух типов барьеров инверсии [25]: а) превращение (22) в (23), в котором при инверсии заместители не оказываются в заслоненном положении в переходном состоянии («непересекающаяся» инверсия, *non-passing inversion*);

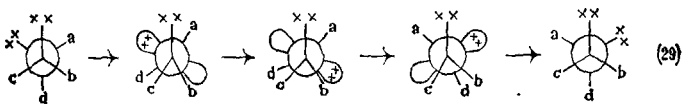
б) превращение (22) в (24), при котором необходим переход заместителей (d и a) в заслоненное положение («пересекающаяся» инверсия, *passing inversion*).



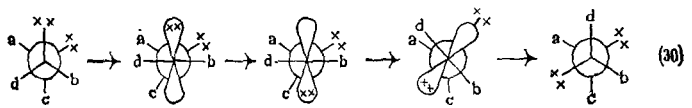
(28)

(23) (22) (24)

Предполагают [26], что именно различие в отталкивании между неподеленными электронными парами азота является главным фактором, отличающим высоко- и низкоэнергетические пути инверсии для бипирамидального гидразина. По низкоэнергетическому пути (уравнение 29) превращение не связано с переходом электронных пар в заслоненное положение в отличие от высокоэнергетического пути (уравнение 30).



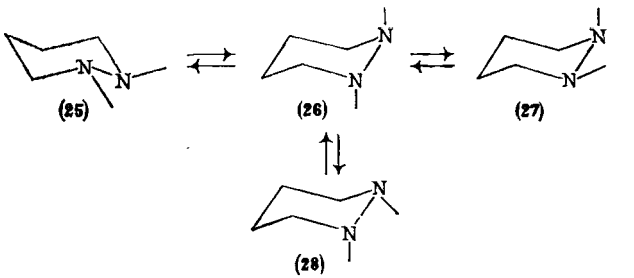
(29)



(30)

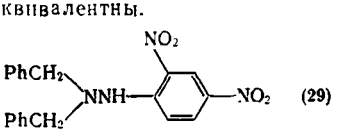
Существование двух различных видов N-инверсии было использовано для объяснения поведения некоторых ациклических и циклических гидразинов во время снятия ЯМР-спектров при различных температурах [27, 28]. Барьеры процесса «непересекающейся» инверсии при азоте составляют 28—34 кДж/моль, а барьеры «пересекающейся» инверсии имеют значения 42—50 кДж/моль. На практике часто трудно бывает провести различие между «непересекающейся» инверсией при азоте и более низкоэнергетическим процессом вращения [(19)⇄(20)]. При включении гидразинной группировки в циклическую систему происходит некоторое ограничение возможности вращения; однако при этом надо учитывать конформационные энергетические минимумы циклических систем. Так, для 1,2-диметилгексагидропиридазина, для которого, как было показано с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C, наиболее устойчивой является конформация (25), прежде всего при понижении температуры замедляется процесс инверсии цикла [28]. В результате этого в спектре ЯМР сигналы (25) выделяются из сигналов равновесной смеси (26)⇄(27)⇄(28). При дальнейшем понижении температуры процесс взаимоперехода (27)⇄(28) через (26)

замедляется в масштабах времени, необходимого для съемки спектра ЯМР. В итоге получается спектр «замороженной» смеси (27) ≡ (28), хотя преимущественно присутствующим конформером все еще является (25). Содержание (26), через который устанавливается равновесие между (27) и (28), слишком мало, чтобы его можно было обнаружить.



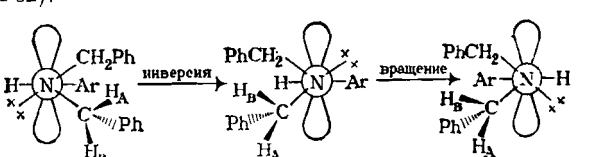
(31)

Гидразины принимают плоскую коиформацию при одиом из атомов азота, если в результате замещения при этом атоме происходит эффективная делокализация иеподелеиной электронной пары. Значения барьеров вращения вокруг связи N—N в этих плоскопирамидальных гидразинах занимают промежуточное положение между значениями энергетических барьеров для бипирамидальных и бипланарных гидразинов (63—71 кДж/моль) и могут быть измерены с помощью ЯМР-спектроскопии. Например, из ЯМР-спектров дибензиларилгидразина (29) следует, что его бензильные группы эквивалентны.



(29)

Однако бензильные протоны H_A и H_B каждой бензильной группы не эквивалентны, их магнитное окружение изменяется в результате процессов вращения и инверсии при N-1 (топомеризация) (схема 32).



(32)

Процесс вращения имеет более высокий энергетический барьер, и именно этот барьер может быть вычислен на основании данных о температуре, при которой происходит слияние сигналов

бензильных протонов, и на основании разницы их химических сдвигов $\Delta\delta$. Вращение в пирамидально-планарных гидразинах неизбежно включает переход неподеленных электронных пар в заслоненную конформацию, что объясняет более высокие значения экспериментально измеренных энергетических барьеров, чем в случае бипирамидальных гидразинов [29]. Полезным методом при изучении конформационных проблем в химии гидразинов оказывается фотоэлектронная спектроскопия [30].

6.5.1.3. Реакции [2, 5, 31, 32]

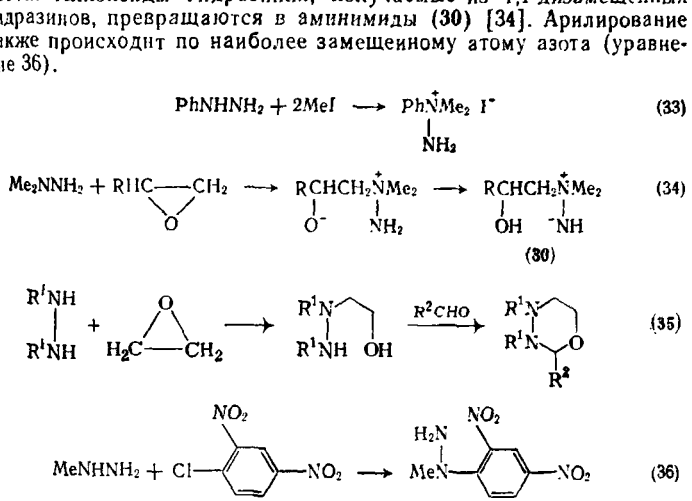
Сила гидразинов как оснований зависит главным образом от индукционного и резонансного эффектов заместителей. Сам гидразин (pK_a 7,95) — более слабое основание, чем аммиак (pK_a 9,24); основность монопротонированного гидразина $N_2H_5^+$ крайне мала и близка к основности воды. В отличие от аминов замещение атомов водорода алкильными группами в гидразинах понижает основность, однако гидразин протонируется по более алкилированному азоту. Резонансная делокализация неподеленной электронной пары в фенилгидразине (pK_a 5,27) значительно понижает основность, но не в такой степени, как в гидразидах [например, в $MeCONHNH_2$ (pK_a 3,24)]. Нередко простые алкилгидразины медленно поглощают диоксид углерода (и воду) из воздуха, образуя соли кислоты NH_2NHCO_2H. Соли алкилгидразинов с минеральными кислотами часто являются кристаллическими соединениями и могут быть использованы для идентификации или хранения.

(1) Нуклеофильные свойства

К наиболее характерным реакциям гидразинов относятся реакции, в которых гидразины проявляют себя как нуклеофильные агенты. Гидразин и многие его производные обаруживают аномально высокую нуклеофильную активность по отношению к углеродным центрам с sp^2-гибридизацией, связанным с соответствующими уходящими группами. Такая реакционная способность (α-эффект [33]) характерна и для других нуклеофильных агентов с электронными парами на электроотрицательных атомах рядом с нуклеофильным центром. Количественно эту способность можно определить путем сравнения скоростей реакции гидразинов со скоростями реакций аминов, обладающих близкими значениями pK_a. Хотя пока еще нет полного объяснения α-эффекта (возможно, что он определяется несколькими факторами, зависящими от рассматриваемого нуклеофильного агента и осуществляемой реакции), он наблюдается, по-видимому, в реакциях, для которых образование новой связи в значительной степени происходит уже в переходном состоянии. По мере уменьшения основности гидразина уменьшается и α-эффект.

(2) Алкилирование

Алкилирование гидразинов обычно протекает по более замещенному атому азота (уравнение 33). Если N-заместитель обладает электроноакцепторными свойствами или если алкилирующий агент имеет большой объем, атаке могут подвергаться и другие атомы азота. При алкилировании эпоксидами (уравнения 34, 35) и азиридинами также, как правило, реагирует замещенный атом азота. Алкоксиды гидразиния, получаемые из 1,1-дизамещенных гидразинов, превращаются в аминимиды (30) [34]. Арилирование также происходит по наиболее замещенному атому азота (уравнение 36).



(33)

(34)

(35)

(36)

(3) Ацилирование

Ацилирование несимметричных гидразинов происходит менее предсказуемым образом, чем алкилирование, и в значительной степени зависит от условий проведения реакции. Осложняющим обстоятельством является то, что образование продукта реакции может контролироваться кинетическими или термодинамическими факторами. Однако из-за электроноакцепторной природы ацильной группы моноацилирование осуществить проще, чем моноалкилирование. Ацилирование моноалкилгидразинов обычно приводит к смеси 1- и 2-моноацилпроизводных, моноарилгидразины ацилируются в положение 2. Однако были разработаны условия ацетилирования метилгидразина, позволяющие получать 1-ацетил-1-метилгидразин с очень высоким выходом [35]. Сравнение различных N-защитных групп было проведено на примере получения 1-арил-1-ароилгидразинов. Найдено, что наилучшей защитной группой является N-ацетильная группа (уравнение 37)

[36]. Как нуклеофильные агенты гидразины реагируют с сульфонил- и фосфорилгалогенидами, с другими ацилирующими агентами, такими как кетены и изоцианаты, а также с имидоилхлоридами, давая амидразоны (уравнение 38) [37].

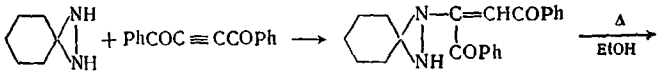
$$ArNHNH_2 \xrightarrow{Ac_2O} ArNHNHCOMe \xrightarrow{Ar^1COCl} \longrightarrow ArNNHCOMe \xrightarrow[HCl,\ EtOH]{} ArNCOAr^1 \quad (37)$$

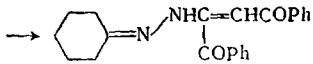
$$PhC(Cl)=NMe + H_2NNMe \longrightarrow PhC(NHMe)=N-NMe \quad (38)$$

(4) Реакции с соединениями, содержащими группы C=O *и* C=C

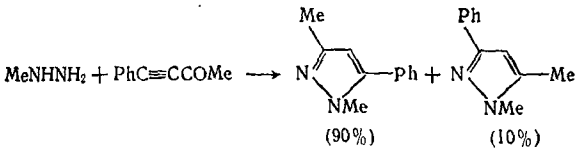
Активированные алкены реагируют с гидразинами (присоединение по Михаэлю) (уравнения 39, 40). Как и при алкилировании, со второй молекулой акрилонитрила предпочтительно реагирует наиболее замещенный атом азота. Аналогичная реакция присоединения в случае ацетиленов приводит к пиразолам (уравнение 41); региоизбирательность присоединения согласуется с первоначальным присоединением метилированного атома азота к тройной связи с последующей циклизацией.

$$NH_2NH_2 + CH_2=CHCN \longrightarrow NH_2NHCH_2CH_2CN \longrightarrow NH_2N(CH_2CH_2CN)_2 \quad (39)$$





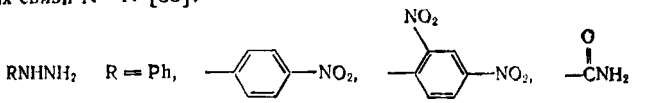
(40)



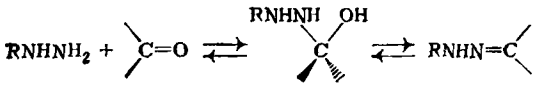
(41)

Хорошо известная конденсация гидразина и его производных (31)—(34) с альдегидами и кетонами происходит через образование тетраэдрического промежуточного соединения (35) (уравнение 42). Кристаллизуемость, а также устойчивость гидразонов к действию кислот по сравнению, например, с иминами привела к их широкому использованию для идентификации альдегидов и кетонов. Озазоны (36), являющиеся производными фенилгидразина и α-дикетонов или α-гидроксикетонов, применяют в химии углеводов. Другие реакции функциональных групп гидразонов лежат

в основе получения ряда гетероциклических соединений, содержащих связи N—N [38].

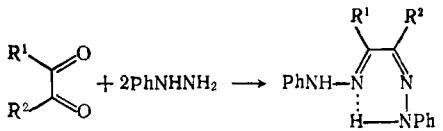


(31) (32) (33) (34)



(42)

(35)

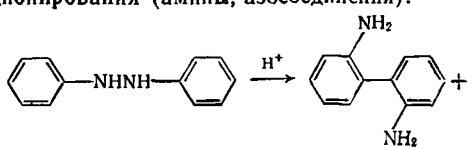


(43)

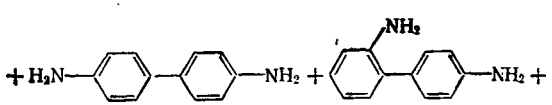
(36)

(5) Перегруппировки

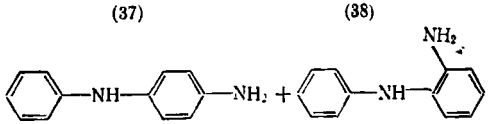
Бензидиновая перегруппировка заключается в превращении 1,2-диарилгидразинов в кислых условиях в бензидины (37), дифенилины (38), *о*-бензидины (39) и *о*- и *п*-семидины (40) и (41). Кроме этого иногда получают небольшие количества продуктов диспропорционирования (амины, азосоединения).



(39)



(37) (38)



(44)

(41) (40)

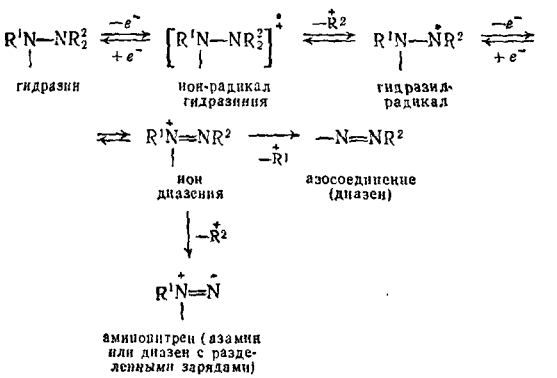
Много усилий было затрачено на изучение механизма бензидиновой перегруппировки. Реакция является внутримолекулярной

и протекает двумя параллельными путями: один путь — это реакция первого порядка, а второй — реакция второго порядка относительно $[H^+]$. Предложено несколько механизмов, которые учитывают эти и многие другие данные. Эти механизмы подробно обсуждаются в книге [39]. Перегруппировка происходит также при нагревании в отсутствие кислоты, однако в этом случае она протекает менее гладко и образуется бо́льшее количество продуктов осмоления.

Аминимиды представляют собой диполярные ионы, включающие положительно заряженный азот, связанный с азотом, несущим отрицательный заряд. Аминимиды склонны к перегруппировкам [см. (I)]; химия этих соединений рассматривается в обзоре [40].

(б) Окисление

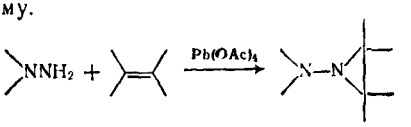
Различные ионы и радикалы, промежуточно образующиеся при окислении гидразинов в азосоединения и аминонитрены, представлены на схеме 45. Эти промежуточные продукты были выделены или идентифицированы спектроскопически [41]. Окисление до азосоединений происходит под действием ряда реагентов, включая диоксид марганца, оксид ртути(II), пероксид водорода, гипохлориты и диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты. Если гидразин легко доступен, его окисление представляет собой удобный путь получения азосоединений.



(45)

При окислении гидразинов, особенно 1,1-дизамещенных гидразинов [42], часто постулируется промежуточное образование аминонитренов. Однако аминонитрены не удается выделить и даже наблюдать спектроскопически, и в ряде случаев не ясно, действительно ли они являются промежуточными соединениями. При проведении реакции окисления различных 1,1-дизамещенных гидразинов в присутствии олефинов (уравнение 46) Рис с сотр. [43] выделили азиридины с очень высокими выходами. Этот факт убедительно доказывает промежуточное образование аминонитре-

на. Окисляющим агентом всегда является тетраацетат свинца (ТАС), а замещенный атом азота гидразина входит в гетероциклическую систему.



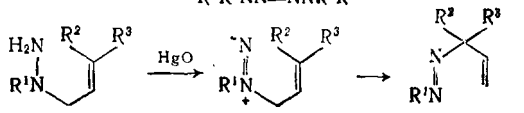
(46)

К остальным продуктам, которые обычно образуются при окислении других 1,1-дизамещенных гидразинов [44], относятся соответствующие амины, тетразены или соединения, возникающие в результате выделения молекулярного азота (уравнение 47). Окисление аллилгидразинов (42) оксидом ртути(II) приводит к аллильным азосоединениям (43) в результате [3,2]-сигматропной перегруппировки промежуточно образующегося диазена (аминонитрена) [45] (уравнение 48).

$$R^1—R^2 + N_2 \longleftarrow R^1R^2NNH_2 \longrightarrow R^1NHR^2 \qquad (47)$$

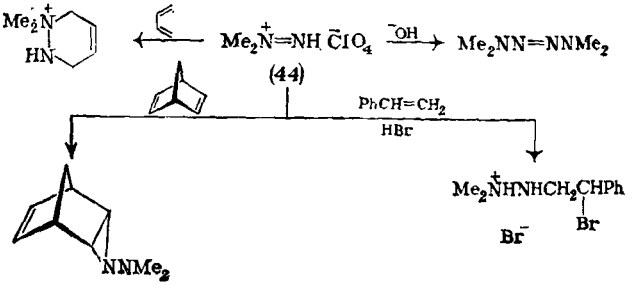
$$\downarrow$$

$$R^1R^2NN{=}NNR^1R^2$$



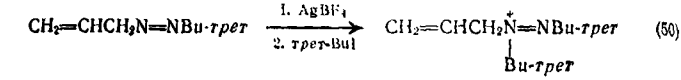
(42) (43) (48)

Аминонитрены не удается выделить, однако в некоторых случаях были получены протонированные формы аминонитренов — ионы диазения. Наиболее хорошо изучен ион 1,1-диметилдиазения, полученный окислением гидразина бромом в кислой среде и выделенный в виде соли хлорной кислоты (44). Это соединение претерпевает ряд интересных превращений [46], включая димеризацию в тетразен, происходящую при нейтрализации кислого раствора, присоединение к бутадиену по Дильсу — Альдеру, электрофильное присоединение к стиролу и реакцию циклоприсоединения с норборненом, приводящую к азиридину (схема 49).



(49)

Алкилированием азосоединений [41] был получен ряд других солей диазения, включая соединение (45).



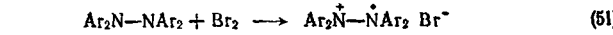
(50)

(45)

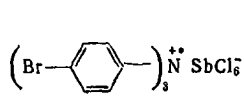
Использование гидразина в качестве восстанавливающего агента [47] предполагает наличие одного из трех условий: а) присутствия основания, как в случае восстановления карбонильных соединений по Кижнеру — Вольфу; б) использования диспергированных металлов в качестве катализаторов при восстановлении, например, ароматических соединений; в) применения гидразина как источника диимина (см. разд. 6.5.2.4).

6.5.1.4. Гидразил-радикалы [48]

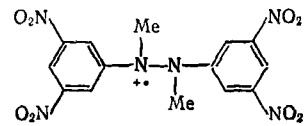
При действии брома тетраарилгидразины окисляются (уравнение 51) до катион-радикалов (радикал-ионы гидразиния; см. уравнение 45). Изучение катион-радикалов тетраалкилгидразина, полученных электролитическим окислением гидразинов или с помощью сурьмяной соли (46), методом ЭПР приводит к выводу [49], что ни для одного из атомов азота не характерна плоская геометрия. В то же время считают, что катион-радикал (47), полученный окислением гидразина тетраацетатом свинца, имеет плоскую геометрию при обоих атомах азота [50].



(51)

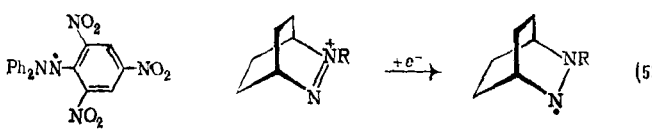


(46)



(47)

Наиболее известным гидразильным радикалом (см. уравнение 45) является дифенилпикрилгидразил (ДФПГ) (48). Этот радикал удается выделить, и он не реагирует с кислородом. Однако до последнего времени алкилгидразилы были почти неизвестны. Недавно в продуктах фотолиза ди-*трет*-бутилпероксида в присут-



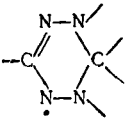
(52)

(48) (50) (49)

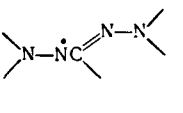
R=*трет*-Bu

ствии 1,1-диалкилгидразинов методом ЭПР-спектроскопии обнаружены 1,1-диалкилгидразил-радикалы, а относительно более устойчивый радикал (49) образуется при кулонометрическом титровании соли диазения (50) [51] (R = *трет*-Bu).

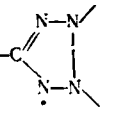
Другой класс устойчивых гидразилов составляют вердазилы (51)—(53) [52]. Все они обладают сходными структурными особенностями, и их устойчивость аналогична устойчивости ДФПГ.



(51)



(52)



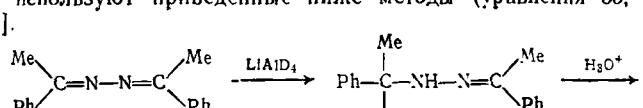
(53)

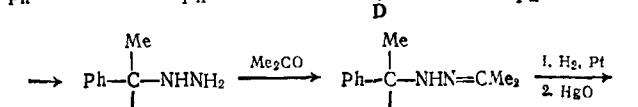
6.5.2. АЗОСОЕДИНЕНИЯ (ДИАЗЕНЫ)

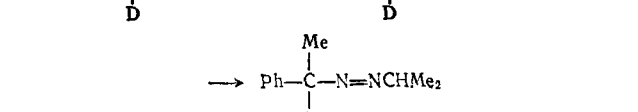
6.5.2.1. Методы получения [1—3, 30, 31]

(1) Окисление гидразинов

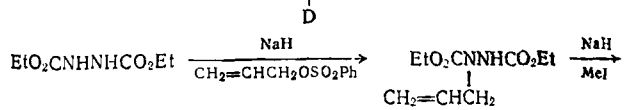
Синтезы 1,2-замещенных гидразинов можно одновременно рассматривать как синтезы соответствующих азосоединений. Необходимое для получения азосоединения окисление обычно проводят с помощью оксида ртути(II), брома, гипохлоритов или солей меди и воздуха. Для получения несимметричных азосоединений используют приведенные ниже методы (уравнения 53, 54) [53].

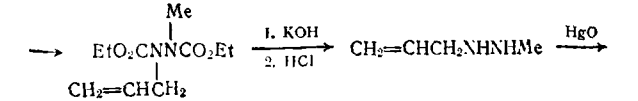






(53)





(54)

(2) Перегруппировки, приводящие к образованию связи N=N

Поскольку несимметрично замещенные мочевины (**54**) можно легко получить из изоцианатов и аминов, широко распространено их превращение в несимметричные азосоединения через промежуточное образование гидразинов. Омэ, Шмитц и сотр. предложили использовать N,N′-диалкилсульфонамиды (**55**) [54, 55].

$$R^1NHCONHR^2 + \textit{трет}\text{-BuOCl} + \textit{трет}\text{-BuOH} \longrightarrow$$

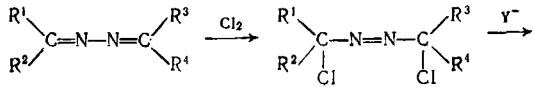
(54)

$$\longrightarrow [R^1NHNHR^2] \longrightarrow R^1N{=}NR^2 \qquad (55)$$

$$R^1NHSO_2NHR^2 + NaOCl + NaOH \longrightarrow [R^1NHNHR^2] \longrightarrow R^1N{=}NR^2 \qquad (56)$$

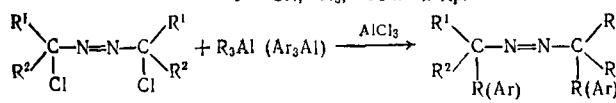
(55)

Для дихлоразоалканов, легко получаемых из соответствующих азинов, характерно замещение галогена при действии ряда нуклеофильных агентов [32], включая H^- ($LiAlH_4$) и D^- ($LiAlD_4$) (уравнение 57) [56]. Алкилирование по Фриделю — Крафтсу приводит к *трет*-алкилазоалканам (**56**) [57] (уравнение 58). Симметричные *трет*-алкилазоалканы (**57**) получают также непосредственно из *трет*-алкиламинов (уравнение 59).



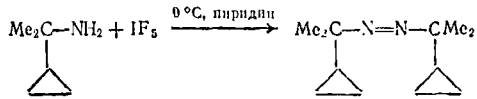
(57)

Y = CN, N_3, SPh и др.



(58)

(56)

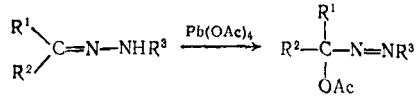


(59)

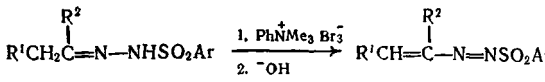
(57)

Известен ряд методов превращения более легкодоступных гидразонов в азоалканы (уравнения 60—63), включая изомеризацию под действием основания [58]. Однако многие азосоединения, имеющие α-водородные атомы, под воздействием температуры (или света) таутомеризуются в более устойчивые гидразоны, что сужает применимость данного метода.

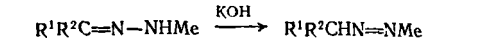
(60)



(61)



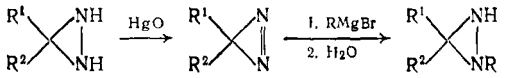
(62)



(63)

6.5.2.2. Циклические азосоединения

Простейшим представителем этого класса соединений является диазирин (58; $R^1 = R^2 = H$), неожиданно оказавшийся несравненно более устойчивым, чем изомерный диазометан (для которого первоначально предполагалась циклическая структура). Диазирины, как правило, получают окислением диазиридинов (уравнение 64); окислителем обычно служит оксид ртути(II). В отличие от диазоалканов диазирины умеренно устойчивы к действию кислот. Напряжение в цикле проявляется в способности этих соединений реагировать с реактивами Гриньяра [59]. Подобно диазоалканам для диазиринов характерно термическое или фотохимическое разложение до карбенов (уравнение 65) [60].



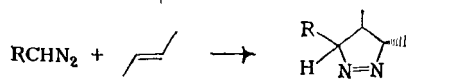
(64)

(58)

(65)

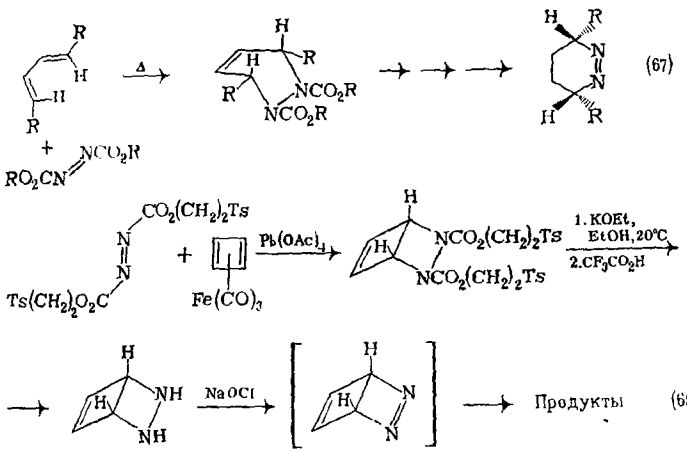
Известны очень немногие диазетины (59), однако пиразолины легко получаются в результате 1,3-диполярного присоединения диазоалканов к активированным олефинам (уравнение 66) [60].

(59)



(66)

Ряд тетрагидропиридазинов был получен присоединением диенов к алкилазодикарбоксилатам по Дильсу — Альдеру с последующим восстановлением, гидролизом, декарбоксилированием и окислением (уравнение 67). При использовании 1,2-бис(β-тозилэтоксикарбонил)диазена (уравнение 68) [61] удается избежать применения жестких условий, необходимых для гидролиза карбаматов.



(67)

(68)

6.5.2.3. Ароматические азосоединения

Специальные методы [3] получения соединений этого класса показаны на примере реакций, приведенных ниже (уравнения 69—81). Некоторые из этих реакций чрезвычайно важны для промышленности, производящей красители.

$$ArN_2^+ + ArX \longrightarrow ArN{=}NArX \qquad (69)$$

$X = NR^1R^2$, OH, OR и т. д.

$$R^1R^2CH_2 + ArN_2^+ \longrightarrow R^1R^2CHN{=}NAr \qquad (70)$$

R^1, $R^2 = CO_2R$ и т. д.

$$ArNO + Ar^1NH_2 \longrightarrow ArN{=}NAr^1 \qquad (71)$$

$$ArNHNH_2 + MeCOCHCO_2Et \longrightarrow ArN{=}NC(Me){=}CHCO_2Et \qquad (72)$$

(Cl)

$$ArMgBr + Ar^1N_2^+\,Cl^- \cdot ZnCl_2 \longrightarrow ArN{=}NAr^1 + MgBrCl + ZnCl_2 \qquad (73)$$

$$ArNO_2 + Zn + NaOH \longrightarrow ArN{=}NAr \qquad (74)$$

$$ArNO_2 + NaBH_4 \xrightarrow{\text{ДМСО}} ArN{=}NAr \qquad (75)$$

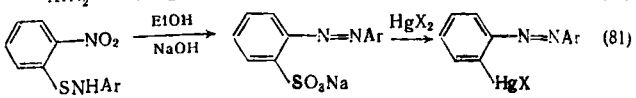
$$ArNHNHAr^1 + EtO_2CN{=}NCO_2Et \longrightarrow ArN{=}NAr^1 + EtO_2CNHNHCO_2Et \qquad (76)$$

$$ArNO + Ph_3As^{+}\overset{-}{N}Ar^1 \longrightarrow ArN{=}NAr^1 + Ph_3AsO \quad (77)$$

$$ArN_2^{+}\ BF_4^{-} \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ Cu,\ ацетон} ArN{=}NAr \quad (78)$$

$$ArNH_2 \xrightarrow{X} ArN{=}NAr \qquad X = MnO_2,\ NaOCl,\ IF_5 \text{ или } Cu^{2+},\ H_2O_2 \quad (79)$$

$$ArN_2^{+}\ X^{-} + AgC{\equiv}CPh \longrightarrow ArN{=}NC{\equiv}CPh + AgX \quad (80)$$



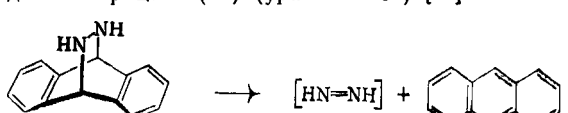
(81)

6.5.2.4. Монозамещенные диазены и диимины

Получение и изучение монозамещенных диазенов RN=NH начато только в 1965 г. в основном Косовером с сотр. [62]. Эти соединения чувствительны к воздействию кислорода и оснований и устойчивы только в разбавленных растворах. Диазенильный водород обладает слабокислыми свойствами ($pK_a \approx 18$), а диазенил-анион является хорошим нуклеофилом и присоединяется к карбонильным группам (уравнение 82). Считают, что монозамещенные диазены выступают в качестве промежуточных соединений при восстановлении карбонильных соединений по Кижнеру — Вольфу.

$$Me_3CN{=}NH + CH_2O \xrightarrow{^{-}OH} Me_3CN{=}NCH_2OH \quad (82)$$

Сам диимин HN=NH оказался ценным реагентом для осуществления *цис*-присоединения водорода к ненасыщенным системам, обычно к связи C=C. Его получают *in situ* окислением гидразина метапериодатом натрия [63], солями меди(II) и пероксидом водорода, а также через N-хлордиизопропиламин или термолизом производного антрацена (60) (уравнение 83) [64].

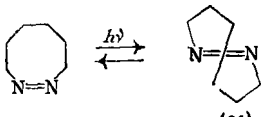


(60) (83)

6.5.2.5. *цис-транс*-Изомерия

Синтез ациклических и ароматических азосоединений неизменно приводит к получению более устойчивого *транс*-изомера. Для ароматических азосоединений *цис*-изомер обычно может быть получен путем фотоизомеризации [65]; для удаления *транс*-изомера, присутствующего в возникающей равновесной смеси, как правило, используют методы хроматографии. В обычных циклических

азосоединениях, конечно, преобладает *цис*-изомер, однако *транс*-1,2-диазациклооктен-1 (61) был получен Овербергером с сотр. [66] при фотолизе *цис*-изомера. *цис*-2-Азопропан (62) является одним из немногих ациклических алифатических *цис*-азосоединений, которые удалось выделить. Предполагают, что *цис*-2-азопропан образуется непосредственно из тиадиазолидин-1,1-диоксида в условиях термического разложения по методу Омэ и др., поскольку окисление *гидразина* гипохлоритом приводит только к *транс*-изомеру [54]. *цис*-1-Азонорборнан (63) также достаточно устойчив и может быть выделен [67].



(84)

(61)

(62) (63)

Результаты измерения энтальпии переноса растворителя показывают, что термическая *цис-транс*-изомеризация азобензола протекает через инверсию при атоме азота, а не по механизму, включающему вращение вокруг связи N=N [68].

6.5.2.6. Термическое и фотохимическое разложение

Некоторые азосоединения широко используют как источники получения свободных радикалов при нагревании (или фотолизе) [69]. Выброс молекулы азота может происходить путем согласованного разрыва двух связей при азогруппировке (уравнение 85) или через диазенильный радикал (уравнение 86).

$$R^1N{=}NR^2 \longrightarrow {\cdot}R^1 + N_2 + {\cdot}R^2 \qquad (85)$$

$$R^1N{=}NR^2 \rightleftarrows {\cdot}R^1 + {\cdot}N{=}NR^2 \longrightarrow N_2 + {\cdot}R^2 \qquad (86)$$

Для выяснения истинного механизма был использован ряд методов [70]. Образование диазенильных радикалов (64) при разложении фенилазотрифенилметана наблюдалось с помощью метода ХИДПЯ [71]. Замена алкильной группы R [метильной в (65) на аллильную в (66)] незначительно влияет на скорость разложения в газовой фазе, хотя энергии диссоциации для аналогичных связей R—H различаются на 80 кДж/моль. Если бы в данном случае имел место согласованный процесс, то следовало бы ожидать

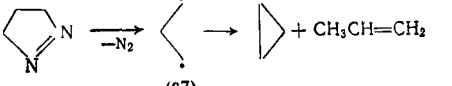
значительного увеличения скорости реакции для (66) по сравнению с (65).

$$PhN{=}NCPh_3 \longrightarrow PhN{=}N\cdot + Ph_3C\cdot \qquad (87)$$

(64)

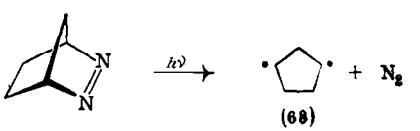
$MeN{=}NCH_2CH{=}CH_2$ (65) $CH_2{=}CHCH_2N{=}NCH_2CH{=}CH_2$ (66)

Было высказано предположение, что в растворе согласованный механизм более вероятен в том случае, когда оба генерируемых радикала одинаково устойчивы. Для того чтобы выяснить, какой из процессов [(85) или (86)] реализуется, использовали внутримолекулярное улавливание диазенильных радикалов, рацемизацию хиральных азосоединений, исследовали влияние давления и вязкости на скорость реакции и кинетические изотопные эффекты [72]. Из-за более низких значений энергий основного состояния (29—33 кДж/моль) для *транс*-азосоединений по сравнению с *цис*-соединениями свободная энергия активации при разложении *цис*-соединений имеет более низкие значения [73]. Полагают, что термическое и фотохимическое разложение пиразолинов (уравнение 88) протекает через соответствующий бирадикал (67), точная структура которого изучается [60]. На основании данных по изучению влияния заместителей сделан вывод, что в переходном состоянии происходит разрыв связей N—C при обоих атомах азота. Образование бирадикала (68) при облучении исходного азосоединения в стекловидной матрице при 5,5 К [74] доказано методом



(88)

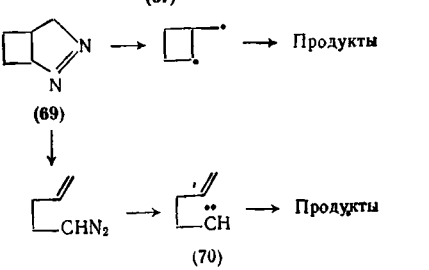
(67)



(89)

(68)

(67)



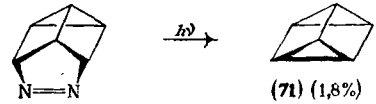
(69)

(90)

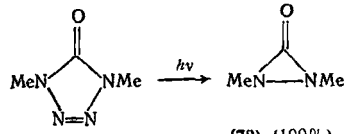
(70)

ЭПР-спектроскопии (уравнение 89). Однако термическое разложение некоторых пиразолинов может протекать и другим способом, а именно *путем обратного 1,3-диполярного* присоединения. Так, нагревание **(69)** приводит к продуктам, образующимся из карбена **(70)**, наряду с продуктами, получаемыми более обычным путем при участии бирадикала (уравнение 90).

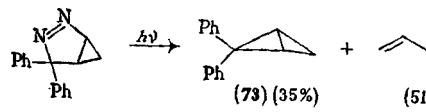
Отщепление молекулы азота (деазетирование) из многих *других циклических азосоединений* приводит к углеводородам в результате рекомбинации промежуточно образующегося бирадикала. Фотохимическое разложение было, в частности, использовано для получения соединений с напряженным циклом **(71)**—**(74)** (уравнения 91—94). Наиболее эффектным из этих синтезов является получение призмана **(71)**.



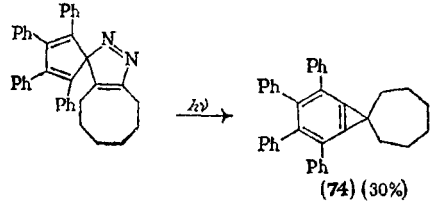
(71) (1,8%) (91)



(72) (100%) (92)



(73) (35%) (51%) (93)

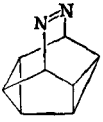


(74) (30%) (94)

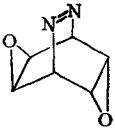
Фотохимическое разложение ациклических азосоединений [65] часто происходит путем фотокатализуемой *транс*→*цис*-изомеризации с последующим термическим разложением нестабильного *цис*-соединения на радикалы. Однако если *цис*-изомер термически устойчив, наблюдается непосредственное образование радикалов из *транс*-изомера [75].

В то же время известен ряд примеров деазетирования [76], которое не включает стадии промежуточного образования биради-

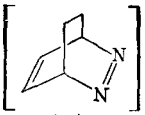
калов (последние не удается зафиксировать). Эти процессы представляют собой реакции циклореверсии, контролируемые правилами орбитальной симметрии (например, уравнения 95—97).



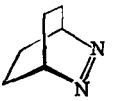
(78%) (95)



(96)

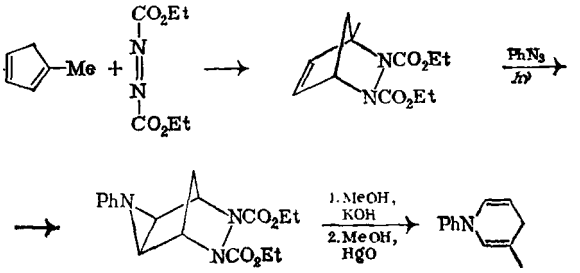


(75) (97)



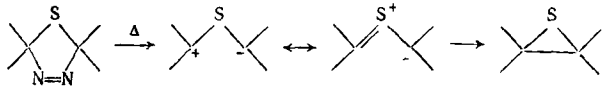
(76)

Описанные процессы отщепления азота протекают стереоспецифично; продукты замыкания цикла не образуются. Более того, отщепление азота обычно происходит быстро по сравнению с этим процессом в случае модельных соединений, разложение которых включает образование радикалов. Так, (**76**) — восстановленный аналог (**75**) необходимо нагреть до 100 °C для того, чтобы произошло выделение азота. Реакция циклореверсии нашла применение в синтезе дигидропиридинов [77] (уравнение 98).



(98)

Выброс азота из Δ^3-1,3,4-тиадиазолинового цикла в условиях термолиза приводит к илиду (77) (обратное 1,3-диполярное циклоприсоединение) и затем к тиирану (78) [78].

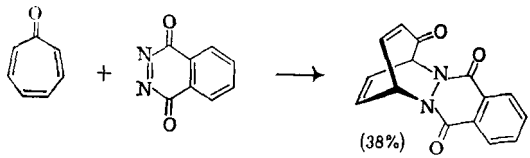


(99)

(77) (78)

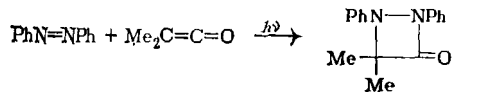
6.5.2.7. Прочие реакции азосоединений

Среди реакций азодикарбонильных производных, являющихся сильнейшими диенофилами, особенно распространены реакции циклоприсоединения (уравнение 100) [79]. С кетенами они реагируют по схеме [2 + 2]-циклоприсоединения (уравнение 101). Присоединение аналогичного типа является, видимо, первой стадией при фотохимическом присоединении азобензолов к дикетену (уравнение 102). Для обеих этих реакций предполагается, что реагирующей частицей является именно *цис*-азосоединение.

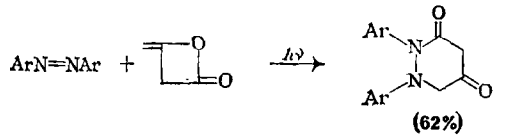


(100)

(38%)



(101)

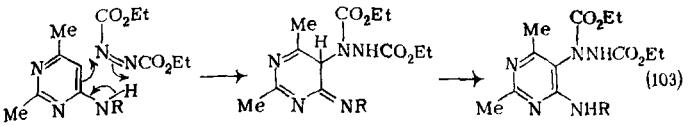


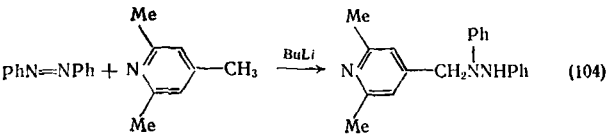
(102)

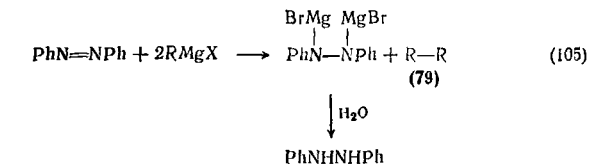
(62%)

Реагент универсальной природы, диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты, в реакциях с алкенами может выступать и в качестве енофила. Это было использовано для введения гидразиновой функции при С-5 пиримидинового цикла (уравнение 103) [80]. Успешно протекает присоединение карбанионов к азосоединениям [81] (уравнение 104). Обычно наблюдаемой реакцией является постадийный перенос электронов к связи N=N с образованием гидразосоединений при последующем гидролизе (урав-

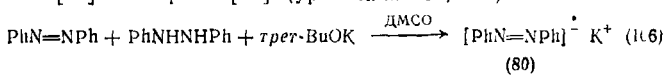
нение 105). Иногда выделяют димер (79) радикала, образующегося из карбаниона.

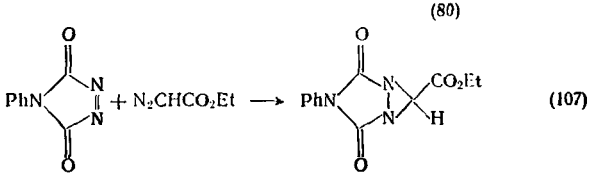

(103)

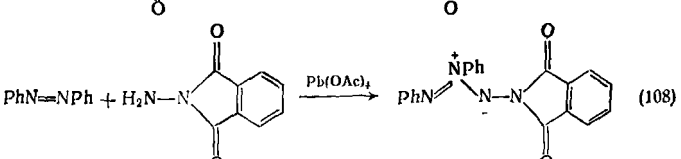

(104)


(105)

Можно осуществить присоединение одного электрона к связи N=N, в результате чего образуется анион-радикал азобензола (80) (уравнение 106). Известны также примеры присоединения карбена [82] и нитрена [83] (уравнения 107, 108) к связи N=N.

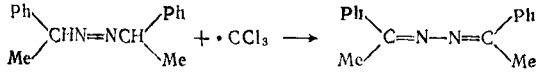

(106)


(107)

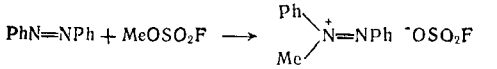

(108)

Под действием многих окислителей азосоединения превращаются в азоксипроизводные (см. разд. 6.5.2.8), однако азины получают с помощью реакций отщепления водорода под действием радикалов (уравнение 109). Алкилирование атомов азота азогруппы

приводит к солям диазения [84]; для осуществления этой реакции необходимы эффективные алкилирующие агенты (уравнение 110).

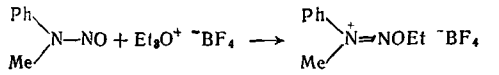


(109)



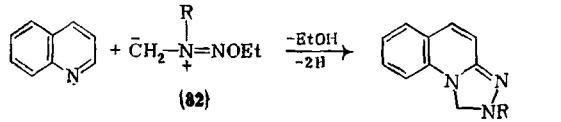
(110)

Соли N-алкоксидиазения (81) образуются из N-нитрозосоединений при алкилировании реагентом Меервейна (уравнение 111). Эти соли легко претерпевают депротонирование с образованием диполярных частиц (82), которые вступают в реакцию циклоприсоединения с азометиновой связью гетероциклических соединений и оснований Шиффа и также вызывают дегидрирование (уравнения 112, 113).



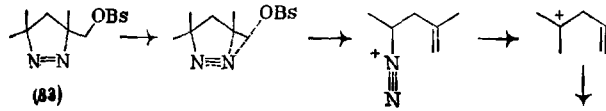
(111)

(81)



(112)

(82)



(113)

(83)

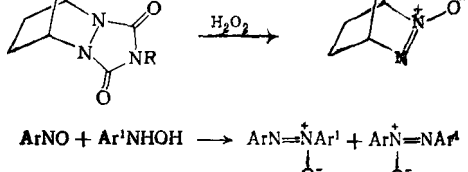
Продукты

Ионы азокарбения $\overset{+}{\diagdown}C-N=N-$ играют определенную роль в химии α,α'-дихлоразоалканов [32], а наличие связи N=N способствует вытеснению уходящей бромильной группы при сольволизе (83) [85].

6.5.2.8. Азоксисоединения [3, 5]

Недостаток многих методов получения азоксисоединений (уравнения 114—117) состоит в отсутствии региоспецифичности в тех случаях, когда N-заместители не идентичны. Однако имеются данные о том, что окисление азосоединений такими окислителями,

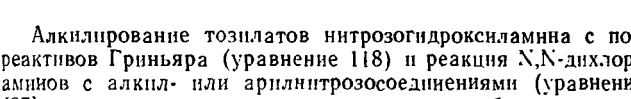
как *трет*-бутилгидропероксид — гексакарбонил молибдена и оксид молибдена — дипивалоилметан, протекает региоизбирательно [86].



(114)

$$ArNO + Ar^1NHOH \longrightarrow ArN{=}\overset{+}{N}Ar^1 + Ar\overset{+}{N}{=}NAr^1 \quad (115)$$

$$ArN{=}NAr^1 + RCO_3H \longrightarrow Ar\overset{+}{N}{=}NAr^1 + ArN{=}\overset{+}{N}Ar^1 \quad (116)$$



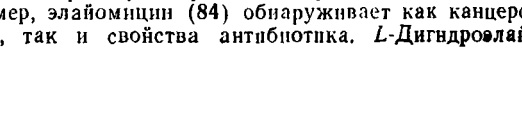
(117)

Алкилирование тозилатов нитрозогидроксиламина с помощью реактивов Гриньяра (уравнение 118) и реакция N,N-дихлоралкиламинов с алкил- или арилнитрозосоединениями (уравнение 119) [87] лежат в основе двух подходов к региоизбирательному синтезу азоксисоединений. Еще один метод синтеза соединений этого класса, разработанный Моссом с сотр. [88], заключается в алкилировании диазотатов [89] (уравнение 120).

$$Ar\overset{+}{N}{=}NOTs + RMgCl \longrightarrow Ar\overset{+}{N}{=}NR \quad (118)$$

$$R^1NCl_2 + R^2NO \xrightarrow{X} R^1N{=}\overset{+}{N}R^2 \quad (119)$$

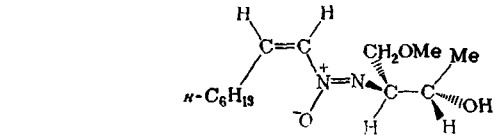
$X = HO^-,\quad CuCN,\quad CuCl,\quad KI$



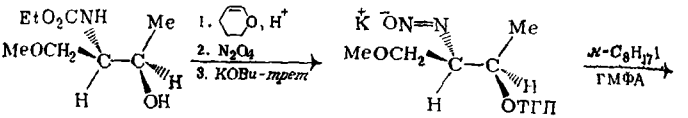
(120)

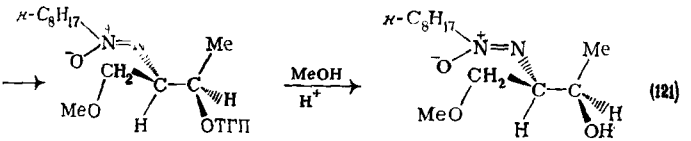
Для азоксисоединений, выделяемых из природных источников, обычно характерно проявление физиологической активности; например, элайомицин (84) обнаруживает как канцерогенные свойства, так и свойства антибиотика. *L*-Дигидроэлайомицин был

получен 12-стадийным синтезом, включающим алкилирование диазотата, с общим выходом 8% (уравнение 121).



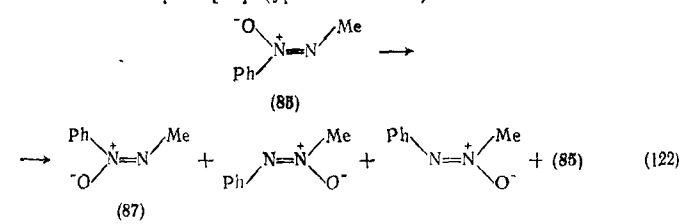
(64)





(121)

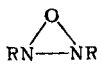
Термодинамически более устойчивые *транс*-азоксисоединения в условиях фотолиза [90, 91] превращаются в равновесную смесь, содержащую *цис*-изомеры и изомеры, образующиеся в результате миграции кислорода. Например, фотолиз (85) приводит к четырем возможным изомерам [92] (уравнение 122).



(122)

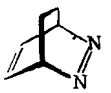
Получение продуктов миграции кислорода связано с промежуточным образованием оксадиазиридина (86). Известны примеры, когда эту необычную циклическую систему выделяли при фотолизе других азоксисоединений [93]. Хотя некоторые *цис*-азоксиалканы превращаются в *транс*-изомеры даже при комнатной температуре, (87) не изомеризуется и в кипящем бензоле. Превращение *цис*-изомера азоксибензола в *транс*-изомер при комнатной температуре происходит быстро, но в гептане примерно в 10 раз быстрее, чем в этаноле. Превращение циклических азосоединений в соответствующие азоксипроизводные может приводить к появлению значительной термической устойчивости [94]. В то время как

диазен (88) не удается выделить вследствие быстро протекающей согласованной фрагментации, его N-оксид устойчив вплоть до 175 °С.



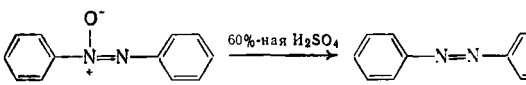
R= *трет*-Bu, *н*-Bu, *изо*-Pr

(86)

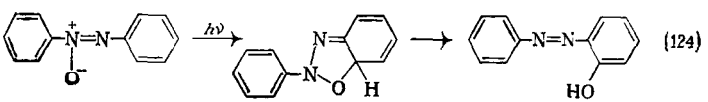


(88)

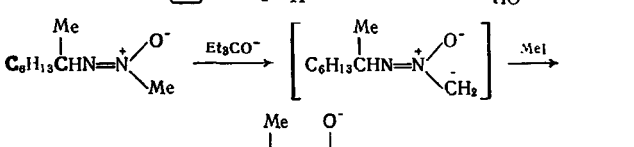
Диарилазоксисоединения в условиях перегруппировки Валлаха, проводимой в сильной кислоте, превращаются в *п*-гидроксиазосоединения (89) [95]. Известен также фотохимический вариант этой перегруппировки (уравнение 124), который включает миграцию кислорода азоксигруппы в *орто*-положение более удаленного ароматического кольца, как было показано с помощью метки ^{15}N.



(89) (123)



(124)



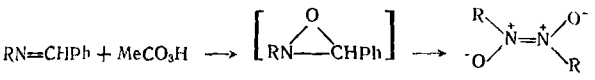
(125)

Азоксигруппа может стабилизовать положительный заряд, неспаренный электрон или отрицательный заряд на углеродном атоме, связанном с неокисленным атомом азота. Протоны при углеродном атоме рядом с окисленным атомом азота обладают достаточной кислотностью и могут быть удалены с помощью *трет*-алкоксидов (уравнение 125) [96].

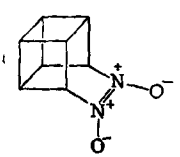
6.5.2.9. Азодиоксисоединения

Эти соединения представляют собой димеры нитрозосоединений (см. разд. 7.1). Ациклические азодиоксисоединения регенерируют мономеры при переходе в раствор при комнатной температуре или при нагревании [97]. Димеры нитрозоалканов получают при окислении бензальдиминов с помощью пероксусной кислоты (уравнение 126) или прямым окислением аминов. Синтезированы

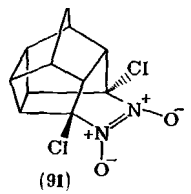
некоторые полициклические производные, например (90) и (91), которые остаются в азоноксиформе даже при нагревании [98].



(126)



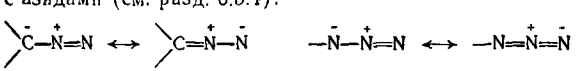
(90)



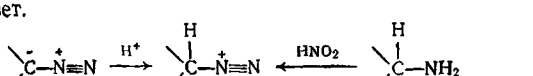
(91)

6.5.3. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ [20, 99]

Диазосоединения обладают формальным и химическим сходством с азидами (см. разд. 6.5.4):



Подобно азидам они выделяют молекулу азота с такой легкостью, что низкомолекулярные представители этой группы соединений в чистом виде представляют известную опасность. Соли диазония (92) формально получаются из диазосоединений путем протонирования или алкилирования по углероду; эти соли могут быть также получены нитрозированием аминов (уравнение 127). Однако алифатические диазониевые соли выделить не удается [100], так как они спонтанно разлагаются с выделением молекулы азота под влиянием нуклеофильной атаки или в результате образования карбенового иона [101]. Многие реакции диазосоединений протекают путем протонирования и последующего разложения диазониевых частиц. Ароматические диазонневые соли $ArN_2^+X^-$ значительно более устойчивы (см. разд. 6.3.3). Спектроскопические свойства азидов и диазосоединений также сходны. Характеристическое поглощение диазосоединений $\lambda_{макс}$ 2040—2120 $см^{-1}$, для азидов $\lambda_{макс}$ 2140—2240 $см^{-1}$. Алкил-, арил- и ацилазиды бесцветны, диазосоединения окрашены в желтый или красный цвет.



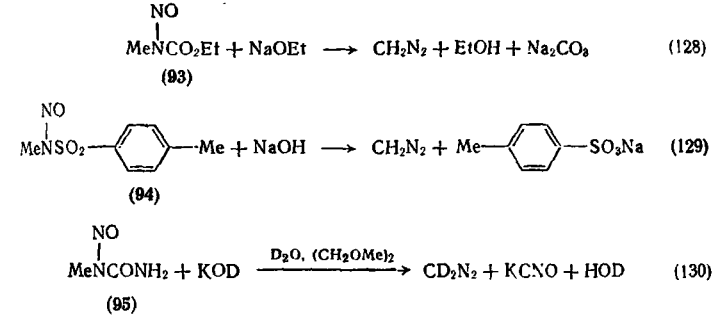
(127)

(92)

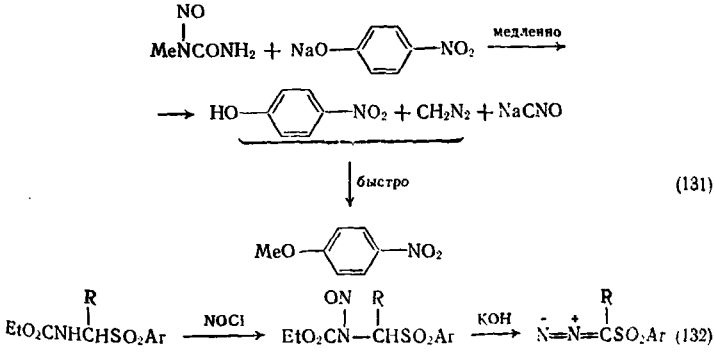
6.5.3.1. Методы получения [102]

В лабораторных условиях диазометан обычно используют в виде раствора и получают при действии основания на N-алкил-N-нитрозоуретаны (93) или другие доступные соединения (94) или

(95), которые более устойчивы и не обладают канцерогенностью нитрозоуретанов. [$^2H_2$]-Диазометан получают с помощью модификации этого метода [103].



Менее трудоемким способом получения диазометана является, возможно, действие хлороформа и основания (т. е. дихлоркарбена) на гидразин. В последнее время выходы в этой реакции были увеличены за счет использования каталитического количества 18-краун-6 в качестве катализатора фазового переноса [104]. Использованию и работе с большими количествами диазометана препятствует опасность этого вещества, однако диазометан можно генерировать и расходовать *in situ* в том случае, если сопряженное основание кислоты, подвергающейся метилированию, одновременно используется для разложения исходного соединения (уравнение 131). Этим способом удается избежать возникновения значительных концентраций диазометана. Естественно, разложение N-нитрозоуретанов основаниями используется не только как метод получения диазометана (уравнение 132).

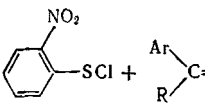


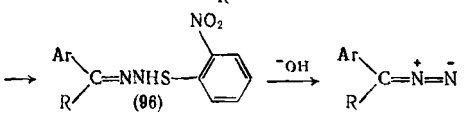
Диазосоединения могут быть получены умеренным нагреванием литиевых солей тозилгидразонов, причем разложение образующихся диазосоединений за счет образования карбенов удается свести к минимуму, если диазосоединения можно удалять перегонкой по мере их образования (уравнение 133) [105]. Аналогичное разложение *о*-нитробензолсульфенилгидразонов (96) происходит под действием основания (уравнение 134).

$$\mathrm{AdCHO + NH_2NHTs \longrightarrow AdCH{=}NNHTs \xrightarrow{BuLi}}$$

$$\longrightarrow \mathrm{AdCH{=}NNTs \xrightarrow[1\ ч,\ 1{,}0\ мм\ рт.\ ст.]{70\text{—}120\ ^\circ C} AdCHN_2} \qquad (133)$$

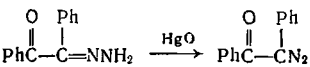
Ad = адамантил





(134)

Окисление гидразонов до диазосоединений обычно проводят с помощью оксида ртути(II) (уравнение 135); используют оксиды и других металлов.



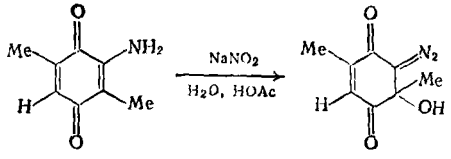
(135)

Для синтеза α-карбонилдиазосоединений разработано большое число методов, имеющих препаративное значение; так, для получения эфиров α-диазокарбоновых кислот и α-диазокетонов используют нитрозирование соответствующих аминов. Активирующий эффект карбонильной группы способствует отщеплению протона в диазониевой соли еще до выброса молекулы азота (уравнение 136). Вместо азотистой кислоты рекомендуется применять изопентилнитрит [106].

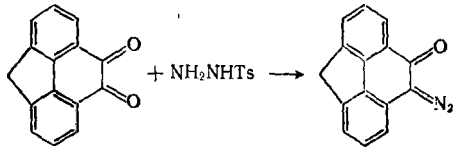
$$\mathrm{EtO_2CCH_2\overset{+}{N}H_3\ Cl^- \xrightarrow{NaNO_2} [EtO_2CCH_2N_2^+]\ Cl^- \longrightarrow EtO_2CCHN_2} \qquad (136)$$

(80%)

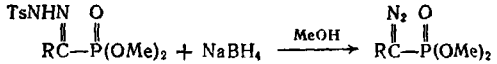
При нитрозировании енамина (97) образование диазосоединения сопровождается присоединением нуклеофильного агента (уравнение 137). Еще проще α-диазокетоны получаются из соответствующих тозилгидразонов при действии основания; основанием может служить даже гидразин, используемый для получения тозилгидразона (уравнение 138). Аналогичную чувствительность к действию оснований проявляют диазосоединения, несущие заместители P=O и S=O (уравнение 139).



(97) (81%) (137)

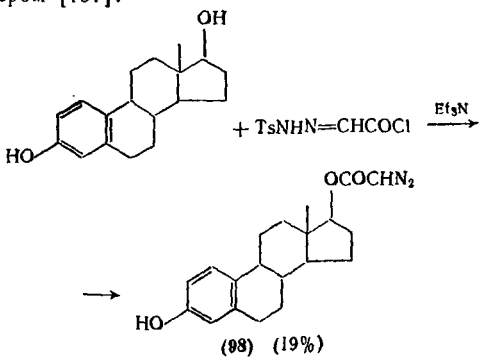


(60%) (138)

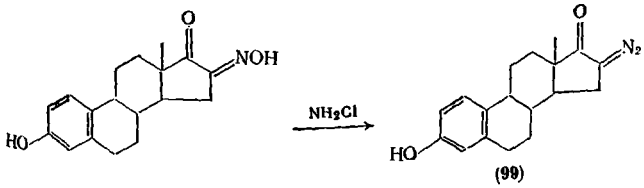


(139)

Для исследований с применением фотоаффинной метки был довольно просто получен 17-диазоацетат эстрадиола (98) с помощью тозилгидразона глиоксиловой кислоты, хотя и с низким выходом (уравнение 140). Одним из способов введения диазокетофрагмента в кольцо D (99) является обработка оксима хлорамином (уравнение 141). Этот метод первоначально был предложен Форстером [107].

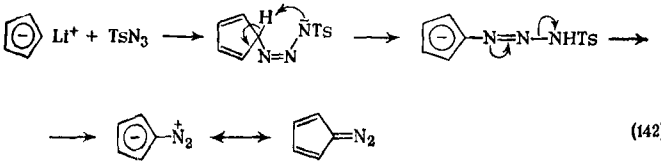


(98) (19%) (140)



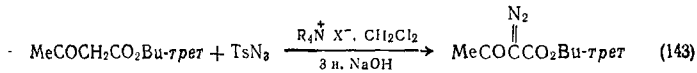
(99) (141)

Реакции переноса диазогруппы [102] особенно полезны в случае превращения активной метиленовой группы в диазофункцию с использованием тозилазида и основания (уравнение 142).



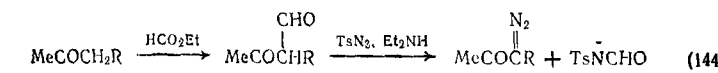
(142)

Известен ряд модификаций метода переноса диазогруппы. К ним относится использование полимерносвязанного тозилазида [108], который в отличие от тозилазида не взрывается при ударе. Обработка реакционной смеси в этом случае сводится к фильтрованию и упариванию. В другой модификации используют двухфазную систему и соль четвертичного аммониевого основания в качестве катализатора фазового переноса (уравнение 143).

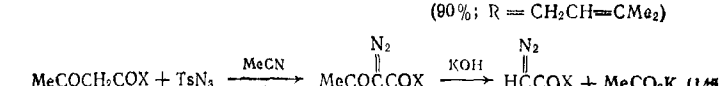


(143)

Одним из недостатков реакции переноса диазогруппы является необходимость наличия двух активирующих заместителей (C=O, P=O, S=O и т. д.) при метиленовой группе. Моноактивированные метиленовые группы могут вступать в реакцию в том случае, если активирующей является формильная группа. При осуществлении реакции переноса формильная группа удаляется (перенос диазогруппы с деформилированием) (уравнение 144) [109]. Аналогичным образом, сложные эфиры и амиды диазоацетоуксусной кислоты можно расщепить действием основания в условиях переноса диазогруппы в том же растворителе, который был использован для их получения (уравнение 145) [110].



(144)



(145)

Превращение простых диазосоединений в их производные можно также использовать в синтезе, поскольку часто диазофункция обнаруживает неожиданную устойчивость. Ацилирование диазометана хлорангидридами кислот известно как первая стадия реакции Арндта — Эйстерта. Вследствие кислотности метинового протона диазоацетатов или диазометилкетонов они могут быть использованы для получения сложных эфиров α-диазо-β-гидроксикарбоновых кислот или α-диазо-β-гидроксикетонов путем присоединения образующегося карбаниона к альдегидам или кетонам (уравнения 146, 147) [111]. Введение функциональных групп в это положение можно осуществить также с помощью серебряной соли диазосоединения (100) (уравнение 148). Конденсация диазокетона (101) с 1 моль бензальдегида (реакция Дарзана) избирательно приводит к эпоксиду (102) [112] (уравнение 149).

$$N_2CHCO_2Et + KOH \xrightarrow{MeOH} [N_2{=}\overset{-}{C}CO_2Et] \xrightarrow{RCHO} HOCH\overset{R}{\underset{}{C}}\overset{N_2}{\underset{}{C}}CO_2Et \qquad (146)$$

$$N_2CHCO_2Et + Me_2CO + BuLi \xrightarrow{\text{ТГФ, } -78\,^\circ C} Me_2\overset{HO}{\underset{}{C}}-\overset{N_2}{\underset{}{C}}CO_2Et \qquad (147)$$

(76%)

$$EtO_2CCH{=}N_2 + Ag_2O \longrightarrow \left[EtO_2C\overset{N_2}{\underset{}{C}}Ag\right] \xrightarrow{RI} EtO_2C\overset{N_2}{\underset{}{C}}R \qquad (148)$$

(100) (66%; R = аллил)

$$ClCH_2COCHN_2 + PhCHO \xrightarrow{^-OH} Ph\text{—}\underset{O}{\triangle}\text{—}COCHN_2 \qquad (149)$$

(101) (102) (69%)

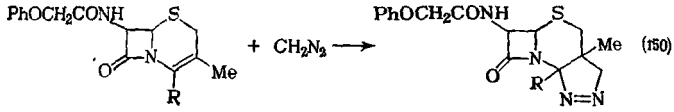
6.5.3.2. Реакции

Термолиз или фотолиз диазосоединений является известным способом получения карбенов (см. разд. 2.3.4). Разложение диазосоединений в присутствии солей некоторых металлов приводит к образованию карбеноидов — частиц, в которых карбен и соль металла связаны друг с другом в комплекс; реакционная способность карбеноидов отличается от реакционной способности карбенов [113].

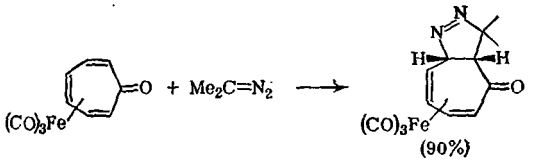
(1) Реакции циклоприсоединения

В результате реакций 1,3-диполярного присоединения диазосоединений к алкенам получают пиразолины (уравнения 150, 151).

Объяснение региоселективности и реакционной способности диазосоединений в этих реакциях циклоприсоединения было получено в результате рассмотрения двух наиболее важных взаимодействующих молекулярных орбиталей, ВЗМО и НСМО, и орбитальных коэффициентов внутри этой пары [114].

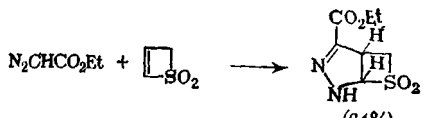


(150)

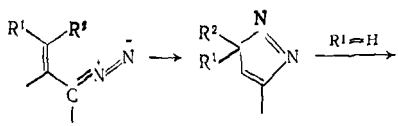


(151)

Во многих случаях выделенный пиразолин является таутомерной формой первоначально образовавшегося продукта (уравнения 152, 153)

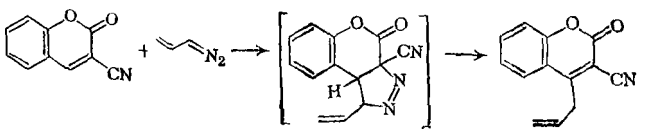


(152)



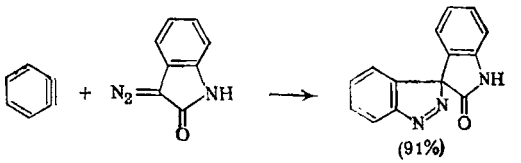
(153)

Выделяемые пиразолины, в которых сохраняется связь N=N, имеют особое значение как источники 1,3-триметиленовых бирадикалов, а следовательно, и циклопропанов, образующихся при отщеплении молекулы азота [60]. Если двойная связь алкена обладает значительной электронной асимметрией, первоначально образующиеся пиразолины крайне неустойчивы и превращаются в замещенные алкены путем отщепления молекулы азота (уравнение 154) [115].



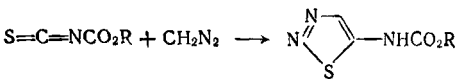
(154)

Важное значение имеет также 1,3-диполярное присоединение к алкинам и двойным связям, включающим другие гетероатомы (уравнения 155, 156).



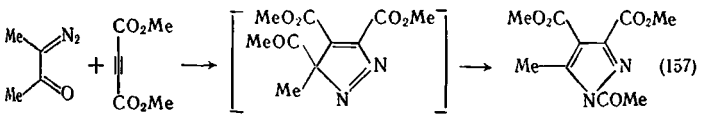
(91%)

(155)



(156)

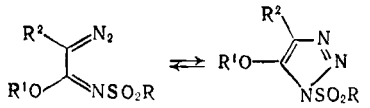
Ароматичность пиразольного цикла нередко способствует [1,5]-сигматропной перегруппировке первоначально образующегося соединения (уравнение 157).



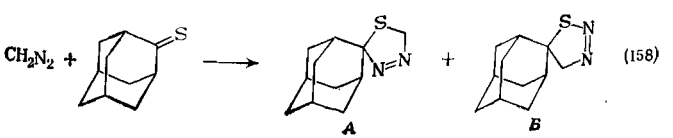
(38%)

(157)

Равновесие, устанавливающееся между диазоимином и триазолом (103) (которые являются продуктами 1,3-диполярного присоединения азидов к ацетиленам), может быть истолковано как внутримолекулярное 1,3-диполярное присоединение к связи C=N [116]. Региоселективность циклоприсоединения к адамантантиону в значительной степени определяется выбранным растворителем (уравнение 158); в петролейном эфире выходы соединений А и Б составляют соответственно 87 и 13%, в метаноле — 22 и 78%.



(103)

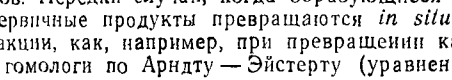


А Б

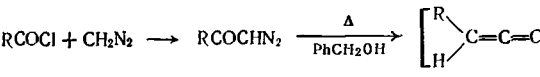
(158)

(2) Перегруппировка Вольфа [117]

Перегруппировка Вольфа (уравнение 159) представляет собой превращение диазокарбонильных соединений в кетены при действии света или температуры. Ее можно также катализировать солями металлов. Нередки случаи, когда образующиеся кетены не выделяют; первичные продукты превращаются *in situ* в другие продукты реакции, как, например, при превращении карбоновых кислот в их гомологи по Арндту — Эйстерту (уравнение 160).

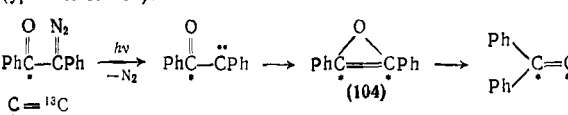


(159)

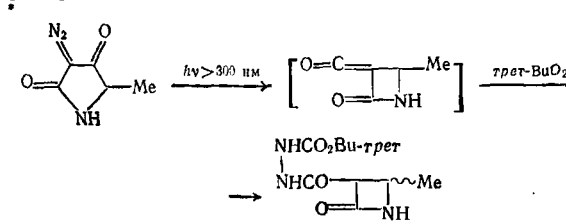


(160)

Конкретный механизм перегруппировки Вольфа определяется условиями проведения реакции, а также особенностями субстрата. Во многих случаях стадии миграции и отщепления молекулы азота являются согласованными, однако, как было показано недавно, некоторые фотохимически инициируемые случаи перегруппировки Вольфа протекают (по крайней мере, частично) через промежуточное образование оксирена (104) (уравнение 161) [118]. Перегруппировку Вольфа широко применяют для сужения циклов (уравнение 162).



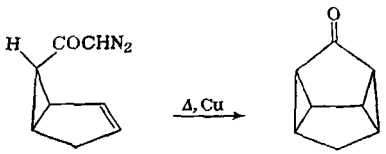
(161)



(162)

Образованию карбена (карбеноида) и внутримолекулярному присоединению к двойной связи в ходе перегруппировки Вольфа способствует добавление солей металлов (в частности, меди). Лег-

кость получения диазокетонов делает их особенно привлекательными с точки зрения синтеза напряженных циклических систем, входящих в состав многих веществ природного и неприродного происхождения, например (**105**) (уравнение 163) [119].



(105) (30%) (163)

(3) Нуклеофильные реакции

Диазосоединения чувствительны к действию кислот; в основе использования диазометана в качестве реагента для метилирования карбоновых кислот лежит стадия предварительного протонирования с образованием неустойчивой соли диазония (**106**) (уравнение 164). Диазометаном можно также метилировать фенолы, енолы и даже спирты (в присутствии кислотного катализатора). Известны примеры алкилирования гидропероксидов (уравнение 165) [120].

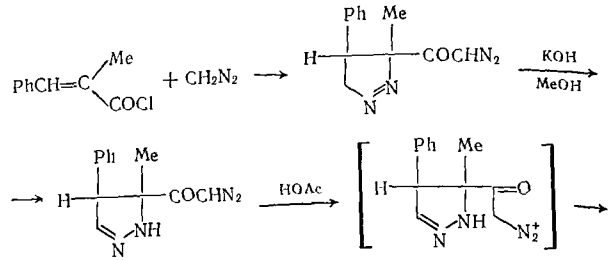
$$CH_2N_2 \xrightarrow{H^+} \underset{(106)}{CH_3N_2^+} \xrightarrow{RCO_2H} RCO_2Me \qquad (164)$$

$$Me_2CPhCO_2H + N_2{=}CR^1R^2 \longrightarrow Me_2CPhCO_2CHR^1R^2 \qquad (165)$$

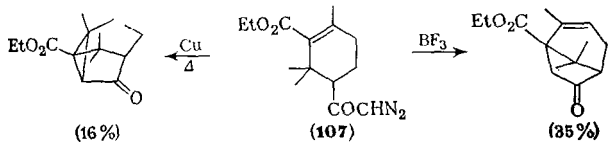
Циклизация диазокарбонил-Δ^2-пиразолинов в присутствии кислот была использована Моором и сотр. [121] в качестве метода получения диазабицикло[3.2.0]гептенонов и 1,2-диазепинонов (*уравнение 166*). Аналогичным образом, *эфират трехфтористого* бора катализирует реакции внутримолекулярного внедрения диазокетонов (**107**), в то время как в присутствии медного катализатора в результате внутримолекулярного присоединения карбена образуется циклопропан (уравнение 167).

Трехфтористый бор превращает также упомянутые ранее α-диазо-β-гидроксикетоны (**108**) в ацетилены с хорошим выходом (уравнение 168) [122]. Реакции солей диазония, генерируемых в условиях протонирования, не всегда, однако, связаны с отщеплением молекулы азота; иногда наблюдается атака по атому азота, что соответствует *реакции сочетания* ароматических диазониевых солей (уравнение 169) [123].

Реакции триалкилборанов со многими диазосоединениями, содержащими функциональные группы, позволяют синтезировать кетоны, альдегиды, нитрилы, сложные эфиры и их α-дейтеропроизводные путем последующего протолиза (дейтеролиза) (уравнения 170—172) [124].

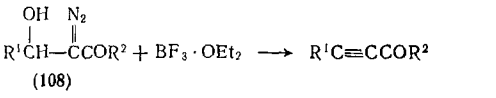


(166)



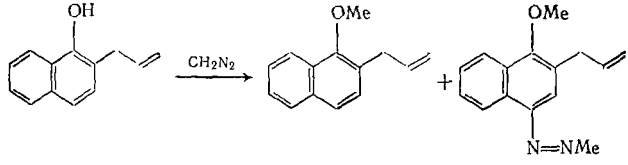
(167)

(16 %) (107) (35 %)

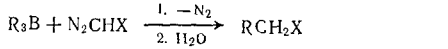


(168)

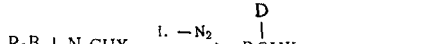
(108)



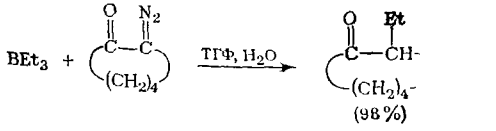
(169)



(170)

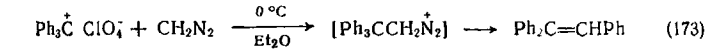


(171)

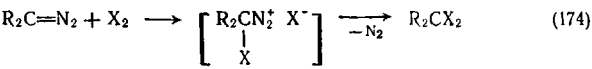


(172)

Нуклеофильное присоединение диазосоединений лежит в основе их реакций с карбениевыми ионами (уравнение 173), с галогенами (уравнение 174) (это хороший метод получения *гем*-дигалогенидов), с синглетным кислородом и альдегидами. Последняя реакция позволяет синтезировать озониды (уравнение 175) [125].

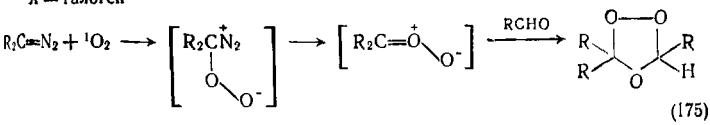


(173)



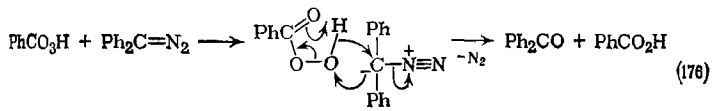
(174)

X = галоген



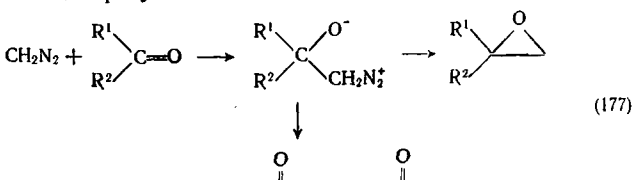
(175)

Пербензойная кислота реагирует с дифенилдиазометаном, давая бензофенон с высоким выходом; в данном случае атака углерода при диазогруппе направлена на электроположительный атом кислорода, а не на кислый протон (уравнение 176) [126].

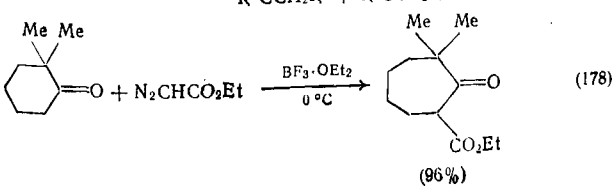


(176)

Нуклеофильная атака диазосоединений по карбонильной группе альдегида или кетона приводит к эпоксидам или к высшим гомологам исходных соединений (уравнение 177). Эта реакция редко представляет интерес с препаративной точки зрения, поскольку обычно происходит дальнейшая гомологизация образовавшихся кетонов, в результате чего возникает смесь веществ. Более



(177)

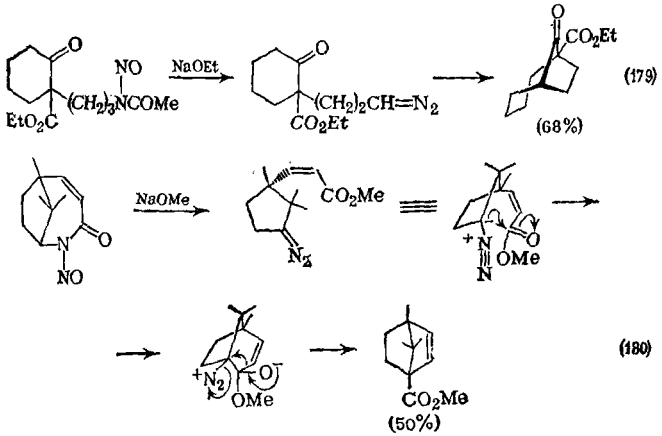


(178)

(96%)

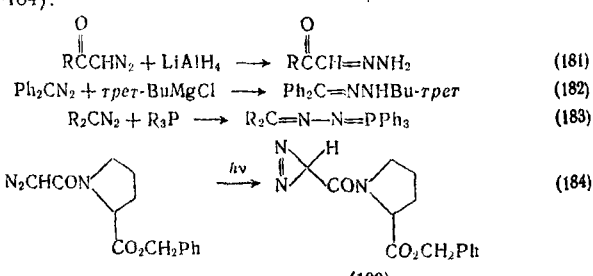
того, в тех случаях, когда кетон несимметричен, не всегда удается добиться региоспецифичности на стадии миграции. Однако расширение цикла в ряде α-моно- и α,α-дизамещенных циклопентанонов и циклогексанонов при обработке этилдиазоацетатом в присутствии трехфтористого бора протекает с высокой региоселективностью путем миграции менее замещенного α-углеродного атома (уравнение 178) [127].

Внутримолекулярные реакции диазоалканов с карбонильными соединениями также протекают более успешно (уравнение 179) [128], даже в случае сложных эфиров (уравнение 180) [129].



(4) Электрофильные реакции

Диазоалканы довольно инертны по отношению к основаниям, и многие из отмеченных выше методов получения включают использование оснований. Однако сильные нуклеофильные агенты обычно вступают в реакцию, атакуя концевой атом азота (уравнения 181—184).



(109)

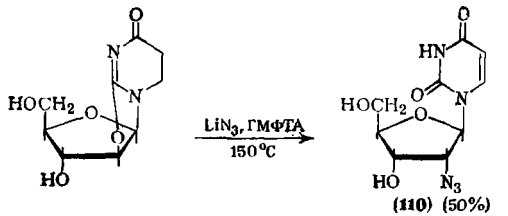
Среди прочих реакций диазосоединений представляет интерес фотохимическая изомеризация α-диазоамидов под действием видимого света, приводящая к диазиринам (**109**) [130]. Эта реакция относится к серии электроциклических реакций, включающих системы оксазиридин — нитрон, азиридин — азометинилид, эпоксид — карбонил-илид и другие.

6.5.4. АЗИДЫ [131]

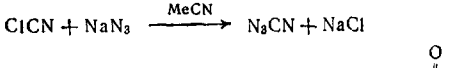
Аналогия между азидами и диазосоединениями была отмечена ранее (см. разд. 6.5.3). Азиды легко обнаруживаются спектроскопическими методами ($\nu_{макс}$ 2140—2240 $см^{-1}$).

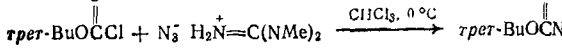
6.5.4.1. Методы получения [132—134]

Наиболее распространенным методом синтеза алкилазидов является нуклеофильное замещение. Значительная нуклеофильность азидной группы может быть усилена за счет применения диполярных апротонных растворителей, таких, как ДМСО, ГМФТА и ДМФ. С успехом применяется катализ фазового переноса. К обычно используемым уходящим группам относятся галогениды, тозилаты, мезилаты и т. д. При синтезе 2′-азидо-2′-дезоксиуридина (**110**) происходит замещение не совсем обычной уходящей группы [135]. При проведении этой реакции часто наблюдается некоторая избирательность; например, при обработке тримезилата (**111**) азидионом (1 экв) получают (**112**) (уравнение 186) [136].



С помощью нуклеофильного замещения можно получить также ацил-, сульфонил- и другие азиды (уравнения 187—191).



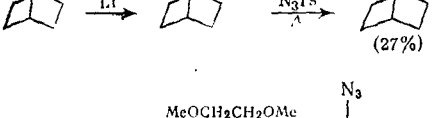


$$ClSO_2Cl + NaN_3 \xrightarrow{MeCN} N_3SO_2Cl + NaCl \quad (189)$$

$$ICl + NaN_3 \xrightarrow{ДМФ} IN_3 + NaCl \quad (190)$$

$$NO_2^+ BF_4^- + LiN_3 \xrightarrow{MeCN} NO_2N_3 + LiBF_4 \quad (191)$$

Наблюдается нуклеофильное замещение как при азидной группе, так и с помощью азидной группы, особенно при использовании *п*-толуолсульфонилазида (уравнения 192—194) [137].

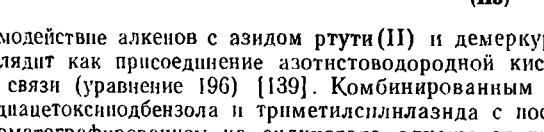


(192)

$$RC(CO_2Et)_2^- + N_3Ts \xrightarrow{MeOCH_2CH_2OMe} RC(N_3)(CO_2Et)_2 \quad (193)$$

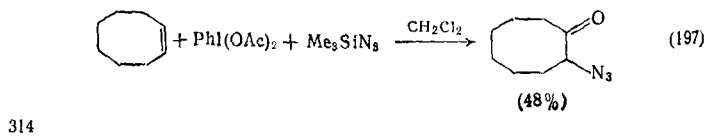
$$RNH_2 + N_3SO_2CF_3 \longrightarrow RN_3 + H_2NSO_2CF_3 \quad (194)$$

Присоединение азида иода (получаемого в виде раствора в полярных растворителях) к алкенам протекает регио- и стереоспецифично [138]. Образующиеся *транс*-β-иодалкилазиды могут быть превращены в ряд соединений, включая α-азидовинилкетоны (113) (уравнение 195).



(195)

Взаимодействие алкенов с азидом ртути(II) и демеркурирование выглядит как присоединение азотистоводородной кислоты к двойной связи (уравнение 196) [139]. Комбинированным воздействием диацетоксииодбензола и триметилсилилазида с последующим хроматографированием на силикагеле алкены превращают в α-азидокетоны (уравнение 197) [140].



(196)

(197)

Арилазиды обычно получают нитрозированием арилгидразинов (уравнение 198) или реакцией азида с солями диазония (уравнение 199). Если имеется только арилгалогенид, то можно применить последовательность реакций, изображенных уравнением 200. Выступая в качестве заместителя в ароматическом кольце, азидная группа проявляет себя как электроноакцепторная, но направляет дальнейшее замещение в *орто-* и *пара*-положения.

$$ArNHNH_2 + HNO_2 \longrightarrow ArN_3 \qquad (198)$$

$$ArN_2^+ X^- + NaN_3 \longrightarrow ArN_3 \qquad (199)$$

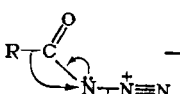
$$Ar^1X \xrightarrow{Mg} Ar^1MgX \xrightarrow{ArSO_2N_3} ArSO_2N^-{-}N{=}NAr^1 \xrightarrow{NaN_3,\ NaOH} Ar^1N_3 \qquad (200)$$

6.5.4.2. Структура и устойчивость

Отщепление молекулы азота из органических азидов можно осуществить фотохимическим или термическим путем (уравнение 201). Образующиеся соединения могут быть идентифицированы на основании их реакций как нитрены (114) (см. разд. 6.6.4) [141], однако часто отщепление азота протекает синхронно с процессами миграции других связей. Это означает, что свободный нитрен не образуется, как в случае перегруппировки Курциуса (уравнение 202).

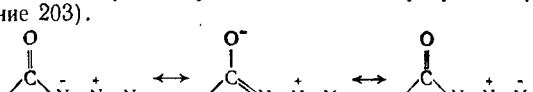
$$R{-}N_3 \xrightarrow{\Delta \text{ или } h\nu} N_2 + R{-}\ddot{N}: \qquad (201)$$

(114)



$$\longrightarrow R{-}N{=}C{=}O \qquad (202)$$

Термическая устойчивость различных азидов колеблется в широких пределах. При термическом разложении азидов константа скорости достигает значения $\sim 10^{-3}$ мин$^{-1}$ в случае алкилазидов при температуре около 190 °С, а для алифатических ацилазидов при температуре немного выше комнатной. Эта разница в устойчивости может быть объяснена резонансной стабилизацией в ацилазидах, которая понижает степень двоесвязанности между N-1 и N-2, благоприятствуя тем самым выбросу молекулы азота (уравнение 203).



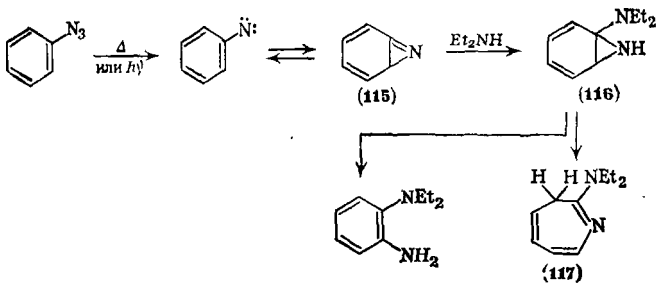
(203)

Термическая устойчивость азидов уменьшается в следующем ряду: алкилазиды > арилазиды > азидоформиаты, сульфонилазиды > ацилазиды. Однако известно много случаев, когда выбросу молекулы азота способствует участие некоторых других функций в молекуле, в результате чего температура разложения понижается. Наиболее вероятно, что фотохимическое разложение азидов

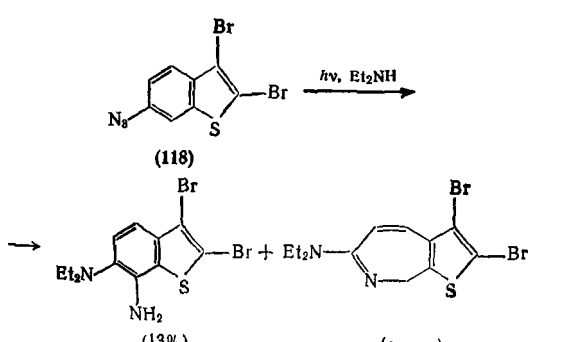
с отщеплением азота приводит к образованию настоящего нитрена. Арил- и ацилазиды поглощают в длинноволновой области спектра, что делает возможным проведение их фотолиза в присутствии других хромофоров.

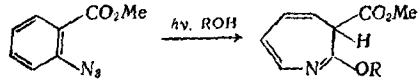
6.5.4.3. Реакции [142—146]

Исчерпывающему рассмотрению нитренов, которые часто выступают в роли промежуточных соединений, образующихся при фотохимическом распаде азидов, посвящен разд. 6.6.4. Считают, что разложение ариламидов приводит к образованию синглетного нитрена, который находится в равновесии с азирином (115). В присутствии диэтиламина получают азиридин (116), который путем электроциклического раскрытия цикла и таутомерного превращения переходит в азепин (117) [147]. Обычно при раскрытии цикла в азиридинах образуется также некоторое количество диамина.



Продукты реакции обоих типов наблюдаются при фотолизе азидобензо[*b*]тиофена (118) [148]; аналогичные направления реакции характерны для фотолиза *о*-азидобензоатов (119) в спиртах [149].

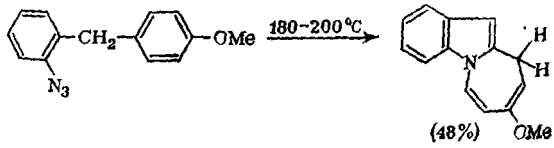




(206)

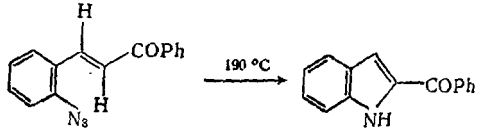
(119)

Другие центры молекулы могут эффективно конкурировать с арильным кольцом за захват нитрена или способствовать выбросу молекулы азота. Это проявляется в более низких значениях температур, необходимых для разложения (уравнения 207—214).



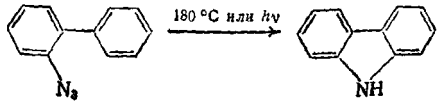
(207)

(48%)



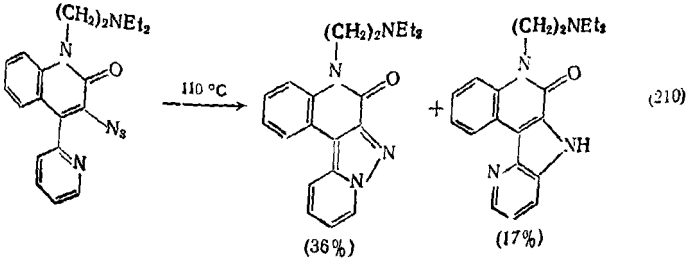
(208)

(72%)



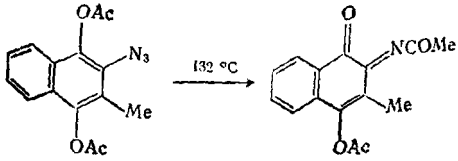
(209)

(76%)



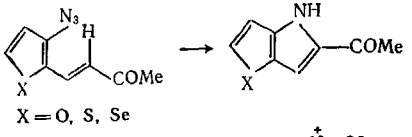
(210)

(36%) (17%)



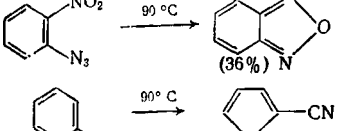
(211)

(89%)

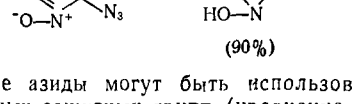


(212)

X = O, S, Se



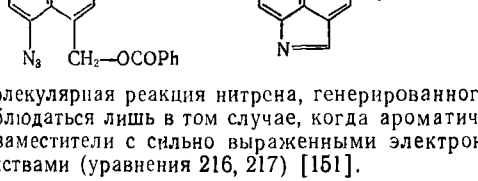
(213)



(214)

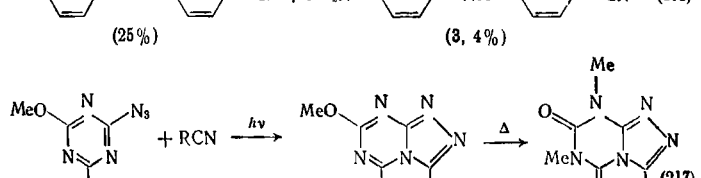
(90%)

Ароматические азиды могут быть использованы в качестве фоточувствительных защитных групп (уравнение 215). При фотолизе генерируется свободная кислота с выходом 60—70% [150].

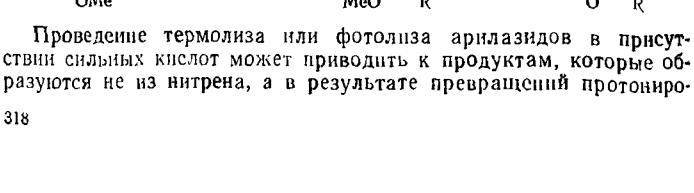


(215)

Межмолекулярная реакция нитрена, генерированного из азида, может наблюдаться лишь в том случае, когда ароматическое кольцо несет заместители с сильно выраженными электроноакцепторными свойствами (уравнения 216, 217) [151].



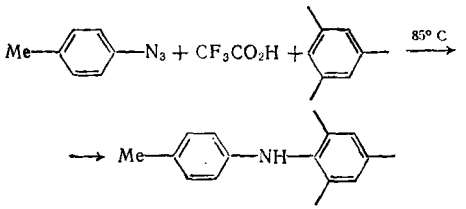
(216)



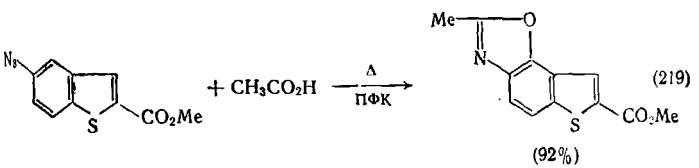
(217)

Проведение термолиза или фотолиза арилазидов в присутствии сильных кислот может приводить к продуктам, которые образуются не из нитрена, а в результате превращений протониро-

зиного азида или иона нитрения (уравнения 218, 219) [152] (ср. поведение диазониевой соли и карбенового иона при катализируемом кислотами разложении диазосоединений; разд. 6.5.3).



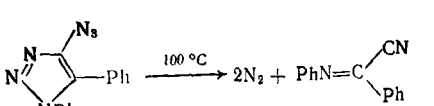
(218)



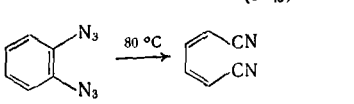
(219)

Результаты измерения термодинамических параметров процесса термолиза винилазидов также указывают на то, что в ходе реакции не образуются свободные нитрены (уравнение 220), и, следовательно, эта реакция аналогична перегруппировке Курциуса [153]. В противоположность азиринам, которые, как предполагают, образуются в ходе разложения азидов, но выделить которые не удается, устойчивые азирины получают из винилазидов [154]. Отщепление молекулы азота из азидной группы иногда вызывает распад всей молекулы, особенно в том случае, когда это способствует отщеплению еще одной молекулы азота (уравнения 221—223).

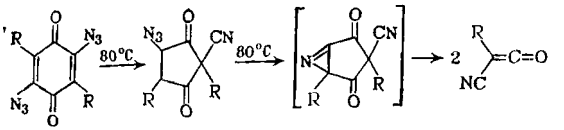
(220)



(221)

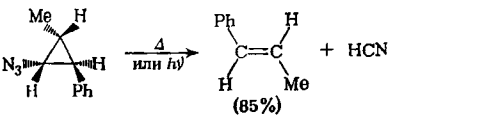


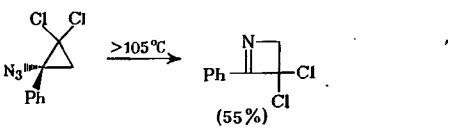
(222)



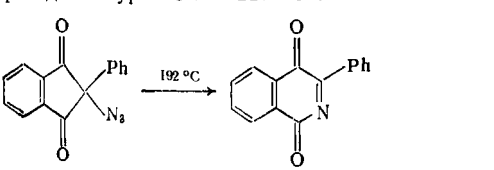
R=Bu-*трет*

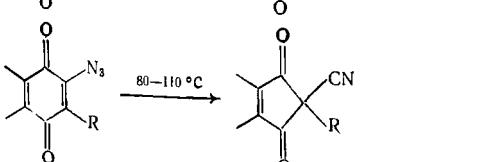
Циклопропилазиды стереоспецифически распадаются до олефина и нитрила (уравнение 224); наблюдается также образование азетина (уравнение 225) [155].

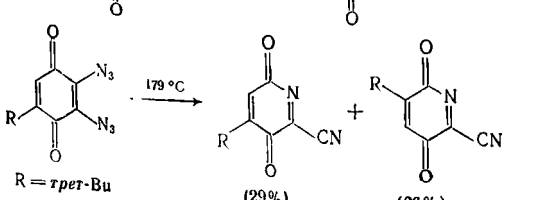


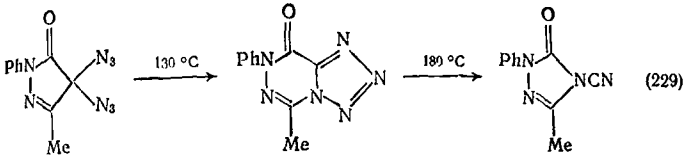


Продукты перегруппировки при термическом разложении многих азидохинонов и азидосодержащих гетероциклических систем были изучены Моором с сотр. [156]. Некоторые примеры этих превращений приведены в уравнениях 226—229.



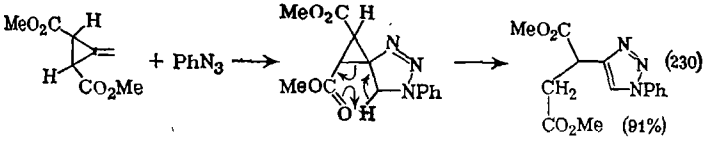


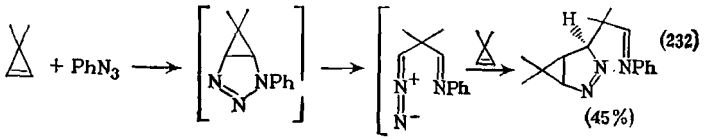


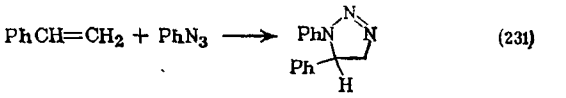


(1) Реакции циклоприсоединения

Азиды относятся к многочисленному семейству 1,3-диполярных агентов, которые вступают в реакцию циклоприсоединения с алкенами. Очень легко реагируют алкены с напряженными двойными связями, давая триазолины, которые часто оказываются неустойчивыми. Сопряжение с фенильными и сложноэфирными группами также увеличивает реакционную способность двойной связи (уравнения 230—232).

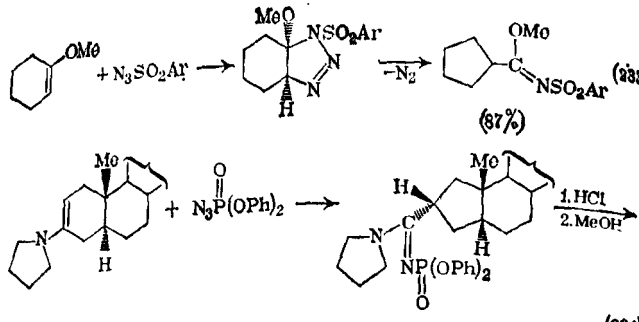




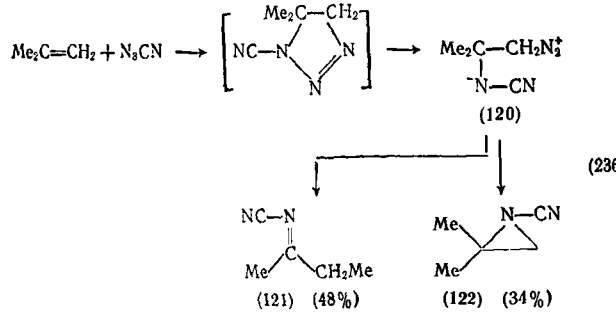


Особенно реакционноспособными являются енамины и простые эфиры енолов, а перегруппировки промежуточно образующихся триазолинов приводят к сужению цикла (уравнения 233, 234) [157]. И наоборот, присоединение к экзоциклической двойной связи может приводить к образованию продуктов расширения цикла (уравнение 235) [158].

Распад триазолинов может включать промежуточное образование бетаина (**120**), который в результате перегруппировки Вагнера — Меервейна превращается в имины (**121**) или азиридины (**122**) (уравнение 236) [159]. Конечно, образование азиридина из

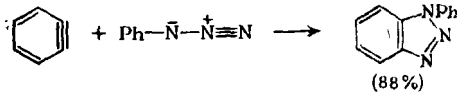


азидов и алкенов может происходить через нитрен, однако возможно альтернативное направление реакции, которое включает циклоприсоединение, приводящее к триазолину, с последующим выбросом молекулы азота [160].

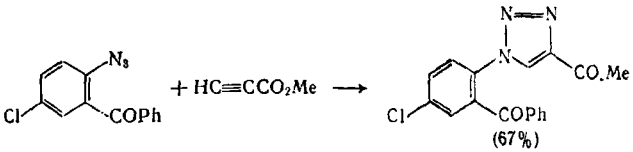


1,3-Диполярное циклоприсоединение азидов к ацетиленам, включая дегидробензол, приводит к более устойчивым триазолам (уравнения 237—239), хотя в случае (123) методом ЯМР можно

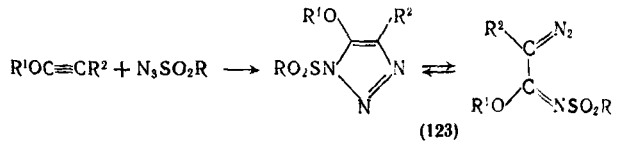
обнаружить существование равновесия между триазолом и α-диазоимидатом [116].



(237)

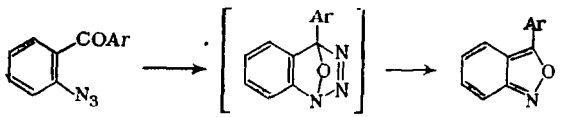


(238)

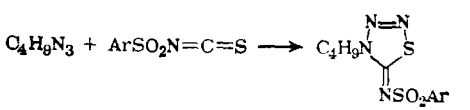


(239)

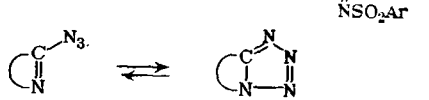
Примеры циклоприсоединения к кратным связям, включающим гетероатомы, приведены в уравнениях 240 и 241; азид-тетразольная изомерия [161] (уравнение 242) более удовлетворительно описывается как электроциклическая реакция.



(240)

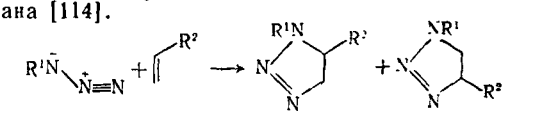


(241)



(242)

В тех случаях, когда механизм реакции исследовался, было установлено, что эти реакции циклоприсоединения являются синхронными. Это примеры $[4_\pi + 2_\pi]$-циклоприсоединения, являющегося супраповерхностным по отношению к каждому компоненту. Как и в случае диазосоединений, региоизбирательность присоединения к алкенам (уравнение 243) может быть объяснена или предсказана [114].

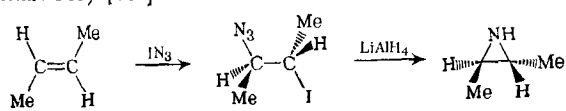


(243)

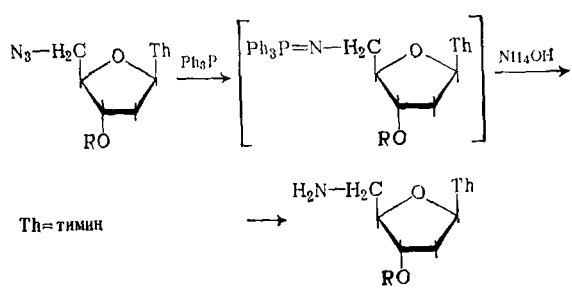
1,3-Диполярное циклоприсоединение азидов к енаминам чрезвычайно региоспецифично для самых разнообразных азидов и енаминов, вводимых в реакцию. Во всех случаях концевой атом азота азидной группы образует связь с углеродным атомом, несущим азот в енамине [163].

(2) Восстановление

Алкены удается стереоизбирательно превратить в азиридины путем присоединения азида иода с последующим восстановлением $LiAlH_4$ (уравнение 244). Восстановление азидов до аминов, которое можно проводить также и каталитически, может быть использовано в синтезе. Избирательное восстановление азидной группы в присутствии двойных связей и карбонильных групп [163] можно осуществить с помощью катализатора Линдлара. Альтернативный метод превращения азидов в амины заключается в образовании фосфинимина и последующей обработке его аммиаком (уравнение 245) [164].

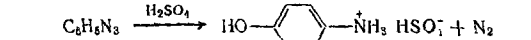


(244)



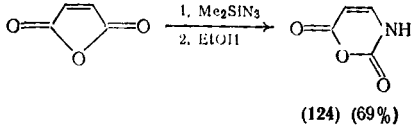
(245)

Азиды могут подвергаться нуклеофильной и электрофильной атаке, хотя они обладают основными и нуклеофильными свойствами в меньшей степени, чем диазосоединения. Концентрированные кислоты вызывают отщепление молекулы азота и перегруппировку алкилазидов с образованием альдиминов и кетиминов (уравнение 246); арилазиды превращаются в анилины с заместителями в цикле (уравнение 247). Вероятно, образование (124) [165] включает нуклеофильную атаку триметилсилилазида по карбонильной группе ангидрида (уравнение 248).



(246)

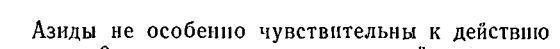
(247)



(248)

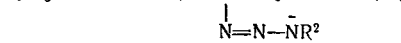
(124) (69%)

Ацилазиды в присутствии кислот перегруппировываются в изоцианаты, а изоцианаты в этих условиях претерпевают гидролиз и декарбоксилирование. При проведении реакции Шмидта азиды получают *in situ* из карбоновых кислот, минеральных кислот и азотистоводородной кислоты; общим результатом реакции является превращение кислоты в амин, сопровождающееся потерей одного углеродного атома (уравнение 249).

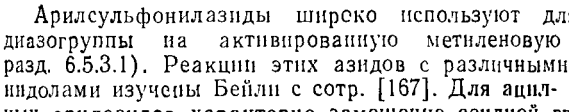


(249)

Азиды не особенно чувствительны к действию нуклеофильных агентов; β-галогенэтилазиды при действии спиртового раствора щелочи превращаются в винилазиды. Однако нуклеофильные углеродные центры атакуют концевой атом азота в азидах, в результате чего образуются триазены (уравнение 250) или триазолы (реакция Димрота; уравнение 251) [166].



(250)



(251)

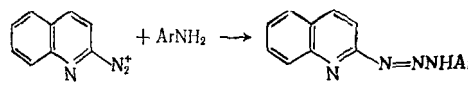
Арилсульфонилазиды широко используют для перенесения диазогруппы на активированную метиленовую группу (см. разд. 6.5.3.1). Реакции этих азидов с различными замещенными индолами изучены Бейли с сотр. [167]. Для ацил- и активированных арилазидов характерно замещение азидной группы (уравнение 252) (а не атака по азидной группе) нуклеофильными агентами; способность ацилазидов выступать в качестве ацилирующих агентов использована как метод создания пептидных связей (уравнение 253) [168].

(252)

(253)

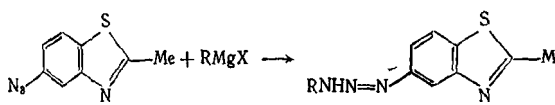
6.5.5. СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПОЛИАЗАФРАГМЕНТЫ

Наличие свободных электронных пар при трех или более смежных атомах азота, находящихся в состоянии sp^3-гибридизации, оказывает, очевидно, дестабилизующее влияние. Цепи из трех, четырех или пяти атомов азота обладают устойчивостью, достаточной для выделения соответствующих соединений, лишь в том случае, когда два (или более) атома азота находятся в состоянии sp^2-гибридизации. Во всех подобных соединениях присутствует амидная или N=N-группировка. Из соединений этого типа лучше всего изучены триазены. Наиболее известный способ их получения заключается во взаимодействии ароматических диазониевых солей с аминами (уравнение 254) [169]. В основе других методов получения лежит реакция диазониевых солей с анионами амидов (уравнение 255) и присоединение реактивов Гриньяра (уравнение 256) или триалкилалюминия к азидам. N-Оксиды триазенов легко получают путем сочетания диазониевых солей с гидроксиламинами (уравнение 257).

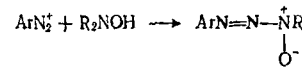


(125) (254)

$$PhN_2^+\ Cl^- + (Me_3Si)_2NNa \xrightarrow{-30\ ^\circ C} PhN{=}NN(SiMe_3)_2 \qquad (255)$$



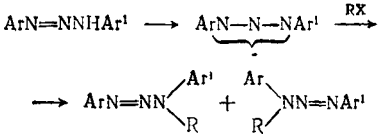
(256)



(257)

Алкиларилтриазены являются алкилирующими агентами (уравнение 258) [170]; это свойство в сочетании со способностью давать диазониевые производные при действии кислот может быть причиной канцерогенности многих из этих соединений. Наличие кислого протона при углеродном атоме рядом с триазеновой группировкой вызывает их разложение до диазосоединений в присутствии оснований, и триазены являются промежуточными соединениями в реакциях переноса диазогруппы (см. уравнение 142). При отсутствии кислого протона, необходимого для протекания описанной выше реакции, может происходить алкилирование амбидентного аниона триазена (уравнение 259).

$$PhN{=}NNHBu + ArCO_2H \longrightarrow ArCO_2Bu \qquad (258)$$



(259)

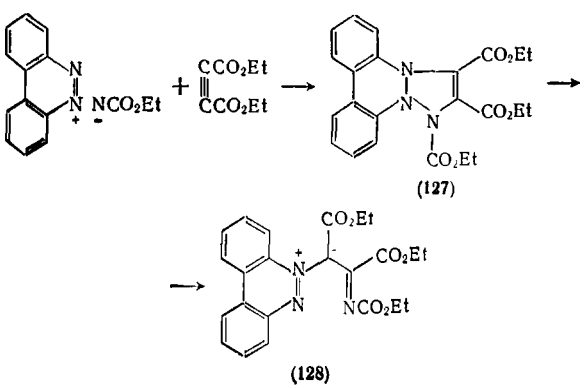
Из данных спектров ЯМР следует, что 1,3-замещенные триазены в растворе часто находятся в виде смеси таутомеров [171]. Спектры ЯМР, снятые при низких температурах [172], свидетельствуют о наличии ограниченного вращения вокруг простой N—N-связи. Термическое разложение фенилзамещенных триазенов приводит к фенильным радикалам (уравнение 260); это разложение изучено методом ХИДПЯ в спектрах ПМР, а также в спектрах ЯМР ^{13}C продуктов реакции (бензол, дифенил и анилин) [173]. В этих условиях распад триазена приводит к фенилкатиону через промежуточное разложение диазониевой соли. Триазены образуют устойчивые комплексные соединения со многими металлами [174].

(260)

Известно лишь несколько примеров замещенных триазанов, например (126). Неустойчивость трех атомов азота, связанных σ-связями, продемонстрирована на примере электроциклического раскрытия цикла в (127), в результате чего образуется более устойчивый илид (128) [175]. По-видимому, более устойчивыми являются соли триазания (129) [176] или бетаины триазания (130) [177].

(261)

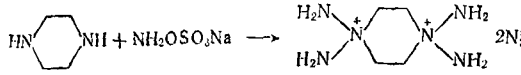
(126)



(262)

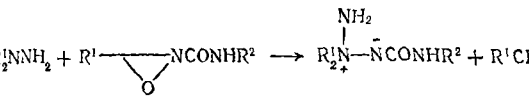
(127)

(128)



(263)

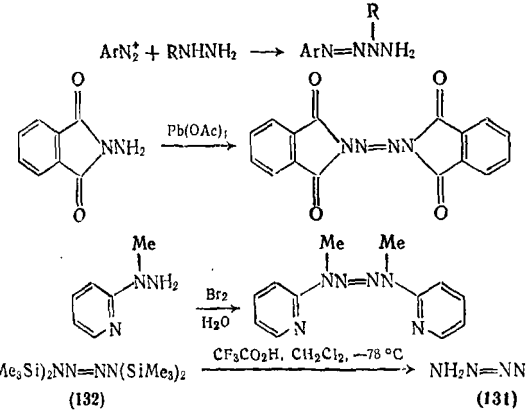
(129)



(264)

(130)

Тетразены значительно более многочисленны, чем тетразаны, что также является результатом стабилизующего влияния ненасыщенности этих систем. Тетразены-1 получают азосочетанием диазониевых солей с гидразинами (уравнение 265). Тетразены-2 обычно синтезируют окислением 1,1-дизамещенных гидразинов (уравнения 266, 267); с формальной точки зрения тетразены-2 являются продуктами димеризации аминонитренов. Незамещенный тетразен-2 (131) был выделен при протолизе сполна силилированного производного (132) (уравнение 268) [179].



(265)

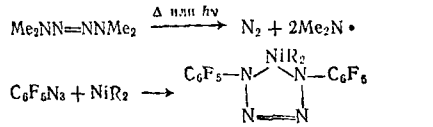
(266)

(267)

(268)

(132) (131)

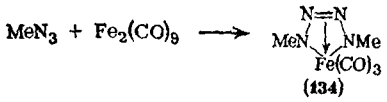
При нагревании или в условиях фотолиза тетразены разлагаются с образованием азота и аминорадикалов (уравнение 269) [180]. Подобно триазенам они образуют комплексные соединения с металлами, например (133) и (134) (уравнения 270, 271) [181].



(269)

(270)

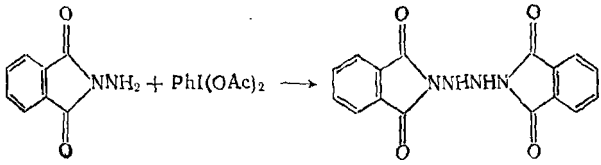
(133)



(271)

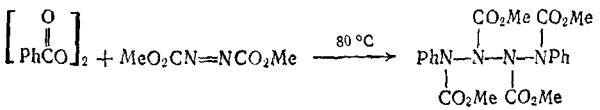
(134)

Все синтезированные тетразаны имеют большое число заместителей, например (135) и (136) [182]. В растворе гексафенилтетразан обратимо диссоциирует на гидразильные радикалы (уравнение 274). Структура диполярной частицы (137) была установлена методом рентгеновской дифракции [183].



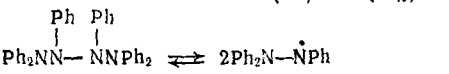
(272)

(135) (90%)

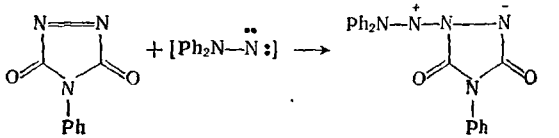


(273)

(136) (69%)



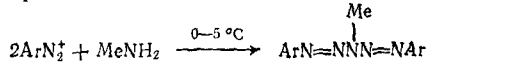
(274)



(275)

(137)

Некоторые пентазадиены (138) были получены азосочетанием диазониевых солей с первичными аминами [184]. Их разложение протекает со взрывом.



(276)

(138)

ЛИТЕРАТУРА

1. *E. Müller*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967, vol. 10/2.
2. *P. A. S. Smith*, «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1966, vol. 2.
3. *S. R. Sandlers and W. Karo*, «Organic Functional Group Preparations», Academic, New York, 1968, vol. 1.

4. *R. Ohme and A. Zubek*, Z. Chem., 1968, **8**, 41.
5. *J. W. Timberlake and J. C. Stowell*, in «The Chemistry of Hydrazo, Azo and Azoxy Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, part 1.
6. *D. E. Butler S. M. Alexander, J. W. McLean, and L. B. Strand*, J. Medicin. Chem., 1971, **14**, 1052.
7. *L. A. Carpino* J Amer Chem. Soc., 1963, **85**, 2144.
8. *C. F. Lane*, Synthesis, 1975, 135.
9. *K. H. König and B. Zeeh*, Chem. Ber., 1970, **103**, 2052; *H. F. Hodson, D. M. Maytum and B. R. T. Keene*, Tetrahedron Letters, 1972, 319.
10. *H. Zimmer and G. Singh*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 1579.
11. *R. A. Moss and C. E. Powell*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1213.
12. *D. Felix, R. K. Müller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber, and A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta, 1972, **55**, 1276.
13. *P. R. Farina and H. Tieckelmann*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1070.
14. *L. A. Carpino*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 321.
15. *G. F. Huang, T. Okamoto, M. Maeda, and Y. Kawazoe*, Tetrahedron Letters, 1973, 4541.
16. *K. H. Linke and R. Turley*, Z. Naturforsch., 1973, **28b**, 829.
17. *E. Schmitz*, «Dreiringe mit zwei Heteroatomen», Springer-Verlag, Berlin, 1967, p. 95.
18. *H. E. Baumgarten, P. Y.-N. Chen, H. W. Taylor, and D.-R. Hwang*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3805.
19. *J. L. Meisel*, Tetrahedron Letters, 1974, 3847.
20. *H. Zollinger*, «Diazo and Azo Chemistry», Interscience, New York, 1961, p. 169
21. *F. Yoneda and T. Nagamatsu*, Synthesis, 1975, 177.
22. *F. D. King and D. R. M. Walton*, Synthesis, 1975, 738.
23. *Y. Shvo*, in «The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, part 2.
24. *S. F. Nelsen and J. M. Buschek*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2011.
25. *R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, K. A. F. Record, and R. Scattergood*, J. C. S. Perkin II, 1974, 406.
26. *G. R. Weisman and S. F. Nelsen*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 3281.
27. См. сс. 23, p. 1043 и сл.
28. *G. R. Weisman and S. F. Nelsen*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 7007.
29. *M. J. S. Dewar and W. B. Jennings*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 1562.
30. *S. F. Nelsen and J. M. Buschek*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 6982.
31. *C. G. Overberger, J. P. Anselme, and J. G. Lombardino*, «Organic Compounds with N—N Bonds», Ronald Press, New York, 1966.
32. *A. F. Hegarty*, in «The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, part 2.
33. *J. Hine and P. D. Dalsin*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 6998; *F. Fillipini and R. F. Hudson*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 522.
34. *R. C. Slagel*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 1374.
35. *N. P. Peet, S. Sunder, and R. J. Cregge*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2733.
36. *A. R. McCarthy, W. D. Ollis, A. N. M. Barnes, L. E. Sutton, and C. Ainsworth*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 1185.
37. *R. F. Smith, D. S. Johnson, R. A. Abgott, and M. J. Madden*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1344.
38. *O. P. Shvaika and V. N. Artemov*, Buss. Chem. Rev., 1972, **41**, 833 [*О. П. Швайка, В. Н. Артемов* — Усп. химии, 1972, **41**, 1788].
39. *R. A. Cox and E. Buncel*, in «The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, part 2.
40. *W. J. McKillip, E. A. Sedor, B. M. Culbertson, and S. Wawzonek*, Chem. Rev., 1973, 73, 255.
41. *S. F. Nelsen and R. T. Landis*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 1788.
42. *D. M. Lemal*, in «Nitrenes», ed. W. Lwowski, Interscience, New York, 1970, p. 345.
43. *D. I. Anderson, T. L. Gilchrist, D. C. Horwell, and C. W. Rees*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 576.

44. *I. B. Aylward*, Quart. Rev., 1971, **25**, 418.
45. *J. E. Baldwin, J. E. Brown, and G. Höfle*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 788.
46. *W. H. Urry, Z. L. E. Gaibel, J. C. Duggan, and S. S. Tseng*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 4338 и приведенные там ссылки на более ранние работы.
47. *A. Furst, R. S. Berlo, and S. Hooton*, Chem. Rev., 1965, **65**, 51.
48. *A. R. Forrester, J. M. Hay, and R. H. Thomson*, «Organic Chemistry of Stable Free Radicals», Academic, London, 1968.
49. *S. F. Nelsen, G. R. Weisman, P. J. Hintz, D. Olp, and M. R. Fahey*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 2916.
50. *F. A. Neugebauer and H. Weger*, Tetrahedron Letters, 1976, 2083.
51. *S. F. Nelsen and R. T. Landis*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 6454.
52. *F. A. Neugebauer*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 455.
53. *B. H. Al-Sader and R. J. Crawford*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 2745. *R. J. Crawford and K. Takagi*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 7406.
54. *P. S. Engel*, Tetrahedron Letters, 1974, 2301.
55. *J. W. Timberlake, M. L. Hodges, and K. Betterton*, Synthesis, 1972, 632 и приведенные там ссылки.
56. *P. L. Grizzle, D. W. Miller, and S. E. Scheppele*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1902.
57. *W. Duismann, H.-D. Beckhaus, and C. Rüchat*, Tetrahedron Letters, 1974, 265.
58. *J. Buckingham*, Quart. Rev., 1969, **23**, 37.
59. *E. Schmitz*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 122.
60. *K. Mackenzie*, in «The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, part 1.
61. *S. Masamune, N. Nakamura, and J. Spadaro*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 918.
62. *E. M. Kosower*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 193.
63. *J. M. Hoffman and R. H. Schlessinger*, Chem. Comm., 1971, 1245.
64. *S. Hunig, H. R. Müller, and W. Thier*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1965, **4**, 271.
65. *P. S. Engel and C. Steel*, Accounts Chem. Res., 1973, **6**, 275.
66. *C. G. Overberger, M. S. Chi, D. G. Pucci, and J. A. Barry*, Tetrahedron Letters, 1972, 4565.
67. *P. S. Engel, R. A. Melaugh, M. A. Page, S. Szilagyi, and J. W. Timberlake*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 1971.
68. *P. Haberfield, P. M. Block, and M. S. Lux*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5804.
69. *P. S. Engel and P. D. Bartlett*, J. Amer. Chem. Soc. 1970, **92**, 5883; *J. W. Timberlake and A. W. Garner*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1666.
70. *A. W. Garner, J. W. Timberlake, P. S. Engel, and R. A. Melaugh*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 7377.
71. *H. Fischer and J. Bargon*, Accounts Chem. Res., 1969, **2**, 110.
72. *S. E. Scheppele, P. L. Grizzle, and D. W. Miller*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 6165.
73. *P. S. Engel and D. J. Bishop*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 6754.
74. *S. L. Buchwalter and G. L. Closs*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 3857.
75. *N. A. Porter and M. O. Funk*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 263
76. *J. P. Snyder and D. N. Harpp*, J. Amer. Chem Soc., 1976, **98**, 7821.
77. *D. M. Stout, T. Takaya, and A. I. Meyers*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 563.
78. *R. M. Kellogg, M. Noteboom, and J. K. Kaiser*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2573; см. также сс. 2.
79. *E. Fahr and H. Lind*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 372; *J. Hamer*, «1,4-Cycloaddition Reactions», Academic, London, 1967, p. 143.
80. *E. C. Taylor and F. Sowinski*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 907.
81. *R. A. Izydore and S. McLean*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5611.
82. *E. M. Kaiser and G. J. Bartling*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 490.
83. *L. Hoesch, M. Karpf, E. Dunkelblum, and A. S. Dreiding*, Helv. Chim. Acta, 1977, **60**, 816.
84. *S. S. Mathur and H. Suschitzky*, J. C. S. Perkin I, 1975, **2474**; *A. N. Ferguson*, Tetrahedron Letters, 1973, 2889.

85. *E. L. Allred and C. R. Flynn*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 5891.
86. *N. A. Johnson and E. S. Gould*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 407.
87. *V. Nelson, A. Serianz, and P. Kovacic*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1751.
88. *R. A. Moss and G. M. Love*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3070; Synthesis, 1976, 726.
89. *R. A. Moss*, Accounts Chem. Res., 1974, 7, 421.
90. *G. C. Spence. E. C. Taylor, and O. Buchardi*, Chem. Rev., 1970, **70**, 231.
91. *S.-B. Rhee and H.-H. Jaffé*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 5518.
92. *K. G. Taylor and T. Reihl*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 250.
93. *K. G. Taylor, S. R. Isaac, and J. L. Swigert*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1146.
94. *J. P. Snyder, L. Lee, V. T. Bandurco, C. Y. Yu, and R. J. Boyd*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3260.
95. *E. Buncel*, Accounts Chem. Res., 1975, **8**, 132.
96. *R. A. Moss and G. M. Love*, Tetrahedron Letters, 1973, 4701.
97. *A. H. Beckett, G. R. Jones, and R. T. Coutts*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1267.
98. *J. P. Snyder, M. L. Heyman, and E. N. Suciu*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1395.
99. «Diazoalkane», ed. M. Regitz, Thieme, Stuttgart, 1977.
100. *W. Kirmse*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 251.
101. *C. J. Collins*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 315.
102. *M. Regitz*, Synthesis, 1972, 351.
103. *S. M. Hecht and J. W. Kozarich*, Tetrahedron Letters, 1972, 1501.
104. *H. Ledon*, Synthesis, 1974, 347.
105. *T. Sasaki, S. Eguchi, I. H. Ryu, and Y. Hirako*, Tetrahedron Letters, 1974, 2011.
106. *N. Takamura, T. Mizoguchi, K. Koga, and S. Yamada*, Tetrahedron Letters, 1971, 4495.
107. *M. P. Cava and B. R. Vogt*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 3775.
108. *W. R. Roush, D. Feitler, and J. Rebek*, Tetrahedron Letters, 1974, 1391.
109. *M. Regitz and F. Menz*, Chem. Ber., 1968, **101**, 2622.
110. *M. Regitz, J. Hocker, and A. Liedhegener*, Org. Prep. Proc. Internat., 1969, **1**, 99.
111. *E. Wenkert and C. A. McPherson*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 8084; *U. Schöllkopf and H. Frasnelli*, Angew. Chem., 1970, **82**, 291.
112. *N. F. Woolsey and M. H. Khalil*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 4216.
113. «Carbene Chemistry», ed. W. Kirmse, 2nd edn., Academic, New York, 1971, p. 83.
114. *K. N. Houk*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 8953.
115. *R. Clinging, F. M. Dean, and L. E. Houghton*, J. C. S. Perkin I, 1974, 66.
116. *M. Regitz and G. Himbert*, Tetrahedron Letters, 1970, 2823; *R. E. Harmon, F. Stanley, S. K. Gupta, and J. Johnson*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 3444.
117. *H. Meier and K.-P. Zeller*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 32.
118. *J. Fenwick, G. Frater, K. Ogi, and O. P. Strausz*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 124; *S. A. Matlin and P. G. Sammes*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2623.
119. *J. Meinwald and G. H. Wahl*, Chem. and Ind. (London), 1965, 425.
120. *H. Kropf, C. R. Bernert, and L. Dahlenburg*, Tetrahedron, 1970, **26**, 3279.
121. *A. Nabeya, F. B. Culp, and J. A. Moore*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 2015.
122. *E. Wenkert and C. A. McPherson*, Synth. Comm., 1972, **2**, 331.
123. *J. St. Pyrek and O. Achmatowicz*, Tetrahedron Letters, 1970, 2651.
124. *J. Hoor and G. F. Morrison*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 868; *J. Hooz, D. M. Gunn, and H. Kono*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 2371.
125. *D. P. Higley and R. W. Murray*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 3330.
126. *R. Curci, F. D. Furia, and F. Marcuzzi*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3774.
127. *H. J. Liu and S. P. Majumdar*, Synth. Comm., 1975, **5**, 125.
128. *C. D. Gutsche and H. R. Zandstra*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 324.
129. *E. H. Billett and I. Fleming*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1658.
130. *R. A. Franich, G. Lowe, and J. Parker*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2034.
131. «Chemistry of the Azido Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1971.
132. *S. R. Sandler and W. Karo*, «Organic Functional Group Preparations», Academic, New York, 1968, vol. 2.

133. *P. Margaretha, S. Solar, and O. E. Polansky*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 412.
134. *Z. Dori and R. F. Ziolo*, Chem. Rev., 1973, **73**, 247.
135. *J. P. H. Verheyden, D. Wagner, and J. G. Moffatt*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 250.
136. *H. Kuzuhara and S. Emoto*, Tetrahedron Letters, 1973, 5051.
137. *S. J. Weininger, S. Kohen, S. Mataka, G. Koga, and J.-P. Anselme*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1591.
138. *A. Hassner*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 9.
139. *J. E. Galle and A. Hassner*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3930.
140. *J. Ehrenfreund and E. Zbiral*, Annalen, 1973, 290.
141. «Nitrenes», ed. W. Lwowski, Interscience, New York, 1970; *W. Lwowski, R. A. de Mauriac, M. Thompson, R. E. Wilde, and S.-Y. Chen*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2608.
142. *J. H. Boyer and F. C. Canter*, Chem. Rev. 1954, **54**, 1.
143. *E. Leiber, R. L. Minnis, and C. N. R. Rao*, Chem. Rev., 1965, **65**, 377.
144. *K. Dehnicke*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 240.
145. *A. Schönberg*, «Preparative Organic Photochemistry», Springer, Berlin, 1958.
146. *G. l'Abbé*, Chem. Rev., 1969, **69**, 345.
147. *R. J. Sundberg, D. W. Gillespie, and B. A. DeGraff*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 6193.
148. *R. K. Smalley, W. A. Strachan, and H. Suschitzky*, Synthesis, 1974, 503.
149. *B. Iddon, M. W. Pickering, H. Suschitzky and D. S. Taylor*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1686.
150. *D. H. R. Barton, P. G. Sammes, and G. G. Weingarten*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 721.
151. *R. A. Abramovitch, S. R. Challand, and E. F. Scriven*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 2705.
152. *R. J. Sundberg and K. B. Sloan*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2052.
153. *G. l'Abbé and G. Mathys*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1778.
154. *M. Komatsu, S. Ichijima, Y. Okshiro, and T. Agawa*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 4341.
155. *A. Hassner, A. B. Levy, E. E. McEntire, and J. E. Galle*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 585; *G. Szeimies, U. Siefken, and R. Rinck*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 161.
156. *D. S. Pearce, M. Locke, and H. W. Moore*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 6181, 6187 и более ранние работы.
157. *S.-I. Yamada, Y. Hamada, K. Ninomiya, and T. Shioiri*, Tetrahedron Letters, 1976, 4749.
158. *R. A. Wohl*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3862.
159. *M. E. Hermes and F. D. Marsh*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 2966, 2969.
160. *P. P. Nicholas*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 3396.
161. *M. Tisler*, Synthesis, 1973, 123.
162. *M. K. Meilahn, B. Cox, and M. E. Munk*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 819.
163. *E. J. Corey, K. C. Nicholaou, R. D. Balanson, and Y. Machida*, Synthesis, 1975, 590.
164. *W. S. Mungall, G. L. Greene, G. A. Heavner, and R. L. Letsinger*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1659.
165. *J. D. Warren, J. H. MacMillan, and S. S. Washburne*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 743.
166. *G. l'Abbe, G. Mathys, and S. Toppet*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1549.
167. *A. S. Bailey, A. J. Buckley and I. F. Seager*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1602, 1809 и более ранние работы.
168. *Y. S. Klausner and M. Bodanszky*, Synthesis, 1974, 549; *T. Shioiri, K. Ninomiya, and S. Yamada*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 6203.
169. *E. V. Brown and J. J. Duffy*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 1124.
170. *E. H. White and H. Scherrer*, Tetrahedron Letters, 1961, 758.
171. *R. Curci and V. Lucchini*, Spectroscopy Letters, 1973, **6**, 293.
172. *N. P. Marullo, C. B. Mayfield, and E. H. Wagener*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 510.

173. *E. Lippmaa, T. Pehk, and T. Saluvere*, Ind. chim. belge, 1971, **36**, 1070.
174. *S. D. Robinson and M. F. Uttley*, Chem. Comm., 1971, 1315.
175. *S. R. Challand, S. F. Gait, M. J. Rance, C. W. Rees, and R. C. Storr*, J. C. S. Perkin I, 1975, 26.
176. *J. Lex and K.-H. Linke*, Chem. Ber., 1976, **109**, 2684.
177. *E. Schmitz, H. Fechner-Simon, and S. Schramm*, Annalen, 1969, **725**, 1.
178. *D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, and C. W. Rees*, Chem. Comm., 1971, 800; *S. Anderson, E. E. Glover, and K. D. Vaughan*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1232.
179. *N. Wilberg, H. Bayer, and H. Bachhuber*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 177.
180. *J. R. Roberts and K. U. Ingold*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3228.
181. *J. Ashley-Smith, M. Green, and F. G. A. Stone*, J. C. S. Dalton, 1972, 1805; *M. Dekker and G. R. Knox*, Chem. Comm., 1967, 1243.
182. *B. D. Baigrie, J. I. G. Cadogan, and J. T. Sharp*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1065.
183. *J. E. Weidenborner, E. Fahr, M. J. Richter, and K. H. Koch*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 236.
184. *M. Remes, J. Divis, V. Zverina, J. Marhold, and M. Matrka*, Chem. Průmysl, 1973, **23**, 133 (Chem. Abstr., 1973, **79**, 31 605).

6.6. АЗОТОРГАНИЧЕСКИЕ ИОНЫ И РАДИКАЛЫ, НИТРЕНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ЧАСТИЦЫ

Т. Л. ДЖИЛКРИСТ (University of Liverpool)

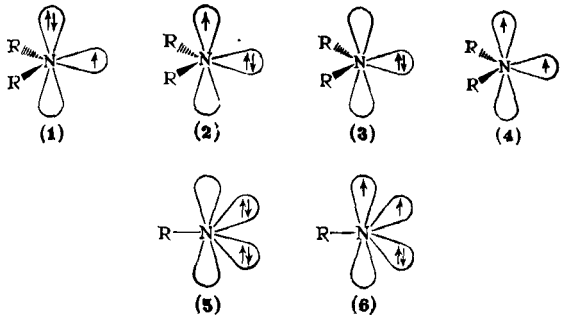
Путем формального удаления заместителей или валентных электронов из амина R_3N могут быть получены азотсодержащие промежуточные продукты различных типов. Наиболее важные из них приведены в табл. 6.6.1.

Внутри каждой из этих групп могут существовать соединения с различной электронной структурой. Так, аминильные радикалы могли бы обладать σ-электронным основным состоянием (1) или π-электронным основным состоянием (2), если принять, что они имеют нелинейную структуру. Как нитрениевые ионы, так и нитрены потенциально могут существовать в синглетном состоянии, для которого характерно наличие шести валентных электронов и вакантной орбитали, или в триплетном состоянии с двумя неспаренными электронами. Приведены возможные синглетные и триплетные структуры для нитрениевых ионов (3) и (4) и для нитренов (5) и (6).

Таблица 6.6.1. Промежуточно образующиеся азотсодержащие соединения

Название	Формула	Число электронов на валентной орбитали
Амидные анионы	R_2N^-	8
Радикалы аминия [a]	$R_3N^{+\bullet}$	7
Аминильные радикалы	$R_2N\bullet$	7
Нитрениевые ионы	R_2N^+	6
Нитрены	RN	6

[a] В литературе наиболее распространен термин «аминий», однако IUPAC рекомендует название «аммонийил» или «амин-катион».



Внутри отдельных групп структура промежуточных соединений может оказывать существенное влияние на их свойства. Понятно, что синглетный нитрен, содержащий электронные пары и вакантную орбиталь, должен отличаться по своему поведению от триплетных бирадикальных частиц. Данные о природе электронного основного состояния некоторых азотсодержащих промежуточных соединений получают в ходе спектроскопических исследований, особенно в результате исследований, проводимых при низкой температуре для относительно долго живущих частиц.

Из полученной таким способом информации не всегда можно было сделать однозначный вывод о химических свойствах неустойчивых промежуточных соединений, которые генерируют в растворах. Можно установить типы реакционной способности, которые соответствуют отдельным типам промежуточных соединений. Однако иногда одному типу реакционной способности может отвечать более одного типа промежуточных соединений, что затрудняет строгую классификацию. Это положение хорошо иллюстрирует химия N-хлораминов и родственных соединений; в принципе N-хлорамины способны выступать в роли предшественников нескольких различных типов промежуточных азотсодержащих соединений. Конкретные условия реакции и природа заместителей в N-хлорамине играют очень важную роль при определении типа генерируемого промежуточного соединения.

6.6.1. N-ГАЛОГЕНАМИНЫ И КАТИОНЫ НИТРЕНИЯ

Химии N-бром- и N-хлораминов посвящен обзор [1].

6.6.1.1. Методы получения N-галогенаминов

Бо́льшая часть методов получения N-галогенаминов включает галогенирование вторичных аминов. Наиболее широко изучены N-хлорамины. Вторичные алкиламины лучше всего хлорируются водным раствором гипохлорита или *трет*-бутилгипохлоритом при

низких температурах [2, 3]. Моноалкиламины могут быть превращены в продукты моно- и дихлорирования обычным образом с помощью соответствующих количеств хлорирующего агента. Для получения N,N-дихлоралкиламинов используют обработку хлором в водном растворе бикарбоната [2]. Аналогичные методы применяют для синтеза N-хлоранилинов; однако вследствие тенденции этих соединений перегруппировываться в производные, хлорированные в кольцо, получение N-хлоранилинов следует проводить при низких температурах. Склонность к перегруппировке понижается при наличии электроноакцепторных групп. Некоторые N,N-дихлоранилины, включая N,N-дихлор-4-нитрофенилаланилин, были выделены в виде неустойчивых твердых веществ [4]. N-Хлорсукцинимид и N-хлорамиды также являются эффективными агентами N-хлорирования [5]. Для хлорирования 2-нитроанилина используют оксид хлора [6]; некоторые N-хлорамины получают реакцией N-триалкилсилиламинов с хлором [7]. N-Бром и N-иодамины были получены из вторичных аминов реакцией с соответствующим галогеном [1].

6.6.1.2. Реакции с олефинами

Связь N—Cl может расщепляться несколькими различными способами (уравнения 1—4).

$$R_2NCl \longrightarrow R_2N\bullet + Cl\bullet \quad (1)$$

$$R_2NCl \longrightarrow R_2\overset{+}{N}HCl \longrightarrow R_2NH_2^+ + Cl\cdot \quad (2)$$

$$R_2NCl \longrightarrow R_2N^+ + Cl^- \quad (3)$$

$$R_2NCl \longrightarrow R_2N^- + Cl^+ \quad (4)$$

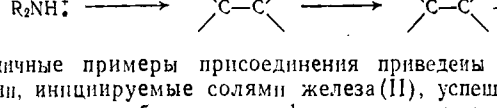
Таким образом, N-хлорамины являются возможными источниками по крайней мере четырех различных типов промежуточных азотсодержащих соединений. Частицы электрофильного или радикального характера, генерируемые в ходе подобных реакций, могут присоединяться к простым олефинам, так что существует несколько схем взаимодействия алкенов с N-хлораминами.

Присоединение простых N-галогенаминов к алкенам (соотношение реагентов 1 : 1) с предварительным гомолизом (уравнение 1), если, в лучшем случае, и происходит, то весьма неэффективно, поскольку известно, что аминильные радикалы, генерируемые и другими методами, присоединяются к олефинам с трудом (см. разд. 6.6.3). Однако реакция происходит при использовании N-хлорамидов и аналогичных соединений. Наиболее успешно протекают реакции N-галогенаминов с олефинами в кислой среде. В этом случае кислые растворы, содержащие хлорамины, подвергают облучению [8]; реакцию можно инициировать и с помощью солей железа(II) или аналогичных восстанавливающих агентов [9, 10]. Использование реакций фотохимического присоединения в синтезе ограничено вследствие протекания конкурирующей реак-

ции хлорирования олефина. Протонированный хлорамин может, очевидно, реагировать двумя способами: путем гомолиза связи N—Cl (см. уравнение 2) и путем выброса ионов хлорония (уравнение 5).

$$R_2\overset{+}{N}HCl \longrightarrow R_2NH + Cl^+ \qquad (5)$$

Присоединение радикала амиция протекает по цепному механизму (уравнение 6). В результате реакции с хорошими выходами получают аддукты состава 1 : 1 с сопряженными олефинами и с умеренно дезактивированными олефинами, однако в случае фотохимического инициирования реакции с простыми алкенами с процессом присоединения эффективно конкурирует реакция хлорирования.



(6)

Типичные примеры присоединения приведены в табл. 6.6.2. Реакции, инициируемые солями железа(II), успешно применимы для самых разнообразных олефинов, поскольку в этом случае аминиевые радикалы генерируются быстрее, чем происходит электрофильное хлорирование олефина. Стадия инициирования приведена в уравнении 7.

$$R_2\overset{+}{N}HCl + Fe^{2+} \longrightarrow R_2NH^{\cdot} + FeCl^{2+} \qquad (7)$$

В табл. 6.6.2 включены также типичные примеры присоединения, катализируемого железом(II). Реакции присоединения чрезвычайно региоселективны, однако их стереонзбирательность низка.

Реакция N-хлордиалкиламинов с олефинами может происходить также и в нейтральной среде в присутствии солей Cu(I), Fe(II) или Ti(III) [9, 10], причем выходы аддуктов достаточно

Таблица 6.6.2. Присоединение N-хлораминов R_2NCl [a] к олефинам в кислых средах

Олефин	Способ инициирования	Аддукт	Выход, %	Литература
$CH_2{=}CMe_2$	*hν*	$R_2NCH_2CMe_2Cl$	10—20	[8]
$CH_2{=}CHCH{=}CH_2$	*hν*	$R_2NCH_2CH{=}CHCH_2Cl$	40—60	[8]
$CH_2{=}CMeCl$	*hν*	$R_2NCH_2CMeCl_2$	80—90	[8]
$CH_2{=}CHCH_2Cl$	*hν*	$R_2NCH_2CHClCH_2Cl$	80—90	[8]
$CH_2{=}CHPh$	Fe^{2+}	$R_2NCH_2CHClPh$	60	[10a]
	Fe^{2+}		54	[10a]

[a] R = Et, Bu; $R_2 = -(CH_2)_5-$ и т. д.

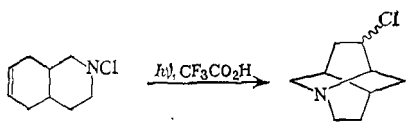
высоки. Реакции протекают, по-видимому, через образование аминильных радикалов в виде комплексов с металлом. Радикальный механизм присоединения следует из того факта, что оксид азота (уравнение 8) и кислород могут ингибировать промежуточно образующиеся радикалы. Реакция с кислородом лежит в основе распространенного метода получения α-диалкиламинокетонов (уравнение 9).

$$R_2NCl + CH_2{=}CHPh \xrightarrow{FeSO_4} R_2NCH_2\dot{C}HPh \longrightarrow R_2NCH_2CHClPh \quad (8)$$

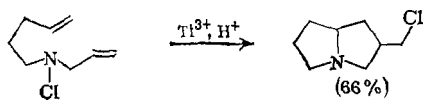
$$R_2NCH_2\dot{C}HPh \xrightarrow{NO} R_2NCH_2C(=NOH)Ph$$

$$R^1_2NCl + CH_2{=}CHR^2 \xrightarrow{FeSO_4,\ O_2} R^1_2NCH_2COR^2 \quad (9)$$

Известны также примеры внутримолекулярного присоединения N-хлораминов. Эти реакции применяют в синтезе циклических третичных аминов (уравнения 10 [12] и 11 [13]).

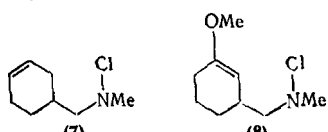


(80%) (10)



(66%) (11)

Имеются данные о том, что реакция внутримолекулярной циклизации N-хлорамина (7) катализируется ионами серебра, причем в качестве промежуточного продукта реакции предполагались ионы нитрения [3]. Эти результаты и их интерпретация были поставлены под сомнение в работе, появившейся позже; по-видимому, с имеющимися данными в большей степени согласуется радикальный механизм [14]. Хлорамин (8) циклизуется в присутствии кислот Льюиса [15] (которые могут способствовать образованию ионов нитрения), а также в типичных условиях, используемых для генерации радикалов аминия [16].

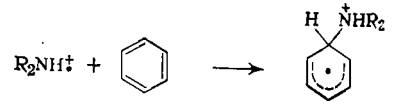


(7) (8)

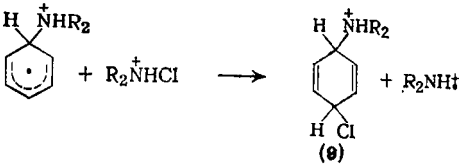
Следует отметить, что присоединение хлораминов к олефинам можно применять в синтезе. Промежуточными соединениями в этих реакциях являются радикалы аминия и аминильные радикалы в виде комплекса с металлом. Роль свободных аминильных радикалов и ионов нитрения в этих процессах строго не подтверждена. Другие примеры присоединения радикалов аминия к олефинам приведены в разделе 6.6.3.

6.6.1.3. Реакции с ароматическими соединениями

N-Хлордиалкиламины аминируют бензол, алкилбензолы и алкоксибензолы в условиях, сходных с условиями, используемыми для присоединения к олефинам [17]. Промежуточными соединениями являются, вероятно, радикалы аминия, а стадия инициирования та же самая, что и при присоединении к олефинам. В случае бензола предполагается цепной радикальный механизм (уравнения 12, 13).



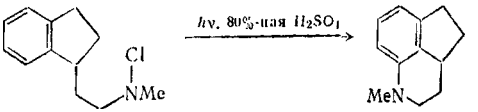
(12)



(13)

(9)

В результате отщепления HCl от диена (9) образуется ароматическое соединение. В случае анизола и бензолов, активированных аналогичным образом, диэтиламиногруппа входит главным образом в *пара*-положение, однако для алкилбензолов велика доля *мета*-замещения. Так, взаимодействие толуола и N-хлордиметиламина в концентрированной серной кислоте приводит к смеси 2- (9%), 3- (53%) и 4-(38%) диметиламинотолуолов. В условиях фотохимической реакции хлорирование алкилбензолов в боковую цепь может с успехом конкурировать с замещением в цикле [18]. Известны также реакции внутримолекулярного аминирования; пример такой реакции приведен в уравнении 14 [19].



(14)

6.6.1.4. Хлорирование связей C—H. Реакция Гофмана — Лёфлера

Инициируемая светом или солями железа(II) реакция протонированных N-хлордиалкиламинов с насыщенными алифатическими соединениями лежит в основе метода их хлорирования, отличающегося заметной избирательностью [17, 20]. В общем виде реакция представлена уравнением 15. Наиболее вероятным механизмом этой реакции считается цепной радикальный процесс, причем переносчиком цепи являются радикалы аммония (уравнения 16 и 17).

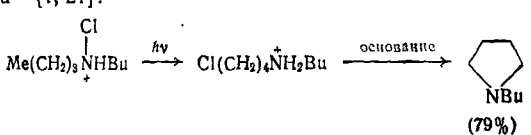
$$R^1R^2R^3CH + R_2^1\overset{+}{N}HCl \longrightarrow R^1R^2R^3CCl + R_2^1\overset{+}{N}H_2 \qquad (15)$$

$$R_2^1NH^{\cdot} + R^2H \longrightarrow R_2^1\overset{+}{N}H + {}^{\cdot}R^2 \qquad (16)$$

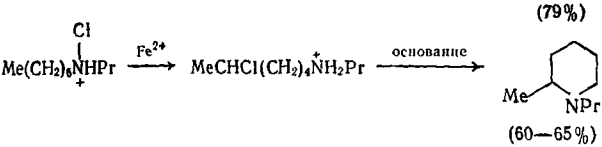
$${}^{\cdot}R^2 + R_2^1\overset{+}{N}HCl \longrightarrow R^2Cl + R_2^1NH^{\cdot} \qquad (17)$$

Высокая избирательность характерна как для монохлорирования, так и для замещения при углеродном атоме рядом с концевым атомом в алкильной цепи [(ω — 1)-углеродный атом]. Избирательность атаки в это положение возрастает при использовании объемистых диалкиламинов. Примеры реакций, в которых получены высокие выходы конечных продуктов с высокой степенью избирательности замещения в определенное положение, приведены в табл. 6.6.3.

При использовании N-хлордиалкиламинов с алкильными группами, содержащими цепь из четырех и более углеродных атомов, реакция может происходить также и внутримолекулярно. Внутримолекулярное хлорирование с последующей циклизацией приводит к производным пирролидина или пиперидина (уравнения 18, 19). Реакция в общем виде известна как перегруппировка Гофмана — Лёфлера * [1, 21].



(18)



(19)

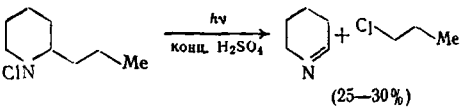
Эта реакция широко применяется в синтезе, однако иногда ее осуществлению мешают побочные реакции. Возможным процессом является распад хлорамина (уравнение 20), связанный, вероятно, с расщеплением промежуточно образующегося радикала аммония

* Ее называют также реакцией Гофмана—Лёфлера—Фрайтага.—*Прим. ред.*

Таблица 6.6.3. Хлорирование алифатических соединений действием $R_2\overset{+}{N}HCl$ [17, 20]

Исходное соединение	Хлорамин	Продукт реакции	Избирательность, %
$Me(CH_2)_4CH_2OH$	$(изо\text{-}Pr)_2NCl$	$MeCHCl(CH_2)_3CH_2OH$	90
$Me(CH_2)_2CO_2Me$	Me_2NCl	$MeCHClCH_2CO_2Me$	86
$Me(CH_2)_2CH_2Cl$	Me_2NCl	$MeCHClCH_2CH_2Cl$	88
$Me(CH_2)_5Me$	$(изо\text{-}Pr)_2NCl$	$MeCHCl(CH_2)_4Me$	64

[22]. Перегруппировка Гофмана — Лёфлера не может конкурировать с внутримолекулярным арилированием [19] или с внутримолекулярным присоединением к двойным связям [23].

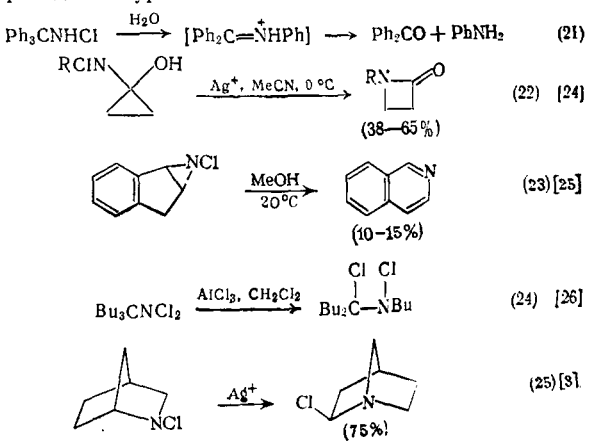


(20)

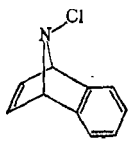
(25—30%)

6.6.1.5. Перегруппировки N-хлораминов. Промежуточное образование ионов нитрения

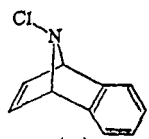
Помимо реакции Гофмана — Лёфлера основным типом перегруппировок N-хлоралкиламинов является перестройка скелета в результате формальной миграции связи к атому азота с пониженной электронной плотностью [3]. Подобные реакции катализируются солями серебра и хлоридом алюминия; в некоторых случаях перегруппировки происходят в метанольном растворе без катализатора. Наиболее давно открытой перегруппировкой этого типа является перегруппировка Штиглица (уравнение 21); другие примеры приведены в уравнениях 22—25.



С формальной точки зрения возможно, что все эти реакции инициируются гетеролитическим разрывом связи N—Cl с образованием в качестве промежуточных продуктов нитреновых ионов R_2N^+. Гетеролиз может протекать синхронно с миграцией связи, поскольку во всех случаях в результате перегруппировки образуется относительно устойчивый ион карбения. Системы, для которых анхимерное соучастие при гетеролизе маловероятно, например N-хлорпиперидин, не реагируют с ионами серебра в метаноле при комнатной температуре [27, 28]. *син-* и *анти*-Инвертомеры (10) и (11) подвергаются сольволизу с различными скоростями и дают различные продукты, что указывает на отсутствие единого промежуточного соединения [28]. При проведении перегруппировки хлорамина (12) под действием ионов серебра было отмечено влияние «тяжелого атома» [3, 29]. В большинстве растворителей главным продуктом является перегруппированный амин (13), однако в присутствии хлороформа или бромоформа преобладает неперегруппированный амин (14). Это объясняется превращением синглетного иона нитрения в основное триплетное состояние под воздействием растворителей, содержащих тяжелый атом; затем триплетный ион вырывает атом водорода с образованием (14). Аналогичные перегруппировки наблюдались при диазотировании гидразина (15) и при генерировании тозилгидроксиламина (16) в гексане. В обоих случаях предполагаются механизмы с участием иона нитрения [30].

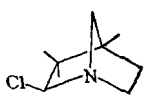


(10)



(11)

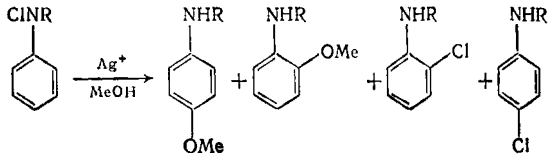
(12) X=Cl
(14) X=H
(15) $X=NH_2$
(16) X=OTs



(13)

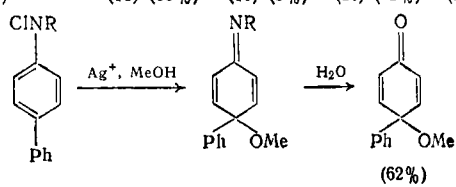
Другая основная группа перегруппировок связана с N-хлоранилинами, в которых хлор мигрирует к атому углерода цикла при нагревании. Реакция катализируется кислотой [5], но может проходить и под действием ионов серебра [31]. Перегруппировки, катализируемые кислотой, приводят к *о-* и *п*-хлоранилинам с преобладанием *орто*-изомера (соотношение *о* : *п* не менее 2 : 1). Механизм этих превращений неизвестен. Для перегруппировки N-алкил-N-хлоранилинов в спирте в буферном растворе и при его

отсутствии и для их сольволиза, катализируемого ионами серебра [31], предполагается промежуточное образование ионов нитрения. Сольволиз приводит к включению молекулы растворителя в продукт реакции. Так, N-*трет*-бутил-N-хлоранилин (17) (R = *трет*-Bu) дает амины (18)—(21) (уравнение 26). Если положение 4 блокировано, реакция может быть использована для получения циклогексадиенов (уравнение 27; R = *трет*-Bu).



(26)

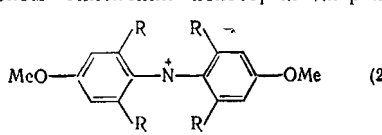
(17) (18) (35%) (19) (5%) (20) (22%) (21) (6%)



(27)

(62%)

Образование ионов арилнитрения характерно и для других типов реакций. Ионы диарилнитрения (22) были обнаружены непосредственно как долгоживущие промежуточные соединения при электрохимическом окислении некоторых диариламинов [32].



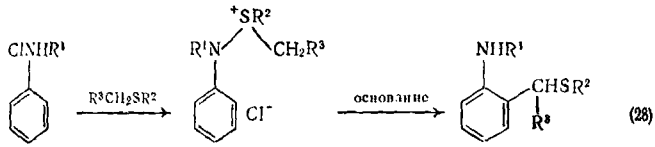
(22)

Предполагают, что ионы арилнитрения являются промежуточными соединениями в реакциях арилгидроксиламинов, катализируемых кислотами [33]. Они могут также возникать при разложении арилазидов; предположено их промежуточное образование в процессе метаболической активации канцерогенных аминов [34].

6.6.1.6. Прочие реакции N-хлораминов

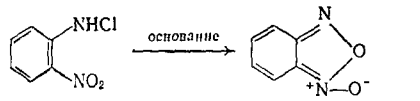
N-Хлоранилины реагируют с диметилсульфидом и другими диалкилсульфидами с образованием азасульфониевых солей. При обработке этих солей основанием происходит перегруппировка Соммле — Хаузера (уравнение 28) [35]. Эта перегруппировка лежит в основе дающего хорошие результаты метода *орто*-алкилирования анилинов. Использование в качестве исходных соединений

α-ацилированных сульфидов позволило распространить этот метод на получение индолов.

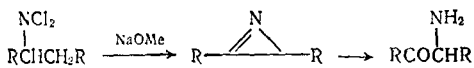


(28)

N-Литий-N-хлоранилин выступает в роли предшественника фенилнитрена (см. разд. 6.6.4). N-Хлор-2-нитроанилин при обработке основанием быстро реагирует с образованием бензофуроксана (уравнение 29) [6]. В случае монохлоралкиламинов реакция с основанием может сопровождаться дегидрохлорированием [36], а некоторые дихлоралкиламины при действии основания перегруппировываются в α-аминокетоны [37]. Эта реакция очень напоминает перегруппировку Небера и, вероятно, протекает через промежуточное образование азирина (уравнение 30).



(29)



(30)

При нагревании дихлорамины могут также превращаться в азосоединения, а при взаимодействии с нитрозоалканами или нитрозоаренами — в азоксисоединения [38]. N-Хлордиалкиламины сохраняют в некоторой степени основные и нуклеофильные свойства, присущие исходным аминам; они могут образовывать соли [39] и вступать в реакции с электрофильными агентами, такими, как кетены и α,β-ненасыщенные карбонильные соединения [40].

6.6.2. АЗОТОРГАНИЧЕСКИЕ АНИОНЫ

Первичные и вторичные амины способны в принципе выступать в роли кислот (уравнение 31).

$$R^1R^2NH \rightleftharpoons R^1R^2N^- + H^+ \qquad (31)$$

Обычно амины являются очень слабыми кислотами. Точно измерены значения pK_a для относительно небольшого числа аминов, главным образом, для дифениламинов и анилинов; эти значения приведены в табл. 6.6.4. Значение pK_a незамещенного анилина в водном растворе составляет примерно 27 [41]. Циклогексиламин является еще более слабой кислотой с $pK_a \approx 35$ [42].

Таблица 6.6.4. Значения pK_a дифениламинов Ar^1NHAr^2 и анилинов[a] [41a]

Дифениламины	pK_a	Анилины	pK_a
2,4-Динитро-	13,84	4-Нитро-	18,91
4-Нитро-	15,67	4-Циано-	22,68
2-Нитро-	17,91	3-Циано-	24,64
3-Нитро-	19,53	3-Хлор-	25,63
Незамещенные	22,44		
4-Метил-	22,95		

[a] Определены в водном диметилсульфоксиде.

Кислотность алкиламинов в газовой фазе, определенная методом спектроскопии ионного циклотронного резонанса, понижается в ряду Et_2NH > *трет*-$BuCH_2NH_2$ ≥ *трет*-$BuNH_2$ > Me_2NH > > *изо*-$PrNH_2$ > $PrNH_2$ > $EtNH_2$ > $MeNH_2$ > NH_3 [43], но этот ряд в очень слабой степени отражает порядок кислотности перечисленных соединений в растворе, где сильны эффекты сольватации и образования ионных пар. С достаточным основанием можно ожидать, что кислотность первичных аминов в растворе будет подчиняться тем же закономерностям, что и кислотность спиртов, то есть анионы объемистых первичных аминов будут обладать основными свойствами в большей степени, чем их незатрудненные аналоги.

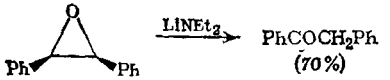
В синтетической органической химии амид-анионы играют важную роль в качестве сильных оснований. Системы циклогексиламид цезия — циклогексиламин и циклогексиламид лития — циклогексиламин широко используют при измерении равновесных значений pK_a слабых карбоновых кислот [44]. Были измерены значения pK_a столь слабых кислот, как толуол (pK_a 40,9). С той же целью использовали систему N-метиланилид лития — N-метиланилин [45]. В синтетической химии в качестве основания наиболее часто используют анионы, получаемые из диалкиламинов, особенно литиевые соли этих анионов. Как реагенты эти анионы характеризуются несколькими привлекательными особенностями: они легко генерируются и определяются, растворимы в большинстве органических растворителей; структуру диалкиламида можно подобрать таким образом, что его можно будет использовать для решения определенной химической задачи. Одно из наиболее наглядных проявлений влияния структуры на свойства — это понижение нуклеофильности по мере увеличения объема заместителей; при этом основность может меняться мало или даже увеличиваться. Более тонкие эффекты проявляются в способности обычных диалкиламидов вырывать отдельные виды протонов из соединения, которое может образовывать карбанионы нескольких типов.

Наиболее удобным методом получения диалкиламидов лития является реакция бутиллития, фениллития или метиллития с

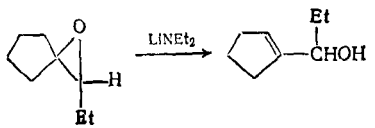
диалкиламином, хотя можно использовать и металлический литий, и амид лития. Синтез амидов металлов и их химия рассматриваются в обзоре [46]. Наиболее важные из этих оснований, а также некоторые примеры их использования обсуждаются ниже.

(1) Диэтиламид лития

Диэтиламид лития — сильное основание, которое широко используется для генерирования енолят-анионов и для проведения анионных перегруппировок эпоксидов (уравнения 32 [47] и 33 [48]).

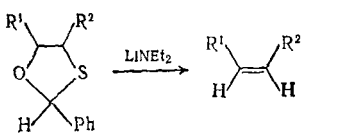


(32)

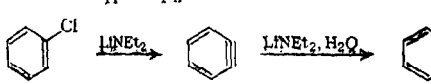


(33)

Это соединение представляет собой эффективный реагент для генерирования карбанионов в α-положении к сульфоксидной группе [49]. Оно вызывает также распад 2-фенилоксатиоланов до олефинов (уравнение 34) [50]. Диэтиламид лития обладает достаточно сильными основными свойствами для того, чтобы генерировать дегидробензол из хлорбензола, и достаточно нуклеофилен, чтобы присоединяться к дегидробензолу (уравнение 35).



(34)

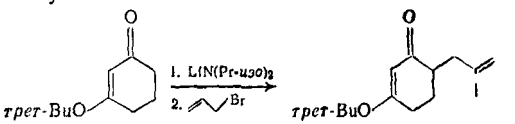


(35)

(2) Диизопропиламид лития

Это основание обладает весьма слабыми нуклеофильными свойствами и является наилучшим реагентом для генерирования енолятов лития и многих других карбанионов. Примером использования диизопропиламида лития для алкилирования может служить региоспецифическое алкилирование енолятов циклических β-дикетонов (уравнение 36) [51]. Этот реагент нашел важное применение для введения лития в α-положение к карбоксильной груп-

не в карбоновых кислотах [52] и их сложных эфирах [53] и для введения нескольких атомов лития в β-дикетоны [54]. Так, гептантрион-2,4,6 может быть превращен в трилитиевое производное, которое затем ацилируется преимущественно по концевому углеродному атому.

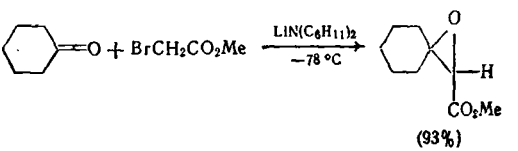


(~100%) (36)

Диизопропиламид лития (и другие диалкиламиды лития) образуют комплексы состава 1 : 1 с гексаметилтриамидофосфатом [55]. Этот комплекс, по-видимому, является более эффективным основанием, чем сам диизопропиламид лития.

(3) Дициклогексиламид лития

Это соединение является еще более эффективным основанием, чем диизопропиламид лития [56]. В качестве примера использования этого реагента можно привести генерирование из метилового эфира бромуксусной кислоты карбаниона, который вступает в реакцию типа реакции Дарзана с циклогексаноном (уравнение 37) [57].



(93%) (37)

(4) 2,2,6,6-Тетраметилпиперидид лития

Для этого амида характерно сочетание свойств сильного основания с крайне низкой нуклеофильностью [56]. Вследствие этого он способен генерировать дегидробензол из хлорбензола аналогично диэтиламиду лития, однако последующее его присоединение к дегидробензолу не имеет места; вместо него могут присоединяться другие нуклеофильные агенты, присутствующие в реакционной среде. 2,2,6,6-Тетраметилпиперидид лития реагирует также с бензилхлоридом, образуя фенилкарбен, который может быть «уловлен» олефинами [56, 58]. При действии этого реагента даже в 3-хлорциклогексене происходит 1,1-отщепление HCl [56]. 2,2,6,6-Тетраметилпиперидид лития — прекрасное основание для генерирования карбанионов, стабилизованных наличием бора [59]. Еще одним преимуществом тетраметилпиперидида лития по сравнению с другими основаниями литийамидной природы следует

считать отсутствие обычно протекающей побочной реакции: переноса гидрида из α-положения на субстрат. Этот процесс невозможен, поскольку оба α-углеродных атома являются третичными.

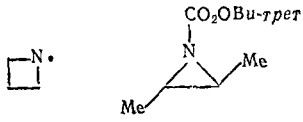
Амиды лития с еще более низкой нуклеофильностью можно получить из пространственно затрудненных аминов, таких, как *трет*-бутил-*трет*-пентиламин [56] и ди-*трет*-бутиламин [60].

6.6.3. АЗОТОРГАНИЧЕСКИЕ РАДИКАЛЫ

Исследованы два класса свободных радикалов азота: нейтральные аминильные радикалы $R_2N^{\bullet}$ [61—63] и катион-радикалы амминия $R_3N^{+\bullet}$. [61, 62, 64].

6.6.3.1. Аминильные радикалы

Многие алкил- и арилзамещенные аминильные радикалы лучше всего генерировать термолизом или фотолизом тетразенов $R_2NN=NNR_2$ [29, 65]. Энергия активации процесса распада тетраметилтетразена составляет около 150 кДж/моль. Обратимый термический распад некоторых тетраарилгидразинов Ar_2NNAr_2 позволяет получать диариламинильные радикалы. Исходными соединениями для получения некоторых аминильных радикалов служат амины. Так, γ-облучение анилина в присутствии адамантановой матрицы приводит к фениламинильному радикалу [66]. Импульсный фотолиз ариламинов также приводит к ариламинильным радикалам [67]. Некоторые диалкиламинильные радикалы, например азетидин-1-ильный радикал (23), генерируют путем отрыва радикала из исходного амина [68], хотя чаще под действием радикалов происходит отрыв водорода при α-углеродном атоме. Альтернативный подход к получению радикалов этого типа состоит в фотолизе сложных эфиров пероксикислот, например (24) [69].

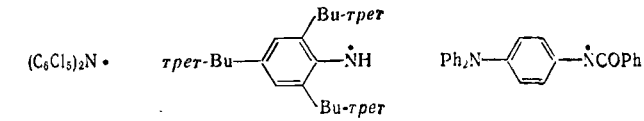


(23) (24)

Диметиламинильные радикалы были получены при реакции *трет*-бутоксильных радикалов с $(Me_2N)_3P$ [70]. Интересный путь получения дифениламинильных радикалов заключается в деоксигенировании стабильного нитроксида $Ph_2NO^{\bullet}$ с помощью триэтилфосфита [71]. Некоторые циклические диалкиламинорадикалы генерируют из N-хлораминов [27].

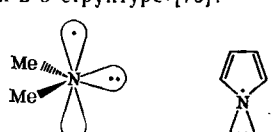
Многие аминильные радикалы представляют собой неустойчивые частицы, однако имеется несколько типов более устойчивых радикалов. Важным условием предотвращения димеризации оказывается пространственное экранирование радикального центра

на азоте. Примерами пространственно экранированных частиц с заметной продолжительностью жизни являются радикалы (25) и (26). В отдельных случаях, например (27) [72], возможна также «пуш-пульная» стабилизация, то есть одновременное присутствие электронодонорных и электроноакцепторных заместителей. Предполагается, что димеризация этих частиц не вызывает значительного увеличения устойчивости [73].



(25) (26) (27)

Данные ЭПР-спектроскопии для алкиламинильных радикалов обычно свидетельствуют в пользу π-структуры, то есть структуры, в которой неспаренный электрон располагается на *p*-орбитали. Таким образом, диметиламинильный радикал лучше всего изобразить как структуру с sp^2-гибридизацией (28). Эта структура согласуется и с тем фактом, что радикал является более слабым основанием, чем диметиламин (значение pK_a сопряженной ему кислоты равно 7,0). Неподеленная электронная пара располагается на орбитали с менее выраженным *p*-характером [74]. Значение pK_a кислоты, сопряженной фениламинильному радикалу, также равно 7,0 [67]. Для ариламинильного радикала возможно существование σ-основного состояния, если заместители в кольце обладают электроотрицательностью, достаточной для делокализации свободной электронной пары на азоте. Однако данные ЭПР тех ариламинильных радикалов, спектры которых расшифрованы, говорят в пользу π-основного состояния. Атом азота в простых ариламинильных радикалах находится в валентном состоянии, приблизительно описываемом состоянием sp^2-гибридизации, причем неспаренный электрон находится на *p*-орбитали, перекрывающейся с ароматической системой. Это приводит к существенной делокализации, особенно в системах, для которых характерна плоская геометрия. Даже для пирролильного радикала (29) характерна π-структура, несмотря на то, что ароматический секстет сохранился бы и в σ-структуре [75].

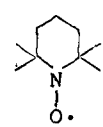


(28) (29)

Аминильные радикалы имеют характеристические спектры поглощения. Продолжительно живущий радикал (26) при растворении в гексане дает розовое окрашивание с максимумами погло-

щения при 325 и 410 нм [76]. Генерируемые в условиях импульсного фотолиза фениламинильные радикалы имеют максимумы поглощения при 308 и 400 нм. Основное поглощение 1-нафтиламинильного радикала приходится на область 375 нм [67].

Поскольку стабильные аминильные радикалы — слабые основания, они существуют в растворе в равновесии с сопряженными кислотами (радикалами аминия) [76, 77]. Основной реакцией этих стабильных аминильных радикалов является димеризация. Тетраарилгидразины склонны к обратимой диссоциации, причем легкость диссоциации определяется природой и положением заместителей. Электронодонорные заместители в *пара*-положении способствуют диссоциации, в то время как электроноакцепторные заместители оказывают противоположное действие. Заместители, по-видимому, скорее стабилизуют гидразины, чем дестабилизуют радикалы. Пространственно затрудненные радикалы (26) также быстро рекомбинируют с образованием гидразинов, однако при комнатной температуре реакция обратима [78]. Продолжительно живущие диариламинильные радикалы не реагируют с кислородом или иодом, однако взаимодействуют с монооксидом азота и трифенилметильным радикалом. Неустойчивые диалкиламинильные радикалы легко реагируют с кислородом, давая нитроксиды; так, 2,2,6,6-тетраметилпиперидил превращается в нитроксил (30). При взаимодействии равновесной смеси тетраарилгидразинов и диариламинильных радикалов с пероксидом водорода образуются нитроксилы (79].


(30)

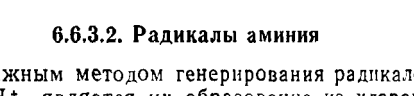
Диалкиламинильные радикалы могут диспропорционировать, как показано для диметиламинильного радикала (уравнение 38).

$$2Me_2N\cdot \longrightarrow Me_2NH + MeN{=}CH_2 \qquad (38)$$

Как правило, алкиламинильные радикалы не принимают активного участия в межмолекулярных процессах отрыва других радикалов или в реакциях присоединения. Эти радикалы способны вырывать лишь активированные атомы водорода [80]; в случае соединений с неактивированными атомами с этим процессом конкурирует диспропорционирование. Исключением является тетраметилпиперидильный радикал, имеющий у атома азота лишь *трет*-алкильные заместители: он способен вырывать атомы водорода из углеводородных растворителей. Для этого радикала характерна избирательность действия, сравнимая с избирательностью действия атомов брома или пероксидных радикалов (скорости отрыва водорода из первичной, вторичной алкильной и бензильной

групп относятся как 0,0005 : 0,02 : 1) [81]. Известно немного примеров присоединения простых аминильных радикалов к олефинам. В растворе диметиламинильные радикалы не присоединяются к простым алкенам [82], однако имеются данные об их присоединении к этилену в газовой фазе [83]. Эти радикалы присоединяются также к стиролу, образуя аддукт $PhC(Me)(NMe_2)CH_2NMe_2$ с низким выходом [84]. Относительные скорости присоединения к замещенным α-метилстиролам описываются уравнением Гаммета с положительным значением ρ ($\rho = 0{,}69 \pm 0{,}03$), что свидетельствует о нуклеофильности радикала. В этом, вероятно, состоит причина неспособности этого радикала присоединяться к простым алкенам. В присутствии хлорида цинка он образует комплекс, проявляющий умеренно электрофильные свойства (обнаруживает некоторые черты радикала аминия). Присоединение полученного комплекса к олефинам протекает более эффективно [84].

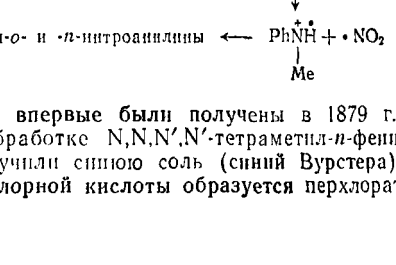
При 130 °С происходит дисротаторное раскрытие цикла в *цис*-2,3-дифенилазиридинил-радикале (уравнение 39) [69].



(39)

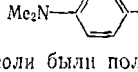
6.6.3.2. Радикалы аминия

Наиболее важным методом генерирования радикалов диалкиламиния $R^1R^2NH^{\bullet+}$ является их образование из хлорамина в кислой среде (*см.* разд. 6.6.1). Фотолиз N-нитрозодиалкиламинов в кислоте также приводит к радикалам аминия (уравнение 40) [85]. Радикалы аминия можно также генерировать путем одноэлектронного окисления дифениламинов. Они могут выступать в качестве промежуточных соединений в ходе катализируемой кислотами перегруппировки нитраминов (уравнение 41) [86].



Соли аминия впервые были получены в 1879 г. Вурстером с сотр. При обработке N,N,N′,N′-тетраметил-*п*-фенилендиамина бромом они получили синюю соль (синий Вурстера). В присутствии избытка хлорной кислоты образуется перхлорат этой соли.

Окраска обусловлена устойчивым радикалом аминия (31) ($\lambda_{макс}$ 560 и 606 нм) [87].



(31)

Аналогичные соли были получены из других *n*-фенилендиаминов [88]. Эти соли устойчивы в растворе в узком интервале значений pH (3,5—6), поскольку в более кислой среде происходит их дальнейшее протонирование, а в основной среде — депротонирование. Их применяют в качестве антиоксидантов и окислительно-восстановительных индикаторов.

Другие стабильные радикалы аминия были получены Вилландом с сотр. при реакции триариламинов с хлором или бромом. Соли $Ar_3N^{\bullet}$ X^- интенсивно окрашены ($Ph_3N^{\bullet}$ имеет $\lambda_{макс}$ 640 нм в ацетонитриле), а некоторые из них достаточно устойчивы в твердом состоянии при низких температурах. Устойчивость этих радикалов увеличивается при наличии электронодонорных заместителей в *мета-* и *пара*-положениях, что следует из уменьшения значений констант сверхтонкого взаимодействия при атоме азота в спектрах ЭПР этих радикалов [89]. Соли, получаемые из трис(*n*-бромфенил)амина, приобрели значение в качестве реагентов одноэлектронного окисления и были использованы для генерирования других катион-радикалов [90]. Этот радикал является также эффективным катализатором оксигенирования эргостерилацетата [91].

Для генерирования радикалов триариламиния из третичных аминов помимо галогенов можно применять и многие другие окислители. Эффективным методом является анодное окисление, которое было использовано для генерирования менее устойчивых радикалов аминия из третичных алкиламинов [92]. К другим методам генерирования радикалов триалкиламиния относятся окисление амина трикалийгексацианоферратом [93], диоксидом хлора [94] и N-хлорбензотриазолом [96], фотолиз комплекса амин—хлор в кислой среде [96] и восстановление оксида амина действием солей железа(II) [97].

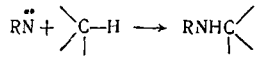
Согласно расчетным данным радикал аминия $Me_2NH^{\bullet}$ должен иметь плоскую структуру; исследование методом ЭПР подтверждает этот вывод [$a_N = 19$ Гс ($19 \cdot 10^{-4}$ Тл) для $Me_2NH^{\bullet}$] [98]. Радикалы аминия, находящиеся в голове мостика, имеют пирамидальную геометрию, однако с увеличением подвижности системы увеличивается стремление к уплощению [96]. Для радикалов триалкиламиния характерно поглощение в видимой области; например, радикал (32) — неустойчивая частица красного цвета с $\lambda_{макс}$ 465 нм [94].

(32)

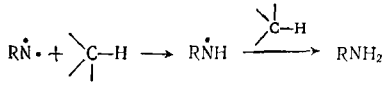
Радикалы аминия могут вступать в большее число реакций, чем нейтральные аминильные радикалы, вероятно, из-за большей электрофильности соединений первого типа. Реакции радикалов диалкиламиния, полученных из хлораминов, описаны в разд. 6.6.1. Радикалы аминия, полученные из нитрозаминов, присоединяются к олефинам и отрывают водород аналогичным образом. Присоединение к олефинам происходит довольно успешно, при этом образуются аддукты состава 1 : 1 с высокими выходами [85, 99]. Присоединение протекает с высокой региоселективностью; при этом промежуточно образуется наиболее устойчивый углеродный радикал, который затем рекомбинирует с NO (уравнение 42).

$$BuCH{=}CH_2 + Me_2NNO \xrightarrow{h\nu,\ H^+,\ MeOH} BuCHCH_2NMe_2 \xrightarrow{NO} BuCCH_2NMe_2 \quad (42)$$
$$\qquad\qquad\qquad

(в случае нитренов), как правило, происходит генерирование NH_2-группы (уравнение 45).

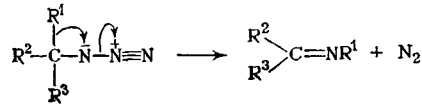


(44)

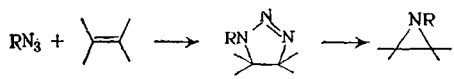


(45)

К другим реакциям, в которых могут принимать участие нитрены, относится присоединение к двойным связям и другим нуклеофильным агентам, перегруппировки (особенно 1,2-миграции заместителей), распад и димеризация. Само по себе выделение продуктов любого из этих типов реакций не является достаточным доказательством промежуточного образования нитренов, поскольку предшественники нитренов или другие промежуточные соединения нередко могут давать те же продукты. Примером являются 1,2-сдвиги, которые могут протекать синхронно с выбросом азота из азидов (уравнение 46), и образование азиридинов из азидов и олефинов, которое может происходить через промежуточное образование неустойчивого триазолина (уравнение 47).



(46)



(47)

Именно поэтому необходима осмотрительность в том случае, когда промежуточное образование нитренов предполагается просто на основании характера получаемых продуктов реакции. Хорошим доказательством участия нитренов является образование продуктов внедрения; в случае их отсутствия общие выводы следует делать осторожно.

6.6.4.1. Методы генерирования

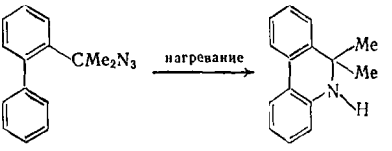
Известно, что органические азиды могут претерпевать термический, фотохимический и катализируемый кислотой распад [102]. Можно считать, что термический и фотохимический распад азидов идет с формальным участием нитренов как промежуточных соединений (уравнение 48), в случае же реакции, катализируе-

мой кислотой, этого сказать нельзя, поскольку распаду предшествует стадия протонирования азида.

$$RN_3 \longrightarrow RN + N_2 \qquad (48)$$

Органические азиды обычно разлагаются в растворе при температурах 130—200 °С. Это происходит в случае простых алкил-, арил-, ацил- и сульфонилазидов. Однако цианазид N_3CN разлагается при 40—50 °С [103], а ферроценилазид — при 70—80 °С [104]. Арилазиды с нитрогруппой или подобными заместителями в *орто*-положении разлагаются при температурах ниже 100 °С [105]. В то же время триметилсилилазид разлагается лишь очень медленно в растворе при 200 °С.

Маловероятно, чтобы алкилнитрены были промежуточными соединениями в процессе термического разложения простых алкилазидов [105, 106]. Межмолекулярные реакции почти никогда не наблюдаются; основным типом реакции является 1,2-сдвиг водорода или алкильной группы. Даже в случае разложения азидов с азидной группой, находящейся в голове мостика, для которых 1,2-сдвиг алкильной группы должен привести к сильно напряженному имину, протекает именно эта перегруппировка, а не отрыв водорода или внедрение по связи [107]. Возможно, что при разложении некоторых алкилазидов побочной реакцией и является образование нитрена; например, при термолизе бифенилазида (33) можно выделить продукт внутримолекулярного внедрения по связи (уравнение 49) [108].



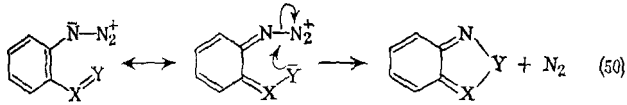
(33) (6,5%) (49)

Для некоторых других классов азидов промежуточное образование нитренов в ходе их термолиза доказано более строго, поскольку часто удается выделить продукты межмолекулярной реакции. Арил-, алкоксикарбонил-, сульфонил- и цианазиды образуют при термическом разложении продукты межмолекулярной реакции. Скорость разложения *мета*- и *пара*-замещенных арилазидов не зависит от природы заместителя и от полярности растворителя, что и следовало ожидать, если промежуточными соединениями являются арилнитрены [109]. Более легкое протекание термолиза многих *орто*-замещенных арилазидов, несомненно, обусловлено соучастием заместителей и маловероятно, чтобы в этих реакциях принимали участие нитрены. Относительные скорости термического разложения 2-замещенных фенилазидов (34) (в декалине, 161 °С) приведены ниже [110]:

(34)

X	$k_{отн}$
H	1
N_2Ph	6680
NO_2	537
COMe	254
COPh	45
CH_2OH	0.8

Видно, что участвующие группы должны находиться в сопряжении с циклом, поскольку гидроксиметильная группа не увеличивает скорость реакции. Реакции могут происходить путем синхронной перестройки связей, приводящей к образованию ароматических гетероциклических соединений (уравнение 50). Аналогично, довольно легко протекающее термическое разложение винилазидов согласуется с участием двойной связи, так что промежуточное образование винилнитренов маловероятно.



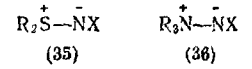
(50)

При нагревании ацилазидов происходит перегруппировка Курциуса; имеются убедительные данные, подтверждающие, что эта реакция протекает по согласованному механизму. Разложение алкоксикарбонилазидов происходит с образованием нитрена, причем для данного азида скорость разложения не зависит от характера среды [111].

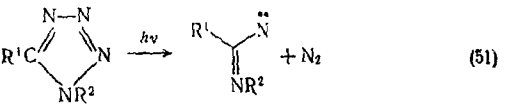
Нитрены образуются также при фотолизе различных азидов. Новым важным направлением в фотохимическом разложении стало использование триплетных сенсибилизаторов, применение которых позволяет прямо получать триплетные нитрены. Алкилазиды, по-видимому, разлагаются в растворе по согласованному механизму без участия нитренов [106, 112], хотя их и удается генерировать в твердой матрице при 4 К. Для триалкилсилилазидов характерна аналогичная согласованная перегруппировка [113]. Другие классы азидов, при термолизе которых образуются нитрены, дают нитрены и в условиях фотохимического разложения. Ацилазиды также разлагаются с промежуточным образованием нитренов; одновременно с этим происходит и согласованное разложение, приводящее к перегруппировке Курциуса [111], а фосфорилазиды $(RO)_2PON_3$ в условиях фотолиза превращаются в фосфорилнитрены [114]. Показано, что выходы продуктов реакции при фотолизе некоторых арилазидов можно существенно увеличить, проводя реакцию при высоких температурах [115].

Для получения нитренов могут быть использованы и некоторые другие методы, аналогичные разложению азидов. Некоторые илиды, например сульфимиды (35) [116] и аминимиды (36) [117],

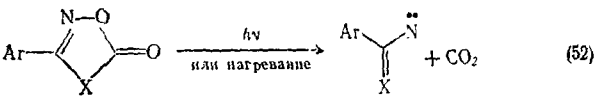
могут давать нитрены при фотолизе. Имидоилазиды, существующие в форме циклических валентных таутомеров, 1*H*-тетразолов, при фотолизе дают имидоилнитрены (уравнение 51) [118]. Аналогично генерируют ацил- и имидоилнитрены: термолизом или фотолизом диоксазолонов или оксадиазолонов (уравнение 52).



(35) (36)

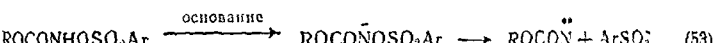


(51)

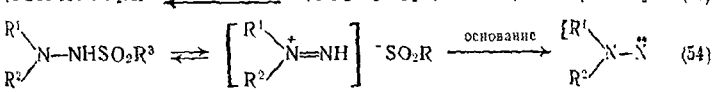


(52)

Реакции 1,1-элиминирования как метод получения нитренов нашли незначительное применение. Фенилнитрен был получен из N-литий-N-хлоранилина [119] и путем термолиза N,O-бис(триметилсилил)фенилгидроксиламина $PhN(SiMe_3)OSiMe_3$ [120]. Реакция N-(*n*-нитробензолсульфонилокси)карбаматов с основанием является хорошим способом получения алкоксикарбонилнитренов (уравнение 53) [111]. Реакция некоторых аренсульфонилгидразинов с основаниями приводит к соответствующим аминонитренам (уравнение 54) [121].



(53)



(54)

Дезоксигенирование нитро- и нитрозосоединений часто приводит к продуктам, образование которых может быть объяснено промежуточным участием нитренов. Несомненно, что наиболее важными из этих реакций являются реакции ароматических нитро- и нитрозосоединений с реагентами на основе фосфора(III) [122]. Типичным случаем является реакция ароматического нитрозосоединения с триэтилфосфитом при комнатной или более низких температурах; нитросоединения реагируют при нагревании. В результате реакций дезоксигенирования и при разложении соответствующих азидов выделяют одинаковые продукты, а выделение в обоих случаях продуктов внедрения служит хорошим доказательством того, что нитрены являются общими промежуточными соединениями. Тщательное сопоставление двух направлений реакции в ряду 2-бифенилильных производных (приводящих к карбазолам) выявило некоторые отличия в характере

распределения продуктов реакции. При этом, однако, показано, что промежуточные соединения, образующиеся из азидов и из нитросоединений, не всегда имеют одинаковую реакционную способность [123]. Алифатические нитрозосоединения при взаимодействии с триэтилфосфитом, по-видимому, не дают нитренов [124], хотя при дезоксигенировании нитрозоалкина (37) образуется нитрен (уравнение 55) [125].

$$\underset{\textbf{(37)}}{\textit{трет}\text{-BuC}{\equiv}\text{CNO}} \xrightarrow{\text{P(OEt)}_3} \textit{трет}\text{-BuC}{\equiv}\ddot{\text{C}}\text{N} \longleftrightarrow \textit{трет}\text{-BuC}\ddot{\text{C}}{\equiv}\text{N} \qquad (55)$$

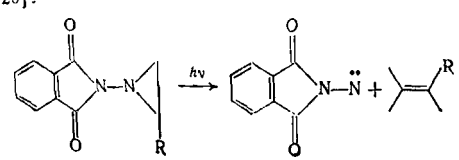
В случае ароматических нитросоединений используют другие дезоксигенирующие агенты, в частности соли железа(II), которые, вообще говоря, не столь эффективны, как реагенты на основе трехвалентного фосфора. Для некоторых субстратов можно с успехом использовать и дисиланы [126].

В принципе окисление NH_2-группы позволяет получать нитрены, однако этот подход имеет ограниченное практическое значение. Наиболее важными реакциями этого типа являются реакции 1,1-дизамещенных гидразинов, при окислении которых получаются продукты, свидетельствующие о промежуточном образовании аминонитренов (уравнение 56) [121, 127]. К наиболее часто используемым окислителям относятся оксид ртути(II) и ацетат свинца(IV).

$$R_2NNH_2 + HgO \longrightarrow R_2NN + Hg + H_2O \qquad (5)$$

О промежуточном образовании нитренов в ходе этих реакций окисления свидетельствует главным образом природа образующихся продуктов, особенно если эти же продукты образуются и из других источников нитренов. В некоторых случаях возможно промежуточное образование комплексов металл — нитрен или ионов нитрения. Иногда выделяют продукты перегруппировки или разложения, которые могут образовываться в результате согласованных процессов, как в случае перегруппировок при разложении азидов. О-Замещенные гидроксиламины также пытались использовать в качестве источника алкоксинитренов, однако и в этом случае промежуточными соединениями являются, скорее всего, ионы нитрения, а не нитрены [128].

Разложение азиридинов обычно включает стадию разрыва углерод-углеродной связи; исключением является образование фталимидонитрена при фотолизе фталимидоазиридинов (уравнение 57) [129].



(57)

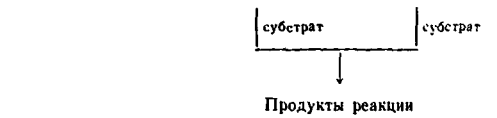
6.6.4.2. Структура

Основные сведения о структуре нитренов можно получить, анализируя спектры ЭПР, полученные в матрице при низких температурах [130]. Спектры ЭПР были сняты для различных алкил-, арил-, сульфонил- и алкоксикарбонилнитренов и для цианонитрена. Из них следует, что все эти типы нитренов имеют триплетное основное состояние. В алкил- и сульфонилнитренах плотность спина неспаренного электрона локализована преимущественно на атоме азота, однако в арилнитренах она в значительной мере делокализована на ароматическом кольце, причем степень делокализации увеличивается при наличии *пара*-заместителей в бензольном цикле или при наличии конденсированных циклов. Так, для нафтил- и антрилнитренов характерна значительная делокализация, и эти нитрены имеют довольно продолжительное время жизни (порядка нескольких секунд при комнатной температуре). Для алкоксикарбонилнитренов также характерна подобная делокализация. Цианонитрен является единственным в своем роде радикалом вследствие его симметрии; он также обнаруживает значительную степень делокализации, а его основное состояние лучше всего изображается формулой линейного бирадикала $\cdot N{=}C{=}N\cdot$ [103].

Для спектров поглощения арилнитренов характерны максимумы в области 370—390, 310—370 и 220—260 нм [131]. Расчеты предсказывают для ацилнитренов триплетное основное состояние [132]. Для аминонитренов также предсказывали триплетное основное состояние, хотя все наблюдаемые для них реакции типичны для синглетных частиц.

6.6.4.3. Реакции

Как следует из спектров ЭПР, многие нитрены существуют в триплетном основном состоянии. Однако большая часть методов генерирования нитренов, за исключением фотолиза в присутствии сенсибилизаторов, приводит, вероятно, первоначально к синглетным частицам в соответствии с принципом сохранения спина. Это означает, что при проведении реакций в растворе могут реализоваться как синглетные, так и триплетные нитрены; степень участия триплетных частиц определяется относительными скоростями захвата синглетной частицы и ее распада до триплета. Еще одно осложнение состоит в том, что, когда синглетное и триплетное



(58)

состояния близки энергетически, вибрационно возбужденный триплет может вновь превращаться в синглет. Эти взаимоотношения суммированы в уравнении 58.

Как показано ранее, реакции триплетных нитренов типичны для радикальных частиц. Синглетные нитрены способны принимать участие в согласованных (одностадийных) реакциях, поэтому их реакции с С—Н- и с С=С-связями полностью стереоселективны — сохраняется конфигурация тетраэдрического центра или олефина соответственно. Формально продукты внедрения и присоединения могли бы быть также получены через ряд стадий в результате радикальных реакций триплетного нитрена, однако совершенно не обязательно, чтобы эти процессы были стереоселективны. Стереоселективность (или ее отсутствие) при образовании продуктов внедрения или присоединения часто принимается за меру степени участия синглетного или триплетного нитренов. На практике ситуация часто еще более упрощается за счет того, что процессы внедрения и присоединения, если они происходят, полностью стереоселективны. Это указывает на то, что в реакциях не принимают участия триплетные нитрены.

Следовательно, природу аддуктов, образующихся в ходе реакции нитрена, можно в некоторой степени контролировать. При фотолизе в присутствии сенсибилизаторов будут, вероятно, образовываться продукты превращения триплетного нитрена, образование продуктов внедрения или продуктов реакции с олефинами или другими нуклеофильными агентами маловероятно. Если в реакции используется предшественник синглетного нитрена, то могут образоваться продукты как синглетной, так и триплетной природы, хотя время жизни синглета можно значительно увеличить подбором подходящих растворителей, таких, как гексафторбензол или дихлорметан [134]. В реакциях с алкокси- и аминонитренами получают продукты, которые должны были образоваться из синглетных промежуточных соединений.

(1) Реакции внедрения

Эта реакция синглетных нитренов происходит главным образом со связями С—Н при тетраэдрическом углеродном центре, хотя продукты внедрения могут образовываться также и по связям С—Н других типов и по связям Х—Н. Это одна из немногих реакций, которые позволяют вводить функциональную группу при неактивированном углеродном центре, и поэтому она потенциально крайне важна как метод создания гетероциклических систем (путем внутримолекулярного внедрения), для связывания субстратов с рецепторными сайтами (центрами) в биологических системах [135] и для введения функциональных групп в отдаленные центры в стероидах [114].

На основании правил Гофмана с сотр. для реакций внедрения карбенов можно ожидать, что переходное состояние в случае со-

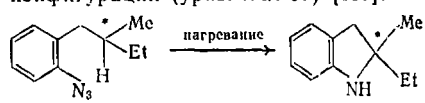
Таблица 6.6.5. Селективность реакций внедрения нитренов RN *по связи* C—H

R	Относительная реакционная способность в пересчете на C—H-связь			Литература
	третичная связь	вторичная связь	первичная связь	
трет-BuCO	160	9	1	[111]
EtOCO	34	10	1	[111]
$(EtO)_2PO$	6	4,3	1	[114]
$MeSO_2$	6	2,3	1	[137]

гласованного внедрения нитрена по связи C—H будет почти линейным, причем атака водородных атомов нитреном происходит вдоль оси связи C—H [136]. Показано, что в случае некоторых нитренов, например сульфонилнитренов [137] и алкоксикарбонилнитренов [111], реакция полностью стереоселективна. По-видимому, продукты внедрения не в каждом случае образуются путем отрыва и рекомбинации триплетных нитренов. При внедрении по неактивированным связям C—H выходы обычно умеренные (25—60%), хотя внедрение фосфорилнитрена $(EtO)_2PON$: в циклогексан происходит с выходом 88% [114].

Селективность внедрения по связям C—H различного типа определяется природой нитрена и в меньшей степени природой субстрата и условиями проведения реакции. Обычно легкость внедрения уменьшается в ряду: третичные > вторичные > первичные связи C—H (см. табл. 6.6.5).

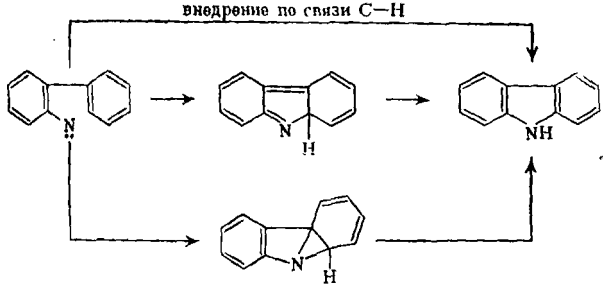
Реакции внедрения наблюдаются не для всех нитренов. В случае алкил-, арил- и аминонитренов эти реакции происходят очень редко. Например, фенилнитрен внедряется по связям C—H оптически активного 2-фенилбутана, однако оптическая активность в продукте реакции сохраняется лишь частично, и первичный кинетический изотопный эффект ($k_H/k_D = 4{,}15$) в большей степени согласуется с механизмом отрыва — рекомбинации триплетного нитрена, чем с непосредственным внедрением [138]. Однако внутримолекулярные реакции внедрения сопровождаются полным сохранением конфигурации (уравнение 59) [139].



(59)

Часто наблюдаемое образование карбазолов из 2-бифенилнитренов можно формально рассматривать как внедрение по связи C—H. В действительности реакция происходит, по-видимому, через синглетное состояние, однако это сложный процесс, и образование карбазола включает более чем один механизм: наряду с прямым внедрением возможными альтернативными вариантами

являются циклоприсоединение к ароматическому кольцу и циклизация нитрена с последующей перегруппировкой (уравнение 60) [140].



(60)

(2) Реакции отщепления

Отрыв водорода от молекул растворителя относится к обычным реакциям триплетных нитренов. Типичным конечным продуктом является амин, образование которого можно объяснить осуществлением актов последовательного отрыва (см. уравнение 45), хотя, учитывая явно низкую активность аминильных радикалов в реакциях отрыва водорода, эффективное протекание второй стадии представляется неожиданным.

Эта реакция происходит в случае триплетных арилнитренов. Фенилнитрен, например, может превращаться в анилин с выходом выше 50%. Сульфонилнитрены могут давать сульфонамиды, однако в ароматических растворителях выходы выше, чем в алифатических. Это наводит на мысль, что в данном случае механизм реакции не исчерпывается простым радикальным отрывом. Возможно, он включает перегруппировку промежуточно образующегося соединения, получаемого в результате присоединения нитрена к ароматическому кольцу [105].

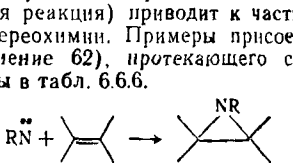
Вместо отрыва второго атома водорода может происходить рекомбинация промежуточно образующегося радикала $R\dot{N}H$ с углеводородным радикалом, полученным в результате первого отрыва. Рекомбинация приводит к продукту формального внедрения (уравнение 61). По-видимому, этот процесс происходит в незначительной степени в случае триплетных арилнитренов и является основной реакцией в случае цианонитренов [103].

$$R^1\dot{N}\bullet + R^2R^3R^4CH \longrightarrow R^1\dot{N}H + R^2R^3R^4C\bullet \longrightarrow R^1NHCR^2R^3R^4 \qquad (61)$$

(3) Присоединение к кратным связям

Присоединение нитренов к олефинам — удобный способ получения некоторых типов азиридинов. Присоединение синглетных нитренов представляет собой согласованную реакцию, для кото-

рой характерно сохранение стереохимии исходного олефина в продукте реакции, в то время как присоединение триплетных интренов (менее типичная реакция) приводит к частичной или полной потере исходной стереохимии. Примеры присоединения нитренов к олефинам (уравнение 62), протекающего с препаративными выходами, приведены в табл. 6.6.6.

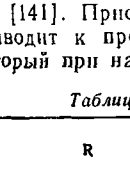
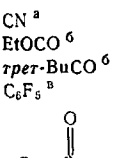


(62)

Стереоселективность присоединения этоксикарбонилнитрена к алкенам использована Львовским с сотр. для определения соотношения синглетных и триплетных нитренов в ходе их генерации: чем выше концентрация присутствующего олефина, тем скорее происходит захват синглетной частицы и более стереоселективным оказывается присоединение [111].

Фталимидонитрен является типичным представителем группы гетероциклических N-нитренов, которые вступают в реакции присоединения к олефинам. Он представляет особый интерес для синтеза, поскольку круг олефинов, которые дают аддукты с хорошими выходами, очень широк. Фталимидную группу можно удалить реакцией с гидразином: образующиеся при этом N-аминоазиридины сами являются ценными синтетическими интермедиатами [141]. Присоединение к олефинам при низких температурах приводит к пространственно менее выгодному *син*-нивертомеру, который при нагревании превращается в равновесную смесь *син*-

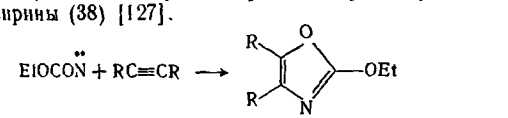
Таблица 6.6.6. Присоединение нитренов $R\ddot{N}$ *к олефинам*

R	Типичные олефины	Литература
CN [а]	Алкены, циклооктатетраен	[103]
EtOCO [б]	Алкены, 1,3-диены	[111]
трет-BuCO [б]	Алкены	[111, 111а]
C_6F_5 [в]	Алкены, стильбен	[111б]
 [в]	Алкены, стирол, стильбен, сложные эфиры α, β-непредельных кислот, 1,3-диены	[111в]
 [в]	Алкены	[111г]

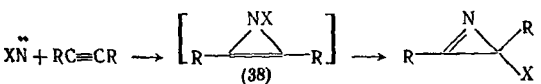
[а] Триплетный; [б] синглетный и триплетный; [в] синглетный.

и *анти*-форм [142]. Другие типы нитренов, включая арил- и сульфонилнитрены, обычно не присоединяются к олефинам с образованием азиридинов, хотя азиридины можно получить из соответствующих азидов и олефинов через промежуточное образование триазолина.

Известно несколько примеров присоединения нитренов к тройным связям. Этоксикарбонилнитрен присоединяется к дифенилацетилену и сложным эфирам ацетиленкарбоновых кислот с образованием оксазолов (уравнение 63) и к нитрилам с образованием оксадиазолов [111]. Нельзя сказать с определенностью, образуются ли эти аддукты путем 1,3-диполярного присоединения или путем присоединения с образованием трехчленных циклов с последующей перегруппировкой. Фталимидонитрен присоединяется к некоторым алкинам, давая 2*H*-азирины с низкими выходами (уравнение 64); в этом случае, вероятно, промежуточно образуются 1*H*-азирины (38) [127].



(63)

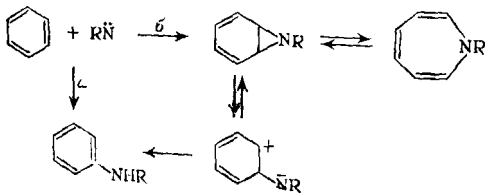


(64)

X = фталимидо

(4) Реакции с ароматическими субстратами

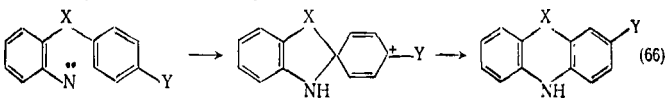
В результате реакции нитренов с ароматическими соединениями бензольной природы образуются два типа продуктов: азепины и продукты замещения. Азепины могут получаться путем циклоприсоединения нитрена к ароматической системе с последующей валентной таутомеризацией. Образование продуктов замещения может протекать по нескольким механизмам: в результате электрофильного замещения синглетного нитрена или радикального замещения триплетного нитрена, путем прямого внедрения, по реакции отрыва — рекомбинации ароматических С—Н-связей или путем перегруппировки промежуточно образующегося циклоаддукта. Таким образом, продукты замещения могут получаться или прямым (а) или косвенным (б) путем (уравнение 65).



(65)

Азепины были выделены в результате реакции ароматических соединений ряда бензола и нитренов RN, когда R = CN [103], CO_2Et [111], SO_2R [143], COR [144], фталимидная [145] и арильная группы [146]. При $R = C_6F_5$ [147] азепины были идентифицированы в качестве промежуточных соединений. Для многих из этих систем были выделены также продукты замещения, и есть основания полагать, что они образуются из циклоаддукта косвенным образом (путь «б» в уравнении 65). Триплетные сульфоиланитрены могут атаковать производные бензола по радикальному механизму [148].

Ряд реакций внутримолекулярного замещения арилнитренов общей формулы (39) лежит в основе удобных методов синтеза некоторых гетероциклических соединений [149]. Реакция не является прямым замещением при *орто*-углеродном атоме, как можно заключить на основании относительного расположения заместителей в исходных соединениях и продуктах реакции (уравнение 66); вероятно, продукты реакции возникают из промежуточно образующихся спироденильных соединений.



(66)

(39) X = S, O, NR, CH_2, CO

Циклоаддукты получаются при взаимодействии ароматических гетероциклических соединений с повышенной электронной плотностью, таких, как фураны, пиррол и тиофены, с этоксикарбонилнитреном [111] и фталимидонитреном [150], хотя эти аддукты неустойчивы и самопроизвольно изомеризуются. Однако циклоаддукт бензофурана с фталимидонитреном удалось выделить [150].

(5) Реакции с нуклеофильными агентами

Наиболее электрофильные нитрены реагируют с нуклеофильными агентами различных типов. В случае синглетного нитрена происходит промежуточное образование илида (уравнение 67); в некоторых случаях этот илид может быть выделен, однако чаще происходит его спонтанная перегруппировка. Например, наблюдаемое внедрение этоксикарбонилнитрена по связям O—H и N—H может происходить путем промежуточного образования илида.

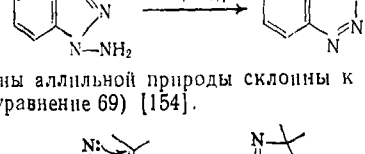
$$\ddot{R}\ddot{N} + :Y \longrightarrow R\bar{N}—\overset{+}{Y} \longrightarrow \text{Продукты реакции} \qquad (67)$$

К нуклеофильным агентам, которые образуют более устойчивые илиды с нитренами, относятся диалкилсульфиды [116], диметилсульфоксид [127, 151] и трифениларсин [152]. Механизмы этих реакций не могут быть истолкованы однозначно, поскольку некоторые предшественники нитренов (например, азиды) сами могут реагировать с нуклеофильными агентами.

(б) Перегруппировки и фрагментация

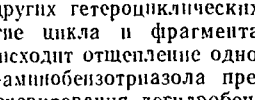
Маловероятно, чтобы хорошо известные скелетные перегруппировки, такие, как перегруппировки Гофмана, Курциуса, Лоссена и Штиглица, которые, как полагали ранее, протекают с образованием нитренов, в действительности происходили путем промежуточного образования нитренов. Во всех случаях имеющиеся данные подтверждают механизм, в соответствии с которым миграция связи происходит синхронно с выбросом уходящей группы.

Окислительная перегруппировка гетероциклических N-аминосоединений, которая может включать образование N-нитренов, служит удобным способом получения некоторых гетероциклов [127]. Примером такой перегруппировки является образование 1,2,3-бензотриазинов при окислении 1-аминоиндазолов (уравнение 68) [153].



(68)

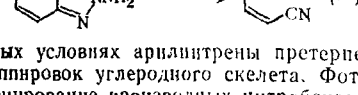
Аминонитрены аллильной природы склонны к [2,3]-сигматропным сдвигам (уравнение 69) [154].



(69)

При окислении других гетероциклических N-аминосоединений происходит раскрытие цикла и фрагментация [127]. Обычно в этих реакциях происходит отщепление одной или более молекул азота. Окисление 1-аминобензотриазола представляет собой эффективный способ генерирования дегидробензола (уравнение 70).

Аналогичные способы разработаны для получения многих других аринов, включая 1,8-дегидронафталин, а также олефинов и ацетиленов. Окисление 2-аминобензотриазола является примером другого типа расщепления, для которого характерен выброс лишь одной молекулы азота и раскрытие обоих колец (уравнение 71).

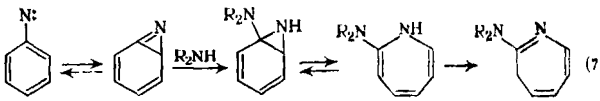


(70)

(71)

В различных условиях арилнитрены претерпевают различные типы перегруппировок углеродного скелета. Фотолиз арилазидов или дезоксигенирование производных нитробензола в присутствии

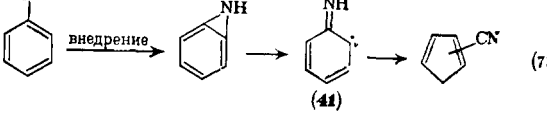
сильных нуклеофильных агентов, например вторичных алкиламинов, приводит к 3*H*-азепинам (**40**) с выходами, имеющими практическое значение [118, 155]. Вероятно, эта реакция включает образование бициклического азирина (уравнение 72), который атакуется нуклеофилом. Возможно, что в равновесии с этими азиринами обычно находятся синглетные арилнитрены; однако они не обнаруживаются, если только не присутствуют сильные нуклеофилы, которые могут с ними взаимодействовать.



(72)

(**40**)

При высоких температурах в газовой фазе происходит сужение цикла в фенилнитрене, приводящее к образованию цианоциклопентадиена [156]. Эта реакция может включать промежуточное образование карбена (**41**) (уравнение 73). Аналогичные процессы сужения цикла происходят в случае гетероциклических нитренов, таких, как 2-пиридил- и пиразинилнитрены. Реакция происходит тем легче, чем выше электрофильность нитренов; по-видимому, это прямой процесс, не связанный с промежуточным образованием карбена.



(73)

(**41**)

(7) Димеризация

Димеризация нитренов маловероятна вследствие малой продолжительности жизни этих частиц в растворе и их высокой реакционной способности по отношению к другим субстратам. Продуктами разложения арилазидов часто оказываются азобензолы. Возможно, что димеризация арилнитреиов происходит вследствие их низкой электрофильности и относительной устойчивости. Более высокие выходы азобензолов наблюдаются при фотолизе азидов в присутствии сенсибилизаторов, поэтому их вероятными предшественниками являются триплетные нитрены [157].

Литература

1. *P. Kovacic, M. K. Lowery, and K. W. Field*, Chem. Rev., 1970, **70**, 639.
2. *R. Stroh*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», 1962, **5/3**, 796.
3. *P. G. Gassman*, Accounts Chem. Res., 1970, **3**, 26.
4. *S. Goldschmidt and L. Strohmenger*, Ber., 1922, **55B**, 2450.
   H.-J. Timpe, Adv. heterocyclic Chem., 1974, **17**, 213; *W. J. McKillip, E. A. Se-*
5. *R. S. Neale, R. G. Schepers, and M. R. Walsh*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 3390;
   D. F. Paul and P. Haberfield, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3170.
6. *K. J. Chapman and L. K. Dyall*, Austral. J. Chem., 1976, **29**, 367.

7. *K. Seppelt and W. Sundermeyer*, Z. Naturforsch. B, 1969, **24**, 774.
8. *R. S. Neale*. Synthesis, 1971, 1; *R. S. Neale*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 3263; *R. S. Neale and N. L. Marcus*, ibid., p. 3273.
9. *F. Minisci*, Accounts Chem. Res., 1975, **8**, 165.
10. *G. Sosnovsky and D. J. Rawlinson*, in «Advances in Free Radical Chemistry», ed. G. N. Williams Logos Press, London, 1972, vol. 4, p. 203.
10a. *F. Minisci, R. Galli, and M. Cecere*, Tetrahedron Letters, 1966, 3163.
11. *F. Minisci, R. Galli, and G. Pollina*, Chimica e Industria, 1965, **47**, 736.
12. *K. Heusler*, Tetrahedron Letters, 1970, 97.
13. *J.-M. Surzur and L. Stella*, Tetrahedron Letters, 1974, 2191.
14. *O. E. Edwards, G. Bernath, J. Dixon, J. M. Paton, and D. Vocelle*, Canad. J. Chem., 1974, **52**, 2123.
15. *A. Heumann, R. Furstoss, and B. Waegell*, Tetrahedron Letters, 1972, 993.
16. *R. Furstoss, G. Esposito, P. Teissier, and B. Waegell*, Bull. Soc. chim. France, 1974, 2485.
17. *F. Minisci*, Synthesis, 1973, 1.
18. *R. S. Neale and E. Gross*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 6579.
19. *P. S. Anderson, G. F. Lundell, J. L. Cias, and F. M. Robinson*, Tetrahedron Letters, 1971, 2787.
20. *N. C. Deno, W. E. Billups, R. Fishbein, C. Pierson, R. Whalen, and J. C. Wyckoff*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 438; *N. C. Deno, R. Fishbein, and J. C. Wyckoff*, ibid., p. 2065.
21. *M. E. Wolff*, Chem. Rev., 1963, **63**, 55.
22. *G. Adam and K. Schreiber*, Tetrahedron, 1966, **22**, 3581; *E. Leete and A. R. Hargens*, Tetrahedron Letters, 1966, 4901.
23. *J.-M. Surzur, L. Stella, and P. Tordo*, Bull. Soc. chim. France, 1975, 1429.
24. *H. H. Wasserman, H. W. Adickes, and O. Espejo de Ochoa*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5586.
25. *D. C. Horwell and C. W. Rees*, Chem. Comm., 1969, 1428.
26. *R. E. White, M. B. Nazareno, M. R. Gleissner, and P. Kovacic*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3902.
27. *O. E. Edwards, D. H. Paskovich, and A. H. Reddoch*, Canad. J. Chem., 1973, **51**, 978.
28. *V. Rautenstrauch*, Chem. Comm., 1969, 1122.
29. *P. G. Gassman, K. Uneyama, and J. L. Hahnfeld*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 647.
30. *P. G. Gassman and K. Shudo*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5899; *P. G. Gassman and G. D. Hartman*, ibid., 1973, **95**, 449.
31. *P. G. Gassman, G. A. Campbell, and R. C. Frederick*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3881; *P. G. Gassman and G. A. Campbell*, ibid., 1972, **94**, 3891.
32. *U. Svanholm and V. D. Parker*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 1234; *D. Serve*, ibid., 1975, **97**, 432.
33. *T. Okamoto, K. Shudo, and T. Ohta*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 7184.
34. *J. D. Scribner*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3820.
35. *P. G. Gassman, T. J. van Bergen, D. P. Gilbert, and B. W. Cue*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 5495; *P. G. Gassman and G. D. Gruetzmacher*, ibid., 5487.
36. *H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thome, and W. Haede*, Chem. Ber., 1955, **88**, 883.
37. *H. E. Baumgarten and I. M. Petersen*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 459.
38. *V. Nelson, A. Serianz, and P. Kovacic*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1751.
39. *E. Allenstein and J. Goubeau*, Z. anorg. Chem., 1963, **322**, 145.
40. *D. Scholz and H. G. Viehe*, Chimia, 1975, **29**, 512.
41. *W. L. Jolly*, J. Chem. Ed., 1967, **44**, 304.
41a. *D. Dolman and R. Stewart*, Canad. J. Chem., 1967, **45**, 911.
42. *G. Häfelinger and A. Streitwieser*, Chem. Ber., 1968, **101**, 672.
43. *J. I. Brauman and L. K. Blair*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2126; 1971, **93**, 3911.
44. *A. Streitwieser, J. H. Hammons, E. Ciuffarin, and J. I. Brauman*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 59; *A. Streitwieser, E. Ciuffarin, and J. H. Hammons*, ibid., 63; *A. Streitwieser and P. J. Scannon*, ibid., 1973, **95**, 6273.

45 *H. F. Ebel and G. Ritterbusch*, Annalen, 1967, **704**, 15.
46 *R. Levine*, Chem. Rev., 1954, **54**, 467; *D. C. Bradley*, Adv. Inorg. Chem. and Radiochem., 1972, **15**, 259; *G. Pieper*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», 1958, **11/2**, 187; *U. Schöllkopf*, ibid., 1970, **13/1**, 98. О получении и применении этих оснований см. также: *M. Fieser and L. F. Fieser*, «Reagents for Organic Synthesis», Wiley-Interscience, New York, vols. 1—6.
47. *A. C. Cope, P. A. Trumbull, and E. R. Trumbull*, J. Amer. Chem. Soc., 1958. **80**, 2844
48. *R. P. Thummel and B. Rickborn*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1365.
49. *B. M. Trost and J. L. Stanton*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 4018.
50. *M. Jones, P. Temple, E. J. Thomas, and G. H. Whitham*, J. C. S. Perkin I, 1974, 433.
51. *G. Stork and R. L. Danheiser*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1775.
52. *P. L. Creger*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 1396; *B. M. Trost and Y. Tamaru*, ibid., 1975, **97**, 3528.
53. *M. W. Rathke and D. F. Sullivan*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3050.
54. *T. T. Howarth, G. P. Murphy, and T. M. Harris*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 517.
55. *I. L. Herrmann, G. R. Kieczykowski, and R. H. Schlessinger*, Tetrahedron Letters, 1973, 2433.
56. *R. A. Olofson and C. M. Dougherty*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 581, 582.
57. *H. Taguchi, H. Yamamoto, and H. Nozaki*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 3010.
58. *R. A. Olofson, K. D. Lotts, and G. N. Barber*, Tetrahedron Letters, 1976, 3381.
59. *R. Kow and M. W. Rathke*, J. Amer Chem. Soc., 1973, **95**, 2715; *D. S. Matteson and R. J. Moody*, ibid., 1977, 99, 3196.
60. *T. G. Back and D. H. R. Barton*. J. C. S. Perkin I, 1977, 924.
61. *S. F. Nelsen*, in «Free Radicals», ed. J. K. Kochi, Wiley, New York, 1973, vol. II, p. 527.
62. *A. R. Forrester, J. M. Hay, and R. H. Thomson*, «Organic Chemistry of Stable Free Radicals», Academic Press, London, 1968.
63. *W. C. Danen and F. A. Neugebauer*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 783.
64. *A. J. Bard, A. Ledwith, and H. J. Shine*, Adv. Phys. Org. Chem., 1976, **13**, 155.
65. *W. C. Danen and T. T. Kensler*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 5235; *S. F. Nelsen, R. T. Landis, L. H. Kiehle, and T. H. Leung*, ibid., 1972, **94**, 1610.
66. *R. V. Lloyd and D. E. Wood*, Mol. Phys., 1971, **20**, 735.
67. *E. J. Land and G. Porter*, Trans. Faraday Soc., 1963, **59**, 2027.
68. *W. C. Danen and T. T. Kensler*, Tetrahedron Letters, 1971, 2247.
69. *S. Sustmann, R. Sustmann, and C. Ruchardt*, Chem. Ber., 1975, **108**, 1527.
70. *R. W. Dennis and B. P. Roberts*, J. Organometal. Chem., 1972, **43**, C2.
71. *I. I. G. Cadogan and A. G. Rowley*, J. C. S. Perkin II, 1974, 1030.
72. *A. T. Balaban*, Rev. Roumaine Chim., 1971, **16**, 725; *R. Istratoiu, I. Pascaru, and A. T. Balaban*, Z. Naturforsch. (B), 1973, **28**, 543.
73. *R. W. Baldock, P. Hudson, A. R. Katritzky, and F. Soti*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1422.
74. *R. W. Fessenden and P. Neta*, J. Phys. Chem., 1972, **76**, 2857.
75. *E. M. Evleth, P. M. Horowitz, and T. S. Lee*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 7948; *A. Samuni and P. Neta*, J. Phys. Chem., 1973, **77**, 1629.
76. *E. J. Land and G. Porter*, J. Chem. Soc., 1961, 3540.
77. *G. Cauguis, J. Cognard, and D. Serve*, Tetrahedron Letters, 1971, 4645.
78. *D. Griller, L. R. C. Barclay, and K. U. Ingold*, J. Amer. chem. Soc., 1975, **97**, 6151.
79. *F. A. Neugebauer and P. H. H. Fisher*, Z. Naturforsch. (A) 1964, **19**, 1514.
80. *D. Mackay and W. A. Waters*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 813; *C. J. Michejda and W. P. Hoss*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 6298.
81. *J. R. Roberts and K. U. Ingold*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3228.
82. *B. R. Cowley and W. A. Waters*, J. Chem. Soc., 1961, 1228.

83. *A. Good and J. C. J. Thynne*, J. Chem. Soc. (B), 1967, 684.
84. *C. J. Michejda and D. H. Campbell*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6728; *C. J. Michejda and D. H. Campbell*, Tetrahedron Letters, 1977, 577.
85. *Y. L. Chow*, Accounts Chem. Res., 1973, **6**, 354.
86. *W. N. White, H. S. White, and A. Fentiman*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3166.
87. *L. Michaelis, M. P. Schubert, and S. Granick*, J. Amer. Chem. Soc., 1939, **61**, 1981; *L. Michaelis and S. Granick*, ibid., 1943, **65**, 1747.
88. См. сс. 62, p. 254.
89. *B. M. Latta and R. W. Taft*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 5172.
90. *F. A. Bell, A. Ledwith, and D. C. Sherrington*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 2719; см. также сс. 64, p. 194.
91. *D. H. R. Barton, G. Leclerc, P. D. Magnus, and I. D. Menzies*, J. C. S. Chem Comm., 1972, 447.
92. *S. F. Nelsen and P. J. Hintz*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 7114; *J. R. Lindsay Smith and D. Masheder*, J. C. S. Perkin II, 1976, 47.
93. *J. R. Lindsay Smith and L. A. V. Mead*, J. C. S. Perkin II, 1976, 1172.
94. *G. T. Davis, M. M. Demek, and D. H. Rosenblatt*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3321.
95. *J. R. Lindsay Smith and J. S. Sadd*, J. C. S. Perkin II, 1976, 741.
96. *W. C. Danen and R. C. Rickard*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2303.
97. *J. P. Ferris, R. D. Gerwe, and G. R. Gapski*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 5270; J. Org. Chem, 1968, **33**, 3493; *J. R. Lindsay Smith, R. O. C. Norman, and A. G. Rowley*, J. C. S. Perkin I, 1972, 228.
98. *W. C. Danen and R. C. Rickard*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3254.
99. *T. Mojelsky and Y. L. Chow*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 4549.
100. *V. Malatesta and K. U. Ingold*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 6400.
101. «Nitrenes», ed. W. Lwowski, Interscience, New York, 1970.
102. «The Chemistry of the Azido Group», ed. S. Patai, Interscience, London, 1971.
103. *A. G. Anastassiou, H. E. Simmons, and F. D. Marsh*, в сс. 101, p. 305.
104. *R. A. Abramovitch, C. I. Azogu, and R. G. Sutherland*, Chem. Comm., 1971, 134.
105. *R. A. Abramovitch and E. P. Kyba*, в сс. 102, p. 221.
106. *R. A. Abramovitch*, in «Essays on Free-radical Chemistry», The Chemical Society, London, 1970, p. 323.
107. *H. Quast and P. Eckert*, Annalen, 1974, 1727; *J. O. Reed and W. Lwowski* J. Org. Chem., 1971, **36**, 2864.
108. *R. A. Abramovitch and E. P. Kyba*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 480.
109. *M. Appl and R. Huisgen*, Chem. Ber., 1959, **92**, 2961; *P. A. S. Smith and J. H. Hall*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 480.
110. *L. K. Dyall and J. E. Kemp*, J. Chem. Soc. (B), 1968, 976.
111. *W. Lwowski*, в сс. 101, p. 185.
111а. *G. R. Fett and W. Lwowski*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 96.
111б. *R. A. Abramovitch, S. R. Challand, and Y. Yamada*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1541.
111в. *D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, D. C. Horwell, and C. W. Rees*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 576.
111г. *F. Schroppel and J. Sauer*, Tetrahedron Letters, 1974, 2945.
112. *R. M. Moriarty and R. C. Reardon*, Tetrahedron, 1970, 26, 1379; *R. A. Abramovitch and E. P. Kyba*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1537; *R. E. Banks, D. Berry, M. J. McGlinchey, and G. J. Moore*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1017.
113. *D. R. Parker and L. H. Sommer*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 618.
114. *R. Breslow, A. Feiring, and F. Herman*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 5937.
115. *J. M. Lindley, I. M. McRobbie, O. Meth-Cohn, and H. Suschitzky*, Tetrahedron Letters, 1976, 4513.
116. *T. L. Gilchrist and C. J. Moody*, Chem. Rev., 1977, **77**, 409.
117. *M. Nastasi, H. Strub, and J. Streith*, Tetrahedron Letters, 1976, 4719; *dor, B. M. Culbertson, and S. Wawzonek*, Chem. Rev., 1973, **73**, 255.
118. *P. A. S. Smith*, в сс. 101, p. 99.
119. *C. A. Wilkie and D. R. Dimmel*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 8600.

120. *F. P. Tsui, Y. H. Chang, T. M. Vogel, and G. Zon*, J. Org Chem., 1976, **41**, 3381.
121. *D. M. Lemal*, в сс 101, p. 345.
122. *I. H. Boyer*, в сс. 101, p. 163; *J. I. G. Cadogan*, Quart. Rev., 1968, **22**, 222.
123. *P. K. Brooke, R. B. Herbert, and F. G. Holliman*, Tetrahedron Letters, 1973, **761**.
124. *R. A. Abramovitch, J. Court, and E. P. Kyba*, Tetrahedron Letters, 1972, 4059.
125. *J.-C. Molte and H. G. Viehe*, Chimia (Switz.), 1975, **29**, 515.
126. *F.-P. Tsui, T. M. Vogel, and G. Zon*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 761.
127. *B. V. Ioffe and M. A. Kuznetsov*, Russ. Chem. Rev., 1972, **41**, 131 [*Б. В. Иоффе, М. А. Кузнецов* — Усп. химии, 1972, **41**, 241]; *T. L. Gilchrist, C. W. Rees, and R. C. Storr*, XXIIIrd. Internat. Congr. Pure. Appl. Chem., Butterworths, London, 1971, vol 4, p. 105.
128. *S. J. Brois*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 1079; *L. J. Hayes, F. P. Billingsley, and C. Trindle*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 3924; *B. V. Ioffe and E. V. Koroleva*, Zhur. org. Khim, 1972, **8**, 1548 [*Б. В. Иоффе, Е. В. Королева* — Ж. орг. хим., 1972, 8, 1548].
129. *D. W. Jones*, J. C S. Chem. Comm., 1972, 884; *T. L. Gilchrist, C. W. Rees, and E. Stanton*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 988.
130. *E. Wasserman*, Progr. Phys. Org. Chem., 1971, **8**, 319.
131. *R. S. Berry*, в сс. 101, p. 13.
132. *P. F. Alewood, P. M. Kazmaier, and A. Rauk*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 5466; *J. F. Harrison and G. Shalhoub*, ibid., 1975, **97**, 4172.
133. *N. C. Baird and R. F. Barr*, Canad. J. Chem., 1973, **51**, 3303.
134. *R. C. Belloli and V. A. LaBahn*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1972.
135. *J. R. Knowles*, Accounts Chem. Res., 1972, **5**, 155.
136. *R. C. Dobson, D. M. Hayes, and R. Hoffmann*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6188. О данных, подтверждающих триплетное переходное состояние, см. сс. 111.
137. *D. S. Breslow, E. I. Edwards, E. C. Linsay, and H. Omura*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 4268.
138. *J. H. Hall, J. W. Hill, and J. M. Fargher*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 5313.
139. *G. Smolinsky and B. I. Feuer*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 3085.
140. *R. J. Sundberg, D. W. Gillespie, and B. A. DeGraff*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 6193.
141. *D. Felix, R. K. Muller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber, and A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta, 1972, **55**, 1276.
142. *R. S. Atkinson and R. Martin*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 386; *R. S. Atkinson and J. R. Malpass*, ibid., 1975, 555.
143. *R. A. Abramovitch, T. D. Bailey, T. Takaya, and Y. Uma*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 340.
144. *M. Georgarakis, H. J. Rosenkranz, and H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, 1971, **54**, 819.
145. *D. W. Jones*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 67.
146. *L. Krbecheck and H. Takimoto*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 4286.
147. *R. A. Abramovitch, S. R. Challand and E. F. V. Scriven*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 1374.
148. *R. A. Abramovitch, G. N. Knaus, and V. Uma*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1101.
149. *J. I. G. Cadogan*, Accounts Chem. Res., 1972, 5, 303.
150. *D. W. Jones*, J. C. S. Perkin I, 1972, 225, 2728; см. также сс. 129.
151. *R. E. Banks and A. Prakash*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1365; *P. D. Kennewell and J. B. Taylor*, Chem. Soc. Rev., 1975, **4**, 189.
152. *J. I. G. Cadogan and I. Gosney*, J. C. S. Perkin I, 1974, 460, 466.
153. *B. M. Adger, S. Bradbury, M. Keating, C. W. Rees, R. C. Storr, and M. T. Williams*, J. C. S. Perkin I, 1975, 31.
154. *J. E. Baldwin, J. E. Brown, and G. Hofle*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 788.
155. *R. J. Sundberg, S. R. Suter, and M. Brenner*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 513; *B. A. DeGraff, D. W. Gillespie, and R. J. Sundberg*, ibid., 1974, **96**, 7491,
156. *C. Thétaz and C. Wentrup*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1258; *R. Harder and C. Wentrup*, ibid., 1259.
157. *A. Reiser and L. J. Leyshon*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 4051.

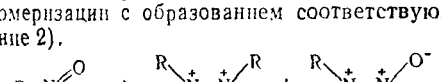
ЧАСТЬ 7.

НИТРО- И НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЯ

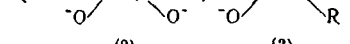
7.1. НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЯ

Р. ДЖ. КУМБС (The City University, London)

Химии этого класса соединений посвящено несколько общих обзоров [1]. Две важные особенности нитрозосоединений (1) придают методам их получения и свойствам особую сложность. Первая из них состоит в склонности многих нитрозосоединений образовывать биснитрозосоединения (уравнение 1), которые могут обладать *цис-* (2) или *транс-* (3) конфигурацией относительно связи N=N. Вторая особенность — это тенденция алифатических нитрозосоединений, содержащих атом водорода при α-углеродном атоме, к изомеризации с образованием соответствующих оксимов (4) (уравнение 2).



(1) (2) (3) (1)



(4) (2)

Об этих двух свойствах нам не раз придется вспоминать в соответствующих местах данного раздела.

7.1.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛИФАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ [1д]

(1) Окисление аминов и N-замещенных гидроксиламинов

Первичные амины и N-замещенные гидроксиламины могут быть окислены до нитрозосоединений (уравнение 3).

$$RNH_2 \longrightarrow RNHOH \longrightarrow RNO \qquad (3)$$

Традиционным реагентом для превращения первичных ароматических аминов в нитрозосоединения (выход 35—70%) является

нейтрализованная монопероксосерная кислота H_2SO_5 (кислота Каро), для получения которой используют концентрированную серную кислоту и пероксисульфат аммония [2]. Возможно окисление и первичных алифатических аминов, в которых аминогруппа присоединена непосредственно к третичному атому углерода, однако выходы образующихся при этом соответствующих бинитрозосоединений невысоки (~4%). Если аминогруппа связана с первичным или вторичным атомом углерода, то окисление этим реагентом может привести в зависимости от кислотности среды либо к первичным или вторичным бинитрозосоединениям, либо к изомерным оксимам (см. уравнение 2). Вторичные ароматические амины также можно превратить в нитрозосоединения, используя методы деградации; так, например, из N-бензиланилина образуется нитрозобензол.

Некоторые 2,6-дигалогенпроизводные первичных ароматических аминов были превращены в нитрозосоединения окислением пероксикислотами, причем оказалось, что для предотвращения образования азокси- и (или) азосоединений [3, 4] необходимо, чтобы заместители в положении 2 создавали определенные стерические препятствия. Первичные алифатические амины, в которых аминогруппа присоединена к первичному или вторичному атому углерода, превращаются в бинитрозосоединения [5]. Такое же превращение могут испытывать и некоторые вторичные амины, способные отщеплять алкильный заместитель в виде карбонильного соединения. Считают, что подобное окисление аминов происходит через N-замещенные гидроксиламины, которые в отдельных случаях удалось даже выделить, и включает, по-видимому, нуклеофильную атаку амина по атому кислорода гидроксильной группы пероксикислоты. Лучший метод получения алифатических первичных и вторичных бинитрозосоединений (выходы 30—90%) [6] состоит в использовании азометинов и оксазиридинов в качестве промежуточных соединений (уравнение 4), причем на каждой стадии окисления используют алифатическую пероксикислоту. Ароматические азометины (основания Шиффа), а также алифатические и ароматические нитроны (уравнение 5) также можно окислить пероксикислотами до нитрозосоединений.

$$RNH_2 + Et_2CO \longrightarrow RN{=}CEt_2 \xrightarrow{[O]} RN\!\!<\!\!\begin{matrix}O\\ \diagup\ \diagdown\\ \end{matrix}\!\!CEt_2 \xrightarrow{[O]} (RNO)_2 + Et_2CO \quad (4)$$

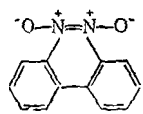
$$R^1\overset{+}{N}(O^-){=}CR^2_2 \xrightarrow{MeCO_3H} (R^1NO)_2 + R^2_2C{=}O \quad (5)$$

Окисление N-замещенных гидроксиламинов, которые обычно получают восстановлением нитросоединений, является препаративным методом, несмотря на склонность некоторых гидроксиламинов диспропорционировать при хранении на амин и нитрозосоединение, ограничением которого может быть, по-видимому, лишь

доступность необходимых предшественников. Можно использовать большой набор эффективных окислителей. При окислении первичных или вторичных N-алкилгидроксиламинов могут образовываться изомерные оксимы. Для получения алифатических нитрозосоединений в качестве окислителей используют водные растворы галогенов, хромовую кислоту, оксид ртути(II), иодную кислоту и карбонат серебра на целите в дихлорметане [7], а для производных ароматического ряда эффективными оказались перманганат в кислой среде, тетраацетат свинца и хлорид железа(III). При периодатном окислении N-метилгидроксиламина образуется *цис*-бис(нитрозометан) (2; R = CH_3) [8а]. В случае особо чувствительных соединений подходящим окислителем является диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты; описано его использование для синтеза бис(нитрозоциклопропана) [8б]. Окисление гидроксиламинов — лучший способ получения третичных нитрозосоединений.

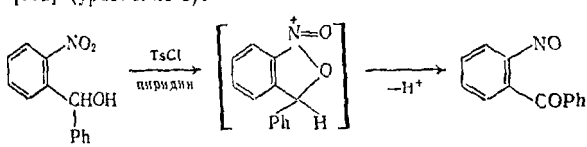
(2) Восстановление нитросоединений

Это восстановление редко используют для препаративных целей, так как трудно остановить процесс на нужной стадии. Необходимо работать со слабыми восстановительными системами в почти нейтральных растворах; для этой цели использовали гидроксиламин, сульфид натрия и оксид олова(II) в метанольном растворе щелочи [9]. Динитробензолы восстанавливаются до нитрозонитробензолов, а 2,2′-динитробифенил — до «внутримолекулярного» биснитрозосоединения (5).



(5)

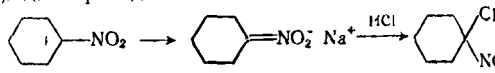
Известны примеры внутримолекулярных окислительно-восстановительных реакций, например образование *о*-нитрозобензофенона [10а] (уравнение 6):



(6)

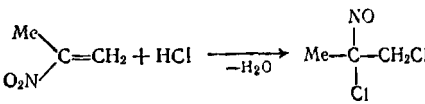
Сходную реакцию можно осуществить и фотохимически, например превратить 2-нитробензальдегид в 2-нитрозобензойную кислоту. Может показаться, что нитро- и альдегидная группы должны обязательно находиться в орто-положении друг к другу, однако в подобную реакцию вступает и 4-нитробензальдегид [10б].

гем-Нитрозохлорсоединения можно получить обработкой солей *аци*-форм нитросоединений эфирным раствором хлористого водорода (уравнение 7). При взаимодействии некоторых замещенных α-нитроалкенов с хлористым водородом (уравнение 8) образуются нитрозо-1,2-дихлорсоединения.



(7)

(93%)



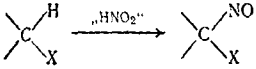
(8)

(34—45%)

(3) Нитрозирование по атому углерода

Замещение водорода в алифатических соединениях. Прямое замещение атома водорода на нитрозогруппу возможно при наличии электроноотгягивающих ненасыщенных групп, связанных с тем атомом углерода, по которому должно пройти замещение (уравнение 9) [11]. В качестве нитрозирующих средств обычно используют азотистую кислоту или ее эфиры, причем в последнем случае реакция проводится в сильнокислой или сильнощелочной среде. Активирующими атом водорода группами могут служить карбонильная, алкоксикарбонильная, имино-, нитро-, циано- или арильная группы; сложные эфиры монокарбоновых кислот недостаточно реакционноспособны. Если реакция проходит по метильной или метиленовой группе, то первоначально образовавшееся нитрозосоединение быстро перегруппировывается в оксим. Сами нитрозосоединения образуются лишь в немногих случаях: при замещении у третичного углеродного центра, при котором невозможна таутомерия, или при проведении реакции в условиях, близких к нейтральным, например при использовании оксидов азота (главным образом, N_2O_3) в эфире (уравнение 10) или этилнитрита и ацетилхлорида. Нитрозопроизводные α-монозамещенных β-кетоэфиров, малоновых эфиров и кислот настолько склонны к образованию оксимов, что, если не соблюдаются мягкие условия нитрозирования, часто происходит элиминирование алкоксикарбонильной группы, причем в этих и некоторых других случаях реакции расщепления С—С-связей становятся существенными [12а]. Если нитрозирование может проходить по двум положениям, то реакция обычно направляется избирательно на более короткий менее разветвленный радикал. Изопропилметилкетон, однако, дает как бис(3-метил-3-нитрозобутанон-2), так и 3-метил-1-оксиминобутанон-2 при действии этилнитрита и ацетилхлорида (уравнение 11) [12б]. Возможно, удастся разработать

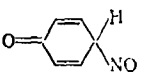
такие условия реакции, в которых можно будет выделять нитрозосоединения до того, как они подвергнутся таутомеризации [1д]



$$PhCOCH_2COPh \xrightarrow{N_2O_3} PhCO\overset{NO}{\overset{|}{C}}HCOPh \quad (50\text{—}60\%) \qquad (10)$$

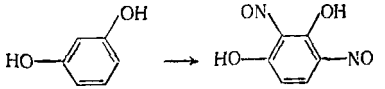
$$Me_2CHCOMe \xrightarrow[MeCOCl]{EtONO} \left(Me_2\overset{NO}{\overset{|}{C}}COMe\right)_2 + Me_2CHCOCHNOH \qquad (11)$$

Замещение водорода в ароматических соединениях. Прямое электрофильное нитрозирование действием азотистой кислоты возможно для тех ароматических соединений, которые активированы наличием сильных электронодонорных заместителей, и в препаративных целях ограничивается лишь фенолами, нафтолами, некоторыми простыми эфирами фенолов, вторичными, третичными и некоторыми первичными анилинами и нафтиламинами. Замещение в этих соединениях протекает в *пара*-положение, если оно не занято, и в случае фенолов происходит по AS_E2-механизму с промежуточным образованием циклогексадиенона (6), причем стадией, определяющей скорость реакции, является отщепление протона [13а].

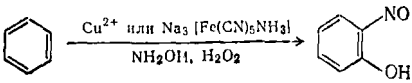

(6)

Именно этим объясняется тот факт, что, хотя участвующий в этой реакции электрофил гораздо менее активен, чем электрофил в реакции нитрования, где лимитирующей стадией является электрофильное присоединение, значения параметра ρ для обоих процессов близки, и это указывает на их одинаковую избирательность. Она была продемонстрирована при изучении *орто*-нитрозирования *пара*-замещенных фенолов [13б]. В случае ди- и тригидроксибензолов возможно динитрозирование; например, из резорцина с хорошим выходом получают 2,4-динитрозорезорцин (уравнение 12). Нитрозирование простых эфиров фенолов часто сопровождается побочной реакцией — разрывом эфирной связи. Иногда наблюдается окисление нитрозогруппы; например, нитрозирование *п*-крезола приводит к 4-метил-2-нитрофенолу [14]. Чтобы облегчить *орто*-нитрозирование *пара*-замещенных фенолов, используют соли тяжелых металлов, например меди(II), способные образовывать комплексы с *о*-нитрозофенолами [15]. В реакции Баудиша [16] используют смесь гидроксиламина, пероксида водорода и соли меди(II) или аминопентацианоферрата(II) натрия в воде при 25 °С; этот реагент является эффективным *орто*-нитро-

ирующим агентом фенолов, даже если *пара*-положение не занято. *о*-Нитрозофенолы образуются и непосредственно из ароматических соединений путем окисления — нитрозирования с применением тех же реагентов (уравнение 13).



(12)



(13)

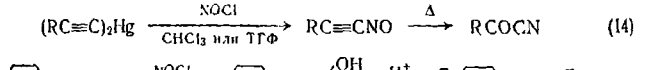
Нитрозирование первичных ароматических аминов обычно затрагивает аминогруппу, приводя к ее диазотированию, но некоторые амины, не содержащие электроноакцепторных заместителей, например α-нафтиламин [17], нитрозируются в положение 4 ядра, если в качестве нитрозирующего агента используют нитрозилсерную кислоту. Подобная же реакция протекает в некоторых случаях (например, для 2,3-диметиланилина) и при использовании обычного реагента, азотистой кислоты. Сходные N-алкилзамещенные вторичные амины также можно непосредственно пронитрозировать нитрозилсерной кислотой, нитритом натрия в дымящей серной кислоте или в насыщенных хлористым водородом спирте или уксусной кислоте. В обычных условиях реакции, однако, образуются N-нитрозамины, которые можно ввести в перегруппировку Фишера — Хепла, приводящую к С-нитрозоариламинам (см. разд. 7.4.3). Обычно N,N-диалкиланилины легко нитрозируются в *пара*-положение, хотя наличие объемистого заместителя, например в случае N-*трет*-бутил-N-метиланилина, может замедлить реакцию [18]. На основании низкого значения параметра ρ можно было бы ожидать непосредственного нитрозирования и менее реакционноспособных ароматических соединений, чему, видимо, препятствует неустойчивость азотистой кислоты; имеется лишь одно сообщение о непосредственном нитрозировании бензола и толуола [19]. Ни одна из этих реакций не дает удовлетворительных выходов.

Нитрование некоторых реакционноспособных ароматических соединений, катализируемое азотистой кислотой и протекающее, как принято считать, путем нитрозирования и окисления,— хорошо известный процесс. Он реализуется, когда скорость реакции с ионом нитрония значительно снижена из-за его малой концентрации и когда скорость реакции определяется диффузией. Такие реакции в случае фенола и анизола дают почти исключительно *п*-нитрососоединения [20]. В то же время накапливаются данные, указывающие на то, что по крайней мере некоторые из этих процессов не включают нормальное электрофильное замещение. Во-первых, каталитическое нитрование некоторых ароматических

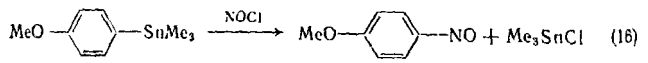
соединений, например нафталина и бифенила [21], протекает легче, чем можно было бы ожидать, исходя из их реакционной способности по отношению к другим электрофилам. Во-вторых, каталитическое нитрование N,N-диметиланилина происходит в таких условиях, в которых само нитрозирование не идет [22а]. Для этого случая был предложен механизм с переносом электрона, включающий промежуточное образование катион-радикала [22б]; вполне возможно, что этот механизм имеет более общий характер для реакций нитрования, катализируемых азотистой кислотой.

Нитрозирование металлорганических соединений. Реакция алкил- и арилртутных соединений с нитрозирующими агентами приводит к нитрозосоединениям путем замещения металла и связанного с ним лиганда. Арилртутьгалогениды или -ацетаты реагируют с нитрозилхлоридом, N_2O_3 или N_2O_4, давая нитрозоарены; при реакции дифенилртути с нитрозилхлоридом образуется небольшое количество нитрозобензола. Диалкилртутные соединения реагируют с NO или нитрозилхлоридом при УФ-облучении или нагревании; реакция в данном случае протекает по механизму, включающему промежуточное образование алкильных радикалов [23]. Взаимодействие производных бис(алкин-1-ил)ртути с нитрозилхлоридом при —78 °С приводит к крайне неустойчивым 1-нитрозоалкинам, перегруппировывающимся при нагревании в 2-оксоалканнитрилы (ацилцианиды) (уравнение 14) [24]. Ароматические реактивы Гриньяра реагируют с нитрозилхлоридом и N_2O_4 с образованием нитрозосоединений; аналогично ведут себя алифатические реактивы Гриньяра в реакциях с нитрозилхлоридом и NO. В случае алифатических соединений реакция протекает через промежуточное образование N-нитрозогидроксиламинов, которые разлагаются в кислой среде (уравнение 15). Взаимодействие триалкилалюминия с нитрозилхлоридом приводит к бис(нитрозоалканам); олово- и кремнийорганические заместители в ароматических соединениях вытесняются нитрозирующими агентами (уравнение 16). Обработка дифторацетатов арилталлия пропилнитритом и хлористым водородом в хлороформе при 25 °С дает нитрозоарены, как правило, с высоким выходом [26].

$$(RC{\equiv}C)_2Hg \xrightarrow[CHCl_3 \text{ или ТГФ}]{NOCl} RC{\equiv}CNO \xrightarrow{\Delta} RCOCN \qquad (14)$$



(15)



(16)

(80%)

Замещение других групп. Нитрозирование ароматических карбоновых кислот, у которых атом углерода, несущий карбоксильную группу, активирован по отношению к электрофильному реа-

генту соседней гидроксильной группой, сопровождается декарбоксилированием; алкоксигруппа гораздо менее активна в этом отношении. Так, например, 2-гидроксинафтойная-1 кислота дает 1-нитрозонафтол-2. Циклоалканкарбоновые кислоты и α-разветвленные карбоновые кислоты также декарбоксилируются при нитрозировании; если в качестве нитрозирующего агента используют нитрозилсерную кислоту, образующееся нитрозосоединение перегруппировывается в оксим. Пероксикислоты, за исключением α,α-дизамещенных, превращаются в нитрозосоединения при действии нитрозилхлорида (уравнение 17) [27].

$$R_2CHCO_3H \xrightarrow{NOCl} R_2CHNO + CO_2 + O_2 \qquad (17)$$

(4) Превращения алкилнитритов

цис-Бис(нитрозоалканы) (2) можно получить из алкилнитритов при их кратковременном термическом разложении (200—1000°С), обычно при пониженном давлении [28]. Первоначально образующиеся алкоксильные радикалы распадаются с образованием наиболее объемистого из возможных алкильных радикалов, который затем соединяется с оксидом азота (уравнение 18). Так, бутилнитрит дает *цис*-бис(1-нитрозопропан), а из этил-, изопропил- и *трет*-бутилнитритов образуется *цис*-бис(нитрозометан) (2; R = Me). Условия реакции исключают возможность таутомеризации и позволяют, если потребуется, «уловить» мономер.

$$R^2_2CR^1ONO \xrightarrow{\Delta} R^2_2CR^1O\bullet + NO \xrightarrow[-R^2_2CO]{} \cdot R^1 + NO \longrightarrow R^1NO \qquad (18)$$

$$R^1 = Alk,\ R^2 = H,\ Alk$$

При обработке бутил-2-нитрита ацетилпероксидом при 73 °С получают *транс*-бис(нитрозометан) (3; R = Me) [29].

Фотолиз (<330 нм) алкилнитритов в газовой фазе протекает по упомянутому выше механизму, включающему распад алкоксильных радикалов (ср. уравнение 18); в зависимости от условий реакции могут образоваться *цис*- или *транс*-димеры. Из *трет*-бутилнитрита, например, образуется *транс*-бис(нитрозометан) [30]. Нитриты, содержащие четырехуглеродную цепь, при облучении (>330 нм) в инертных растворителях подвергаются перегруппировке Бартона с образованием бис(нитрозоспиртов) [см. разд. 7.3.1(3)]. Реакции, проходящие с распадом алкоксильных радикалов, сопровождаются существенными побочными процессами, особенно в случае вторичных и третичных нитритов.

Фторированные ацилнитриты, которые образуются при реакции безводных серебряных, ртутных или свинцовых солей соответствующих алифатических или ароматических карбоновых кислот с нитрозилхлоридом или при взаимодействии N_2O_3 с ангидридами карбоновых кислот, легко подвергаются термическому

декарбоксилированию в газовой фазе и дают с хорошими выхо дами нитрозосоединения (уравнение 19) [31].

$$C_3F_7CO_2Ag \longrightarrow C_3F_7COONO \longrightarrow C_3F_7\bullet + NO \longrightarrow C_3F_7NO \quad (19$$

(5) Реакции с участием свободных радикалов

Помимо уже рассмотренных выше случаев, алкильные радикалы можно термически или фотохимически генерировать из диазоалканов, иодидов и бромидов, а их последующая реакция с оксидом азота приводит к нитрозосоединениям. Именно эта реакция послужила основой для использования оксида азота как ингибитора свободнорадикальных цепных процессов. Таким путем можно получить мономерный трифторнитрозометан (уравнение 20); подобное замещение осуществимо и у sp^2-гибридизованного атома углерода (уравнение 21) [31].

$$CF_3I \longrightarrow \bullet CF_3 \xrightarrow{NO} CF_3NO \quad (20)$$

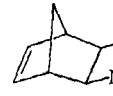
$$CF_2{=}CFI + NO \xrightarrow[-I\bullet]{h\nu} CF_2{=}CFNO \quad (21)$$

(6) Присоединение к алкенам

Использование присоединения нитрозилхлорида к алкенам [23] в значительной степени способствовало ранним работам по разделению и идентификации терпенов. Нетерминальные или терминальные алкены неаллильного типа реагируют при низких температурах с нитрозилхлоридом, который можно генерировать *in situ* из пентилнитрита, давая *вщ*-хлорнитрозоаддукты, образование которых можно было ожидать на основании механизма полярного присоединения с участием наиболее устойчивого карбениевого иона (уравнение 22).

$$R_2C{=}CHR + NOCl \longrightarrow \left[R_2\overset{+}{C}-\underset{R}{\underset{|}{C}}H-NO \right] Cl^- \longrightarrow R_2\underset{Cl}{\underset{|}{C}}-\underset{R}{\underset{|}{C}}H-NO \quad (22)$$

В случае менее реакционноспособных соединений реакция ускоряется добавлением кислот Льюиса, а также N_2O_4. При присоединении нитрозилхлорида к хлорэтиленам с использованием хлорида алюминия как катализатора правила ориентации, однако, не соблюдаются, в то время как присоединение к Δ^9-окталину дает *транс*-10-нитрозо-9-хлордекалин [34а], а присоединение к норборнадиену, *цис*-димеру соединения (7).



(7)

Для этого случая был предложен четырехцентровый механизм [34б], объясняющий стереохимию продукта реакции; нет данных,

которые указывали бы на нуклеофильное участие или скелетную перегруппировку. В зависимости от условий реакции циклогексен может давать продукты *цис*- или *транс*-присоединения. Взаимопревращение некоторых *цис*- или *транс*-аддуктов позволяет предположить, что такое присоединение может быть обратимым. Кинетические исследования, согласующиеся с полярным механизмом, не исключают свободнорадикального процесса [35]. В том случае, когда нитрозогруппа связана с первичным или вторичным атомом углерода, может образоваться таутомерный α-галогеноксим. α,β-Ненасыщенные альдегиды, кетоны, кислоты, сложные эфиры и их производные образуют α-нитрозоаддукты, хотя в этих случаях часто необходимо применение кислот Льюиса как катализаторов.

N_2O_3 присоединяется к алкенам, давая *вицинитрозонитриты* (например, уравнение 23), хотя данные о структуре продуктов и ориентации присоединения противоречивы. Предполагали, что первоначально происходит электрофильное нитрование, нитрозирование или свободнорадикальная атака, однако более поздние данные [36] согласуются с участием N_2O_3 как электрофильного нитрозирующего агента, причем продуктом реакции 2-метилпропена является 2-метил-2-нитрито-1-нитрозопропан (уравнение 23).

$$Me_2C{=}CH_2 \xrightarrow{N_2O_3} Me_2\overset{\displaystyle ONO}{\overset{|}{C}}CH_2NO \qquad (23)$$

Действие N_2O_4 на алкены может привести к *гем*-нитронитритам по свободнорадикальному механизму; в отсутствие слабоосновных растворителей этот реагент осуществляет электрофильное нитрозирование, приводящее к *гем*-нитрозонитратам. Нитрозилсерная кислота и нитрозилформиат [37] присоединяются к алкенам; гидролиз образующегося в последнем случае нитрозоалкилформиата открывает путь к бис(гидроксинитрозоалканам).

(7) Галогенирование оксимов

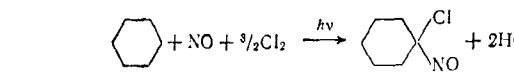
Реакция альдоксимов или кетоксимов с бромом или хлором в кислой или щелочной среде или с нитрозилхлоридом дает *гем*-галогеннитрозосоединения, вероятно, по механизму присоединения — отщепления (уравнение 24), хотя имеются данные о том, что необходимо наличие водорода при α-углеродном атоме. Реакция с алкилгипохлоритами в растворе трихлорфторметана протекает в мягких условиях [38]. В случае альдоксима таутомеризация продукта и дальнейшее галогенирование могут привести к 1,1-дигалоген-1-нитрозосоединению.

$$R_2C{=}NOH + X{-}Hal \longrightarrow R_2\overset{\displaystyle Hal}{\overset{|}{C}}{-}N\begin{matrix}X\\ \diagdown\\ OH\end{matrix} \xrightarrow{-HX} R_2C\begin{matrix}Hal\\ \diagup\\ NO\end{matrix} \qquad (24)$$

(8) Фотохимическое внедрение нитрозогруппы

Фотохимическая реакция (380—420 нм) алканов в газовой фазе с оксидом азота в присутствии небольшого количества хлора приводит к образованию бис(нитрозоалканов) (уравнение 25) [39]. Согласно предложенному механизму атом хлора отрывает водород от алкана и образующийся алкильный радикал затем реагирует с NO. При облучении смеси алкана, хлора и NO в соотношении 1 : 1,5 : 1, находящейся в газовой фазе, продуктом реакции является *гем*-нитрозохлорсоединение (см., например, уравнение 26), которое можно восстановительно дегалогенировать до оксима.

$$RH + Cl_2 + NO \xrightarrow{h\nu} [RNO]_2 + HCl \qquad (25)$$



(26)

Оксим образуется также и в том случае, если алкан, например циклогексан, насытить хлористым водородом и затем облучить в присутствии NO. Если реагентом служит нитрозилхлорид, то могут образовываться оксимы и *гем*-нитрозохлорсоединения. При использовании же избытка NO (3 : 1) или при удалении образующегося хлористого водорода током азота получаются также и бис(нитрозосоединения). К недостаткам метода следует отнести его неизбирательность по отношению к ациклическим алканам; например, в случае гептана образуется смесь различных изомерных бис(нитрозогептанов).

Альтернативная методика [40] фотохимического нитрозирования алканов, содержащих легко удаляемый первичный или вторичный атом водорода, предусматривает участие *трет*-бутоксильного радикала, образующегося при фотолизе *трет*-бутилнитрита. Облучение при 400 нм и 0—5 °С дает *транс*-бис(нитрозосоединения) с хорошим выходом (уравнение 27). При более низких температурах могут быть выделены *цис*-изомеры. Найдены условия проведения этой реакции применительно к соединениям с третичными атомами углерода, где возможно более легкое протекание побочных реакций.

$$\textit{трет}\text{-BuONO} \xrightarrow[-NO]{h\nu} \textit{трет}\text{-BuO}\cdot \xrightarrow{RH} \textit{трет}\text{-BuOH} + R\cdot \xrightarrow{NO} \longrightarrow \textit{трет}\text{-BuOH} + [RNO]_2 \qquad (27)$$

7.1.2. СВОЙСТВА НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ

(1) Структура

Почти все нитрозосоединения диамагнитны, они могут существовать в виде синих или зеленых мономеров (1) или бесцветных димеров [1в]. Эти бис(нитрозосоединения) имеют структуру

N,N′-азодиоксидов, которые обычно изображают формулами (2) или (3) (см. уравнение 1) (ср. [41]) и для которых возможна геометрическая изомерия. При отсутствии электроноакцепторных заместителей в α-положении бис(нитрозоалканы) термодинамически более устойчивы, чем соответствующие мономеры, но наличие таких заместителей, как, например, в 2-бром-2-нитрозопропане или нитрозотрифторметане, ведет к стабилизации мономера. Тот факт, что более устойчивым формам бис(нитрозоалканов) отвечает *транс*-конфигурация (3), был установлен сравнением их спектральных характеристик с характеристиками внутримолекулярных димерных систем, существующих в *цис*-конфигурации, как, например, 2,2′-динитрозобифенил (5). Известно, что *цис*-формы иногда оказываются первичными продуктами реакции (см. разд. 7.1.1) и могут образовываться из *транс*-изомеров [см. разд. 7.1.3 (6)]. Самопроизвольное превращение *цис*-изомеров в *транс*-изомеры может осложняться образованием оксимов, однако эксперименты, предпринятые с целью определить, происходят при этом или нет процессы «захвата» или перекрестные реакции, показали, что изомеризация в ацетонитриле *цис*-бис(нитрозометана) и *цис*-бис(нитрозоциклогексана) протекает исключительно путем диссоциации и рекомбинации свободных мономерных форм [42]. Структуры (2) и (3) согласуются с химическими и физическими данными, они были надежно подтверждены рентгенографическими исследованиями [43]. Длины связей [N—N (127—131 пм), N—O (130—135 пм)] указывают на то, что кратность этих связей больше единицы. В *транс*-бис(1-нитрозонзобутане) фрагмент O—N—N—O плоский, углы у атомов азота близки к 120°. Первичные и вторичные бис(нитрозоалканы) дают бесцветные растворы, а некоторые — даже бесцветные расплавы, причем для появления голубой окраски, присущей мономерам, необходимо дальнейшее нагревание; при быстром охлаждении мономеры вновь димеризуются. Третичные бис(нитрозоалканы), однако, диссоциируют намного легче. Имеются данные структурных исследований различных мономерных нитрозосоединений в газовой фазе; сообщается, что угол между связями C—N—O составляет ~120° [44].

Бис(нитрозоарены) могут находиться в *цис*- или *транс*-конфигурации; бис(нитрозобензолу) отвечает первая из них, а для бис(*о*-нитрозотолуола) известны обе формы [45]. Эти димеры обычно быстро диссоциируют в растворе, этот процесс ускоряется при наличии в *пара*-положении молекулы электронодонорных заместителей. *п*-Иоднитрозобензол — мономер зеленого цвета даже в кристаллическом состоянии, а меньшая длина связи C—N (128 пм) позволяет предположить существование значительного взаимодействия за счет сопряжения между нитрозогруппой и ароматическим кольцом. Наличие *орто*-заместителей любого типа стабилизует димер, и бис(*о*-иоднитрозобензол) существует исключительно в таком виде. Люттке [1в] предположил, что в бис(нит-

розоаренах) любое сопряжение между π-электронами системы O—N—N—O и ароматического кольца ослабляет связь N—N и уменьшает устойчивость димера. Вследствие этого эффекта *транс*-бис(нитрозобензол) не образуется, а в *цис*-конфигурации, в которой фенильные кольца выведены из плоскости O—N—N—O, сопряжение в достаточной мере снижено, что и позволяет образоваться димеру. *орто*-Заместители увеличивают устойчивость димеров, заставляя фенильные кольца выйти из плоскости системы O—N—N—O, а подача электронов по цепи сопряжения от *пара*-заместителей препятствует димеризации. По-видимому, равновесное превращение несимметричных бис(нитрозосоединений) в симметричные происходит слишком быстро, чтобы их можно было выделить.

(2) Физические и спектроскопические свойства

цис-Бис(нитрозометан) имеет температуру плавления 93,5—95 °С, а *транс*-изомер плавится при 122 °С. *транс*-Изомер растворим в воде и спирте, умеренно — в эфире, нерастворим в пентане. *транс*-Бис(2-метил-2-нитрозопропан) быстро образует пары мономера при плавлении (83—84 °С). Мономерный нитрозотрихлорметан — жидкость интенсивного голубого цвета, кипит с разложением при 57—58 °С, а нитрозотрифторметан — темно-синий газ (т. кип. —84 °С). Бледно-зеленый *цис*-бис(нитрозобензол) в расплаве (т. пл. 68—69 °С) становится изумрудным (т. кип. 57—58 °С при 18 мм рт. ст.). Температуры плавления бис(*о*-, *м*- и *п*-нитрозотолуолов) составляют соответственно 72—75, 53—53,5 и 48,5 °С. *транс*-Бис(нитрозоалканы) значительно более летучи, чем *цис*-изомеры; их разделение можно осуществить дробной возгонкой. Это указывает на то, что димеры могут существовать и в газовой фазе [46].

Характерная окраска мономерных нитрозосоединений обусловлена малоинтенсивной полосой поглощения при 630—790 нм ($\varepsilon \approx 45$—60) ($n \rightarrow \pi^*$-переход). Дополнительные полосы поглощения при 270—290 нм ($\varepsilon \approx 80$) и <220 нм ($\varepsilon \approx 5000$), наблюдаемые для алифатических соединений, полностью перекрываются полосами поглощения, соответствующими $\pi \rightarrow \pi^*$-переходу ароматических производных. Положение длинноволнового максимума зависит от заместителей в алкильной или арильной группе, и малая абсорбционная способность может служить мерой степени димеризации. В спектрах *транс*-бис(нитрозоалканов) наблюдается полоса поглощения, соответствующая $\pi \rightarrow \pi^*$-переходу ($\varepsilon \approx 10\,000$) при ~ 276—291 нм, положение которой зависит от растворителя и размера алкильной группы. Полоса поглощения *цис*-димеров, устойчивых только в водных растворах, расположена всегда при более низких длинах волн (265—271 нм). Спектры кругового дихроизма при 630—790 нм для оптически активных вторичных нитрозосоединений, полученных окислением амино-

группы в стероидах и терпенах и не подвергавшихся дополнительной очистке, могут оказаться полезными при определении ориентации и окружения хромофора [47].

Частоты валентных колебаний связи N=O для мономерных нитрозоалканов и мономерных нитрозоаренов лежат соответственно в области 1539—1621 и 1488—1513 $см^{-1}$. Для *транс*-димеров характерно интенсивное поглощение ($\varepsilon \approx 600$—1500) при 1176—1290 (алифатические соединения) и 1253—1299 $см^{-1}$ (ароматические соединения), которое приписывают N—O-валентным колебаниям. У *цис*-димеров эти полосы замещены дублетами и смещены в область бо́льших частот: 1323—1344 и 1330—1420 $см^{-1}$ (алифатические соединения), 1389 и 1409 $см^{-1}$ (ароматические соединения).

Данные спектров ПМР позволяют определить степень дезэкранирования протонов нитрозогруппой: для протонов CH_2-группы в *транс*-бис(α-нитрозотолуоле) δ 5,38 $млн^{-1}$; для CH_3-группы в *транс*- и *цис*-бис(нитрозометане) соответственно 4,00 и 4,20 $млн^{-1}$ и для CH_3-группы в *транс*-бис(2-метил-2-нитрозопропане) 1,60 $млн^{-1}$ (для CH_3-группы мономера δ 1,25 $млн^{-1}$). Смещение в сторону слабых полей сигналов *о*-, *м*- и *п*-протонов цикла в нитрозобензоле по сравнению с бензолом (для растворов в гексане) составляет соответственно 0,56, 0,26 и 0,31 $млн^{-1}$. Для некоторых мономерных *пара*-замещенных нитрозобензолов, имеющих электронодонорные заместители, с помощью ЯМР-спектроскопии можно определить барьеры затрудненного вращения вокруг связи C—N [48] (для *п*-нитрозоанизола $\Delta G^{\neq}$ составляет 42 кДж/моль). Была проведена корреляция химических сдвигов ^{14}N и ^{15}N с положением длинноволновой полосы поглощения [49а]; при изучении равновесия между нитрозосоединениями и оксимами [49б] также использовали значения химических сдвигов ^{14}N.

В масс-спектрах нитрозосоединений, в том числе иногда и для димеров, присутствуют пики молекулярных ионов, а также ионов, обусловленных характеристической фрагментацией; перегруппировки скелета довольно редки [5, 50а]. Спектр нитрозобензола содержит интенсивный пик молекулярного иона, который распадается с последовательными выбросами NO (давая пик с *m/e* 77, 100%) и C_2H_2 (*m/e* 51; 93%). Как следует из масс-спектров, общей особенностью является легкое отщепление NO [50б].

(3) Изомеризация в оксимы

Таутомерная перегруппировка в оксимы, основная реакция первичных и вторичных нитрозоалканов,— необратимый процесс (см. уравнение 2). Она может происходить при плавлении или растворении, ее скорость может превышать скорость димеризации. Изомеризация нитрозометана в пара́х включает, по-видимому, внутримолекулярный перенос водорода. Полярные растворители,

сильные кислоты или основания, а также NO ускоряют изомеризацию. В случае катализа под действием оснований существенным, по-видимому, является отрыв водорода из α-положения к нитрозогруппе. Скорость перегруппировки вторичных бис(нитрозосоединений), катализируемой хлористым водородом, не зависит от концентрации кислоты. Это позволяет предположить, что стадией, определяющей скорость реакции, является диссоциация до мономера [51]; подтверждением этому служит тот факт, что α-нитрозотолуол после превращения в *транс*-димер становится чрезвычайно устойчивым. В кислой среде может происходить прямое превращение первичных бис(нитрозосоединений) в алкилиденацилгидразины (уравнение 28) [51]. Оксимы могут образовываться и в результате фрагментации некоторых третичных нитрозосоединений (например, уравнение 29) [52].

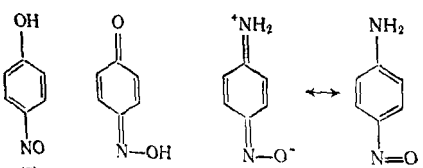
$$(RCH_2NO)_2 \xrightarrow[Et_2O]{HCl} RCH{=}NNHCOR + H_2O \qquad (28)$$

$$HOCH_2CR_2NO \longrightarrow R_2C{=}NOH + CH_2O \qquad (29)$$

(4) Таутомерия нитрозофенолов и нитрозоанилинов

Нитрозирование фенола или взаимодействие гидроксиламина (1 экв) с бензохиноном дают один и тот же продукт, который можно получить в двух кристаллических формах. Химическое поведение этого продукта указывает на то, что он может реагировать либо как *п*-нитрозофенол (8), либо как оксим бензохинона (9). Судя по спектральным данным, *п*-нитрозофенол существует, главным образом, в виде таутомерного оксима (9), в то время как о-нитрозофенол — это именно нитрозосоединение, существенную роль в стабилизации которого играет внутримолекулярная водородная связь. Следует отметить, что таутомерное равновесие нитрозофенолов и -нафтолов очень сильно зависит от природы растворителя и осложняется возможностью ионизации путем отрыва протона [53].

В случае *п*-нитрозоанилинов (вещества зеленого или голубого цвета) имеется ряд данных, подтверждающих существенный вклад хиноидных структур в резонансные структуры (10) этих молекул. К ним, в частности, относятся высокая мольная абсорбционная способность длинноволновой полосы, высокие дипольные моменты (6,90 Д для *п*-нитрозо-N,N-диметиланилина), а также

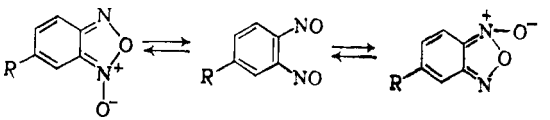


(8) (9) (10)

полярографические данные. Рентгенографические исследования [54] *п*-нитрозо-N,N-диметиланилина, образующего неупорядоченные кристаллы, также указывают на его в некоторой степени хиноидный характер.

(5) Внутримолекулярные взаимодействия

Попытки получения *о*-динитрозобензолов приводили к бесцветным или желтым мономерам, имеющим строение бензофуроксанов (**11а** и **11б**). С помощью ^{17}O-, ^{13}C- и ^{1}H-ЯМР-спектроскопии было изучено равновесие **11а** ⇄ **11б** ($R = H$) ($\Delta G^{\neq} \approx$ ≈ 63 кДж/моль) [55]. При высоких температурах такое равновесие для бензофуроксанов устанавливается быстро (данные ЯМР); по некоторым косвенным данным, эти равновесные превращения происходят с участием *о*-динитрозосоединения (уравнение 30). Полагают, что простые фуроксаны также изомеризуются с участием динитрозоалкенов [56]. Индивидуальные изомеры



(30)

(**11а**) (**11б**)

(**11**) можно различить при низких температурах. В равновесной смеси 5- и 6-нитробензофуроксанов (**11**, $R = NO_2$) преобладает 6-нитроизомер, его содержание при 31 °С составляет 70%; в случае 4-нитробензофуроксана равновесие смещено в сторону 4-нитроизомера [57]. Нитробензодифуроксан и -бензотрифуроксан, для которых также возможны подобные структурные взаимопревращения, образуют устойчивые кристаллические комплексы с рядом ароматических молекул, обогащенных электронами.

7.1.3. РЕАКЦИИ НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ

(1) Окисление

Ароматические и алифатические нитрозосоединения обычно можно окислить до соответствующих нитросоединений целым рядом реагентов; этим объясняются низкие выходы нитрозосоединений, когда их получают окислением аминов. Некоторые третичные соединения чрезвычайно легко окисляются на воздухе. Для окисления используют азотную кислоту, щелочной раствор пероксида водорода, перманганат, оксид хрома(VI), кислоту Каро, гипохлорит, озон, перуксусную и трифторперуксусную кислоты. Для окисления ароматических производных используют более сильные пероксикислоты; окислению способствует наличие

электронодонорных заместителей в *пара*-положении к нитрозогруппе. Предполагают, что стадией, определяющей скорость реакции, является нуклеофильная атака атомом азота нитрозогруппы на кислород гидроксильной группы надкислоты [58].

(2) Восстановление

Многие мягкие восстановители превращают нитрозоарены в гидроксиламины. Гидроксиламины затем конденсируются с нитрозосоединением, образуя азоксисоединения, которые обычно являются основными продуктами реакции. Спиртовые растворы щелочей, борогидрид натрия и арсенит могут применяться как восстанавливающие агенты; восстановление хлористым водородом может сопровождаться *пара*-замещением. Для защиты С-нитрозогруппы от восстановления и конденсации используют ароматические сульфиновые кислоты, образующие невосстанавливающиеся далее гидроксиламины [59]. При более энергичном восстановлении с использованием системы металл — кислота [60], каталитического гидрирования [61], никеля Ренея или дитионита натрия образуются амины; из нитрозобензола может образоваться азобензол, вероятно, путем восстановления до анилина и последующей конденсации с неизменным нитрозобензолом. Менее распространено гидрирование алифатических нитрозосоединений. *цис*-Бис(нитрозометан) количественно восстанавливается до метиламина, из бис(нитрозоциклогексана) получают циклогексиламин. Бис(нитрозоалканы) могут восстанавливаться до азоксисоединений, гидразинов и аминов непосредственно, минуя стадию перехода в мономеры. Гидразобензол восстанавливает нитрозобензол до фенилгидроксиламина. При восстановлении *гем*-нитрозохлорсоединений гидридами металлов или при гидрировании образуются соответствующие оксимы; тот же процесс, правда, с невысоким выходом, происходит и при фотохимическом восстановлении в эфире или циклогексане [62].

Нитрозосоединения дезоксигенируются соединениями трехвалентного фосфора с нуклеофильным атомом фосфора, приводя к самым разнообразным продуктам [63]. Ароматические нитрозосоединения реагируют с трифенилфосфином или триэтилфосфитом в бензоле, давая азоксибензолы (уравнение 31); в случае незамещенного нитрозобензола реакция идет с низким выходом.

$$ArNO + (EtO)_3P \longrightarrow ArN{=}\overset{+}{N}Ar \quad (O^-) \qquad (31)$$

В такого рода реакциях, особенно при избытке реагента или в отсутствие растворителя, могут также образовываться фосфорнимидаты [например, $(EtO)_3P{=}NAr$] или продукты их гидролиза. При проведении реакции без растворителя выходы азоксибензолов невысоки, в небольшом количестве образуются амины. При-

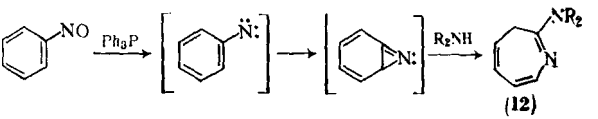
рода продуктов этих реакций и сравнение с результатами фотолиза и пиролиза арилазидов привели к общепринятому в настоящее время выводу, что реакция протекает с участием промежуточно образующихся арилнитренов ($ArN:$) (уравнения 32—34) (см. гл. 6.6).

$$ArNO + (EtO)_3P \longrightarrow ArN(O)P(OEt)_3 \longrightarrow (EtO)_3PO + ArN: \quad (32)$$

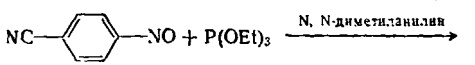
$$ArN: + ArNO \longrightarrow ArN{=}\overset{+}{N}Ar(O^-) \quad (33)$$

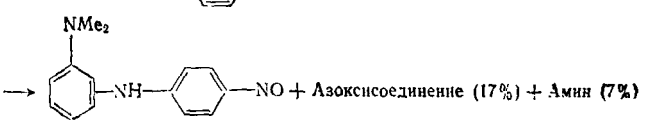
$$ArN: + (EtO)_3P \longrightarrow (EtO)_3P{=}NAr \quad (34)$$

Особенно убедительным доказательством промежуточного образования нитренов было получение 2-амино-3*H*-азепинов (**12**) при реакции нитрозобензола с трифенилфосфином в бензоле в присутствии диалкиламинов (уравнение 35). Предполагают, что ароматические нитрозосоединения с электроноакцепторными заместителями также генерируют нитрен, которые дает продукты замещения с используемыми в качестве растворителя ароматическими соединениями с электронодонорными заместителями при условии, что в данном растворителе нитрозосоединения существуют, главным образом, в мономерной форме (см., например, уравнение 36) [64а].



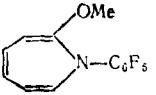
(12) (35)





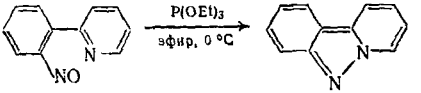
(18% *o*-, 8% *n*-) (36)

Нитрен, образующийся из нитрозопентафторбензола, можно уловить в виде N-арилазепина — продукта реакции с аренами со слабыми электронодонорными заместителями; например, из анизола образуется 2-метокси-1-пентафторфенил-1*H*-азепин (**13**) [64б].

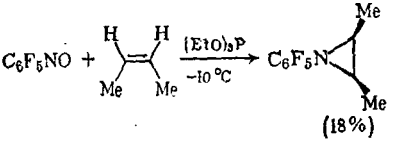


(13)

Несмотря на приведенные данные, свидетельствующие об участии нитренов, нельзя полностью исключить и согласованное отщепление фосфата с атакой на атом азота в предшественнике. Развитие этих методов восстановления привело к синтезу ряда гетероциклических соединений. В качестве примеров можно привести восстановительную циклизацию 2-нитрозобиарилов в карбазолы и 2-(*о*-нитрозофенил)пиридина в пиридо[1,2-*b*]индазол (уравнение 37). При обработке нитрозопентафторбензола избытком триэтилфосфита в среде алкена образуется азиридин за счет стереоспецифического присоединения нитрена к алкену (уравнение 38).

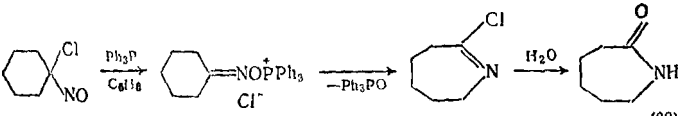


(~100%) (37)



(18%) (38)

Реакции нитрозоалканов с производными трехвалентного фосфора изучены в меньшей степени. 2-Нитрозо-2-хлорпропан при взаимодействии с триэтилфосфитом дает производное оксима диэтилизопропилиденаминофосфат $(EtO)_2P(O)ON{=}CMe_2$. *гем*-Галогенинтрозоциклоалканы при комнатной температуре образуют промежуточные соединения, которые подвергаются перегруппировке Бекмана с расширением цикла (уравнение 39). Было показано, что реакция мономерных монофункциональных алифатических и алициклических нитрозосоединений с триэтилфосфитом не идет через нитрены, а приводит к азометинам с миграцией алкильной или, предпочтительнее, арильной группы (уравнение 40) [66]. Последующий гидролиз азометинов может привести к амину и кетону. Нитрозосоединения удается дезоксигенировать также изоцианидами; при этом, вероятно, через стадию образования нитренов получаются карбодиимиды (уравнение 41).



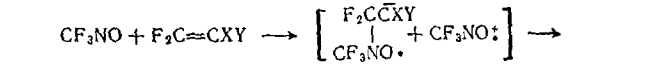
(39)

$$R_3CNO \xrightarrow{P(OEt)_3} R_2C{=}NR + OP(OEt)_3 \quad (40)$$

$$CF_3NO \xrightarrow{MeNC} CF_3\ddot{N}: \xrightarrow{MeNC} CF_3N{=}C{=}NMe \quad (41)$$

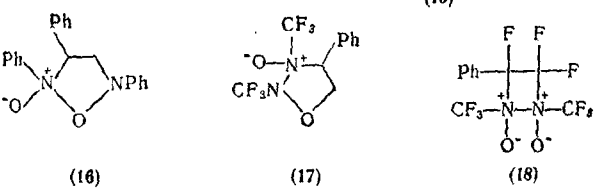
(3) Реакции с ненасыщенными системами

Взаимодействие нитрозоперфторсоединений с фторзамещенными алкенами может привести к оксазетидинам, например **(14)** (уравнение 42), через ион-радикальные промежуточные соединения [67] и к сополимерам, образующимся преимущественно при низких температурах. В случае алкенов, не имеющих фторированных заместителей, но содержащих α-метиленовые атомы водорода, возможен дальнейший гидролиз до ненасыщенных гидроксиламинов. Из нефторированных соединений оксазетидины обычно не образуются [68], хотя из нитрозобензола и тетраметоксиэтилена был получен 3,3,4,4-тетраметокси-2-фенил-1,2-оксазетидин. Реакции ароматических нитрозосоединений с различными алкенами обычно приводят только к азоксиаренам за счет восстановления нитрозосоединений [69]. 1-Арилалкены дают нитроны [68], например **(15)** [уравнение 43], формально за счет расщепления двойной связи в алкене; в случае реакции со стиролом был обнаружен неустойчивый промежуточный продукт **(16)**, который распадается с образованием бензилиден-*N*-фенилнитрона. Аддукты **(17)** и **(18)** идентифицированы как продукты взаимодействия нитрозотрифторметана со стиролом и трифторстиролом, соответственно.



(42)

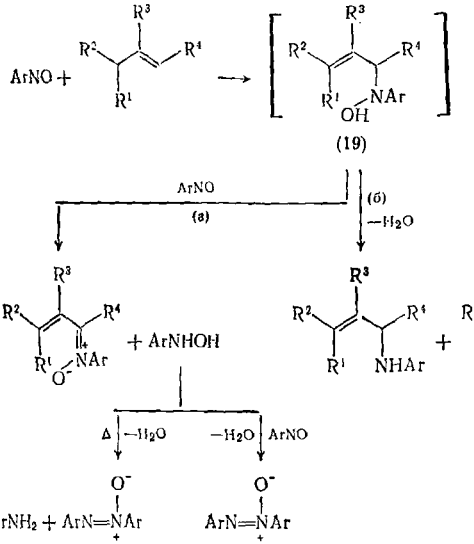
(43)



(16) **(17)** **(18)**

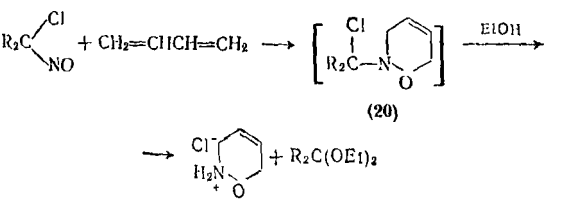
Многообразие продуктов реакции ароматических нитрозосоединений с алкенами, имеющими α-метиленовые атомы водорода, можно объяснить протеканием реакций, показанных на схеме 44 [70]. Первая стадия — это присоединение алкена, приводящее к **(19)**. Если в ароматическом цикле содержатся «нейтральные» или электроноакцепторные группы, реализуется, главным образом, путь (а), ведущий к нитронам и ароматическим азоксисоединениям. При наличии электронодонорных заместителей в цикле

термические реакции идут в основном по пути (б) и образуются алкенилариламины и α,β-ненасыщенные нитроны. Нитроны в результате последующих реакций образуют сложную смесь продуктов.



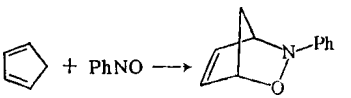
(44)

Алифатические мономерные нитрозосоединения выступают в роли диенофилов, если при α-углеродном атоме у них содержится электроноакцепторный заместитель [71]; в результате реакции образуются циклоаддукты (например, **20**), имеющие структуру 3,6-дигидро-1,2-оксазина (уравнение 45). *гем*-Нитрозоцианосоединения дают устойчивые аддукты. *гем*-Нитрозохлорсоединения образуют менее устойчивые продукты, вероятно, вследствие того, что хлорид — хорошая уходящая группа; однако если реакцию проводить в спирте, удается получить гетероциклы с хорошим выходом (уравнение 45). При взаимодействии нитрозоперфторсоединений с перфторалкенами образуются устойчивые



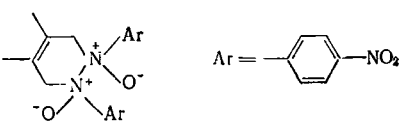
(45)

аддукты. Ароматические нитрозосоединения легко образуют дигидро-1,2-оксазины с сопряженными циклическими и ациклическими диенами, если этому не препятствуют стерические факторы (уравнение 46).



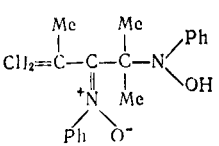
(46)

Несимметрично замещенные диены иногда дают смеси изомеров, а из 1-арилбутадиенов образуется исключительно тот изомер, в котором кислород присоединен к бензильному атому углерода. Электронные факторы в диене не оказывают, как правило, влияния ни на ориентацию, ни на скорость присоединения; наличие же электроноакцепторных заместителей в нитрозосоединении заметно ускоряет реакцию. Бис(*п*-нитронитрозобензол) присоединяется к 2,3-диметилбутадиену, давая производное тетрагидропиридазин-N,N′-диоксида (**21**). В обзоре [72] приведены данные о диенофильной природе некоторых С-нитрозосоединений, например нитрозилцианида и нитрозилкарбонильных соединений.

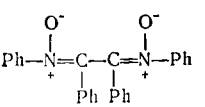


(**21**)

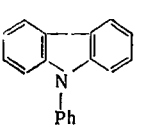
Реакцию перфтораллена с нитрозотрифторметаном можно провести в контролируемых условиях и получить соответствующий оксазетидин: при взаимодействии тетраметилаллена с нитрозобензолом образуется соединение (**22**) [73]. Сам ацетилен инертен в реакциях присоединения, но различные алкины реагируют с нитрозобензолом, давая зачастую сложные продукты; так, например, из толана (PhC≡CPh) получают нитрон (**23**). При реакции дегидробензола с нитрозобензолом получают N-фенилкарбазол (**24**).



(**22**)



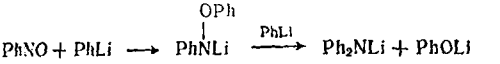
(**23**)



(**24**)

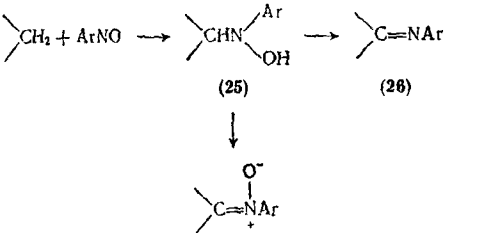
(4) Реакция присоединения и конденсации

N,N-Диарилгидроксиламины легко можно получить, подействовав избытком ароматического реактива Гриньяра на ароматическое нитрозосоединение и проведя затем гидролиз; может пройти и побочная реакция — восстановление гидроксиламина до вторичного амина. Если в ароматическом кольце содержатся сильные электронодонорные заместители, гидроксиламин выделить не удается; образуются вторичный амин и азобензол. Продуктами реакции фениллития с нитрозобензолом являются дифениламин и фенол (уравнение 47) [74].



(47)

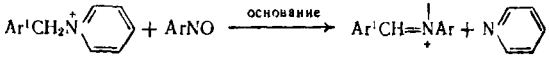
Ароматические нитрозосоединения реагируют с соединениями с активной метиленовой группой в присутствии основного катализатора (пиридин, Na_2CO_3). Первоначально образующийся аддукт, предположительно имеющий структуру (25), может отщеплять воду, давая анил (26) (реакция Эрлиха — Закса) [75], или окисляться в нитрон (уравнение 48). Трудно предсказать, какая из реакций будет преобладать, хотя, по некоторым данным, алифатические соединения с активной метиленовой группой дают, главным образом, анилы, а активированные толуолы — нитроны, которые могут перегруппировываться в бензанилиды. Если метиленовая группа активирована цианогруппой, реакции могут осложняться протеканием дополнительных процессов.



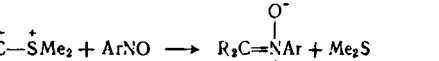
(48)

Ароматические нитрозосоединения реагируют с некоторыми бензилгалогенидами в присутствии сильных оснований, образуя нитроны [76]; эти же продукты получают и из N-бензилпиридиниевых солей (реакция Кронке) (уравнение 49) [77]. Эта реакция может протекать через промежуточное образование илидов; илиды серы, например, реагируют с ароматическими нитрозосоединениями, давая нитроны (уравнение 50). Илиды фосфора, напротив, при реакции с нитрозосоединениями дают анилы (уравнение 51), что напоминает реакцию Виттига. Взаимодействие

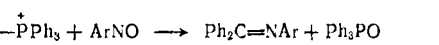
нитрозобензола с фенилгидразонами ароматических альдегидов и кетонов приводит к соответствующим нитронам [78а].



(49)

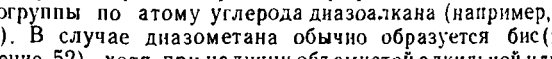


(50)



(51)

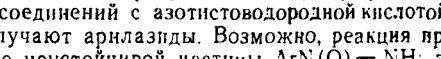
Многие диазоалканы легко реагируют с нитрозосоединениями, давая нитроны, вероятно, путем электрофильной атаки атомом азота нитрозогруппы по атому углерода диазоалкана (например, уравнение 52). В случае диазометана обычно образуется бис(нитрон) (уравнение 52), хотя при наличии объемистой алкильной или арильной группы можно получить и метиленнитрон [78б]. С нитрозотрифторметаном диазометан образует сополимер. При реакции ароматических нитрозосоединений с азотистоводородной кислотой с хорошим выходом получают арилазиды. Возможно, реакция протекает через образование неустойчивой частицы ArN(O)=NH; электроноакцепторные заместители ускоряют реакцию.



(52)

В присутствии изопропоксида алюминия бензальдегид реагирует с нитрозобензолом, давая гидроксамовую кислоту PhCON(Ph)OH; кетоны инертны, а тиокетоны дают аинлы.

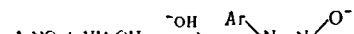
Первичные ароматические амины реагируют с ароматическими нитрозосоединениями с образованием азосоединений (уравнение 53); иногда в качестве побочных продуктов образуются азоксисоединения.



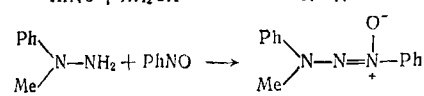
(53)

С алифатическими аминами, однако, реакция не идет столь легко. Некоторые нитрозосоединения реагируют с дифениламином в среде концентрированной серной кислоты; при этом происходит замещение амина в *пара*-положение и образуются ярко-синие хинонимины. Эту реакцию можно использовать для обнаружения нитрозосоединений. При конденсации N,N-дихлораминов с нитрозосоединениями могут образовываться несимметрично замещенные азоксиалканы и алкилазоксиарены [79]. Взаимодействие ароматических нитрозосоединений с гидроксиламином в щелочной среде приводит к *син*-диазотатам (уравнение 54), а с N-алкил- или N-арилгидроксиламинами — к азоксисоединениям. Если в эту реакцию ввести ArNO и Ar¹NHOH, образуются как несимметрич-

ные, так и симметричные азоксисоединения, что указывает на быстро устанавливающееся равновесие между реагирующими соединениями. Конденсация нитрозоаренов с несимметричными дизамещенными гидразинами приводит к триазен-N-оксиду, предположительно, путем окисления промежуточно образующегося N-гидроксипроизводного (уравнение 55). Вызывает сомнение сообщение о реакции нитрозобензола с фенилгидразином. Сообщалось о выделении N-гидроксидиарилтриазена как главного продукта реакции (ср. уравнение 55), однако, по другим данным, образуются дифениламин и, количественно, азобензол.

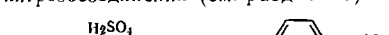


(54)

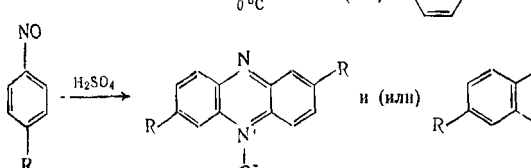


(55)

Ароматические нитрозосоединения подвергаются самоконденсации в присутствии концентрированной серной кислоты. Если *пара*-положение свободно, образуются *п*-нитрозодиарилгидроксиламины (уравнение 56), если же оно занято, то продуктами являются феназины и феназиноксиды наряду с небольшими количествами N,N-диарилгидроксиламинов (уравнение 57). Нитрозосоединения могут конденсироваться с фенолами, давая хинондные системы; реакция *п*-нитрозофенола с фенолом — основа пробы Либермана на нитрозосоединения (см. разд. 7.4.3).



(56)

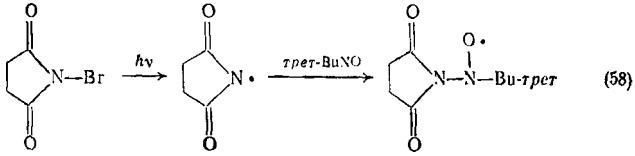


(57)

(5) *Реакции захвата радикалов*

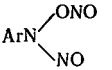
Свободные радикалы реагируют с мономерными нитрозосоединениями, образуя нитроксильные свободные радикалы; они обычно очень устойчивы и могут быть легко обнаружены и идентифицированы с помощью ЭПР-спектроскопии (метод спиновой ловушки) [80]. Особенно широкое применение нашли 2-метил-2-нитрозопропан, 3-метил-3-нитрозобутанон-2 и 2,4,6-три-*трет*-бутилнитрозобензол; с их помощью удалось уловить алкильные, арильные, алкоксильные, азильные и тиильные радикалы. Этот тип реакций проиллюстрирован примером захвата сукцинимидильного радикала, образующегося при фотолизе N-бромсукцинимида

(уравнение 58). В общем случае реакция с радикалами приводит к полностью замещенным гидроксиламинам; например, из нитрозометана и метильного радикала образуется триметилгидроксиламин. Особенно хорошей ловушкой для гидроксильных радикалов служит *п*-нитрозодиметиланилин. Нитрозосоединения используют и как ингибиторы полимеризации.



(58)

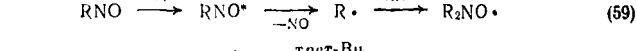
Ароматические нитрозосоединения реагируют с NO, давая нитраты диазония или продукты их разложения; первоначально, по-видимому, образуется динитрозогидроксиламин (27), неустойчивый аналог которого был действительно выделен при реакции нитрозотрифторметана с NO при —100 °С. Другие алифатические нитрозосоединения образуют нитросоединения, нитраты и следы нитритов, вероятно, по той же схеме [81].



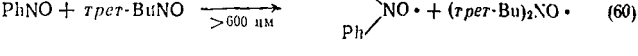
(27)

(б) Фотохимические реакции [*82*]

При облучении ароматических и алифатических нитрозосоединений обычно образуются нитроксилы. Для алифатических нитросоединений этот процесс происходит при $\lambda > 660$ нм (красный свет), для нитрозобензола требуется применение УФ-облучения. Полагают, что в реакцию вступают мономерные молекулы (уравнение 59) [83а]; при облучении красным светом могут образоваться смешанные арилалкилнитроксилы (уравнение 60), нитрозобензол при этом не затрагивается. При УФ-облучении ароматических нитрозосоединений может также происходить их восстановление до азоксисоединений; нитрозоциклогексан дает главным образом изомерный оксим [83б].



(59)



(60)

Облучение при 320—360 нм *транс*-бис(нитрозоалканов) в «стеклах» 2-метилтетрагидрофурана при —198 °С приводит к их диссоциации до мономера [83в]. Если повышать температуру до —80 °С, то в темноте образуются *цис*-бис(нитрозоалканы), их можно

хранить до температуры —25 °С. Эта методика была с успехом применена к целому ряду нитрозоалканов, за исключением третичных соединений и нитрозодифенилметана. При облучении красным светом нитрозотрифторметана образуется димер N-нитритоамина (уравнение 61); возможно, и при этом происходит фотодиссоциация [84]. Фотохимическое разложение некоторых нитрозоалканов можно объяснить протеканием реакции фотоэлиминирования (уравнение 62). Фотолиз *гем*-нитрозохлорсоединений может приводить к оксимам (уравнение 63), но ход этой реакции неясен. Предполагают, что в случае 1-нитрозо-1-хлорциклогексана [85а] и некоторых других соединений [85б] может происходить первичное расщепление связи С—N; фотоокисление 2-метил-2-нитрозопропана также включает первичную фотодиссоциацию, в присутствии избытка кислорода образуется *трет*-бутилнитрат [85в].

$$CF_3NO \xrightarrow[>600\ нм]{h\nu} (CF_3)_2NONO \qquad (61)$$

$$Me_2CCH_2COMe \xrightarrow[>600\ нм]{h\nu} Me_2C{=}CHCOMe \qquad (62)$$

$$MeCH(NO)Et \xrightarrow[>600\ нм,\ MeOH]{h\nu} MeC(Et){=}NOH + MeCOCH_2Me{=}NOH \qquad (63)$$

(7) *Реакции замещения в ароматических нитрозосоединениях*

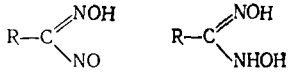
Электроноакцепторный эффект нитрозогруппы в ароматических нитрозосоединениях в большей степени, чем в случае нитрогруппы, облегчает обмен *пара*-заместителей под действием нуклеофильных агентов. Так, *п*-нитрозодиметиланилин гидролизуется водной щелочью до монооксима хинона и диметиланилина, тогда как 2,4-динитроанилин реагирует очень медленно. Эту реакцию можно рассматривать как важный метод получения чистых вторичных аминов. Простые эфиры *п*-нитрозофенола расщепляются горячей щелочью, и алкоксильную группу можно заменить на ариламиногруппу при действии первичного ароматического амина в присутствии кислоты.

Можно было бы ожидать, что электрофильное замещение в нитрозобензоле приведет к *мета*-продуктам, но на самом деле как при бромировании в четыреххлористом углероде, так и при нитровании действием N_2O_5 в присутствии P_2O_5 в четыреххлористом углероде образуются продукты *пара*-замещения. Было показано, что бромирование — автокаталитическая реакция, а стадией, лимитирующей скорость реакции, является присоединение бромистого водорода с образованием гидроксиламина; затем идет быстрое замещение электрофильным бромом в *пара*-положение и

отщепление бромистого водорода [86]. Что касается нитрования, то ситуация в этом случае не вполне ясна, хотя, по-видимому, удастся показать, что в нитрозобензоле происходит непосредственное электрофильное замещение.

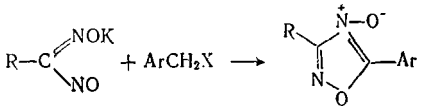
7.1.4. НИТРОЗОЛОВЫЕ КИСЛОТЫ

α-Нитрозооксимы (28), называемые также нитрозоловыми кислотами, недостаточно стабильны, чтобы их можно было выделить; сравнительно устойчивы их соли с металлами. Например, калиевую соль этилнитрозоловой кислоты (28; R = Me), синее кристаллическое соединение, можно хранить при 0 °C. Нитрозоловые кислоты можно получить из оксимов гидроксамовых кислот (29) путем их диспропорционирования или периодатного окисления.



(28) (29)

Известен трифенилметиловый эфир этилнитрозоловой кислоты [87]; однако попытки получения бензиловых эфиров нитрозоловых кислот приводили к несимметрично замещенным 1,2,4-оксадиазол-4-оксидам, например (30) (уравнение 64).



(64)

(30)

7.2. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Химия нитросоединений, RNO_2, очень многогранна; мы рекомендуем читателю обратиться к специальным обзорам. В этом разделе рассмотрены лишь наиболее важные методы получения и свойства этого класса соединений.

7.2.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛИФАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ [88]

(1) Прямое нитрование [89]

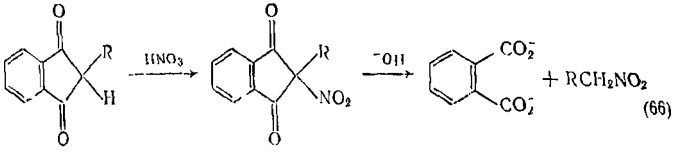
Реакции у насыщенного атома углерода. Проведение этой реакции в жидкой или газовой фазе [90] имеет промышленное значение для получения простых нитроалканов, однако в лабораторной практике из-за обилия образующихся продуктов и необходимости применять жесткие условия она не получила широкого распространения. Реакцию обычно проводят в проточной системе, используя 50—70%-ную HNO_3 (400—700 °C, время кон-

такта до 2 с) или N_2O_4 (250—600°С, 14 мин). При умеренных температурах (300—500 °С) не происходит скелетная перегруппировка, однако нитрование сопровождается окислением; образующиеся кислородсодержащие продукты и нитросоединения разлагаются, образуя, в частности, алкены и нитроалканы с меньшим числом атомов углерода. Эти реакции нитрования носят радикальный характер [91]; их можно с успехом применять для нитрования алифатических боковых цепей в жирноароматических соединениях.

Прямое гетеролитическое нитрование азотной кислотой, иногда в полифосфорной кислоте, можно тем не менее использовать в лабораторной практике для нитрования соединений с активной метиленовой группой; при этом в мягких условиях можно получить нитросоединения с высоким выходом. В качестве примера приведем получение диэтилнитромалоната из диэтилмалоната (уравнение 65).

$$CH_2(CO_2Et)_2 \xrightarrow[\text{комн. темп.}]{HNO_3} O_2NCH(CO_2Et)_2 \quad (92\%) \qquad (65)$$

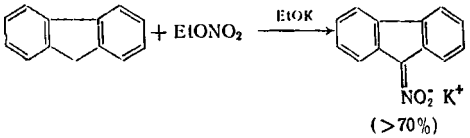
Образующийся при этом нитроэфир разлагается в присутствии азотистой кислоты, поэтому ее удаляют добавлением мочевины. Легкость, с какой индандион-1,3 подвергается нитрованию, а образующийся α-нитрокетон — щелочному гидролизу, обеспечивает возможность создания удобного способа синтеза первичных нитроалканов [92] (уравнение 66). Нитрование соединений с активной метиленовой группой действием N_2O_4 в четыреххлористом углероде или хлороформе, иногда с добавкой сульфата меди, протекает с участием свободных радикалов; нитросоединения образуются с умеренным выходом (~50%). Диэтилмалонат, например, окисляется в указанных условиях до 2-оксопропандиовой кислоты (мезоксалевая кислота). Нитрование, по-видимому электрофильное, алканов и циклоалканов солями нитрония в инертных растворителях протекает с низкими выходами [93] Реакция обычно идет медленно, при 25 °С выход нитрометана из метана составляет лишь 0,1%, хотя в среде суперкислоты он в 10 раз выше. Нитрование 2-метилпропана смесью азотной и серной кислот при 50 °С также приводит к низким выходам нитросоединений.



(66)

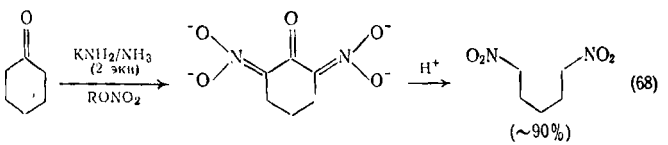
Некоторые карбанионы реагируют с алкилнитратами с образованием анионов соответствующих нитросоединений; флуорен,

например, дает калиевое производное 9-нитрофлуорена (уравнение 67) [94].

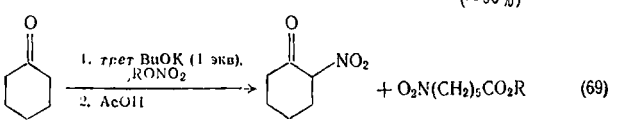


(67)

Нитросоединения, образующиеся из соединений такого типа, часто неустойчивы, и при подкислении солей с целью выделения исходных нитросоединений может происходить их частичное разложение. Было найдено, что 3-метилбутилнитрат в сочетании с *трет*-бутилатом калия в тетрагидрофуране при —50 °С, или, еще проще, с амидом калия в жидком аммиаке, может быть с успехом использован для этой цели [95а] [см. также разд. 7.3.2(3)]. Эта реакция является общим методом синтеза α,ω-динитроалканов (уравнение 68) [95б]. Можно также, модифицировав условия реакции, получить мононитрокетон и продукт его расщепления, эфир ω-нитрокарбоновой кислоты (уравнение 69) [95а, в].

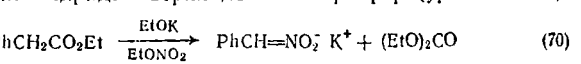


(68)

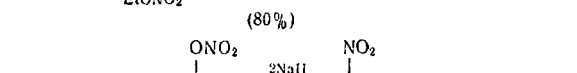


(69)

В реакциях с арилацетонитрилами и арилуксусными кислотами формально происходит замещение не водорода, а других групп (уравнение 70). Нитрование монозамещенных малоновых или ацетоуксусных эфиров нитратом ацетонциангидрина в присутствии избытка гидрида натрия дает α-нитроэфир (уравнение 71).



(70)



(71)

При реакции пропилнитрата с дианионом неразветвленной карбоновой кислоты образуется нитроалкан, содержащий на

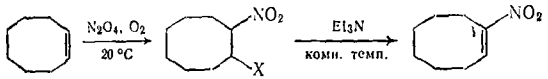
один атом углерода меньше, чем исходная кислота (уравнение 72) [96].

$$RCH_2CO_2H \xrightarrow[\text{ГМФТА}]{2(\textit{изо}\text{-}Pr)_2NLi} RCHLiCO_2Li \xrightarrow[2.\ H^+;\ -CO_2]{1.\ PrONO_2} RCH_2NO_2 \qquad (72)$$

(45—68%)

Реакции у sp^2-гибридизованного атома углерода в алифатическом ряду. Для получения нитроалкенов в ряду стероидов использовали реакцию алкенов с холодным эфирным раствором азотной кислоты; из холестерилацетата, например, с выходом 72% получен 6-нитрохолестерилацетат. Аналогичные реакции замещения протекают в случае триарилэтиленов (уравнение 73) [97] и некоторых дезактивированных эфиров коричной кислоты. Нитроалкены можно также с хорошим выходом получить путем двухстадийного процесса (уравнение 74): сначала происходит присоединение N_2O_4 в присутствии кислорода по двойной связи, приводящее к смеси *виц*-динитросоединений, β-нитронитритов и β-нитратов, а затем катализуемое основаниями отщепление приводит к нитроалкену [98].

$$Ar_2C{=}CHAr \xrightarrow{HNO_3} Ar_2C(NO_2){-}CHAr \qquad (73)$$



(74)

X = NO_2, ONO или ONO_2

Подобным способом было проведено нитрование холестерилацетата. Можно модифицировать стадию присоединения и получить *виц*-динитросоединения с выходом ~40%, тогда как обычно продуктами этой реакции являются β-нитронитраты и -нитраты и продукты их гидролиза. Присоединение происходит с участием свободных радикалов, и оно нестереоспецифично. В присутствии кода образуются β-нитроалкилиодиды, которые при дегидрогалогенировании действием ацетата натрия дают нитроалкены. N_2O_5 присоединяется к алкенам в дихлорметане при —25 °С с образованием β-нитронитратов. Взаимодействие алкенов с тетрафторборатом нитрония в безводном ацетонитриле при —15 °С приводит к продуктам, при гидролизе которых получают производные ацетамида (уравнение 75) [99].

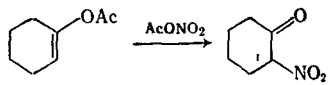
$$R_2C{=}CHR + NO_2^+\ {}^-BF_4 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ MeCN} R_2C(NHCOCH_3)CH(NO_2)R \qquad (75)$$

(15—50%)

Реакция алкенов с азотной кислотой в уксусном ангидриде при —20÷—30 °С начинается после того, как реагенты прореагируют между собой и образуется ацетилнитрат. Обычно главным про-

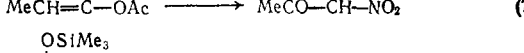
дуктом является β-нитроацетоксисоединение наряду с β-нитронитратами и β-нитроалкенами. В некоторых случаях наблюдалось *цис*-присоединение. Это привело к предположению, что реакция проходит через циклическое переходное состояние [100а]. Однако другие данные, например образование 3- и 4-нитроциклогексенов из циклогексена, заставляют предположить, что иногда существенную роль может играть промежуточно образующийся карбениевый ион [100б].

Под действием как ацетилнитрата, так и нитрилхлорида сложные эфиры енолов превращаются в нитрокетоны (уравнения 76, 77). Алифатические винилоксисиланы в мягких условиях реагируют с тетрафторборатом нитрония [101] с образованием α-нитрокетонов (уравнение 78). Нитрилхлорид присоединяется также к терминальным алкенам по свободнорадикальному механизму, давая 1-нитро-2-хлоралканы. Взаимодействие алкенов с нитритом серебра и иодом приводит к β-нитроиодалканам, и в этом случае реакция имеет свободнорадикальный характер. Эта реакция позволяет избирательно получать нитроалкены и нитроалканы в мягких условиях; она нашла применение в ряду стероидных алкенов [102].



(76)

(77)



(78)

Реакции у ароматического атома углерода [103]. Замещение атома водорода в ароматическом ядре на нитрогруппу долгое время служило объектом внимания теоретиков, так как, во-первых, введение нитрогруппы значительно дезактивирует ядро к дальнейшему замещению и, во-вторых, оказалось, что проведение реакции в резко различающихся условиях дает очень близкие соотношения изомерных нитросоединений. Эта реакция имеет громадное значение для получения ароматических нитросоединений. Данные о роли иона нитрония NO_2^+ как эффективного электрофила при самых разных условиях и о влиянии заместителей на ход дальнейшего замещения в замещенных ароматических соединениях многократно обсуждались [103а]. Реакция протекает по схеме S_E2 (уравнение 79) с участием интермедиата Уиланда (**31**), скорость-определяющей является первая стадия, если только скорость второй стадии не снижена из-за очень сильных пространственных взаимодействий. В случае соединений с достаточно высокой реак-

ционной способностью скоростьопределяющей стадией может быть также взаимная диффузия ионов нитрония и молекул субстрата [104].

$$ArH + NO_2^+ \rightleftharpoons \underset{(31)}{\text{[}\sigma\text{-комплекс]}} \xrightarrow{B} BH^+ + ArNO_2 \qquad (79)$$

Для нитрования можно использовать азотную кислоту или ее растворы в водных кислотах (особое место здесь занимает серная кислота), когда ион нитрония образуется в результате равновесной реакции (уравнение 80). Концентрацию кислоты и температуру можно изменять в широких пределах — от водной

$$H^+ + HNO_3 \rightleftharpoons H_2\overset{+}{N}O_3 \rightleftharpoons H_2O + NO_2^+ \qquad (80)$$

HNO_3 при 0 °С до дымящей азотной кислоты в олеуме при нагревании — в зависимости от реакционной способности субстрата. На практике скорость нитрования максимальна в 90%-ной серной кислоте при низкой концентрации азотной кислоты; если же скорость реакции все еще низка, используют олеум, который способствует дегидратации азотной кислоты. Существенным осложняющим фактором является очень низкая растворимость большинства субстратов в этой среде, поэтому результаты кинетических измерений, проведенных в гомогенных условиях, не всегда можно использовать для препаративных синтезов. С дополнительной сложностью приходится сталкиваться при работе с субстратами, обладающими основными свойствами, так как в реакцию могут вступать их протонированные или непротонированные формы (последние могут присутствовать в очень малых количествах). Анилин, например, нитруется как сопряженная кислота, а 4-нитро-2-хлоранилин реагирует как свободное основание. Вопреки распространенному мнению, соотношение изомерных продуктов реакции с одним и тем же электрофилом может меняться с изменением кислотности даже в случае субстратов, способность взаимодействия которых со средой мала. Это было показано на примере толуола и *о*-ксилола с поправкой на *ипсо*-замещение (см. ниже) [105].

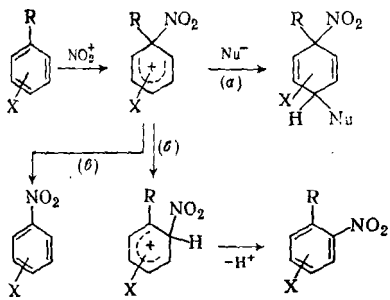
Нитрование азотной кислотой в инертных органических растворителях (уксусная кислота, сульфолан, нитрометан и четыреххлористый углерод) представляет большой теоретический интерес, так как скорость реакции вполне может сравниться со скоростью образования иона нитрония. Однако препаративное использование этой реакции ограничено лишь относительно реакционноспособными ароматическими соединениями, хотя для повышения эффективности реагента можно добавить серную кислоту. Азотная кислота реагирует с уксусным ангидридом, образуя ацетилнитрат (в растворе), мощный нитрующий агент. Считалось, что в этой среде присутствует некий, отличный от

иона нитрония, эффективный электрофил, с наличием которого связывали высокое соотношение *орто-* и *пара*-изомеров в случае некоторых субстратов. Для них был предложен особый механизм *орто*-замещения с первоначальной атакой на заместитель; однако часто не учитывали, что для такого механизма замещения вовсе не требуется участия какого-то иного электрофила, а не иона нитрония. По данным работы [22б], ион нитрония действительно является активным агентом при нитровании ацетилнитратом, и по крайней мере в случае некоторых соединений, например ацетанилида [106], анизола [107] и бифенила [108], нет необходимости прибегать к особому механизму зависимого от среды *орто*-замещения. Результаты в данном конкретном случае определяются сочетанием каталитического эффекта азотистой кислоты [20, 21], взаимодействия со средой (включая образование водородных связей) [105, 107] и, возможно, для бифенила протеканием предварительной реакции по замещающей группе. Для нитрования реакционноспособных соединений можно применять ацетилнитрат, полученный из ацетилхлорида и нитрата серебра в инертном растворителе. Считается, что нитрование концентрированных растворов ароматических соединений в четыреххлористом углероде действием N_2O_5 при низкой температуре происходит в результате обычной, хотя и автокаталитической, реакции с ионом нитрония. Было найдено, что при низкой концентрации субстрата протекает бимолекулярная реакция с участием N_2O_5 и субстрата [109], хотя имеются серьезные доводы в пользу влияния растворителя на этот процесс. Можно полагать, что бензоилнитрат выступает в роли источника N_2O_5, хотя в присутствии пероксидов реакция может происходить и по свободнорадикальному механизму [110]. Использование различных солей и эфиров азотной кислоты в различных растворителях также приводило к необычному соотношению изомеров; применение этих реагентов для некоторых соединений традиционно связывалось с высоким *орто*: *пара*-соотношением. Метод, позволяющий получить нитротолуолы из толуола с соотношением *орто-* и *пара*-изомеров, равным 0,68 («нормальное» значение составляет ~1,6), основан на использовании азотной кислоты и безводной сульфатированной ионообменной смолы на основе полистирола [111].

Простой метод нитрования, осуществляемый в мягких условиях в отсутствие кислот, состоит в использовании устойчивых солей нитрония; механизм этой реакции служил предметом многочисленных теоретических споров [104, 112]. Тетрафторборат нитрония, например, нитрует в сульфолане простые ароматические углеводороды, в том числе и цианиды, с хорошим выходом, давая обычное соотношение изомерных продуктов. Можно использовать также ряд доступных реагентов в сочетании с катализаторами реакции Фриделя — Крафтса [112б, 113].

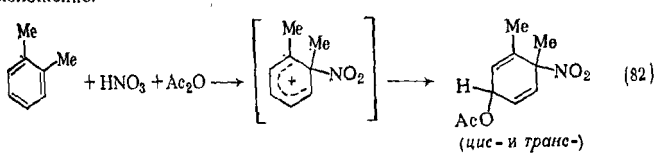
Помимо участия в реакциях депротонирования с нитрованием, о которых речь шла выше, электрофил способен также атаковать

атом углерода цикла, несущий заместитель (*ипсо*-атака) [114]; однако этот атом углерода должен быть соответствующим образом активирован по сравнению с остальными. Образующийся *ипсо*-интермедиат Уиланда (схема 81) может далее либо реагировать с нуклеофилом, давая вначале продукт присоединения (путь а), либо перегруппировываться с образованием нормального нитросоединения (путь б), либо вступать в реакцию с другим заместителем в цикле или терять заместитель (путь в).



(81)

При проведении реакции в уксусном ангидриде такой *ипсо*-интермедиат удается зафиксировать по образованию продукта присоединения ацетат-иона, обычно в *пара*-положение (уравнение 82); известно большое число разнообразных аддуктов такого рода. Возможная потеря *ипсо*-заместителя давно уже рассматривалась [115] как аномалия при нитровании ароматических соединений; иногда заместитель может вновь войти в цикл, в другое положение.



(82)

(*цис*- и *транс*-)

Азотистая кислота, которая может случайно присутствовать, хотя и тормозит нитрование многих соединений, в то же время сильно ускоряет нитрование некоторых реакционноспособных соединений, таких, как фенолы и их простые эфиры [20], нафталины и другие полициклические углеводороды, бифенил [21] и даже полиалкилбензолы. Скорости нитрования ионом нитрония в этих случаях определяются скоростями диффузии. Легкое окисление некоторых из этих соединений азотной кислотой также может способствовать этому процессу. Такое катализируемое нитрование может включать нитрозирование ароматических соединений

с последующим окислением образующихся нитрозосоединений, иногда, например, действием N_2O_4 [116]. Поэтому в результате этой реакции образуются нитросоединения с необычным соотношением изомеров; скорость реакции также отличается от ожидаемой. Катализ может осуществляться и другим путем, как, например, в случае иона N,N-диметиланилиния [22а]. Вообще нитрование протонированных аминов или четвертичных аммониевых солей представляет собой особый случай, его следует рассматривать отдельно. И в этой реакции возможно *ипсо*-замещение, примером чему служит нитрозоденодирование — окисление 2,4-динод-3,5-диметиланизола [117]. В настоящее время ясно, что нитрование указанных выше типов соединений по опубликованным препаративным методикам включает, в той или иной степени, катализируемые азотистой кислотой превращения.

Для нитрования аминов и фенолов использовали тетранитрометан в щелочной среде [118а]; родственное соединение, тринитрофторметан, превращает толуол в α,2,4,6-тетранитротолуол [118б].

(2) Реакции с нитритами металлов [88в]

Реакция нитритов лития, натрия или калия с алкилбромидами или -иодидами (но не с алкилхлоридами) в диметилформамиде или диметилсульфоксиде приводит обычно к смеси алкилнитритов и нитроалканов; основной компонент смеси — нитроалканы (~60%). Для того чтобы предотвратить последующее нитрозирование образовавшегося нитроалкана, необходимо использовать диполярный апротонный растворитель; обычно добавляют также мочевину и агент, разрушающий алкилнитрит. Из *трет*-бутил- и циклогексилгалогенидов, однако, образуются продукты отщепления; это не позволяет использовать указанную реакцию для синтеза нитростероидов. Особенно успешные результаты эта реакция дает в случае эфиров α-галогенкарбоновых кислот (даже α-хлоркарбоновых кислот), выходы эфиров α-нитрокислот составляют 70—90% (уравнение 83). В случае же соединений типа RCH_2X, где R — очень сильная электроноакцепторная группа, реакция не приводит к желаемому результату, что, вероятно, связано с нитрозированием продукта. При взаимодействии хлорацетата калия с водным раствором нитрита натрия образуется нитрометан, что говорит о чрезвычайной легкости самопроизвольного декарбоксилирования образующейся нитроуксусной кислоты; в случае же высших гомологов выходы крайне низки [119]. Нитрит серебра реагирует с алкилгалогенидами (реакция В. Мейера) при 25 °С и дает более высокие выходы первичных нитросоединений (~80%); этот метод особенно целесообразно использовать применительно к упоминавшимся выше соединениям типа RCH_2X. Для прочих случаев вполне пригоден нитрит натрия [см. также разд. 7.3.1(1)]. Для проведения

реакции нитрита серебра с эфирами α-галогенокислот необходимо использовать α-иодкислоты (уравнение 84). С нитритами металлов реагируют и алкилнитраты, давая нитроалканы [120].

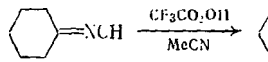
$$Me_2\overset{Br}{\overset{|}{C}}CO_2Et \xrightarrow{NaNO_2} Me_2\overset{NO_2}{\overset{|}{C}}CO_2Et \qquad (83)$$

$$ICH_2CO_2Et + AgNO_2 \xrightarrow{18\ ч} O_2NCH_2CO_2Et \qquad (84)$$

(77%)

(3) Превращение оксимов в алифатические нитросоединения

Окисление оксимов в нитросоединения можно осуществить действием пероксикислоты, образующейся из трифторуксусного ангидрида и пероксида водорода. Реакцию проводят в кипящем ацетонитриле в присутствии буферного раствора и небольшого количества мочевины (уравнение 85).

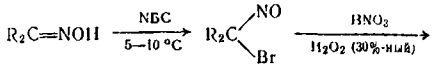


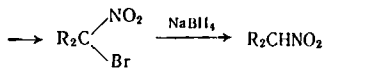
(85)

(62%)

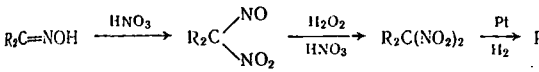
Полагают, что первоначальным продуктом реакции является *аци*-форма нитросоединения, которая затем таутомеризуется. Для получения α-нитрокарбонильных соединений по этой схеме нет необходимости в использовании буферного раствора, растворителем может быть трифторуксусная кислота или хлороформ. По-видимому, на эти реакции окисления влияют стерические факторы; в случае пространственно затрудненных соединений предпочтительнее проводить бромирование N-бромсукцинимидом (NBC) до бромнитрозопроизводного, затем окисление до бромнитросоединения и восстановительное дебромирование (уравнение 86). Нет необходимости выделять промежуточные соединения, однако в случае альдоксимов и ароматических кетоксимов эта реакция не дает удовлетворительных результатов. Аналогичная методика [121], которая обеспечивает более высокие выходы нитросоединений (40—80%) из самых разных кетоксимов, включает хлорирование (хлор в дихлорметане), окисление образующегося хлорнитрозосоединения озоном и, наконец, каталитическое гидрирование в щелочной среде для удаления атома хлора. Аналогичным способом осуществляют синтез нитростероидов: нитрование оксима до *гем*-нитрозонитросоединения, последующее окисление до *гем*-динитросоединения и затем стереоспецифическое восстановление до мононитростероида (уравнение 87) [122]. *гем*-Динитро-

соединения можно получить также из оксимов при окислении с нитрованием действием N_2O_4.





(86)



(87)

*(4) Превращение первичных аминов в нитросоединения**

Эффективным окислителем, превращающим первичные амины с третичным алкильным радикалом в нитросоединения (выход 70—83%), служит раствор перманганата калия в водном ацетоне при контролируемом значении pH. Амины, содержащие первичную или вторичную алкильную группу, удовлетворительно окисляются перуксусной (но не перокситрифторуксусной) кислотой, и, например, циклогексиламин можно окислить до нитроциклогексана с выходом 70% [123]. Пербензойная и *м*-хлорпербензойная кислоты также применяются для этой цели, особенно для окисления стероидных аминов. В некоторых случаях при такого рода окислении образуются бис(нитрозосоединения). Озонолиз первичных алкиламинов в безводных условиях также приводит к соответствующим нитросоединениям [124].

Перокситрифторуксусная кислота окисляет замещенные анилины в производные нитробензола с почти количественным выходом [125]; при этом удается избежать образования азоксибензолов, появляющихся при использовании менее кислых реагентов. По-видимому, стерические препятствия, создаваемые объемистыми *орто*-заместителями, не влияют на реакцию. Альтернативный способ получения нитроаренов состоит в замене диазониевой группы диазотированного первичного ароматического амина на нитрогруппу. Это замещение проходит только в нейтральном и щелочном растворе [126], необходимо очень тщательно соблюдать условия реакции, и тем не менее этот метод дает количественные выходы *о*- и *п*-динитробензолов.

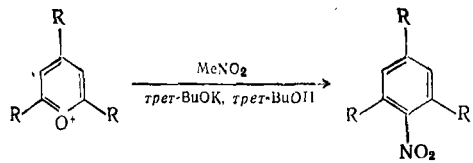
(5) Прочие методы

Имеется большое число различных методик, которые можно использовать для синтеза нитроалканов [88а, б]. Нитроалканы можно получить с удовлетворительными выходами (20—60%) при

* См. также разд. 7.1.1(1) и 7.1.3.(1).

нагревании в инертном растворителе при 270—300 °С ацилнитратов, которые в свою очередь готовят *in situ* из галогенангидридов или ангидридов кислот различными способами; реакция проходит по радикальному механизму [127]. Терминальные нитроалканы образуются с выходами 60—95% при восстановлении β-нитроалкилнитратов борогидридом натрия в этаноле [128]; нитроалкилнитраты получают из алкенов-1, оксидов азота и кислорода. α-Нитроалкены, образующиеся из альдегидов [см. разд. 7.2.1(6)], можно легко и эффективно восстановить [129] до соответствующих нитроалканов действием борогидрида натрия в водном этаноле или ацетонитриле при 0—5 °С и pH 3—6 (уравнение 88). В оптимальных условиях реакции удается в значительной степени подавить процесс образования вторичного продукта (32). Этот метод дает возможность удлинять углеродную цепь. β-Нитроацетаты можно восстановить непосредственно в соответствующие нитроалканы действием борогидрида натрия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре; эту реакцию можно использовать как одну из стадий в методе удлинения цепи, проводимом без выделения продуктов отдельных стадий [130]. При электролизе триалкилборанов R_3B в растворе нитрометана в присутствии галогенида тетраалкиламмония гладко и с хорошими выходами образуются высшие нитроалканы RCH_2NO_2 [131]. Некоторые ароматические нитросоединения можно получить [132] реакцией пирилиевых солей с нитрометаном в щелочной среде (уравнение 89).

$$R^2CH{=}CR^1NO_2 \xrightarrow[\text{pH 3–6}]{NaBH_4} R^2CH_2CHR^1NO_2 + \underset{(32)}{R^2\overset{R^1C(NO_2)CH_2R^2}{\overset{|}{C}}HCHR^1NO_2} \qquad (88)$$



(89)

(6) *Алифатические нитросоединения с другими функциональными центрами*

α-Нитроалкены можно получить [133] по схеме, включающей первоначально присоединение NO_2X к подходящему алкену и последующее отщепление HX [см. разд. 7.2.1 (1)]. Мягкий пиролиз β-ацетоксинитроалканов (240—600 °С) дает α-нитроалкены; этот метод с успехом был использован для получения нитроэтилена. β-Нитроспирты, гладко образующиеся при реакции нитроалканов с альдегидами или кетонами [см. разд. 7.2.3(10)], можно легко превратить в нитроалкены дегидратацией путем нагревания с фталевым ангидридом или превращением в β-нитро-

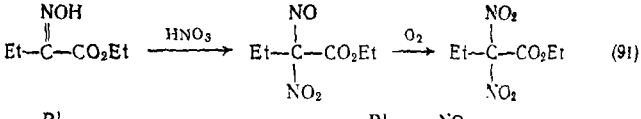
ацетаты с последующим отщеплением уксусной кислоты (уравнение 90).

$$MeCH(OH)CH_2NO_2 \xrightarrow{AcCl} MeCH(OAc)CH_2NO_2 \xrightarrow{KHCO_3} MeCH{=}CHNO_2 \quad (90)$$

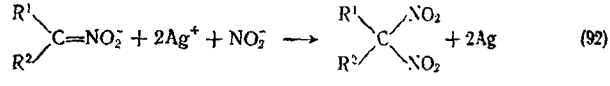
Аналогичная, но более эффективная методика (выходы 30—80%) предусматривает превращение гидроксильной в метансульфонилокси-группу, лучшую уходящую группу, и последующее ее отщепление под действием триэтиламина [134]. β-Нитроспирты, полученные из бензальдегида, часто подвергаются самопроизвольному расщеплению. Получение галогеннитросоединений рассмотрено в обзоре [135].

(7) Алифатические ди- и полинитросоединения

Характерные особенности реакций, приводящих к образованию этих соединений, описаны достаточно подробно [136]. Обычно для их получения требуются лишь незначительные модификации тех реакций, которые обсуждены выше [см. разд. 7.2.1(1) — 7.2.1(5)]. *гем*-Динитросоединения удобнее всего получать из *гем*-нитронитрозосоединений, которые образуются при нитровании оксимов; для окисления нитрозогруппы можно использовать окислители (уравнение 91). *гем*-Динитросоединения образуются [137] также при реакции первичных или вторичных нитроалканов с нитритом серебра и нитритами металлов в щелочной или нейтральной среде (уравнение 92), однако в том случае, когда R^1 или R^2 — электроноакцепторная группа, реакция не идет. Методы синтеза тринитрометильных соединений рассмотрены в обзоре [138].



(91)



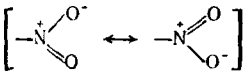
(92)

7.2.2. СВОЙСТВА НИТРОСОЕДИНЕНИЙ [88г]

(1) Алифатические нитросоединения

Общие характеристики. Простые *нитроалканы* RNO_2 — умеренно токсичные бесцветные жидкости, очень ограниченно растворимые в воде (10% для нитрометана при 20 °C). Они обладают высокими температурами кипения (но их можно перегонять при атмосферном давлении) и дипольными моментами: для CH_3NO_2 т. кип. 102 °C, $\mu = 3{,}5$ Д. Они смешиваются со многими органическими растворителями и являются важными растворителями для некоторых полимеров. Нитрометан обладает высокой

диэлектрической постоянной (37) [139] и может применяться как растворитель для проведения различных ионных реакций. Нитрогруппа может быть представлена в виде резонансного гибрида (33).



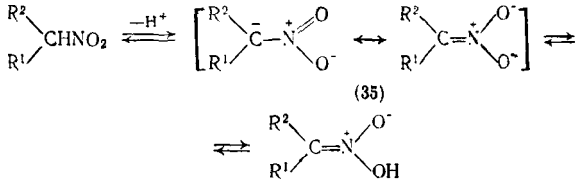
(33)

Для нитрометана найдены следующие значения длин связей: 147 пм (C—N), 122 пм (N—O); угол O—N—O равен 127°; система $C—NO_2$ — плоская с низким барьером вращения вокруг связи C—N. Основность нитросоединений очень низка ($pK_a \approx \approx -11$); они сполна протонируются лишь в таких сильнокислых средах, как олеум. В еще более кислых условиях наблюдалось расщепление протонированных нитроалканов с образованием карбениевых ионов [140]. С донорами протона нитрогруппа образует лишь слабую водородную связь.

В электронном спектре нитроалканов имеется интенсивная полоса $\pi \rightarrow \pi^*$-перехода при ~210 нм ($\varepsilon \approx 15\,000$), однако в ближней ультрафиолетовой области спектра (270—280 нм) поглощение, обусловленное $n \rightarrow \pi^*$-переходом, очень слабое ($\varepsilon \approx 20$) [141]. В ИК-спектре присутствуют две интенсивные полосы, соответствующие симметричным и антисимметричным валентным колебаниям связей N—O; в большинстве случаев частоты, соответствующие этим полосам, являются характеристичными для первичных, вторичных и третичных алкилнитросоединений: для первичных алкилнитросоединений 1382 ± 6 и 1554 ± 6 $см^{-1}$, для вторичных 1370 ± 4 и 1550 ± 3 $см^{-1}$ и для третичных 1349 ± 5 и 1539 ± 5 $см^{-1}$. На положении низкочастотной полосы сильнее, чем какие-либо другие факторы, сказывается сопряжение; известны примеры поглощения вне указанных пределов. В спектрах ПМР сигнал протона группировки $CHNO_2$ постоянно находится при δ 4,38 — 4,28 $млн^{-1}$. В масс-спектрах нитросоединений (за исключением $MeNO_2$) пик молекулярного иона или очень невелик, или отсутствует вообще. Главными процессами фрагментации являются отщепление NO_2 и последующий распад алкильного радикала, или отщепление двух атомов кислорода с образованием фрагмента, эквивалентного нитрилу [142а, б]. Отщепление HNO_2 и последующая фрагментация возникающего алкена — наиболее существенная особенность масс-спектров третичных нитросоединений [142а], для которых возможно промежуточное образование шестичленной циклической структуры [142в].

Таутомерия и *аци*-нитросоединения [143]. Первичные и вторичные нитроалканы находятся в таутомерном равновесии с *аци*-нитросоединениями (34) (уравнение 93), называемыми также изонитросоединениями или, чаще, нитроновыми кислотами. Последнее название особенно применимо для обозначения их

производных, соответствующих сложных эфиров. Депротонирование нитросоединения до так называемого нитронат-иона (35)— медленный процесс, для которого характерен общий основной катализ. Между кислотностью нитроалкана и скоростью ионизации соблюдается соотношение линейности свободных энергий; подобное соотношение существует между силой основания и скоростью ионизации. Из-за низкой скорости ионизации нитроалканы называют псевдокислотами. Из двух таутомеров нитротаутомер гораздо более устойчив (см. уравнение 93); при комнатной температуре соотношение $[CH_2{=}NO_2H]/[CH_3NO_2]$ составляет $\sim 1\cdot10^{-7}$; для 2-нитропропана соответствующее значение равно $3\cdot10^{-3}$. Превращение *аци*-нитросоединения в нитросоединение обычно протекает достаточно медленно, так что концентрацию *аци*-формы удается определить титрованием бромом. Таутомеризация катализуется и кислотами, аналогично енолизации альдегидов и кетонов. Реакции нитросоединений, катализуемые кислотой (см. разд. 7.2.3), могут проходить через промежуточное образование *аци*-формы нитросоединения.

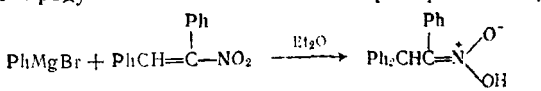


(35)

(34)

(93)

Бесцветные нитронаты натрия и калия — наиболее часто получаемые соли; они образуются при действии водного раствора щелочи или спиртового раствора алкоголята на нитроалкан. Серебряные соли обычно получают из этих солей щелочных металлов путем метатезиса. Соли нитроновых кислот взрывоопасны в отличие от самих мононитросоединений. Кинетически контролируемый продукт протонирования нитронат-иона — *аци*-нитросоединение; судя по спектральным данным, можно предположить, что отрицательный заряд в нитронат-ионе сосредоточен, главным образом, на кислороде. Протонирование представляет собой наиболее удобный и широко используемый метод получения *аци*-нитросоединений. Типичная методика включает обработку нитроалкана водной щелочью, а затем избытком соляной кислоты при 0—5 °С. Другой путь получения *аци*-нитросоединений — присоединение по Михаэлю карбанионов к α-нитроалкенам (см., например, уравнение 94). Кроме того, *аци*-нитросоединения — начальные продукты окисления оксимов [см. разд. 7.2.1(3)].



(94)

аци-Нитросоединения лучше растворимы в воде, более высокоплавки и являются более сильными кислотами, чем соответствующие нитросоединения (для $CH_2{=}NO_2H$ $pK_a \approx 3{,}2$, для CH_3NO_2 $pK_a \approx 10{,}2$). Многие из них устойчивы лишь в течение нескольких минут (например, $MeCH{=}NO_2H$, т. пл. 60—70 °С), тогда как другие, в том числе жирноароматические соединения, устойчивы в течение более длительного периода. Например, *аци*-нитроциклододекан (т. пл. 84—86 °С) устойчив в течение нескольких дней. С хлоридом железа(III) они дают красное окрашивание. Хотя существует возможность *цис-транс*-изомерии *аци*-нитросоединений, индивидуальные изомеры не были обнаружены [144].

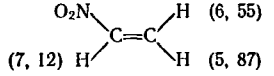
УФ-Спектры *аци*-нитросоединений, их солей и эфиров очень сходны между собой; они характеризуются сильным поглощением при 220—230 нм ($\pi \rightarrow \pi^*$-переход, $\varepsilon \approx 10\,000$) (для анионов на ~10 нм выше); сопряжение смещает полосу поглощения в область бо́льших длин волн. В ИК-спектре поглощение C=N-связи лежит при 1610—1680 $см^{-1}$ (как и для оксимов). Для нитронатов натрия (но не для эфиров) наблюдается смещение в область меньших частот (1587—1605 $см^{-1}$). В спектрах *аци*-нитросоединений появляется широкая полоса валентных колебаний O—H при 2500 — 3000 $см^{-1}$, характерная для ассоциированных слабых кислот. На основании ПМР-спектров нитронат-ионов [145] их можно идентифицировать в щелочных растворах нитросоединений (для $CH_2NO_2^-Na^+$ δ 5,83 $млн^{-1}$, для $CH_3CHNO_2^-Na^+$ δ 1,73 и 5,14 $млн^{-1}$). В эфирах нитроновых кислот сигнал винильного протона в соединениях типа $RCH{=}NO_2Et$ находится при $\delta \sim 7{,}0$, если R = арил, и при ~6,0, если R = алкил; в каждом из этих случаев в спектре смеси *цис-* и *транс*-изомеров наблюдается два пика.

При восстановлении третичных нитроалканов металлическим натрием в инертном растворителе [ср. разд. 7.2.2(2)] образуются анион-радикалы, распадающиеся на третичные алкильные радикалы и нитрит-ион. Подобное восстановление 2-метил-2-нитропропана приводит к соли *трет*-$BuNO_2^-Na^+$, при добавлении к которой воды образуется ди-*трет*-бутилнитроксил, *трет*-$Bu_2NO\cdot$ [146].

Замещенные нитросоединения. Известны ди-, три- и тетранитрометаны. Первый из них нестоек, а остальные — высококипящие жидкости, которые можно перегонять, лучше при пониженном давлении [$C(NO_2)_4$, т. кип. 126 °С]. Они менее растворимы в воде, чем нитрометан. С увеличением числа нитрогрупп доля *аци*-формы в равновесной смеси возрастает (4% для динитрометана), увеличивается также сила нитросоединений как кислот [для $CH_2(NO_2)_2$ pK_a равно 3,6 и ~1 для $CH(NO_2)_3$]. Увеличение числа нитрогрупп в соединениях этого типа ведет к большему разделению характерных полос в ИК-спектрах (*гем*-динитро-: 1332 ± 5 и 1575 ± 12 $см^{-1}$; 1,1,1-тринитро-: 1302 ± 5 и $1600 \pm \pm 3$ $см^{-1}$). В ИК-спектрах соответствующих анионов отсутствуют

отчетливые полосы, которые можно было бы отнести за счет поглощения связи C=N или NO_2-групп, что указывает на значительную делокализацию заряда; в УФ-спектре анионов *гем*-динитросоединений наблюдается характерное поглощение при 320—380 нм. Данные о физических свойствах этих соединений приведены в обзоре [136]. Тетранитрометан имеет низкую диэлектрическую постоянную (~2), с алкенами и ароматическими соединениями он образует молекулярные комплексы. Все полинитросоединения чрезвычайно взрывоопасны, и с ними надо обращаться очень осторожно.

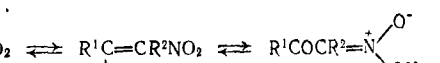
α-Нитроалкены обладают лакриматорным действием; это светло-желтые или бесцветные жидкости (для нитроэтилена т. кип. 98 °C), легко, а иногда и бурно полимеризующихся в присутствии оснований с образованием короткоцепных (20—30 звеньев) полимеров. В их УФ-спектрах поглощение при 220—250 нм, обусловленное π→π*-переходами, маскирует поглощение, вызванное n→π*-переходами. В ИК-спектрах частоты основных полос лежат в более низкой области вследствие сопряжения (1353 ± 6 и 1424±4 $см^{-1}$ для моноалкилнитроэтиленов; 1346±9 и 1515±4 $см^{-1}$ для ди- и триалкилпроизводных). В спектре ПМР нитроэтилена [147] присутствуют сигналы трех протонов, химические сдвиги которых приведены в формуле (36).



(36)

Галогеннитроалканы также представляют собой высококипящие жидкости; трихлорнитрометан (хлорпикрин) — бесцветная жидкость, т. кип. 112 °C, сильный лакриматор.

α-Нитрокетоны, вероятно, могут существовать в трех таутомерных формах (уравнение 95). По данным спектров ПМР, ациклические α-нитрокетоны в нейтральной среде обычно существуют в кето-форме (37), тогда как циклические соединения, например 2-нитроциклогексанон, в мягких условиях, особенно в апротонных растворителях, представляют собой смеси таутомера (37) и одного из енольных производных [95б, 148]. Структурные и спектральные особенности этих соединений описаны в обзоре [149].



(95)

(37)

α-Нитропроизводные первичных алифатических аминов, как правило, неустойчивы и разлагаются при комнатной температуре; 1-амино-2-нитроэтан, например, не удается перегнать.

Псевдонитролы — нейтральные соединения общей формулы $R^1R^2C(NO)NO_2$; они проявляют характерную для нитрозосоединений склонность к обратимой димеризации [см. разд. 7.1.2 (1)].

Бис(1-метилэтилпсевдонитрол) — бесцветное твердое вещество с едким запахом, т. пл. 76 °С. Псевдонитролы можно получить по реакции Понцио взаимодействием N_2O_4 с кетоксимами, однако в условиях реакции они могут окисляться до *гем*-динитросоединений. Псевдонитролы можно также получить нитрозированием вторичных нитроалканов $R^1R^2CHNO_2$. Применение реакции Понцио в случае альдоксимов осложняется таутомеризацией получающегося первичного псевдонитрола $RCH(NO)NO_2$ в нитроловую кислоту $RC(NO_2)=NOH$, которая образуется также при нитрозировании первичного нитроалкана. Ацетонитроловая кислота $MeC(NO_2)=NOH$ плавится при 88 °С (разл.) и медленно разлагается при хранении. Наличие двойной связи в нитроловой кислоте обусловливает существование геометрических изомеров, которые образуют два типа солей. Геометрические изомеры некоторых ароматических нитроловых кислот удалось идентифицировать отдельно от соответствующих псевдонитролов и их димеров [150].

(2) *Ароматические нитросоединения*

Физические и спектроскопические свойства. Ароматические нитросоединения — бесцветные или светло-желтые высококипящие жидкости (для нитробензола т. кип. 209 °С) или низкоплавкие твердые вещества, часто перегоняющиеся с паром и обладающие характерным запахом. Они плохо растворимы в воде и многие из них чрезвычайно токсичны. Нитробензол (диэлектрическая постоянная 35) используют как полярный растворитель, в частности, для проведения реакции Фриделя — Крафтса. Ароматические полинитросоединения — твердые вещества, они часто взрываются при нагревании. Тринитротолуол — хорошо известное взрывчатое вещество (тол, тротил); лабораторные образцы такого рода соединений обычно хранят под водой.

Молекула нитробензола имеет плоскую форму со слегка удлиненным бензольным кольцом (длины связей С-2—С-3 и С-5—С-6 составляют 146 пм), но геометрия нитрогруппы в нитробензоле почти не отличается от таковой в нитрометане [151]. Нитрогруппа в нитромезитилене (1,3,5-триметил-2-нитробензол) повернута на 66° относительно плоскости кольца, которое и само значительно искажено [151].

В УФ-спектрах ароматических нитросоединений обычно присутствует интенсивная ($\varepsilon \approx 6000$) широкая полоса поглощения в области 250—300 нм, обусловленная $\pi \rightarrow \pi^*$-переходом. Положение и интенсивность этой полосы поглощения сильно зависят от растворителя и от природы заместителей в ароматическом кольце. Интенсивность полосы снижается, если пространственные факторы заставляют нитрогруппу выйти из плоскости ароматического кольца (например, для нитромезитилена $\varepsilon \approx 800$). В бо-

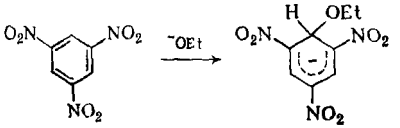
лее длинноволновой области (~330 нм) может наблюдаться точка перегиба.

Часто встречающееся утверждение о том, что обе интенсивные полосы валентных колебаний ароматической нитрогруппы в ИК-спектре лежат в узком интервале частот, кажется сомнительным, поскольку на частоту колебаний нитрогруппы заметное влияние оказывают заместители в цикле; более вероятны значения 1318—1357 и 1487—1555 $см^{-1}$ [152]. Сигналы *о-*, *м-* и *п*-протонов в спектре ПМР нитробензола смещены относительно бензола соответственно на 0,93, 0,21 и 0,33 $млн^{-1}$ в сторону слабых полей. В масс-спектрах ароматических нитросоединений [153] в отличие от спектров нитроалканов обычно присутствует пик молекулярного иона; основной пик в спектре соответствует иону, получаемому при отщеплении NO_2. В значительной мере под действием электронного удара происходит образование изомерного фенилнитрита PhONO и отщепление от него NO. Аналогично ведут себя *м-* и *п*-нитротолуол, однако для о-нитротолуола основной пик соответствует иону, полученному при отщеплении HO· за счет циклического взаимодействия заместителей. Полагают, что превращение в нитриты — это существенная часть процесса фрагментации ароматических нитросоединений. Спектры отрицательно заряженных ионов привлекли к себе внимание в последнее время [154].

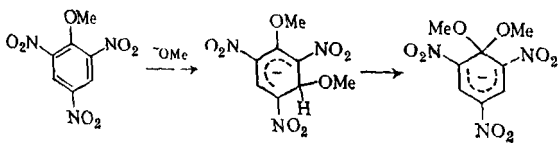
Образование комплексов. Многие ароматические ди- и полинитросоединения, в частности 1,3,5-тринитробензол и родственные соединения, образуют довольно устойчивые кристаллические комплексы с обогащенными электронами ароматическими углеводородами (например, с нафталином), ароматическими аминами и фенолами. Эти комплексы ярко окрашены и поглощают в ближней УФ- или видимой области спектра. Комплексы, в особенности с пикриновой кислотой (2,4,6-тринитрофенол), часто используют для выделения, очистки и идентификации ароматических углеводородов; эти углеводороды можно регенерировать обработкой комплекса горячей водой. Структура окрашенного в красный цвет кристаллического комплекса *п*-иоданилина и 1,3,5-тринитробензола такова, что расстояние между ароматическими кольцами обеих молекул >300 пм. Такие комплексы называют комплексами с переносом заряда или, по Малликену, донорно-акцепторными комплексами. В связи с тем, однако, что ван-дер-ваальсовы взаимодействия играют главную роль в стабилизации комплексов этого типа, для них было предложено более подходящее название — молекулярные комплексы [155]. Устойчивость этих комплексов возрастает с увеличением числа алкильных заместителей или циклов в ароматическом углеводороде, а также с введением большего числа электроноакцепторных заместителей в молекулу ароматического нитросоединения. Обычно температура плавления и интенсивность окраски увеличиваются со стабильностью. По-видимому, эти комплексы не являются кинетически независимыми

интермедиатами в каких-либо последующих реакциях составляющих их компонентов.

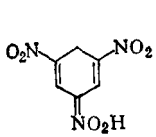
В отличие от комплексов, образующихся с перечисленными выше слабоосновными соединениями, ди- и тринитробензолы, в частности 1,3,5-тринитробензол и родственные соединения, реагируют с гидроксил-, алкоксил-, азид-, сульфит- или цианидионами или с алифатическими аминами с образованием анионных σ-комплексов, называемых комплексами Мейзенгеймера (уравнения 96, 97) [156], в которых оба взаимодействующих компонента связаны σ-связью. Такие комплексы часто можно выделить в виде окрашенных солей щелочных металлов; они надежно охарактеризованы спектроскопией ПМР. Возможно, что в растворах реагентов присутствуют молекулярные комплексы, находящиеся в состоянии быстрого обратимого равновесия и предшествующие комплексам Мейзенгеймера. В случае 2-замещенного 1,3,5-тринитробензола вначале может образоваться термодинамически менее устойчивый комплекс Мейзенгеймера, который затем перегруппировывается в более стабильный (уравнение 97). Добавление кислоты к аниону Мейзенгеймера по аналогии с алифатическими производными могло бы приводить к образованию *аци*-формы нитросоединения. В кислой среде, однако, эти комплексы обычно быстро распадаются, образуя полинитроароматические соединения; в некоторых случаях удалось идентифицировать и *аци*-нитросоединения (например, 38) различной степени неустойчивости [157]. Если молекула ароматического нитросоединения содержит уходящую группу, может пройти нуклеофильное ароматическое замещение [см. разд. 7.2.3 (15)]. При взаимодействии ароматических нитросоединений с кетонами, содержащими α-метиленовую группу, в водном растворе в присутствии основания появляется яркая окраска (реакция Яновского) [158]. Аналогичная реакция была использована как проба на соединения с активной метиленовой группой, в том числе на 17-кетостероиды. Продукту взаимодействия 1,3-динитробензола с ацетоном приписывают строение σ-комплекса (39). Те же соединения в присутствии этоксида натрия в спирте дают анион (40); это пример реакции Циммермана [159].

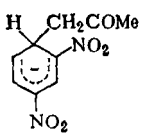


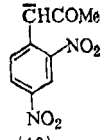
(96)

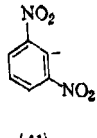


(97)


(38)


(39)


(40)


(41)

Возможны и другие типы взаимодействия полинитросоединений с основаниями [160]. 1,3-Динитробензол и 1,3,5-тринитробензол обменивают атомы водорода цикла в присутствии основания, возможно, через промежуточное образование карбаниона, например (**41**), однако, если такие анионы и образуются, концентрация их очень мала и они не могут быть причиной окрашивания растворов. Возможен также отрыв протона из метильной или замещенной метильной группы, находящейся в активированном положении в ароматическом нитросоединении. Из-за высокого сродства ароматических нитросоединений к электрону может произойти перенос электрона от основания-донора, приводящий к анион-радикалу, который можно идентифицировать с помощью ЭПР [161]. Такие анионы образуются из нитротолуолов и 1,3-динитробензола, но не из тринитросоединений, дающих устойчивые σ-комплексы. Анион-радикалы ароматических нитросоединений можно генерировать электрохимически, фотолитически, действием щелочных металлов и реакцией с дитионитом натрия.

7.2.3. РЕАКЦИИ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ [88г]

Реакции первичных и вторичных нитроалканов тесно связаны с реакциями соответствующих *аци*-нитросоединений [143]; с подтверждением этого не раз мы встретимся при дальнейшем рассмотрении материала.

(1) Термические реакции

Термическое разложение нитроалканов при температуре выше 300 °С может идти по двум направлениям [162]. Возможно отщепление азотистой кислоты, приводящее к алкену, и для всех нитроалканов за исключением нитрометана эта реакция преобладает при температурах <450 °С. Другой путь — это гомолитический разрыв С—N-связи с образованием продуктов фрагментации. При первом процессе, который имеет более низкую энергию активации, может происходить *цис*-отщепление [163]. Ациклические α-нитрокетоны разлагаются при кипячении в спирте и дают кетоксим (формальный продукт восстановления) и карбоновую кислоту, образующуюся в результате разрыва

C—C-связи (см., например, уравнение 98). В этих реакциях происходит гомолитический разрыв C—N-связи [164].

$$BuCOCHMe(NO_2) \xrightarrow{BuOH} BuCOCMe(NOH) + BuCO_2Bu + BuCO_2H + PrCH(OBu)_2 \quad (98)$$

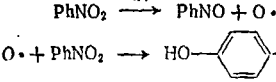
Пиролиз ароматических нитросоединений, которые легко доступны, приводит к появлению свободных ароматических радикалов [165а]. Если нитробензол подвергнуть пиролизу при 600 °C (20 с), получающиеся при этом продукты образуются из фенильного и феноксильного радикалов. Фенильный радикал может образоваться из нитробензола [165б], а феноксильный радикал появляется, вероятно, из промежуточно образующегося нитрита, что напоминает процессы фрагментации при масс-спектрометрии [153]. Были изучены реакции ароматических радикалов, генерируемых таким образом, а также реакции радикалов, образующихся из нитрометана и нитроадамантана [165а].

(2) Фотохимические реакции

Фотохимические реакции нитросоединений подробно освещены в литературе [166]. В случае простых нитроалканов первичной реакцией, по-видимому, является фотодиссоциация (уравнение 99); спектр ЭПР NO_2 был зарегистрирован при фотолизе нитроэтана. Соответствующий нитрит RONO, обнаруженный среди продуктов, мог образовываться путем рекомбинации радикалов, хотя возможна и согласованная перегруппировка. Образование этилена при фотолизе нитроэтана происходит, вероятно, благодаря диспропорционированию радикала Et• или фотоциклоэлиминированию. Для объяснения образования нитрозобензола и *п*-нитрофенола при фотолизе нитробензола было выдвинуто предположение о разрыве N—O-связи (уравнения 100, 100а), хотя, по-видимому, нельзя исключить и другие возможные пути реакции, включающие первоначальную фотодиссоциацию.

$$RNO_2 \xrightarrow{h\nu} R\bullet + NO_2 \quad (99)$$

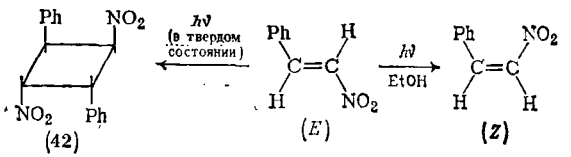
$$PhNO_2 \xrightarrow{h\nu} PhNO + O\bullet \quad (100)$$



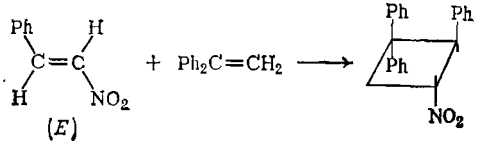
(100а)

Хорошо изучено поведение нитроалкенов. Известны примеры (*E*)→(*Z*)-фотоизомеризации нитростиролов в растворе, проходящей по триплетному механизму [167] (уравнение 101); при облучении же в твердой фазе (*E*)-β-нитростирол образует димер (42). Наблюдалось также циклоприсоединение (*E*)-β-нитростирола к различным алкенам, приводящее к аддуктам, в которых нитро- и фенильная группы находятся в *транс*-положении относительно друг

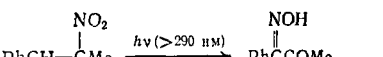
друга (уравнение 102). α,β-Ненасыщенные нитросоединения также подвергаются перегруппировке под действием облучения в α-оксиминокетоны (уравнение 103). Предполагают, что реакция идет через промежуточное образование нитритов. Реакция может идти и по другому пути, приводящему к ароматическим альдегидам и оксидам нитрилов, вероятно, через другое возбужденное состояние. Эта перегруппировка не ограничивается лишь 1-арил-2-нитропропенами-1, она легко протекает и в случае неароматических соединений, для которых невозможна конкурирующая реакция, ведущая к нарушению сопряжения [168]. Эта реакция деконъюгации состоит во внутримолекулярном отрыве γ-водорода и образовании β,γ-ненасыщенных нитросоединений.



(101)



(102)

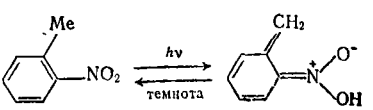


(103)

Ароматические нитросоединения могут подвергаться фотовосстановлению в присутствии доноров водорода [169] с образованием смеси продуктов, соотношение между которыми зависит от длины волны; главными продуктами реакции обычно являются гидроксиламины (уравнение 104).

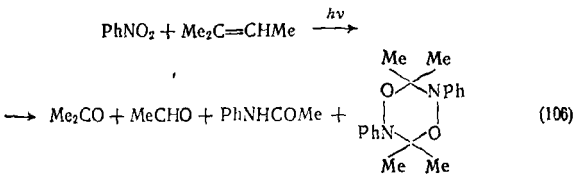
(104)

о-Нитротолуол проявляет фотохромизм за счет внутримолекулярного отрыва водорода и образования ярко-синего *аци*-нитросоединения (уравнение 105). Это приводит также к водородному обмену в метильной группе под действием облучения.

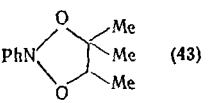


(105)

Еще одной фотохимической реакцией ароматических нитросоединений является их фотоциклоприсоединение к алкенам, приводящее к продуктам, имеющим некоторое сходство с продуктами озонолиза (см., например, уравнение 106). Предполагают, что в этой и подобных реакциях образуются промежуточные аддукты, например (43), вероятно, в результате ступенчатого присоединения; соединения этого типа были выделены при реакции нитробензола с циклогексеном.

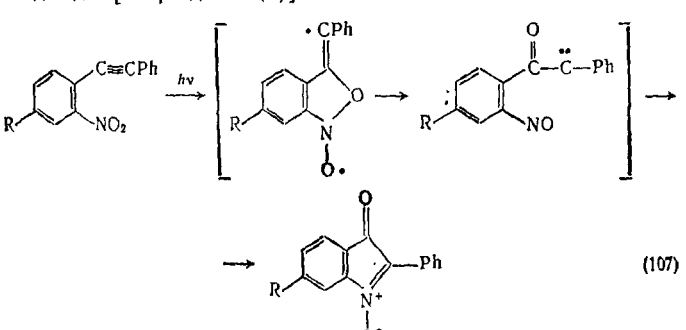


(106)



(43)

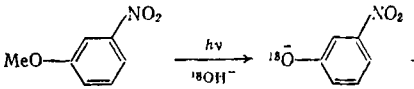
Реакции циклоприсоединения происходят и с алкинами; известны также внутримолекулярные реакции ароматических нитрогрупп с ненасыщенными участками молекулы, хотя в этих случаях должен образовываться циклический интермедиат другой природы (уравнение 107). Ранее уже упоминались реакции внутримолекулярного фотохимического окисления — восстановления нитробензальдегидов [см. разд. 7.1.1(2)].



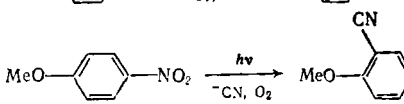
(107)

При изучении фотоиндуцированных реакций была подмечена необычная реакционноспособность ароматических нитросоединений в реакциях нуклеофильного замещения [170] с аминами, гидроксил-ионом, пиридином и цианид-ионом. В частности, нукле-

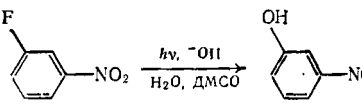
офильное замещение может происходить в *мета*-положение к нитрогруппе (уравнения 108—110), причем, по-видимому, в возбужденном состоянии именно *мета*-положение оказывается активированным для нуклеофильной атаки.



(108)



(109)

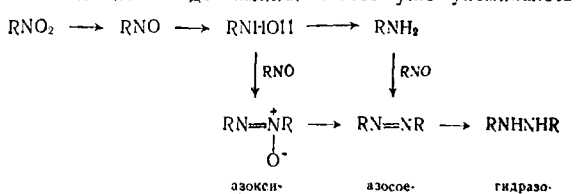


(110)

α-Иоднитроалканы претерпевают фотохимическое разложение в растворе через промежуточный α-нитроалкильный радикал, давая α-нитроалкены с выходом 70—80% [171].

(3) Восстановление и гидрирование

Синтетическая значимость нитросоединений, особенно ароматических нитросоединений, обусловлена легкостью их восстановления в амины, которые находят широкое применение в синтезе (см. также разд. 6.3.1.1). В общем случае восстановление нитросоединений может дать целый набор возможных продуктов [172а], как показано на схеме 111, которая первоначально была выведена на основании результатов электрохимических исследований. Обзор по электрохимическому восстановлению приведен в [172б]. Восстановление в кислой среде обычно препятствует образованию азокси- [RN=N(O)R], азо- (RN=NR) и гидразо- (RNHNHR) соединений, возникающих в щелочной среде за счет реакций конденсации, в которых участвуют промежуточно образующиеся нитрозосоединения и амины или гидроксиламины. В случае первичных и вторичных нитроалканов существенной может оказаться таутомеризация нитрозосоединения в оксим, который может далее восстановиться до амина. Ранее уже упоминалось [см.



(111)

разд. 7.1.1(2)], что получение нитрозосоединений путем восстановления обычно трудно осуществимо.

Восстановление нитроалканов хлоридом олова(II) дает оксимы или гидроксиламины, при действии хлорида хрома(II) образуются оксимы [173]. При восстановлении α-нитроалкенов хлоридом олова(II) получают α-хлороксимы. Хлорид титана(III) в водном растворе восстанавливает первичные и вторичные нитроалканы до иминов (вероятно, через оксимы), которые затем гидролизуют до альдегидов или кетонов с общим выходом 45—90% [174]. Предварительное превращение нитросоединения в соль *аци*-формы дает лучшие результаты. На основе этой реакции может быть создан метод превращения нитрогруппы в карбонильную группу, т. е. метод обращения «полярности» атома углерода, ранее связанного с нитрогруппой [см. уравнение 166, разд. 7.2.3(16)]. Аналогично ведет себя хлорид ванадия(III) [175]. Каталитическое гидрирование нитроалканов можно остановить на стадии образования гидроксиламина; подходящими реагентами для получения алкил- и арилгидроксиламинов из соответствующих нитросоединений являются также цинковая пыль в нейтральной среде или амальгама алюминия.

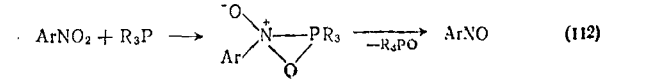
Для восстановления нитросоединений в азокси- или азосоединения обычно используют алкоголяты натрия. Восстановление ароматических нитросоединений борогидридом натрия [176, 177] также дает азокси- или азосоединения, а при действии алюмогидрида лития обычно образуются азосоединения. Восстановление гидразином и его производными в присутствии рутения или никеля Ренея приводит к гидразо- или азоксисоединениям; гидразосоединения получают при обработке ароматических нитросоединений гидразином в присутствии палладиевого катализатора в щелочных условиях. Азокси- или гидразобензолы могут также быть основными продуктами при восстановлении гидроксидом железа(II), а действие станнита натрия в зависимости от условий реакции может приводить к азокси-, азо- или гидразосоединениям.

Известно много методов восстановления нитросоединений до аминов. Успешно применяется каталитическое гидрирование [178] в различных условиях, однако восстановление нитрогруппы может происходить медленнее, чем конкурирующее гидрирование C=C-связи. В последнее время используют гомогенные реакции в присутствии переходных металлов как катализаторов, которые обладают особой избирательностью [179]. Алюмогидрид лития восстанавливает нитроалканы до аминов при комнатной температуре, при −50 °C реакция не идет, что позволяет осуществить преимущественное восстановление других групп, однако в случае нитроциклоалканов возможны перегруппировки [180]. Восстановление борогидридом натрия в присутствии палладиевого катализатора дает лишь амины. Эффективное восстановление нитросоединений происходит при нагревании с гидразином и его производными в отсутствие или в присутствии катализатора (палладий

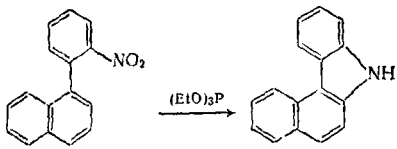
на угле). Широко использовались железные опилки в присутствии кислот [181а], а также олово и иногда цинк в соляной кислоте, хотя в сильнокислой среде могут протекать побочные реакции, снижающие выход. Для восстановления ароматических нитросоединений можно применять хлориды титана(III) [181б], хрома(II) и олова(II); столь же эффективны дитионит натрия и бисульфит натрия, хотя последний реагирует медленнее. Целый ряд реагентов, близких по своей природе, был использован для избирательного восстановления ароматических полинитросоединений до нитроаминов [182а]. К ним относятся сульфиды щелочных металлов, сульфид аммония и полисульфид натрия; лучшим реагентом является, по-видимому, гидросульфид натрия в метаноле [182б]. Известны методики гидрирования, использующие перенос водорода от доноров водорода в присутствии металлических катализаторов [183]; с этим связана способность нитробензола, используемого как растворитель в реакции Скраупа, выступать в роли дегидрирующего агента. Восстановление ароматических нитросоединений карбонилами железа было проведено в присутствии катализаторов фазового переноса [184].

(4) Дезоксигенирование соединениями трехвалентного фосфора [63]

Ароматические нитросоединения реагируют с соединениями фосфора(III) медленнее, чем соответствующие нитрозосоединения. Считают, что происходит ступенчатое дезоксигенирование нитрогруппы сначала в нитрозогруппу (уравнение 112), которая при последующем дезоксигенировании превращается в нитрен [см. разд. 7.1.3 (2)]. Поскольку нитрозосоединения более доступны, чем нитрозосоединения, этот подход имеет широкие синтетические возможности. Лучшим реагентом обычно является триэтилфосфит; при его реакции с нитробензолом и простыми о-алкилнитробензолами в качестве основных продуктов образуются соответствующие триэтилфосфоримидаты $(EtO)_3P{=}NAr$, а также другие продукты превращения нитрена. 2-Нитробифенилы можно перевести в карбазолы; по-видимому, предпочтительной является 1,5-циклизация (уравнение 113). Некоторые о-нитростиролы или -стильбены наряду с другими продуктами дают индолы (уравнение 114). При реакции *транс*-2-нитростильбена в качестве промежуточного соединения был выделен 1-гидрокси-2-фенилиндол; это позволяет предположить, что нитрен, по всей видимости, не является интермедиатом в этих реакциях. α-Нитростильбен дает индол со значительно меньшим выходом, α-нитростирол не образует индола, а из β-нитростирола получают с низким выходом фенилацетонитрил.



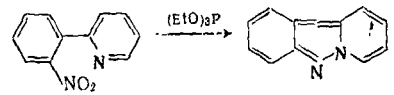
(112)



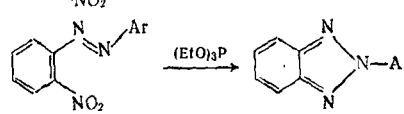
(113)

(114)

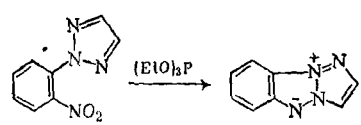
При реакции 2-*о*-нитрофенилпиридина замыкание цикла происходит по обогащенному электронами атому азота цикла; это характерно для синтезов таких гетероциклов, как индазолы, триазолы и родственные им системы (уравнения 115—117). Кажущаяся «шестичленная» циклизация при образовании фенотиазинов из 2-нитродиарилсульфидов на самом деле иллюзия (уравнение 118); такие спиродиенильные интермедиаты участвуют также и в процессах дезоксигенирования других нитросоединений, для которых протекание перегруппировки очевидно [185]. Фосфорсодержащий нуклеофильный реагент может иногда даже заместить активированную нитрогруппу, вместо того чтобы дезоксигенировать ее [186]. Восстановление замещенных нитробензолов действием различных трис(диалкиламино)фосфинов в присутствии избытка амина приводит к замещенным 3Н-азепинам [187].



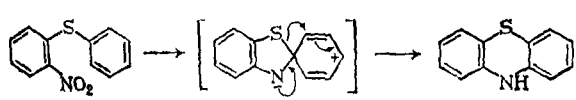
(115)



(116)



(117)



(118)

Менее известны реакции нитроалканов с соединениями трехвалентного фосфора; простые нитроалканы не реагируют при низких температурах. 2-Нитро-2-хлорпропан и *гем*-галогеннитроцик-

доалканы по своему поведению схожи со своими нитрозоаналогами [см. разд. 7.1.3(2)]. Известно также фотохимическое дезоксигенирование в присутствии триэтилфосфита [188].

(5) Окисление

Ароматические нитросоединения инертны к окислению, но нитроалканы окисляются на воздухе в щелочном растворе (уравнение 119). Получающиеся продукты образуются в результате свободнорадикальной цепной реакции. Другие окислители также дают соединения (уравнение 120). Соли нитроновых кислот можно окислить в соответствующие карбонильные соединения действием перманганата в нейтральной среде [189] или пероксисульфата; озонолиз солей нитроновых кислот протекает быстро и гладко приводит к карбонильным соединениям (уравнение 121) [190].

$$Me_2CHNO_2 \xrightarrow[25\ ^\circ C]{O_2,\ ^-OH} Me_2CO + NO_2^- \qquad (119)$$

$$Me_2CHNO_2 \xrightarrow[^-OH]{Na_2O_2} [Me_2\dot{C}NO_2] \longrightarrow Me_2\overset{O_2N}{\overset{|}{C}}-\overset{NO_2}{\overset{|}{C}}Me_2 \qquad (120)$$

$$R^1R^2CHNO_2 \xrightarrow[MeOH]{^-OMe} R^1R^2C{=}NO_2^- \xrightarrow[2.\ Me_2S]{1.\ O_3} R^1R^2CO \qquad (121)$$

(6) Реакции с кислотами и основаниями

Ароматические нитросоединения, в общем, инертны к действию сильных кислот. Однако нитроалканы, имеющие водород при α-углеродном атоме, гидролизуются с различными скоростями под действием горячих концентрированных минеральных кислот [191], давая соответствующую кислоту или кетон (уравнения 122, 123); в первом случае (уравнение 122) можно выделить гидроксамовую кислоту. Скоростьопределяющей стадией этих реакций является образование *аци*-нитросоединений [см. разд. 7.2.3(12)]. α-Нитрокетоны, содержащие группировку —COCH(NO$_2$)—, превращаются с высоким выходом в карбоновую и гидроксамовую кислоты (уравнение 124) [192], однако некоторые циклические α-нитрокетоны стероидного ряда дают N-гидроксиимиды (уравнение 125) [193].

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow{H^+,\ \Delta} RCONHOH \xrightarrow{H_2O} RCO_2H + NH_2OH \qquad (122)$$

$$R_2CHNO_2 \xrightarrow{H^+,\ \Delta} R_2CO + N_2O \qquad (123)$$

$$R^1CO\overset{R^2}{\overset{|}{C}}HNO_2 \longrightarrow R^1CO_2H + R^2CONHOH \qquad (124)$$

$$-CO\overset{|}{C}HNO_2 \xrightarrow{H^+} -CON(OH)CO- \qquad (125)$$

Первичные или вторичные нитроалканы реагируют с основаниями, давая первоначально соли [см. также разд. 7.2.2(1)], которые могут реагировать дальше при стоянии или при нагревании. Так, например, калиевая соль нитрометана превращается в соль нитроуксусной кислоты (уравнение 126). Другие первичные нитроалканы и *виц*-динитроалканы могут конденсироваться под действием оснований, давая изоксазолы (уравнение 127); в случае третичных нитроалканов с активированной нитрогруппой происходит отщепление азотистой кислоты (уравнение 128). α-Нитрокетоны расщепляются в присутствии оснований даже в мягких условиях, причем в случае циклического нитрокетона образуется ω-нитрокислота по механизму ретроконденсации Кляйзена [194]. Гидролиз α-нитроалкенов в слабокислой и щелочной средах приводит к нитроалкану и карбонильному соединению по ретрореакции Генри [см. разд. 7.2.3(10), уравнение 145]. Взаимодействие ароматических нитросоединений с основаниями рассмотрено в разделе 7.2.2(2).

$$CH_2NO_2^-\ K^+ \xrightarrow{\Delta,\ KOH} {}^-O_2N{=}CHCO_2^-\ 2K^+ \qquad (126)$$

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow{{}^-OH} \text{(3-R-4-R-isoxazole)} \qquad (127)$$

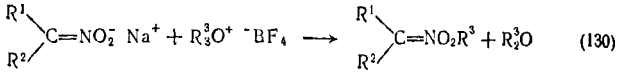
$$Me_2CCH_2Cl \xrightarrow{MeO^-} Me_2C{=}CHCl \qquad (128)$$

(7) Алкилирование, арилирование и ацилирование [195]

Реакции алкилирования нитросоединений ограничены лишь теми алифатическими соединениями, которые способны образовывать карбанионы; алкилирование обычно проходит по атому кислорода, приводя к эфирам *аци*-нитросоединений [196]. Диазометан — подходящий реагент для алкилирования нитросоединений, представляющих собой довольно сильные кислоты ($pK_a < \sim 8$), и для *аци*-нитротаутомеров менее кислых соединений. Успешно протекает и реакция алкилиодидов с серебряными солями нитросоединений, имеющих дополнительные электроотрицательные заместители. Взаимодействие алкилгалогенидов с солями щелочных металлов нитросоединений в кипящем спирте хотя и протекает, вероятно, с промежуточным образованием эфира *аци*-нитросоединения, приводит обычно к карбонильному соединению, возникающему из алкилгалогенида, и оксиму. Эту реакцию можно использовать как способ получения карбонильных соединений (уравнение 129) [197]; возможен и альтернативный подход — разложение более устойчивых эфиров *аци*-нитросоединений в слабоосновной среде.

$$Me_2C{=}NO_2^-\ Na^+ + \text{(C}_6\text{H}_5\text{)—Br} \longrightarrow Me_2C{=}NOH + \text{(C}_6\text{H}_5\text{)=O} \qquad (129)$$

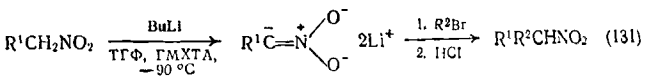
Соли нитроалканов реагируют с тетрафторборатом триалкилоксония при 0 °С с образованием эфиров *аци*-нитросоединений с почти количественным выходом (уравнение 130) [196]. Эти эфиры могут существовать в виде *цис*- и *транс*-изомеров; они довольно быстро разлагаются при комнатной температуре. Эфиры простых нитроновых кислот обычно представляют собой жидкости или низкоплавкие твердые вещества [таутомерия нитросоединений описана также в разд. 7.2.2(1)].



(130)

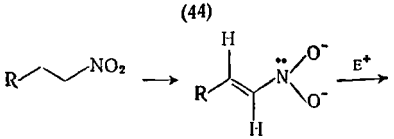
Фенилирование тозилатом дифенилиодония в диметилформамиде проходит по α-углеродному атому и приводит к α-фенилнитроалканам. Сообщалось о С-алкилировании с участием промежуточно образующихся анион-радикалов [198] или четвертичных оснований Манниха. Соответствующим образом активированную нитрогруппу удается также заместить *аци*-нитро-анионом, вновь по анион-радикальному механизму [198б, 199]. При использовании некоторых замещенных бензилгалогенидов возможно как О-, так и С-алкилирование в зависимости от уходящей группы в галогениде. Предполагают, что и в данном случае С-алкилирование — анион-радикальный процесс.

Трудности осуществления С-алкилирования не позволяют в полной мере использовать анионы *аци*-нитросоединений в синтезе. Однако в настоящее время из первичных нитроалканов стало возможным получать дианионы (44) [200а] при действии *н*-бутиллития при —90 °С. Эти анионы реагируют как нуклеофилы с эфирами, ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот, а также с алкилгалогенидами (уравнение 131), альдегидами и кетонами, давая продукты ацилирования или С-алкилирования. Если в активированном α-положении находится только один атом водорода, как в 2-нитропропане, или если в β-положении нитросоединения имеется дополнительная активирующая группа, как

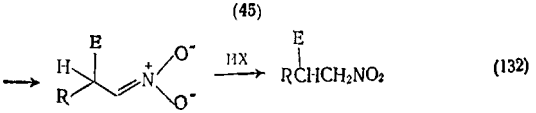


(131)

(44)



(45)



(132)

в 2-арил-1-нитроэтане, образуется α,β-дидепротонированный продукт (45), который реагирует с электрофилом (E) в β-положение (уравнение 132) [200б].

При взаимодействии первичных и вторичных нитроалканов с иминами в нейтральных условиях первоначально происходит алкилирование по кислороду [201] (уравнение 133).

$$R^1_2NC{\equiv}CR^2 + R^3_2CHNO_2 \longrightarrow R^1_2NCOCHON{=}CR^3_2 + R^1_2NCOCH(R^2){-}\overset{+}{N}{=}CR^3_2 \quad (133)$$

Известны реакции C- и O-ацилирования нитроалканов. Так, вторичные нитроалканы образуют с ацилирующими агентами неустойчивые смешанные ангидриды нитроновых кислот, а первичные нитросоединения могут за счет дальнейшей реакции ангидрида нитроновой кислоты превращаться в производные карбоновых или гидроксамовых кислот [202а]. Удается выделить триацилгидроксиламины, образующиеся в результате реакции некоторых первичных нитроалканов с уксусным ангидридом и ацетатом натрия при ~80 °C (уравнение 134) [202б]. При взаимодействии первичных нитроалканов с метоксимагнийметилкарбонатом (ММК) происходит C-карбоксилирование, что представляет собой метод синтеза α-нитрокарбоновых кислот и их эфиров (уравнение 135) [203].

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow[NaOAc]{Ac_2O} RCONAcOAc \quad (134)$$

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow[2.\ HCl]{1.\ MeOMgOCO_2Me,\ ТГФ} RCH(COOH)NO_2 \quad (135)$$

(8) Галогенирование

Нитроалканы легко галогенируются в присутствии оснований с последовательным замещением атомов водорода при α-углеродном атоме; реакцию можно ограничить синтезом монохлорпроизводных. Известен и более медленный катализируемый кислотами процесс, скоростьопределяющей стадией в котором является превращение в аци-нитросоединение. При фотохимическом хлорировании замещение проходит не только по α-углеродному атому.

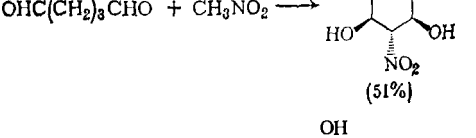
(9) Реакция Генри и родственные реакции [204]

Реакция Генри состоит в катализируемом основаниями присоединении замещенных и незамещенных первичных и вторичных нитроалканов к алифатическим альдегидам и кетонам и ароматическим альдегидам (уравнение 136).

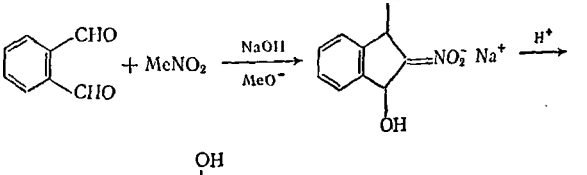
$$R_2CO + R_2CHNO_2 \xrightarrow{\text{основание}} R_2CC(OH)R_2NO_2 \quad (136)$$

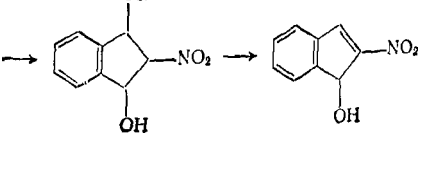
Эффективными катализаторами этой реакции являются гидроксиды, алкоголяты, карбонаты и бикарбонаты щелочных металлов, гидроксид кальция, этоксид алюминия, этоксид магния и алюминия, анионообменные смолы, третичные амины и ацетат аммония. Щелочность среды следует тщательно контролировать, иначе может пройти альдольная конденсация или реакция Канниццарро в случае альдегидов, а также катализируемое основаниями разложение нитроалканов [см. разд. 7.2.3(6)]. В случае первичных нитроалканов в присутствии основания (1 экв) образуется соль *аци*-нитро-таутомера продукта реакции и подкислять реакционную смесь для выделения этого продукта следует осторожно во избежание протекания реакции Нефа [см. разд. 7.2.3(12)], если она нежелательна. В том случае, если образуется третичный нитроалкан, который не может давать соли, щелочность раствора возрастает по мере протекания реакции, что приводит к понижению выходам; для повышения выхода выделяющееся основание связывают, например, диоксидом углерода. Образующийся в этой реакции β-гидроксинитроалкан может отщеплять воду и давать α-нитроалкен. В случае ароматических альдегидов бывает трудно провести реакцию без того, чтобы не прошло отщепление, хотя обычно оно происходит под действием сильных кислот. Первичные нитроалканы могут реагировать с двумя молекулами карбонильного соединения, так что соотношение реагентов надо подбирать очень тщательно. Особенно широко эти реакции применялись в химии углеводов.

Диальдегиды могут вступать в реакции циклизации, в особенности с нитрометаном (уравнения 137, 138) [205]; эта и родственные циклизации также нашли применение в химии сахаров.



(137)





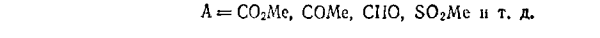
(138)

(10) Присоединение по Михаэлю [204,206]

Первичные и вторичные нитроалканы в присутствии основного катализатора могут реагировать с α,β-ненасыщенными сложными эфирами, карбонильными соединениями, цианидами и аналогичными соединениями, давая продукты присоединения по Михаэлю (уравнение 139) с хорошими выходами. Присоединение может пойти и дальше, если в реакцию вводили первичный нитроалкан. В качестве основного катализатора обычно используют этоксид натрия или диэтиламин в спирте; применение третичных фосфинов дает более высокие выходы [207]. Продукты реакции могут затем отщеплять азотистую кислоту [208]. α-Нитроалкены могут сами по себе служить слабыми акцепторами в реакциях присоединения по Михаэлю; известно большое число примеров их конденсации с соединениями с активной метиленовой группой, такими, как ацетилацетон, эфиры ацетоуксусной и малоновой кислот и другими соединениями (например, уравнение 140). Поскольку анион ^-OEt может легко присоединяться к α-нитроалкенам (см. уравнение 143), вместо него следует использовать другое основание.

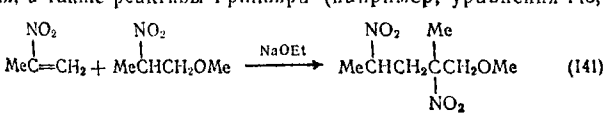
$$R_2CHNO_2 + CH_2{=}CHA \longrightarrow R_2C(NO_2)CH_2CH_2A \qquad (139)$$

$A = CO_2Me$, COMe, CHO, SO_2Me и т. д.

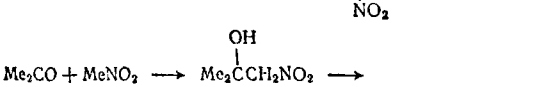


$$n\text{-}RC_6H_4CH{=}CHNO_2 + CH_2(CO_2Et)_2 \longrightarrow n\text{-}RC_6H_4CH(CH(CO_2Et)_2)CH_2NO_2 \qquad (140)$$

Реакция, в которой объединены оба описанных выше типа реакционной способности нитросоединений, а именно присоединение нитроалканов к нитроалкенам, является одним из наиболее удобных способов синтеза алифатических ди- и полинитросоединений (см., например, уравнение 141). Такого типа присоединение может происходить и в условиях реакции Генри как результат дегидратации продукта конденсации и последующего присоединения (уравнение 142). К α-нитроалкенам присоединяются по Михаэлю и другие нуклеофилы, в том числе спирты, амины и родственные основания, а также реактивы Гриньяра (например, уравнения 143,

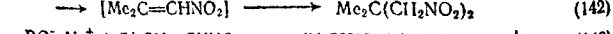


$$MeC(NO_2){=}CH_2 + MeCH(NO_2)CH_2OMe \xrightarrow{NaOEt} MeCH(NO_2)CH_2C(Me)(NO_2)CH_2OMe \qquad (141)$$



$$Me_2CO + MeNO_2 \longrightarrow Me_2C(OH)CH_2NO_2 \longrightarrow$$

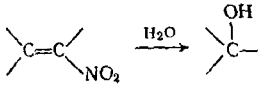
$$\longrightarrow [Me_2C{=}CHNO_2] \xrightarrow{MeNO_2} Me_2C(CH_2NO_2)_2 \qquad (142)$$



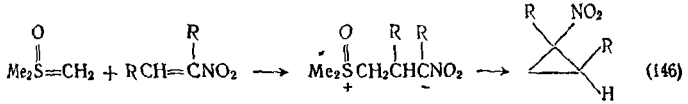
$$RO^-\ Na^+ + PhCH{=}CHNO_2 \longrightarrow PhCH(OR)CH{=}NO_2^-\ Na^+ \qquad (143)$$

144). Присоединение воды к нитроалкенам в слабокислой или слабощелочной среде приводит к β-нитроспиртам, которые могут подвергаться ретрореакции Генри (уравнение 145). Метилид диметилсульфоксония дает нитроциклопропаны [209], причем вначале происходит присоединение по Михаэлю (уравнение 146). Присоединение силиловых эфиров енолов в условиях кислотного катализа позволяет осуществить непосредственный синтез 1,4-дикетонов (уравнение 147) [210].

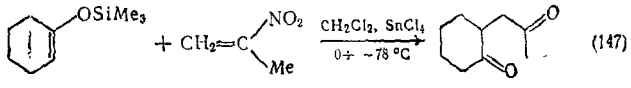
$$R^1CH{=}CHNO_2 + R^2MgX \longrightarrow R^1R^2CHCH_2NO_2 \qquad (144)$$



(145)



(146)



(147)

(11) Реакция Манниха

Первичные и вторичные алифатические амины вступают в реакцию Манниха с первичными и вторичными нитроалканами и формальдегидом [204]. Реакцию можно проводить обычным образом (например, уравнение 148), можно также использовать производное N-(гидроксиметил)амина (например, уравнение 149), гем-диамин [например, $(R_2N)_2CH_2$] или гидроксиметильное производное нитроалкана (уравнение 150).

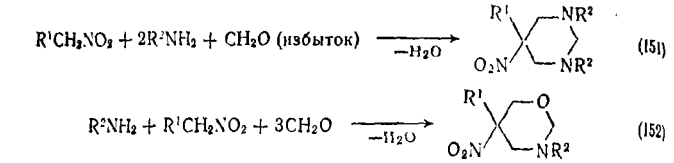
$$R^1_2NH + CH_2O + R^2_2CHNO_2 \longrightarrow R^2_2C(NO_2)CH_2NR^1_2 + H_2O \qquad (148)$$

$$RCH_2NO_2 + C_5H_{10}NCH_2OH \longrightarrow C_5H_{10}NCH_2CHRNO_2 + H_2O \qquad (149)$$

$$R^1NH_2 + HOCH_2CR^2_2NO_2 \longrightarrow R^1NHCH_2CR^2_2NO_2 + H_2O \qquad (150)$$

Нитрометан и нитроэтан могут конденсироваться с 1 или 2 экв N-(гидроксиметил)амина, высшие первичные нитроалканы обычно реагируют лишь с 1 экв амина. В случае ароматических аминов реакция протекает с трудом, требуется использование основного катализатора. В этих реакциях могут образовываться гетероциклические системы [211]. Например, при взаимодействии первичного нитроалкана с 2 экв первичного амина и избытком формальдегида получают производное гексагидропиримидина (уравнение 151); если те же реагенты берутся в соотношении 1 : 1 : 3, образуется 3,5-диалкил-5-нитротетрагидро-1,3-оксазин (уравнение 152). Гетероциклические соединения, в том числе производные

тетрагидроксазина и гексагидропиримидина, получают при взаимодействии первичных нитроалканов с формальдегидом и аммиаком.

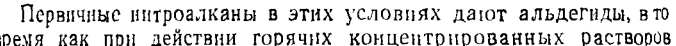


(151)

(152)

(12) Реакция Нефа

Выделение обсуждения этой реакции из разд. 7.2.3(6) сделано произвольно, однако это удобно. Реакция Нефа, происходящая при добавлении соли *аци*-нитроформы первичного или вторичного нитроалкана к избытку холодной разбавленной минеральной кислоты [191], приводит соответственно к альдегиду или кетону с выделением N_2O. В случае особо устойчивых нитросоединений (например, *п*-нитрофенилнитрометана) они являются основными продуктами реакции в результате протонирования аниона и таутомеризации. Реакция Нефа обычно протекает гладко, выходы продуктов умеренные, и она находит применение в синтезе (уравнение 153).



(153)

Первичные нитроалканы в этих условиях дают альдегиды, в то время как при действии горячих концентрированных растворов кислот образуются гидроксамовые или карбоновые кислоты [см. разд. 7.2.3(6)]. Эфиры простых *аци*-нитросоединений весьма сходны с солями как по составу продуктов, образующихся из них в результате реакции Нефа, так и по характеру его изменения, в зависимости от условий реакции, хотя ясно, что *аци*-нитросоединения не служат интермедиатами в этих реакциях [191]. Эфиры, содержащие, например, α-оксогруппу, гидролизуются до нитросоединения и спирта. Очевидно, что и реакция Нефа, и гидролиз *аци*-нитросоединений проходят через стадию образования протонированной формы, $R_2CN^+(OH)_2$; имеются также данные, что интермедиатом в реакции Нефа является гидроксинитрозосоединение $R_2C(OH)NO$. Для объяснения реакции были предложены две различные схемы [212]. Если в качестве реагента использовать безводный хлористый водород, образуются α-хлорнитрозосоединения, а их гидролиз, катализируемый ионами серебра, приводит к ожидаемым продуктам реакции Нефа [213].

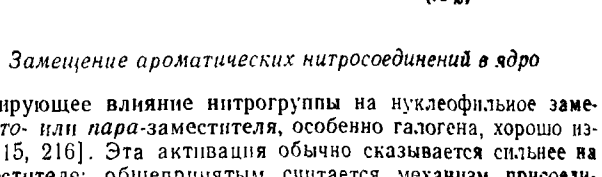
Иногда, особенно в случае вторичных соединений, разложение *аци*-нитросоединений при pH 2—4 приводит к оксимам и псевдо-

нитролам наряду с нормальными продуктами реакции; очевидно, что их образование происходит по различным путям [214]; вообще реакция Нефа сопровождается образованием нитроловых кислот и псевдонитролов как побочных продуктов. Подробно реакции *аци*-нитросоединений и их эфиров в условиях кислотного катализа рассмотрены в работе [143].

(13) аци-Нитросоединения и их эфиры [143]

Многие реакции первичных и вторичных нитроалканов, описанные в разделе 7.2.3, протекают с участием *аци*-нитротаутомера или обычного аниона *аци*-нитросоединения (нитронат-ион). Восстановление *аци*-нитросоединений под действием большого набора реагентов, например иодистого водорода, протекает легко и с отличным выходом приводит к соответствующим оксимам. Так же протекает восстановление и эфиров соответствующих нитроновых кислот. α-Галоген-*аци*-нитросоединения очень реакционноспособны, попытки выделить их не увенчались успехом. Атом галогена в этих соединениях весьма склонен к нуклеофильному замещению. Считают, что реакции соответствующих α-хлорнитроалканов, являющиеся, по-видимому, обычными реакциями замещения, протекают через *аци*-нитротаутомер. Таким процессом является реакция Меера — замещение галогена слабонуклеофильным нитрит-ионом.

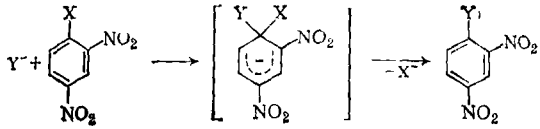
Ранее уже отмечалось диспропорционирование эфиров *аци*-нитросоединений *in situ* с образованием оксимов и карбонильных соединений [см. разд. 7.2.3(7)], и в случае простых по строению сложных эфиров его можно использовать для синтеза оксимов. Эфиры *аци*-нитросоединений, которые можно генерировать *in situ*, вступают в реакции 1,3-диполярного присоединения к алкенам и дают с хорошим выходом 2-алкоксиизоксазолидины (уравнение 154).



(154)

(14) Замещение ароматических нитросоединений в ядро

Активирующее влияние нитрогруппы на нуклеофильное замещение *орто-* или *пара*-заместителя, особенно галогена, хорошо известно [215, 216]. Эта активация обычно сказывается сильнее на *орто*-заместителе; общепринятым считается механизм присоединения — отщепления (например, уравнение 155) с промежуточным образованием σ-комплекса (комплекса Мейзенгеймера) (**46**).



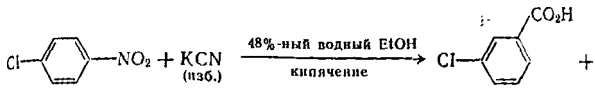
(155)

(46)

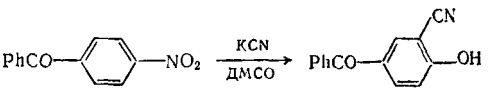
Галогены могут быть замещены самыми разнообразными нуклеофилами, в том числе аминогруппой, ионами HO^-, $AlkO^-$, PhO^-, Hal^-, RS^-, N_3^- и NCS^-, а также карбанионами. Относительная реакционная способность различных галогенидов зависит от природы самого галогенида, нуклеофильного агента, растворителя и температуры. Помимо галогена «уходящими» группами могут быть нитро-, алкокси-, арилокси-, сульфонатная или другая сложноэфирная группы, а также амино- и аммонийная группы. Известно много реакций, в которых и атом водорода замещается нуклеофилами. Недавно при изучении реакций нуклеофильного ароматического замещения была установлена способность арилгалогенидов захватывать электроны от подходящего донора и склонность образующихся анион-радикалов выбрасывать галогенид-ион, давая арил-радикал, то есть в некоторых случаях может происходить «нуклеофильное» замещение по механизму $S_{RN}1$ [217]. Хорошо известен перенос электрона к ароматическим нитросоединениям [см. разд. 7.2.2(2)]; побочные реакции, протекающие в результате этого процесса, могут, вероятно, сопутствовать нормальному замещению. По-видимому, пока нет данных, подтверждающих предполагаемое образование [218] анион-радикалов или молекулярных комплексов [см. разд. 7.2.2(2)] [155] в качестве предшественников σ-комплексов. Протекание реакции по схеме присоединение — отщепление возможно не только при замещении в производных ароматических нитросоединений [219], такой же ход реакции часто наблюдается и в азотистых гетероциклах, с которыми их часто сравнивают. Обмен галогена на металл в *орто*-нитрогалогенбензолах также протекает с большей легкостью.

При нагревании ароматического нитросоединения со спиртовым раствором цианида калия происходит отщепление нитрогруппы и введение карбоксильной группы в *орто*-положение к прежнему заместителю (реакция Рихтера) (уравнение 156); обычно эта реакция протекает с невысоким выходом. В настоящее время надежно установлено, что интермедиатом в этой реакции является *о*-нитрозобензамид [220]. Аналогичный процесс происходит и при взаимодействии некоторых нитробензолов, содержащих активированную нитрогруппу, с цианид-ионом в диполярном апротонном растворителе при 100 °С; при этом нуклеофил входит в *орто*-положение к нитрогруппе, которая замещается гидроксильной группой; таким путем можно получать *о*-цианофенолы (уравнение

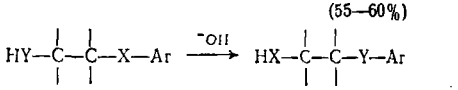
157) [221]. Перегруппировка Смайлса (уравнение 158) представляет собой внутримолекулярную реакцию нуклеофильного ароматического замещения; эта реакция обычно осуществима при наличии в ароматическом кольце активирующей нитрогруппы.



(156)



(157)

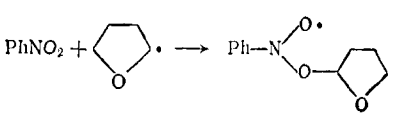


(158)

$X = SO_2$ или O; $Y = O$ или NH

Ароматические нитросоединения вступают в обычные реакции электрофильного замещения, давая в основном продукты *мета*-замещения. Эти реакции приходится, как правило, проводить в жестких условиях из-за сильного дезактивирующего эффекта нитрогруппы. Так, для нитрования нитробензола в водной серной кислоте найдены следующие парциальные факторы скорости: $f_o = 1 \cdot 10^{-8}$, $f_м = 16 \cdot 10^{-8}$, $f_п = 0{,}7 \cdot 10^{-8}$.

Влияние нитрогруппы на реакции ароматического свободнорадикального алкилирования и арилирования, как правило, незначительно; обычно образуются продукты *орто*- и *пара*-замещения. Однако бензильный и некоторые другие радикалы могут атаковать нитрогруппу [222]; нитробензол может служить эффективной спиновой ловушкой для некоторых радикалов (уравнение 159) [223]. Нитрогруппа в значительной мере дезактивирует молекулу по отношению к действию радикала $\cdot CH_2NO_2$, генерируемого из нитрометана и ацетата марганца(III), тогда как при взаимодействии этого радикала с бензолом фенилнитрометан получается с хорошим выходом [224]. Свободнорадикальное галогенирование нитросоединений может привести к замене нитрогруппы на галоген.

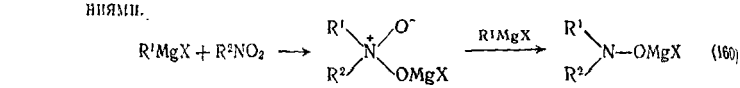


(159)

(15) Прочие реакции

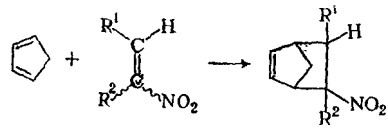
Взаимодействие нитросоединений с реактивами Гриньяра [225] первоначально дает соль диалкил-*аци*-нитросоединения, из которой могут быть получены диалкилнитроксиды [см. также

разд. 7.2.2(1)]. Если берут более 1 экв реактива Гриньяра, то образуются диалкилгидроксиламины (уравнение 160) или диарилгидроксиламины [226] при реакции с ароматическими соединениями.



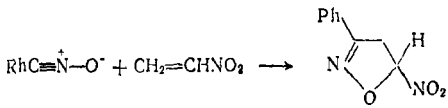
(160)

Нитроалкены могут выступать в роли диенофилов в реакции Дильса — Альдера [204]. Например, имеющая общий характер реакция между циклопентадиеном и нитроалкенами приводит к 5-нитробицикло[2.2.1]гептенам-2 (уравнение 161).



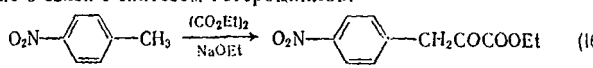
(161)

α-Нитроалкены являются также диполярофилами в реакциях циклоприсоединения [227]; например, при взаимодействии с оксидами ароматических нитрилов образуются производные 1,2-оксазола (уравнение 162). α-Нитроалкины, неустойчивые при комнатной температуре,— исключительно реакционноспособные диенофилы [228].



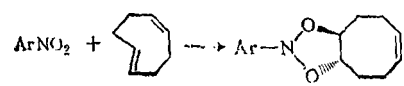
(162)

Хотя ароматические нитросоединения не вступают в обычные реакции ацилирования, те из них, которые имеют алкильный заместитель в *орто-* или *пара*-положении, могут ацилироваться по α-положению этой активированной алкильной группы (уравнение 163); они также вступают в реакцию Генри. В обзоре [229] рассмотрена синтетическая значимость реакций, включающих взаимодействие ароматической нитрогруппы с *орто*-боковыми цепями, особенно в связи с синтезом гетероциклов.



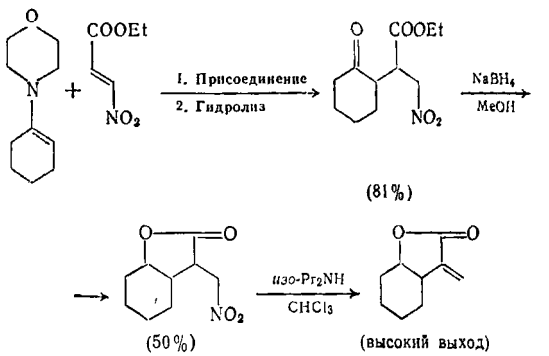
(163)

Термическое 1,3-циклоприсоединение при взаимодействии нитробензолов, имеющих электроноакцепторные группы, с высоконапряженными алкенами протекает при комнатной температуре и приводит к 1,3,2-диоксазолидинам (уравнение 164, ср. уравнение 106) [230].



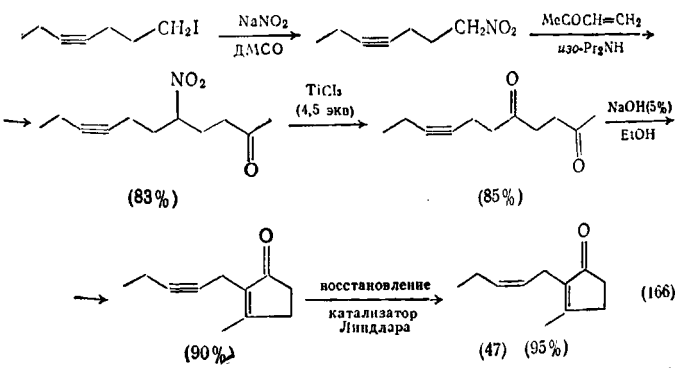
(164)

Этот раздел завершается рассмотрением двух схем реакций, которые иллюстрируют, как специфические свойства нитрогруппы можно использовать в синтезе природных соединений. Первый из этих синтезов (уравнение 165), приводящий к α-метиленбутиролактонам, включает присоединение енамина (циклогексенилмор-



(165)

фолина) к α-нитроалкену по Михаэлю и отщепление азотистой кислоты от β-нитрокарбонильного соединения [231]. Во втором синтезе (уравнение 166) для получения *цис*-жасмона (47) [232] используется способность атома углерода, несущего нитрогруппу, образовывать анион; для этого первоначально алкилгалогенид переводят в нитросоединение, затем группу $CHNO_2$ превращают в карбонильную, чтобы активировать соседнюю метиленовую группу в реакции циклизации.



(166)

7.3. НИТРИТЫ И НИТРАТЫ [233]

7.3.1. ЭФИРЫ АЗОТИСТОЙ КИСЛОТЫ

(1) Методы получения

Алкилнитриты R—O—N=O могут образовываться при взаимодействии спиртов с азотистой кислотой или ее производными. Спирты необычайно быстро этерифицируются азотистой кислотой в разбавленном водном растворе при 0 °C (уравнение 167); ценная модификация этой методики состоит в использовании насыщенного водного раствора нитрита натрия, содержащего сульфат алюминия. Метил- и этилнитриты — газы, они могут самопроизвольно выделяться при переэтерификации спирта более высококипящим нитритом, например 3-метилбутилнитритом (т. кип. 99 °C). Как реагенты можно также использовать пары оксидов азота (содержащие N_2O_4, NO и N_2O_3), нитрозилхлорид в присутствии пиридина (особенно для стероидов [234]) и тетрафторборат нитрозония.

$$ROH + NaNO_2 \xrightarrow{\text{водн. } H_2SO_4} RONO \qquad (167)$$

При реакции нитрита серебра с алкилгалогенидами образуются как нитроалканы [см. разд. 7.2.1(2)], так и алкилнитриты; выход последних возрастает при переходе от первичных к вторичным и третичным галогенидам [235]. Обе реакции протекают с обращением конфигурации, и увеличение карбений-ионного характера замещения коррелирует с образованием нитритов. Присоединение нитрозилфторида к некоторым перфторкетонам приводит к перфторалкилнитритам.

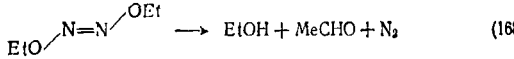
(2) Свойства

Простые алкилнитриты — летучие, бесцветные, приятно пахнущие, но высокотоксичные соединения, смешиваются с обычными органическими растворителями, нерастворимы в воде. Метил- и этилнитриты — газы (т. кип. — 16 и 18 °C, соответственно). Нитриты более летучи, чем соответствующие спирты или изомерные нитроалканы. Их можно хранить при 0 °C; при комнатной температуре они медленно разлагаются с выделением оксидов азота; перегонка при температурах выше 25 °C также обычно сопровождается разложением. Циклопропилнитриты намного менее устойчивы и подвергаются гомолитическому разложению с раскрытием цикла в интервале температур —80—+20 °C [236].

Согласно данным спектроскопических исследований, существует значительный барьер вращения вокруг связи RO—N ($\Delta G^{\neq}$ 34 кДж/моль для метилнитрита), допускающий существование *s-цис-* и *s-транс*-ротамеров, вероятно, благодаря заметной двоесвязности этой связи (длина связи O—N 137 пм). В случае пер-

вичных алкилнитритов присутствуют как *s-цис*-, так и *s-транс*-формы, причем первая из них преобладает для метилнитрита [237], возможно, вследствие гиперконъюгации; вторичные алкилнитриты существуют, главным образом, в виде *транс*-форм, третичные алкилнитриты — почти исключительно *транс*-ротамеры. В УФ-спектрах алкилнитритов обнаруживается сложное поглощение (4—5 полос), соответствующее $n \rightarrow \pi^*$-переходу в области 340—385 нм ($\varepsilon \approx 20$—80) [238, 239], которое варьирует в зависимости от соотношения *цис*- и *транс*-изомеров в равновесной смеси, а также поглощение, соответствующее $\pi \rightarrow \pi^*$-переходу при ~220 нм ($\varepsilon \approx 2000$). ИК-Спектры характеризуются наличием полос поглощения при 751—814 $см^{-1}$ (ν_{O-N}, с., широкая полоса), 1653—1681 $см^{-1}$ (с., может быть дублет) и 1613—1625 $см^{-1}$ (с., может быть дублет) [238]. Последние две полосы приписывают валентным колебаниям связи N=O соответственно *s-цис*- и *s-транс*-форм. Частоты деформационных колебаний связей O—N и N=O в группировке O—N=O расположены при 565—625 и 617—691 $см^{-1}$, соответственно. Проведено также отнесение полос в спектрах комбинационного рассеяния. В спектрах ПМР некоторых простых алкилнитритов RONO (*s-цис*- и *s-транс*-) химические сдвиги α-протонов составляют: при R = Me δ 3,7 и 4,7; R = Et δ 4,0 и 5,1; R = *н*-Pr δ 3,9 и 5,0; R = *изо*-Pr δ 4,9 и 5,7 [237а]. Данных по масс-спектрометрии нитритов крайне мало. Известно лишь, что пики молекулярных ионов в спектрах почти незаметны, присутствует интенсивный пик с $m/e = 30(NO^+)$; обнаружена тенденция к образованию фрагментов путем расщепления связей, находящихся в β-положении к кислороду [240].

Известны эфиры гипоазотистой кислоты HON=NOH; невысокий дипольный момент позволяет предположить, что они обладают *транс*-конфигурацией (**48**). Они образуются при взаимодействии гипонитрита серебра с алкилгалогенидами. При выдерживании этих соединений при 25 °C, при нагревании или в присутствии воды при температурах выше 40 °C они разлагаются с выделением азота по механизму, предполагающему участие алкоксильных радикалов (уравнение 168). При восстановлении образуется только спирт, что подтверждает O-алкильную структуру.



(48) (168)

(3) Реакции

Легкость образования алкилнитритов сопоставима с легкостью их гидролиза в кислой (но не в основной) среде, приводящего к спирту и азотистой кислоте. Это свойство позволяет использовать алкилнитриты (обычно 3-метилбутилнитрит) как источник

азотистой кислоты вместо нитрита натрия. Их можно также применять в реакциях неводного диазотирования ароматических аминов, где нитрит натрия непригоден. Взаимодействие алкилнитрита с реакционноспособным фенолом дает нитрозофенол, при реакции с карбанионами также происходит нитрозирование. В последнем случае реакцию обычно проводят в присутствии этилата натрия или калия (для соединений с активной метиленовой группой) [11] (уравнение 169) [см. разд. 7.1.1(3)]; для менее реакционноспособных соединений (например, для алкилбензола) в качестве основания используют амид натрия. При взаимодействии с реактивами Гриньяра промежуточно образующееся нитрозосоединение может реагировать дальше, давая диалкилгидроксиламин.

$$EtONO + PhCH_2CO_2Et \xrightarrow{K^+\ ^-OEt} PhC(NOK)CO_2Et + EtOH \qquad (169)$$

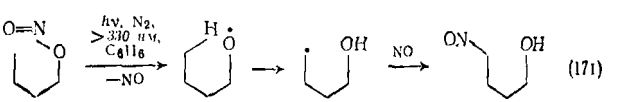
Скорости катализируемого основаниями гидролиза алкилнитритов быстро убывают по мере замещения при α-углеродном атоме. Исследования, проведенные с использованием оптически активного и меченого октил-2-нитрита, показали, что преимущественно разрывается связь O—N, а не C—O. Если водород при β-углеродном атоме активирован, может наблюдаться отщепление азотистой кислоты (уравнение 170) [241].

$$RCH(ONO)CH_2NO_2 \xrightarrow{Et_3N} RCH{=}CHNO_2 \qquad (170)$$

Окисление нитритов в нитраты можно осуществить действием N_2O_5 [242] и этилгидропероксида; при действии пероксида водорода образуются продукты гидролиза. Алкилнитриты легко восстанавливаются в спирты, хотя в некоторых случаях, возможно, происходит сольволиз, а не восстановление. В качестве эффективного восстанавливающего агента можно использовать гидразин в присутствии металлических катализаторов или алюмогидрид лития. Каталитическое гидрирование этилнитрита над никелем (100—130 °C) дает этиламин, этанол и аммиак; при более высоких температурах (>300 °C) продуктами реакции являются этиламин и, иногда, ацетонитрил. Полагают [243], что оба эти соединения возникают вслед за изомеризацией в нитроалкан [120], хотя вполне возможно, что они образуются из этанола и аммиака. При попытках генерировать нитрены дезоксигенированием нитритов соединениями трехвалентного фосфора получали лишь соответствующие спирты, возможно, с образованием гипонитритов в качестве промежуточных соединений.

Предположение о термической изомеризации алкилнитритов в нитроалканы при 100—130 °C [243] кажется маловероятным; по

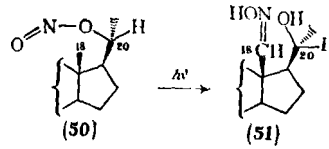
имеющимся данным, первичный процесс термического разложения состоит в образовании алкоксильных радикалов и NO. Что касается образования нитрозосоединений при этом процессе или при фотолизе нитритов, то эти вопросы уже рассматривались ранее [см. разд. 7.1.1(4)]. Конкурирующая реакция, протекающая при термическом разложении нитритов, состоит в диспропорционировании алкоксильных радикалов с образованием спирта и альдегида или кетона. Октанол-2, полученный в результате этой реакции из оптически активного 1-метилгептилнитрита, оптически чист, это согласуется с разрывом O—N-связи [244]. Фотолитическое разложение алкилнитритов в растворе происходит по тому же механизму и приводит к алкоксильным радикалам, способным распадаться [245], диспропорционировать, образовывать нитрозосоединения [см. разд. 7.1.1(4)] или отрывать водород от молекулы растворителя. Фотохимическая реакция в растворе в присутствии кислорода ($\lambda > 300$ нм) может дать алкилнитраты, которые не поглощают при $\lambda > 310$ нм и не вступают в дальнейшие реакции [246]. Если же алкильная цепь содержит более трех атомов углерода, удается наблюдать процесс внутримолекулярного отрыва водорода в алкоксильном радикале, приводящий в конечном итоге к 4-нитрозоспирту (**49**), хотя сам бутилнитрит дает этот продукт с низким выходом. Указанный процесс (уравнение 171), известный как реакция Бартона [247], явился особенно удачным приложением фотохимии к органическому синтезу. На стадии отрыва водорода требуется, чтобы реализовалось шестичленное переходное состояние; циклоалкилнитриты реагируют по тому же пути, если шестичленное переходное состояние стерически возможно. Именно благодаря таким стерическим требованиям реакция может протекать и с участием атомов боковой цепи и даже первичных C—H-связей.



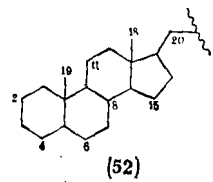
(171)

(**49**)

Реакция Бартона широко применялась для введения функциональных групп в обычно неактивные участки молекул стероидов, в частности в CH_3-группы в положениях 18 и 19, с помощью аксиальных стероидных нитритов. Первым примером такой реакции было превращение 20β-нитрита 3β-ацетокси-5α-прегнан-20β-ола (**50**) в 3-ацетат 18-гидроксимино-5α-прегнан-3β, 20β-диола (**51**) с выходом 34% [248] (уравнение 172). Вследствие стереохимических требований к реакции отщепления протона при фотолизе стероидов, содержащих группу ONO в положениях 20, 15, 11 или 8, может атаковаться положение 18, а в случае стероидов с группой ONO при C-2, C-4, C-6, C-8 или C-11 — положение 19 [см. формулу (**52**)].

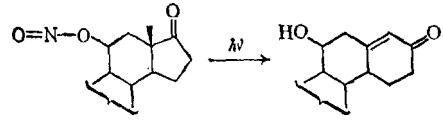


(172)



Предпочтительным является 1,3-диаксиальное расположение связи C—H и нитритной группы; важное значение для протекания реакции могут иметь конформационные эффекты, например неблагоприятные диаксиальные взаимодействия. Известно также, что конфигурация атома углерода, несущего нитритную группу, может изменяться в ходе реакции. Использование экваториальных нитритов может привести к введению в цикл функциональных групп (уравнение 173). В отсутствие стерических препятствий нитрозосоединения могут димеризоваться, при кипячении в пропаноле-2 образуются оксимы. Алкильный радикал может вступать в реакции внутримолекулярного присоединения или подвергаться перегруппировкам в противовес реакции с оксидом азота (уравнение 171) в силу тех или иных структурных особенностей (см., например, уравнение 174) [249].

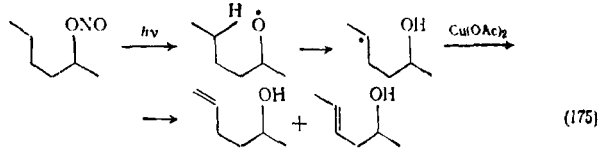
(173)



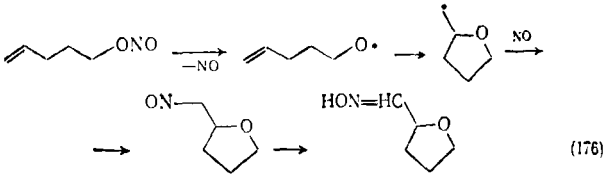
(174)

Фотолиз циклогексилнитрита, который не может вступать в реакцию Бартона, приводит к циклогексанолу, а циклобутилнитрит и циклопропилнитрит дают продукты раскрытия цикла — нитрозоальдегиды, которые могут реагировать и дальше [250]. В случае циклогептилнитрита и циклооктилнитрита реакция Бартона стереохимически возможна. Фотолизом соответствующих ал-

килнитритов в присутствии ацетата меди(II) удается ввести удаленную двойную связь (уравнение 175) [251а]. Фотолиз пентен-4-илнитрита приводит к оксиму тетрагидрофурфурола [2516]; в этой реакции образуются преимущественно продукты, содержащие пятичленный цикл (уравнение 176).



(175)



(176)

7.3.2. ЭФИРЫ АЗОТНОЙ КИСЛОТЫ [252]

(1) Методы получения

Общими методами получения алкилнитратов $RONO_2$ являются непосредственная этерификация спиртов, реакция алкилгалогенидов с нитратом серебра и сольволиз алкилгалогенидов в присутствии нитрата ртути. Для этерификации можно использовать дымящую азотную кислоту саму по себе или в уксусном ангидриде, а также смесь азотной и серной кислот (0—10 °C) (уравнение 177). Если не принять необходимых мер предосторожности, эти реакции могут пойти очень бурно, особенно в случае легко окисляющихся спиртов; обычно добавляют мочевину, чтобы свести к минимуму образование азотистой кислоты. Механизм образования нитратов включает, по-видимому, О-нитрование ионом нитрония. Алкилнитраты могут также образовываться при алкоголизе тетрафторбората нитрония и ацилнитратов. Столь же эффективна и реакция спиртов с N_2O_5 [120].

$$MeOH + HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} MeONO_2 \quad (66—80\%) \qquad (177)$$

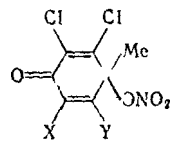
Алкилгалогениды могут реагировать с мелко измельченным нитратом серебра в инертном растворителе в гетерогенной среде; реакцию можно провести и в гомогенной среде, если в качестве растворителя использовать ацетонитрил [253]. Для получения первичных и вторичных нитратов лучше использовать алкилбромиды и -иодиды, в случае третичных галогенидов и галогенидов

аллильного и бензильного рядов можно применять и алкилхлориды. Алкилнитраты можно получить в мягких условиях при реакции алкилхлорформиатов с нитратом серебра в пиридине; промежуточно образующийся смешанный ангидрид разлагается при комнатной температуре (уравнение 178) [254].

$$ROCOCl + AgNO_3 \longrightarrow [ROCOONO_2] \longrightarrow RONO_2 + CO_2 \qquad (178)$$

Нитраты с аллильным, бензильным, первичными и вторичными алкильными радикалами можно получить с хорошими выходами при реакции соответствующих бромидов с нитратом ртути(I) в 1,2-диметоксиэтане; в большинстве случаев этот метод дает наилучшие результаты [255]. Алкилбромиды или -иодиды удается превратить в нитраты действием 98%-ной азотной кислоты или азотной кислоты и уксусного ангидрида.

Некоторые полиметилированные арены дают бензилнитраты при обработке дымящей азотной кислотой. При нитровании тетрахлор-о- или м-ксилолов были выделены нитраты, производные гидроксициклогексадиенона (53) [256]. Азотная кислота может присоединяться к некоторым алкенам с образованием нитратов (уравнение 179), так же ведут себя нитраты бромония и иодония [257а]; при окислении алкенов и циклопропанов нитратом талля (III) в пентане при 20 °C могут образовываться 1,2- и 1,3-динитраты (уравнение 180) [257б].



(53) X, Y = Me или Cl

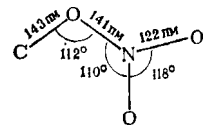
$$Me_2C{=}CH_2 + HNO_3 \xrightarrow{-20\,^\circ C} Me_3CONO_2 \qquad (179)$$

$$C_8H_{17}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{пентан}]{Tl(NO_3)_3} C_8H_{17}CHCH_2ONO_2 \quad (85\%) \qquad (180)$$

(2) Свойства

Нитраты некоторых многоатомных спиртов имеют большое значение как взрывчатые вещества. Уже из их тривиальных названий (например, нитроцеллюлоза, нитроглицерин) следует, что это О-нитросоединения. Простые алкилнитраты напоминают по физическим свойствам алкилнитриты, но они менее летучи (метилнитрат, т. кип. 64,6 °C; этилнитрат, т. кип. 88 °C). С водой и этанолом они часто образуют азеотропные смеси. Следы кислот увели-

чивают склонность нитратов к разложению, и при нагревании или даже просто при хранении при комнатной температуре может произойти взрыв. Продуктами такого разложения со взрывом являются оксиды азота, альдегид или кетон, соответствующий исходному спирту, и вода. Типичные длины связей и углы в нитратах приведены в формуле (54); имеются данные о том, что все пять атомов группировки $CONO_2$ в этилнитрате лежат в одной плоскости [258]. В метилнитрате существует двойной барьер вращения вокруг связи $O—NO_2$ и тройной — вокруг связи Me—O (10 кДж/моль).



(54)

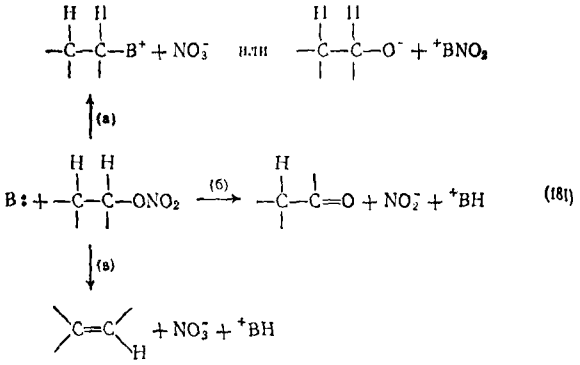
В УФ-спектрах алкилнитратов наблюдается сильное поглощение при <220 нм и плечо при 260—290 нм ($\varepsilon \approx 10$); интенсивность поглощения при 260—290 нм возрастает с увеличением числа алкильных заместителей при α-углеродном атоме [259]. В ИК-спектрах присутствуют частоты симметричных и антисимметричных колебаний соответственно при 1272—1282 и 1626—1634 $см^{-1}$; проведена корреляция между положением второй полосы и значением σ^*. Симметричным колебаниям в спектре вторичных алкилнитратов соответствует дублет [260]. Влияние нитратной группы на химические сдвиги протонов в спектрах ПМР можно проиллюстрировать на примере этилнитрата: $\delta(CH_2)$ 4,49 $млн^{-1}$; $\delta(CH_3)$ 1,39 $млн^{-1}$. В масс-спектрах простых нитратов никогда не наблюдались пики ионов, отвечавших исходным молекулам [261]; характеристические пики соответствуют ионам с m/e 30 (NO^+), 46 (NO_2^+) и 76 ($CH_2ONO_2^+$), их могут маскировать пики ионов, образующихся за счет фрагментации алкильной цепи, если она содержит более четырех атомов углерода.

(3) Реакции

При нагревании нитратов (>150 °C) в контролируемых условиях образуются алкилнитриты с выходом до 75%. По-видимому, сначала происходит гомолитическое расщепление, а затем взаимодействие алкоксильного радикала с оксидом азота, возникшим за счет восстановления N_2O_4. Избыток оксида азота способствует этому превращению, тогда как избыток N_2O_4 тормозит его.

Алкилнитраты медленно реагируют с основаниями. При этом возможны три направления (схема 181): (а) нуклеофильная атака на атомы С или N; (б) удаление водорода от α-углеродного атома с образованием карбонильного соединения по согласованному

механизму [262] и (в) отрыв водорода от β-углеродного атома с образованием алкена.



(181)

Процессы (а) и (в) могут проходить с промежуточным образованием карбениевого иона. Первичные нитраты претерпевают главным образом сольволиз, однако бензилнитраты, в особенности те из них, которые содержат электроноакцепторные заместители, более склонны к реакции (б), приводящей к бензальдегидам. Вторичные нитраты даже в отсутствие активирующих заместителей также в значительной мере дают карбонильные соединения. В случае третичных нитратов (например, 1,1-диметилэтилнитрат) образуются алкены по реакции (в). Если α-углеродный атом связан с карбонильной группой, то под действием ацетата натрия (основание) образуется карбонильное соединение, что является удобным способом синтеза α-дикетонов [263]. Аналогично, если β-углеродный атом связан с соответствующей группой, реакция отщепления, ведущая к алкену, облегчается и может стать главной.

Другие нуклеофилы, в том числе I^-, ^-CN, ^-SCN, RO^- NO_2^- в диметилсульфоксиде (в последнем случае образуются нитроалканы), а также первичные, вторичные и третичные амины довольно неактивно вытесняют нитратную группу в алкилнитратах с образованием продуктов замещения. Однако в случае анилина может пройти атака по азоту и образоваться фенилнитрамин и спирт. Нуклеофилы могут реагировать по атому азота и в том случае, если алкильная группа в алкилнитрате третичная, поэтому *трет*-алкилнитраты являются нитрующими агентами для соединений с активной метиленовой группой. Эти соединения при реакции с алкилнитратами могут или алкилироваться, или нитроваться, однако путем подбора [94] подходящих основания и растворителя удается из кетонов, нитратов, амидов, эфиров карбоновых кислот, сульфонатов, сульфонов и толуолов получить соли нитросоедине-

ний [см., например, уравнение (68) в разделе 7.2.1(1)]. Полезным реагентом для такого рода превращений служит нитрат ацетонциангидрина $Me_2C(CN)ONO_2$ [264]; его можно также использовать для получения нитраминов из первичных и вторичных аминов; высвобождающийся анион ацетоциангидрина распадается на ацетон и цианид-ион.

Известно, что алкилнитраты как правило, довольно устойчивы к действию кислот, но при кипячении с уксусной кислотой, содержащей каталитические количества серной кислоты, превращаются в ацетаты [265], а с муравьиной кислотой — в формиаты. Из некоторых бензилнитратов при обработке уксусной и серной кислотами образуются бензальдегиды. В концентрированной серной кислоте происходит сольволиз и нитраты превращаются в ион нитрония NO_2^+ и спирты, которые могут далее окисляться. Поэтому алкилнитраты используются как нитрующие агенты в сильнокислых растворах, хотя практические преимущества этого метода, по-видимому, невелики. Некоторые бензилнитраты с большим числом алкильных заместителей при действии кислот превращаются в ароматические нитросоединения, вероятно, по схеме, включающей сольволиз, окисление и нитродекарбоксилирование. Сильные кислоты Льюиса могут вызвать разложение нитратов со взрывом.

Восстановление алкилнитратов различными реагентами [хлорид железа(II), алюмогидрид лития, гидразин, цинк и уксусная кислота], а также электролитическое восстановление и каталитическое гидрирование приводят к спиртам с хорошим, иногда с количественным, выходом. Легкость восстановительного расщепления в мягких условиях наряду с инертностью по отношению к основаниям и окислителям позволили использовать О-нитрогруппу для защиты гидроксильной функции в синтетических превращениях [266] в химии стероидов и в химии углеводов.

О фотолизе алкилнитратов мало что известно; возможно, основной начальный процесс состоит в образовании алкоксильного радикала.

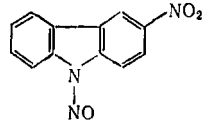
7.4. НИТРОЗАМИНЫ

Сведения об алифатических нитрозаминах содержатся в обзоре [267а] и в более общих обзорах [267б].

7.4.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ N-НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ

Обычно при нагревании вторичных алифатических или ароматических аминов с азотистой кислотой в водном (или уксуснокислом) растворе образуются вторичные нитрозамины $R^1R^2N—NO$. В слабокислой среде такая реакция протекает путем электрофильного взаимодействия N_2O_3 со свободным амином, однако в сильнокислой среде, особенно в присутствии галогеноводородных

кислот, реакция становится обратимой [268]. Для нитрозирования используют также нитрозилхлорид, дающий высокие выходы нитрозаминов [269], N_2O_3, N_2O_4 и тетрафторборат нитрозония, переносчиком нитрозогруппы на вторичные амины в отсутствие кислот может служить N-нитрозо-3-нитрокарбазол (55).



(55)

Сообщения о возможности реакции с оксидом азота, по-видимому, ошибочны, в то же время N_2O_3 и N_2O_4 — эффективные нитрозирующие агенты в нейтральных и даже щелочных водных растворах; реакция протекает по свободнорадикальному механизму с участием N_2O_4 и NO [270а]. Было показано, что диэтиламин нитрозируется нитритом натрия в присутствии формальдегида или хлораля при pH 6,4—11 [270б]; постулируемый механизм представлен уравнением (182).

$$Et_2NH + CH_2{=}O \xrightarrow[-HO^-]{} Et_2\overset{+}{N}{=}CH_2 \overset{NO_2^-}{\rightleftharpoons} Et_2NCH_2ONO \longrightarrow$$
$$\longrightarrow Et_2NNO + CH_2{=}O \qquad (182)$$

N-Нитрозогидразины $RN(NO)NH_2$ также обычно получают нитрозированием чрезвычайно реакционноспособных N-алкилгидразинов азотистой кислотой; из N,N′-диалкилгидразинов получают N,N′-динитрозосоединения [271]. Лучшим методом получения N-нитрозогидроксиламинов оказалось нитрозирование алкилнитритом в щелочной среде, хотя они получаются и в слабокислом растворе. В случае O-алкилгидроксиламинов $RONH_2$ реакция в кислом растворе протекает путем электрофильного нитрозирования по азоту, а при реакции с N-метилгидроксиламином MeNHOH происходит O-нитрозирование и затем миграция нитрозонневого иона, причем эта стадия может стать скоростьопределяющей в сильнокислых средах [272].

Первичные ароматические нитрозамины представляют собой таутомерные формы арилдиазогидроксидов ArN=NOH. Нитрозирование первичных ароматических аминов обычно дает соответствующие соли диазония (см. разд. 6.5.3 и 6.3.3). В качестве начального продукта реакции метиламина с нитрозилхлоридом при низких температурах был идентифицирован первичный алифатический нитрозамин [277а], он разлагается при —25 °C с образованием диазометана. Некоторые третичные амины могут при нитрозировании превращаться во вторичные нитрозамины и карбонильные соединения (уравнение 183) [273а], однако в сильнокислой среде эта реакция протекает медленно. Смешанный третичный амин при действии тетранитрометана в присутствии пириди-

на в этаноле превращается во вторичный нитрозамин; эффективным нитрозирующим средством для третичных аминов служит и 2-гидропероксп-2-нитропропан (уравнение 184) [273б].

$$R^1_2NCHR^2_2 \xrightarrow{HNO_2} R^1_2\overset{+}{N}(NO)CHR^2_2 \xrightarrow[-HNO]{} R^1_2\overset{+}{N}{=}CR^2_2 \xrightarrow[-R^2_2CO]{H_2O}$$

$$\longrightarrow R^1_2\overset{+}{N}H_2 \xrightarrow{HNO_2} R^1_2NNO \qquad (183)$$

$$Et_3N + Me_2C(NO_2)OOH \longrightarrow Et_2NNO + MeCHO \qquad (184)$$

Нитрозамины образуются при расщеплении диалкилформамидов нитрозилфторидом, а также при восстановлении нитраминов алюминием в щелочной среде, при реакции диалкилкарбамоилхлоридов с нитритом серебра (уравнение 185) и при реакции N-хлордиалкиламинов с NO в присутствии ионов железа(II) или меди(I).

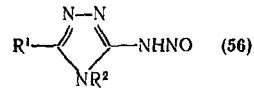
$$Me_2NCOCl + AgNO_2 \xrightarrow{MeCN} [Me_2NCOONO] \longrightarrow Me_2NNO + CO_2 \qquad (185)$$

Алифатические и ароматические N-нитрозогидроксиламины RN(OH)NO можно получить при взаимодействии реактивов Гриньяра с оксидом азота. Имеется сообщение о том, что реакцию оксида азота с любым соединением, содержащим водород при активированном к нитрозированию атоме углерода, в присутствии сильного основания можно с успехом применить для получения нитрозогидроксиламинов [274]. В случае соединений с активной метиленовой группой может происходить и дизамещение. Известны еще две старые, но до конца не исследованные реакции — это получение N-нитрозофенилгидроксиламина из нитробензола и гидроксиламина в присутствии этоксида натрия и протекающее с высоким выходом превращение N-нитрозоанилидов в N-нитрозогидроксиламины под действием пероксида водорода. Было предложено получать эти соединения обработкой арилдиазониевых соединений раствором хлорида меди(II) и сульфата железа(II), насыщенным оксидом азота [275].

7.4.2. СВОЙСТВА N-НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ

Алифатические вторичные нитрозамины $R_2N{-}NO$ представляют собой вязкие жидкости желтого цвета или низкоплавкие твердые вещества, устойчивые при комнатной температуре в течение нескольких недель и растворимые в воде (Me_2NNO, т. кип. 154 °С; Et_2NNO, т. кип. 175 °С). Ароматические нитрозамины нерастворимы в воде и разлагаются при перегонке при атмосферном давлении (N-метил-N-нитрозоанилин, т. пл. 13 °С, т. кип. 128 °С при 19 мм рт. ст.). Продукты термического разложения диарилнитрозаминов образуются за счет радикалов $Ar_2N^{\bullet}$ [276], в присутствии кислорода получаются в основном С-нитродиариламины. N-Нитрозопроизводные первичных аминов,

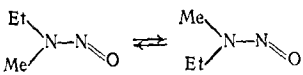
напротив, в высшей степени неустойчивы; судя по данным УФ спектров [277а], метилнитрозамин образуется при низких температурах. По ранним литературным данным, при низких температурах образуются твердые соединения, которые, по-видимому, являются первичными ароматическими нитрозаминами. Некоторые тетразолил- и триазолилнитрозамины, например (56), можно выделить в кристаллическом состоянии [277б]; они устойчивы при комнатной температуре.



(56)

Интерес к нитрозаминам возрос в последнее время в связи с выяснением их роли как канцерогенов, присутствующих в объектах окружающей среды [278а]. Полагают, что ферментативное α-гидроксилирование активирует нитрозамины. Образующиеся при этом продукты, расщепляясь, дают диазогидроксиды, которые способны алкилировать нуклеиновые кислоты; важную роль в этом процессе, по-видимому, играет ион диазония. Предполагают также, что некоторые нитрозамины могут выступать как переносчики нитрозогруппы в реакциях транс-нитрозирования, а также активировать электрофильные реакции. α-Гидроксинитрозамины не удается выделить из-за их быстрого разложения, но α-ацетоксинитрозамины были получены [278б]. Они действуют как мутагены без микросомальной активации и поэтому чрезвычайно опасны.

Несимметричные нитрозамины могут существовать в виде смеси плоских геометрических (*E*)- и (*Z*)-изомеров (57) и (58). Для N-нитрозоэтилметиламина, например, отношение (*E*):(*Z*) = 4 : 1, а для N-нитрозо-N-метиланилина обнаружен только (*E*)-изомер [279а].



(57) (*E*) (58) (*Z*)

Предполагается поэтому, что каноническая форма $R_2\overset{+}{N}{=}N{-}O^-$ вносит весомый вклад в структуру этих соединений; это подтверждается данными ИК-спектроскопии, дипольными моментами ($\mu \approx 4{,}0$ Д) и барьерами вращения вокруг связи N—N (76—160 кДж/моль в зависимости от окружения). В N-нитрозодиметиламине длина связи N—N составляет 134 пм, связи N—O — 124 пм; угол N—N—O равен 114° [279б]. Равновесную смесь изомеров диалкилнитрозаминов можно подвергнуть фотоизомеризации, протекающей через $n \rightarrow \pi^*$-возбужденное синглетное состояние, в фотостационарное состояние с преобладанием (*Z*)-изомера [279в].

В УФ-спектрах нитрозаминов постоянно наблюдается поглощение при $\lambda < 400$ нм с максимумом, имеющим тонкую структуру, при 340—385 нм ($\varepsilon \approx 100$), обусловленным $n \rightarrow \pi^*$-переходом, а также поглощение вблизи 235 нм ($\varepsilon \approx 7000$) вследствие $\pi \rightarrow \pi^*$-перехода [239]. В случае нитрозопроизводных ароматических аминов поглощение, обусловленное $\pi \rightarrow \pi^*$-переходом, проявляется при бо́льших длинах волн, а при наличии объемистых заместителей, препятствующих сопряжению, полоса, соответствующая $\pi \rightarrow \pi^*$-переходу, как и следовало ожидать, вновь смещается в область меньших длин волн. Длинноволновое поглощение ($n \rightarrow \pi^*$-переход) зависит от природы растворителя; этот факт связывали с межмолекулярным дипольным взаимодействием. На основании хироптических свойств N-нитрозохромофора можно определять абсолютную конфигурацию исходных аминов; существует правило секторов для этого хромофора [280]. В ИК-спектрах нитрозаминов имеются интенсивные полосы при 1421—1476 $см^{-1}$ (ν_{N-O}), 1352—1367 и 1266—1290 $см^{-1}$; частота валентных колебаний группы N—O ниже, чем группы N=O [см. разд. 7.3.1 (2)], что согласуется с приведенными выше доводами об их структуре.

Существование (*E*)- и (*Z*)-изомеров доказано с помощью ПМР-спектров [279а]. Например, в спектре диметилнитрозамина присутствуют два сигнала равной интенсивности при δ 3,76 и 2,96, которые относят к протонам метильных групп, находящихся соответственно в *транс*- и *цис*-положении по отношению к кислороду. Эти сигналы не сливаются вплоть до 180 °C вследствие высокого барьера вращения вокруг N—N-связи. В масс-спектрах этих соединений [50, 281] обнаружены пики молекулярных ионов; от молекулярного иона алифатических и ароматических соединений прежде всего отщепляется молекула NO. В случае алифатических нитрозаминов, однако, существенную роль играет и отрыв OH, происходящий, по-видимому, в результате перегруппировки типа перегруппировки Мак-Лафферти. Запись спектров нитрозаминов, в особенности ароматических нитрозаминов, следует проводить с большой тщательностью, так как в ионном источнике масс-спектрометра нитрозамины в значительной мере разлагаются до аминов.

N-Арил-N-нитрозогидроксиламины $ArN(OH)NO$ представляют собой, как правило, твердые, умеренно устойчивые вещества. Так, например, N-нитрозофенилгидроксиламин плавится при 59 °C и разлагается при 75 °C; его устойчивая аммониевая соль — это аналитический реагент купферон. Образование солей такого типа указывает на кислотные свойства *N*-нитрозогидроксиламинов с незамещенной гидроксильной группой, для N-нитрозо-N-фенилгидроксиламина, например, $pK_a = 4{,}42$. Простые N-алкил-N-нитрозогидроксиламины $RN(OH)NO$ существуют лишь в водном растворе, N-нитрозо-N,O-диалкилпроизводные $R^1N(OR^2)NO$ более устойчивы (для N-нитрозо-N,O-диметилгидроксиламина

т. кип. 60 °С при 30 мм рт. ст.). УФ-Спектры N-нитрозогидроксиламинов сходны со спектрами нитрозаминов, за исключением того, что отсутствует малоинтенсивная длинноволновая полоса.

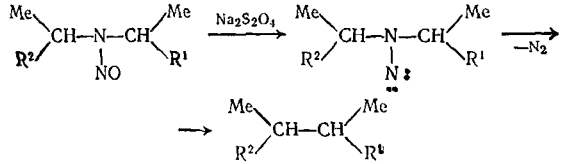
Нитрозогидразины обычно малоустойчивы; известны их алкильные и арильные производные различных степеней замещения.

7.4.3. РЕАКЦИИ N-НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ

Простые нитрозамины можно восстановить до соответствующих гидразинов цинком в уксусной кислоте, но в случае нитрозаминов, содержащих заместители, бо́льшие, чем пропильная группа, основными продуктами становятся вторичные амины (уравнение 186).

$$R_2NNH_2 \longleftarrow R_2NNO \longrightarrow R_2NH + N_2 \qquad (186)$$

Для получения гидразинов в качестве восстановителя используют алюмогидрид лития; при тщательном соблюдении определенных условий реакции его можно применять и для высших нитрозаминов. Эффективно идет восстановление при использовании такого реагента, как цинк — гидроксид аммония — карбонат аммония [282], а также при каталитическом гидрировании над платиновым, палладиевым или родиевым катализаторами с добавками, например, сульфата магния, которые сводят к минимуму образование вторичных аминов. Для преимущественного образования вторичных аминов используют более энергичные восстановители, такие, как амальгама натрия в подкисленном спирте, а также гидрирование над никелем Ренея [283] или палладиевым катализатором с добавкой основания. Попытки дезоксигенировать нитрозамины соединениями трехвалентного фосфора оказались безуспешными, а при восстановлении дитионитом натрия или литием в жидком аммиаке промежуточно образуются диалкиламинонитрены (азамины), которые затем превращаются в тетразены или биалкилы (уравнение 187) [284].



(187)

При действии азотной кислоты вторичные нитрозамины превращаются в нитраминны; это же превращение можно просто, гладко и с отличным выходом (>90%) осуществить действием перокситрифторуксусной кислоты, получаемой смешением пероксида водорода и трифторуксусного ангидрида в дихлорметане [285]. Первая из упомянутых реакций может сопровождаться электрофильным замещением. Для синтеза нитраминов можно использовать также соединения, образующие ион нитрония в сильнокислых растворах.

При парофазном фотолизе N-нитрозодиалкиламинов первоначально образуются оксид азота и диалкиламино-радикал (уравнение 188).

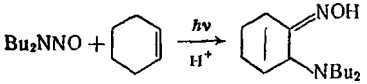
$$(RCH_2)_2NNO \xrightarrow[-NO]{} (RCH_2)_2N\cdot \longrightarrow (RCH_2)_2NH + RCH{=}NCH_2R \quad (188)$$

В то же время нитрозамины довольно устойчивы к фотолизу в жидкой фазе в отсутствие сильных кислот, а в присутствии хлористого водорода в метанольном или водном растворе основными продуктами являются амидоксимы наряду с небольшим количеством альдегида и амина [286а]. Первичным процессом в этих условиях является генерирование оксида азота и аминиевого радикала R_2NH^+ [286б] с последующим образованием HNO и альдимина (уравнение 189); параллельно может также происходить восстановление до исходного амина.

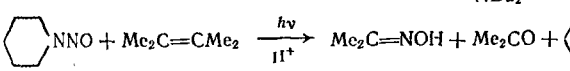
$$Bu_2NNO \xrightarrow[-HNO]{h\nu,\ HCl} [BuN{=}CHPr] \longrightarrow BuNHC(NOH)Pr + Bu_2NH \quad (189)$$

$$[BuN{=}CHPr] \longrightarrow PrCHO$$

В присутствии кислот происходит фотолитическое присоединение N-нитрозаминов к алкенам (уравнение 190) [287а], причем нитрозогруппа обычно присоединяется к наименее замещенному атому углерода. Аналогичное 1,4-присоединение наблюдается и в случае симметричных сопряженных диенов [287б]. Если возможно внутримолекулярное присоединение, пятичленные циклы образуются предпочтительнее, чем шестичленные; это открывает удобный путь синтеза пятичленных азациклических соединений [288а]. Может происходить также и разрыв C—C-связи (уравнение 191). Если фотоприсоединение проводят в атмосфере кислорода, реакция полностью направляется на образование 1-амино-2-нитратоалканов с отличными выходами [288б], хотя в случае диенов может наблюдаться перегруппировка, а нитраты аллиловых спиртов неустойчивы.



(190)

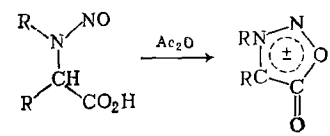


(191)

При действии диметилсульфата, тетрафторбората триэтилоксония или алкилиодидов в присутствии перхлората серебра происходит O-алкилирование вторичных нитрозаминов, приводящее к $R^1N^+{=}N{-}OR^2$. Можно также провести, хотя и с низким выходом, алкилирование α-углеродного атома в диметилнитрозамине [289а]; в настоящее время кислотность атомов водорода при

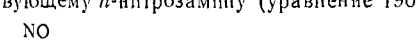
α-углеродном атоме хорошо изучена [289б]. Обработка N-нитрозо-N-алкиланилинов некоторыми ацилирующими агентами приводит к замещению нитрозогруппы на ацильную (уравнение 192) [290]. В присутствии уксусного ангидрида N-нитрозо-α-аминокислоты циклизуются с образованием сиднонов (уравнение 193) [291]. Соответствующие нитрилы циклизуются в сиднонимины уже при действии хлористого водорода. В присутствии оснований некоторые соединения этого типа претерпевают 1,2-сдвиг нитрозогруппы с образованием оксимов; по-видимому, эта реакция протекает с участием карбаниона как промежуточного соединения [292].

(192)

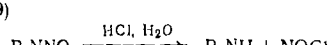


(193)

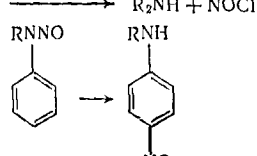
Катализируемые основаниями реакции некоторых нитрозаминов находят применение в синтезе. В определенных случаях гидрид натрия вызывает элиминирование HNO с образованием имина [например, $ArN{=}CR_2$ из $ArN(NO)CHR_2$], хотя возможны и другие направления реакции [293]. В некоторых случаях, например (59), в присутствии оснований образуются диазоалканы (уравнение 194). Водные минеральные кислоты медленно гидролизуют нитрозамины до аминов; обычно для удаления образующейся азотистой кислоты используют мочевину или ионы меди(I) или железа(II) (уравнение 195). При этом замещенные анилины могут подвергаться перегруппировке Фишера — Хеппа, приводящей к соответствующему *п*-нитрозамину (уравнение 196).



(194)



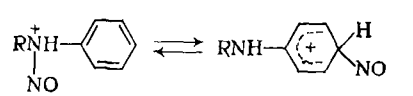
(195)



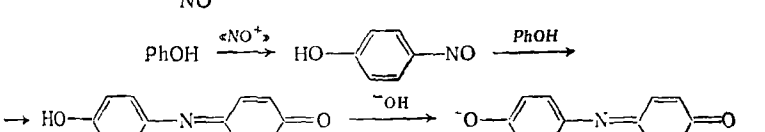
(196)

Долгое время считали, что эта реакция представляет собой межмолекулярный процесс N-денитрозирования и нитрозирования

в ядро, однако позднее было показано [294], что процессы перегруппировки и денитрозирования — две отдельные параллельно протекающие реакции, которым подвергается протонированный N-нитрозамин. Детали внутримолекулярной миграции, ключевой стадии (уравнение 197), остаются невыясненными. По-видимому, реакция денитрозирования включает атаку нуклеофила на протонированный нитрозамин. Высвобождающаяся в процессе денитрозирования азотистая кислота обеспечивает возможность осуществления реакции Либермана, которая состоит в нагревании нитрозосоединения с фенолом в концентрированной серной кислоте. При этом возникает красное окрашивание, переходящее в голубое при разбавлении и подщелачивании раствора (уравнение 198). Эту пробу дают все нитрозамины и нитриты, а также некоторые *С*-нитрозосоединения.



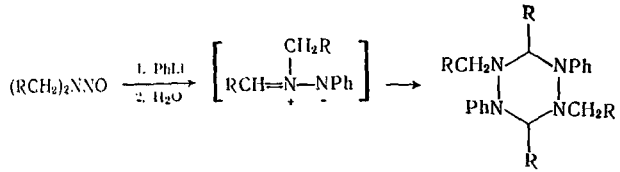
(197)



(198)

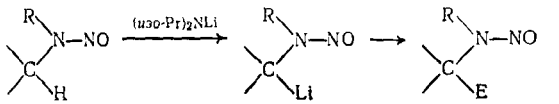
При нагревании вторичных N-нитрозаминов с нуклеофильным субстратом в органическом растворителе возможно транс-нитрозирование [295а]. Полагают, что в этом случае реакция идет по свободнорадикальному механизму [295б]. Можно было бы ожидать, что в гетеролитических условиях этой реакции предшествует денитрозирование, однако было установлено, что в случае протонированного N-нитрозо-N-метиланилина (изучавшегося в связи с исследованием перегруппировки *Фишера* — *Хеппа*), а также при переносе нитрозогруппы от этого соединения на тиомочевину реакция идет непосредственно, минуя стадию образования азотистой кислоты [295в]. Протонированный N-нитрозодифениламин также способен непосредственно переносить свою нитрозогруппу на N-метиланилин; в случае других нуклеофилов с этим процессом может конкурировать реакция с участием азотистой кислоты [295б]. С возможностью протекания таких реакций и связана, скорее всего, канцерогенность этих соединений.

Некоторые простые вторичные нитрозамины реагируют при низкой температуре с фениллитием или *трет*-бутиллитием в эфире, давая N′-алкиллитиевые соли, которые при обработке водой или этанолом подвергаются элиминированию в азометинимины [296]. Обычно при стоянии эти имины образуют *сим*-гексагидротетразины, их можно также уловить и по продуктам реакции с другими соединениями (уравнение 199).



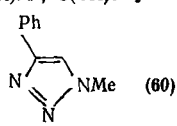
(199)

В общем случае, по-видимому, нуклеофильная атака по нитрозогруппе и введение лития к α-углеродному атому — конкурирующие процессы. Последний преобладает при использовании в качестве реагента диизопропиламида лития [297а]; образующийся α-литионитрозамин может далее вступать в реакции с диоксидом углерода, бензилбромидом, ацетальдегидом или бензофеноном (уравнение 200), давая соединения, которые можно затем легко денитрозировать [297б]. Реакция литийорганических соединений с неенолизующимися нитрилами дает 1,2,3-триазолы; так, например, (60) образуется из N-нитрозодиметиламина и бензонитрила [298]. При взаимодействии алифатических и ациклических нитрозаминов с различными реактивами Гриньяра, взятыми в избытке, образуются тризамещенные гидразины за счет алкилирования по α-углеродному атому и нитрозогруппе [299].



(200)

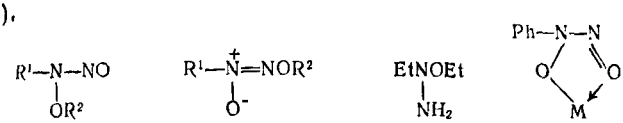
E = CO_2H, CH_2Ph, CH(OH)Me, $C(OH)Ph_2$



(60)

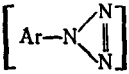
Выше уже отмечалась термическая неустойчивость N-нитрозогидроксиламинов; главными продуктами их разложения являются, по-видимому, соответствующие С-нитрозосоединения. Катализируемое кислотами разложение может приводить к разнообразным продуктам; например, из O,N-диметил-N-нитрозогидроксиламина образуется метанол, формальдегид и азот. Алкилирование солей N-нитрозогидроксиламинов, например, метилиодидом, дает обычно оба возможных О-алкильных производных, (61) и (62); при действии *п*-толуолсульфонилхлорида и последующей обработке алкоксидом образуется лишь изомер типа (62). Восстановление N-нитрозогидроксиламинов обычно дает соответствующий амин или исходный гидроксиламин, хотя восстановление N-нитрозо-N,O-диэтилгидроксиламина алюмогидридом лития приводит к (63). Главное в химическом поведении N-нитрозогидроксиламинов — это их способность образовывать комплексы с металлами,

причем анион выступает как бидентатный лиганд, как, например, в (64).



(61) (62) (63) (64)

При нагревании N-алкил-N-нитрозогидразины легко отщепляют молекулу N_2O с образованием аминов; N,N′-диалкил-N-нитрозогидразины разлагаются более медленно и дают азосоединения. В кислой среде N-арил-N-нитрозогидразины перегруппировываются в арилазиды [300] двумя путями; при одном из них, неглавном, происходит случайное перераспределение меченого атома азота и, вероятно, образование циклического интермедиата (65).



(65) (66)

Главный путь перегруппировки состоит во внутримолекулярном 1,2-сдвиге, приводящем, предположительно, к промежуточному N′-нитрозосоединению (66). В случае N,N′-диалкил-N-нитрозогидразинов удается наблюдать катализируемую кислотами N→N′-миграцию нитрозогруппы прежде, чем пройдет гидролиз до исходного гидразина. N-Замещенные N-нитрозогидразины могут реагировать с альдегидами и кетонами, давая нитрозогидразоны по незамещенной аминогруппе. N-Алкил-N-нитрозогидразины могут также подвергаться N′-алкилированию и N′-ацилированию, а при действии этилнитрита в щелочной среде образуются изоалкандиазотаты (уравнение 201). Имеется лишь небольшое число данных о восстановлении [301] и окислении нитрозогидразинов; при восстановлении, по-видимому, происходит разрыв N—N-связи.

(201)

7.5. НИТРАМИНЫ

Первичным алифатическим нитраминам $R—NH—NO_2$ посвящен обзор [302], о них говорится и в более общих обзорах [303].

7.5.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ НИТРАМИНОВ

Прямое нитрование аминов, протекающее, как принято считать, как обычная реакция с участием иона нитрония, редко оказывается успешным, хотя некоторые малоосновные первичные и

вторичные амины, например (67) и (68), могут образовать нитрамин. В случае ароматических соединений, как, например, при получении 2,4-динитрофенилнитрамина из 2-нитро-, 4-нитро- и 2,4-динитроанилинов, образованию нитрамина обычно сопутствует образование и продуктов нитрования в кольцо, которые, возможно, возникают из нитрамина [304, 305]. Для получения первичных нитраминов широкое применение нашел подход, основанный на снижении основности аминогруппы введением легко удаляемой ацильной защиты. Наиболее часто используют метод, включающий промежуточное образование уретана (уравнение 202); сходным образом можно получить N,N-динитроамины (уравнение 203).

$HN(CH_2CO_2H)_2$ (67) $HN(CH_2CF_3)_2$ (68)

$$MeNH_2 \xrightarrow{ClCO_2Et} MeNHCO_2Et \xrightarrow{HNO_3} MeN(NO_2)CO_2Et \xrightarrow[HCl]{NH_3} MeNHNO_2 \quad (202)$$

$$MeNHCONH_2 + HNO_3 \longrightarrow MeN(NO_2)_2 \quad (203)$$

Алкилированием нитроуретанов можно получить необходимые промежуточные N-алкил-N-нитроуретаны. Для получения вторичных нитраминов в качестве исходных веществ можно использовать N,N-дизамещенные амиды или сульфонамиды, так как некоторые ацильные и сульфонильные группы замещаются нитрогруппой при действии нитрующей смеси (см., например, уравнения 204, 205) [306]; с этим процессом конкурирует окислительное дезалкилирование, которое становится преобладающим в случае N,N-диалкилуретанов (уравнение 206).

$$Me_2NCONH_2 + HNO_3 \xrightarrow{Ac_2O} Me_2NNO_2 + CO_2 + NH_4NO_3 \quad (204$$

$$R_2NSO_2Ph + HNO_3 \xrightarrow[0\,^\circ C]{(CF_3CO)_2O} R_2NNO_2 \quad (\sim 100\%) \quad (205)$$

$$Me_2NCO_2Et \xrightarrow{HNO_3} MeN(NO_2)CO_2Et \quad (206)$$

Реакция аминов с N_2O_5 в четыреххлористом углероде или эфире при температурах от -30 до $0\,^\circ C$ или с N_2O_4 при $-80\,^\circ C$ — прямой путь получения вторичных (но не первичных) нитраминов. Нитрование N,N-дихлораминов в избытке уксусного ангидрида приводит к N-хлорнитраминам, которые можно восстановить до первичных нитраминов (уравнение 207) [307].

$$RNH_2 \xrightarrow{HOCl} RNCl_2 \xrightarrow[Ac_2O]{HNO_3} RN(Cl)NO_2 \xrightarrow{NaHSO_3} RNHNO_2 \quad (207)$$

Наличие хлорид-иона за счет введения в реакционную смесь, например, хлорида цинка или гидрохлорида амина ускоряет непо-

средственное образование нитраминов при нитровании вторичных аминов в уксусном ангидриде. Выход нитрамина при реакции нитрата диметиламмония с уксусным ангидридом возрастает с 5 до 65% при введении хлорид-иона; полагают, что реакция носит цепной характер (уравнения 208—210) [308].

$$HCl + HNO_3 + {}^3/_2Ac_2O \rightleftarrows AcOCl + {}^1/_2N_2O_3 + 2AcOH \quad (208)$$

$$AcOCl + R_2NH \longrightarrow R_2NCl + AcOH \quad (209)$$

$$R_2NCl + HNO_3 + Ac_2O \longrightarrow R_2NNO_2 + AcOCl + AcOH \quad (210)$$

Лучшим методом получения первичных нитраминов является нитрование первичных аминов действием нитрата ацетонциангидрина в щелочных условиях (выход ~50%) (уравнение 211); этот реагент применим также и для нитрования диалкиламинов с неразветвленными алкильными радикалами [264б]. В прошлом в качестве реагентов использовали другие простые алкилнитраты; успешная модификация этой методики состоит в предварительном превращении первичного ароматического амина в его литиевое производное [309]. Окисление арендиазотатов, обычно трикалийгексацианоферратом, представляет собой общий метод превращения первичных ароматических аминов в нитрамины (уравнение 212). Выше уже упоминалось об окислении нитрозаминов в нитрамины; для получения нитраминов можно также воспользоваться реакцией, аналогичной приведенной в уравнении (185), только вместо нитрита серебра взять нитрат.

$$EtNH_2 + Me_2\overset{\displaystyle ONO_2}{\overset{|}{C}}CN \xrightarrow{{}^-OH} EtNHNO_2 + Me_2C(OH)CN \quad (211)$$

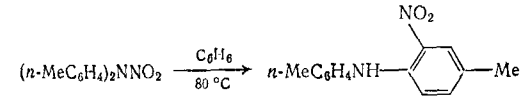
$$PhNH_2 \xrightarrow{HNO_2} PhN_2^+ \xrightarrow[\Delta]{{}^-OH} PhN_2O^- \xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ K_3Fe(CN)_6} PhNHNO_2 \quad (212)$$

(80%)

7.5.2. СВОЙСТВА НИТРАМИНОВ

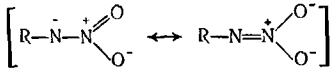
Простые нитрамины $RNHNO_2$ и R_2NNO_2 представляют собой, как правило, жидкости или низкоплавкие твердые вещества ($MeNHNO_2$, т. пл. 38 °C; $EtNHNO_2$, т. пл. 6 °C; Me_2NNO_2, т. пл. 55 °C; Et_2NNO_2, т. кип. 48 °C при 0,5 мм рт. ст., $PhNHNO_2$, т. пл. 46 °C). Низшие первичные нитрамины легко растворяются в воде, обладают слабокислыми свойствами ($MeNHNO_2$, pK_a 6,1; $PhNHNO_2$, pK_a 3,75). Моноалкилнитрамины менее летучи, чем вторичные нитрамины, при нагревании они могут разлагаться (из метилнитрамина образуются метанол, N,N- и N,O-диметилнитрамины и N_2O), однако их можно перегнать при пониженном давлении. Арилнитрамины при нагревании взрываются, особенно если в молекуле присутствуют и другие нитрогруппы, они неустойчивы и на свету. Предполагают, что

термическое разложение первичных ароматнческих нитраминов в растворе при 120 °С включает гомолитический разрыв связи N—O *аци*-формы нитрамина R—N=NO_2H [310]; в результате образуются радикалы гидроксила и арилдиазотата. Некоторые вторичные ароматические нитрамины подвергаются термической перегруппировке (уравнение 213) [276]. Известны также примеры фотохимической перегруппировки, однако их механизмы неясны [311]. Огромный практический интерес к этой области химии обусловлен тем, что нитрамины можно использовать как взрывчатые вещества и реактивные топлива [312].



(213)

Амбидентный анион (69), образующийся при депротонировании первичного нитрамина, можно проалкилировать по азоту или по кислороду. Соответствующие соли щелочных металлов N-алкилируются низшими алкилгалогенидами, что создает еще одну возможность получения вторичных нитраминов (уравнение 214). Серебряные соли алкилируются по кислороду (уравнение 215); при этом образуется смесь геометрических изомеров N,O-диалкил-*аци*-нитраминов, представляющих собой жидкости с более низкими температурами кипения [313], чем для N-алкилнитраминов. При реакции нитраминов с диазометаном может происходить N- и O-метилирование [314а]. Методы N-алкилирования были использованы для получения замещенных вторичных N-аминометилнитраминов [314б].



(69)

$(EtNNO_2)^-\ Na^+ + MeI \longrightarrow EtN(Me)NO_2 + NaI$ (214)

$(EtNNO_2)^-\ Ag^+ + MeI \longrightarrow EtN{=}NOOMe + AgI$ (215)

Как в первичных, так и во вторичных нитраминах четыре атома при связи N—N лежат в одной плоскости, углы и длины связей NO_2-группы примерно такие же, как у C-нитросоединений. Наблюдается некоторое укорочение связей C—N и N—N (для связи N—N это соответствует примерно 15%-ной двоесвязности), угол C—N—N составляет 123°. В УФ-спектрах нитраминов наблюдается поглощение при $\lambda < 320$ нм ($\lambda_{макс}$ 225—250 нм, $\varepsilon \approx 5500$ и 7000 для первичных и вторичных нитраминов, соответственно). В щелочном растворе максимум поглощения первичных нитраминов несколько смещается в сторону бо́льших длин волн за счет

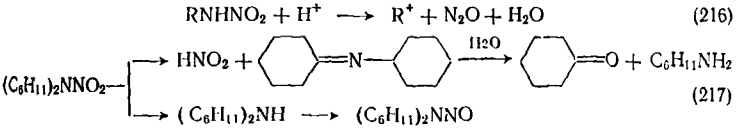
образования аниона. В ИК-спектре полоса поглощения симметричных валентных колебаний нитрогруппы расположена при 1274—1304 $см^{-1}$, асимметричные валентные колебания проявляются при 1550—1630 $см^{-1}$ для первичных и при 1500—1530 $см^{-1}$ для вторичных нитраминов. Диалкил-*аци*-нитрамины характеризуются полосами поглощения при 1544—1564, 1232—1252 и 707—897 $см^{-1}$.

Для некоторых нитраминов сняты спектры ПМР; химические сдвиги протонов при α-углеродном атоме составляют (δ): 3,22 (CH_3NHNO_2), 3,63 ($CH_3CH_2NHNO_2$), 3,45 [$(CH_3)_2NNO_2$]. Дезэкранирующий эффект группы —$N(NO_2)$— схож с влиянием кислорода в О-алкилпроизводных. Благодаря существованию взаимодействия между ^{14}N нитрогруппы и α-CH-протонами сигналы этих протонов расщеплены или уширены [315]. В масс-спектрах простых нитраминов отмечаются пики молекулярных ионов [316]; в случае первичных нитраминов присутствуют также интенсивные пики ионов с *m/e* 46 (NO_2^+) и 30 (NO^+). Все эти ионы отсутствуют в спектрах простых вторичных нитраминов, которые более охотно отщепляют радикал NO_2•; к гетероциклическим системам это не относится.

7.5.3. РЕАКЦИИ НИТРАМИНОВ

Первичные нитрамины разлагаются водными кислотами. При этом в результате превращений промежуточного карбениевого иона (уравнение 216) образуются алкены, спирты и другие продукты реакции с нуклеофилами; так, например, при взаимодействии с соляной кислотой образуются алкилхлориды. Для разложения некоторых вторичных нитраминов требуются гораздо более кислые условия [317], например 95%-ная серная кислота. При этом происходит отщепление азотистой кислоты; в некоторой степени протекает и гидролиз, приводящий в конечном итоге к нитрозамину (уравнение 217).

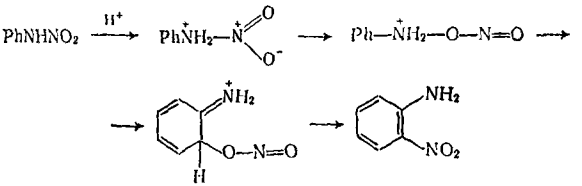
$$RNHNO_2 + H^+ \longrightarrow R^+ + N_2O + H_2O \qquad (216)$$



(217)

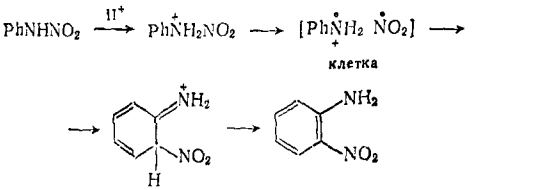
Первичные или вторичные N-нитроанилины при нагревании с разбавленной кислотой подвергаются нитраминной перегруппировке и дают главным образом соответствующие *о*-нитроариламины наряду с небольшим количеством *пара*-изомера. Ориентация продуктов заметно отличается от таковой в случае перегруппировки Фишера — Хеппа (см. разд. 7.4.3). Механизм нитраминной перегруппировки не выяснен. Существуют две точки зрения. Согласно одной из них [318а] в нитраминной перегруппировке участвуют

о-нитритонитермедиат и так называемый кульбитный механизм Хьюза (уравнение 218).



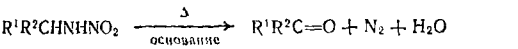
(218)

Согласно второму механизму, предложенному Уайтом [318б], происходит гомолитический разрыв связи и последующая рекомбинация частиц в клетке растворителя (уравнение 219). Вряд ли можно ожидать, что во всех случаях реализуется единый механизм [318в].

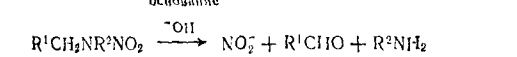


(219)

Нитрамины обычно относительно инертны к действию оснований, даже к оксиду натрия в кипящем этаноле, хотя первичные нитрамины образуют соли, а некоторые соединения, в особенности содержащие электроотрицательные заместители, разлагаются при нагревании (уравнение 220) [319]. Вторичные нитрамины медленно разлагаются горячей щелочью до альдегида или кетона и первичного амина с промежуточным образованием имина (уравнение 221).



(220)



(221)

Попытки ацилирования солей первичных нитраминов обычно приводили к продуктам разложения предполагаемого промежуточного соединения — О-ацилнитрамина (уравнение 222) [320] наряду с небольшим количеством N-ацильного производного; при действии метилхлорформиата N-ацилпроизводное образуется в значительных количествах. Обработка первичных арилнитраминов гипохлоритом натрия приводит к N-хлорнитраминам $ArNClNO_2$, которые образуются также при реакции арендиазотатов с хлором. Эти соединения легко гидролизуются до аминов;

в кислой среде как хлор-, так и нитрогруппа перемещаются в ароматическое кольцо; например, N-хлорфенилнитрамин дает 2-нитро-4-хлоранилин. Первичные нитрамины диазотируются азотистой кислотой; из метилнитрамина, например, образуется метанол, а также N,N-диметилнитрамин и N,O-диметилнитрамин, а из фенилнитрамина в этих условиях — катион бензолдиазония.

$$R^1COCl + R^2NNO_2^- Ag^+ \longrightarrow R^1COOR^2 + N_2O + AgCl \qquad (222)$$

Первичные нитрамины реагируют и с формальдегидом, образуя продукты присоединения или конденсации в зависимости от условий реакции (уравнения 223, 224) [321].

$$O_2NNH(CH_2)_2NHNO_2 + CH_2O \xrightarrow{H_2O} O_2NNH(CH_2)_2\overset{NO_2}{\underset{|}{N}}CH_2OH \qquad (223)$$

$$RNHNO_2 + CH_2O \xrightarrow[<0\,^\circ C]{90\%\text{-ная } H_2SO_4} R\overset{NO_2}{\underset{|}{N}}CH_2\overset{NO_2}{\underset{|}{N}}R \qquad (224)$$

N-(Хлорметил)нитрамины [322] являются производными гидроксиметилнитраминов, атом хлора в них можно заместить на различные функциональные группы. Некоторые первичные нитрамины могут также вступать в реакцию Манниха и образовывать различные продукты в зависимости от используемого амина [323а]; реагировать могут оба атома водорода аминогруппы (уравнение 225). Основания Манниха легко разлагаются при действии оснований на соли нитраминов, давая амины и формальдегид, хотя их удается стабилизовать в кислой среде [323б].

$$2R^1NHNO_2 + CH_2O + R^2NH_2 \longrightarrow R^2N\left[\overset{NO_2}{\underset{|}{CH_2}}NR^1\right]_2 \qquad (225)$$

Нитрамины устойчивы к окислению; они подвергаются ступенчатому восстановлению. Так, при осторожном восстановлении N-метил-N-фенилнитрамина цинком получают нитрозамин, восстановление первичных нитраминов в щелочной среде (цинк и аммиак, алюминий в щелочи или амальгама натрия) дает изодиазотаты, которые в случае алифатических нитраминов могут затем превращаться в диазоалканы. При избытке щелочного восстанавливающего агента могут образовываться гидразины. Восстановление вторичных нитраминов в кислой среде, например, цинком в уксусной кислоте, дает соответствующие гидразины и некоторое количество исходных аминов. При восстановлении первичных ароматических нитраминов в этих условиях образуются соответствующие диазониевые ионы; в случае же метилнитрамина, например, образуется метанол. Энергичное восстановление нитраминов обычно приводит к разрыву N—N-связи и образованию аминов и аммиака.

ЛИТЕРАТУРА

1а. *P. A. S. Smith*, «Open-chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1966, vol. 2, p. 355.
1б. *I. T. Miller and H. D. Springall*, «The Organic Chemistry of Nitrogen (by N. V. Sidgewick)», 3rd edn., Clarendon Press, Oxford, 1966, p. 339.
1в. *B. G. Gowenlock and W. Lüttke*, Quart. Rev., 1958, **12**, 321.
1г. *J. H. Boyer*, in «The Chemistry on the Nitro and Nitroso Groups», ed. H. Feuer, Interscience, New York, 1969, part. 1, p. 215. [*Дж. Г. Бур* — В кн.: Химия нитро- и нитрозогрупп. Т. 1. Пер. с англ. М., Мир, 1972. См. с. 158].
1д. *S. R. Sandler and W. Karo*, «Organic Functional Group Preparations», Academic Press, New York, 1971, vol. 2, p. 383.
2. *W. D. Langley*, Org. Synth. Coll. Vol. III, 1955, 334.
3. *Y. Yost and H. R. Gutmann*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 2497.
4. *L. Di Nunno, S. Florio, and P. E. Todesco*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1433.
5. *A. H. Beckett, G. R. Jones, and R. T. Coutts*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1267.
6. *W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 6522, 5739.
7. *J. A. Maassen and Th. J. de Boer*, Rec. Trav. chim., 1971, **90**, 373.
8а. *T. Emery and J. B. Neilands*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 4903.
8б. *R. Stammer, J. B. F. N. Engberts, and Th. J. de Boer*, Rec. Trav. Chim., 1970, **89**, 169.
9. *J. Meisenheimer and E. Hesse*, Chem. Ber., 1919, **52**, 1161; *J. Meisenheimer and E. Patzig*, ibid., 1906, **39**, 2526.
10а. *W. B. Dickinson*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 3580.
10б. *G. W. Wubbels, R. R. Hautala, and R. L. Letsinger*, Tetrahedron Letters, 1970, 1689.
11. *O. Touster*, Org. Reactions, 1953, 7, 327—378.
12а. *M. M. Rogić, J. Vitrone, and M. D. Swerdloff*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **99**, 1156.
12б. *I. G. Aston and M. G. Mayberry*, J. Amer. Chem. Soc., 1935, **57**, 1888.
13а. *B. C. Challis and A. J. Lawson*, J. Chem. Soc. (B), 1971, 770.
13б. *B. C. Challis and R. J. Higgins*, J. C. S. Perkin II, 1972, 2365.
14. *H. H. Hodgson and E. A. C. Crouch*, J. Chem. Soc., 1943, 221.
15 *G. Cronheim*, J. Org. Chem., 1947, **12**, 1, 7.
16. *O. Baudisch and S. H. Smith*, Naturwiss., 1939, **27**, 769; *K. Maruyama, I. Tanimoto, and R. Goto*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 2516.
17. *L. Blangey*, Helv. Chim. Acta, 1938, **21**, 1579.
18. *T. C. van Hoek, P. E. Verkade, and B. M. Wepster*, Rec. Trav. chim., 1958, **77**, 559.
19. *B. C. Challis, R. J. Higgins, and A. J. Lawson*, J. C. S. Perkin II, 1972, 1831.
20. *J. G. Hoggett, R. B. Moodie, and K. Schofield*, Chem. Comm., 1969, 605.
21. *R. Taylor*, Tetrahedron Letters, 1972, 1755.
22а. *J. C. Giffney, D. J. Mills, and J. H. Ridd*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 19.
22б. *J. H. Ridd*, частное сообщение.
23. *P. Tarrant and D. E. O'Connor*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 2012.
24. *E. Robson and J. M. Tedder*, Proc. Chem. Soc., 1963, 13.
25. *C. Eaborn, I. D. Jenkins, and D. R. M. Walton*, J. C. S. Perkin I, 1974, 870.
26. *E. C. Taylor, R. H. Danforth, and A. McKillop*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2088.
27. *M. M. Labes*, J. Org Chem., 1959, **24**, 295.
28. *B. G. Gowenlock and J. Trotman*, J. Chem. Soc., 1956, 1670.
29. *M. S. Kharasch, T. H. Meltzer, and W. Nudenberg*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 37.
30. *C. S. Coe and T. F. Doumani*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 1516.
31. *C. W. Taylor, T. J. Brice, and R. L. Wear*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 1064.
32. *C. E. Griffin and R. N. Haszeldine*, Proc. Chem. Soc., 1959, 369; J. Chem. Soc., 1960, 1398.
33. *P. P. Kadzyauskas and N. S. Zefirov*, Russ. Chem. Rev., 1968, **37**, 543 [*П. П. Кадзаускас, Н. С. Зефиров* — Усп. химии, 1968, 37, 1243].

34a. *J. Meinwald, Y. C. Meinwald, and T. N. Baker, III*, J. Amer. Chem Soc., 1964, **86**, 4074.
34б. *J. Meinwald, Y. C. Meinwald and T. N. Baker, III*, J. Amer Chem. Soc, 1963, **85**, 2513.
35. *T. Beier, H. G. Hauthal, and W. Pritzkow*, J. prakt. Chem., 1964, **26**, 304.
36. *J. R. Park and D. L. H. Williams*, J. C. S. Perkin II, 1976, 828.
37. *H. C. Hamann and D. Swern*, Tetrahedron Letters, 1966, 3303.
38. *H. Diekmann and W. Lüttke*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 387, 388.
39. *E. Müller and H. Metzger*, Chem. Ber., 1957, **90**, 1179.
40. *A. Mackor and Th. J. de Boer*, Rec. Trav. chim., 1970, **89**, 151, 159.
41. *J. F. Larcher and J. W. Linnett*, J. Chem. Soc. (A), 1967, 1928, *R. D. Harcourt* J. Mol. Structure, 1971, **9**, 221.
42. *Th. A. J. W. Wajer and Th. J. de Boer*, Rec. Trav. chim., 1972, **91**, 565.
43. *H. Dietrich and D. C. Hodgkin*, J. Chem. Soc., 1961, 3686.
44. *Y. Hanyu and J. E. Boggs*, J. Chem. Phys., 1965, **43**, 3454.
45. *D. A. Dieterich, I. C. Paul, and D. Y. Curtin*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 6372. *M. Azoulay, B. Stymne, and G. Wettermark*, Tetrahedron, 1976, **32**, 2961.
46. *L. Batt, B. G. Gowenlock, and J. Trotman*, J. Chem. Soc., 1960, 2222.
47. *N. D. Vietmeyer and C. Djerassi*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 3591.
48. *I. C. Calder and P. J. Carratt*, Tetrahedron, 1969, **25**, 4023.
49a. *L.-O. Andersson, J. (Banus) Mason, and W. van Bronswijk*, J. Chem. Soc. (A), 1970, 296.
49б. *M. Witanowski, L. Stefaniak, H. Januszewski, S. Szymanski, and G. A. Webb*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2833.
50a. *J. Coltin*, Bull. Soc. roy. Sci. Liège, 1954, **23**, 201.
50б. *G. Schrott, R. G. Cooks, P. Klemmensen, and S.-O. Lawesson*, Arkiv Kemi, 1968, **28**, 413.
51. *R. Höhn, H. Schaefer, H. Hübner, M. Wahren, W. Pritzkow, G. Lauterbach, P. Fulde, and P. Herrmann*, Tetrahedron Letters, 1965, 2581.
52. *W. Pritzkow and W. Roster*, Annalen, 1967, **703**, 66.
53. *V. V. Erschov and G. A. Nikiforov*, Russ. Chem. Rev., 1966, **35**, 817 [*В. В. Ершов, Г. А. Никифоров* — Усп. химии, 1966, 35, 1953].
54. *C. Romming and H. J. Talberg*, Acta Chem. Scand., 1973, 2246.
55. *F. A. L. Anet and I. Yavari*, Org. Magn. Resonance, 1976, **8**, 158.
56. *F. B. Mallory and A. Cammarata*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 61.
57. *R. K. Harris, A. R. Katritzky, S. Oksne, A. S. Bailey, and W. G. Paterson*. J. Chem. Soc., 1963, 197.
58. *K. M. Ibne-Rasa, C. G. Lauro, and J. O. Edwards*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1165.
59. *A. Darchen and C. Moinet*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 820.
60. *R. Schrofer*, in «Methoden der Organischen Chemie» (Houben-Weyl), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Band XI/1, p. 490.
61. *P. N. Rylander*, «Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals», Academic Press, New York, 1967, p. 164.
62. *A. Schönberg*, «Preparative Organic Photochemistry», Springer, Berlin, 1968, p. 197.
63. *I. I. Cadogan*, Quart. Rev., 1968, **22**, 222; *I. H. Boyer*, in «Nitrenes», ed. W. Lwowski, Interscience, New York, 1970, p. 163.
64. *R. A. Abramovitch, S. R. Challand, and E. F. V. Scriven*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 2705; J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 1374.
65. *R. A. Abramovitch, S. R. Challand, and Y. Yamada*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1541.
66. *B. Sklarz and M. K. Sultan*, Tetrahedron Letters, 1972, 1319; *R. A. Abramovitch, J. Court, and E. P. Kyba*, ibid., 4059.
67. *V. A. Ginsberg, A. N. Medvedev, L. L. Martynova, M. N. Vasil'eva, M. F. Lebedeva, S. S. Dubov, and A. Ya. Yakubovich*, J. Gen. Chem. (U. S. S. R.), 1965, **35**, 1917 [*В. А. Гинзберг и др.* — ЖОХ, 1965, 35, 1924].
68. *C. E. Griffin, N. F. Hepfinger, and B. L. Shapiro*. Tetrahedron, 1965, **21**, 2735.
69. *J. Hamer and A. Macaluso*, Tetrahedron Letters, 1963, 381.

70. *G. T. Knight and B. Pepper*, Tetrahedron, 1971, **27**, 6201.
71. *J. Hamer and M. Ahmad*, in «1,4-Cycloaddition Reactions», ed. J. Hamer, Academic Press, New York, 1967, p. 419; *S. B. Needleman and M. C. Chang Kuo*, Chem. Rev., 1962, **62**, 405; *G. Kresze and J. Firl*, Tetrahedron, 1968, **24**, 1043; *H. G. Viehe R. Merenyi, E. Francotte, M. Van Meerssche, G. Germain, J. P. Declercq, and J. Bodart-Gilmont*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 2340.
72. *G. W. Kirby*, Chem. Soc. Rev., 1977, **6**, 1.
73. *R. K. Howe*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2848.
74. *P. Buck and G. Köbrich*, Tetrahedron Letters, 1967, 1563.
75. *P. Ehrlich and F. Sachs*, Ber., 1899, **32**, 2341.
76. *F. Kröhnke and G. Kröhnke*, Chem. Ber., 1958, **91**, 1474.
77. *F. Kröhnke*, Angew. Chem. Internat Edn., 1963, **2**, 380.
78а. *J. E. Baldwin, A. K. Qureshi, and B. Sklarz*, Chem. Comm., 1968, 373.
78б. *J. E. Baldwin, A. K. Qureshi, and B. Srtarz*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1073.
79. *V. Nelson and P. Kovacic*, J. C. S Chem. Comm., 1975, 312.
80. *E. G. Janzen*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 31.
81. *M. I. Christie, J. S. Frost, and M. A. Voisey*, Trans. Faraday Soc., 1965, **61**, 674.
82а. *J. G. Calvert and J. N. Pitts, Jr.*, «Photochemistry», Wiley, New York, 1966, p. 475.
82б. *H. A. Morrison*. в сс Ir. p. 165.
83а. *J. A. Maassen, H. Hiltenhausen, and Th. J. de Boer*, Tetrahedron Letters, 1971, 3213.
83б. *A. Mackor and Th. J. de Boer*, Rec. Trav. chim., 1970, **89**, 164.
83в. *A. Mackor, Th. A. J. W. Wajer, and Th. J. de Boer*, Tetrahedron Letters, 1967, 2757.
84. *A. H. Dinwoodie and R. N. Haszeldine*, J. Chem. Soc., 1965, 1675.
85а. *B. G. Gowenlock, J. Pfab, and G. Kresze*, J. C. S. Perkin II, 1974, 511.
85б. *B. G. Rowenlock, G. Kresze, and J. Pfab*, Tetrahedron Letters, 1972, 593.
86а. *F. J. G. Broekhoven, Th. A. B. M. Bolsman, and Th. J. de Boer*, Rec. Trav. chim., **96**, 12; *J. Pfab*, J C. S. Chem. Comm., 1976, 297, 616.
86. *P. W. Robertson, T. R. Hitchings, and G. M. Will*, J. Chem. Soc., 1950, 808.
87. *D. F. Wiemer and N. J. Leonard*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2985.
88а. *S. R. Sandler and W. Karo*, «Organic Functional Group Preparations», Academic Press, New York, 1968, vol. 1, p. 411.
88б. *H. O. Larsen*, в сс. Ir, p. 301.
88в. *N. Kornblum*, Org. Reactions, 1962, **12**, 101.
88г. См. сс. Ia, p. 391.
89. *A. V. Topchiev*, «Nitration of Hydrocarbons and other Organic Compounds», Pergamon, London, 1959 [*А. В. Топчиев* — Нитрование углеводородов и других органических соединений. М., Изд. АН СССР, 1956].
90. *A. P. Ballod and V. Ya. Shtern*, Russ. Chem. Rev., 1976, **45**, 721 [*А. П. Балод, В. Я. Штерн* — Усп. химии, 1976, **45**, 1428].
91. *G. Sosnovsky*, «Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry», Macmillan, New York, 1964 p. 213.
92. *L. Zalukaev and E. Vanag*, J. Gen. Chem. (U. S. S. R.), 1956, **26**, 657 [*Л. Залукаев, Э. Ванаг* — ЖОХ, 1956, **26**, 607].
93. *G. A. Olah and H. C. Lin*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1259.
94. *H. Feuer*, in «Industrial and Laboratory Nitrations», ed. L. F. Albright and C. Hanson, A. C. S. Symposium Series No. 22, A. C. S., Washington, 1976, p. 160.
95а. *H. Feuer, A. M. Hall, S. Golden, and R. L. Reitz*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 3622.
95б. *H. Feuer, A. M. Hall, and R. S. Anderson*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 140.
95в. *H. Feuer and P. M. Pivawer*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 3152.
96. *P. E. Pfeffer and L. S. Silbert*, Tetrahedron Letters, 1970, 699.
97. *N. P. Buu-Hoi, J. F. Sabathier, and P. Jacquignon*, Bull. Soc. chim. France, 1964, 1842.
98. *W. K. Seifert*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 125.
99. *M. L. Sheinbaum and M. Dines*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3641.

100a. *F. G. Bordwell and F. W. Garbisch*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 3588
100б. *A. A. Griswold and P. S. Starcher*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 357.
101. *I. Sh. Shvarts, V. N. Yarovenko, M. M. Krayushkin, S. S. Novikov, and V. V. Sevost'yanova*, Bull. Acad. Sci. U. S. S. R., 1976, **25**, 1589 [*И. Ш. Шварц, В. Н. Яровенко, М. М. Краюшкин, С. С. Новиков, В. В. Севостьянова* — Изв. АН СССР, Сер. хим. 1976, 1674].
102. *A. Hassner, J. E. Kropp, and G. J. Kent*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 2628.
103а. *J. G. Hoggett, R. B. Moodie, J. R. Penton, and K. Schofield*, «Nitration and Aromatic Reactivity», Cambridge University Press, 1971.
103б. *P. B. D. de La Mare and J. H. Ridd*, «Aromatic Substitution: Nitration and Halogenation», Butterworths, London, 1959.
103в. *W. M. Weaver*, in «The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups», ed. H. Feuer, Interscience, New York, 1970, part. 2, p. 1 [*У. Уивер.* В кн.: Химия нитро- и нитрозогрупп. Т. 2. М., Мир, 1973. См. с. 5].
104. *J. H. Ridd*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 248.
105. *J. W. Barnett, R. B. Moodie, K. Schofield, and J. B. Weston*, J. C. S. Perkin II, 1975, 648.
106. *R. B. Moodie, K. Schofield, and P. N. Thomas*, частное сообщение.
107. *J. W. Barnett, R. B. Moodie, K. Schofield, J. B. Weston, R. G. Coombes, I. G. Golding, and G. D. Tobin*, J. C. S. Perkin II, 1977, 248.
108. *R. G. Coombes and J. G. Golding*, Tetrahedron Letters, 1976, 771.
109. *V. Gold, E. D. Hughes, C. K. Ingold, and G. H. Williams*, J. Chem. Soc., 1950, 2452.
110. *M. E. Kurz, L. T. A. Yang, E. P. Zahora, and R. C. Adams*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2271.
111. *O. L. Wright, J. Teipel, and D. Thoennes*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 1301.
112а. *G. A. Olah*, Accounts Chem. Res., 1971, **4**, 240.
112б. *G. A. Olah and S. J. Kuhn*, in «Friedel-Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Wiley-Interscience, New York, 1964, vol. 3, p. 1393.
113. *G. A. Olah*, in «Industrial and Laboratory Nitrations», ed. L. F. Albright and C. Hanson, A. C. S. Symposium Series, No. 22, A. C. S., Washington, 1976, p. 1.
114. *S. R. Hartshorn*, Chem. Soc. Rev., 1974, **3**, 167; *R. B. Moodie and K. Schofield*, Accounts Chem. Res., 1976, **9**, 287.
115. *D. V. Nightingale*, Chem. Rev., 1947, **40**, 117.
116. *T. G. Bonner, R. A. Hancock, G. Yousif, and E. R. Rolfe*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 1237.
117. *K. Olsson*, Acta Chem. Scand. (B), 1975, **29**, 405.
118а. *T. C. Bruice, M. J. Gregory, and S. L. Walters*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 1612.
118б. *M. E. Sitzmann, L. A. Kaplan, and I. Angres*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 563.
119. *W. Treibs and H. Reinheckel*, Chem. Ber., 1954, **87**, 341.
120. *G. B. Bachman and N. W. Connon*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 4121.
121. *M. W. Barnes and J. M. Patterson*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 733.
122. *J. R. Bull, E. R. H. Jones, and G. D. Meakins*, J. Chem. Soc., 1965, 2601.
123. *W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 5528.
124. *E. Keinan and Y. Mazur*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 844.
125. *W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 3470.
126. *E. R. Ward, C. D. Johnson, and J. G. Hawkins*, J. Chem. Soc., 1960, 894.
127. *G. B. Bachman and T. F. Biermann*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 4229.
128. *J. M. Larkin and K. L. Kreuz*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 2574.
129. *A. I. Meyers and J. C. Sircar*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 4134.
130. *G. B. Bachman and R. J. Mateski*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 2810.
131. *Y. Takahashi, M. Tokuda, M. Hoh, and A. Suzuki*, Synthesis, 1976, 616.
132. *K. Dimroth G. Bräuninger, and G. Neubauer*, Chem. Ber., 1957, **90**, 1634.
133. *N. Levy and J. D. Rose*, Quart. Rev., 1947, **1**, 358.
134. *J. Melton and J. E. McMurry*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2138; *H. H. Baer and F. F. Z. Georges*, ibid., 1976, **41**, 3474.
135. *G. A. Schvekhgeimer, V. A. Smirnyagin, R. A. Sadykov, and S. S. Novikov*,

Russ. Chem. Rev., 1968, 37, 351 [*Г. А. Швехгеймер, В. А. Смирнягин, Р. А. Садыков, С. С. Новиков* — Усп. химии, 1968, 37, 816].
136. *P. Noble, Jr., F. G. Borgardt, and W. L. Reed*, Chem. Rev., 1964, 64, 19.
137. *R. B. Kaplan and H. Shechter*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 3535.
138 *Л. А. Каплан*, в сс. 103в, с 221.
139. *A. Makovky and L. Lenji*, Chem. Rev., 1958, 58, 627.
140. *G. A. Olah and T. E. Kiovsky*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 6461.
141. *Ч. Н. Р. Рао*, в сс. 1г, с 60.
142а. *R. T. Aplin, M. Fischer, D. Becher, H. Budzikiewicz, and C. Djerassi*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 4888.
142б. *N. M. M. Nibbering and Th. J. de Boer*, in «Some Newer Physical Methods in Structural Chemistry», ed. R. Bonnett and J. G. Davis, United Trade Press, London, 1967, p. 47.
142в. *J. T. Larkins, F. E. Saalfeld, and L. Kaplan*, Org. Mass. Spectrometry, 1969, 2, 213.
143 *А. Т. Нильсен*, в сс. 1г, с. 260.
144. *А. Т. Нильсен*, в сс. 1г, с. 262.
145. *A. A. Criswold and P. S. Starcher*, J. Org. Chem., 1965, 30, 1687.
146. *A. K. Hoffmann, A. M. Feldman, E. Gelblum, and W. G. Hodgson*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 639.
147. *R. R. Fraser*, Canad. J. Chem., 1960, 38, 2226.
148. *T. Simmons, R. F. Love, and K. L. Kreuz*, J. Org. Chem., 1966, 31, 2400, 3152.
149. См. сс. 143, р. 406.
150. *L. I. Khmel'nitskii, O. V. Lebedev, V. I. Slovetskii, and S. S. Novikov*, Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., 1961, 627 [*Л. И. Хмельницкий, О. В. Лебедев, В. И. Словецкий, С. С. Новиков* — Изв. АН СССР, Сер. хим., 1961, 678].
151. *J. Trotter*, Acta Cryst., 1959, 12, 605, 884.
152. *L. J. Bellamy*, «The Infrared Spectra of Complex Molecules», Chapman and Hall, London, 1975, vol. 1, p. 335.
153. *J. H. Beynon, R. A. Saunders, and A. E. Williams*, Ind. chim. belge, 1964, 29, 311; *J. H. Beynon, M. Bertrand, and R. G. Cooks*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 1739.
154. *S. R. Robinson, C. H. J. Wells, R. B. Turner, and J. F. J. Todd*, J. C. S. Perkin II, 1976, 1363.
155. *D. V. Banthorpe*, Chem. Rev., 1970, 70, 295.
156. *M. J. Strauss*, Chem. Rev., 1970, 70, 667; *T. N. Hall and C. F. Poranski*, в сс. 103в, р. 329 [*Т. Н. Холл, Ч. Ф. Поранский, мл.*, в сс 103в с 254].
157. *C. Moberg and O. Wennerström*, Acta Chem. Scand., 1971, 25, 2355.
158. *M. R. Crampton*, in «Advances in Physical Organic Chemistry», ed. V. Gold, Academic Press, New York, 1969, vol. 7, p. 238.
159. *R. Foster and R. K. Mackie*, Tetrahedron, 1962, 18, 1131.
160. *E. Buncel, A. R. Norris, and K. E. Russell*, Quart. Rev., 1968, 22, 123.
161. *A. R. Forrester, J. M. Hay, and R. H. Thomson*, «Organic Chemistry of Stable Free Radicals», Academic Press, New York, 1968, p. 268.
162. *G. M. Nazin, G. B. Manelis, and F. I. Dubovitskii*, Russ. Chem. Rev., 1968, 37, 603 [*Г. М. Назин, Г. Б. Манелис, Ф. И. Дубовицкий* — Усп. химии, 1968, 37, 1443].
163. *W. E. Noland and R. Libers*, Tetrahedron, 1963, 19, Suppl. 1, 23.
164. *P. J. Moles and S. T. Reid*, Tetrahedron Letters, 1976, 2283.
165а. *E. K. Fields and S. Meyerson*, Adv. Free-Radical Chem., 1975, 5, 101.
165б. *C. W. Hand, C. Merritt, Jr., and C. DiPietro*, J. Org. Chem., 1977, 42, 841.
166. См. сс. 82а, р. 477; *H. A. Morrison*, в сс. 1г, с. 165.
167. *H. J. Kuhn, R. Straatmann, and D. Schulte-Frohlinde*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 824.
168. *J. C. Cridland, P. J. Moles, S. T. Reid, and K. T. Taylor*, Tetrahedron Letters, 1976, 4497.
169. *D. Döpp*, Topics Current Chem., 1975, 55, 49.
170. *J. Cornelisse and E. Havinga*, Chem. Rev., 1975, 75, 353; Pure Appl. Chem., 1976, 47, 1.

171. *T. A. B. M. Bolsman and Th. J. de Boer*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1019.
172а См. сс. 60, S. 360.
172б. *H. Lund*, in «Organic Electrochemistry», ed. *M. M. Baizer*, Marcel Dekker, New York, 1973, p. 316.
173. *I. R. Hanson*, Synthesis, 1974, 1.
174. *I. E. McMurray*, Accounts Chem. Res., 1974, **7**, 281.
175. *R. Kirchhoff*, Tetrahedron Letters, 1976, 2533.
176. *B. Loubinoux, J. J. Chanot, and P. Caubere*, J. Organometallic Chem., 1975, **88**, C4.
177. *R. O. Hutchins, D. W. Lamson, L. Rua, C. Milewski, and B. Maryanoff*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 803.
178. См. сс. 61, p. 168.
179. *J. F. Knifton*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1200.
180. *H. J. Barber and E. Lunt*, J. Chem. Soc., 1960, 1187.
181а. *D. C. Owsley and J. J. Bloomfield*, Synthesis, 1977, 118.
181б. *T.-L. Ho and C. M. Wong*, Synthesis, 1974, 45.
182а. *H. K. Porter*, Org Reactions, 1973, **20**, 455.
182б. *I. P. Idoux*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 435.
183. *H. Imai, T. Nishiguchi, and K. Fukuzumi*, Chem. Letters, 1976, 655; *I. D. Entwistle, A. E. Jackson, R. A. W. Johnstone, and R. P. Telford*, J. C. S. Perkin I, 1977, 443; *H. Imai, T. Nishiguchi, and K. Fukuzumi*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 431.
184. *H. des Abbayes and H. Alper*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 98.
185. *I. I. G. Gadogan, D. S. B. Grace, R. K. K. Lin, and B. S. Tait*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 520.
186. *J. I. G. Cadogan, D. J. Sears, and D. M. Smith*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1314.
187. *F. R. Atherton and R. W. Lambert*, J. C. S. Perkin 1, 1973, 1079.
188. *R. J. Sundberg, B. P. Das, and R. H. Smith*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 658.
189. *F. Freeman and D. K. Lin*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1335.
190. *J. E. McMurry, J. Melton, and H. Padgett*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 259.
191. *N. Kornblum and R. A. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 1742.
192. *T. Simmons and K. L. Kreuz*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 836.
193. *A. Hassner and J. Larkin*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 2181.
194. *A. S. Matlack and D. S. Breslow*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 1995.
195. *V. I. Erashko, S. A. DShevelev, and A. A. Fainzil'berg*, Russ. Chem. Rev., 1966, **35**, 719 [*В. И. Ерашко, С. А. Шевелев, А. А. Файнзильберг* — Усп. химии, 1966, **35**, 1740].
196. *N. Kornblum and R. A. Brown*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 2681.
197. *H. B. Hass and M. L. Bender*, Org. Synth. Coll. Vol. IV, 1963, 932.
198а См., например: *N. Kornblum, R. E. Michel, and R. C. Kerber*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 5662; *G. A. Russel and W. C. Danen*, ibid., 5663.
198б. *N. Kornblum*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 734.
199. *N. Kornblum, S. D. Boyd, and F. W. Stuchal*, J. Amer. Chem. Soc. 1970, **92**, 5783; *N. Kornblum and S. D. Boyd*, ibid., 5784.
200а. *D. Seebach and F. Lehr*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 505; *R. Henning, F. Lehr, and D. Seebach*, Helv. Chim. Acta, 1976, **59**, 2213.
200б. *D. Seebach, R. Henning, F. Lehr, and J. Gonnermann*, Tetrahedron Letters, 1977, 1161.
201. *J. Ficini, A. Bonenfant, and C. Barbara*, Tetrahedron Letters, 1972, 41.
202а. *A. McKillop and R. L. Kobylecki*, Tetrahedron, 1974, **30**, 1365.
202б. *F. R. Stermitz and F. A. Norris*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 527.
203. *H. L. Finkbeiner and G. W. Wagner*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 215.
204. *H. H. Baer and L. Urbas*, в сс. 103, p. 75.
205. *F. W. Lichtenthaler*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1961, **3**, 211.
206. *E. D. Bergmann, D. Ginsberg, and R. Pappo*, Org Reactions, 1959, **10**, 179.
207. *D. A. White and M. M. Baizer*, Tetrahedron Letters, 1973, 3597.
208. *M. C. Ktoetzel*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 3571; *W. Rüdiger and W. Klose*, Tetrahedron Letters, 1967, 1177.

209. *I. Asunskis and H. Shechter*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 1164.
210. *M. Miyashita, T. Yanami, and A. Yoshikoshi*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 4679.
211. *T. Urbanski*, Synthesis, 1974, 613.
212. *S. F. Sun and J. T. Folliard*, Tetrahedron, 1971, **27**, 323.
213. *M. F. Hawthorne and R. D. Strahm*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 2515.
214. *J. Armand*, Bull. Soc. chim. France, 1965, 3246.
215. *Th. J. de Boer and I. P. Dirkx*, в сс. Ir, p. 487 [*Т. Дж. де Бур, И. П. Диркс*, в сс. Ir, с. 371] и приведенные там ссылки.
216. *J. Miller*, «Aromatic Nucleophilic Substitution», Elsevier, Barking, Essex, 1968.
217. *J. F. Bunnett*, Accounts Chem. Res., 1972, **5**, 139.
218. *S. M. Shein, L. V. Bryukhovetskaya, and T. M. Ivanova*, Bull. Acad. Sci., U.S.S.R., 1973, **22**, 1543; *L. V. Bryukhovetskaya, L. V. Mironova, and S. M. Shein*, ibid., 1550 [*С. М. Шейн, Л. В. Брюховецкая, Т. М. Иванова* — Изв. АН СССР Сер. хим., 1973, 1594; *Л. В. Брюховецкая, Л. В. Миронова, С. М. Шейн*, там же, с. 1601]; *A. Abe and Y. Ikegami*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, **49**, 3227.
219. *P. Buck*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 120.
220. *M. Rosenblum*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 3796.
221. *J. H. Gorvin*, Chem. Comm., 1971, 1120.
222. *R. A. Jackson and W. A. Waters*, J. Chem. Soc., 1960, 1653.
223. *E. G. Janzen and J. L. Gerlock*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 3108.
224. *M. E. Kurz and R. T. Y. Chen*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 968.
225. *G. D. Buckley*, J. Chem. Soc., 1947, 1492; *S. Wawzonek and I. V. Kempf*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2763.
226. *Y. Yost, H. R. Gutmann, and C. C. Muscoplat*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2119.
227. *G. A. Shvekhgeimer, A. Baranski, and M. Grzegozek*, Synthesis, 1976, 612.
228. *V. Jäger and H. G. Viehe*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 273.
229. *P. N. Preston and G. Tennant*, Chem. Rev., 1972, **72**, 627.
230. *J. Leitich*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 372.
231. *J. W. Patterson and J. E. McMurry*, Chem. Comm., 1971, 488.
232. *J. E. McMurry and J. Melton*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 4367.
233. См. сс. 1a, p. 455; 16, p. 83.
234. *D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, and M. M. Pechet*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 4076.
235. *N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, and D. C. Iffland*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 6269.
236. *C. H. DePuy, H. L. Jones, and D. H. Gibson*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3924.
273a. *H. W. Brown and D. P. Hollis*, J. Mol. Spectroscopy, 1964, **13**, 305.
2376. *J. F. Ogilvie*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 450.
238. *C. N. R. Rao and K. R. Bhaskar*, Ref. 1(d), pp. 139, 146, 147, and 156.
R. N. Haszeldine and J. Jander, J. Chem. Soc., 1954, 691.
239. *R. N. Haszeldine and B. J. H. Mattinson*, J. Chem. Soc., 1955, 4172.
240. *L. D'or and J. Collin*, Bull. Soc. roy Sci. Liège, 1953, **22**, 285.
241. *W. K. Seifert*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 125.
242. *G. B. Bachman and N. W. Connon*, J. Org. Chem., 1969, **34**, 4121.
243. *P. Neogi and T. Chowdhuri*, J. Chem. Soc., 1916, 701; 1917, 899.
244. *N. Kornblum and E. P. Oliveto*, J. Amer. Chem. Soc., 1949, **71**, 226.
245. *P. J. Carmichael, B. G. Gowenlock, and C. A. F. Johnson*, J. C. S. Perkin II, 1973, 2019.
246. *P. Kabasakalian and E. R. Townley*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 2711.
247. *M. Akhtar*, Adv. Photochem., 1964, **2**, 263; *E. V. Blackburn and C. J. Timmons*, in «Modern Reactions in Organic Synthesis», ed. C. J. Timmons, Van Nostrand Reinhold, London, 1970, p. 188.
248. *D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, and M. M. Pechet*, J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 2640.
249. *H. Reimann, A. S. Capomaggi, T. S. Strauss, E. P. Oliveto, and D. H. R. Barton*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 4481.

250. *P. Kabasakalian and E. R. Townley*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 2918.
251a. *Z. Cekovič and T. Srnić*, Tetrahedron Letters, 1976, 561.
2516. *R. D. Rieke and N. A. Moore*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 413; *M.-P. Bertrand and J.-M. Surzur*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 2393.
252. *R. Boachan, R. T. Merrow, and R. W. van Dolah*, Chem. Rev., 1955, **55**, 485; *J. Honeyman and J. W. W. Morgan*, Adv. Carbohydrate Chem., 1957, **12**, 117.
253. *A. F. Ferris, K. W. McLean, I. G. Marks, and W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 4078.
254. *G. A. Mortimer*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 1876.
255. *A. McKillop and M. E. Ford*, Tetrahedron, 1974, **30**, 2467.
256. *H. Suzuki, K. Ishizaki, S. Maruyama, and T. Hanafusa*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 51.
257a. *I. W. Lown and A. V. Joshua*, Canad. J. Chem., 1977, **55**, 508.
2576. *R. J. Ouellette and R. J. Bertsch*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2782.
258. *D. G. Scroggin, J. M. Riveros, and E. B. Wilson*, J. Chem. Phys., 1974, **60**, 1376.
259. *V. M. Csizmadia, S. A. Houlden, G. J. Koves, I. M. Boggs, and I. G. Csizmadia*. J Org Chem 1973, **38** 2281
260. *R. A. C. Carrington*, Spectrochim. Acta, 1960, **16**, 1279.
261. *R. T. M Fraser and N. C. Paul*, J. Chem. Soc. (B), 1968, 659, 1407.
262. *E. Buncel and A. N. Bourns*, Canad. J. Chem., 1960, **38**, 2457.
263. *N. Kornblum and H. W. Frazier*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 865.
264. *W. D. Emmons and J. P. Freeman*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, (a) p. 4391, (б) p. 4387.
265. *S. D. Ross, E. R. Coburn, and M. Finkelstein*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 585.
266. *D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse, and M. M. Pechet*, J. C. S. Perkin I, 1975, 2252.
267a. *A. L. Fridman, F. M. Mukhametshin, and S. S. Novikov*, Russ. Chem. Rev., 1971, **40**, 34 [*А. Л. Фридман, Ф. М. Мухаметшин, С. С. Новиков* — Усп. химии, 1971, **40**, 64].
2676. См. сс. 1а, р. 455; сс. 16, р. 592.
268. *I. H. Ridd*, Quart. Rev., 1961, **15**, 418.
269. *R. E. Lyle, J. E. Saavedra, and G. G. Lyle*, Synthesis, 1976, 462.
270a. *B. C. Chaltis and S. A. Kyrtopoulos*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 877.
2706. *L. K. Keefer and P. P. Roller*, Science, 1973, **181**, 1245.
271. *J. R. Perrott, G. Stedman, and N. Uysal*, J. C. S. Perkin II, 1977, 274.
272. *T. D. B. Morgan, G. Stedman, and M. N. Hughes*, J. Chem. Soc. (B), 1968, 344.
273a. *G. E. Hein*, J. Chem. Educ, 1963, **40**, 181; *P. A. S. Smith and R. N. Loeppky*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 1147.
2736. *B. Franck, J. Conrad, and P. Misbach*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1970, **9**, 892.
274. См. сс. 1а, р. 501.
275. *F. Miniski and R. Galli*, Chimica et Industrie, 1964, **46**, 423.
276. *P. Welzel*, Chem. Ber., 1971 **104**, 808.
277a. *E. Müller, H. Haiss, and W Rundel*, Chem. Ber., 1960, **93**, 1541.
2776. *E. Müller and H. Haiss*, Chem. Ber., 1963, **96**, 570.
278a. *P. N. Magee and J. M. Barnes*, Adv. Cancer Res., 1967, **10**, 164.
2786. *J. E. Baldwin, S. E. Branz, R. F. Gomez, P. L. Kraft, A. J. Sinskey, and S. R. Tannenbaum*, Tetrahedron Letters, 1976, 333.
279a. *J. D. Cooney, S. K. Brownstein, and J. W. ApSimon*, Canad. J. Chem., 1974, **52**, 3028
2796. *P. Rademacher and R. Stölevik*, Acta Chem. Scand., 1969, **23**, 660.
279в. *C. J. Michejda, N. E. Davidson, and L. K. Keefer*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 633.
280. *T. Poloński and K. Prajer*, Tetrahedron, 1976, **32**, 847.
281. *S. Billets, H. H. Jaffe, and F. Kaplan*, Org. Mass Spectrometry, 1973, **7**, 431; *J. W. ApSimon and J. D. Cooney*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 1367.
282. *B. T. Hayer and T. S. Stevens*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1088.

283. *D. Enders, T. Hassel, R. Pieter, B. Renger, and D. Seebach*, Synthesis, 1976, 548.
284. *C. G. Overberger, J. G. Lombardino, and R. C. Hiskey*, J. Amer. Chem Soc., 1958, 80, 3009; *C. G. Overberger and N. P. Marullo*, ibid., 1961, **83**, 1378.
285. *W. D. Emmons*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 3468.
286a. *E. M. Burgess and J. M. Lavanish*, Tetrahedron Letters, 1964, 1221; *Y. L. Chow*, ibid., 1964, 2333.
286б. *Y. L. Chow*, Accounts Chem. Res., 1973, **6**, 354.
287a. *Y. L. Chow, C. Colon, and S. C. Chen*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 2109; *M. P. Lau, A. J. Cessna, Y. L. Chow, and R. W. Yip*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 3808
287б. *Y. L. Chow, C. J. Colón, and D. W. L. Chang*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 1664.
288a. *Y. L. Chow, R. A. Perry, B. C. Menon, and S. C. Chan*, Tetrahedron Letters, 1971, 1545; *Y. L Chow, R. A. Perry, and B. C. Menon*, ibid., 1971, 1549.
288б. *K. S. Pillay and Y. L. Chow*, J. C. S. Perkin II, 1977, 93.
289a. *L. K. Keefer and C. H. Fodor*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 5747.
289б. *R. R. Frazer and L. K. Ng*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 5895.
290. *E. Yu. Belyaev, M. S. Tovbis, G. A. Suboch, and A. V. El'tsov*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1976, **12**, 462 [*Е. Ю. Беляев, М. С. Товбис, Г. А. Субоч, А. В. Ельцов* — Ж. орг. хим., 1976, **12**, 466].
291. *W. Baker and W. D. Ollis*, Quart. Rev., 1957, **11**, 15; *F. H. C. Stewart*, Chem. Rev., 1964, **64**, 129.
292. *H. U. Daeniker*, Helv. Chim. Acta, 1964, **47**, 33.
293. *J. E. Baldwin, D. H. R. Barton, N. J. A. Gutteridge, and R. J. Martin*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2184.
294. *D. L. H. Williams*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1343.
295a. *C. L. Bumgardner, K. S. McCallum, and J. P. Freeman*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 4417
295б. *B. C. Challis and M. R. Osborne*, J. C. S. Perkin II, 1973, 1526
295в. *D. L. H. Williams*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 375.
296. *P. R. Farina and H. Tieckelmann*. J. Org. Chem., 1973, **38**, 4259.
297. *D. Seebach and D. Enders* (a) Angew Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 301; (б) ibid., 1975. **14**, 15; Chem. Ber., 1975, **108**, 1293.
298. *D. Seebach and D. Enders*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 1102.
299. *P. R. Farina and H. Tieckelmann*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1070.
300. *E. Yu. Belyaev, M. S. Tovbis, G. N. Kuznetsova, and A. V. El'tsov*, J. Org. Chem. (U. S. S. R.), 1976, **12**, 405 [*Е. Ю. Беляев, М. С. Товбис, Г. Н. Кузнецова, А. В. Ельцов* — Ж. орг. хим., 1976, **12**, 412].
301. *A. F. Gracfe*, J. Org. Chem., 1958, 23, 1230.
302. *A. L. Fridman, V. P. Ivshin, and S. S. Novikov*, Russ. Chem. Rev., 1969, **38**, 640 [*А. Л. Фридман, В. П. Ившин, С. С. Новиков* — Усп. химии, 1969, **38**, 1448].
303. См. сс. 1а, p. 455; *G. F. Wright* в сс. 1г, p. 613 [*Дж. Ф. Райт*, в сс. 1г, с. 467]; *H. J. Backer*, Ahrens Sammlung, 1912, **18**, 459; *A. H. Lamberton*, Quart. Rev., 1951, **5**, 75.
304. *J. H. Ridd and E. F. V. Scriven*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 641.
305. *T. Yoshida and J. H. Ridd*, in «Industrial and Laboratory Nitrations», ed. L. F. Albright and C. Hanson, A. C. S. Symposium Series No. 22, A. C. S., Washington, 1976, p. 103.
306. *J. H. Robson and J. Reinhart*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 2453.
307. *G. N. R. Smart and G. F. Wright*, Canad. J. Res. (B), 1948, **26**, 284.
308. *G. F. Wright* в сс. 1г, pp. 633–635 [*Дж. Ф. Райт*, в сс. 1г, с. 467].
309. *L. J. Winters, D B. Learn, and S. C. Desai*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 2471.
310. *B. N. Biddle, R. S. Davidson, S. H. Harvey, and A. F. Singleton*, Chem. Comm., 1968, 311.
311. *W. N. White* in «Mechanism of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience. New York, 1971. vol. 3. p. 109.
312. *T. Urbański*, «Chemistry and Technology of Explosives», Pergamon Press, Oxford, 1964.

313. *A. H. Lamberton and H. M. Yusuf*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 397.
314a. *B. Unterhalt and D. Thamer*, Arch. Pharm., 1974, 307, 731.
314b. *B. Unterhalt and D. Thamer*, Synthesis, 1973, 676.
315. *A. H. Lamberton, I. O. Sutherland, I. E. Thorpe, and H. M. Yusuf*, J. Chem. Soc. (B), 1968, 6; *P. Hampson and A. Mathias*, Chem. Comm., 1968, 825; *A. R. Farminer and G. A. Webb*, Tetrahedron, 1975, 31, 1521.
316. *S. Bulusu, T. Axenrod, and G. W. A. Milne*, Org. Mass Spectrometry, 1970, 3, 13.
317. *C. Holstead and A. H. Lamberton*, J. Chem. Soc., 1952. 1886.
318a. *S. Brownstein, C. A. Bunton, and E. D. Hughes* J. Chem. Soc., 1958, 4354.
318b. *W. N. White and I. R. Klink*, J. Org. Chem., 1970, 35, 965; *W. N. White, H. S. White, and A. Fentiman*, ibid., 1976, 41, 3166.
318c. *D. V. Banthorpe and J. G. Winter*, J. C. S. Perkin II, 1972, 1259.
319. *J. Barrott, M. I. Gillibrand, and A. N. Lamberton*, J. Chem. Soc., 1951, 1282.
320. *E. H. White and C. A. Aufdermarsh, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 1174, 1179.
321. *D. Woodcock*, J. Chem. Soc., 1949, 1635; *W. E. Bachmann, W. J. Horton, E. L. Jenner, N. W. MacNaughton, and C. E. Maxwell*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 3132; *L. Goodman*, ibid., 1953, 75, 3019.
322. *I. Majer and J. Denkstein*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1966, 31, 2547.
323a. *C. C. Bombardieri and A. Taurins*, Canad. J. Chem., 1955, 33, 923.
323b. *A. H. Lamberton, C. Lindley, P. G. Owston, and J. C. Speakman*, J. Chem. Soc., 1949, 1641.

ЧАСТЬ 8.

ИМИНЫ, НИТРОНЫ, НИТРИЛЫ И ИЗОЦИАНИДЫ

8.1. АЗОМЕТИНЫ

ДЖ. ТЭННАНТ (University of Edinburgh)

8.1.1. ВВЕДЕНИЕ

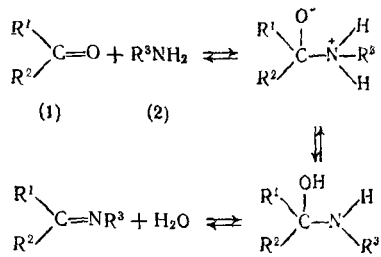
В настоящее время двойная связь углерод—азот как функциональная группа по своему значению в органической химии соперничает с двойной связью углерод—кислород, а в некоторых отношениях и превосходит ее. Различным аспектам химии азометинов посвящено свыше 300 обзоров и учебников. В данном разделе сделаны попытки представить исчерпывающую картину химии соединений, содержащих двойную связь углерод—азот. Обсуждение, однако, ограничится лишь ациклическими азометинами и циклическими структурами, в которых двойная связь углерод—азот не является составной частью ароматической системы. Более того, и о циклических азометинах речь будет идти лишь постольку, поскольку их свойства будут определяться их ациклическим компонентом.

8.1.1.1. Общие методы создания C=N-связи [2—4]

(1) Конденсация аминов с карбонильными соединениями [2—5]

Классический метод введения в молекулу углерод-азотной двойной связи состоит в конденсации альдегидов и кетонов (1) с различными соединениями, содержащими аминогруппу (2) (аммиак, амины, гидроксиламины и гидразины); происходит отщепление элементов воды и образование соответствующих азометинов (4) (основания Шиффа, оксимы, гидразоны) (уравнение 1). Процессы этого типа и раньше представляли интерес из-за возможности применения для очистки, характеристики и защиты альдегидов и кетонов. Установлено [6], что конденсация аминов с карбонильными соединениями представляет собой решающую стадию в целом ряде процессов, катализируемых ферментами (см. ниже); это стимулировало в последнее время интерес к иссле-

дованию механизма этой конденсации. На основании данных кинетических исследований [5, 7] предложен двухстадийный механизм (уравнение 1) образования азометинов (и обратной реакции их гидролиза), включающий образование тетраэдрического интермедиата, карбиноламина (3), который в некоторых случаях удается выделить (например, при взаимодействии хлораля с гидроксиламином; см. также ссылку [7б]), а в других — обнаружить в растворах с помощью проточной спектроскопии ЯМР [8].



(1)

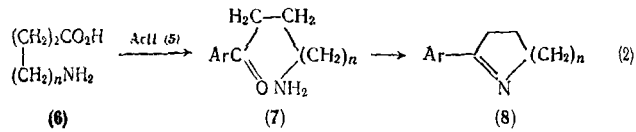
$R^1, R^2 = H, Alk, Ar;\quad R^3 = Alk, Ar, OH, OR, NHR, Hal$

Образование азометинов, как правило, катализируется кислотами. Скорость конденсации обычно тем выше, чем больше нуклеофильность аминного компонента, она сильно зависит от значения pH, оптимальные условия — pH 4. В нейтральной среде скоростьопределяющей стадией является дегидратация карбиноламина, тогда как в кислой среде — его образование. При конденсации с гидроксиламином или гидразином равновесный процесс (см. уравнение 1) в значительной мере смещен вправо и прямо приводит к образованию оксимов и гидразонов. В реакциях конденсации карбонильных соединений с аммиаком и аминами, напротив, равновесие сильно смещено влево; для получения имина или основания Шиффа необходимо вести азеотропную отгонку воды. На практике из-за склонности карбиноламинного интермедиата к полимеризации получить имин при реакции альдегида с аммиаком или солями аммония не удается.

Альдегиды и диалкилкетоны гладко конденсируются с первичными аминами, давая соответствующие основания Шиффа, тогда как арилкетоны обладают относительно низкой реакционной способностью, в этом случае требуется большее время реакции и применение катализаторов (протонные кислоты, $ZnCl_2$, эфират BF_3). Инертность арилкетонов удается преодолеть, если проводить реакцию с производным амина и щелочного металла в жидком аммиаке. С помощью этого метода из бензофенона был получен его анил с выходом 50%. Основания Шиффа, полученные из формальдегида или алифатических альдегидов, весьма склонны к полимеризации, причем в последнем случае она идет по

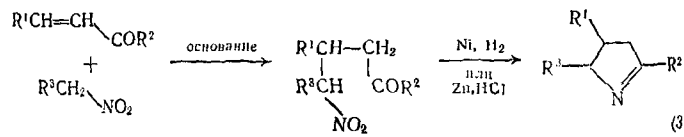
тину альдольной конденсации. В то же время шиффовы основания из ароматических альдегидов и кетонов устойчивы. Образование оснований Шиффа из альдегидов и кетонов часто приводит к смеси *син*- и *анти*-стереоизомеров (см. разд. 8.1.1.2), которые очень редко удается выделить порознь из-за низкого энергетического барьера взаимных переходов.

Внутримолекулярная конденсация легкодоступных γ- или δ-аминокарбонильных соединений (7; $n = 1$ или 2) представляет собой общий путь *синтеза* пяти- и шестичленных циклических шиффовых оснований (8; $n = 1$ или 2) [9]. Примерами такого рода циклизаций служат реакции, представленные уравнениями 2 и 3.



(2)

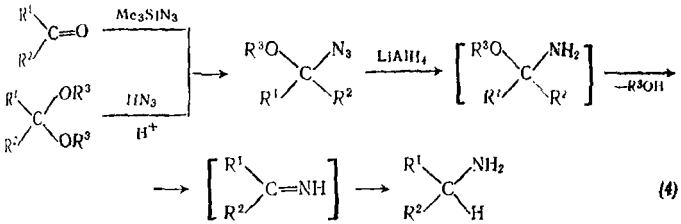
Ar = *n*-ROC_6H_4; $n = 1$ или 2



(3)

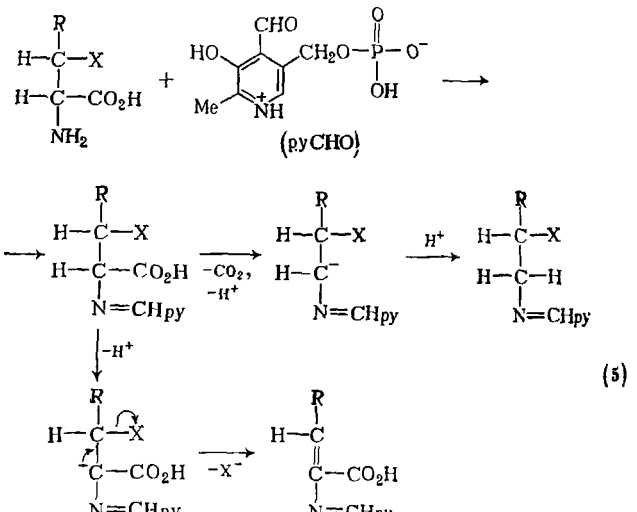
Основания Шиффа выделяют также как промежуточные соединения в ряде важных, хорошо известных синтетических процессов, в том числе при гомологизации аминов и при синтезе альдегидов. Так, образование азометинов — ключевая стадия в гидрогенолитическом алкилировании аммиака и первичных аминов альдегидами и кетонами над никелевым или платиновым катализатором [10], представляющем собой общий метод синтеза первичных и вторичных алкиламинов. В родственной реакции Лёйкарта [10, 11] аммиак и первичные амины алкилируются альдегидами и кетонами в присутствии муравьиной кислоты, которая служит и восстановителем, и растворителем. В модификации Эшвайлера — Кларка [10, 11] реакции Лёйкарта муравьиная кислота заменена смесью формальдегида и муравьиной кислоты. Предполагаемыми интермедиатами при восстановительном образовании аминов из алкоксиазидов (уравнение 4) являются имины; эта реакция особенно рекомендуется для аминирования затрудненных кетонов [12]. Иминиевые катионы являются промежуточными соединениями в реакциях последовательного окисления и гидролиза, используемых для превращения арилметилгалогенидов в альдегиды взаимодействием с гексаметилентетрамином (реакция Соммле [13]). Можно выделить основания Шиффа, являющиеся промежуточными соединениями в эффективных синтезах альдегидов путем восстановления нитрилиевых солей триэтилси-

лином [14] или восстановительного аминирования карбоновых кислот с использованием лития в метиламине [15].



(4)

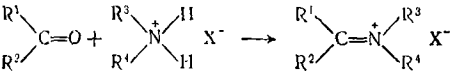
В настоящее время образованию (и гидролизу) оснований Шиффа стали придавать особое значение. Было показано [6, 16], что способность пиридоксаль-5-фосфата выступать кофактором в ферментативных превращениях α-аминокислот (например, при рацемизации, α- и β-декарбоксилировании [17], ретроальдольном распаде, α,β-элиминировании и трансаминировании [18]) обусловлена пониженной электронной плотностью в α-положении аминокислоты вследствие образования основания Шиффа. Примеры такого рода процессов — α-декарбоксилирование и α,β-элиминирование — приведены на схеме 5.



(5)

Соли вторичных аминов (перхлораты и фторбораты) легко вступают в реакцию с альдегидами и кетонами [2, 19, 20], давая иминиевые соли (уравнение 6); этот метод особенно применим

для крупномасштабного синтеза этих универсальных синтетических интермедиатов. Иминиевые соли — ключевые интермедиаты и при аминоалкилировании соединений с активным атомом водорода взаимодействием с альдегидом или кетоном и вторичным амином в кислой среде (реакция Манниха [21]); реакция находит широкое применение в синтезе [22].



(9) (10) (11) (6)

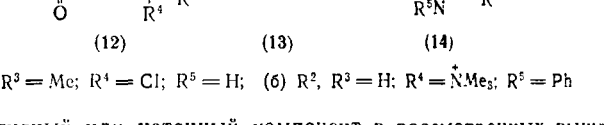
Конденсация [2, 23, 24] альдегидов и кетонов с гидроксиламином (образующимся *in situ* из соли при действии основания) и О-замещенными гидроксиламинами, приводящая к оксимам и О-замещенным оксимам, обычно протекает легче, чем конденсация аминов с карбонильными соединениями. Оксимирование подобно образованию шиффовых оснований катализируется кислотами, но его обычно проводят в буферном растворе (например, в фосфатном буферном растворе) при pH ~ 4, чтобы обеспечить оптимальную скорость реакции. Оксимирование стерически затрудненных кетонов рекомендуют проводить в основной среде. Вместо гидроксиламина для оксимирования альдегидов и кетонов можно использовать динатриевую соль гидроксиламиндисульфоновой кислоты $HON(SO_3^- Na^+)_2$, которую можно легко приготовить *in situ* пропусканием диоксида серы в водный раствор нитрита натрия и бисульфита натрия.

Из альдегидов и кетонов образуются обе стереоизомерные (*син* и *анти*) формы оксимов (см. разд. 8.1.1.2), преобладает более термодинамически устойчивая *анти*-форма. В отличие от *син*- и *анти*-форм шиффовых оснований (см. выше) *син*- и *анти*-изомерные оксимы могут существовать порознь; часто удается провести оксимирование в контролируемых условиях, так чтобы отдельно получить каждый изомер.

Альдегиды и кетоны конденсируются с гидразином, давая незамещенные по атому азота гидразоны или азины, причем азины часто являются основным или единственным продуктом. Для образования N-незамещенных гидразонов необходимо полное отсутствие кислот и использование большого избытка гидразина. N-Незамещенные гидразоны могут быть получены и обменной реакцией азина с гидразином. Гидразоны бензальдегидов, содержащих в кольце электронодонорную группу (например, гидразон *п*-диметиламинобензальдегида) отличаются особой неустойчивостью и самопроизвольно диспропорционируют в азины, тогда как гидразоны бензальдегидов с электроноакцепторными заместителями устойчивы (например, гидразон *п*-нитробензальдегида не способен к самопроизвольному образованию азина). Алкиларилкетоны при реакции с гидразином в отсутствие кислоты дают гидразоны, а в присутствии кислоты — азины. Диарилкетоны слабо реагируют

с гидразином; для превращения их в N-незамещенные гидразоны требуются более жесткие условия (повышенные температуры, катализаторы дегидратации).

Моно- [25] и несимметричные дизамещенные гидразины реагируют с альдегидами и кетонами одиозначным образом; реакцию часто проводят в кислой среде и выходы соответствующих гидразонов высоки. Аналогично реагируют *п*-толуолсульфонилгидразин (тозилгидразин) $n\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHNH}_2$, семикарбазид $\text{NH}_2\text{CONHNH}_2$ и тиосемикарбазид $\text{NH}_2\text{CSNHNH}_2$. β-Галогенкетоны и альдегиды (**12а**) или основания Манниха (**12б**) реагируют с гидразином и монозамещенными гидразинами (**13**), давая циклические гидразоны (Δ^2-пиразолины [26]), например (**14а**) и (**14б**) (уравнения 7). Аналогичные реакции с гидроксиламином ведут к Δ^2-изоксазолинам [27].

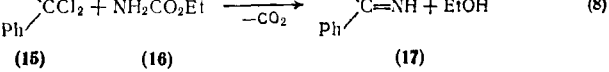


(7)

(12) (13) (14)

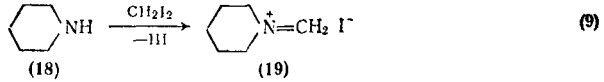
(а) R^2, $R^3 = Me$; $R^4 = Cl$; $R^5 = H$; (б) R^2, $R^3 = H$; $R^4 = \overset{+}{N}Me_3$; $R^5 = Ph$

Альдегидный или кетонный компонент в рассмотренных выше реакциях конденсации с успехом может быть заменен «замаскированным» карбонильным реагентом (гидрат альдегида или кетона, ацетат, ацеталь, тиоацеталь, простой эфир енола, дисульфид и *гем*-дигалогенпроизводное), в особенности если исходное карбонильное соединение неустойчиво. Так, диэтилацетали гладко реагируют с аминами и дают соответствующие основания Шиффа с хорошим выходом, а при реакции простого эфира енола с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии эфирата BF_3 получают соответствующий оксим. Использование *гем*-дихлор- или *гем*-дибромпроизводных особенно оправдано в тех случаях, когда исходные карбонильные соединения слишком вяло вступают в конденсацию, как, например, в случае диарилкетонов. Так, дихлорид (**15**) при нагревании конденсируется с этилкарбаматом (**16**), давая бензофенонимин (**17**) (уравнение 8). Аналогично реагируют вторичные амины с дииодметаном, давая иминиевые соли [(**18**)→(**19**)] (уравнение 9).



(8)

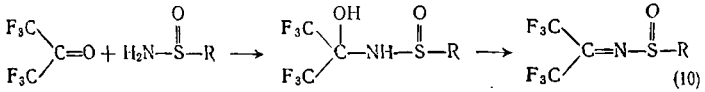
(15) (16) (17)



(9)

(18) (19)

Известно немного примеров конденсации первичных амидов с альдегидами и кетонами, приводящей к ацилиминам [28]. В то же время, в реакцию легко вступают такие реагенты, как этилкарбамат NH_2CO_2Et, хлорамин NH_2Cl и сульфинамиды $RSONH_2$. В качестве примера реакций этого типа приведена конденсация реакционноспособного кетона — гексафторацетона (20) — с сульфинамидами (21), приводящая к карбиноламину (22), который можно дегидратировать в алкилиденсульфинимид (23) при действии уксусного ангидрида или фосфорилхлорида в пиридине; выходы при этом от умеренных до хороших (30—70%) [29] (уравнение 10).



(20) (21) (22) (23) (10)

(2) Реакции иминного обмена [2, 4]

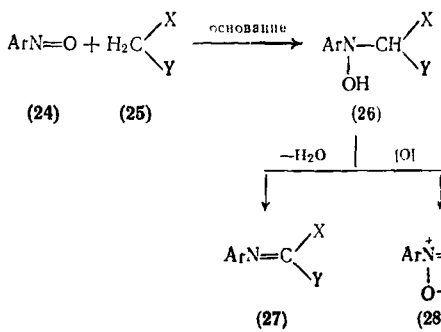
Возможность синтеза азометинов, основанного на реакции иминного обмена, обусловлена равновесной природой реакций конденсации аминов с карбонильными соединениями (ср. уравнение 1). Так, анилы $R_2C=NAr$ реагируют с гидроксиламином или гидразинами и дают в результате иминного обмена соответствующие оксимы и гидразоны; в свою очередь, при реакции оксимов с гидразинами получают гидразоны. Равновесие часто можно сместить в нужном направлении, особенно если аминный компонент, подлежащий замещению, более летуч, чем вновь вступающий. Отсюда следует, что имины $R_2C=NH$ будут реагировать с аминосоединениями с преимущественным отщеплением аммиака и образованием других азометинов (оснований Шиффа, оксимов, гидразонов). Это превращение особенно целесообразно применять в случае иминов, являющихся производными затрудненных кетонов, которые заведомо с трудом будут вступать в непосредственную конденсацию.

Азометины можно получить и таким трансиминированием, при котором один карбонильный компонент замещает другой, входящий в состав азометина. Примером этого типа реакций служит регенерация кетонов из оксимов при действии формальдегида.

(3) Реакции конденсации по метиленовой группе [2—4]

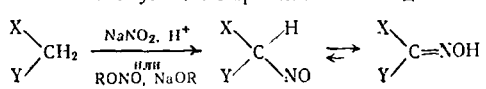
Ароматические нитрозосоединения (24) вступают в катализируемую основаниями конденсацию с соединениями с активной метиленовой группой (25; X и Y — электроноакцепторные заместители) (реакция Эрлиха — Закса); образующиеся промежуточные соединения (производные гидроксиламина) (26) можно дегидратировать в азометины (27) или окислить в нитроны (28) (урав-

нение 11). Эта реакция катализуется различными основаниями ($NaOH$, K_2CO_3, пиперидин); в нее вступают различные соединения с активной метиленовой группой, в том числе арилметилцианиды, малоновые эфиры, β-кетоэфиры, β-дикетоны, флуорены, циклопентадиены, а также активированные замещением в ядре метиларены (например, 2,4-динитротолуол). При использовании для конденсации сильноосновных катализаторов образование азометинов преобладает над образованием нитронов. Следует, однако, отметить, что реакция Эрлиха — Закса имеет ограниченное применение из-за относительной малодоступности исходных нитрозоаренов и низких выходов вследствие конкурирующего процесса образования нитронов.



(11)

При реакции соединений с активной метиленовой группой (29) с различными нитрозирующими агентами ($NaNO_2$, H^+; $NOCl$; $RONO$, $NaOR$ или HCl; N_2O_3) при 0—50 °С (или ниже) образуются неустойчивые нитрозоалканы (30), превращающиеся обычно в оксимы (31) [2, 24, 30] (уравнение 12). Следует избегать избытка нитрозирующего агента, иначе может произойти дезоксимирование в соответствующее карбонильное соединение.

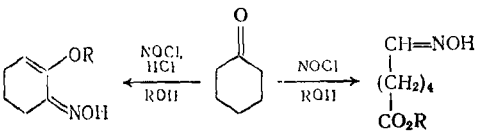


(12)

X, Y = CHO, COR, CO_2R, CN, NO_2

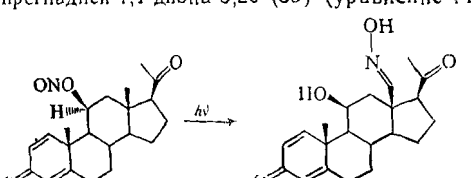
Соединения с метиленовой группой, активированной находящейся по соседству одной сложноэфирной группой, не вступают в реакцию нитрозирования, тогда как соответствующие монокето-, моноциано- или мононитрометиленовые соединения гладко нитрозируются. Так, нитрозирование первичных нитропарафинов в виде солей (нитронаты) — лучший синтетический способ получения нитроловых кислот (уравнение 12; X = NO_2, Y = H или алкил). Алкильные группы, активированные нитроарильным заместителем, также

легко нитрозируются. Соединения с активной метиленовой группой можно оксимировать и N-нитрозаминами в отсутствие катализаторов. Было показано [31], что при реакции циклогексанона (33) с нитрозилхлоридом в спиртовых растворителях в присутствии хлористого водорода образуются 2-алкокси-3-оксиминоциклогексены (32), а в отсутствие хлористого водорода — эфиры 6-оксиминогексановой кислоты (34) с выходом 50—90% в результате нитролиза углерод-углеродной связи (уравнение 13).



(32) (33) (34) (13)

Оксимы получают также с высоким выходом [2, 24] при облучении насыщенных алифатических или циклоалифатических углеводородов при 325—600 нм в присутствии хлора и оксида азота или нитрозилхлорида и хлористого водорода. Фотонитрозирование — свободнорадикальный процесс; из-за отсутствия специфичности основная область его приложения — циклоалканы. Так, например, фотонитрозирование циклогексана в циклогексаноноксим является ключевой стадией при производстве капролактама. Тем не менее фотонитрозирование метильных групп представляет собой практически важный путь получения альдоксимов [32]. Внутримолекулярное фотонитрозирование метильных групп, приводящее к альдоксимам, служит основой реакции Бартона [33]. Этот элегантный и широко применяемый метод позволяет вводить функциональные группы в инертные ангулярные метильные заместители в стероидах и родственных соединениях путем внутримолекулярного нитрозирования, осуществляемого при фотолизе должным образом расположенных нитритных групп. Так, удобный метод синтеза [33] ацетата 1,2-дегидроальдостерона включает на ключевой стадии специфическую функционализацию (оксимирование) метильной группы при C-13 путем фотолиза 11 β-нитрита 11 β-гидроксипрегнадиен-1,4-диона-3,20 (35) (уравнение 14).



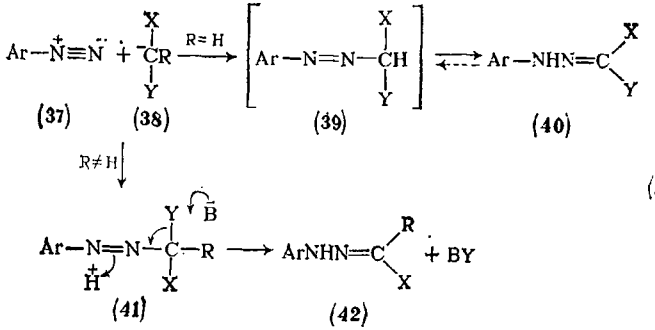
(35) (36) (14)

Арендиазониевые соли (37), как правило, вступают в конденсацию с соединениями с активной метиленовой группой в форме

карбанионов (38; R = H) при 0—20 °C в буферных растворах (обычно водно-спиртовой раствор ацетата натрия), давая неустойчивые промежуточные азосоединения (39), которые таутомеризуются в соответствующие гидразоны (40) (уравнение 15) [2, 25, 34, 35]. Заместители, активирующие метиленовую группу, могут быть самыми различными (X и Y; уравнение 15); их можно расположить в следующий ряд по степени активации метиленовой группы к реакции сочетания:

$$NO_2 > CHO > COR > CN > CO_2Et > CONH_2 > CO_2H > SO_2R > SOR > Ph$$

Заместителями, находящимися при метиленовой группе и обеспечивающими успешную реакцию сочетания, могут также быть гетероарильные остатки, четвертичная аммониевая (пиридиниевая, $^+NR_3$) и сульфониевая группы. В реакцию сочетания могут вступать также енамины и простые эфиры енолов. Если один из заместителей при метиленовой группе — карбоксил, может происходить самопроизвольное декарбоксилирование; продуктом реакции в этом случае является монозамещенный гидразон (40; X = H).



(15)

(37) (38) (39) (40) (41) (42)

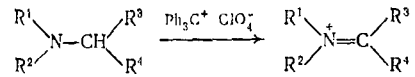
Область применения этого очень удобного способа синтеза гидразонов значительно расширена за счет использования алкилированных и арилированных метиленовых компонентов (38; R = алкил или арил). В данном варианте сочетания (реакция Яппа — Клингемана) [36, 37]) промежуточное азосоединение (41; R = алкил или арил) (в некоторых случаях его удается выделить) превращается в алкилированный или арилированный гидразон (42) путем сольволитического отщепления ацильного заместителя. Не было ни одного случая, когда бы при реакции Яппа — Клингемана происходило сольволитическое отщепление цианогруппы. Ожидаемый порядок предпочтительного отщепления ацильных заместителей таков: CHO > RCO > ArCO. Гидразоны, продукты реакции Яппа — Клингемана, используются в качестве субстратов в синтезе индолов по Фишеру.

(4) Дегидрирование (окисление) аминосоединений в азометины [2]

Дегидрирование аминов [3, 4] редко используют как метод практического синтеза оснований Шиффа, так как трудно предотвратить переокисление. Однако имеется несколько сообщений [3, 4] о дегидрировании первичных или вторичных алкиламинов над никелевым, платиновым или хромовым катализаторами или при действии серы или селена; соответствующие азометины были получены с приемлемыми выходами [3, 4].

Использование таких окислителей, как диоксид марганца или перманганат калия, также дает неудовлетворительные результаты. Однако окисление вторичных алкиламинов пероксикислотами при низких температурах (0 °C) дает соответствующие шиффовы основания с выходами до 80%. *трет*-Бутилпероксид также окисляет вторичные алкиламины по свободнорадикальному механизму, шиффовы основания образуются с выходом ~60%.

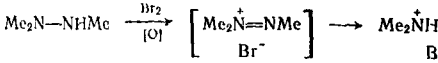
Реагенты, осуществляющие отрыв гидрид-иона (фторбораты диазония, тритилперхлорат), окисляют третичные амины (43) до иминиевых солей (44) (уравнение 16) с отличными выходами; единственное ограничение состоит в том, что образующаяся иминиевая соль должна быть более слабым акцептором гидрида, чем применявшийся реагент [19a, 20]. Этот метод особенно подходит для синтеза иминиевых солей из пространственно затрудненных третичных аминов.



(43) (44) (16)

Моно- и дизамещенные гидроксиламины окисляются [2, 24] в оксимы под действием различных окислителей [хиноны, галогены, гипохлористая кислота, пероксикислоты, кислород в присутствии солей меди(II), оксид ртути, хлорид железа(III), перманганат калия, дихромат калия]. При окислении дизамещенных гидроксиламинов в качестве побочных продуктов часто выделяют нитрозоалканы. Анодное окисление [38] монозамещенных гидроксиламинов также приводит к оксимам.

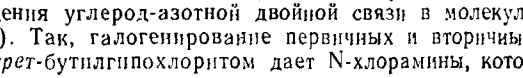
При осторожном окислении гидразинов бромом, хлоридом железа(III) или оксидом ртути(II) наряду с азинами образуются гидразоны [2], вероятно, за счет возникновения и таутомеризации промежуточных катионных азосоединений [(45)→(46)→(47)] (схема 17). Азосоединения, получающиеся при анодном окислении симметрично дизамещенных гидразинов [38], таутомеризуются, если к этому есть структурные предпосылки, образуя гидразоны.



(45) (46) (47) (17)

(5) Реакции отщепления, приводящие к азометинам [2, 3]

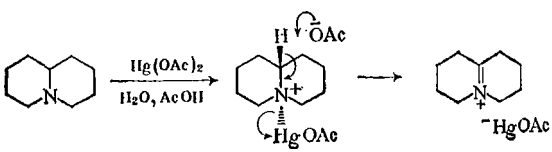
Термическое или катализируемое основаниями отщепление от субстратов (**48**), образующихся при атаке электрофильными реагентами (при галогенировании, нитрозировании, нитровании, сульфонилировании) по атому азота в первичных и вторичных алкиламинах, является общим (и не таким уж необычным) методом введения углерод-азотной двойной связи в молекулу (уравнение 18). Так, галогенирование первичных и вторичных алкиламинов *трет*-бутилгипохлоритом дает N-хлорамины, которые под-



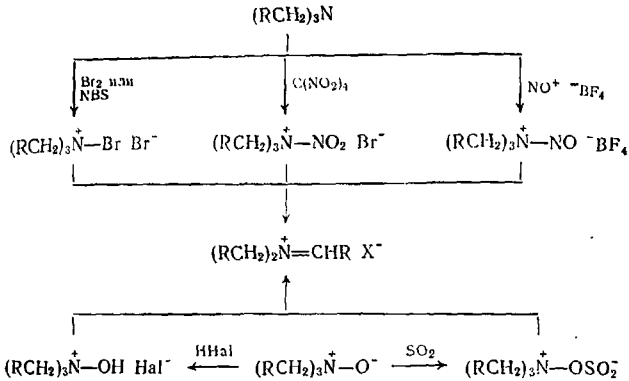
(48) (49) (18)

вергаются самопроизвольному или катализируемому основаниями отщеплению хлористого водорода, приводящему с хорошими выходами к соответствующему имину или шиффову основанию. Эта методика представляет собой лучший метод получения [9] Δ^1-пирролина и Δ^1-пиперидеинов и является одной из стадий асимметрического синтеза аминов, включающего трансаминирование [39]. Полагают, что окислительное превращение первичных и вторичных аминов в соответствующие основания Шиффа с высоким (~90%) выходом при действии аренсульфонилпероксидов в этилацетате при −78 °С происходит путем N-сульфонилирования и последующего отщепления [40]. Образование связи C=N за счет подобного отщепления использовано в синтезе *in situ* N-ацилиминов [41] и синтезе ацилгидразонов из алкилгалогенидов [42]. Катализируемое основаниями превращение *о*-ацетиларенсульфогидроксамовых кислот в оксимы [2, 24] представляет собой родственный процесс.

Образование C=N-связи в результате отщепления широко используется как общий метод синтеза иминиевых солей [2, 9, 19, 20] (см., например, уравнения 19, 20). Считают [43], что обычное α-амидоалкилирование ароматических соединений, олефинов и соединений с активным атомом водорода действием N-(α-хлоралкил)амидов в кислой среде происходит с образованием в качестве реакционноспособного промежуточного соединения ациламиниевого катиона.



(19)



(20)

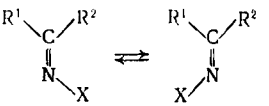
Двойную связь углерод—азот можно ввести в молекулу и с помощью реакций фрагментации. Так, илиды азота, образующиеся из азиридинов и карбенов, самопроизвольно распадаются на алкены и азометины [44], а фотолитическое отщепление азота [45] из иминотетразолов представляет собой путь синтеза иминоазиридинов. Общим методом синтеза шиффовых оснований является фотолитический отрыв диоксида углерода от N-нитрозо-α-аминокислот [46], а термическое отщепление диоксида углерода из 1,2-оксазиниевых солей, приводящее к имидатам,— ключевая стадия в элегантном синтезе [47] циклических диеновых сложных эфиров. Для синтеза иминиевых солей обычно используют реакции фрагментации различных четвертичных аммониевых соединений [19a, 20] и распад γ-аминогалогенидов и -тозилатов и α-аминокетоксимов по Гробу [48].

8.1.1.2. Геометрическая (*син-анти*)изомерия, прототропная таутомерия и молекулярные перегруппировки азометинов.

(1) Геометрическая (син-анти) изомерия [4,49]

Из-за относительной жесткости углерод-азотной двойной связи и нелинейности структур, содержащих эту связь, N-замещенные азометины (шиффовы основания, оксимы и гидразоны) потенциально могут существовать в двух различных геометрически изомерных формах (**50**) и (**51**). В случае N-замещенных альдиминов термодинамически более устойчивой оказывается структура (**50**, $R^2 = H$, X = алкил или арил), в которой атом водорода расположен по ту же сторону от двойной связи, что и заместитель при азоте; ее обозначают как *анти*-изомер. Структура (**51**; $R^2 = H$, X = алкил или арил) отвечает менее устойчивому *син*-изомеру. В случае оксимов и гидразонов более устойчивые структуры (**50**;

$R^2 = H$; $X = OR, NR_2$), атом водорода в которых находится с той же стороны двойной связи, что и заместитель при азоте, называют *син*-изомерами; *анти*-изомер изображен формулой (51; $R^2 = H$, $X = OR, NR_2$). В случае N-замещенных кетиминов, кетоксимов и гидразонов кетонов обозначение конфигураций следует оговаривать особо. Конфигурация (*син* или *анти*) азометинов может быть однозначно установлена с помощью спектроскопии ЯМР [50].



(50) **(51)**

$R^2 < R^1$

Способность альдоксимов и кетоксимов существовать в *син*- и *анти*-изомерных формах была выявлена уже довольно давно; это один из классических примеров геометрической изомерии. Существование *син*- и *анти*-форм у шиффовых оснований и гидразонов было однозначно показано лишь недавно с помощью ЯМР-спектроскопии, которая вообще оказалась мощным инструментом изучения *син-анти*-изомерии азометинов. Ранее публиковавшиеся сообщения о раздельном существовании и выделении *син*- и *анти*-форм шиффовых оснований и гидразонов необоснованы; скорее всего речь шла не об изомерии, а о таких явлениях, как полиморфизм и термо- и фотохромизм. С помощью спектроскопии ЯМР было отчетливо показано, что многие N-алкил- и N-арилальдимины в твердом состоянии и в растворе существуют исключительно в более устойчивой *анти*-форме (50; $R^2 = H$, $X =$ алкил или арил) [51]. Менее устойчивый *син*-изомер (51; $R^2 = H$, $X =$ алкил или арил) часто удается получить лишь путем фотоперегруппировки *анти*-изомера при низких температурах (от -70 до -100 °С), при которых скорость термической реверсии относительно низка и за ее ходом можно проследить с помощью ЯМР. В то же время, по данным исследований С-арил-N-алкилальдиминов методом ЯМР [52], оказалось, что при комнатной температуре присутствует менее устойчивый *син*-изомер; его равновесная концентрация довольно значительна. Кроме того, при комнатной температуре равновесие устанавливается достаточно медленно, это позволяет проводить съемку спектров ЯМР при изменяющихся температурах и тем самым оценить скорость *син* $\rightleftarrows$ *анти*-инверсии. N-Алкил- и N-арилкетимины в твердом состоянии существуют исключительно в более устойчивой изомерной форме, а в растворе устанавливается равновесие между *син*- и *анти*-формами; скорость инверсии и в этом случае можно определить с помощью ЯМР-спектроскопии при различных температурах. Высокоэнергетические барьеры *син* $\rightleftarrows$ *анти*-инверсии в имидатах, как было показано [53], снижаются при протонировании; это указывает на

то, что отталкивание неподеленной электронной пары в значительной степени определяет конфигурационную стабильность азометинов.

Как уже отмечалось, оксимы обладают достаточно высокой конфигурационной устойчивостью, что обеспечивает раздельное существование и возможность выделения *син-* и *анти*-изомеров. В растворе же быстро устанавливается равновесие между *син-* и *анти*-формами; в этом случае также можно определить скорость процесса с помощью ЯМР при различных температурах. Напротив, конфигурационная стабильность простых эфиров оксимов настолько высока, что спектры ЯМР их растворов заметно не меняются при изменении температуры. В то же время, *син-анти*-изомеризацию этих эфиров оксимов можно осуществить путем протонирования или облучения. Уместно в связи с этим упомянуть, что простые тиоэфиры оксимов взаимопревращаются в 10^{11} раз быстрее, чем их кислородные аналоги, что было установлено на основании спектров ЯМР при разных температурах [54].

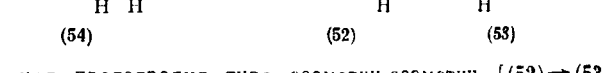
При синтезе гидразонов обычно получают более устойчивый изомер, который в растворе находится в равновесии со своим конфигурационным партнером. Скорости *син* $\rightleftarrows$ *анти*-взаимопревращений гидразонов часто можно определить довольно легко с помощью ЯМР-спектроскопии. Напротив, спектры ЯМР N-галогенкетиминов не меняются с изменением температуры; это находится в соответствии с их конфигурационной устойчивостью. Часто удается выделить *син-* и *анти*-формы этих азометинов.

Достижения последнего времени [55] в области изучения *син-анти*-изомеризации азометинов относились, главным образом, к выяснению тонкого механизма, по которому происходит это взаимопревращение. Было предложено два механизма: внеплоскостной (*out-of-plane*) «вращательный» процесс, включающий дипольярное переходное состояние, и механизм плоскостного «бокового сдвига» с линейным переходным состоянием. Параметры активации *син* $\rightleftarrows$ *анти*-взаимопревращения для N-алкилкетиминов [56] и -гидразонов [57] согласуются с последним. Однако, по-видимому, факторы, определяющие, по какому механизму пройдет изомеризация, очень тонко сбалансированы: механизм бокового сдвига изменяется на вращательный при изменении природы *пара*-заместителя в N-арилгексафторацетонкиминах [58]. Расчет по методу MINDO/3 [59] свидетельствует о том, что в случае нитронов инверсия проходит по вращательному механизму.

(2) *Прототропная таутомерия*

К обычным типам прототропной таутомерии соединений с двойной связью углерод—азот относятся: (а) нитрозо-оксимная [24] [(уравнение 21); (52) $\rightleftarrows$ (53), X = O], (б) азо-гидразонная [60, 61] [(52) $\rightleftarrows$ (53), X = NR) и (в) азометин-азометинная [(52) $\rightleftarrows$ (53), X = CR_2] [4]. У соединений, содержащих подвиж-

ный атом водорода при α-углеродном атоме (по отношению к азометиновой группировке), возможны еще два типа таутомерии: гидразон-енгидразинная [60, 61] [(52)⇄(54); X = NR] и азометин-енаминная [4] [(52)⇄(54); X = CR_2]. Для трех простейших триадных прототропных систем наблюдается следующий порядок увеличения скорости превращения: азометин-азометин < < азо-гидразон < нитрозо-оксим; он соответствует [1,3]-переносу протона к более электроотрицательному центру (C→N→O). Следствием легкости C→O-прототропного сдвига является то, что первичные и вторичные нитрозоалканы перегруппировываются в оксимы, как только образуются; этим пользуются для получения оксимов путем нитрозирования по углероду (см. уравнение 12). Неустойчивость азоалканов, образующихся [34, 35] как первичные продукты при сочетании соединений с активной метиленовой группой с солями арендиазония (по сравнению с устойчивостью соответствующих гидразонов) также показывает легкость C→N-[1,3]-прототропного сдвига. В то же время, по данным спектроскопических исследований [60], в растворе имеется небольшое количество азо-таутомера (53, X = NR) в равновесии с гидразоном (52; X = NR). Превращение гидразона в азо-таутомер можно также провести в присутствии оснований [61]. Равновесие гидразон — енгидразин [(52)⇄(54); X = NR] также значительно смещено в сторону образования гидразона [61], хотя моногидразоны β-кетоэфиров и β-кетонитрилов в растворах [62] полностью или частично перегруппировываются в енгидразины, безусловно, в результате стабилизации за счет сопряжения.



(54) (52) (53) (21)

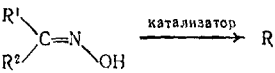
Триадная прототропия типа азометин-азометин [(52)⇄(53); X = CR_2] протекает довольно вяло; обычно она ускоряется при нагревании в присутствии сильного основания, например EtONa в EtOH [63]. Было показано, что происходящий при этом [1,3]-протонный сдвиг осуществляется ступенчато путем переноса протона с присущей этому процессу полной стереоспецифичностью [64] с одной плоскости промежуточно образующегося азааллильного аниона [65] на другую. Стереоспецифичность превращения азометин-азометин делает эту систему привлекательной как модель изучения ферментативного трансаминирования α-аминокислот, проходящего при участии пиридоксаль-5-фосфата [64].

Как можно было ожидать для случая C→N-прототропного сдвига, азометин-енаминная прототропия типа [(52)⇄(54); X = CR_2] гораздо легче осуществима, чем параллельно протекающая азометин-азометинная прототропия. Подвижность этой системы такова, что, хотя в твердом состоянии устойчивой структурой

оказывается азометиновая форма [4, 9, 66], в растворе, особенно в полярных растворителях, таких, как диметилсульфоксид [67], существует равновесие азометин — енамин, которое легко обнаружить физическими и химическими методами [4]. В определении положения равновесия азометин — енамин важную роль играют и эффекты заместителей [68].

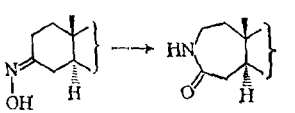
(3) Молекулярные перегруппировки

Катализируемое кислотами превращение оксимов (55) в амиды (56) и (57) (перегруппировка Бекмана [49, 69]; уравнение 22), несомненно, является наиболее известной и наиболее тщательно исследованной перегруппировкой азометинов.



(55) (56) (57) (22)

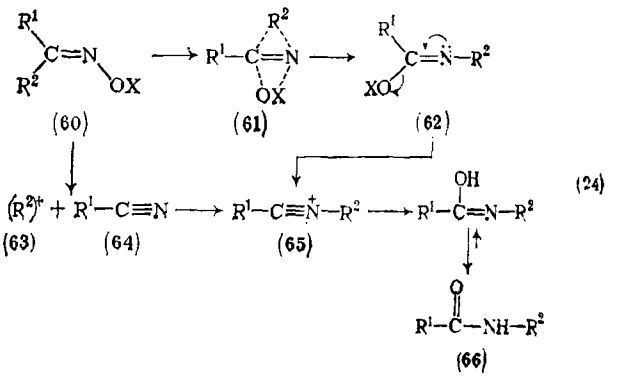
К числу обычных катализаторов, которые вызывают это превращение, относятся пентахлорид фосфора в эфире, концентрированная серная кислота, тионилхлорид, полифосфорная кислота и аренсульфонилхлориды. Бекмановская перегруппировка эффективно протекает и в слабо основных условиях при нагревании оксима в гексаметилтриамидофосфате [70]. Известны и другие методики, позволяющие в мягких условиях и с высоким выходом провести эту перегруппировку: кипячение оксима в ксилоле в присутствии силикагеля [71] и реакция с карбоновыми кислотами в присутствии азоэтилформиата и трифенилфосфина при 0 °С в апротонных растворителях (тетрагидрофуран) или в слабокислой среде [72]. Перегруппировка Бекмана широко использовалась для превращения циклических кетоксимов в соответствующие лактамы с расширением цикла. При этом нельзя не упомянуть о промышленно важном превращении оксима циклогексанона в капролактам, а также о расширении цикла при переходе от кетоксимов в составе кольца А стероидов (58) к А-азастероидам (59) (уравнение 23). Перегруппировку Бекмана использовали также для синтеза α-аминокислот и пептидов [73].



(58) (59) (23)

В ранних работах [49, 69] по исследованию механизма бекмановской перегруппировки было показано, что мигрирующая группа смещается со своей электронной парой (увеличение электронной плотности ускоряет перегруппировку, введение электроно-

акцепторных заместителей замедляет ее) и миграция происходит внутримолекулярно (отсутствие перекрестных реакций; сохранение конфигурации у мигрирующего центра) и стереоспецифично (предпочтительная миграция группы, находящейся в *анти*-положении к гидроксильной группе). Тозилаты оксимов перегруппировываются в имидоилтозилаты самопроизвольно в отсутствие катализатора в отличие от исходных оксимов, инертных в этих условиях. Это свидетельствует о том, что функцией катализатора является превращение гидроксильной группы оксима в лучшую уходящую группу. Эти наблюдения в сочетании с более поздними исследованиями механизма перегруппировки Бекмана, а также данные о том, что оксимы, содержащие в α-положении некоторые группировки (например, гидроксильную или аминогруппу), способны превращаться в *нитрилы*, привели к выводу о двойственности механизма этой перегруппировки (схема 24). «Нормальная» перегруппировка может быть представлена как согласованный процесс, включающий непосредственное превращение оксима (**60**) в имидат (**62**) через мостиковое промежуточное соединение (**61**). Образование продукта перегруппировки, амида (**66**), объясняется ионизацией имидата (**62**) в нитрилиевый ион (**65**) с последующей его гидратацией. Альтернативная схема («аномальная» бекмановская перегруппировка) состоит в образовании нитрилиевого иона за счет фрагментации и рекомбинации [(**60**)→(**63**)+(**64**)→(**65**)]. Промежуточно образующиеся нитрилиевый и карбениевый ионы при «нормальной» и «аномальной» перегруппировках Бекмана можно «уловить» соответствующими нуклеофилами [76].



Бекмановскую перегруппировку можно также осуществить и фотохимически. Однако эти процессы включают, по-видимому, первоначальную перегруппировку в соответствующий нитрон [77], который, как полагают, через промежуточное образование оксазиридина дает наблюдаемые продукты перегруппировки. Имеются

надежные доказательства фотохимической циклизации нитронов в оксазиридины [78]. Показано, что это высокостереоспецифичный процесс [79]; в результате перегруппировки могут образовываться амиды [78, 80]. Нитроны перегруппировываются в амиды [78] и при действии ацилирующих агентов. Эти превращения можно объяснить [1,3]-сдвигом в промежуточно образующемся N-ацилоксониевом ионе [81]. Расширение цикла при получении А-азастероидов из стероидных нитронов, содержащих эту группировку в кольце А, катализируемое *п*-толуолсульфонилхлоридом в пиридине в присутствии небольшого количества воды, протекает с высоким выходом, его можно рекомендовать [82] вместо бекмановской перегруппировки. Из других перегруппировок азометинов в последнее время привлекли внимание перегруппировки Небера и Чемпена [49]. Первая из них состоит в катализируемом основаниями превращении тозилатов оксимов, четвертичных солей гидразонов или N-хлоримнов в α-аминокетоны через промежуточные азирины, которые удается выделить. Перегруппировка Чепмена — это термически индуцируемая реакция внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения, используемая для превращения N-арилбензимидатов в N-ароилдифениламины. Перегруппировка Чепмена нашла некоторое применение в синтезе диариламинов, необходимых как исходные соединения в синтезе акридина. Типичная перегруппировка гидразонов — синтез индолов по Фишеру [83], который широко применялся для синтеза природных соединений, в частности, алкалоидов.

8.1.2. АЛИФАТИЧЕСКИЕ, АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ И СОДЕРЖАЩИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ АЗОМЕТИНЫ

8.1.2.1. Специфические методы синтеза простых азометинов [2—4]

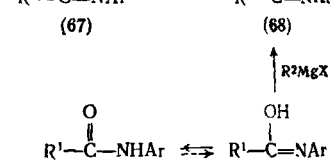
(1) Из субстратов, содержащих кратные связи

Двойные связи, активированные электроноакцепторными группами, расщепляются при реакции с первичными аминами, давая азометины (уравнение 25). Аналогично реагируют вторичные амины, приводя к иминиевым солям. В результате родственного процесса при гидразинолизе производных стирола гидразидом натрия в присутствии гидразина получают соответствующие гидразоны. Восстановление нитроалкенов комплексными гидрида-

(25)

ми при температурах ниже 0 °С с последующим мягким гидролизом дает N-незамещенные имины, а при контролируемом электровосстановлении [38] нитроалкенов в результате четырехэлектронного процесса образуются соответствующие оксимы.

Реактивы Гриньяра реагируют с имидоилхлоридами (67) с замещением атома хлора, давая с хорошими выходами С-замещенные азометины (68). Так же реагируют и анилиды (69) [таутомеры неустойчивых имидовых кислот (70)] (схема 26).

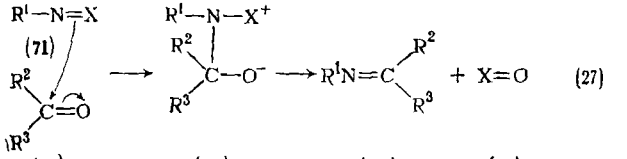


(26)

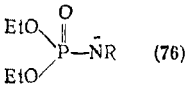
Замещение атома хлора в промежуточно образующихся имидоилхлоридах на водород с образованием азометинов, которые можно выделить, составляет ключевую стадию в ряде хорошо известных синтетических реакций. Так, восстановление нитрилов действием хлорида олова(II) и хлористого водорода в эфирном растворе (восстановление по Стефену [84]) с последующим кислотным гидролизом до альдегидов (это удобный метод синтеза альдегидов) включает первоначальное образование и восстановление имидоилхлорида в комплексную соль имина и олова. Свободный имин часто удается выделить из этого комплекса осторожной обработкой аммиаком или триэтиламином. Синтез альдегидов по Зонну — Мюллеру [85] из анилидов также включает в себя восстановление до азометина. Имины являются промежуточными соединениями в синтезе ароматических альдегидов реакцией активированных аренов (фенолы и простые эфиры фенолов) с цианистым водородом и хлористым водородом в присутствии кислот Льюиса ($AlCl_3$ или $ZnCl_2$) как катализаторов (синтез альдегидов по Гаттерману [86]). Восстановление четвертичных солей гидразонов реактивами Гриньяра или оксимов хлоридом титана(III) [87] приводит к соответствующим иминам с хорошими выходами.

Азометины являются также конечными продуктами в целом ряде реакций, которые включают (хотя бы формально) циклоприсоединение и ретроциклоприсоединение (уравнение 27). Так, альдегиды и кетоны гладко реагируют с тиоиминами [2] (71; X = S=O), сульфурдиимидами [2] (71; X = S=NR), изоцианатами [88] (71, X = C=O) и фосфинаминами [2] (иминофосфоранами) (71; X = PPh_3), давая соответствующие азометины (74). Вместо фосфинаминов можно использовать анионы фосфорамидов (76)

в тех процессах, которые оказались пригодными для синтеза S-арилтиоальдоксимов (74; $R^1 = SPh$, R^2 = арил, $R^3 = H$) из N-тиоарилфосфинаминов (71; $R^1 = SPh$, $X = PPh_3$) [89]. Азометины можно получить и взаимодействием фосфоранов с арилазидами и ароматическими нитрозосоединениями [2].



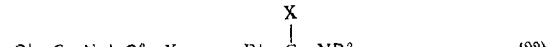
(71) (72) (73) (74) (75) (27)



(76)

Простые ацетилены присоединяют амины при высоких температурах и давлениях, давая енамины, которые таутомеризуются в азометины. Эти реакции протекают гораздо легче, если тройная связь активирована электроноакцепторными заместителями.

Реакции присоединения к нитрилам также приводят к разнообразным азометинам (79) (уравнение 28): к имидоилхлоридам ($X = Cl$), имидатам ($X = OR$), амидинам ($X = NR_2$), амидоксимам ($X = NHOH$), а также к основаниям Шиффа ($X = H$, алкил, арил). Здесь мы обсудим лишь реакции присоединения к нитрилам, приводящим к шиффовым основаниям. В последующих разделах речь пойдет и о других реакциях присоединения.

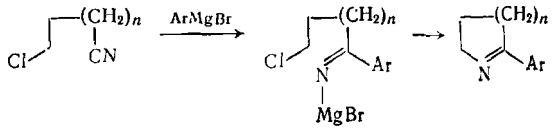


(77) (78) (79) (28)

Простейший способ превращения нитрила в азометин (79) — присоединение водорода с образованием альдимина (79; R^2, $X = H$). На практике каталитическое восстановление нитрилов [90] трудно контролировать, так как образующиеся имины восстанавливаются далее до аминов, в связи с чем этот метод имеет незначительное препаративное значение. Однако восстановление нитрилов комплексными гидридами металлов [90] удается довольно надежно контролировать и получить хорошие выходы аминов. Особенно эффективно эта реакция протекает, если проводить ее при низкой температуре и использовать модифицированные реагенты, например триэтоксиалюмогидрид натрия.

Один из лучших методов синтеза кетиминов [91] состоит в присоединении реактивов Гриньяра к нитрилам, приводящем к комплексам аминов, из которых в мягких условиях (чтобы избежать гидролиза до кетона) действием хлористого водорода или

безводного аммиака можно получить свободный имин с хорошим выходом. Присоединение как алифатических, так и ароматических реактивов Гриньяра с последующим осторожным разложением комплекса имина при низкой температуре приводит к соответствующему кетимину с выходом ~70%. Пространственно затрудненные кетимины относительно устойчивы к гидролизу, и их можно выделить обработкой реакционной смеси водой. Алкил- и аллилиевые реагенты также легко присоединяются к нитрилам, давая кетимины с высокими выходами. Реакцию нитрилов с реактивами Гриньяра можно использовать для синтеза [9] циклических азометинов (уравнение 29) — Δ^1-пирролинов (82; $n=1$) и Δ^1-пиперидеинов (82; $n=2$). Комплексы иминов с реактивами Гриньяра, являющиеся первичными продуктами реакции нитрилов с соединениями Гриньяра, можно также использовать для получения азометинов, содержащих функциональные группы. Так, комплексы, образующиеся при взаимодействии бензонитрила с реактивами Гриньяра, реагируют с хиральными эфирами сульфиновой кислоты и дают хиральные сульфинамиды с оптической чистотой, превышающей 95%.



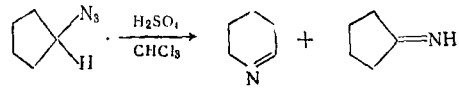
(81) (82) (29)

Производные ацетонитрила, содержащие хотя бы один α-водородный атом, в присутствии сильных оснований подвергаются димеризации альдольного типа и дают иминонитрилы [91, 92]; катализаторами служат амид натрия или алкоксиды натрия. Внутримолекулярная конденсация α,ω-динитрилов дает циклические иминонитрилы (реакция Циглера — Торпа [92]).

(2) Процессы, включающие [1,2]-C → N-*миграции* [93—95].

Известен ряд реакций, в которых образование кетиминов является результатом [1,2]-миграции заместителя (водорода, алкильной или арильной группы) от углерода к азоту. Процессы этого типа могут катализироваться как кислотами, так и основаниями; они могут *происходить* также при термических и фотохимических воздействиях в отсутствие катализатора. Обычно в условиях этих реакций происходит последующее разложение образующихся азометинов и возникает смесь продуктов. Поэтому интерес к этим реакциям обусловлен скорее стремлением выяснить их механизм, чем возможностями их использования. В некоторых случаях, однако, образующиеся в результате перегруппировки кетимины можно выделить в препаративных количествах. Алкиларилазиды под действием кислот при нагревании дают кетимины,

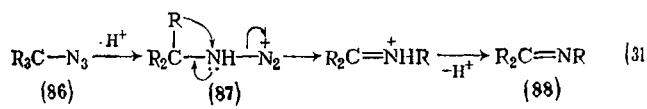
кислотный гидролиз которых приводит к аминам и карбонильным соединениям. В то же время катализируемая кислотами перегруппировка циклоалкилазидов (83) представляет собой удобный метод синтеза циклических азометинов (84) с расширением цикла (уравнение 30).



(30)

(83) (84) (80%) (85) (2%)

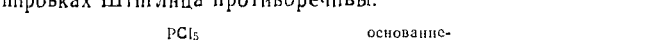
Аналогичные перегруппировки алкилазидов катализируются кислотами Льюиса (например, $SbCl_5$ и $AlCl_3$). Согласно данным, полученным при изучении кинетики и механизма этой реакции, в перегруппировку вступает не свободный азид (86), а сопряженная кислота (87) (ион аминодиазония); миграция идет синхронно с отщеплением азота, а не происходит через стадию образования нитренового иона (уравнение 31).



(31)

(86) (87) (88)

Триарилметилазиды довольно инертны в условиях кислотного катализа, тогда как алкилазиды дают продукты расщепления азометина (амин и карбонильное соединение). Аналогичные C→N-сдвиги (перегруппировки Штиглица [95, 96]) происходят при обработке *трет*-алкилгидроксиламинов пентахлоридом фосфора в инертном растворителе или при обработке *трет*-алкил-N-галогеноаминов основаниями (уравнение 32). Реакции этого типа могут быть использованы для препаративного синтеза кетиминов. Данные [96] об участии интермедиатов типа ионов нитрения в перегруппировках Штиглица противоречивы.

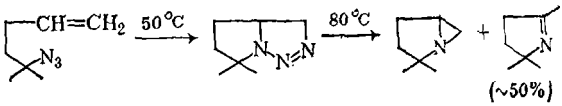


(32)

Устойчивые в кислой среде триарилметилазиды подвергаются термической перегруппировке при 200—300 °С, образуя анилы бензофенонов с приемлемыми выходами. Склонность к миграции в таких перегруппировках не зависит от природы заместителей в арильных остатках. Вследствие этого они имеют ограниченное применение, так как в случае несимметричных триарилалкилазидов образуются смеси изомеров за счет миграции любой из арильных групп.

Аналогичную термическую перегруппировку претерпевают и *трет*-алкилазиды. Обсуждался вопрос, по какому механизму — ступенчатому, через промежуточно образующийся нитрен, или

согласованному — происходит термическая перегруппировка ал килазидов. Доказано [97] участие нитренного интермедиата в ступенчатом процессе. Аналогично указанным превращениям азидов протекает термическая фрагментация Δ^2-1,2,3-триазолинов (легкодоступных в результате циклоприсоединения азидов к алкенам), также приводящая к кетиминам. Возможность использования этой реакции в синтезе определяется условиями ее проведения. Так, при относительно низких температурах (40—90 °С) сохраняется стереохимия заместителей в триазолиновом цикле и образуется лишь один кетимин, а не смесь продуктов, как при более высокой температуре. Термолиз триазолинов был использован, например, для синтеза циклического азометина, пирролина (уравнение 33).



(33)

При фотолизе *трет*-алкилазиды также дают N-замещенные кетимины; с препаративной точки зрения эти перегруппировки удобнее, чем реакции, катализируемые кислотами, так как дают более чистые продукты. В отличие от термической перегруппировки азидов, для которой надежно доказано образование в качестве промежуточного соединения синглетного нитрена, механизм фотохимического процесса строго не установлен. Имеющиеся данные свидетельствуют об участии как синглетного, так и триплетного нитрена. Было показано [93], что предпочтительность миграции той или иной группы при фотоперегруппировке определяется конформацией основного состояния азида. Это означает, что реализуется согласованный механизм без участия нитрена.

С→N-Сдвиги, приводящие к образованию N-замещенных кетиминов, происходят также при окислении *трет*-алкиламинов тетраацетатом свинца [98].

8.1.2.2. Реакции простых азометинов [4, 99, 100]

(1) Реакции с электрофильными реагентами

Шиффовы основания образуют устойчивые иминиевые соли [19а] с протонными кислотами (например, с хлорной кислотой); лучше их получать в безводной среде из-за быстрого гидролиза, который происходит в водной среде. Надежно определено строение солей гидразонов с протонными кислотами. В зависимости от природы заместителей (которые могут изменять sp^2-гибридизацию азота) гидразоны могут протонироваться по атому азота аминогруппы или иминогруппы. Основность оксимов очень мала, их соли легко гидролизуются в разбавленных растворах.

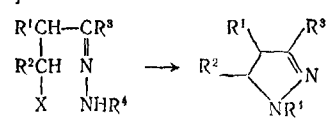
Описано [101] присоединение галогенов (хлор, бром, иод) по 1,2-типу к двойной связи углерод-азот в N-арилальдиминах, однако продукты реакции не были исследованы. Продукту реакции бензилиденанилина с бромом в четыреххлористом углероде приписано строение бромида N-бромиминия $PhCH{=}\overset{+}{N}(Br)Ph\ Br^-$ [19а]. Хлорирование альдоксимов [102, 103] хлором в водной (разбавленная соляная кислота) или в безводной среде (хлороформ) приводит к формальному замещению водорода имидильной группы с образованием гидроксимоилхлоридов. Полагают, что эти продукты образуются в результате промежуточного образования и самопроизвольной таутомеризации неустойчивых *гем*-нитрозохлораддуктов, которые являются устойчивыми конечными продуктами при аналогичном хлорировании кетоксимов. Подобным же образом с кетоксимами реагирует бром, давая *гем*-бромнитрозопроизводные. Гидразоны обладают заметной реакционной способностью по отношению к галогенам [25, 61]. Так, реакция N-незамещенных гидразонов с иодом [104] приводит к окислению их до алкенов, по-видимому, через промежуточное образование N-иод- и С-иоддиазоний-катионов. Реакция с хлором и с бромом [104] приводит к сложной смеси продуктов в результате фрагментации, сопутствующей галогенированию. N-Моноарилгидразоны альдегидов устойчивы к окислению, хлорируются и бромируются по имидильному атому углерода с образованием гидразоноилгалогенидов [25, 61]. Хлорирование может протекать и дальше; атака по атому азота приводит к неустойчивым N-хлорпроизводным, которые склонны перегруппировываться в изомеры с атомом хлора в цикле. Динитрофенилгидразоны алифатических кетонов подобно самим исходным кетонам подвергаются бромированию по атому углерода в α-положении к азометиновой функции и дают продукты, дегидробромированием и последующим гидролизом которых можно получать α,β-ненасыщенные кетоны. Удобный способ регенерации альдегидов и кетонов из их *п*-толуолсульфонилгидразонов с высоким выходом (80—90%) состоит в обработке этих гидразонов N-бромсукцинимидом в ацетоне при комнатной температуре в присутствии метанола [105]. Полагают, что при этом сначала бромируется NH-группа, а затем происходит S_N2'-атака метанолом с отщеплением брома, приводящая к промежуточному простому азоэфиру; последующая атака молекулы растворителя на азоэфир приводит к ацеталю и затем к карбонильному соединению.

Представляет интерес реакция азометинов с нитрозирующими агентами [103]. N-Замещенные кетимины реагируют с нитрозилхлоридом при низкой температуре (—30 °С), давая ожидаемые 1,2-N-нитрозо-С-хлораддукты, которые довольно неустойчивы, хотя по крайней мере в одном случае [106] они были выделены. N-Арилальдимины и -кетимины, напротив, удается превратить с высокими выходами (80—90%) в соответствующие альдегиды и кетоны и арендиазониевые соли при действии фторбората (или

гексафторантимоната) нитрозония при комнатной или пониженной температуре [107]. Механизм реакции включает первоначальное N-нитрозирование, последующую циклизацию в промежуточный оксадиазетидиний и распад на продукты реакции. Эта реакция, таким образом, может служить и удобным способом диазотирования, и методом регенерации альдегидов и кетонов из соответствующих иминов. Дезоксимирование оксимов до карбонильных соединений при нитрозировании также имеет большое значение, поскольку позволяет вводить функциональные группы в алкильные заместители с помощью фотооксимирования, как, например, при реакции Бартона [33] (см. с. 443). Так, реакция оксимов с нитрозилхлоридом в пиридине при —20 °С дает соответствующий нитримин, который легко гидролизуется при кипячении с водой и дает карбонильное соединение с высоким (80—90%) выходом [108]. Превращение оксимов в нитримины при нитрозировании хорошо известно для кетиминов, не содержащих α-углеродных атомов [103]. Для дезоксимирования оксимов в карбонильные соединения можно также использовать фторборат нитрозония или фторборат нитрония при 0 °С [109]. Оксимы удается превратить в исходные карбонильные соединения и просто обработкой азотистой кислотой [103]. Все указанные реакции дезоксимирования, по-видимому, инициируются атакой по атому азота в оксиме. В то же время многие алифатические кетоксимы реагируют с N_2O_4 по имидильному этому углерода, давая *гем*-нитронитрозосоединения (псевдонитролы). Однако и в этих случаях, вероятно, С-нитрозирование есть результат [1,2]-N→C-сдвига в первоначально образовавшемся N-нитрозоинтермедиате [103]. Гидразоны также легко реагируют с нитрозирующими агентами [61, 25]. Так, N-незамещенные (или N-моноацилированные) гидразоны при действии нитрит-иона в слабокислой среде (например, в уксусной кислоте) превращаются в соответствующее карбонильное соединение и азотистоводородную кислоту, тогда как в сильнокислой среде образуются амиды, продукты перегруппировки через иминодиазониевый катион (перегруппировка Шмидта). При проведении реакции N-ацетилгидразонов с нитрозилхлоридом или N_2O_4 в присутствии ацетата натрия при —5 °С образующийся иминодиазониевый ион «улавливается» ацетат-ионом и дает *гем*-азидоацетат, который можно выделить [110]. Нитрозирование N-моноалкил- или -арилгидразонов нитритом натрия в уксусной кислоте или алкилнитритами в апротонной среде дает N-нитрозогидразоны, которые в случае арильных производных склонны к формальному [1, 3]-N→C-сдвигу нитрозогруппы и дают после таутомеризации соответствующие азооксимы [61, 111].

Прямое алкилирование N-алкилальдиминов и -кетиминов идет по атому азота и дает соответствующие иминиевые соли [4, 19а, 100]. Подобные процессы чувствительны к пространственным затруднениям. Так, имины, имеющие объемистые алкильные группы или N-арильные заместители, N-алкилируются лишь с

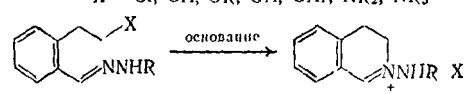
трудом; в этом случае необходимы более активные алкилирующие реагенты, например триалкилоксониевые соли $R_3O^+ X^-$. Оксимы вследствие своего амбидентного характера [102] могут подвергаться прямому О- или N-алкилированию, в последнем случае образуются нитроны [см. разд. 8.1.6.1 (2)]. Обычно осуществляют алкилирование серебряных солей оксимов, которое проходит исключительно по кислороду; при этом исходная конфигурация оксима сохраняется и в О-эфире. При обработке оксимов алкилгалогенидами или алкилсульфатами в присутствии щелочи алкилирование и арилирование происходят преимущественно по кислороду, тогда как в отсутствие щелочи (и в темноте) образуются нитроны. При действии диазометана алифатические альдоксимы превращаются в смесь О- и N-метильных производных, тогда как ариальдоксимы дают при реакции с диазометаном только О-эфиры. Гидразоны тоже легко реагируют с алкилирующими агентами [25, 61, 112]. В случае N-незамещенных гидразонов параллельно с алкилированием аминного азота происходит их диспропорционирование в азины. N-Алкилирование N-монозамещенных гидразонов можно провести внутримолекулярно (уравнение 34); это общий метод синтеза Δ^2-пиразолинов. Интересно отметить, что, если в результате такой циклизации может образоваться шести- или семичленное кольцо, реакция предпочтительно протекает по первому пути, включающему внутримолекулярное алкилирование по иминному атому азота (уравнение 35). N,N-Дизамещенные гидразоны реагируют с алкилгалогенидами, образуя четвертичные аммониевые соли [112].



(34)

(89) (90)

$X = Cl, OH, OR, SH, SAr, NR_2, \overset{+}{N}R_3$

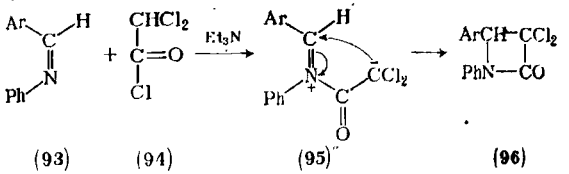


(35)

(91) (92)

Ацилирование шиффовых оснований [4, 100] ангидридами кислот, ацилхлоридами и ацилцианидами начинается с атаки по атому азота и приводит к присоединению ацилирующего агента по двойной связи углерод—азот. Реакции этого типа нашли применение в синтезе природных соединений. Так, реакция 3,4-дигидроизохинолинов с гомофталевыми ангидридами явилась ключевой стадией в синтезе алкалоидов типа протоберберина [113]. Катализируемая основаниями конденсация ацетилхлоридов (имеющих в α-положении электроноакцепторную группу и по крайней мере один атом

водорода) с N-ариламальдимининами начинается с ацилирования по атому азота и приводит к β-лактамам, которые могут представить интерес для химии пенициллина (уравнение 36) [114]. Оксимы обычно реагируют с ацил- и сульфонилгалогенидами нормальным



(93) (94) (95) (96) (36)

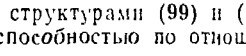
образом и дают О-ацильные или О-сульфонильные производные [102]. Считают, однако, что реакция стероидных кетоксимов с уксусным ангидридом в пиридине, применяемая для синтеза труднодоступных енамидов (выход 70—90%), протекает по радикальному механизму и начинается с ацилирования по азоту [115]. N-Монозамещенные гидразоны [61] ацилируются по sp^3-атому азота, давая N-ацильные производные, которые из-за высокой чувствительности к гидролизу следует получать в безводных условиях (например, использовать хлорид цинка в присутствии пиридина). Аналогично можно получить N-сульфонильные производные гидразонов. Ацилнитраниды присоединяются к двойной связи углерод—азот в гидразонах, давая 1,2-аддукты, подобные тем, которые образуются из шиффовых оснований.

(2) Реакции с нуклеофилами

По аналогии с двойной связью углерод—кислород, двойную связь углерод—азот можно представить как резонансный гибрид канонических форм (97) и (98).

(97) (98)

Биполярный характер двойной связи углерод—азот объясняет тот факт, что, как уже отмечалось, электрофилы реагируют преимущественно или исключительно по атому азота в азометинах. Отсюда следует, что нуклеофильные агенты должны атаковать азометины по имидильному атому углерода; показано, что дело обстоит именно так. Более того, иминиевые соли [19] в соответствии с резонансными структурами (99) и (100) обладают повышенной реакционной способностью по отношению к нуклеофильной атаке.

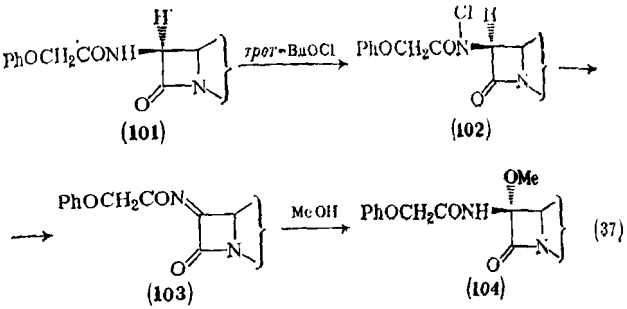


(99) (100)

Гидролиз азометинов [4, 7б, 99, 100] до исходных аминов и карбонильных соединений представляет собой простейший пример нуклеофильной атаки по связи C=N. Эта реакция, обратная реакции образования азометина [см. разд. 8.1.1.1(1)], подчиняется закономерностям общего основного катализа. Как и реакция образования азометинов (оснований Шиффа, оксимов, гидразонов), гидролиз азометинов — двухстадийный процесс; он включает присоединение молекулы воды к двойной связи углерод—азот с образованием карбиноламинного интермедиата, который затем распадается на амин и карбонильное соединение. Скорость гидролиза азометинов, как и скорость реакции их образования, зависит от pH. При низких pH скоростьопределяющей стадией является разложение карбиноламина, тогда как при проведении реакции в условиях, близких к нейтральным, скоростьопределяющей стадией становится образование карбиноламина (т. е. гидратация C=N-связи). Гидразоны [6], 99в] (за исключением семикарбазонов), особенно N-арилгидразоны, относительно устойчивы к гидролизу. Однако иминиевые соли $R_2C{=}N^+R_2\ X^-$ [9] чрезвычайно быстро гидролизуются водой, и получать их надо в строго безводных условиях. Легкость гидролиза иминиевых солей была использована для синтеза вторичных аминов из первичных аминов, включающего превращение первичного амина в альдимин $R^1CH{=}NR^2$, затем алкилирование (см. выше) в иминиевую соль $R^1CH{=}N^+R^2R^3\ X^-$ и гидролиз, приводящий ко вторичному амину R^2NHR^3. Поскольку гидролиз оснований Шиффа является составной частью ряда катализируемых ферментами реакций, в последние полтора десятилетия механизм гидролитического расщепления двойной связи углерод—азот подробно исследовался; условия реакции моделировали условия *in vivo* и *in vitro* [7б, 11б]. Гидролиз иминов — ключевая стадия в синтезах альдегидов по Соммле [13], Стефену [84], Зонну — Мюллеру [85] и Гаттерману [86] (см. выше).

Алкоксиды присоединяются к основаниям Шиффа, давая, как и следовало ожидать, соответствующие α-алкоксиаминосоединения [7б, 99а, 100]. Присоединение этого типа лежит в основе ключевой стадии элегантного стереоспецифического синтеза (без выделения промежуточных соединений) производных пенициллина, которые могут быть использованы для получения новых производных цефалоспорина (уравнение 37) [117]. Он включает N-хлорирование — дегидрохлорирование легкодоступных амидов пенициллинового ряда (101) действием *трет*-бутилгипохлорита в метаноле в присутствии бората при 0°C, приводящее к ациламинам (103), которые присоединяют метанол с менее пространственно затрудненной α-стороны и дают аддукт (104) с нужной стереохимией.

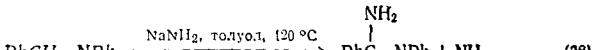
Ациклические [19] и циклические [9] соли иминия, в частности соли метилениминия $H_2C{=}N^+R_2\ X^-$ [19а], обладают повышенной реакционной способностью к 1,2-присоединению спиртов и алкоксидов, что открывает широкие возможности для синтеза



α-алкоксиаминосоединений. Алкоксиды легко присоединяются и к двойной связи углерод—азот в гидразонах [61]. Фенолы не реагируют с простыми азометинами, а при реакции с иминиевыми солями происходит электрофильная атака бензольного кольца, при которой образуются *орто-* и *пара*-аминоалкилированные фенолы.

Сероводород легко реагирует с N-замещенными кетиминами при низких температурах (—40—0 °С) [4, 7б, 99а, 100]; первичные аддукты быстро вступают в дальнейшую реакцию, образуя *гем*-дитиолы. N-Арилальдимины легко присоединяют тиолы (в виде соответствующих тиолятов) [4, 7б, 99а, 100] и дают ожидаемые 1,2-аддукты, при диспропорционировании которых в конечном итоге образуется амин (продукт восстановления имина) и дисульфид. Тиоляты легко присоединяются также к двойной углерод—азотной связи в гидразонах [61] и иминиевых солях [9, 19].

Взаимодействие шиффовых оснований с первичными аминами [4, 99а, 101] приводит к аддуктам, склонным к разложению, в результате которого образуются новый имин и первичный амин, так что суммарно этот процесс выглядит как иминный обмен [см. разд. 8.1.1.1(2)]. Скорость иминного обмена увеличивается с ростом основности первичного амина. Амид натрия [101] реагирует с альдиминами (**105**), давая амидины (**106**), что формально выглядит как замена имидильного атома водорода (уравнение 38).



Иминиевые соли также гладко присоединяют первичные, вторичные и третичные амины с образованием аминалей (*гем*-диаминосоединений) или их четвертичных солей [19а]. Шиффовы основания (**107**) реагируют обычно с хлораминами в эфирном растворе в течение нескольких часов при комнатной температуре, образуя диазиридины (**109**) с выходами 40—70% (уравнение 39) [118].

Эта реакция формального циклоприсоединения имеет широкие области применения, при использовании самого хлорамина (или подобного ему реагента, гидроксиламин-О-сульфокислоты) или N-замещенных хлораминов в реакцию вступают разнообразные шиффовы основания — производные альдегидов и ациклических и циклических кетонов. Во многих случаях шиффово основание можно превратить в диазиридин *in situ* с выходом 50—80%, проводя реакцию карбонильного соединения с аммиаком или первичным или вторичным амином в присутствии гидроксиламин-О-сульфокислоты или N-замещенной гидроксиламин-О-сульфокислоты. По-видимому, диазиридин образуется в результате первоначального нуклеофильного присоединения по двойной связи углерод—азот и последующего замыкания цикла с одновременным отщеплением. В отличие от оснований Шиффа оксимы [102] реагируют с хлорамином или гидроксиламин-О-сульфокислотой, давая диазоалканы (реакция Форстера).

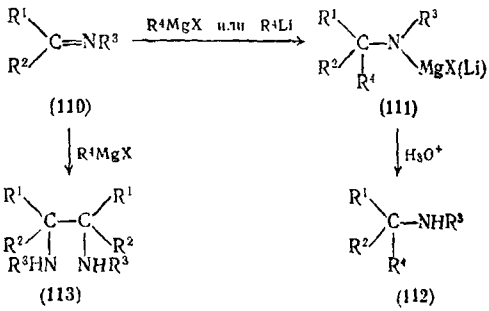
(39)

(107) (108) (109)

Присоединение цианистого водорода к шиффовым основаниям протекает легко [4, 7б, 99а, 100]. Эта реакция представляет собой удобный способ синтеза α-аминонитрилов, гидролиз которых дает α-аминокислоты (синтез Штрекера [119]). Эта реакция (аналогичная реакции образования цианогидринов из карбонильных соединений) обычно проводится с использованием безводного цианистого водорода в инертном растворителе (эфир или бензол). Более удобным оказалось, однако, использование цианида натрия в фосфатном буферном растворе; выходы продуктов при этом выше. Этот реагент служит также для превращения оксимов в соответствующие α-гидроксиламинонитрилы [99б, 100, 102]. Было предложено [120] использовать в синтезе Штрекера не цианистый водород, а гораздо более безопасный триметилсилилцианид. Этот реагент присоединяется к шиффовым основаниям в присутствии таких катализаторов, как хлорид алюминия(III), иодид цинка(II) или трис(ацетилацетонато)алюминий, давая α-циано-N-триметилсилиламины, которые, не выделяя, гидролизуют в нейтральной среде в α-аминонитрилы с высоким выходом (80—90%). При кислотном гидролизе этих аддуктов триметилсилилцианида можно сразу получить α-аминокислоту. Триметилсилилцианид в присутствии иодида цинка(II) также превращает оксимы в α-гидроксиламинонитрилы [120]. Гидразоны, обычно довольно инертные к действию нуклеофильных реагентов, легко реагируют с цианистым водородом и ацетонциангидрином и дают α-цианогидразины с хорошим выходом. Ациклические [19] и цик-

ические [9] иминиевые соли экзотермично реагируют с цианистым водородом и в некоторых случаях с водным раствором цианида натрия, давая с отличными выходами α-диалкиламинонитрилы.

Шиффовы основания (**110**), не содержащие атомов водорода в α-положении к двойной связи углерод—азот, реагируют с реактивами Гриньяра и алифатическими или ароматическими литийорганическими соединениями так же, как и карбонильные соединения; при гидролизе образующихся при этом аддуктов (**111**) получают вторичные амины (**112**) с выходами 60—90% (уравнение 40). Реакция протекает лучше с ароматическими альдиминами и может считаться общим методом синтеза вторичных аминов. Однако он имеет ряд недостатков. На присоединение металлоорганических соединений оказывают влияние пространственные затруднения, создаваемые заместителями (например, N-*трет*-бутильной группой) в шиффовых основаниях; стерический эффект заместителей в металлоорганическом реагенте, по-видимому, не проявляется. Кроме того, в некоторых случаях (особенно при реакции с реактивами Гриньяра) выходы вторичных аминов снижены из-за параллельно протекающей восстановительной димеризации шиффова основания [(**110**)→(**113**)]. Область применения этого метода синтеза аминов удалось расширить [121] за счет использования в качестве шиффова основания N-алкилиденаренсульфенамидов (**110**; $R^3 = SAr$). При реакции этих субстратов с литийорганическими соединениями и последующем гидролизе получают первичные *втор-* и *трет*-алкиламины (**112**; $R^3 = H$) с выходами 40—80%.

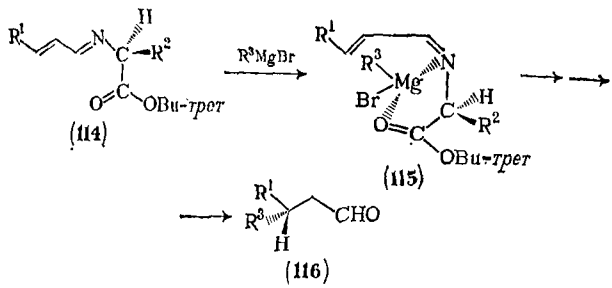


(110) (111) (40)

(113) (112)

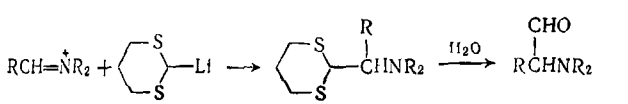
К α,β-ненасыщенным альдиминам (**114**) реактивы Гриньяра присоединяются в положения 1,4, и после гидролиза образуются ожидаемые β-замещенные насыщенные альдегиды (**116**) (уравнение 41) [122]. Наличие должным образом расположенного заместителя (например, алкоксикарбонильной группы), способного координироваться с атомом металла комплекса Гриньяра в ходе такого 1,4-присоединения [ср. (**115**)] способствует высокой стереоселективности этого процесса, что продемонстрировано [122]

образованием хирального β-замещенного альдегида из хирального иминного предшественника [(114)→(115)→(116)].



(41)

Ациклические [19] и циклические [9, 19] иминиевые соли реагируют с реактивами Гриньяра и с алкил- и ариллитиевыми реагентами нормальным образом и дают соответствующие третичные амины. В связи с этим уместно упомянуть о том, что присоединение дитианиллития (118) к солям альдиминия (117) и последующий гидролиз аддукта (119) представляет собой элегантный способ синтеза α-аминоальдегидов (уравнение 42) [19а].



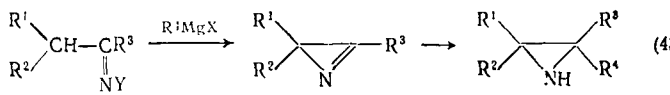
(42)

(117) (118) (119) (120)

Альдоксимы [102] (не имеющие α-водородных атомов) реагируют с 2 экв реактива Гриньяра или литийорганического реагента и дают вторичные амины. Взаимодействие кетоксимов с реактивами Гриньяра протекает более сложно [102]. N,N-Дизамещенные гидразоны (лишенные α-водородных атомов) реагируют с металлорганическими соединениями так же, как и шиффовы основания, однако 1,2-присоединение реагента осложнено побочными реакциями [61]. N-Хлоримины (легкодоступные по реакции карбонильных соединений с хлорамином) при действии реактивов Гриньяра обменивают атом хлора на радикал реагента, что представляет собой удобный способ синтеза шиффовых оснований [101]. Шиффовы основания, не способные к енолизации, т. е. не имеющие α-водородных атомов, вступают в реакцию Реформатского; присоединение по двойной связи углерод,— азот протекает стереоспецифично. Образующиеся *эритро*-β-аминоэфиры можно выделить при низкой температуре (—10 °С), в других условиях они самопроизвольно циклизуются, что открывает путь к синтезу β-лактамов [123]. Щелочные металлы реагируют с шиффовыми основаниями, содержащими лишь арильные заместители, давая

N,C-бис(металл)производные, которые можно далее алкилировать или ацилировать сначала по углероду, а затем по азоту, и получить смесь продуктов С- и N-алкилирования, -ацилирования и алкилирования — ацилирования [4, 100, 124].

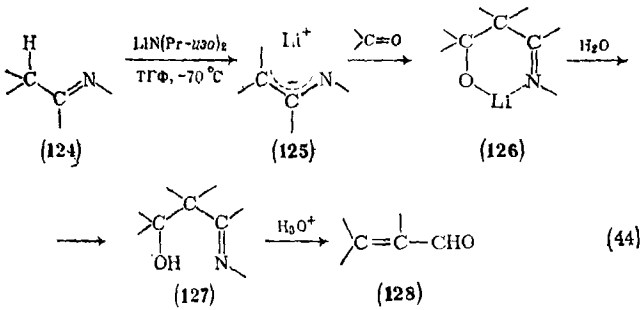
Азометины (шиффовы основания, оксимы и гидразоны) с α-алкильными заместителями, содержащими по крайней мере один свободный α-водородный атом, проявляют особую реакционную способность по отношению к металлорганическим и подобным реагентам вследствие возможности отрыва этого α-водородного атома (это сходно с образованием енолята). Так, енолизующиеся альдимины и кетимины подвергаются С-алкилированию при действии реактивов Гриньяра; реакция протекает через гриньяровский комплекс енаминного таутомера, после гидролиза которого с высоким выходом получают соответствующий α-алкилированный альдегид или кетон. Этот процесс был использован для синтеза хиральных α-алкилированных циклогексанонов с высокой (85%) оптической чистотой, исходя из хирального исходного имина [125]. α-Алкилированные кетоксимы (**121**; Y = OH) и четвертичные соли гидразонов (**121**; Y = $^+NR_3$) циклизуются в азирины (**122**) при взаимодействии с реактивами Гриньяра (перегруппировка Небера; см. с. 494); дальнейшая реакция приводит к азиридинам (**123**) с хорошими выходами (уравнение 43) [126].



(121) (122) (123) (43)

В настоящее время мезомерные азааллильные анионы, которые генерируются из α-С- и N-алкилированных азометинов при действии сильных оснований, используют как промежуточные соединения в различных синтезах. Так, шиффовы основания (**124**), имеющие α-С-заместитель, обычно гладко металлируются диалкиламидами лития, например диизопропиламидом лития, в эфире или тетрагидрофуране при —70 ÷ —30 °С и дают литиевые соли азааллильных анионов (**125**) (уравнение 44) [127]. На амбидентный характер этих анионов указывает тот факт, что они ацилируются как по углероду, так и по азоту. Их можно использовать как карбанионные эквиваленты формилметиленового фрагмента, что позволяет при «непосредственной альдольной конденсации» с альдегидами и кетонами получать с высоким выходом (~90%) группировку α,β-ненасыщенного альдегида (**128**) в составе различных, в том числе и природных соединений [127]. Первоначально образующиеся α,β-ненасыщенные имины легко превращаются в свободные альдегиды путем перегонки с паром в присутствии щавелевой кислоты. 1-Азааллильные анионы легко алкилируются, и эта методика алкилирования иминов была использована (исходя из хиральных иминов в качестве субстратов) для синтеза

хиральных α-алкилированных кетонов [128] и α-аминокислот [129] с высокой степенью оптической чистоты.

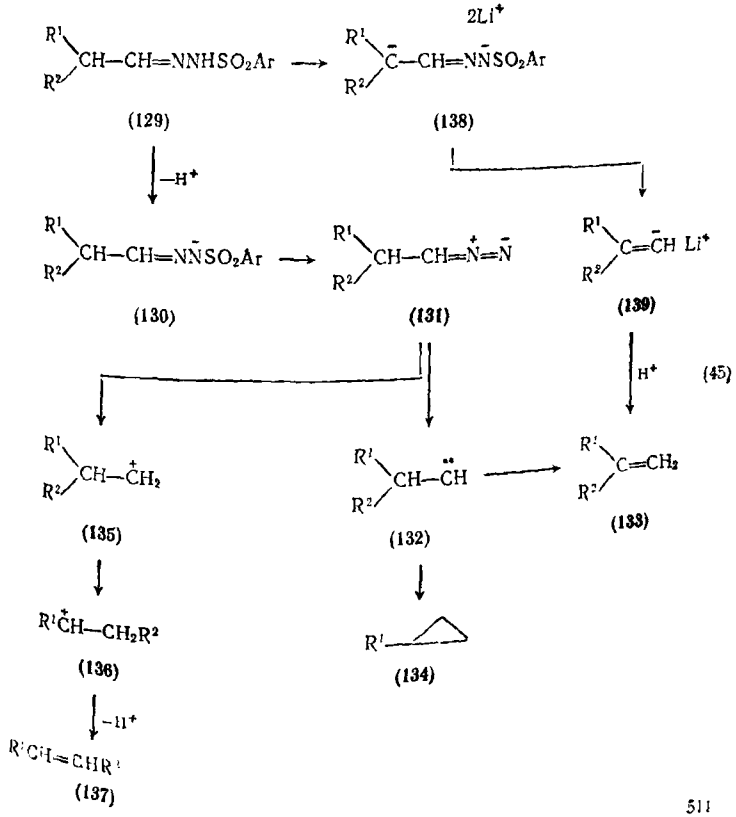


(44)

Конденсация α-С,О-дилитийоксимов с альдегидами и кетонами дает β-гидроксиоксимы с выходами 50—70%. Эти соединения легко циклизуются под действием холодной концентрированной серной кислоты, что открывает путь к синтезу Δ^2-изоксазолинов [130]. N-Незамещенные гидразоны, не способные к енолизации, гладко металлируются амидами щелочных металлов в жидком аммиаке и дают N,N-дианионы, из которых в зависимости от количества используемого алкилирующего агента можно получать моно- и диалкильные производные [61]. Жесткая обработка N-незамещенных гидразонов сильными основаниями (например, *трет*-бутоксидом калия) в диметилсульфоксиде приводит к отщеплению азота и образованию соответствующего углеводорода (восстановление по Вольфу—Кижнеру [131]). В N-монозамещенных гидразонах ароматических альдегидов протон NH-группы обладает слабокислыми свойствами. Металлирование этих гидразонов действием амидов щелочных металлов в жидком аммиаке дает амбидентные диазааллильные моноанионы, которые можно проалкилировать по концевому атому азота, это представляет собой удобный способ синтеза N,N-дизамещенных гидразонов [61]. N-Монозамещенные гидразоны, содержащие в α-положении первичный или вторичный алкильный заместитель, реагируют с амидами щелочных металлов или диизопропиламидом лития, давая моно- и дианионы (в виде соответствующих солей), которые алкилируются по азоту и углероду, соответственно [132].

Большой синтетический и теоретический интерес представляет поведение *п*-толуолсульфонилгидразонов альдегидов и кетонов в реакциях с сильными основаниями [133], при которых в зависимости от условий могут образоваться циклопропаны и (или) алкены, как претерпевшие, так и не претерпевшие перегруппировку (схема 45). Направление реакции зависит как от природы основания, так и от природы растворителя. И в протонных (обычно этиленгликоль), и в апротонных (обычно диметиловый эфир ди-

этиленгликоля или N-метилпирролидон) растворителях действие сильного основания (обычно алкоксид натрия) вызывает депротонирование тозилгидразона (**129**) в анион (**130**), который, теряя тозилат-ион, превращается в диазоалкан (**131**) (скоростьопределяющая стадия) (реакция Бамфорда—Стивенса [133]), окончательная судьба которого определяется природой растворителя. В отсутствие источника протонов (или если протонирование происходит медленно) отщепляется азот и образуется карбен (**132**), который внедряется по соседней углерод-углеродной связи, давая циклопропан (**134**) или, претерпевая [1,2]-водородный сдвиг, дает неперегруппированный алкен (**133**). В протонных растворителях протонирование протекает быстрее, чем отщепление азота, и разложение диазоалкана (**131**) приводит к карбениевому иону (карбокатиону) (**135**), который стабилизуется путем перегруппи-

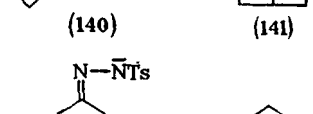


ровки и потери протона, приводящих к перегруппированному алкену (137). Выходы продуктов реакции Бамфорда—Стивенса в протонных растворителях часто довольно низки, поэтому для получения как циклопропанов, так и неперегруппированных алкенов реакцию следует проводить в апротонных растворителях.

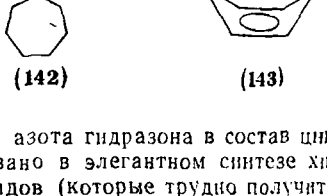
Обработка тозилгидразонов, имеющих по крайней мере один свободный α-водородный атом, алкиллитиевым реагентом в апротонном растворителе (обычно в эфире) при комнатной температуре [133] позволяет с высокими выходами получать неперегруппированные алкены. Такой вариант приведенной выше схемы имеет большое значение в синтезе. Образование алкенов в этом случае можно объяснить тем, что вначале происходит депротонирование с образованием диазниона (138) (о его образовании можно судить по характерным реакциям, в которые он вступает), который распадается с отщеплением тозилат-иона и азота; протонирование образовавшегося винильного карбаниона (139) приводит к неперегруппированному алкену (133) [133]. Синтетическая ценность этой реакции тозилгидразонов значительно расширилась после того, как было показано, что промежуточно образующийся карбанион (139) можно ввести в реакцию с различными электрофилами (кетонами, алкилгалогенидами, диоксидом углерода, реагентами Вильсмайера), в результате которой можно получить алкены, α,β-ненасыщенные спирты, альдегиды и карбоновые кислоты [134]. Было показано, что региоспецифичность превращения тозилгидразонов α,β-ненасыщенных карбонильных соединений в диены под действием алкиллитиевых соединений [135] зависит как от природы растворителя, так и от стереохимии тозилгидразона. Алкилирование тозилгидразонов альдегидов алкиллитиевыми реагентами приводит к образованию углеводородов с выходами 40—60%. В целом этот процесс соответствует восстановительному алкилированию исходного карбонильного соединения [136]. Пиролиз солей щелочных металлов тозилгидразонов в жидкой или паровой фазе — хорошо известные методы генерирования карбенов *in situ* [137]. Использование этих методов для синтеза напряженных циклических систем (за счет внедрения или диспропорционирования карбенов) проиллюстрировано уравнениями 46 [138] и 47 [139]. Последнее из приведенных превращений является примером элегантного синтеза [6]парациклофана (недоступного другими способами), наименьшего из известных парациклофанов, в котором плоскость бензольного кольца, по-видимому, искажена.

Депротонирование N,N-диметилгидразонов α-алкилированных альдегидов и кетонов диизопропиламидом лития при низкой температуре (—78 °С) гладко приводит к литиевым солям соответствующих 1-азааллил-анионов. Было показано [140], что для синтеза полифункциональных молекул лучше всего использовать именно эти соединения, а не еноляты или азааллильные анионы, образующиеся из иминов (см. выше). Они могут быть легко по-

лучены, их образование не сопровождается побочными реакциями, они устойчивы (даже при 25 °С) в отсутствие кислорода, воды и диоксида углерода. Эти соединения обладают повышенной реакционной способностью; реакции с их участием протекают с большей региоспецифичностью и приводят к продуктам монозамещения (а не полизамещения, как в случае енолятов). Эти свойства, а также легкость регенерации карбонильного соединения из образующегося в результате реакции гидразона (см. ниже) делают их идеальными реагентами для непрямого введения функциональных групп в альдегиды и кетоны. Так, азааллильные анионы, образующиеся из диметилгидразонов хиральных альдегидов и кетонов, подвергаются энантиоселективному алкилированию с более высоким общим выходом и большей оптической чистотой, чем в случае анионов, производных иминов [141]. Было показано [142], что азааллильные анионы из N,N-диметилгидразонов альдегидов образуются с высокой степенью стереоизбирательности и что стереохимия их не изменяется при алкилировании или ацилировании.



(140) (141) (46)

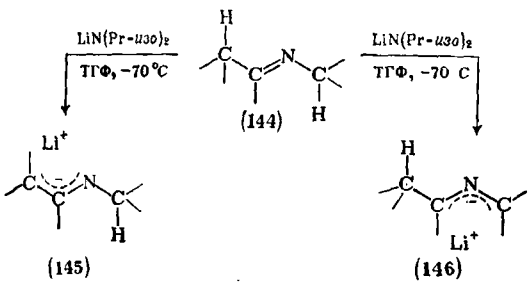


(142) (143) (47)

Включение атома азота гидразона в состав цикла было весьма остроумно использовано в элегантном синтезе хиральных α,β-ненасыщенных альдегидов (которые трудно получить другим путем) с высоким химическим (60—80%) и оптическим (60—80%) выходами [143]. Азааллильные анионы из N,N-диметилгидразонов альдегидов и кетонов можно превратить с высоким выходом (часто превышающим 90%) в β- и γ-гидроксикарбонильные соединения, а также в 1,4- и 1,5-дикарбонильные соединения; последний синтез является улучшением метода аннелирования по Робинсону [144]. Более того, область применения этой реакции значительно расширилась за счет того, что анионы диметилгидразонов альдегидов и кетонов можно использовать [145] после их гладкого превращения в α-тиометильные производные как эквиваленты ацилиевых ионов. Это позволяет проводить нуклеофильную функционализацию (например, алкоксилирование, ацилоксилирование)

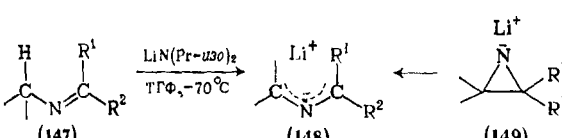
в α-положение к карбонильной группе (в отличие от обычной электрофильной функционализации) с высоким выходом (90—97%).

Депротонирование α-C,N-диалкилированных азометинов (144) может в принципе привести либо к 1-азааллильному аниону (145), либо к 2-азааллильному аниону (146) (уравнение 48). На практике депротонирование преимущественно приводит к 1-азааллильному аниону из-за его большей устойчивости [146].



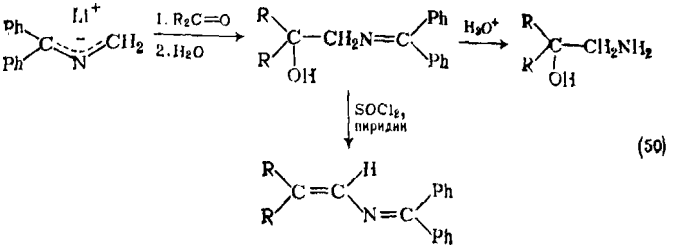
(48)

2-Азааллильные анионы (148) можно легко получить [65, 147] депротонированием N-алкилированных оснований Шиффа (147), не имеющих α-водородного атома, при низкой температуре (—70°С) действием диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (уравнение 49), или путем конротаторного раскрытия цикла легкодоступных N-литийазиридинов (149). Как уже отмечалось, мезомерные структуры типа (148) принимают участие в катализуемой основаниями азометин-азометинной прототропии [см. разд. 8.1.1.2(2)]; интерес к ним обусловлен также и тем, что они могут участвовать в реакциях циклоприсоединения (см. с. 524 сл.).



(49)

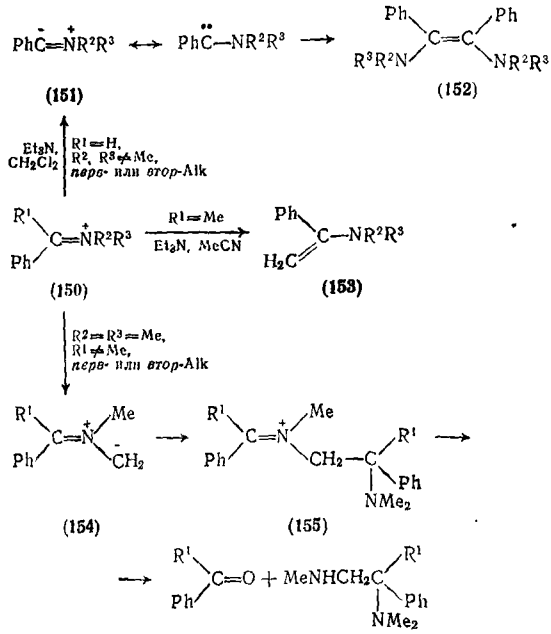
Анионы этого типа могут выступать как нуклеофильные агенты и гладко реагируют с альдегидами и кетонами [147, 148], давая (алкилиденамино)спирты, которые можно дегидратировать (действием тионилхлорида в пиридине) или гидролизовать (действием водной соляной кислоты), что открывает путь к синтезу 2-азабутадиенов-1,3 и β-аминоспиртов, соответственно (схема 50).



(50)

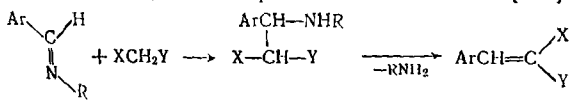
Альдиминиевые соли, не содержащие α-С- и N-алкильных заместителей со свободными атомами водорода (**150**; $R^1 = H$, R^2, $R^3 \neq Me$ или первичной или вторичной алкильной группе), депротонируются при действии триэтиламина в таких растворителях, как дихлорметан или ацетонитрил, давая продукты (**152**), которые можно рассматривать (хотя бы формально) как результат самосочетания аминокарбенного интермедиата (**151**) (схема 51) [19а]. Однако карбены типа (**151**) не удалось «поймать» с помощью различных типичных «карбенофилов» (например, трифенилфосфина, тетрацианэтилена, циклогексена); это свидетельствует против того, что они существуют как самостоятельные частицы и принимают участие в этих превращениях [19а]. α-С-Алкилированные иминиевые соли, имеющие хотя бы один свободный атом водорода [(**150**; $R^1 = Me$)], депротонируются основаниями в енамины (**153**) [19а]. И наоборот, иминиевые соли, несущие N-метильную, первичную или вторичную алкильную группы и лишенные α-С-водородных атомов [(**150**; $R^1 \neq Me$ или первичной или вторичной алкильной группе, R^2, $R^3 = Me$)] под действием оснований, например фениллития, превращаются в неустойчивые илиды (**154**). Эти илиды склонны реагировать с исходными соединениями, давая конденсированные иминиевые соли (**155**), которые при гидролизе распадаются на кетон (**156**) и 1,2-диамин (**157**) [19а].

Двойная связь углерод—азот подобно двойной связи углерод—кислород легко вступает в реакции конденсации альдольного типа [4, 100, 101]. Шиффовы основания и N-замещенные ариламиды, в частности, гладко реагируют с соединениями с активной метиленовой группой в самых разных условиях, давая аддукты (**160**), склонные к отщеплению амина, что приводит к соответствующему алкену (уравнение 52). Эти процессы если и имеют преимущества по сравнению с реакциями конденсации карбонильных соединений, то очень незначительные. В качестве примера приведена реакция N-метилбензальдимина (**158**; Ar = Ph, R = Me) с 2-нитроацетофеноном (**159**; X = COPh, $Y = NO_2$) в присутствии уксусного ангидрида, приводящая к ω-(бензилиден)нитроацетофенону (**161**; Ar = Ph, X = COPh, $Y = NO_2$). Многие реакции этого



(51)

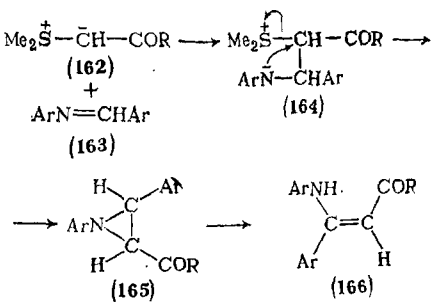
типа приводят к довольно устойчивым аддуктам, которые, будучи β-функционализированными аминами, являются важными промежуточными соединениями в различных синтезах. Так, в частности, этиловые эфиры арилуксусных кислот (159; X = Ph, Y = CO_2Et) присоединяются к N-замещенным бензальдиминам в присутствии основания или кислоты Льюиса (например, $AlCl_3$), давая β-аминоэфиры (160; X = Ph, Y = CO_2Et), которые могут циклизоваться в производные β-лактамов [114]. Аналогично, β-кетоэфиры в условиях кислотного катализа присоединяются к бензилиденаминам; образующиеся при этом продукты можно использовать в качестве исходных соединений при синтезе хинолинов [149].



(52)

Реакция анилов (163) с илидами серы (162), стабилизованными карбоинильной группой, также представляет собой важный метод синтеза β-аминоалкенилкарбонильных соединений (166)

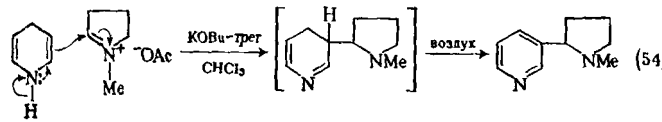
(уравнение 53) [150]. Эти реакции протекают по схеме, включающей первоначальное нуклеофильное присоединение с последующим замыканием цикла и затем раскрытие цикла в промежуточно образовавшемся азиридиновом производном (165). Это подтверждается тем, что подобно тому, как из карбонильных соединений образуются оксираны, при реакции анилов с метилидом диметилоксосульфония получаются азиридины [151] с умеренными выходами.



(53)

α,β-Ненасыщенные альдимины подобно соответствующим карбонильным соединениям также вступают в реакцию 1,4-присоединения по Михаэлю с карбанионами, получаемыми из соединений с активной метиленовой группой. Показано [122], что хиральные α,β-ненасыщенные альдимины в присутствии *трет*-бутоксида калия присоединяются к диэтилмалонату, приводя к соответствующим хиральным аддуктам (асимметрическое присоединение по Михаэлю) с умеренным химическим (~50%) и оптическим выходами (50—80%). Полагают [152], что реакция иминиевых солей с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, является ключевой стадией в реакции Манниха — широко используемом методе аминоалкилирования СН-кислот реакцией с карбонильным соединением (обычно формальдегидом) в присутствии соли вторичного амина. Недостатками этого метода являются большая продолжительность реакции, трудность оптимизации выходов, неудовлетворительная воспроизводимость результатов и осложнения за счет побочных реакций. При введении в реакцию конденсации с соединениями с активной метиленовой группой заранее полученной иминиевой соли удается преодолеть практические сложности, присущие этой реакции, и значительно расширить область ее применения [19а]. Для этой цели особенно подходящей оказывается дешевая и легко получаемая устойчивая иминиевая соль, хлорид N,N-диметил(метилен)аммония $CH_2{=}N^+Me_2\ Cl^-$. Этот реагент гладко превращает альдегиды и кетоны (20 °С, 2 ч) в соответствующие аминоалкильные производные с высоким выходом (50—90%) [153]. Примером легко протекающей реакции

иминиевых солей с енаминами служит элегантный биомиметический синтез никотина (**170**) [154], включающий образование *in situ* 1,4-дигидропиридина (**167**) и его реакцию с ацетатом 1-метил-Δ^1-пирролиния (**168**) с последующим окислением кислородом воздуха (уравнение 54).



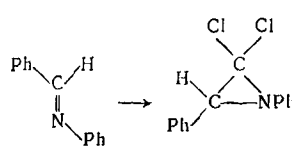
(54)

(**167**) (**168**) (**169**) (**170**)

(3) Реакции циклоприсоединения [155]

Циклоприсоединение к двойной связи углерод—азот хотя и изучено не столь широко, как присоединение к углерод-углеродной двойной связи, постоянно привлекает внимание. Отсутствие интереса к реакциям этого типа было обусловлено относительно меньше устойчивостью связи C=N по сравнению с C=C (например, в реакциях сольволиза) и склонностью способных к енолизации азометинов участвовать в реакциях циклоприсоединения как енамины, а не как имины [156].

Реакции [1 + 2]-циклоприсоединения карбенов и карбеноидов к азометинам в настоящее время хорошо известны [155, 157]; они представляют собой удобный метод синтеза азиридинов. Простейшим примером циклоприсоединения этого типа служит реакция бензилиденанилина (**171**) с дихлоркарбеном, приводящая к 1,3-дифенил-2,2-дихлоразиридину (**172**) с хорошим выходом (55%) (уравнение 55).

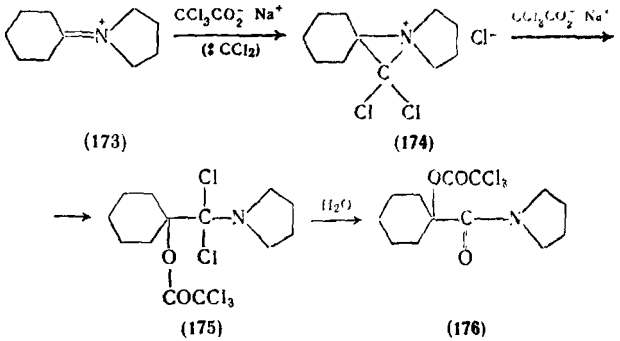


(55)

(**171**) (**172**)

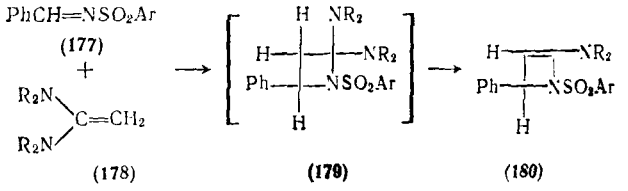
Для такого рода реакций успешное применение нашел катализ фазового переноса [158]. Было показано, что дихлоркарбен (генерируемый из хлороформа и основания) в 1,65 раза более активен по отношению к двойной связи углерод — азот, чем к аналогичной углерод-углеродной двойной связи [159]. Интересно также отметить, что дигалогенкарбены, генерируемые из фенил (тригалогенметил)ртути, гладко реагируют с соединениями с электронодефицитной двойной углерод-азотной связью, например с иминофосгенами $RN{=}CCl_2$ с образованием азиридинов, тогда как с обогащенными электронами шиффовыми основаниями типа

бензилиденанилина (171) реакция не идет [157]. Азиридины образуются также при реакции шиффовых оснований с реагентом Симмонса — Смита (дииодметан — цинк-медная пара) [160]. Образование амидов типа (176) при реакции циклических иминиевых солей (173) с трихлорацетатом натрия можно объяснить как результат присоединения карбена с образованием спироазиридиниевого интермедиата (174), который подвергается раскрытию цикла под действием трихлорацетат-иона и последующему сольволизу (уравнение 56) [155].



(173) (174) (175) (176) (56)

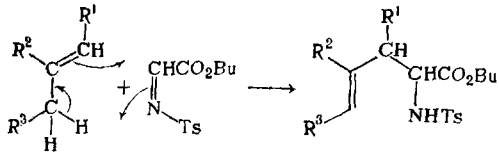
В настоящее время хорошо известны реакции циклоприсоединения азометинов к большинству обычных кратных связей (например, C=C, C=N, C=P, N=N, N=O, C≡C), приводящие к циклоаддуктам типа 1 : 1 (соединениям с четырехчленным циклом) или продуктам раскрытия цикла [155]. Реже всего из перечисленных типов реакций проводят циклоприсоединение к простым алкенам; в качестве примера можно привести синтез азетинов (180) с выходом 35—70% при реакции N-аренсульфонилбензальдиминов (177) с диаминалями кетена (178) [155]. Объяснить эти реакции можно, исходя из предположения об участии неустойчивого промежуточного циклоаддукта (179), который легко отщепляет 1 моль амина и дает конечный продукт (уравнение 57).



(177) (178) (179) (180) (57)

Азометины вступают также и в реакцию с алкенами. Так, сульфонилимин (182) реагирует с алкенами (181) и дает с выходами

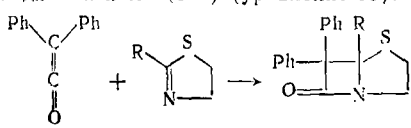
60–90% аддукты (183) [161], которые можно использовать для получения γ,δ-ненасыщенных α-аминокислот (уравнение 58).



(181) (182) (183) (58)

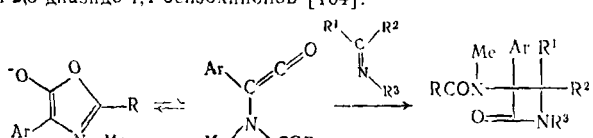
Соли метилениминия $R_2N^+{=}CH_2\ X^-$ не вступают в реакцию циклоприсоединения с простыми алкенами, а скорее выступают в роли электрофилов, давая карбениевые ионы, депротонирование которых дает смесь γ,δ- и β,γ-ненасыщенных аминов [19а].

Азометины (как ациклические, так и циклические) легко вступают в реакции [2 + 2]-циклоприсоединения с кетенами; это является общим методом синтеза β-лактамов, протекающего с высоким выходом [88, 114, 155, 162]. Такого типа реакции циклоприсоединения азометинов изучены особенно широко, так как они нашли применение в синтезе пенициллинов [114, 162]. Так, взаимодействие дифенилкетена (184), например, с Δ^2-тиазолинами (185) приводит к производным пенама (186) (уравнение 59).



(184) (185) (186) (59)

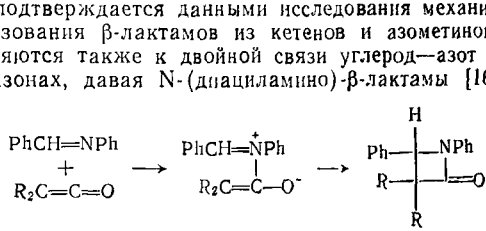
Неустойчивые кетены, используемые в этих реакциях, обычно получают *in situ* действием оснований, например триэтиламина, на замещенные ацетилхлориды или из ацилазидов с помощью термической или фотохимической перегруппировки Вольфа. В отдельных случаях кетены генерируют *in situ* термическим раскрытием цикла мезоионных оксазолонов (187) (уравнение 60) [114], а цианокетены — термическим разложением азидокротонолактонов [163] или 2,5-диазидо-1,4-бензохинонов [164].



(187) (188) (189) (60)

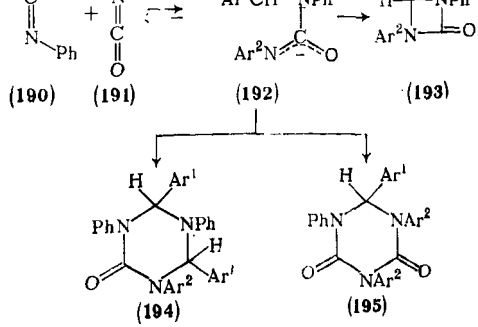
Единственным недостатком этого метода является склонность определенных кетенов (в особенности незамещенного кетена и ал-

килзамещенных кетенов) реагировать в димерной форме с азометинами, в результате, чего образуются шестичленные аддукты (пиперидиндионы), а не соответствующие β-лактамы [88, 162]. Циклоприсоединение азометинов к кетенам протекает в высшей степени стереоселективно [165], то есть протекает согласованный процесс. Однако наблюдаемую стереоселективность равным образом объясняет и двухстадийный механизм с участием диполярного промежуточного соединения (уравнение 61), который к тому же надежно подтверждается данными исследования механизма [163, 165] образования β-лактамов из кетенов и азометинов. Кетены присоединяются также к двойной связи углерод—азот в N,N-диацилгидразонах, давая N-(диациламино)-β-лактамы [162].



(61)

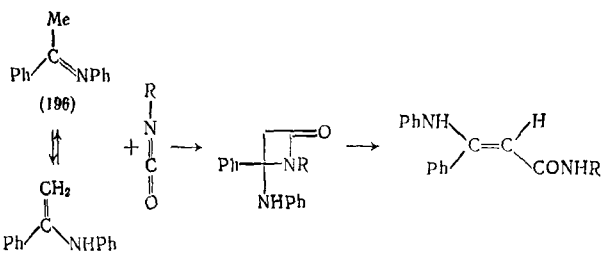
Циклоприсоединению шиффовых оснований к простым изоцианатам (191) [155, 166, 167] предшествует (как и в случае циклоприсоединения к кетенам, см. выше) обратимое образование цвиттер-ионного интермедиата (192) (уравнение 62), который в некоторых случаях удается выделить [166]. Ход дальнейшей реакции определяется как устойчивостью цвиттер-ионного интермедиата (и, следовательно, главным образом, стерическими и электронными эффектами заместителей в молекуле азометина), так и подчинением реакции кинетическому или термодинамическому контролю. В целом наличие электронодонорных *пара*-заместителей в бензилиденовом фрагменте шиффова основания (190) и проведение реакции при низких температурах (а следовательно,



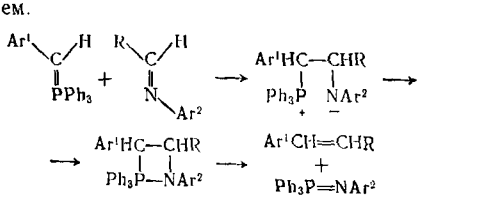
(62)

кинетический контроль реакции) способствуют непосредственному замыканию цикла в цвиттер-ионе (192), приводящему к [2 + 2]-циклоаддукту (193). И наоборот, электроноакцепторные *пара*-заместители в бензилиденовом фрагменте шиффова основания (190) и относительно высокие температуры проведения реакции (и следовательно, термодинамический контроль) способствуют диполярному [4 + 2]-циклоприсоединению цвиттер-ионного интермедиата (192) к присутствующему в равновесной смеси шиффову основанию (190) или изоцианату (191) и образованию 2 : 1 или 1 : 2-аддуктов (194) и (195) [166, 167].

Реакции циклоприсоединения шиффовых оснований к ацилизоцианатам [168] и ацилизотиоцианатам [169], в общем, подчиняются тем же закономерностям, но проявляют тенденцию к непосредственному [4 + 2]-циклоприсоединению (в отличие от реакций по типу [2 + 2]- или 1,4-диполярного [4 + 2]-присоединения). Шиффовы основания (196), способные к таутомеризации типа имин—енамин, реагируют с изоцианатами, давая ациклические продукты (199), для образования которых можно предположить [2 + 2]-циклоприсоединение изоцианата к енаминному таутомеру и последующее раскрытие цикла в образующемся неустойчивом аддукте (198) (уравнение 63) [166, 167, 170].

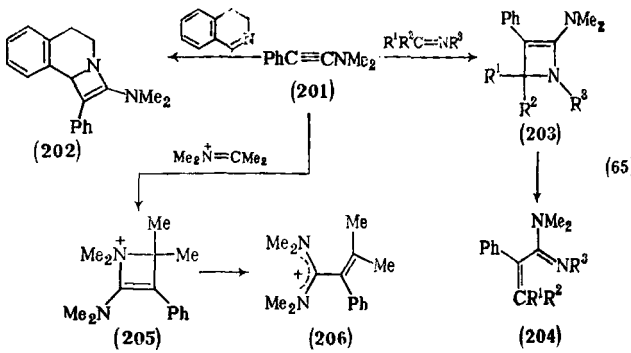


Реакция оснований Шиффа с арилиденфосфоранами, протекающая по типу реакции Виттига, приводит к алкенам и фосфинимина м (уравнение 64) [171]; этот результат объясняют формальным [2 + 2]-циклоприсоединением двойной связи углерод — азот к двойной связи углерод—фосфор с последующим ретроциклоприсоединением.



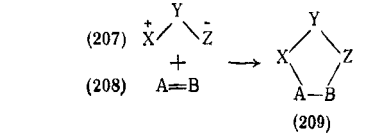
Довольно редким примером [2 + 2]-циклоприсоединения азометина по тройной углерод-углеродной связи служит реакция 3,4-дигидроизохинолина (**200**) с инамином (**201**) (уравнение 65), приводящая к неустойчивому азетину (**202**) (этот продукт склонен к перегруппировке с расширением цикла, но может быть «уловлен» восстановлением) [155].

(200)



Протеканием подобного процесса можно объяснить реакции инамина (**201**) с ациклическими шиффовыми основаниями или иминиевыми солями, приводящие через неустойчивые азетины (**203**) или (**205**) к продуктам раскрытия цикла (**204**) или (**206**) (схема 65) [19а, 172].

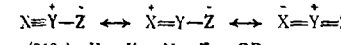
Реакции [3 + 2]-циклоприсоединения диполярных молекул (1,3-диполи) (**207**) к различным соединениям с двойными (**208**) (и тройными) связями с образованием пятичленных циклоаддуктов (**209**) (уравнение 66) [173, 174] имеют такое же большое значение, как и реакция Дильса — Альдера.



(66)

Потенциальные синтетические возможности 1,3-диполярного циклоприсоединения впервые в полной мере были раскрыты и продемонстрированы Хьюсгеном с сотр. [173]. Поскольку 1,3-диполярная молекула должна содержать один (или более) гетероатом, эта реакция приобрела особое значение для синтеза самых разнообразных гетероциклических систем. Наибольшее значение имеют 1,3-диполи двух типов: а) алленил-пропаргилового типа (**210**),

к которым, по классификации Хьюсгена [173], относятся 1,3-диполи, имеющие октетную стабилизацию и содержащие ортогональную двойную связь, и б) типа аллильного аниона (211), к которым, по классификации Хьюсгена, относятся 1,3-диполи, имеющие октетную стабилизацию, но не содержащие ортогональной двойной связи. К диполям первого типа относятся диазоалканы (210а), оксиды нитрилов (210б), нитрилимины (210в) и нитрил-илиды (210г), тогда как соединения второго типа представлены N-оксидами азометинов (нитроны) (211а), азометинимиинами (211б) и азометин-илидами (211в).

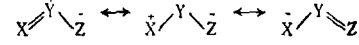


(210а) $X = Y = N;\ Z = CR_2$

(210б) $X = CR;\ Y = N;\ Z = O$

(210в) $X = CR;\ Y = N;\ Z = NR$

(210г) $X = CR\cdot\ Y = N;\ Z = CR_2$

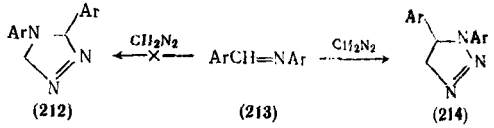


(211а) $X = CR_2;\ Y = NR;\ Z = O$

(211б) $X = CR_2;\ Y = Z = NR$

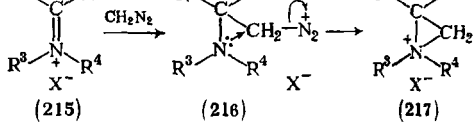
(211в) $X = CR_2;\ Y = NR;\ Z = CR_2$

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по двойной связи углерод—азот [155, 173, 174] менее исследованы, чем реакции с двойной углерод-углеродной связью [175] (как и в случае [2 + 2]-циклоприсоединения, см. выше). Однако известны примеры циклоприсоединения азометинов к 1,3-диполям обоих типов с октетной стабилизацией (см. выше); полученные результаты не вызывают сомнения. Подобно тому как циклоприсоединение диазоалканов к алкенам дает Δ^1-пиразолины [175], шиффовы основания гладко реагируют с диазоалканами (например, с диазометаном) в присутствии каталитических количеств метанола или воды и дают Δ^2-1,2,3-триазолины (214) (уравнение 67) [173, 174]. Электроноакцепторные группы в шиффовом основании способствуют циклоприсоединению, тогда как электронодонорные группы тормозят его. Такого рода влияние заместителей в сочетании с каталитическим действием метанола и воды и наблюдаемая высокая региоспецифичность [образование исключительно 1,2,3-триазолинов и отсутствие альтернативного направления реакции, приводящего к Δ^1-1,2,4-триазолину (212)], соответствуют согласованному 1,3-диполярному циклоприсоединению, протекающему через полярное переходное состояние, в котором достигается максимальная стабилизация за счет перекрывания высших занятых молекулярных орбиталей (ВЗМО) в диполе с низшими свободными молекулярными орбиталями (НСМО) в диполярофиле [155, 174].



(212) (213) (214) (67)

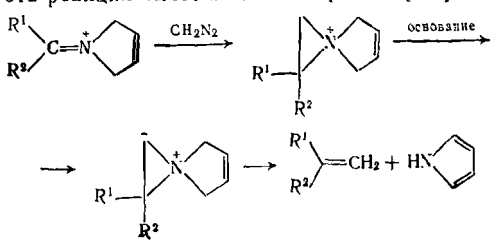
Полной противоположностью реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения, наблюдаемым для шиффовых оснований, являются реакции иминиевых солей [как ациклических (215), так и циклических] с диазоалканами (обычно с диазометаном), приводящие к солям азиридиниев (217) [9, 19, 176]; эти реакции можно считать наиболее общим методом синтеза азиридиниевых солей (уравнение 68). Реакция протекает гладко и с высоким выходом при 0 °С в инертных растворителях. По-видимому, первоначально идет нуклеофильное присоединение к карбиминиевой двойной связи, а затем замыкание цикла с потерей азота [19б, 176]. Присоединение диазоалкана к иминиевым солям, хотя и дает главным образом *цис*-азиридиниевую соль, не вполне стереоспецифично (обычно выделяют и небольшое количество *транс*-продукта), т. е. в качестве промежуточного продукта может выступать катион диазония (216) или образующийся из него карбениевый ион, у которых отсутствует связь C=N и обусловленная ею стереохимия исходной карбиминиевой соли; это также подтверждает ступенчатый механизм данной реакции.



(215) (216) (217) (68)

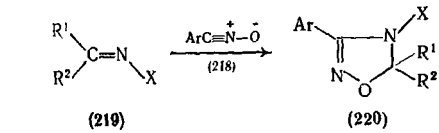
X= BF_4, ClO_4

Реакция циклической иминиевой соли с диазометаном, приводящая к спироазиридиниевой соли, и последующая фрагментация возникающего илида иллюстрируют (уравнение 69) общий метод введения в молекулу экзоциклической двойной связи; особое значение эта реакция имеет в химии стероидов [19а].

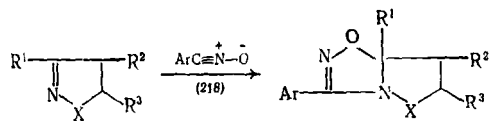


(69)

Присоединение оксидов нитрилов по двойной связи углерод—азот, протекающее гораздо легче, чем по двойной связи углерод—кислород, представляет собой общий метод синтеза Δ^2-1,2,4-оксадиазолинов (**220**) с высоким выходом (уравнение 70) [173, 174]. Азометиновый компонент (**219**) в циклоприсоединении этого типа может быть ациклическим N-алкил- или N-арилальдимином или -кетимином (X = алкил или арил) или входить в состав цикла, как в случае циклоприсоединения оксидов нитрилов (**218**) к Δ^2-пиразолинам (**221**; X = NR), приводящего к конденсированным структурам (**222**; X = NR) (уравнение 71) [174]. В такую реакцию вступает и гораздо менее реакционноспособная двойная связь углерод—азот в альдоксимах и кетоксимах (**219**; X = OH), если ее сначала активировать путем образования координационного соединения с кислотой Льюиса (например, с эфиратом трифторида бора); это открывает возможность синтеза недоступных другими способами производных 4-N-гидрокси-Δ^2-1,2,4-оксадиазолина (**220**; X = OH). Таким же образом присоединяются к оксидам нитрилов и Δ^2-изоксазолины (**221**; X = O), давая сочлененные структуры [(**222**); X = O)] [174].



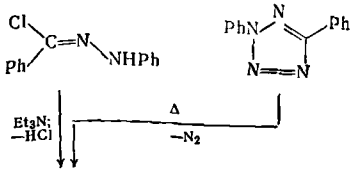
(**219**) (**220**) (70)

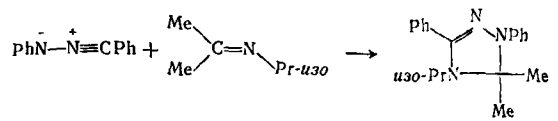


(**221**) (**222**) (71)

1,3-Диполярное циклоприсоединение азометинов к нитрилиминам является, по-видимому, наиболее удобным общим методом синтеза Δ^2-1,2,4-триазолинов [155, 173, 174, 177]; необходимые для этого нитрилимины обычно генерируют *in situ* действием оснований на гидразоноилгалогениды или термолизом подходящих 2,5-дизамещенных тетразолов (схема 72). Обращает на себя внимание высокий химический выход и высокая региоспецифичность (в отличие от реакции циклоприсоединения азометинов к диазоалканам; см. выше).

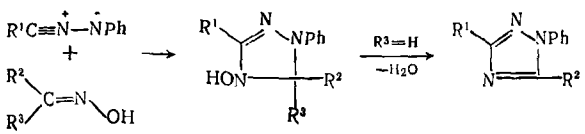
Инертность ацетона в тех же условиях означает, что связь C=N обладает большей диполярофильной активностью, чем связь C=O. Оксимы также присоединяются к нитрилиминам, давая аддукты, которые в случае альдоксимов подвергаются самопроизвольной дегидратации, приводя с очень хорошими выходами к производным 1,2,4-триазолов (уравнение 73).





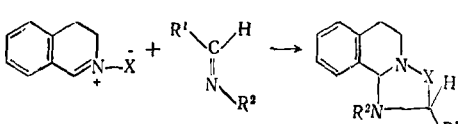
(72)

(84%)



(73)

Известно довольно мало примеров циклоприсоединения азометинов к октетно-стабилизованным 1,3-диполям, лишенным ортогональной двойной связи [155, 173]. Этот тип циклоприсоединения азометинов иллюстрируется взаимодействием N-иминов и N-илидов 3,4-дигидроизохинолина (**223**; X = NR или CR_2) с N-алкил- или N-арилальдиминами (**224**; R^2 = алкил или арил), приводящим с высокими выходами к конденсированным 1,2,4-триазолидинам и имидазолидинам (**225**; X = NR или CR_2) (уравнение 74) [155, 173].

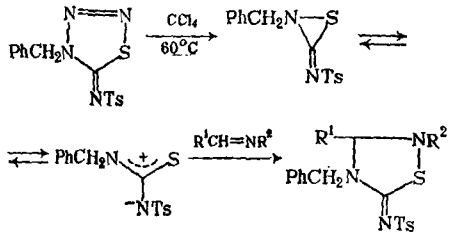


(74)

(223) (224) (225)

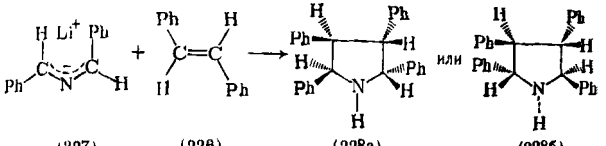
К тому же типу превращений относится и интересное [3 + 2]-циклоприсоединение азометинов к тиазолидинилиминам (образующимся *in situ* путем пиролиза иминотиатриазола), которое с хорошим выходом приводит к имино-1,2,4-тиадиазолидинам (уравнение 75) [178]. Циклоприсоединение идет региоселективно; это означает,

что в тиазиридинимине реакция предпочтительнее идет по диполю S—C—N, чем по диполю N—C—N



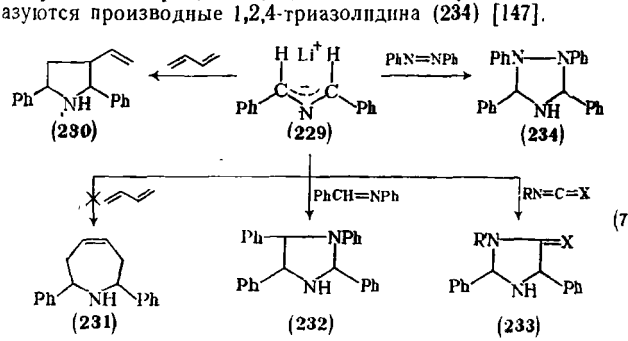
(75)

В реакциях [3 + 2]-циклоприсоединения C=N-связь может служить не только двухатомным фрагментом, но и входить как компонент в трехатомный фрагмент. К этой категории реакций относятся реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием азометинииминов и азометин-илидов (некоторые из них уже обсуждались выше); подробнее о них и о родственных реакциях циклоприсоединения N-оксидов азометинов (нитронов) речь пойдет несколько ниже [(см. разд. 8.1.6.2(3)]. Реакции 1,3-дианионного циклоприсоединения [65, 147, 174] легкодоступных 2-азааллильных анионов (см. с. 514) также можно отнести к категории [3 + 2]-циклоприсоединения, в котором производное азометина выступает как трехатомный компонент. 2-Азааллильные анионы способны участвовать в самых разнообразных реакциях «1,3-анионофильного» циклоприсоединения с различными типами связей C=X (X = C, O, N, S) и C≡X (X = C, N). Циклоприсоединение 2-азааллильных анионов к двойной углерод-углеродной связи протекает гладко лишь в случае напряженных систем (например, норборнадиена), но происходит региоселективно, поскольку оно приводит к стерически менее выгодному продукту; это стереоспецифическое *цис*-циклоприсоединение по отношению как к азааллильному аниону, так и к алкену [147]. Так, *транс*-стильбен (226) присоединяется к 2-азааллильному аниону (227) (полученному *in situ* конротаторным раскрытием цикла N-литио-цис-2,3-дифенилазиридина), давая тетрафенилпирролидин (228а или 228б) с выходом 73% (уравнение 76) [147]. Наблюдаемая стереоспецифичность может быть объяснена в рамках как согласованного [$_{\pi}4s + _{\pi}2s$] процесса, так и двухстадийного механизма, в котором принимает участие металлорганическое промежуточное соединение, пространственное строение которого сохраняется благодаря координации с металлом. Поскольку, однако, добавление комплексообразующего агента не влияет на стереоспецифичность циклоприсоединения, это свидетельствует против участия металлорганического интермедиата и подтверждает схему согласованной реакции.



(227) (226) (228a) (228б) (76)

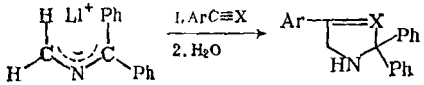
1,3-Анионофильное присоединение сопряженных диенов к 2-азааллильным анионам приводит к продуктам [3 + 2]-циклоприсоединения, а не [4 + 3]-циклоприсоединения, которое также могло бы иметь место [147]. Так, бутадиен-1,3 реагирует с 2-азааллильным анионом (229), давая производное пирролидина (230), а не тетрагидроазепиновое производное (231) (схема 77) [147]. В отличие от альдегидов и кетонов, которые дают ациклические продукты (β-гидроксимины) (см. с. 514), шиффовы основания присоединяются к 2-азааллильным анионам и приводят к ожидаемым [3 + 2]-циклоаддуктам с умеренными выходами. Так, бензилиденанилин реагирует с 2-азааллильным анионом (229), давая производное имидазолидина (232) с выходом 50% (схема 77) [147]. В реакциях 1,3-анионофильного циклоприсоединения гетерокумуленов (изоцианаты, изотиоцианаты, карбодиимиды) вследствие их высокой реакционной способности генерирование 2-азааллильного аниона следует проводить в отсутствие амина или амида лития раскрытием цикла N-литиоазиридинов [147]. В таких условиях изоцианаты и изотиоцианаты реагируют с 2-азааллильными анионами, давая с хорошими выходами производные имидазолидина (233; X = O или S) [147]. В подобных реакциях циклоприсоединения вступают и карбодиимиды, тогда как в случае азосоединений образуются производные 1,2,4-триазолидина (234) [147].



(230) (229) (234) (231) (232) (233) (77)

Алкины и нитрилы, у которых отсутствует атом водорода, способный дезактивировать 2-азааллильный анион за счет протонирования, легко присоединяются к 2-азааллильному аниону (235), давая Δ^3-пирролины или Δ^3-имидазолины (236; X = CR или N)

(уравнение 78), которые в некоторых случаях окисляются *in situ* в соответствующие пирролы или имидазолы [147].

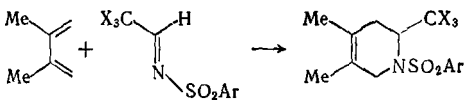


(78)

(235) (236)

X= CPh,N

Двойная связь углерод—азот способна выступать и в роли диенофила и как составная часть диена в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения 1,3-диенов с диенофилами (реакции Дильса—Альдера). В общем случае, однако, наличие двойной связи углерод—азот в диене или в диенофиле приводит к резкому снижению реакционной способности данного соединения в реакции [4 + 2]-циклоприсоединения; этим и объясняется столь незначительное число примеров реакций с участием производных азометинов [155, 179]. Что касается диенофильной активности, то лишь азометины, содержащие сильные электроноакцепторные заместители у атомов углерода и азота C=N-связи, обладают значительной реакционной способностью. Так, N-аренсульфонилимины (238) — производные хлораля и его фторированного аналога — присоединяются к 1,3-диенам (237) и дают ожидаемые [4 + 2]-циклоаддукты (производные тетрагидропиридина) (239) (уравнение 79) [155, 179].

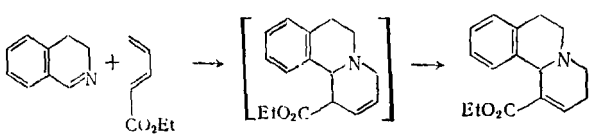


(79)

(237) (238) (239)

X = Cl, F

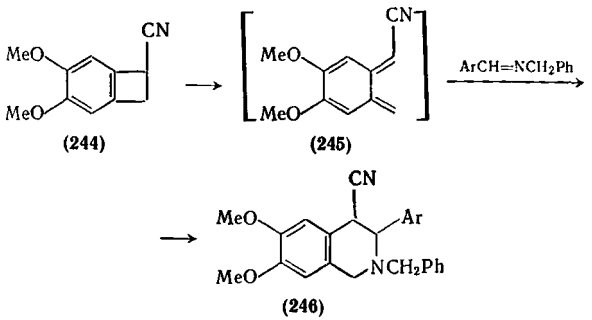
Наличие электроноакцепторной группы в диене также, по-видимому, способствует протеканию реакции. Это видно из примера [4 + 2]-циклоприсоединения дигидроизохинолина (240) к этиловому эфиру пентадиен-2,4-овой кислоты (241), приводящего к 1,4-циклоаддукту (242), который самопроизвольно перегруппировывается в сопряженный изомер (243) (уравнение 80) [155].



(80)

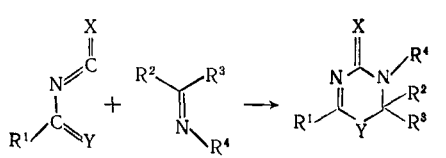
(240) (241) (242) (243)

[4 + 2]-Циклоприсоединение шиффовых оснований к *орто*-хинонметидам (**245**), генерируемым *in situ* электролитическим раскрытием цикла циклобутенов (**244**), позволяет осуществить элегантный регио- и стереоспецифический синтез тетрагидроизохинолинов (**246**), представляющий интерес для химии алкалоидов (уравнение 81) [180]. Легкость этих превращений может быть обусловлена как наличием электроноакцепторной группы (цианогруппа) в диене, так и выигрышем в энергии вследствие ароматизации.



(81)

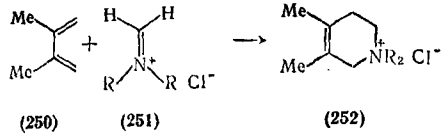
Важность оттягивания электронов в диеновом компоненте особенно ярко проявляется в том, что реакционная способность гетеродиенов-1,3 в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения гораздо выше, чем у аналогичных гомодиенов-1,3. Так, ацил- и тиоацилизоцианаты и ацилизотиоцианаты легко подвергаются 1,4-циклоприсоединению в реакциях с простыми шиффовыми основаниями, давая с отличными выходами 1,3,5-оксадиазины и 1,3,5-тиадиазины (**249**) (уравнение 82) [155, 168, 169, 181]. В отличие от относительно инертных простых азометинов иминиевые соли вообще и метилениминиевые соли, в частности, очень легко присоединяются к 1,3-диенам по реакции Дильса — Альдера (уравнение 83) [19, 155, 179]. Производные азометинов могут выступать и в роли диенового компонента в реакции Дильса — Альдера, что видно из [4 + 2]-циклоприсоединения енаминов (**253**) к N-ацилиминам (**254**), открывающего путь к синтезу 5,6-дигидро-*4H*-1,3-оксазинов (**255**) (уравнение 84) [182].



(247) (248) (249)

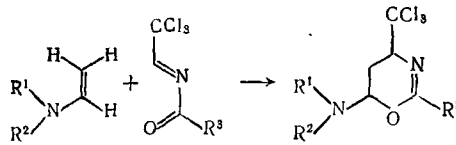
(82)

X, Y = O, S; R^2, R^3, R^4 = Alk, Ar



(83)

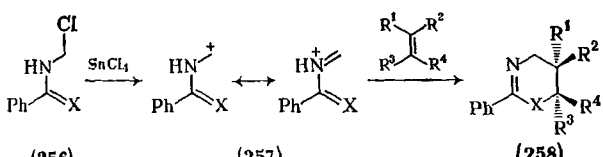
(250) (251) (252)



(84)

(253) (254) (255)

[4 + 2]-Циклоприсоединением промежуточно образующихся N-ацил- и N-тиоацилиминиевых солей (257; X = O или S) также объясняется образование 5,6-дигидро-*4H*-1,3-оксазинов и -тиазинов (258; X = O или S) в результате катализируемой хлоридом олова(IV) реакции N-хлорметиламидов или N-хлорметилтиоамидов (256; X = O или S) с алкенами (уравнение 85). Наблюдаемые в этих реакциях высокая региоспецифичность и *цис*-стереоспецифичность (см. уравнение 85) можно объяснить протеканием согласованного [$_{\pi}4_s + _{\pi}2_s$]-процесса с участием шестичленного циклического переходного состояния. В других случаях, особенно при реакциях алкенов с избыточной электронной плотностью (например, α-метилстирола), в ступенчатом процессе участвует карбений-ионный интермедиат [19a, 182].

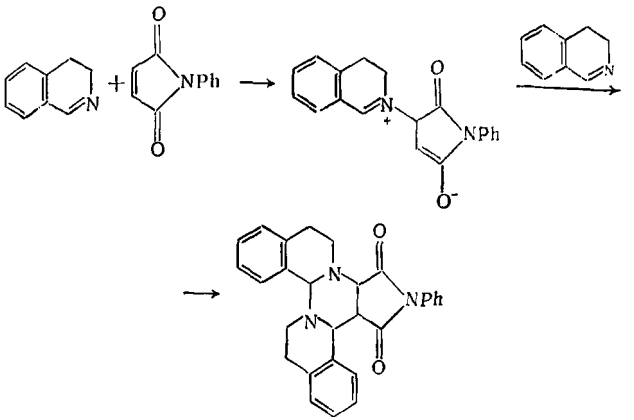


(85)

(256) (257) (258)

X= O,S

Ход реакции 3,4-дигидроизохинолина с N-фенилмалеимидом (уравнение 86) [183] и образование аддуктов 2 : 1, продуктов циклоприсоединения изоцианатов к шиффовым основаниям [184] (см. также с. 521 и схему 62) можно объяснить, если привлечь механизм [4 + 2]-циклоприсоединения к потенциальным 1,4-диполям, содержащим фрагмент иминиевого катиона.



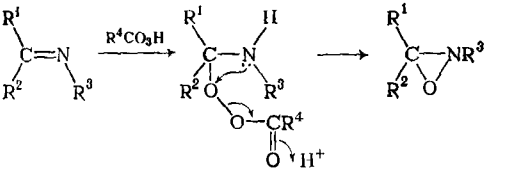
(86)

(4) Окисление [4, 185]

Двойная связь углерод—азот подобно двойной связи углерод—углерод подвергается атаке разнообразными окислителями: от пероксикислот и озона до типичных металлсодержащих окислителей, таких, как оксид ртути(II) и тетраацетат свинца. Окислительные превращения азометинов представляют значительный интерес по двум причинам. Во-первых, возможность использования азометинов (иминов, оксимов, гидразонов) как предшественников карбонильных соединений и как их эффективных синтетических эквивалентов (см. с. 509) зависит от метода последующей регенерации исходного карбонильного соединения, для чего часто применяют и окисление. Во-вторых, окисление азометинов может оказаться синтетически важным и само по себе, поскольку оно может привести к продуктам, недоступным иными методами. В дальнейшем обсуждении окисления азометинов мы рассмотрим оба эти аспекта.

Неконтролируемое окисление [4] шиффовых оснований пероксикислотами приводит к расщеплению двойной связи углерод—азот и к образованию карбонильного соединения и нитрозосоединения. В то же время окисление пероксикислотами при низкой температуре (0 °С) представляет собой отличный путь синтеза оксазиридинов (**261**) (уравнение 87) [4, 118, 185]. При использовании таких пероксикислот, как перуксусная кислота или *м*-хлорпербензойная кислота, выходы составляют 40—90%. Данный метод применим для окисления алифатических, циклоалифатических и ароматических N-алкил- и N-арилальдиминов и -кетиминов. Требуемые шиффовы основания можно получать *in situ* из карбонильного соединения и амина. Образование оксазиридинов из шиффовых оснований аналогично хорошо известному окислению алкенов в оксираны под действием пероксикислот. Однако

последний процесс протекает медленнее, что позволяет провести избирательное окисление действием пероксикислот двойной связи углерод—азот в присутствии двойной связи углерод—углерод [185]. По поводу того, происходит ли окисление шиффовых оснований в оксазиридины под действием пероксикислот по согласованному механизму или ступенчато, не имелось единого мнения [185]. По-видимому, этот вопрос уже решен. Показано, что образование оксазиридинов не протекает стереоспецифично; это предполагает ступенчатый механизм, включающий электрофильную атаку пероксикислотой на шиффово основание и последующее замыкание цикла в образующемся интермедиате (260).

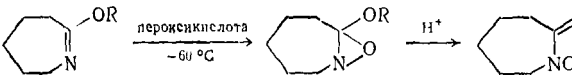


(87)

(259) (260) (261)

$R^1, R^2 = H, Alk, Ar$; $R^3 = Alk$ или Ar

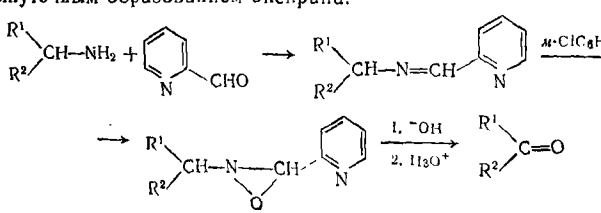
Катализируемая кислотами перегруппировка оксазиридинов (263), образующихся при окислении циклических имидатов (262) пероксикислотами при низких температурах, представляет собой удобный метод синтеза циклических гидроксамовых кислот.



(88)

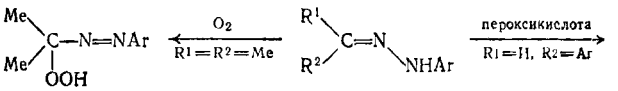
(262) (263) (264)

Было показано, что окисление шиффовых оснований в оксазиридины действием пероксикислот и последующая катализируемая основаниями перегруппировка (уравнение 89) представляют собой модель ферментативного окислительного дезаминирования α-аминокислот в α-кетокислоты, катализируемого пиридоксальфосфатом. Эта реакция сходна с хорошо известным перемещением двойной связи в аллиловых спиртах, протекающим с промежуточным образованием оксирана.

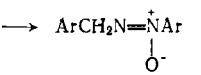


(89)

В отличие от шиффовых оснований кетоксимы гладко окисляются пероксикислотами (например, перокситрифторуксусной кислотой) в соответствующие нитроалканы, а реакция может быть использована для синтеза нитроалканов [188]. Гидразоны ароматических альдегидов под действием пероксикислот превращаются в смешанные жирноароматические азоксисоединения (266) [25]. Хорошо известна способность гидразонов реагировать с молекулярным кислородом [25, 185], при этом получаются желтые фенилазогидропероксиды (267) (уравнение 90).

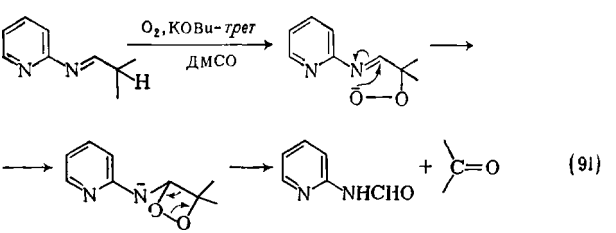


(267) (265)



(266) (90)

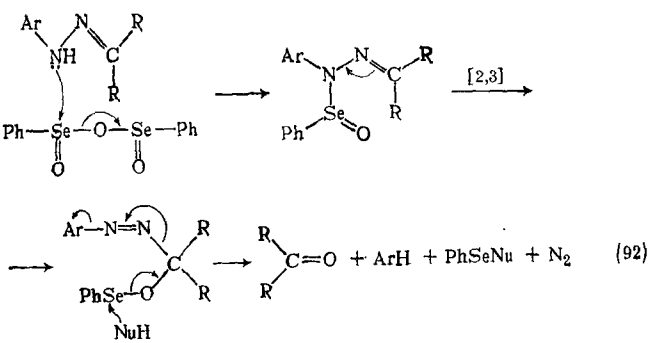
Первоначальным образованием гидропероксида можно также объяснить окислительное расщепление шиффова основания из 2-аминопиридина и изобутиральдегида под действием *трет*-бутоксида калия в диметилсульфоксиде, которое приводит к ацетону и 2-формамидопиридину с высоким выходом (80—90%). При этом окислительном превращении и, как и при бактериальной люминесценции, появляется голубое свечение, что согласуется с механизмом, включающим образование и распад диоксетанового интермедиата (уравнение 91) [189].



(91)

Окисление пероксидом натрия можно использовать как способ регенерации карбонильных соединений из тозилгидразонов с выходом 40—80% [190]. Окисление алкил- и арилальдоксимов пероксидом натрия приводит к карбоновым кислотам с выходами 40—80%, по-видимому, через соответствующие гидроксамовые кислоты [191]. Гидроксамовые кислоты действительно образуются при окислении альдоксимов пероксосерной кислотой [102, 103]. Как и окисление пероксикислотами, озонолиз [4, 118, 185] азометинов (шиффовых оснований, оксимов, гидразонов) начинается

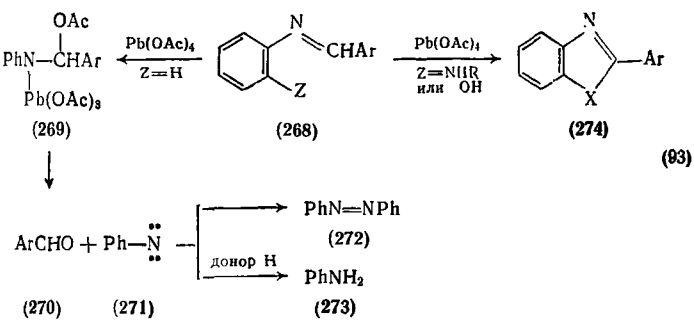
с электрофильной атаки по двойной связи углерод—азот и приводит к оксазиридину и амиду (продукту его перегруппировки), а также к продуктам расщепления — карбонильному и нитрозосоединениям. Диметилгидразоны альдегидов и кетонов расщепляются водным раствором периодата натрия в очень мягких условиях (20—25 °С, pH 7), исходные карбонильные соединения образуются с отличными выходами (90—100%) [140, 144]. Этот мягкий эффективный метод регенерации карбонильного соединения еще больше повышает синтетическую ценность диметилгидразонов как эквивалентов карбонильных соединений (см. с. 513). Его, однако, нельзя применить для диметилгидразонов α,β-ненасыщенных альдегидов из-за преимущественно протекающего элиминирования, приводящего к нитрилам [140]. Использование бензоилгидразонов как защитных групп в синтезе пенициллина обусловлено возможностью последующей регенерации карбонильных групп под действием периодата натрия [192]. Обработка гидразонов, оксимов и семикарбазонов кетонов ангидридом бензолселенилновой кислоты в тетрагидрофуране при 50—60 °С представляет собой эффективный метод регенерации соответствующего карбонильного соединения [193]. Полагают, что образование карбонильного соединения в указанных условиях происходит в результате [2,3]-сигматропного сдвига первоначально образующегося производного селена с последующей ионной или радикальной фрагментацией (уравнение 92) [193].



(92)

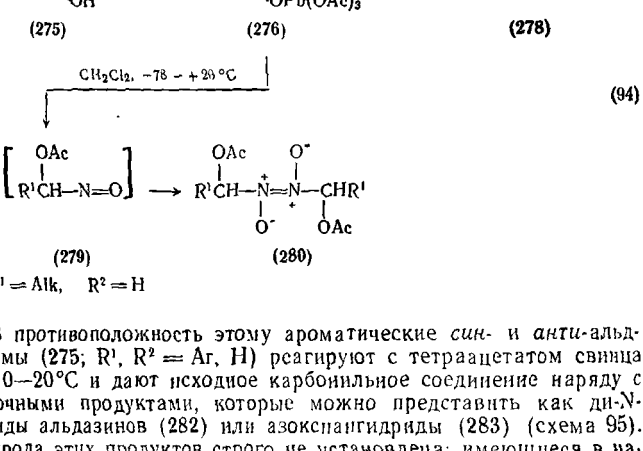
Ангидрид бензолселенилновой кислоты можно использовать и в случае гидразонов α,β-ненасыщенных карбонильных соединений, хотя он неприменим для диметилгидразонов и О-метилоксимов. Так, в частности, использование этого метода в сочетании с 1,2-дегидрированием *п*-нитрофенилгидразонов 3-кетостероидов действием иода или *п*-нитробензойной кислоты в присутствии *трет*-бутоксида калия, протекающим в одну стадию и с высоким выходом (>90%), можно рассматривать как эффективный метод синтеза α,β-ненасыщенных кетонов в кольце А стероидов [194].

Окисление азометинов окислителями на осиове металлов с переменной валентностью наиболее широко изучено на примере тетраацетата свинца (ТАС) [185, 195]. При окислении простых анилов (268) действием ТАС образуются альдегид (270), ариламин (273) и соответствующее производное азобензола (272) [196] (уравнение 93). Образование амина и производного азобензола объясняют участием в этом процессе нитрена (271), образующегося промежуточно при ионном распаде первоначально возникающего свинецорганического производного (269). Если в N-арильном кольце анила присутствует подходящий *орто*-заместитель (гидроксильная или аминогруппа), окисление под действием ТАС приводит к образованию гетероцикла (бензимидазола, бензоксазола) (274) [185, 195]. Тетраацетат свинца дегидрирует N-незамещенные альдимины в соответствующие нитрилы. Поскольку необходимые для этого альдимины можно получить реакцией альдегида с аммиаком *in situ*, данную реакцию можно рассматривать как удобный метод синтеза нитрилов из альдегидов [185, 195].



Реакция оксимов с ТАС протекает неоднозначно и может приводить к самым разнообразным продуктам в зависимости от природы субстрата, условий реакции и даже от соотношения субстрата и окислителя [98, 103, 185, 195, 197]. Одной из причин интенсивного изучения окисления оксимов под действием ТАС было использование этих реакций для генерирования ряда свободнорадикальных интермедиатов. При окислении оксимов ТАС было обнаружено [195] и изучено с помощью ЭПР-спектроскопии не менее шести свободных радикалов, в том числе иминоксильные радикалы $R_2C{=}N{-}O^{\bullet}$. Однако радикалы не являются единственными интермедиатами, участвующими в образовании продуктов окисления оксимов под действием ТАС. Возникновение некоторых из этих продуктов можно объяснить параллельным протеканием ионных процессов [185, 195]. Из-за наличия в альдоксимах имидильного водорода их реакции с ТАС резко отличаются от реакций кетоксимов. Ароматические альдоксимы,

в свою очередь, ведут себя иначе, чем *алифатические* альдоксимы; более того, ход окисления последних зависит как от конфигурации (*син* или *анти*) субстрата, так и от температуры, при которой проводится окисление. Так, при окислении алифатических *син*-альдоксимов (275; R^1 = алкил, R^2 = H) при −78 °C под действием ТАС (схема 94) с хорошими выходами (~80%) получают оксиды нитрилов (278), которые можно «уловить» путем их реакции с разнообразными 1,3-диполярофилами. Окисление алифатических *син*-альдоксимов действием ТАС при низких температурах представляет собой ценный общий метод получения оксидов алифатических нитрилов [195, 197]. Реакцию получения оксидов нитрилов обычно проводят в присутствии третичного основания, например триэтиламина, чтобы удалить уксусную кислоту (которая реагирует с оксидом нитрила), также образующуюся в результате реакции. Окисление алифатических *син*-альдоксимов при комнатной температуре действием ТАС или окисление алифатических *анти*-альдоксимов при −78 °C или при комнатной температуре дает неустойчивые *гем*-нитрозоацетаты (279), которые удается выделить с выходами 40—70% в виде димеров (280) [195, 197].

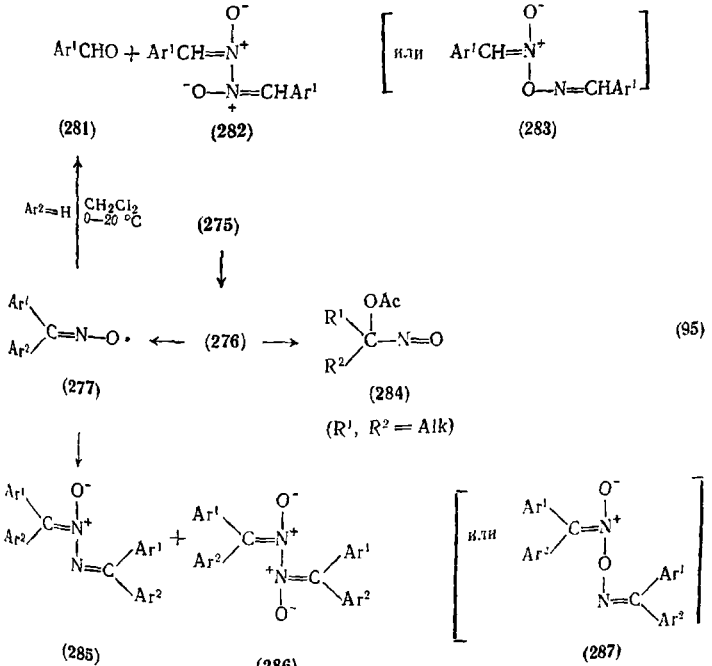


(94)

R^1 = Alk, R^2 = H

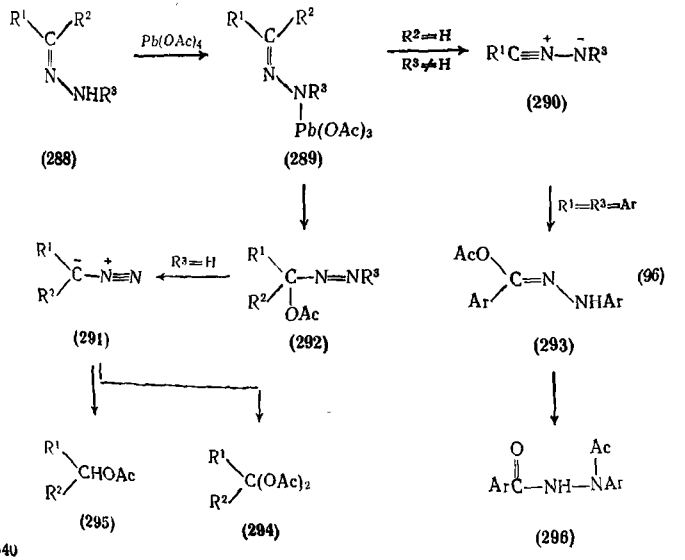
В противоположность этому ароматические *син*- и *анти*-альдоксимы (275; R^1, R^2 = Ar, H) реагируют с тетраацетатом свинца при 0—20 °C и дают исходное карбонильное соединение наряду с побочными продуктами, которые можно представить как ди-N-оксиды альдазинов (282) или азоксиангидриды (283) (схема 95). Природа этих продуктов строго не установлена; имеющиеся в настоящее время данные, по-видимому, подтверждают структуру (282) [195, 197]. Окисление алкил- и циклоалкилкетоксимов действием ТАС в инертных растворителях при низкой температуре приводит к *гем*-нитрозоацетатам (284), выделяемым в виде неустойчивых маслянистых жидкостей голубого цвета с выходами

10—75% [195, 197]. Они легко распадаются в кислой среде, давая соответствующий кетон; этим и объясняется образование кетона (вместо *гем*-нитрозоацетата) при окислении алкил- и циклоалкилкетоксимов действием ТАС в уксусной кислоте. Окисление ароматических кетоксимов под действием ТАС протекает более сложно, и помимо исходного карбонильного соединения (которое, вероятно, возникает из промежуточного *гем*-нитрозоацетата) образуются моно-N-оксид азина (285) и ди-N-оксидазина (286) [или азоксиангидрид (287)] [195, 197]. Пути, по которым идет превращение оксимов при их окислении ТАС (схемы 94, 95) точно не установлены [98, 195, 197]. Однако общепризнано, что первоначально образующимся интермедиатом в большинстве случаев является свинецорганическое производное оксима (276), последующий гетеролиз или гомолиз которого и дает все разнообразие выделенных продуктов. Так, считают [98, 195, 197], что *гем*-нитрозоацетаты (279) или (284) (*и, вероятно,* образующиеся из них карбонильные соединения) и нитрилоксиды (278) возникают за счет непосредственной ионной перегруппировки и (или) отщепления в интермедиате (276) (хотя для образования *гем*-нитрозоаце-



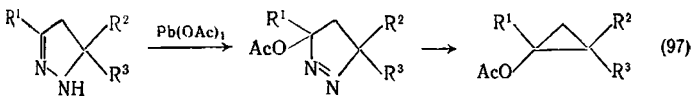
татов предложен и альтернативный механизм [197]). В образовании моно-N-оксидов азинов (285) и ди-N-оксидов азинов (282) [азоксиангидридов (283)] и (286) или (287), как полагают [98, 195, 197], участвуют иминоксильные радикалы (277), образующиеся при гомолитическом распаде интермедиата (276).

Окисление гидразонов альдегидов и кетонов под действием ТАС также широко изучалось [98, 185, 195, 198, 199]. N,N-Незамещенные гидразоны (288; $R^3 = H$) дают при этом диазоалканы (291) (схема 96), которые достаточно устойчивы (и их можно выделить), если в исходных гидразонах имидильный атом углерода связан с электроноакцепторными группами [например, (288; $R^1 = R^2 = CF_3$, $R^3 = H$)]. В противном случае диазоалканы удается «уловить» по продуктам реакции с избытком окислителя, приводящей к *гем*-диацетатам (294), или по продуктам реакции с уксусной кислотой, образующейся в качестве побочного продукта, при которой получаются моноацетоксипроизводные (295). Алкены, образующиеся вследствие отщепления протона от промежуточно образующихся карбениевых ионов, участвующих в процессе [(291)→(295)], также были выделены как побочные продукты. Таким образом, окисление N,N-незамещенных гидразонов альдегидов и кетонов под действием ТАС может быть использовано для превращения карбонильной группы в ацетокси- или *гем*-диацетоксигруппу или для введения в молекулу двойной связи. Процессы этого типа использовали в синтезе стероидов, например



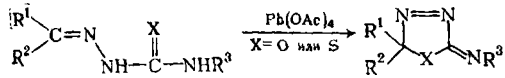
при получении 3β,7α-диацетоксиланостана (из 3β-гидроксиланостанона-7), ценного промежуточного соединения в синтезе производных ряда ланостерина [200]. Образование диазоалканов (291) при окислении N,N-незамещенных гидразонов альдегидов и кетонов (288; $R^3 = H$) под действием ТАС можно легко объяснить отщеплением уксусной кислоты из азоацетата (292; $R^3 = H$), промежуточно образовавшегося в результате перегруппировки свинецорганического производного гидразона (289; $R^3 = H$) [98, 195, 198]. В соответствии с этим механизмом, окисление N-монозамещенных гидразонов кетонов (288) под действием ТАС приводит к азоацетату (292) (который можно выделить) [201]; процесс его образования аналогичен процессу образования *гем*-нитрозоацетатов из кетоксимов при окислении ТАС (см. выше). Отсутствие поглощения в спектрах ЭПР [198], кинетические параметры [201] и влияние заместителей [198] при окислении N-монозамещенных гидразонов кетонов под действием ТАС находятся в полном соответствии с механизмом, включающим образование и гетеролитическое (а не гомолитическое) расщепление свинецорганического производного гидразона (289).

Образование азоацетатов (298) при окислении пиразолинов (297) действием ТАС было использовано в изящном синтезе ацетоксициклопропанов (299) (уравнение 97) [198].

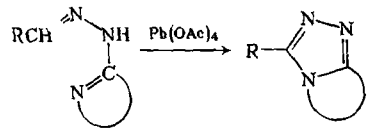


Окисление N-монозамещенных гидразонов альдегидов (288; $R^2 = H$) ТАС дает соответствующие N-ацетилгидразиды (296). Образование этих соединений можно объяснить тем, что промежуточно образующиеся нитриллимины (290) «захватываются» уксусной кислотой и дают гидразинолацетаты (293), которые затем претерпевают [1,4]-ацетильный сдвиг (см. схему 96) [195]. Промежуточный нитриллимин (290) можно «поймать» с помощью реакции с подходящим 1,3-диполярофилом; действительно, окисление N-монозамещенных гидразонов альдегидов действием ТАС служит важным способом генерирования *in situ* этих интересных реакционноспособных интермедиатов. Отсутствие поглощения в спектрах ЭПР и кинетические параметры для процессов окисления N-монозамещенных гидразонов альдегидов под действием ТАС и в этом случае согласуются с ионными процессами, происходящими при участии интермедиата (289; $R^2 = H$) [98, 195]. Окисление действием ТАС N-монозамещенных семикарбазонов и тиосемикарбазонов альдегидов и кетонов, а также родственных им соединений, представляет значительный интерес для получения

1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов (уравнение 98) и конденсированных систем (уравнение 99) [199].



(300) (301) (98)

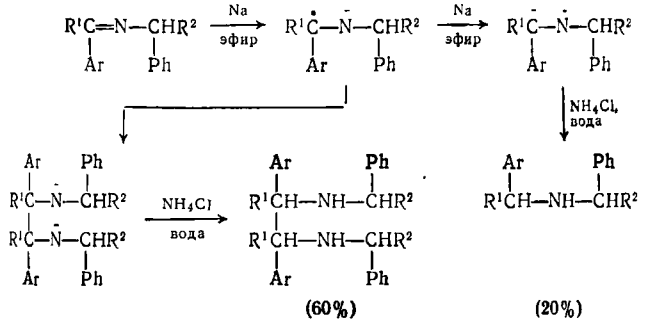


(302) (303) (99)

Окисление азометинов (оснований Шиффа, оксимов, гидразонов) различными окислителями на основе металлов с переменной валентностью хорошо известно [25, 102, 185], и в ряде случаев его используют в синтезе. Так, окисление N,N-незамещенных гидразонов альдегидов и кетонов диоксидом марганца [185] и оксидом ртути [202] — хорошо известные способы синтеза диазоалканов, а окисление оксимов гексацианоферратом(III) или оксидом серебра — удобный метод генерирования устойчивых иминоксильных радикалов (например, ди-*трет*-бутилиминоксила) [203]. Интерес к изучению окисления азометинов под действием переходных металлов стимулировало все возрастающее значение этих соединений (особенно оксимов и гидразонов) как синтетических интермедиатов; как следствие этого, возникает необходимость в новых реагентах, которые превращали бы азометины вновь в карбонильные соединения эффективно и в мягких условиях. Так, синтетическая ценность диметилгидразонов альдегидов и кетонов (см. с. 513) определяется тем, что их можно окислить до карбонильных соединений с выходом ~100% в мягких условиях (15 мин, комнатная температура, pH 5) действием солей меди(II), например ацетата меди(II) [145, 204]. Аналогично можно окислительно регенерировать альдегиды и кетоны (выход 80—95%) из алкил- или арилальдоксимов или -кетоксимов (или соответствующих фенилгидразонов или семикарбазонов) путем кратковременной (1—5 мин) обработки нитратом таллия(III) в метаноле при комнатной температуре [205]. Для регенерации карбонильных соединений из оксимов, диметилгидразонов и *п*-толуолсульфонилгидразонов с высоким выходом (80—90%) рекомендуют фторид кобальта(III) [206]. Этот арсенал реагентов для окислительной регенерации карбонильных соединений из азометинов недавно пополнился гексафторидом урана [207], гексафторидом молибдена [208] и пероксобис(трифенилфосфин)палладием [209]; последний реагент особенно пригоден для дезоксимирования оксимов в мягких условиях.

(5) Восстановление

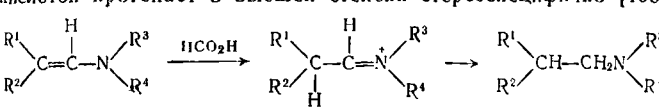
Поведение двойной связи углерод—азот по отношению к восстанавливающим агентам сходно с поведением двойной связи углерод—кислород. Реагенты типа металл — донор протона (например, натрий, амальгама натрия, магний или алюминий в этаноле; цинк или алюминий в водном растворе щелочи; цинк в уксусной кислоте) гладко восстанавливают шиффовы основания (полученные отдельно или *in situ* из альдегида или кетона и амина) до соответствующих аминов [4, 100]. При действии щелочных металлов в инертных растворителях, таких, как эфир или толуол, возможна восстановительная димеризация по механизму спаривания радикалов, приводящая к диаминосоединениям в качестве главных продуктов (схема 100) [4, 100, 210].



(100)

Восстановление гидразонов [25] системой металл — донор протона приводит к гидразинам. Шиффовы основания восстанавливаются до соответствующих аминов и при действии муравьиной кислоты. Полагают, что такого рода восстановление азометинов является ключевой стадией синтетически важного восстановительного алкилирования аммиака и аминов альдегидами и кетонами в присутствии муравьиной кислоты (реакция Лёйкарта) или муравьиной кислоты в сочетании с формальдегидом (реакция Эшвайлера — Кларка) [10, 11].

Способность муравьиной кислоты восстанавливать иминиевые соли до аминов лежит в основе метода прямого восстановления енаминов до аминов (уравнение 101) [19б]. Особенно примечательно, что восстановление алкалоидных енаминов муравьиной кислотой протекает в высшей степени стереоспецифично [19б].



(101)

Восстановление шиффовых оснований муравьиной кислотой происходит по механизму гидридного переноса, это было показано в опытах с дейтериевой меткой [19б]. Восстановление оксимов молибденилхлорид — цинковой парой в тетрагидрофуране при 0 °С — экзотермический процесс; образующиеся при этом имины легко сольволизуются до соответствующих карбонильных соединений с общим выходом 50—90%. Этот метод используют для восстановительной регенерации карбонильных соединений из оксимов [208]. Хлорид титана(III) также позволяет провести гладкое превращение оксимов в имины, которые, в свою очередь, можно восстановить борогидридом натрия до первичных аминов. Последовательное восстановление этого типа позволило осуществить успешное превращение оксима эритромицина в эритромициламин [211]. Хлорид титана(III) в 50%-ной водной уксусной кислоте используют для превращения *п*-толуолсульфонилгидразонов (особенно ряда стероидов) в соответствующие кетоны при комнатной температуре с высоким выходом (>90%) [212].

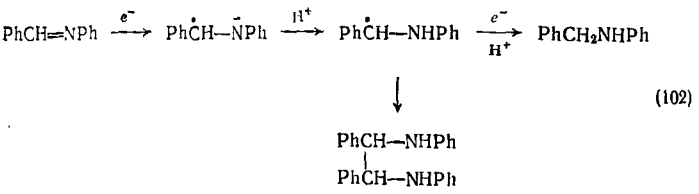
Двойная связь углерод—азот подобно двойной связи углерод—кислород легко восстанавливается комплексными гидридами металлов [4, 100]. Восстановление такого рода, вероятно, представляет собой наиболее эффективный и удобный метод превращения азометинов в амины. Так, алюмогидрид лития в тетрагидрофуране при комнатной температуре (или, в сложных случаях, при повышенной температуре) гладко восстанавливает основания Шиффа во вторичные амины с высоким выходом (>90%). Столь же эффективным восстановителем является и борогидрид натрия, его даже следует предпочесть алюмогидриду лития, поскольку он инертен по отношению к большему числу растворителей, в которых проводится реакция, и более специфичен, вследствие чего другие заместители, например хлор или нитрогруппа, восстанавливающиеся алюмогидридом лития, не затрагиваются борогидридом натрия. Еще более эффективным восстановителем является цианоборогидрид натрия $NaBH_3CN$. Этот реагент довольно успешно использовали при восстановительном алкилировании аминов карбонильными соединениями [213]; применение его для восстановительного метилирования аминов позволяет проводить эту реакцию более эффективно и в более мягких условиях, чем в случае широко используемой реакции Эшвайлера — Кларка, в которой применяется формальдегид [10, 11]. Так, реакция алифатических или ароматических первичных аминов с водным формальдегидом в присутствии цианоборогидрида натрия в водном метаноле приводит к метилированному амину высокой степени чистоты с хорошим выходом [214]. Шиффовы основания, полученные заранее или генерируемые *in situ* из аминов и карбонильных соединений также эффективно восстанавливаются до аминов комплексом гидрид щелочного металла — карбонил железа, например $NaHFe(CO)_4$ [215]. Восстановление N-замещенных α,α-дихлориминов (легко получаемых α-С-хлорированием иминов действием

N-хлорсукцинимида) алюмогидридом лития представляет собой метод синтеза азиридинов (выходы 80—90%) [216]. Оксимы устойчивы к восстановлению борогидридом натрия в нейтральной среде; это было использовано для синтеза α-гидроксикетонов путем восстановления монооксиминокетонов борогидридом натрия с последующей регенерацией карбонильной группы [217]. В то же время оксимы можно восстановить до спиртов с высоким выходом (70—90%) нагреванием с борогидридом натрия в водном растворе щелочи [218]. Цианоборогидрид натрия является ценным реагентом для восстановления оксимов в гидроксиламины [213, 219]. Алюмогидрид лития восстанавливает арилгидразоны в соответствующие гидразины [25]. Борогидрид натрия, напротив, не восстанавливает гидразоны, что, как и в случае оксимов (см. выше), было использовано в синтезе α-гидроксикетонов [220]. Аналогично восстановлению по Вольфу — Кижнеру *п*-толуолсульфонилгидразоны альдегидов и кетонов превращаются в алканы под действием алюмогидрида лития [25], или, лучше, цианоборогидрида натрия [221] или борана [222]. Следует отметить, что использование катехинборана позволяет осуществить восстановительное превращение *п*-толуолсульфонилгидразонов в углеводороды в исключительно мягких условиях, высокоизбирательно (другие функциональные группы, например двойная связь, не затрагиваются) и с высоким выходом (~97%) [222]. Шиффовы основания восстанавливаются в растворе уксусной кислоты комплексом диметиламин — боран в таких условиях, в которых не затрагиваются другие способные к восстановлению группировки (например, хлор и нитрогруппа), и дают с высокими выходами (80—97%) вторичные амины [4, 100]. Восстановление ациклических и циклических иминиевых солей алюмогидридом лития, борогидридом натрия или дибораном дает третичные амины с хорошими выходами [9, 196]. Борогидридное восстановление иминиевых солей, полученных *in situ* реакцией амидов с оксихлоридом фосфора, представляет собой новый способ синтеза аминов (выходы 50—90%) [223].

Шиффовы основания гладко восстанавливаются до аминов при гидрировании над платиновым, никелевым или хромовым катализаторами [4, 100, 224]. Так, анилы восстанавливаются до вторичных аминов практически с количественными выходами при гидрировании над платиновым катализатором при 60 °С. N-Незамещенные имины $R_2C{=}NH$ дают первичные амины; выходы невысоки из-за реакции конденсации исходного имина с образовавшимся амином. Гидрирование смеси аммиака и первичных аминов с алкил- и арилальдегидами и -кетонами над никелевым, платиновым и палладиевым катализаторами включает восстановление шиффовых оснований *in situ* и является простым, но важным общим методом синтеза первичных и вторичных аминов с очень высокими выходами в мягких условиях. Этот ценный способ синтеза аминов применим и для полифункциональных моле-

кул; в качестве примера может служить получение α-аминокислот (например, аланина) и α-кетокислот (например, пировиноградной кислоты). При каталитическом гидрировании иминов наблюдается асимметрическая индукция [225], хиральные амины получают с хорошим оптическим выходом. Новый метод эффективного превращения шиффовых оснований в амины с отличным выходом (80—90%) в мягких условиях состоит в их восстановлении алкилсиланами в присутствии катализаторов на основе переходных металлов [например, $PdCl_2$, $(Ph_3P)_3RhCl$] [226]. Оксимы [102, 224] также легко восстанавливаются водородом над платиновым или палладиевым катализатором до первичных аминов, хотя при восстановлении над платиновым катализатором могут образовываться и производные гидроксиламина. Гидразоны [25, 224] восстанавливаются не так легко, как оксимы, и для их превращения в гидразины лучше использовать никелевый или платиновый катализаторы.

Двойная связь углерод — азот восстанавливается электрохимически [38, 100] гораздо легче, чем двойная связь углерод—кислород. Шиффовы основания из альдегидов и кетонов можно восстановить электрохимически до соответствующих аминов в широком интервале pH, но восстановление азометинов этого типа осложняется параллельно протекающим гидролизом шиффова основания. Восстановительное алкилирование аминов альдегидами и кетонами с промежуточным образованием шиффовых оснований можно провести не только каталитическим гидрированием, но и электрохимическим путем. Так, при контролируемом восстановлении раствора циклогексанона в метиламине N-метилциклогексиламин образуется с высоким выходом [38]. Электрохимическое восстановление N-замещенных ароматических альдиминов и кетиминов происходит путем ступенчатого присоединения двух электронов и вначале дает анион-радикал, при протонировании которого образуется промежуточный радикал, который может дальше либо восстановиться до вторичного амина, либо димеризоваться в 1,2-диаминосоединение (уравнение 102) [38, 227, 228].



(102)

Аналогичной восстановительной димеризации подвергаются и иминиевые соли [229]. Электрохимическое восстановление шиффовых оснований в присутствии хиральных солей сопровождается

асимметрической индукцией с образованием хирального амина [227]. Электрохимическое восстановление оксимов удобнее всего проводить при кислых или нейтральных значениях pH; оно включает четырехэлектронное восстановление сопряженной оксиму кислоты и дает первоначально имин (который редко удается выделить) и затем первичный амин [38]. Гидразоны электрохимически восстанавливаются только в кислой среде; при этом происходит разрыв N—N-связи и образуется смесь первичных аминов [38].

Шиффовы основания обычно восстанавливаются до вторичных аминов при фотолизе в спиртовых растворителях [230]. По аналогии с подобным фотовосстановлением карбонильных соединений первоначально полагали, что фотовосстановление шиффовых оснований включает отрыв водорода имином в возбужденном состоянии. Однако более поздние исследования показали [230], что имин участвует в процессе не в возбужденном, а в основном состоянии; этот процесс инициируется кетильными радикалами, генерируемыми из присутствующих в растворе примесей (механизм так называемой «химической сенсибилизации»). Неспособность имина в возбужденном состоянии оторвать водород, в отличие от поведения карбонильной группы в такого рода процессах, связана, скорее, с исключительно низкой скоростью отрыва водорода, чем с увеличенной скоростью безызлучательного распада имина в возбужденном состоянии вследствие вращения вокруг двойной связи углерод — азот. Имеются данные [230], что N-ацилимины в отличие от простых шиффовых оснований фотовосстанавливаются в среде пропанола-2 за счет отрыва водорода (в противоположность механизму «химической сенсибилизации»), однако, по более поздним данным [231], фотовосстановление и простых шиффовых оснований в пропаноле-2, по-видимому, также происходит за счет отрыва водорода.

8.1.2.3. Циклические азометины с малым циклом (азирины, азетины и родственные соединения)

В основе Δ^1-азиринов — циклических азометинов с наименьшим размером цикла — лежит структура 1-азациклопропена (304а). Эти соединения первоначально были известны лишь как интермедиаты в перегруппировке Небера (см. с. 494). Изучение химии этих интересных гетероциклов было надолго отложено частично из-за их относительной неустойчивости, но главным образом из-за отсутствия общих методов их синтеза. Производные Δ^1-азиринов в настоящее время легкодоступны, поэтому их химические свойства изучены весьма широко [230, 232—235], особенно за последние годы. Следующие гетерологи азиринов — Δ^1-азетины (1-азациклобутены) (305) — относительно мало известны, и хотя эти соединения еще не так доступны, как Δ^1-азирины, в по-

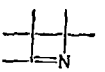
следние годы они все в большей степени становятся объектом обстоятельного химического изучения.

(304а) $X = CR_2$

(304б) $X = NR$

(304в) $X = O$

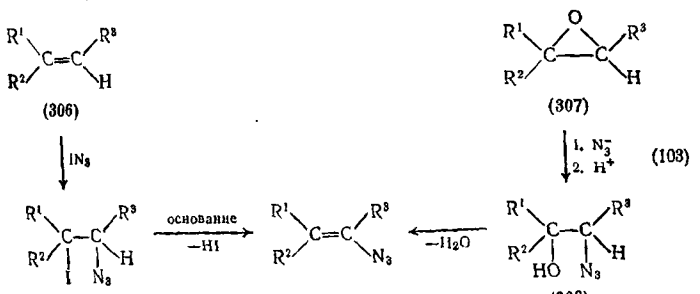
(304г) $X = S$



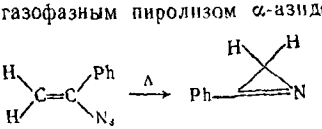
(305)

(1) Методы получения Δ^1-азиринов [232, 233, 235], Δ^1-азетинов и родственных соединений

Азирины легко можно получить с высокими выходами при термолизе или фотолизе винилазидов [232, 233, 235]. Этот метод нашел широкое применение из-за доступности исходных винилазидов [235]. Винилазиды (310) получают присоединением азида иода к алкенам (306) с последующим отщеплением иодистого водорода в присутствии основания, а также взаимодействием оксиранов (307) с азид-ионом и последующей дегидратацией образовавшихся азидоспиртов (309). Этот подход дополняет метод с использованием азида иода, поскольку он дает региоизомерные винилазиды.

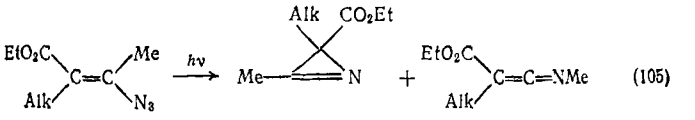


Термолиз винилазидов был использован для синтеза 2-фенил-Δ^1-азирина (311) газофазным пиролизом α-азидостирола (310а).



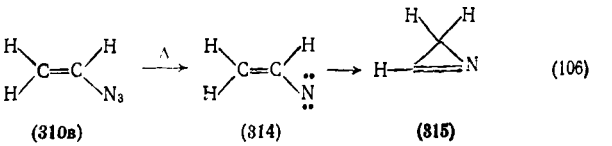
(104)

Однако более удобным методом является фотолиз винилазидов, поскольку его можно проводить при низких температурах в разбавленном растворе; это приводит к более высоким выходам продуктов, а также позволяет избежать разложения или полимеризации неустойчивых азиринов, что часто наблюдается в условиях термолиза. При пиролизе терминальных винилазидов не образуются 2-незамещенные азирины (вероятно, из-за их последующего термического разложения), в то время как при фотолизе при —50 °С они получаются гладко и с хорошим выходом. Однако фотолитическая конверсия винилазидов в Δ^1-азирины может быть снижена из-за образования кетениминов (313) (уравнение 105).



(310б) (312) (80%) (313) (20%) (105)

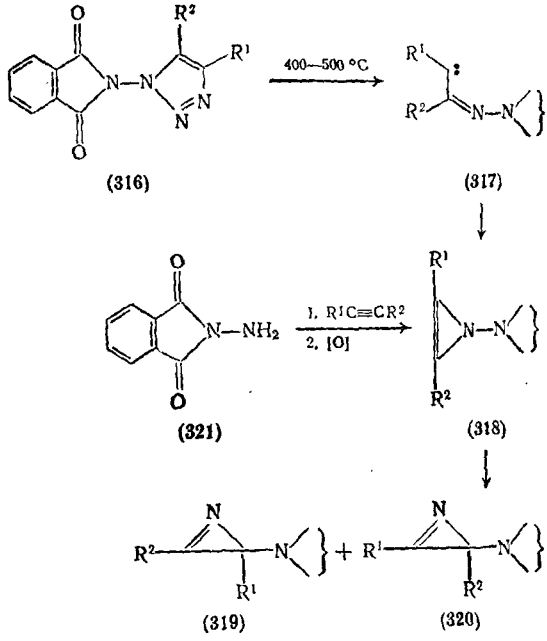
Первый успешный синтез незамещенного азирина (315) удалось осуществить с удовлетворительным выходом [326] путем флеш-вакуумного пиролиза винилазида (310в) при 400 °С, в то время как фотолиз этого соединения привел к азирину лишь с низким выходом [326]. Предполагали, что образование азиринов из винилазидов представляет собой ступенчатый процесс (уравнение 106), включающий циклизацию промежуточно образующегося винилнитрена (314) [232, 233, 235]. Этот ступенчатый механизм с участием нитрена не согласуется, однако, с кинетическими параметрами для циклизации винилазида в азирин, т. е. отщепление азота происходит в значительной степени по согласованному механизму [237].



(310в) (314) (315) (106)

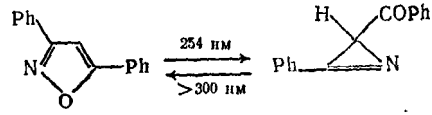
Δ^1-Азирины образуются также как конечные продукты при термолизе и фотолизе некоторых пятичленных гетероциклов. Так, пиролиз N-фталимидо-1,2,3-триазолов (316) приводит к соответствующим 3-фталимидо-Δ^1-азиринам (319) и (320), по-видимому, через промежуточно образующиеся иминокарбен (317) и Δ^2-азирин (318) (уравнение 107) [328]. Участием промежуточно образующегося Δ^2-азирина можно также объяснить образование

Δ¹-азирина при окислительном взаимодействии N-аминофталимида (321) с алкинами [239].



(316) (317) (318) (319) (320) (321) (107)

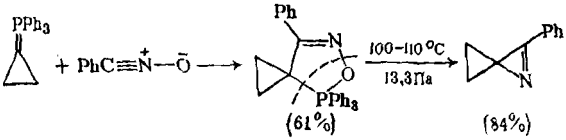
3-Ацил-Δ¹-азирины (323) получают с высоким выходом при фотоиндуцированном сужении цикла изоксазолов (322) под действием света с длиной волны 254 нм. Обратный процесс идет при облучении светом с длиной волны >300 нм (уравнение 108) [233].



(322) (323) (82%) (108)

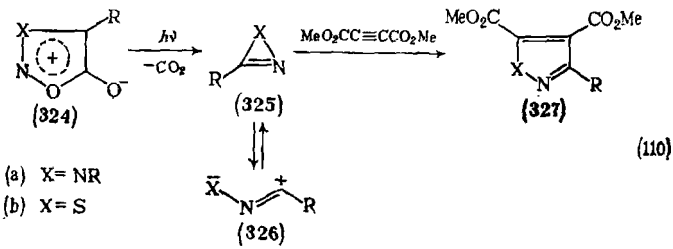
Сужение цикла в изоксазолах, приводящее к ацилазиринам, можно провести и термическим путем, но с гораздо более низкими выходами (~20—30%), чем при фотохимическом процессе [233, 240]. В ряде случаев Δ¹-азирины были получены с высоким выходом путем термического отщепления трифенилфосфиноксида из оксазафосфолов, образующихся при реакции фосфоранов с оксидами нитрилов [233]. Этот интересный путь синтеза Δ¹-аз-

ринов проиллюстрирован синтезом спиро-Δ^1-азирина (уравнение 109) [233].



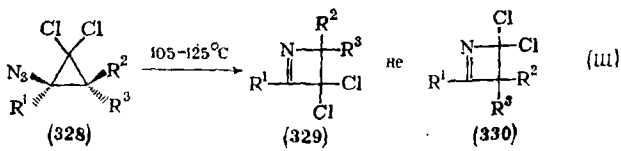
(109)

В отличие от азиринов трехчленные циклические азометины, содержащие два *гетероатома* [*диазирины* (**304б**), оксазирины (**304в**) и тиазирины (**304г**), неизвестны. Предполагают, что диазирины и тиазирины могут участвовать как неустойчивые промежуточные соединения в *фотохимически индуцированных* реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, в которые вступают некоторые мезоионные гетероциклы. Так, возможно, что образование производных пиразола (**327а**) и изотиазола (**327б**) *при фотолизе* сиднонов (**324а**) и их тиааналогов (**324б**) в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД) происходит по уравнению 110. Отщепление диоксида углерода дает нестойкие диазирин (**325а**) и тиазирин (**325б**), находящиеся в равновесии с соответствующими 1,3-диполями — нитрилимином (**326а**) и нитрилсульфидом (**326б**), которые присоединяются к ДМАД и дают наблюдаемые продукты циклоприсоединения (**327а** и **327б**) [241].



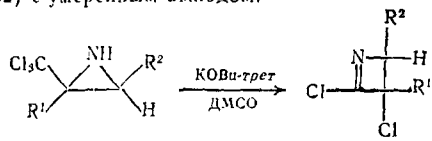
(110)

Основной общий способ синтеза Δ^1 азетинов — пиролиз азидоциклопропанов, протекающий с расширением цикла [242]. Азидоциклопропаны обычно получают присоединением карбенов к азидоалкенам. Пиролиз протекает гладко при 105—125 °С и региоспецифично (уравнение 111).



(111)

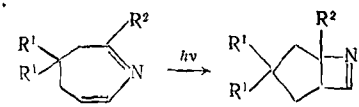
Катализируемое основаниями расширение цикла [235] легкодоступных трихлорметилазиридинов (**331**) также приводит к Δ^1-азетинам (**332**) с умеренным выходом.



(112)

(331) (332)

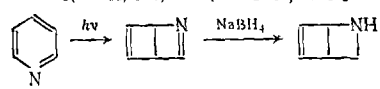
Δ^1-Азетины были получены также в ряде случаев при фотохимической электроциклизации циклических азаполиенов. Примерами указанного типа процессов могут служить фотопревращение производных дигидроазепина (**333**) в неустойчивые бициклические азетины (**334**) [230] (уравнение 113) и любопытный способ получения пиридина Дьюара (**336**) в результате фотоперегруппировки пиридина (**335**) [243]. Продукт (**336**) переходит обратно в пиридин в течение 15 мин при комнатной температуре. Однако его структуру удалось надежно установить путем восстановления в относительно устойчивый азабицикло[2.2.0]гексен (**337**) [243] (уравнение 114).



(113)

(333) (334)

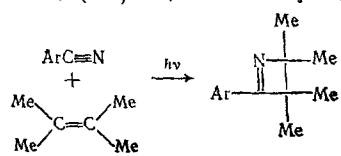
$R^1 = H$, Me; $R^2 = OMe$, NMe_2



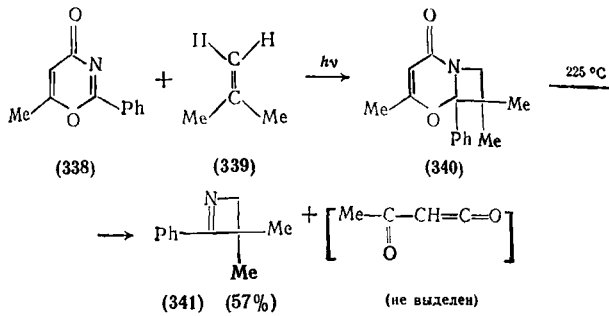
(114)

(335) (336) (337)

В предложенных недавно практических способах синтеза Δ^1-азетинов на ключевой стадии используют фотоциклоприсоединение. Фотоприсоединение ароматических нитрилов к алкенам дает устойчивые Δ^1-азетины (уравнение 115) [244]. Термически дозволенная $[\sigma 2_s + \sigma 2_s + \pi 2_s]$-реакция ретродиенового распада сочлененных производных 1,3-оксазина (**340**) позволяет получать Δ^1-азетины (**341**) региоспецифически и с хорошим выходом (уравнение 116) [245]. Соединение (**340**) получают [2 + 2]-фотоциклоприсоединением алкенов (**339**) к 1,3-оксазинону-4 (**338**).



(115)

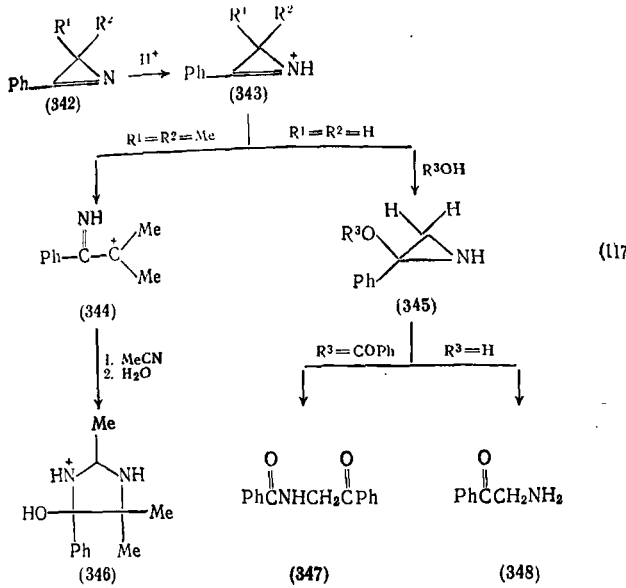


(116)

(2) Реакции Δ^1-азиринов и Δ^1-азетинов [233]

Реакции, типичные для двойной связи углерод—азот в простых азометинах (см. выше), в случае Δ^1-азиринов и Δ^1-азетинов протекают иначе, так как цикл напряжен. Так, реакция Δ^1-азиринов и Δ^1-азетинов с электрофильными и нуклеофильными реагентами, характерная и для простых азометинов (см. выше), часто сопровождается раскрытием цикла, иногда с последующей перегруппировкой.

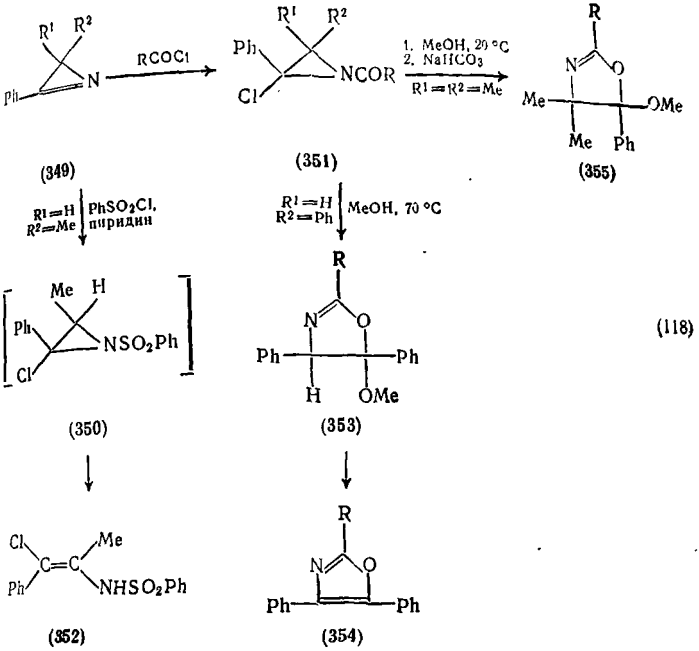
Низкая основность Δ^1-азиринов объясняется тем, что орбиталь у атома азота, содержащего неподеленную электронную пару, приобрела в значительной мере *s*-характер. В сильных кислотах (например, в хлорной кислоте) протонирование возможно (**343**; $R^1, R^2 = Me$), но оно сопровождается раскрытием цикла с образованием иминокарбениевых ионов (**344**), которые удается «уловить» путем реакции с нитрилами, в результате чего образуются производные имидазолина (**346**) (схема 117) [233]. Δ^1-Азирины реагируют с карбоновыми кислотами (например, с бензойной кислотой) и дают кетоамиды (**347**), по-видимому, с промежуточным образованием производных азиридинов (**345**; $R^3 = COPh$) [233]. При аналогичной реакции с сульфокислотами образующиеся азиридины [например, (**345**; $R^3 = SO_2Ar$)] устойчивы, и их можно выделить [233]. Раскрытие цикла азиридиновых интермедиатов (**345**; $R^3 = H$), образующихся при гидратации азиринов (**343**), представляет собой удобный способ получения α-аминокетонов (**348**) [233], который аналогичен перегруппировке Небера (см. с. 494), но имеет более широкую область применения. Таким образом, синтез α-аминокетонов путем сольволиза азиринов часто дополняет перегруппировку Небера, поскольку можно получать изомерные α-аминокетоны. Сольволиз азиринов можно использовать и для получения α-аминоальдегидов (например, если применять 2-незамещенные азирины), которые невозможно получить посредством перегруппировки Небера, так как тозилаты альдоксимов превращаются главным образом в нитрилы.



(117)

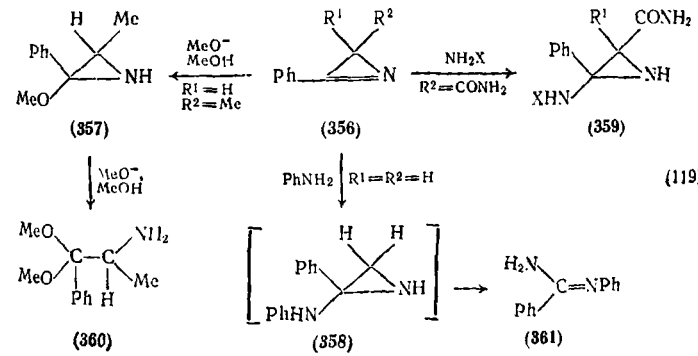
Δ^1-Азирины реагируют с хлорангидридами и ангидридами кислот и дают 2-хлор-N-ацилазиридины (**351**), которые можно выделить и которые перегруппировываются при нагревании в полярных растворителях в производные оксазола (**354**) через неустойчивые оксазолиновые интермедиаты (**353**) (схема 118) [233]. Разложение 2-хлор-N-ацилазиридинов (**351**) в более мягких условиях может служить способом получения производных Δ^2-оксазолина (**355**) [246]. Δ^1-Азирины реагируют также с сульфонилгалогенидами в присутствии пиридина, но в этих условиях N-сульфонилазиридиновые интермедиаты (**350**) неустойчивы, происходит самопроизвольное раскрытие цикла с образованием N-алкенилсульфонамидов (**352**) [233].

Реакционная способность Δ^1-азиринов по отношению к нуклеофильным реагентам по своему характеру сходна с той, которую они проявляют в реакциях с электрофильными агентами. Присоединение нуклеофильного реагента по двойной связи углерод—азот приводит к азиридинам, которые часто можно выделить, но которые склонны из-за своей неустойчивости к раскрытию цикла и последующим перегруппировкам [233]. Присоединение спиртов к Δ^1-азиринам катализируется алкоксидами и дает 2-алкоксиазиридины (**357**). Эти соединения можно выделить, однако они неустойчивы и подвергаются дальнейшей реакции с раскрытием цикла, приводящей к ацеталям α-аминокетонов (**360**) [233].



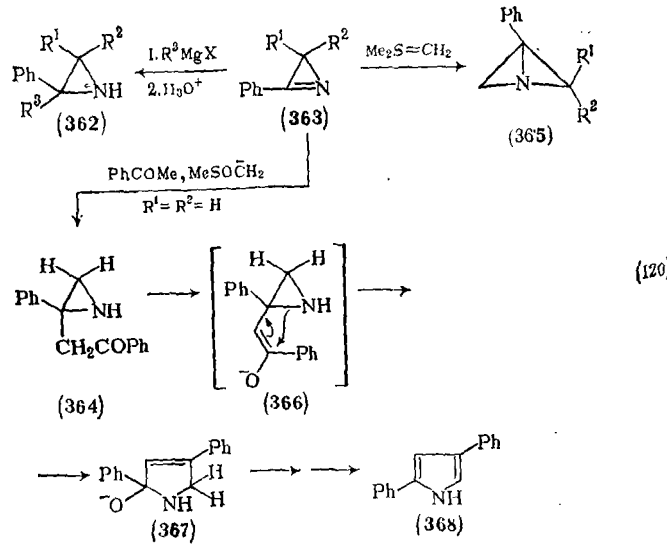
(118)

Δ^1-Азирины охотно реагируют и с аминосоединениями. В случае первичных аминов конечными продуктами после обработки, включающей сильволиз, являются амидины (361), образующиеся, вероятно, путем фрагментации неустойчивого аминоазиридина (358)



(119)

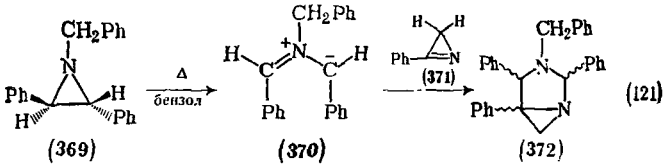
[233]. Азиридиновые производные (**359**; X = NH_2 или OH), образующиеся при реакции Δ^1-азиринов с гидразином или гидроксиламином, можно выделить. Они служат удобными предшественниками в синтезах гетероциклов (например, производных 1,2,4-триазина) [247]. Очень легко Δ^1-азирины реагируют с карбанионными реагентами; присоединение происходит по двойной связи углерод — азот. В случае реактивов Гриньяра нуклеофильная атака происходит стереоспецифично с менее пространственно затрудненной стороны азиринового цикла (**363**), и после гидролиза получают производные азиридинов (**362**) (схема 120) [233]. α-Замещение, наблюдаемое при реакции ациклических С-алкилированных азометинов с реактивами Гриньяра (см. с. 509), не происходит у Δ^1-азиринов. Первоначальная атака азиринового цикла карбанионами, образованными из соединений с активной метиленовой группой, также идет по С-2, но возникающие при этом аддукты (**364**) неустойчивы и превращаются в пирролы (**368**) [233]. Аналогично по отношению к Δ^1-азиринам ведут себя и реактивы Реформатского [248]. В отличие от столь сложно протекающей реакции с карбанионами, полученными из соединений с активной метиленовой группой, реакция Δ^1-азиринов с диметилсульфоний-метилидом приводит к производным любопытной циклической системы, 1-азабицикло[1.1.0]бутана (**365**), с хорошим выходом (60—70%) [233, 249].



(120)

В последнее время интерес к химии Δ^1-азиринов значительно возрос. Это связано с их ярко выраженной склонностью вступать в реакции циклоприсоединения с самыми разнообразными субстратами [230, 250, 251]. Особого внимания, пожалуй, заслуживают наиболее хорошо изученные реакции формального циклоприсоединения Δ^1-азиринов [230, 251]. При этом в результате фотохимического раскрытия цикла из азиринов образуются нестойкие нитрил-илиды, которые и участвуют в дальнейших превращениях [см. разд. 8.2.4.2(3)]. Далее будут рассмотрены реакции циклоприсоединения [250], в которых, вероятно, принимает участие неизмененный Δ^1-азириновый цикл, в частности, термически разрешенные реакции $[3+2]$- и $[{}_{\pi}4_s+{}_{\pi}2_s]$-циклоприсоединения, в которых эти соединения выступают как диполярофилы или диенофилы.

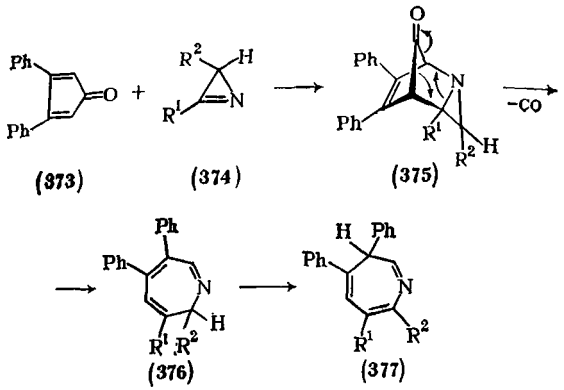
Δ^1-Азирины могут также выступать и в роли диполярофильного компонента в термических реакциях 1,3-диполярного присоединения благодаря наличию в них двойной связи углерод—азот [250]. Пожалуй, наиболее четким примером такого рода циклоприсоединения служит реакция Δ^1-азиринов (**371**) с нестойкими азометин-илидами (**370**) [генерируемыми *in situ* путем термического раскрытия цикла в азиридинах (**369**)], приводящая с высоким выходом к 1,3-диазабицикло[3.1.0]гексанам (**372**) (уравнение 121) [250].



(121)

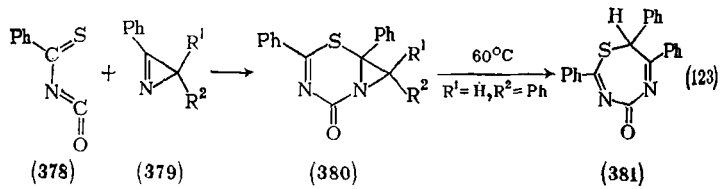
(**369**) (**370**) (**372**)

К другим реакциям [250], в которых, по-видимому, происходит образование и раскрытие цикла неустойчивых 1,3-диполярных циклоаддуктов, относятся также реакции Δ^1-азиринов с диазоалканами при комнатной температуре, приводящие к аллильным азидам, и образование карбодиимидов в результате реакции Δ^1-азиринов с оксидами нитрилов при 0 °С. Примером участия Δ^1-азиринов как диенофилов в реакции Дильса — Альдера служит их термическое взаимодействие с циклопентадиенонами (**373**), приводящее к 3*H*-азепинам (**377**) [250]. При этом, по-видимому, происходит отщепление оксида углерода из первичного циклоаддукта (**375**) с образованием 2*H*-азепина (**376**), который перегруппировывается в наблюдаемый продукт (**377**) за счет допустимого [1,5]-водородного сдвига (уравнение 122). Δ^1-Азирины вступают в аналогичные реакции Дильса — Альдера и с другими циклическими 1,3-диенами (например, с циклопентадиеном) [250].



(122)

При взаимодействии тиобензоилизоцианата (378) с Δ^1-азиринами образуются термолабильные аддукты состава 1 : 1 (380), которые легко подвергаются реакции расширения цикла с образованием тиадиазепинонов (381); это служит иллюстрацией участия Δ^1-азиринов в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения с гетеродиенами-1,3 (уравнение 123) [250].

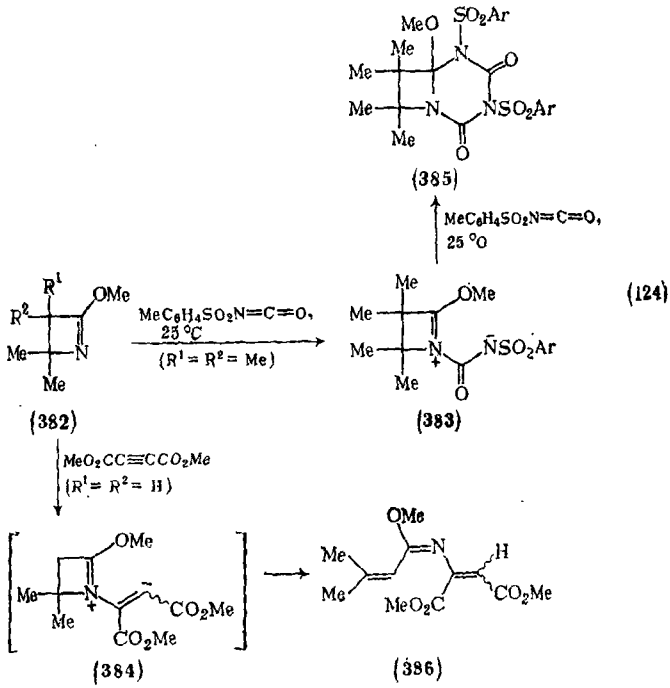


(123)

Двойная связь углерод—азот в Δ^1-азиринах, как и в случае простых азометинов, может быть легко восстановлена (см. с. 543). Восстановление комплексными гидридами металлов ($LiAlH_4$, $NaBH_4$) приводит к соответствующим азиридинам с отличными выходами (80—100%) и в связи с легкой доступностью Δ^1-азиринов может считаться удобным методом синтеза азиридинов [233]. Неожиданно оказалось, что каталитическое гидрирование над палладием на угле привело к разрыву σ-связи N-1—C-3 в Δ^1-азиринах [233].

В литературе содержится мало сведений о химическом поведении простых Δ^1-азетинов, вероятно, вследствие их неустойчивости (например, 2-фенил-Δ^1-азетин легко полимеризуется [252]). В последнее время центральным объектом изучения стали более стабильные 2-алкоксипроизводные Δ^1-азетинов (которые легкодоступны путем О-алкилирования азетидинонов [253]); изучены в основном реакции их циклоприсоединения. Циклоприсоединение

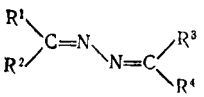
гетерокумуленов к 2-алкокси-Δ¹-азетинам сродни их реакциям с простыми азометинами (см. с. 520 сл.); оно приводит к аддуктам состава 1 : 2, по-видимому, с первоначальным образованием 1,4-диполярных интермедиатов, которые затем присоединяют вторую молекулу гетерокумулена. Типичным примером служит реакция 2-метокси-3,3,4,4-тетраметил-Δ¹-азетина (382) с *п*-толуолсульфонилизоцианатом (*уравнение* 124) [254]. 2-Алкокси-Δ¹-азетины реагируют подобным образом и с другими гетерокумуленами (например, с *трет*-бутилцианокетеном [255]). Первоначальным образованием и последующим раскрытием цикла в диполярном интермедиате можно объяснить реакцию 2-алкокси-Δ¹-азетинов с диметиловым эфиром *ацетилендикарбоновой кислоты*, в результате которой образуются 3-азагексатриены-1,3,5 (386) [253].



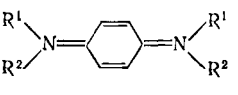
8.1.2.4. Сопряженные полиазаены

Описано довольно большое число структур, в которых один или больше углеродных атомов в цепи сопряженного полиена замещены азотом. За исключением двух важных случаев, соединения этого типа систематически не исследованы, и, насколько из-

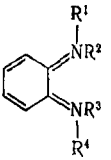
вестно автору данного раздела, не существует обзора, в котором была бы рассмотрена химия сопряженных полиазаенов. Охватить целиком эту весьма обширную область невозможно в рамках данной главы, поэтому мы ограничимся рассмотрением двух наиболее хорошо изученных классов сопряженных полиазаенов: сопряженных 2,3-диазабутадиенов-1,3 (известных обычно как азины) (387) [99в, 256], перекрестно сопряженных моноциклических *п*-хинондииминов (388) и сопряженных моноциклических *о*-хинондииминов (389) [257, 258].



(387)



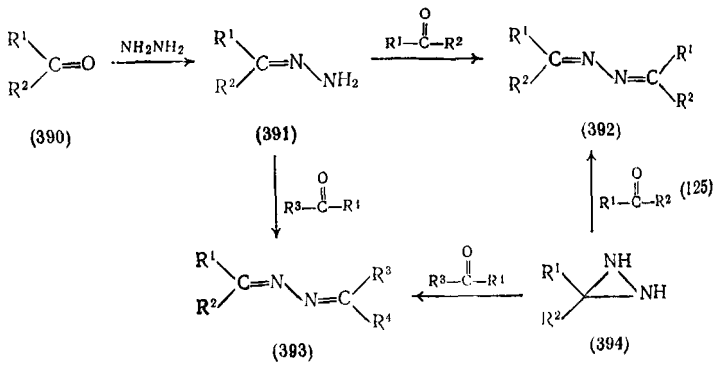
(388)



(389)

(1) Методы получения азинов [2, 256]

Симметрично замещенные альдазины и кетазины можно легко и с высокими выходами (60—90%) синтезировать реакцией альдегида или кетона (или образованного из них альдимина или кетимина) в водно-спиртовом растворе с избытком гидразингидрата, гидрохлорида или сульфата гидразина, или (в некоторых случаях) с безводным гидразином в отсутствие растворителя. Образование альдазинов или кетазинов (392) в этих условиях — двухстадийный процесс, включающий промежуточное образование гидразона (391) (уравнение 125). С альдегидами и диалкилкетонами реакция протекает гладко, и промежуточные гидразоны обычно не выделяют, тогда как алкиларил- или диарилкетоны реагируют медленно, и реакция часто может останавливаться на

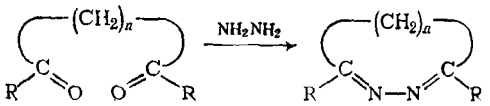


(390) (391) (392) (393) (394)

стадии гидразона. В этих случаях для получения азина нагревают гидразон в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие кислоты; при этом происходит диспропорционирование и образуются азин и молекула гидразина. При нагревании гидразона с избытком исходного карбонильного соединения или с другим карбонильным соединением можно получить симметричные (392) или несимметричные (393) азины.

Разновидностью этого метода является катализируемая кислотами реакция диазиридинов (394) с альдегидами и кетонами, протекающая с раскрытием цикла и приводящая к симметричным или несимметричным азинам.

Взаимодействие 1,4- или 1,5-дикетонов (395) с гидразином приводит к замыканию цикла и образованию шести- или семичленных циклических азинов (396) [2, 256].

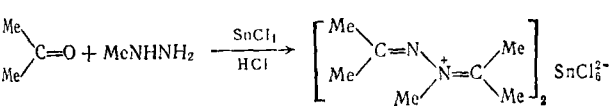


(126)

(395) (396)

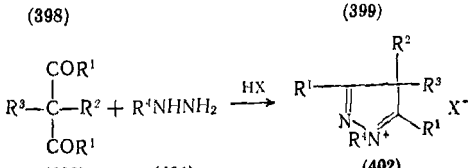
$n = 2$ или 3

N-Моноалкилгидразины (но не арильные производные) вступают в катализируемую кислотами конденсацию с альдегидами и кетонами; это общий способ синтеза ациклических азиниевых солей [112]. Так, метилгидразин (398) гладко реагируют с ацетоном (397) в присутствии HCl и хлорида олова(IV), приводя к пентаметилазиниевой соли (399) (уравнение 127). При аналогичной конденсации N-моноалкилгидразинов (401) с β-дикетонами (400) образуются, как правило, эндоциклические азиниевые соли (402) (уравнение 128) [112]; экзоциклические азиниевые соли (405) легко можно получить при реакции циклических гидразониевых солей (например, пиразолиниевых солей) (403) с карбонильными соединениями (уравнение 129) [112].



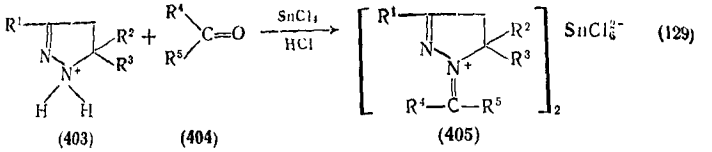
(127)

(397) (398) (399)



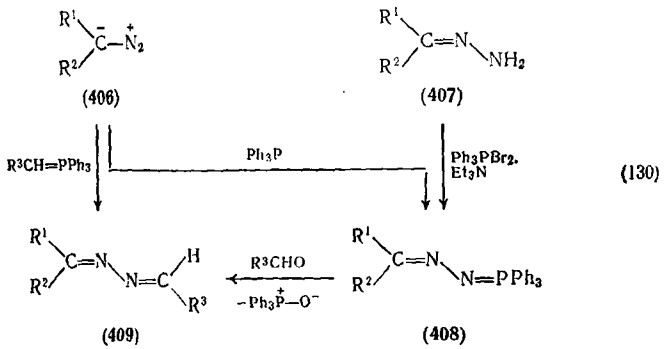
(128)

(400) (401) (402)



(403) (404) (405) (129)

Другой тип реакций конденсации, приводящих к азинам, состоит во взаимодействии альдегидов с фосфиназинами (реакция типа реакции Виттига) [(408)—(409)] [256]. Поскольку фосфиназины (408) [259] легко можно получить реакцией диазоалканов (406) с фосфинами или фосфитами или катализируемой основаниями реакцией гидразонов (407) с дибромфосфинами, конденсацию фосфиназинов с альдегидами можно рассматривать как общий способ получения симметричных и несимметричных азинов (схема 130). Азины являются также конечными продуктами конденсации фосфоранов с диазоалканами [(406)→(409)] [256] и пиролитического разложения диазоалканов в инертных растворителях [256].

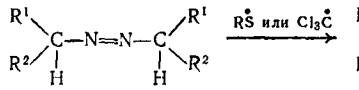


(406) (407) (130)

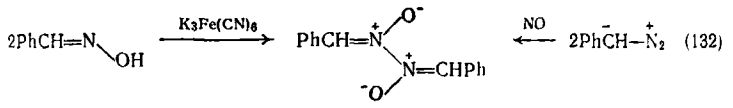
(409) (408)

Известен ряд препаративных окислительных и восстановительных методов синтеза азинов. Как альдазины, так и кетазины получаются с приемлемыми выходами при окислении N,N-незамещенных гидразонов иодом или хлоридом железа(III) [256]. Азины образуются также при действии свободнорадикальных реагентов на азоалканы, содержащие α-водородные атомы (уравнение 131) [2]. Интересные по структуре ди-N-оксиды азинов (413), которые невозможно получить непосредственным окислением азинов, легко могут быть получены с умеренным выходом (35—40%) путем окислительной димеризации оксимов (412) под действием различных окислителей [например, гексацианоферрата (III) щелочного металла, N_2O_4, гипохлорита натрия, пода — кар-

бората калия] [260]. Ди-*N*-оксид бензальдазина (413) образуется также при обработке фенилдиазометана (414) оксидом азота(II) (уравнение 132) [260].

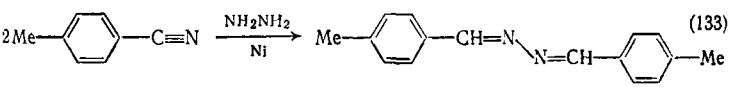


(410) (411) (131)

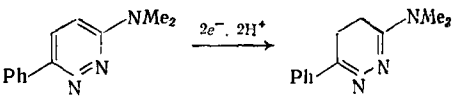


(412) (413) (414) (132)

Азины получаются с хорошим выходом (70—80%) и при восстановительной конденсации нитрилов с гидразином в присутствии никеля Ренея (уравнение 133) [256]. Контролируемое электровосстановление легкодоступных пиридазиновых производных избирательно проходит по связи С-4—С-5; это является способом синтеза соответствующих циклических азинов (4,5-дигидропиридазинов) [38]. Примером такого рода синтеза азинов может служить двухэлектронное восстановление 3-диметиламино-6-фенилпиридазина (417) в кислой среде, приводящее к легко выделяемому 4,5-дигидропроизводному (418) (уравнение 134) [38].



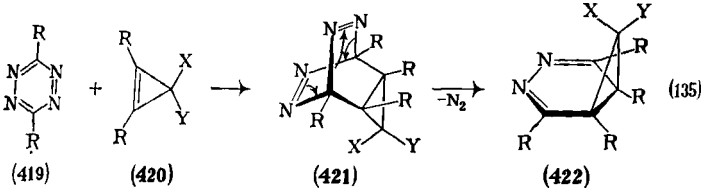
(415) (416) (133)



(417) (418) (134)

Циклоприсоединение с последующим ретроциклоприсоединением может служить удобным способом введения в молекулу двойной связи углерод-азот (см. с. 495 сл.). Реакции такого типа можно использовать и для получения характерного для азинов 2,3-диазабутадиенового-1,3 фрагмента. Наиболее ярким примером этого подхода к синтезу азинов является элегантный общий способ синтеза циклической системы 3,4-диазабицикло[4.1.0]гептадиена-2,4 (422) [261] (представляющей собой новый интересный класс циклических азинов), включающий циклоприсоединение циклопропенов к 1,2,4,5-тетразинам. Возможно, что вначале происходит [4 + 2]-циклоприсоединение, приводящее к бициклическому

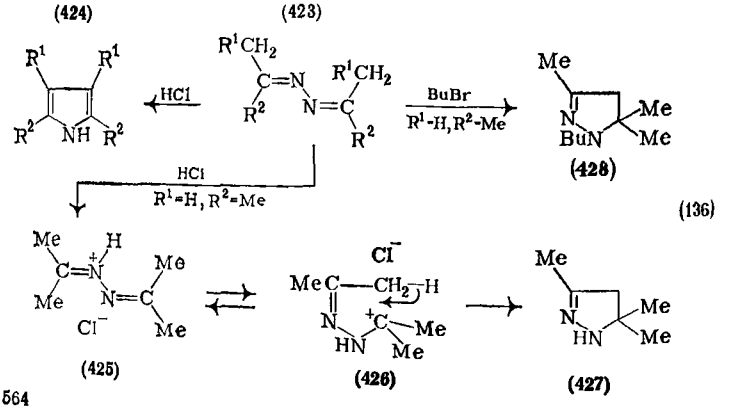
аддукту, а затем отщепление азота с образованием наблюдаемого продукта (уравнение 135).



(419) (420) (421) (422) (135)

(2) Реакции азинов [99в, 256]

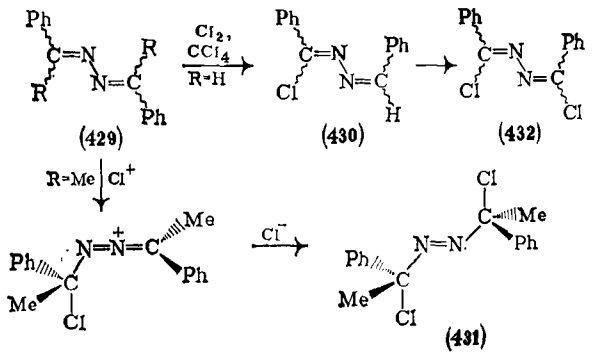
Азины подобно простым азометинам реагируют как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами. Их реакции с электрофилами напоминают реакции шиффовых оснований, но из-за наличия сопряженной системы связей им присущи некоторые специфические особенности. Азины достаточно основны и дают азиниевые соли [112] с протонными кислотами. Так, при взаимодействии ароматических альдазинов или кетазинов с хлористым водородом в апротонных растворителях, таких, как бензол или эфир, образуются легко выделяемые гидрохлориды; соответствующие гидробромиды и гидросульфаты образуются соответственно при контакте с 48%-ной бромистоводородной или концентрированной серной кислотой. Азиниевые соли, образующиеся из алифатических альдазинов и кетазинов, можно выделить лишь с большим трудом. В случае α-С-алкилированных азинов (423) протонирование безводными кислотами часто сопровождается циклизацией в Δ^2-пиразолины (427) с хорошим выходом (50—70%) (уравнение 136) [256]. Кроме того, возможна и циклизация в пирролы (424) (синтез пирролов по Пилоти); этот процесс аналогичен синтезу индолов по Фишеру [99в].



(424) (423) (428) (136)

(425) (426) (427)

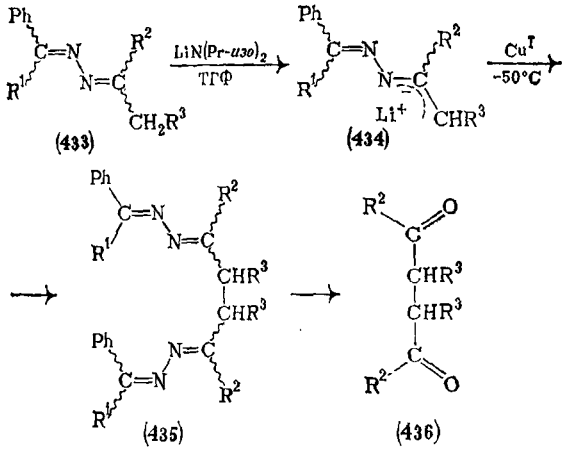
Непосредственное алкилирование [61, 112] азинов действием алкилгалогенидов (например, метилиодида) или алкилсульфатов (например, диметилсульфата) проходит успешно лишь в случае бензальдазина. Однако при использовании таких реагентов, как борфторид триэтилоксония или метиловый эфир фторсульфоновой кислоты, возможно алкилирование и других соединений. И в этом случае алкилирование часто сопровождается циклизацией в Δ^2-пиразолины (428) [112]. При реакции азинов с карбоновыми кислотами или ацилгалогенидами образуются N-ацилгидразоны [61, 256], а в случае α-С-алкилированных азинов — Δ^2-пиразолины [256, 262]. При —60 °С происходит стереоспецифическое присоединение хлора к кетазинам по нерадикальному цепному механизму, приводящему к 1,4-дихлоразоалканам [61, 256, 263]. Механизм 1,4-присоединения хлора к кетазинам (429; R = Me), предполагающий атаку хлорид-ионом с наименее пространственно затрудненной стороны карбениевого интермедиата, стабилизованного азотом (уравнение 137), был выдвинут [263] на основании наблюдаемого влияния заместителей и стереоспецифичности. В отличие от кетазинов при хлорировании альдазинов (429; R = H) происходит постадийное замещение имидильных атомов водорода хлором [264, 265д].



(137)

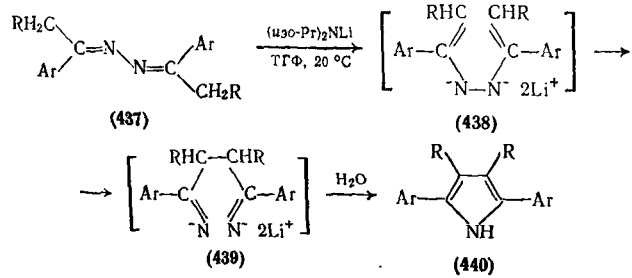
В реакциях с нуклеофильными реагентами азины ведут себя подобно простым несопряженным шиффовым основаниям. Так, например, нуклеофильное присоединение часто приводит к насыщению лишь одной из двух углерод-азотных двойных связей и образованию производных гидразонов. Катализируемый кислотой гидролиз азинов [256] и азиниевых солей [112] приводит к расщеплению на исходные карбонильный и гидразинный компоненты. Интересно, что при кислотном гидролизе моно-N-оксидов азинов образуются карбонильное соединение и диазоалкан [266]. α-С-Алкилированные азины под действием диизопропиламида лития в тетрагидрофуране депротонируются, давая в зависимости от

числа α-водородных атомов моно- или дианионы, которые могут подвергаться ряду важных синтетических превращений. Так, моно-1-азааллильные анионы (434), образующиеся из моноалкилированных азинов (433), сдваиваются в присутствии хлорида меди(I) при −50 °С, давая бисазины (435), гидролиз которых приводит к 1,4-дикарбонильным соединениям (436) (уравнение 138) [267].



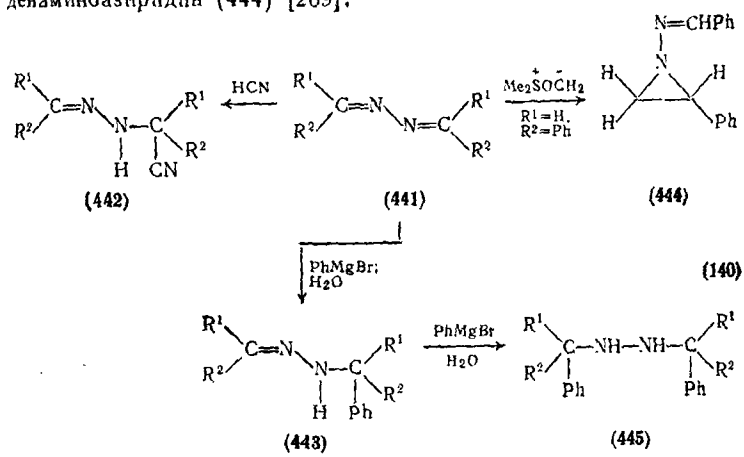
(433) (434) (435) (436) (138)

Бис(азааллильные) анионы, образующиеся из диалкилированных кетазинов (437) при действии диизопропиламида лития в тетрагидрофуране при комнатной температуре, самопроизвольно циклизуются и дают после гидролиза пирролы (440), правда, с умеренными выходами (17—52%) (уравнение 139) [268]. Формальное внутримолекулярное α,α′-сочетание в азиновой системе, участвующей в этой реакции, можно объяснить циклизацией дианиона дикетимина (439), возникающего путем перегруппировки бис(азааллильного) аниона (438), сходной с перегруппировкой Коупа [268].



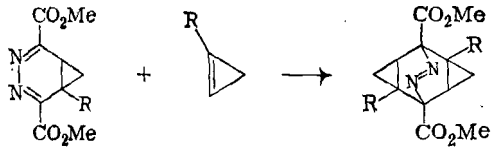
(437) (438) (439) (440) (139)

Реакции азинов с нуклеофильными реагентами, нуклеофильный центр которых находится на атоме азота, приводят обычно к продуктам гидролитического расщепления. Так, при гидразинолизе азинов с хорошими выходами (~75%) образуются соответствующие гидразоны. Гидразинолиз азинов можно рекомендовать для получения тех гидразонов, которые раньше не удавалось получить из-за их неустойчивости [256]. В отличие от этих нуклеофилов нуклеофильные агенты с нуклеофильным центром на атоме углерода вступают, как правило, в реакцию простого 1,2-присоединения по одной из двух азометиновых связей в азине, давая устойчивые моноаддукты (гидразоны) с хорошими выходами. Так, при действии цианид-иона образуется аддукт (442) [256], а при действии карбанионов из гриньяровских или литийорганических соединений — (443) [99в, 256], хотя в последнем случае может происходить и дальнейшее присоединение реагента, приводящее к бисаддуктам (445) (уравнение 140). Результатом бурной реакции бензальдазина (441; $R^1 = H$; $R^2 = Ph$) с метилидом диметилоксосульфония в диметилсульфоксиде при комнатной температуре является также продукт 1,2-присоединения, N-бензилиденаминоазиридин (444) [269].



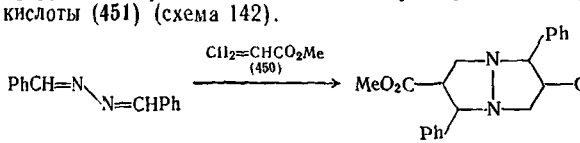
Реакции циклоприсоединения азинов стали предметом интенсивных исследований в последние годы [61, 156, 256, 270]. Хорошо известно, что введение атомов азота в структуру сопряженного диена резко снижает его реакционную способность в реакции Дильса — Альдера ([4 + 2]-циклоприсоединение). Поэтому с реакциями Дильса — Альдера, которые, по аналогии с сопряженными диенами, должны были бы быть обычны для азинов, приходится встречаться крайне редко. Низкую реакционную способность азинов связывают с их неплоскостным строением и с тем, что из-за

стерических препятствий *s-цис*-геометрия переходного состояния, необходимая для успешного [4 + 2]-циклоприсоединения, недостижима. В случае эндоциклических азинов, для которых выполняются необходимые геометрические требования существования [4 + 2]-переходного состояния, реакция Дильса — Альдера протекает легко. Так, например, взаимодействие 3,4-диазабицикло-[4.1.0]гептадиенов-2,4 (446) с алкенами (хотя и напряженными), такими, как циклопропены, бицикло[2.2.1]гептены-2 и -гептадиены-2,5, приводит к [4 + 2]-циклоаддуктам (448), которые можно выделить [271].



(446) (447) (448) (141)

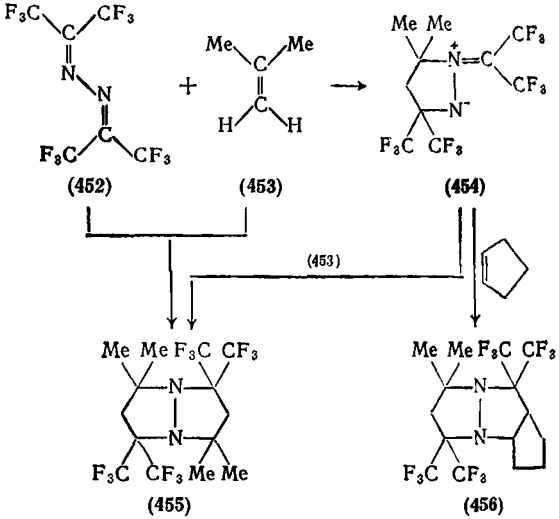
Двойные связи углерод—азот в азинах, если и вступают, то редко, в реакции [2 + 2]-циклоприсоединения, характерные для простых азометинов [разд. 8.1.2.2(3)]. Преобладающим для азинов является так называемое перекрестное (*criss-cross*) циклоприсоединение, а не реакции [2 + 2]- и [4 + 2]-циклоприсоединения [61, 156, 256]. Бензальдазины, например, обычно реагируют с двумя эквивалентами электронодефицитных алкенов (этилакрилат, малеиновый ангидрид, N-фенилмалеимид), давая производные 1,5-диазабицикло[3.3.0]октана [61, 156, 256]. Типичной для такого циклоприсоединения является реакция незамещенного бензальдазина (449) с метилакрилатом, приводящая к диметиловому эфиру 2,6-дифенил-1,5-диазабицикло[3.3.0]октандикарбоновой-3,7 кислоты (451) (схема 142).



(449) (451) (142)

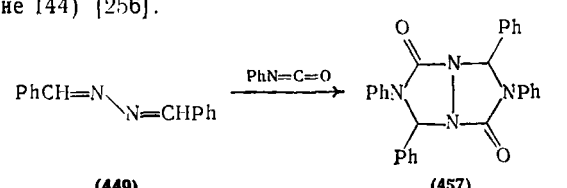
В отличие от этой вяло текущей реакции, для осуществления которой необходимо нагревание при 125—130 °С в течение 48 ч, «перекрестное» циклоприсоединение электронодефицитного азина, например азина гексафторацетона (452), к алкенам, обогащенным электронами, например к 2-метилпропену (453), протекает очень легко. Эту реакцию можно индуцировать термически или фотохимически в мягких условиях; выход продукта (455) очень высок (~100%) (схема 143) [156]. Если циклоприсоединение этого типа проводить при низкой температуре с использованием стехиометрических количеств азина и алкена, то можно выделить

с хорошим выходом циклоаддукты состава 1 : 1, обладающие строением экзоциклических азометинииминов (454) [156, 272, 273]. Они, в свою очередь, легко реагируют с тем же самым или другим алкеном и дают симметрично или несимметрично замещенные циклоаддукты (455) или (456) [273].



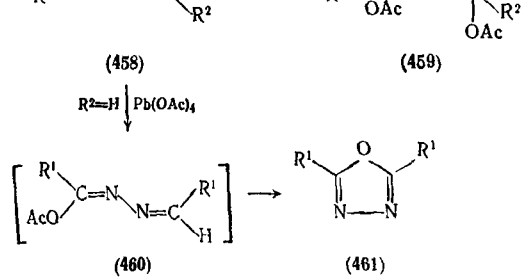
(143)

Отсюда следует, что «перекрестное» циклоприсоединение азинов на самом деле представляет собой сложение двух [3 + 2]-циклоприсоединений. Последовательное введение в эту реакцию различных субстратов с кратными связями может стать потенциальным способом синтеза различных азабигетероциклов. Так, использование алкинов в прямом [156] и двухстадийном [273] «перекрестном» циклоприсоединении к азинам дает моно- и диненасыщенные аналоги соединений типа (455). Более того, подобное циклоприсоединение азинов не ограничивается лишь соединениями с двойной углерод-углеродной связью, оно осуществимо и в случае соединений с двойной углерод-азотной связью. Примером служит реакция бензальдазина (449) с фенилизоцианатом, приводящая к производному 1,3,5,7-тетраазабицикло[3.3.0]октана (457) (уравнение 144) [256].



(144)

Азины легко окисляются без разрыва связей при использовании эквивалентного количества пероксикислоты и дают соответствующие моно-N-оксиды азинов с приемлемыми выходами (50—60%) [99в, 256, 260, 274]. Дальнейшее окисление не приводит к ди-N-оксидам азинов (их приходится получать обходным путем, см. выше); вместо этого происходит расщепление азина с образованием исходного карбонильного соединения и азота. К такому же итогу приводит и окисление азинов сильными окислителями, такими, как азотная кислота [256] или озон [256]. С высокими выходами (>95%) продукты фрагментации альдазинов и кетазинов можно получить при действии водной кислоты в мягких условиях (15 мин при комнатной температуре в уксусной кислоте или диметилсульфоксиде); это является удобным способом регенерации карбонильного соединения [см. разд. 8.1.2.2(4)] [275]. При окислении азинов в относительно мягких условиях действием диоксида марганца [185, 256] происходило главным образом их разложение в отличие от реакции с тетраацетатом свинца при действии которого алифатические кетазины (458), не имеющие α-водородного атома, превращаются в азобисацетаты (459), которые можно выделить (уравнение 145) [195]. Аналогичное превращение было описано в разделе, посвященном гидразонам (см с. 540). Ароматические кетазины устойчивы к действию тетраацетата свинца; ароматические и алифатические альдазины (458, $R^2 = H$) циклизуются при действии этого реагента в производные 1,3,4-оксадиазола (461), по-видимому, через промежуточные имидоилацетаты (460) [195].



(458) (459)

(460) (461)

(145)

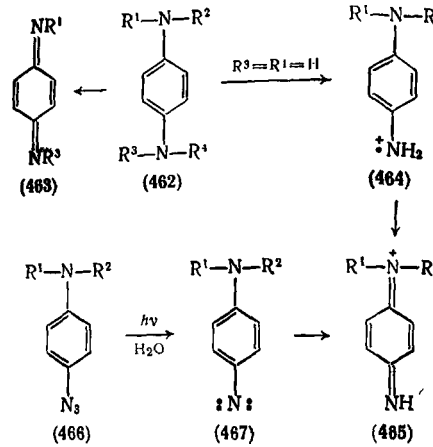
Азины подобно простым азометинам можно восстановить. В зависимости от используемого реагента происходит либо насыщение одной из двойных связей углерод — азот с образованием гидразонов, либо полное восстановление до соответствующих гидразинов, которому может сопутствовать разрыв N—N-связи и образование первичных аминов. Амины обычно образуются при

восстановлении азинов системой металл — донор протонов (например, Zn — HCl, Al/Hg) или при гидрировании над никелем Ренея [99в, 256]. Однако цинк в уксусной кислоте успешно использовали для превращения моно-N-оксидов азинов в исходные азины, дальнейшего восстановления не происходило; аналогичные результаты дает использование трифенилфосфина [274]. При действии трифенилфосфина происходит восстановление и ди-N-оксидов азинов в соответствующие азины, тогда как восстановление сульфидом аммония приводит к разрыву N—N-связи с образованием оксимов [274]. Лучше всего проводить восстановление азинов до гидразинов действием алюмогидрида лития или гидрированием над платиновыми катализаторами [99в]. Каталитическое гидрирование или восстановление азиниевых солей комплексными гидридами металлов обычно останавливается на стадии образования гидразонов [112]. Ход электрохимического восстановления азинов зависит от pH среды [38]. В нейтральном растворе бензальдазин подвергается шестиэлектронному восстановлению, сопровождающемуся расщеплением N—N-связи, с образованием бензиламина, тогда как в кислой среде происходит двухэлектронное восстановление до бензилгидразона бензальдегида [38].

(3) Методы получения бензохинондиимина [257, 258]

Основной метод синтеза *п*- и *о*-бензохинондииминов состоит в окислении производных *п*- и *о*-фенилендиамина, обычно в инертном растворителе (эфир или бензол), при комнатной температуре, а в случае менее реакционноспособных субстратов — при несколько более высокой температуре (например, 50—60 °C). Из-за неустойчивости многих бензохинондииминов выбор окислителей ограничен: могут быть использованы лишь те реагенты, которые обеспечивают быстрое и практически количественное окисление в мягких условиях. К ним относятся трикалийгексацианоферрат, оксид серебра и тетраацетат свинца, причем последний часто дает наилучшие результаты. Сульфат церия(IV) в серной кислоте также успешно использовали для окисления *п*-фенилендиаминов в *п*-бензохинондиимины [276]. *п*-Бензохинондиимины, содержащие N-незамещенную иминогруппу, весьма неустойчивы к влаге и свету и легко полимеризуются. Поэтому N-незамещенные и N-монозамещенные *п*-бензохинондиимины (463; $R^1 = H$, $R^3 = H$, алкил или арил) обычно не выделяют из раствора, а сразу вводят в реакцию после генерирования из соответствующих производных *п*-фенилендиамина [257].

Окисление производных *п*-фенилендиамина ионом серебра в N-незамещенные *п*-бензохинондиимины и сочетание последних *in situ* с подходящими субстратами с образованием красителей лежит в основе процессов цветной фотографии. В случае несимметричных N,N-дизамещенных *п*-фенилендиаминов окисление



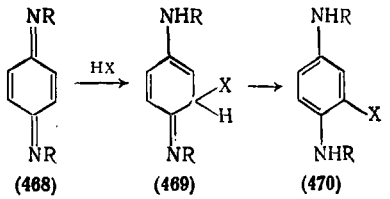
протекает через радикал-катионные интермедиаты (464) и приводит к неустойчивым *n*-бензохинонимминимминиевым солям (465) (уравнение 146) [257, 276]. Эти соединения обычно также не выделяют из раствора и немедленно вводят в реакцию [276]. Симметричные N,N′-дизамещенные *n*-бензохинондиимины сравнительно устойчивы, особенно это относится к N,N′-диацил-*n*-бензохинондиминам и N,N′-дисульфонил-*n*-бензохинондиминам, продуктам окисления N N′-диацил- или N,N′-дисульфонил-*n*-фенилендиаминов (462; $R^1 = R^3 = COR$ или SO_2R). В отличие от более простых *n*-бензохинондиимминов эти соединения обычно представляют собой довольно устойчивые кристаллические вещества. Было показано [276], что *n*-бензохинонимминимминиевые соли (465) можно получить *in situ* фотолизом N,N-дизамещенных *n*-азидоанилинов (466) в водном растворе, вероятно, с промежуточным образованием производных нитрена (467) [277].

(4) Реакции бензохинондиимминов [257, 258]

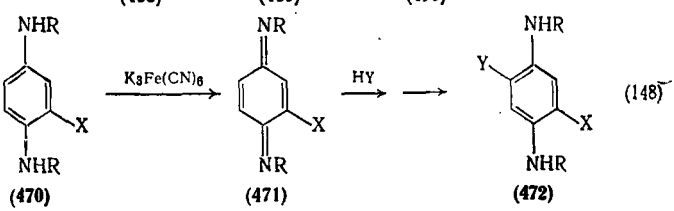
Как и в случае хинонов, на реакционную способность бензохинондиминов сильное влияние оказывает тенденция к возвращению в устойчивую бензоидную структуру. Эта тенденция у бензохинондиимминов проявляется в повышенной склонности к реакциям нуклеофильного присоединения и в легкости восстановления, которое протекает быстрее, чем в случае хинонов. Наибольшее число данных о реакционной способности бензохинондиимминов получено при изучении относительно устойчивых диацил- и дисульфонилпроизводных [258].

При реакции *n*-бензохинондиимминов (468) с нуклеофильными реагентами [257, 258] почти всегда происходит 1,4-присоединение; в результате последующей ароматизации образуется заме-

щенное в ядро производное *п*-фенилендиамина (470); в целом этот процесс представляет собой замещение (уравнение 147). За одним или двумя исключениями, реакций 1,2-присоединения к иминогруппе не наблюдалось. Примечательной особенностью нуклеофильного присоединения к *п*-бензохинондииминам является то, что благодаря легкости окисления образующихся монозамещенных производных *п*-фенилендиамина удается осуществить дизамещение путем последовательного окисления и присоединения [(470) → (471) → (472)] (три- и тетразамещение обычно не происходит).

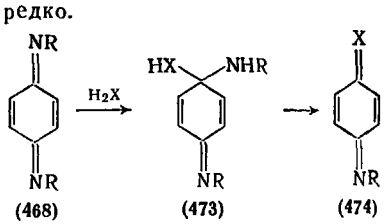


(147)



(148)

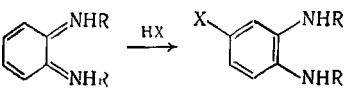
Кислотный или основной гидролиз [257] простых N-незамещенных или N-алкилированных *п*-бензохинондииминов приводит к дезаминированию в соответствующий *п*-бензохинонимин (уравнение 149; R = H, X = O); с процессами такого рода нуклеофильного 1,2-присоединения к бензохинондииминам приходится встречаться довольно редко.



(149)

В случае *п*-бензохинониминиминиевых солей (465) направление гидролиза зависит от pH. В нейтральных или кислых растворах дезаминируется иминогруппа, а в щелочных — иминиевый заместитель [257, 258]. Окисление N,N-дизамещенных *п*-фенилендиаминов с последующими дезаминированием иминогруппы в получающейся *п*-бензохинониминиминиевой соли и восстановлением хлоридом олова(II) или иодид-ионом (все реакции

проводятся в одном сосуде, без выделения промежуточных продуктов; *one-pot method*) представляет собой метод синтеза труднодоступных N-замещенных *n*-аминофенолов [276]. N,N′-Диацил- или -дисульфонил-*n*-бензохинондиимины относительно устойчивы в условиях кислотного и основного гидролиза, однако при действии концентрированной соляной кислоты в уксусной кислоте или хлористого водорода в бензоле гладко протекает 1,4-присоединение и образуются соответствующие хлорированные *n*-фенилендиамины (уравнение 147; R = COR или SO_2R, X = Cl) [257, 258]. Подобным образом ведут себя и производные о-бензохинондиминов (уравнение 150; R = COR или SO_2R, X = Cl) [257, 258].

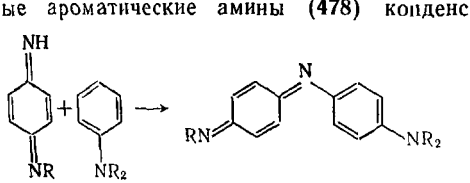


(475) (476) (150)

Диацильные производные *n*- и о-бензохинондииминов легко подвергаются также 1,4-присоединению карбоновых кислот в отсутствие катализатора с образованием соединений (470) и (476) (уравнения 147 и 150; R = COR, X = OAc) [258].

Дисульфонилбензохинондиимины в таких реакциях менее реакционноспособны: присоединение карбоновых кислот к *пара*-производным происходит в присутствии кислого (эфират трехфтористого бора) или основного (Et_3N, NaOAc) катализатора и не происходит вовсе в случае *орто*-производных [258]. При 1,4-присоединении спиртов к диацил-*n*- и -*о*-бензохинондииминам (уравнения 147 и 150; R = COR, X = OEt) также необходимо применение эфирата трехфтористого бора как катализатора [258]. 1,4-Присоединение алкан- и арентиолов к бензохинондииминам, напротив, идет в отсутствие катализатора (уравнение 147; R = SO_2R, X = S-Alk или S-Ar), однако при использовании триэтиламина как катализатора удается подавить возможную параллельно протекающую реакцию восстановления бензохинондиимина до фенилендиамина (уравнение 147; R = SO_2Ph, X = H) и сократить продолжительность целевой реакции [258].

Реакции *n*- и о-бензохинондииминов с аминами более сложны, и характер их протекания зависит в заметной степени как от природы субстрата (бензохинондиимин), так и от природы амина. Третичные ароматические амины (478) конденсируются с



(477) (478) (479) (151)

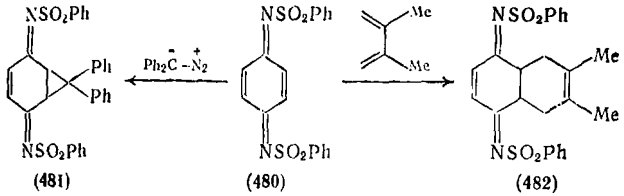
N-незамещенными *n*-бензохинондииминами (**477**) *in situ* в *пара*-положение ариламина, образуя красители (**479**) [257].

Эта реакция сочетания имеет большое значение для цветной фотографии [257]. При реакции дисульфонил-*n*-бензохиноидииминов с первичными алифатическими аминами (например, с *н*-бутиламином) происходит 1,2-присоединение к сульфонилиминогруппам с последующим отщеплением сульфонамида (уравнение **149**; $R = SO_2R$, $X = NBu\text{-}н$) [257, 258]. Однако первичные ариламины (например, анилин) и вторичные алкиламины (например, морфолин, пиперидин) больше склонны к реакциям последовательного *in situ* 1,4-присоединения — окисления — 1,4-присоединения, давая 2-замещенные и 2,5-дизамещенные производные *n*-фенилендиамина (уравнение **147**; $R = SO_2R$, X = анилино или морфолино) [257, 258]. Производные 2-амино- и 2,5-диамино-*n*-фенилендиаминов [(**470**) и (**472**); $R = SO_2R$, $X = Y = NH_2$], которые нельзя получить непосредственно, легко можно синтезировать путем контролируемого последовательного 1,4-присоединения азотистоводородной кислоты (уравнения **147** и **148**; $R = SO_2R$, $X = Y = N_3$) и последующего восстановления гидросульфитом [258].

Приведенные выше примеры демонстрируют важность реакций 1,4-присоединения к *n*- и *o*-бензохинондииминам для введения функциональных групп в доступные производные *n*- и *o*-фенилендиамина с помощью нуклеофилов, содержащих кислород, серу или азот. Такого рода 1,4-присоединение к *n*- и *o*-бензохинондииминам не удается осуществить для реактивов Гриньяра (которые более склонны вызывать восстановление, чем вступать в реакцию присоединения), однако оно обычно гладко проходит в случае карбанионов, полученных из соединений с активной метиленовой группой; образующиеся при этом продукты замещения в ядро представляют интерес как исходные вещества в синтезе индолов [257, 258]. Например, N,N′-дибензолсульфонил-*n*-бензохинондиимин (**468**; $R = SO_2Ph$) реагирует с ацетилацетоном в бензоле в присутствии каталитического количества метоксида натрия, давая ожидаемый 1,4-аддукт (т. е. продукт присоединения по Михаэлю) с хорошим выходом [**470**; $R = SO_2Ph$, $X = CH(COMe)_2$]. N-Незамещенные *n*-бензохинондииминиевые соли (**465**), напротив, конденсируются с соединениями с активной метиленовой группой с участием иминного атома азота; образующиеся красители находят применение в цветной фотографии [257. 258]. N,N′-Диаренсульфонил-*n*-бензохинондиимины (**468**; $R = SO_2Ar$) реагируют также с активированными аренами (фенолами, простыми эфирами фенолов, ариламинами) в присутствии кислот Льюиса ($AlCl_3$, BF_3) как катализаторов и дают соответствующие продукты арилирования (**470**; $R = SO_2Ar$, $X = Ar$) [257, 258].

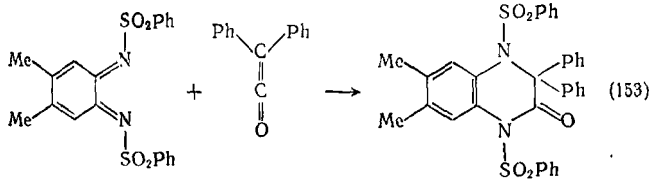
Реакции циклоприсоединения к N,N′-диаренсульфонил-*n*-бензохинондииминам протекают с участием углерод-углеродной, а не углерод-азотной двойной связи; во всем остальном они не носят сколько-нибудь исключительного характера. Например, такие

молекулы обычным образом участвуют как 2π-компоненты в реакциях [1 + 2]-циклоприсоединения [(480) → (481)] [279] и [4 + 2]-циклоприсоединения [(480) → (482)] [258].



(481) (480) (482) (152)

Большой интерес представляет способность 1,4-диазабутадиен-1,3-ового фрагмента в *о*-бензохинондииминах выступать в роли 4π-компонента в реакции [4 + 2]-циклоприсоединения к алкенам [179, 270, 280]. Этот довольно редкий случай участия аза-1,3-диена в реакции Дильса — Альдера (см. с. 568) проиллюстрирован взаимодействием N,N′-дибензолсульфонил-*о*-бензохинондиимина (483) с дифенилкетеном (484), приводящим к тетрагидрохиноксалиновому производному (485) [280].

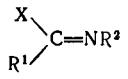


(483) (484) (485) (153)

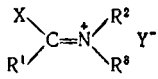
8.1.3. ИМИДОИЛГАЛОГЕНИДЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Имидовые кислоты (так называемые изоамиды) — гипотетические соединения общей формулы (486; X = OH). Свободные имидовые кислоты, по-видимому, до сих пор не получены. Однако некоторые вещества, полученные при катализуемой кислотой гидратации нитрилов, ведут себя химически и спектроскопически как кислые соли имидовой кислоты (487; X = OH, R^2 = H), а не как соли амидов [281]. В то же время хорошо известен ряд классов соединений — производных имидовой кислоты; к ним относятся соответствующие галогенангидриды, сложные эфиры и амиды имидовых кислот, обычно называемые соответственно имидоилгалогенидами (486; X = Hal), имидатами (486; X = OR) и амидинами (486; X = NR_2). В данном разделе описаны имидоилгалогениды [264, 265б] и родственные соединения — гидроксимоилгалогениды (486; R^2 = OR, X = Hal) [265г], гидразоноилгалогениды (486; R^2 = NR_2, X = Hal) [265д] и фосгенимины (486; X = R^1 = Hal)

[265а, 282—284]. Имидаты и амидины рассмотрены в разделах 8.1.4 и 8.1.5.



(486)



(487)

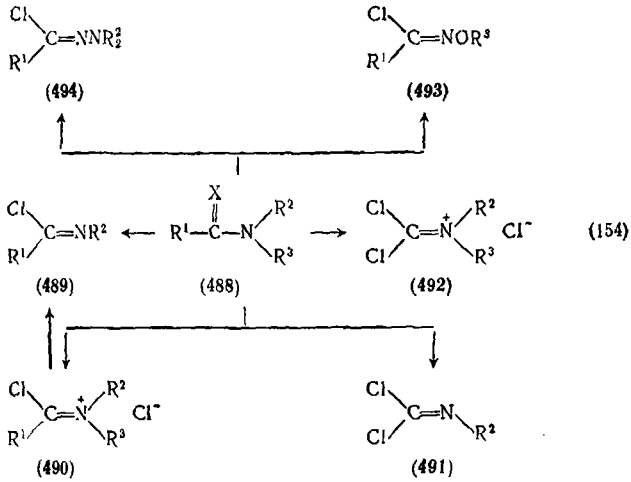
X = Hal, OH, OR, NR_2

8.1.3.1. Методы получения имидоилгалогенидов и родственных соединений

(1) Галогенирование карбоксамидо- и тиокарбоксамидосоединений

Галогенирование (главным образом, хлорирование) легкодоступных амидов и тиоамидов и близких по структуре соединений, таких как производные гидроксамовых кислот (488; X = O, R^3 = OR) и гидразиды (488; X = O, $R^3 = NR_2$), широко используется для синтеза имидоил-, гидроксимоил- и гидразоноилгалогенидов (в основном хлоридов) и фосгениминов. Так, классический и до сих пор наиболее удобный метод синтеза имидоилхлоридов (489; $R^1 = R^2$ = Alk или Ar) с высокими выходами [264, 265б] состоит в нагревании вторичного алифатического или ароматического амида (488; X = O, $R^1 = R^2$ = Alk или Ar) самого по себе или в растворе инертного растворителя (эфир, толуол) с подходящими хлорирующими агентами, выбор которых чрезвычайно широк (например, PCl_5, $PCl_3 - Cl_2$, $SOCl_2$, $ArSO_2Cl$, $COCl_2$, $PhPCl_4$, $Ph_3P - CCl_4$). Первоначально образующимися продуктами являются хлориминиевые соли (490; R^3 = H), которые превращаются в имидоилхлориды при нагревании или при обработке основанием, например триэтиламином. Особенно удобно проводить хлорирование тионилхлоридом, так как побочные продукты реакции газообразны. Использование фосгена $COCl_2$ для хлорирования алифатических амидов позволяет избежать осложнений, связанных с α-хлорированием, которое возможно при применении таких реагентов, как пентахлорид фосфора. Хлорированием под действием системы трифенилфосфин — четыреххлористый углерод дает отличные выходы имидоилхлоридов (80—90%), однако продукт реакции обычно трудно отделить от образующегося трифенилфосфиноксида. Эту трудность удается преодолеть, если использовать трифенилфосфин, связанный с полимерным носителем [285]. Хлорирование алифатических и ароматических третичных амидов (488; $R^1 = R^2 = R^3$ = Alk или Ar) с помощью таких реагентов, как пентахлорид фосфора, оксалилхлорид, тионилхлорид или фосген (наилучший реагент), приводит к соответствующим хлориминиевым солям (так называемым хлоридам амидов [286]) (490; $R^1 = R^2 = R^3$ = Alk или Ar). N-Алкильные производные этих солей при ~140 °C подвергаются

пиролитическому отщеплению алкилхлорида (отщепление типа распада по Брауну) с образованием имидоилхлоридов (489) [284]. Подобным же образом хлорирование тетразамещенных мочевин или тиомочевин (488; X = O или S, $R^1 = NR_2$, $R^2 = R^3 =$ Alk или Ar) с помощью фосгена или оксалилхлорида дает хлорформамидиниийхлориды (490; $R^1 = NR_2$) [265в]. Такие реагенты, как пентахлорид фосфора, дегидратируют алифатические и ароматические первичные амиды в нитрилы.



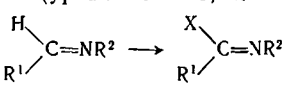
(154)

Фосгенимины (491) и соответствующие фосгенииниевые соли (492) — реакционноспособные соединения, широко используемые в самых разнообразных синтезах. Их легко получают с отличными выходами из амидов или тиоамидов под действием ряда хлорирующих агентов. Так, фосгенимины (491, $R^2 =$ Alk или Ar) [265а, 282, 283] образуются при хлорировании (под действием хлора или фосгена) дитиокарбаматов (488; X = S; $R^1 = S^- Na^+$; $R^2 =$ Alk или Ar; $R^3 = H$), которые либо предварительно синтезируют, либо получают *in situ* из первичных аминов и сероуглерода. Арилзамещенные фосгенимины (491; $R^2 =$ Ar) можно получить хлорированием форманилидов (488; X = O, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 =$ Ar) хлором в присутствии тионилхлорида [265а]. Фосгенииниевые соли (492; $R^2 = R^3 =$ Alk или Ar) образуются при хлорировании тиокарбамоилхлоридов (легко получаемых из первичных аминов и тиофосгена или хлорированием дизамещенных тиоформамидов), тиурамдисульфидов, дизамещенных дитиокарбаматов или дизамещенных тиоформамидов (488; $R^1 = H$, Cl, SMe, S_2CSNR_2; X = S; $R^2 = R^3 =$ Alk или Ar) действием хлора или сульфурилхлорида без добавок или в присутствии пентахлорида

фосфора [282, 287]. Выходы при этом обычно весьма высоки (80—90%). Хлорирование гидроксамовых кислот и гидразидов (488; X = O; R^1 = Alk или Ar; R^2 = H; R^3 = OR или NR_2) пентахлоридом фосфора также используют для препаративного синтеза гидроксимоилхлоридов (493) [24, 265г] и гидразоноилхлоридов (494) [265в].

(2) Галогенирование азометинов

Галогенирование азометинов (495) с замещением имидильного атома водорода уже вкратце обсуждалось ранее [см. разд. 8.1.2.2(1)]. Это наиболее эффективный препаративный метод синтеза гидроксимоилгалогенидов и гидразоноилгалогенидов (уравнение 155; R^2 = OR или NR_2; X = Cl, Br,I). Непосредственное галогенирование альдиминов [264, 265б] действием галогенов трудно контролировать, поэтому эта реакция не имеет большого препаративного значения. Реакция с *трет*-бутилгипохлоритом при низкой температуре вполне пригодна для превращения альдиминов в имидоилхлориды (уравнение 155; R^1 = R^2 = Alk или Ar, X = Cl) [264, 265б]. Хлорирование формимидоилхлоридов *in situ* действием сульфурилхлорида при 15—20 °C — удобный метод получения фосгениминов (уравнение 155; R^1 = X = Cl) [265а].



(155)

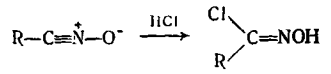
(495) (496)

Хлорирование алифатических и ароматических альдоксимов действием хлора в эфире или хлороформе или, предпочтительнее, в концентрированной соляной кислоте представляет собой классический метод синтеза гидроксимоилхлоридов (уравнение 155; 496; X = Cl; R^1 = Alk или Ar; R^2 = OH) [24, 264, 265в, 288]; выходы могут достигать 90%. *трет*-Бутилгипохлорит в метаноле и нитрозилхлорид также применяли как хлорирующие агенты; использование брома приводит к соответствующим гидроксимоилбромидам (496; X = Br, R^2 = OH). При хлорировании и бромировании гидразонов альдегидов (495; R^2 = NR_2) выходы соответствующих гидразоноилхлоридов и -бромидов (496; X = Cl или Br; R^2 = NR_2) составляют 60—90%; этой реакции, однако, может сопутствовать галогенирование N-арильного заместителя [264, 265д, 289].

(3) Присоединение галогеноводородов к нитрилам

Нитрилы присоединяют галогеноводороды с образованием моно- и бисаддуктов, относительно природы которых не было единого мнения. Особое внимание привлекли бисаддукты, образующиеся при присоединении хлористого водорода к нитрилам, поскольку, возможно, они являются промежуточными соединениями

в таких важных реакциях на основе нитрилов, как синтез альдегидов по Гаттерману и синтез кетонов по Гёшу. В настоящее время, по-видимому, общепринято, что бисаддукты хлористого водорода и нитрилов на самом деле являются хлоридами хлорииминия (490; $R^2 = R^3 = H$). [О природе этих соединений и их роли как реакционноспособных интермедиатов подробнее см. в разд. 8.2.2.2(1).] Присоединение хлористого водорода к комплексу пентахлорида сурьмы с хлорцианом дает хлорид фосгениминия (492; $R^2 = R^3 = H$) [265а]. Присоединение хлористого водорода к оксидам нитрилов (497) с высоким выходом приводит к гидроксимоилхлоридам (498) [24, 265г]. Этот метод, однако, имеет невысокую препаративную ценность, так как именно гидро-



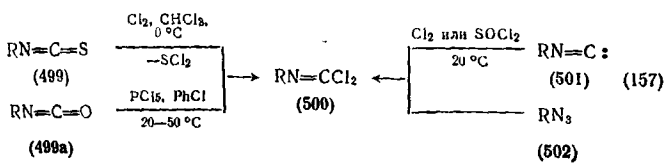
(156)

(497) (498)

ксимоилхлориды на практике используют как предшественники для получения оксидов нитрилов.

(4) Прочие методы

Классический метод синтеза фосгенииминов (500) — низкотемпературное хлорирование изотиоцианатов (499) в хлороформе (схема 157) [265а] (выходы часто превышают 90%). Он применим к алкил-, циклоалкил- и арилизотиоцианатам. Эту реакцию проводили и в промышленном масштабе, однако из-за возможности протекания побочных реакций она не нашла широкого применения. Аналогичное превращение изоцианатов (499а) в фосгенимины (500) происходит менее легко: необходима обработка пентахлоридом фосфора в хлорбензоле при 20—50 °С [265а]. Арилизоцианаты более склонны образовывать карбодиимиды, чем фосгенимины. В то же время более реакционноспособные сульфонилизоцианаты гладко превращаются в соответствующие фосгенимины при действии хлора в бензольном растворе при 60 °С [265а]. Алифатические и ароматические изоцианиды (501) дают фосгенимины (500) с количественным выходом при обработке хлором или сульфурилхлоридом в хлороформе при комнатной температуре [265а]. Этот метод имеет препаративное значение вследствие легкой доступности изоцианидов (см. разд. 8.2.5.1).



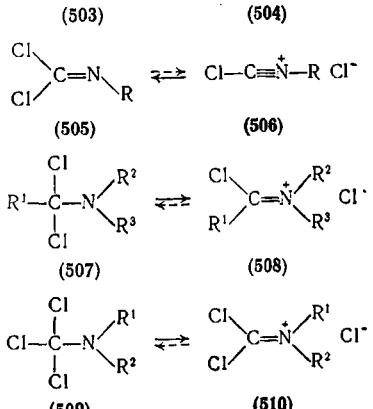
(157)

(499) (499а) (500) (501) (502)

Указанные превращения изоцианидов и реакции фенил(тригалогенметил)ртути с диэтиловым эфиром азодикарбоновой кислоты [290] или с фенилазидом (502; R = Ph) [291], приводящие к фосгенимминам, могут иметь сходные механизмы.

8.1.3.2. Реакции имидоилгалогенидов и родственных соединений

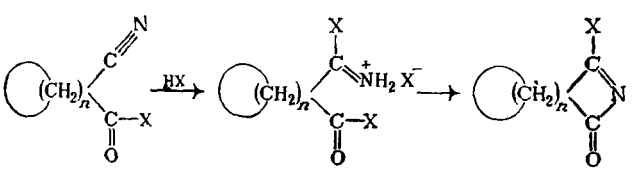
В отношении точной структуры имидоилгалогенидов и родственных соединений первоначально не существовало единого мнения [264]. Повышенная реакционноспособность имидоилхлоридов и фосгенимминов по отношению к нуклеофильным реагентам на первый взгляд противоречит ковалентным структурам типа (503) и (505), которые обычно относительно инертны в подобных реакциях; им должны были бы соответствовать ионные нитрилиевые структуры (504) и (506). Однако простые имидоилхлориды и фосгенимины представляют собой жидкости или низкоплавкие твердые вещества, легко растворимые в неполярных средах, что совершенно не согласуется с ионными структурами (504) и (506). В настоящее время общепринято, что имидоилхлориды и фосгенимины — соединения с ковалентными структурами (503) и (505), содержащими сильно поляризованные связи C—Cl. Вследствие легкой ионизации этих связей возможен переход к нитрилиевым соединениям (504) и (506), вероятным реакционноспособным промежуточным соединениям в большинстве реакций имидоилхлоридов и фосгенимминов с нуклеофилами. Четвертичные производные имидоилхлоридов и фосгенимминов, как правило,



являются твердыми веществами с типичными свойствами солей (относительно высокие температуры плавления, нерастворимость в неполярных средах). Полагают, что им соответствуют ионные структуры (508) и (510), а не альтернативные ковалентные структуры (507) и (509) [264, 286].

(1) Реакции с электрофильными реагентами

Атом азота в имидоилхлоридах способен присоединять протон с образованием хлориминиевой соли $[R^1C(Cl)=\overset{+}{N}(H)R^2\ X^-]$. Реакция с галогеноводородами в инертных растворителях дает соответствующие галогениды хлориминия, которые вновь превращаются в имидоилхлориды при нагревании [264]. При использовании достаточно мощных алкилирующих агентов, например тетрафторбората триэтилоксония, имидоилхлориды можно проалкилировать по атому азота; при этом образуются устойчивые хлориминиевые соли $R^1C(Cl)=\overset{+}{N}(Et)R^2\ X^-$. Внутримолекулярное ацилирование галогениминиевых солей (512), полученных в результате присоединения галогеноводорода к ω-цианоацилгалогенидам (511), использовали как общий метод построения цикла в синтезе гетероциклов различных типов (например, галогенпиридинов, галогенизохинолинов, галогенхиназолинов, галогенбензотиазинонов и тиазепинонов) (уравнение 158) [292].

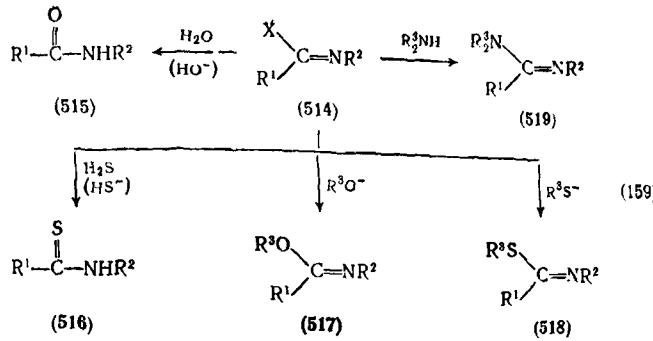


(511) (512) (513) (158)

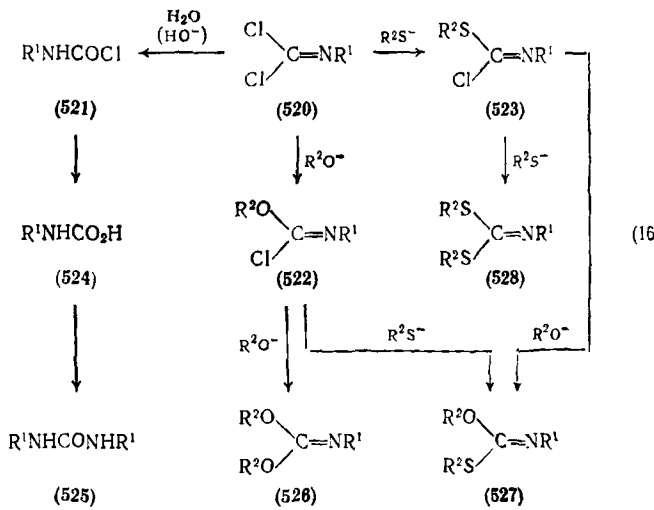
(2) Реакции с нуклеофильными реагентами

Гладкое замещение имидильных атомов галогена в галогеназометинах — имидоилгалогенидах, гидроксимоилгалогенидах, гидразоноилгалогенидах (514; R^2 = Alk, Ar, OR или NR_2) (схема 159) и фосгениминах (520) (схема 160) — при действии самых разнообразных нуклеофилов является характерной особенностью этих соединений.

Особенно сильными электрофильными свойствами обладают хлориминиевые соли $R^1C(Cl)=\overset{+}{N}R^2_2\ X^-$ и фосгениминиевые соли $Cl_2C=\overset{+}{N}R_2\ X^-$ из-за наличия положительно заряженного атома азота; имидильный атом хлора в этих соединениях обладает повышенной реакционной способностью по отношению к нуклео-

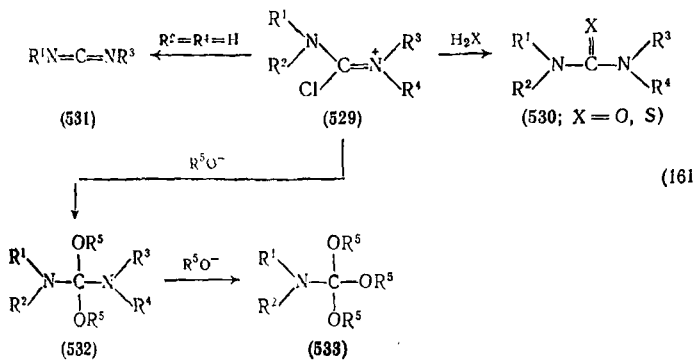


фильному замещению. В реакциях с нуклеофильными реагентами хлоразометины ведут себя аналогично галогенангидридам кислот и являются поэтому важными синтетическими интермедиатами. Более того, возможность последовательного нуклеофильного замещения атомов хлора в фосгенииминах и фосгениминиевых солях придает этим соединениям особую ценность.



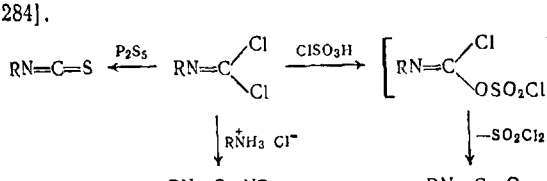
Простейшим проявлением реакционной способности имидоилгалогенидов (хлоридов) [101, 264, 265б, 293, 294], гидроксимоилгалогенидов (хлоридов) [99б, 101, 265г] и гидразонoилгалогенидов (хлоридов и бромидов) [265д, 295] по отношению к нуклеофилам является легкость их гидролиза в водной среде с образованием соответствующих амидосоединений (карбоксамидов,

гидроксамовых кислот и гидразидов, соответственно) (515; R^2 = = Alk, Ar, OR или NR_2) (см. схему 159). Хлорииминийхлориды $R^1C(Cl)=\overset{+}{N}R_2^2$ Cl^- также энергично реагируют с водой, давая соответствующие третичные амиды [286]. При гидролизе родственных соединений, хлорформамидиниевых солей (529) в зависимости от природы субстрата могут образовываться либо мочевины (530; X = O), либо карбодиимиды (531) с высокими выходами (70—80%) [286] (схема 161).



(161)

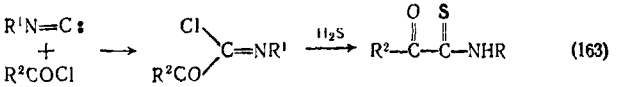
Фосгениимины устойчивы при действии холодной воды, но при нагревании быстро реагируют с ней и дают симметрично замещенные мочевины (525) с промежуточным образованием неустойчивых карбамоилхлоридов (521) и карбаминовых кислот (524) (см. схему 160). В то же время сольволиз фосгениминов в среде сильных кислот (например, в хлорсульфоновой кислоте) представляет собой ценный метод синтеза изоцианатов (схема 162) [265а, 284].



(162)

Реакции имидоилхлоридов и родственных соединений с сероводородом или ионом ^-SH можно использовать как эффективный общий метод синтеза тиокарбоксамидосоединений. Имидоилхлориды (514; X = Cl) (полученные отдельно или синтезированные *in situ* реакцией вторичных карбоксамидов с фосгеном) гладко реагируют с сероводородом и дают высокие выходы (60—90%) вторичных тиокарбоксамидов (516) [264, 265б, 296] (см. схему

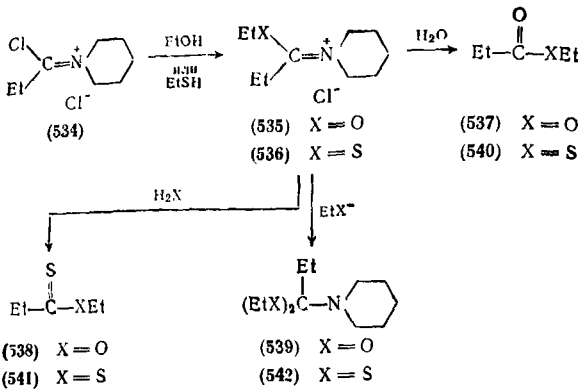
159). Подобным же образом с сероводородом реагируют и ацилимидоилхлориды, легко получаемые путем присоединения ацилгалогенидов к изоцианидам; продуктами реакции являются ацилтиоамиды (выходы 74—97%) (уравнение 163) [296].



(163)

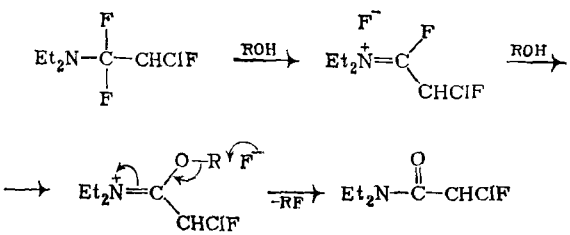
Обработка гидроксимоилхлоридов (514; $R^2 = OH$, $X = Cl$) гидросульфид-ионом [99б, 297], а гидразоноилбромидов (514; $R^2 = NR_2$, $X = Br$) — сероводородом в присутствии триэтиламина [295] приводит аналогично к тиогидроксамовым кислотам и тиогидразидам соответственно (516; $R^2 = OH$ или NR_2). При реакции с сероводородом хлориды хлориминия $R^1C(Cl)=\overset{+}{N}R_2^2\,Cl^-$ превращаются в третичные тиокарбоксамиды, а хлориды хлорформамидиния (529) — в тиомочевины (530; $X = S$) [286]. Реакция алифатических и ароматических фосгениминов с сульфидами [Na_2S, $(NH_4)_2S$, P_2S_5] [265а, 284] (схема 162) может быть с успехом использована для крупномасштабного синтеза изотиоцианатов вместо тиофосгенирования первичных аминов (см. с. 630).

Имидоилхлориды [101, 264, 265б, 293, 296], гидроксимоилхлориды [101, 265г, 297] и гидразоноилхлориды и -бромиды [265д, 295, 298] (514; $X = Cl$ или Br) гладко реагируют с алкоксидами, феноксидами, тиолятами и тиофеноксидами с образованием О-алкил- и О-арилимидатов, -гидроксиматов, -гидразонатов (517) и их тиоаналогов (518), соответственно ($R^2 = Alk$, Ar, OH или NR_2). Свободные фенолы при реакции с имидоилхлоридами склонны образовывать продукты замещения в бензольном цикле (см. с. 594). Продукты монозамещения, образующиеся, как правило, при реакции хлориминиевых солей со спиртами, фенолами, тиолами и тиофенолами [264, 265б, 286, 296], представляют собой ценные интермедиаты в синтезе сложных эфиров и их моно- и дитиоаналогов (схема 164). Хлориминийхлорид (534) гладко реагирует с этанолом и этантиолом, давая соответствующие производные имидата (535) и тиоимидата (536), которые при обработке водой или сероводородом с высокими выходами превращаются в этилпропионат (537), изомерные монотиоэфиры (538) и (540) и дитиоэфир (541), соответственно. Однако конечными продуктами реакции хлориминиевых солей (534) с алкоксидами, феноксидами, тиолятами и тиофеноксидами являются ацетали (539) и тиоацетали (542) амидов, образующиеся путем присоединения второй молекулы реагента к промежуточному имидату (535) или тиоимидату (536). Аналогичная реакция хлорформамидиниевых солей с алкоксидами приводит к ацеталям мочевины (532); в результате дальнейшей реакции образуются производные ортоэфиров (533) (см. схему 161) [286] (см. также разд. 9.8.4).



(164)

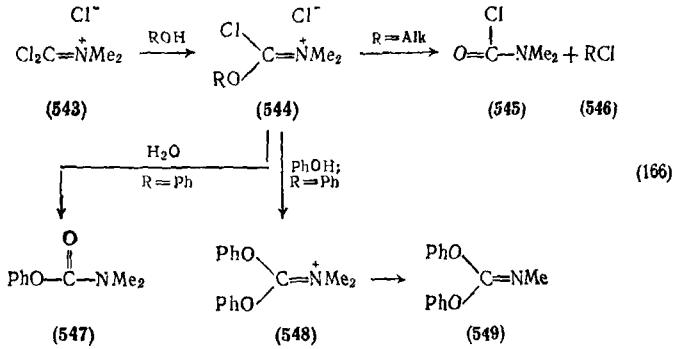
Имидаты, образующиеся при взаимодействии галогениминиевых солей со спиртами, могут подвергаться дезалкилированию с образованием алкилгалогенида. Так, именно дезалкилированием промежуточного имидата в присутствии фторид-иона можно объяснить [299] способность фторированных алкиламинов выступать в роли эффективных фторирующих агентов по отношению к спиртовым субстратам (особенно к 11α-гидрокси-19-норстероидам). Предполагаемый механизм [299] этого интересного превращения показан на схеме 165.



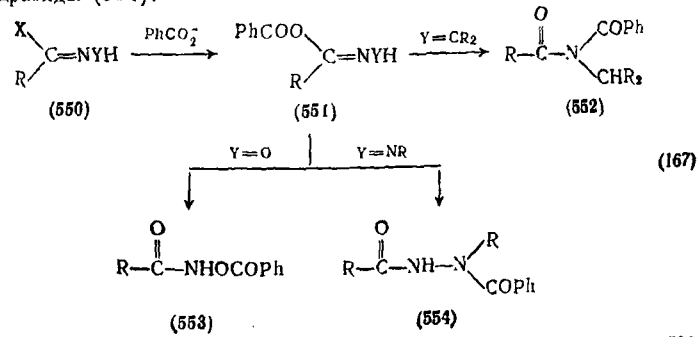
(165)

Было показано [300], что иминиевые соли $ClCH{=}\overset{+}{N}Me_2\ Cl^-$ или $Cl_2POCH{=}\overset{+}{N}Me_2\ Cl^-$, образующиеся при реакции диметилформамида с пентахлоридом фосфора, являются эффективными реагентами для превращения спиртов в алкилхлориды. Различная реакционная способность атомов хлора в фосгениминах (520) по отношению к нуклеофильным агентам позволяет осуществить их последовательное замещение под действием алкоксидов, феноксидов, тиолятов и тиофеноксидов, что, таким образом, является общим методом синтеза хлорформимидатов (522), иминокарбонатов (526) и их тиоаналогов (523) и (528), а также «смешанных»

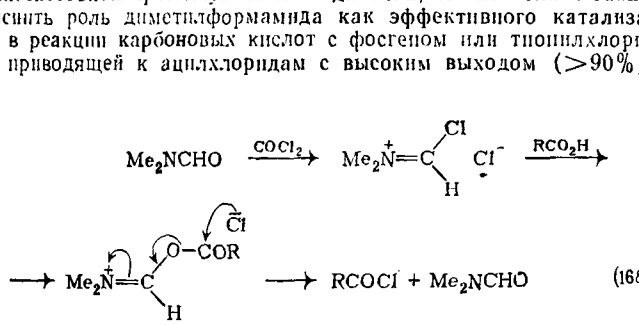
продуктов, например (527) [265а, 284] (см. схему 160). Атомы хлора в фосгениминиевых солях обладают повышенной реакционной способностью. Так, они могут быть легко замещены при действии свободных спиртов, фенолов, тиолов и тиофенолов [287]. При реакции со спиртами образуются неустойчивые четвертичные хлорформимидаты (544), которые самопроизвольно дезалкилируются под действием галогенид-иона и дают карбамоилхлорид (545) и алкилгалогенид (546) (схема 166). Четвертичные хлорформимидаты (544; R = Ph), образующиеся при реакции с фенолами, относительно устойчивы; их можно подвергнуть гидролизу до карбаматов (547) или превратить с помощью нуклеофильного замещения и последующего гидролиза в иминокарбонаты (549) [287].



Имидоил-, гидроксимоил- и гидразоноилгалогениды (550; X = Cl, Y = CR_2, O, NR) легко реагируют с карбоксилат-анионами (ацетатом, бензоатом) и дают неустойчивые ацилимидаты [264], ацилгидроксиматы [265г] и ацилгидразонаты [265д, 295], которые гладко перегруппировываются (если позволяет их структура) в N-ациламиды (552), O-ацилгидроксаматы (553) и N-ацилгидразиды (554).

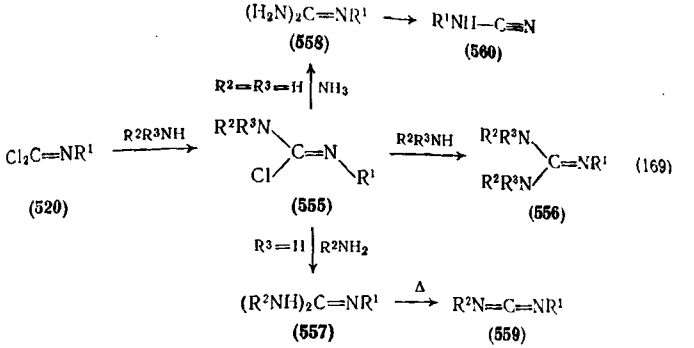


Карбоновые кислоты реагируют с хлориминиевыми [265б, 286] или фосгениминиевыми солями [287] в мягких условиях и дают ацилгалогениды с высокими выходами (уравнение 168). Эти реакции включают замещение под действием хлор-иона в реакционноспособном промежуточном соединении, что позволяет также объяснить роль диметилформамида как эффективного катализатора в реакции карбоновых кислот с фосгеном или тионилхлоридом, приводящей к ацилхлоридам с высоким выходом (>90%).

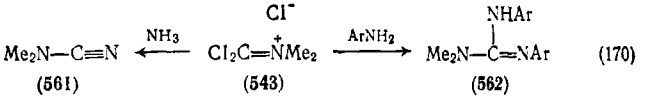


(168)

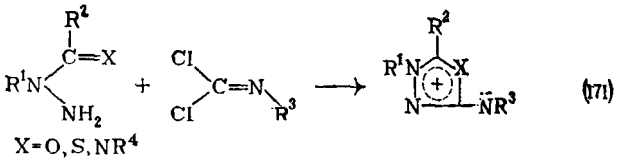
Не является неожиданным и то, что реакционноспособные имидильные атомы галогена в имидоилхлоридах [101, 264, 265б, 293, 301], гидроксимоилхлоридах [101, 265г] и гидразоноилхлоридах и -бромидах [265д, 295] легко замещаются при действии аммиака и первичных или вторичных алкиламинов и ариламинов. Эти реакции с практической точки зрения дают более чистые продукты, чем в случае аналогичного нуклеофильного замещения в имидатах [см. разд. 8.1.4.2(2)], и в том случае, когда соответствующие хлоразометины доступны, представляют собой наилучший способ синтеза амидинов (**519**; $R^2 = Alk$ или Ar), амидоксимов (**519**; $R^2 = OH$) и амидразонов (**519**; $R^2 = NR_2$) (см. схему 159). Соответствующие реакции [101, 264, 265б, 293] имидоилхлоридов с гидроксиламином и гидразином и их производными протекают гладко и также приводят соответственно к амидоксимам и амидразонам. Легко осуществимо ступенчатое замещение атомов хлора в фосгениминах (**520**) при действии первичных или вторичных алкиламинов или ариламинов, что представляет собой удобный общий способ синтеза хлорформамидинов (**555**) и гуанидинов (**556**) [265а, 284] (схема 169). В свою очередь, пиролиз гуанидинов (557), производных первичных аминов, дает соответствующие карбодиимиды (**559**) [265а, 284], которые получают также с хорошим выходом при прямой реакции (иминофосгенирование) гидрохлоридов первичных алкиламинов и ариламинов с фосгениминами (см. схему 162) [265а, 284]. Производные гуанидина (**558**), полученные реакцией фосгениминов с аммиаком, неустойчивы; они легко расщепляются, давая с высоким выходом моно-замещенные цианамиды (**560**) [265а, 284].



Фосгениминиевые соли (543) реагируют аналогично, давая в реакции с аммиаком дизамещенные цианамиды (561) [287], а с первичными аминами — тетразамещенные гуанидины (262) [287].

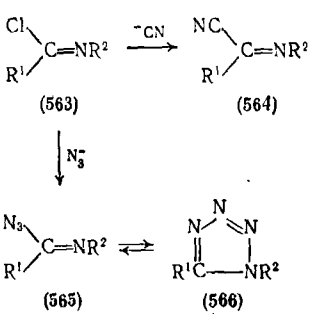


Благодаря своему бисэлектрофильному характеру и легкости взаимодействия с самыми разнообразными нуклеофильными реагентами, нуклеофильный центр которых сосредоточен на атоме кислорода, азота или серы, фосгениминны широко использовались для замыкания кольца при синтезе гетероциклов. Эти реакции невозможно подробно рассмотреть в данном разделе. Однако ценность фосгениминов для синтеза гетероциклов достаточно ясно видна уже на примере их реакций с такими бифункциональными нуклеофилами, как гидразиды, тиогидразиды и амидразоны; это важный подход к синтезу [302] циклических систем 1,3,4-тиадиазолия, 1,3,4-оксадиазолия и 1,2,4-триазолия (уравнение 171) — мезоионных структур, привлекающих в настоящее время внимание исследователей.



Имидильные атомы галогена в галогеназометинах можно заместить группами CN и N_3 (уравнение 172). Цианид калия в водном или спиртовом растворе реагирует с имидоилхлоридами

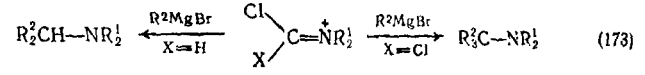
(563; R^2 = Alk или Ar), давая соответствующие имидоилцианиды (564; R^2 = Alk или Ar) [264]. Аналогично реагируют и гидразоноилхлориды (563; $R^2 = NR_2$) [265д]. При действии цианида меди при 180 °C замещается лишь один атом хлора в фосгенииминах (563, R^1 = Cl) с образованием цианоформимидоилхлоридов (564; R^1 = Cl) [284]. Имидоилхлориды [264, 303], гидроксимоилхлориды [101, 265г, 303] и гидразоноилхлориды и -бромиды (563; R^2 = Alk, Ar, OH или NR_2) [265д, 295, 303] гладко реагируют с азид-ионом, давая соответствующие азидоазометины (имидоилазиды) (565). Эти соединения могут существовать в равновесии с соответствующими таутомерами с тетразольным кольцом (566) (азидоазометин-тетразольная таутомерия). Тетразолы и в самом деле часто являются устойчивыми конечными продуктами реакций галогеназометинов с азид-ионом (синтез Брауна — Рудольфа [264]). В отличие от цианид-иона азид-ион замещает оба атома хлора в фосгенииминах (563; R^1 = Cl), давая через промежуточный неустойчивый бис(азидо)продукт (565; $R^1 = N_3$) соответствующий азидотетразол (566; $R^1 = N_3$) [265а, 284].



(172)

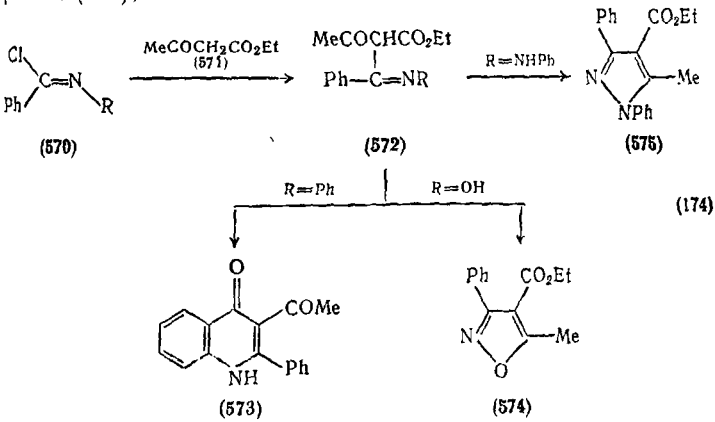
Пожалуй, наиболее важными реакциями галогеназометинов с нуклеофилами являются реакции, приводящие к образованию углерод-углеродной связи. К ним относятся ацилирование по Вильсмейеру — Хааку — Арнольду, Гаттерману и Гёшу (см. ниже). Карбанионы, образующиеся из металлорганических соединений, легко замещают имидильные атомы галогена в галогеназометинах и дают соответствующие алкилированные или арилированные азометины. Синтез шиффовых оснований путем реакции имидоилхлоридов с реактивами Гриньяра уже рассматривался ранее (см. с. 495) [2—4, 264, 265б]. При аналогичной реакции гидроксимоилхлоридов с реактивами Гриньяра [265г] получают кетоксимы. Реактивы Гриньяра реагируют с хлорииминиевыми солями (567; X = H) [264, 265б] и фосгениминиевыми солями 567; X = Cl) [287], давая продукт полного замещения; это представляет собой эффективный метод синтеза недоступных иным путем

третичных карбинаминов (568) и (569) с выходами 40—80% (уравнение 173).



(568) (567) (569)

Галогеназометины обычно реагируют также и с карбанионами, полученными из соединений с активной метиленовой группой, и дают функционально-замещенные азометины, являющиеся ценными соединениями для синтеза самых разнообразных гетероциклов. Азометины, получаемые реакцией [264, 265б] имидоилгалогенидов с соединениями с активной метиленовой группой, можно легко выделить; они нашли применение в синтезе хинолинов (схема 174). Так, например, N-фенилбензимидоилхлорид (570; R = Ph) реагирует с ацетоуксусным эфиром в присутствии этоксида натрия и дает в качестве основного продукта азометин (572; R = Ph), который при нагревании легко циклизуется в производное хинолина (573). Соответствующие азометиновые интермедиаты, например (572; R = OH или NHPh), образующиеся при реакции гидроксимоилхлоридов [265г] и гидразоноилхлоридов (и бромидов) [265д, 304] с соединениями с активной метиленовой группой, напротив, циклизуются самопроизвольно в изоксазолы (574) и пиразолы (575), соответственно.



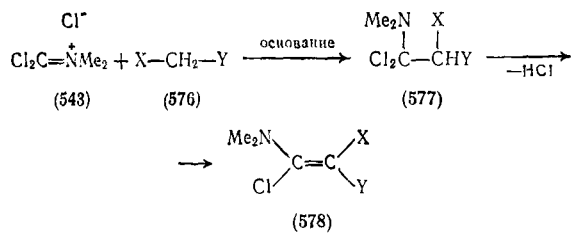
(570) (572) (575)

(573) (574)

(174)

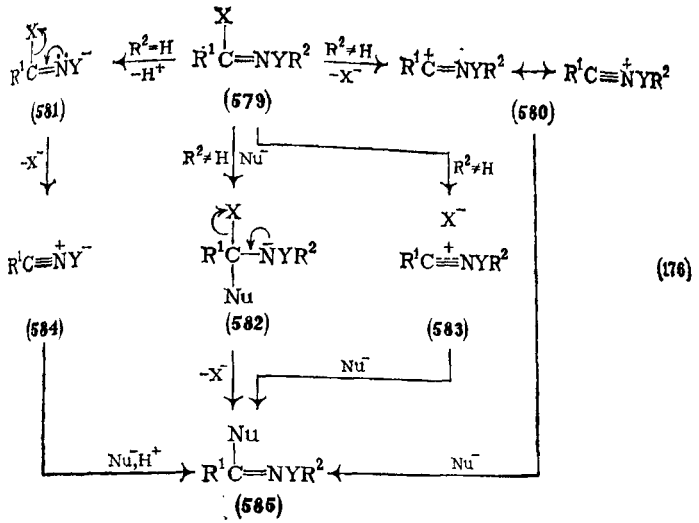
Фосгениминиевые соли, например (543) (уравнение 175), в присутствии оснований легко конденсируются с соединениями, у которых метиленовая группа активирована одной или двумя циано- или алкоксикарбонильными группами (576; X или Y = CN или COOR), и дают за счет отщепления хлористого водорода от предполагаемого интермедиата (577) α-хлораминонитрилы или

-эфиры (578; X или Y = CN или CO_2R). Соединения этого типа содержат атом хлора, который можно легко заместить в присутствии других функциональных групп, и поэтому являются ценными интермедиатами [287]. При введении в реакции этого типа моноактивированных метиленовых компонентов (576; X = CN или CO_2R, Y = H) в качестве катализатора необходимо использовать сильное основание, например бутиллитий [287]. В отличие от традиционных реакций конденсации, в которые вступают цианометиленовые или алкоксикарбонилметиленовые группы, енолизующиеся карбонилметиленовые соединения реагируют с фосгениминиевыми солями по-другому; итогом реакции является замещение атома кислорода карбонильной группы на хлор. Эти реакции и их применение в синтезе рассмотрены ниже.



(543) (576) (577) (578) (175)

До сих пор не обсуждался механизм (или механизмы) разнообразных реакций нуклеофильного замещения галогеназометинов. Однако интерес, который проявляется к механизмам сольволитических реакций винильных систем [298], позволяет считать, что настало время решать вопрос и о механизме аналогичных процессов у галогеназометинов. Бóльшая часть данных о механизмах реакций галогеназометиновых систем получена при исследовании имидоилхлоридов [264, 294, 301] и гидразоноилгалогенидов [295, 298, 301]. Возможны четыре механизма, выбор между которыми зависит от условий реакции, природы нуклеофильного агента и структуры субстрата (схема 176). В случае субстратов, не содержащих при атоме азота заместителей, к которым непосредственно присоединен водород, наиболее обычный путь образования продукта — это S_N1-ионизация до резонансно стабилизованного промежуточного азакарбениевого (нитрилиевого) иона с последующей рекомбинацией в продукт реакции [(579)→(580)→→(585)]. Этот процесс [294] облегчается наличием электронодонорных заместителей в галогеназометине, использованием растворителей с относительно высокой диэлектрической постоянной и применением низких концентраций нуклеофилов. Было показано, что он протекает стереоспецифично [298, 305]; нуклеофил присоединяется к субстрату со стороны, противоположной неподеленной электронной паре азота азометина.



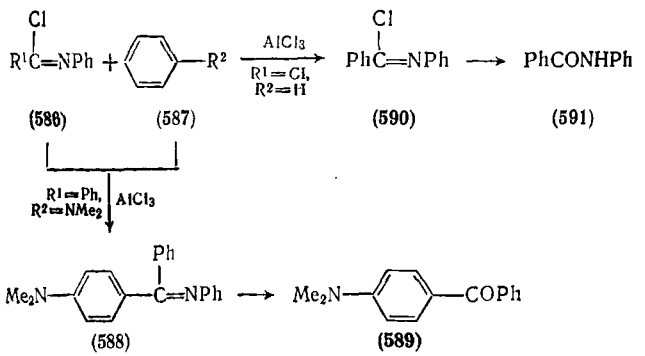
(176)

Альтернативный S_N2-процесс присоединения — отщепления [(579)→(582)→(585)] обычно возможен лишь при высоких концентрациях нуклеофилов в растворителях с низкой диэлектрической постоянной и преимущественно в случае галогеназометинов, содержащих электроноакцепторные группы [298, 301]. Было показано [298], что S_N2-замещение протекает стереоспецифично с сохранением конфигурации, что вполне согласуется с механизмом присоединения — отщепления; такой же стереохимический результат наблюдается и для сольволитических процессов в винильных системах. Следует, однако, отметить, что результаты кинетического изучения [301] реакций имидоилхлоридов со вторичными аминами можно было объяснить в рамках другого механизма замещения по типу S_N2, а именно сольволиза с участием промежуточной тесной ионной пары (S_N2IP-механизм) [(579)→(583)→→(585)]. Протеканию реакции по этому механизму способствуют электронодонорные заместители в галогеназометине, тогда как электроноакцепторные заместители направляют ее по пути присоединения — отщепления. Если заместитель при атоме азота в галогеназометине содержит хотя бы один атом водорода, то единственно осуществимое направление реакции (даже при умеренных концентрациях нуклеофила) — это *E1cb*-отщепление в 1,3-диполь (нитрил-илид, нитрилимин или оксид нитрила) [306] — важнейший интермедиат в дальнейшем превращении и образовании продукта [(579)→(581)→(584)→(585)]. Было показано [307], что фосгенимины гидролизуются в нейтральной среде по механизму S_N1 (через нитрилиевый ион) (ср. схему 176), тогда как в

щелочной среде гидролиз протекает по S_N2-механизму присоединения — отщепления; по этому же механизму происходят и реакции замещения в фосгенииминах под действием вторичных аминов [307].

(3) Реакции с соединениями, содержащими обогащенные электронами кратные связи

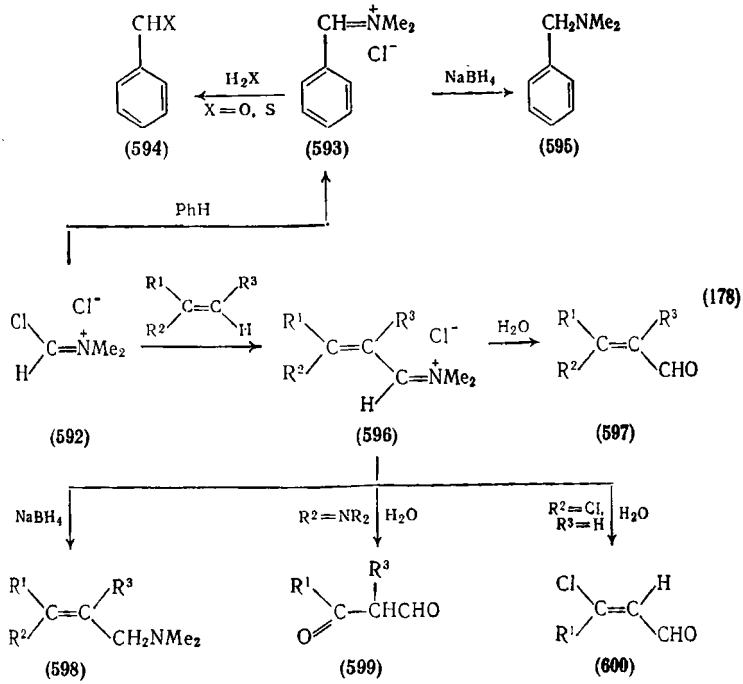
Эти реакции галогеназометинов имеют ряд особенностей и отличаются от более обычных реакций с нуклеофилами (см. выше), поэтому они рассмотрены в отдельном разделе. Наиболее известны реакции Фриделя — Крафтса с использованием галогеназометинов как электрофильных реагентов. Так, например, имидоилхлориды (586; $R^1 = Ph$) очень легко реагируют с активированными аренами (фенолами, простыми эфирами фенолов, третичными ариламинами) в присутствии кислот Льюиса (например, хлорида алюминия) как катализаторов и дают азометины (588), которые можно выделять. Гидролиз азометинов с хорошим выходом приводит к кетонам (589) (схема 177) [264]. Более реакционноспособные фосгенимины (586; $R^1 = Cl$) реагируют даже с неактивированными аренами, например с бензолом (587; $R^2 = H$), и дают имидоилхлориды (590), гидролиз которых приводит к амидам (591) [265а, 284].



(177)

В такого рода реакциях Фриделя — Крафтса идеальными реагентами служат хлориминиевые соли вследствие их высокой электрофильности. Это свойство обусловило их применение как промежуточных соединений в ряде важных процессов. Классическими примерами являются синтез альдегидов по Гаттерману и синтез кетонов по Гёшу [86, 91, 281, 308, 309]. Эти реакции включают в себя генерирование хлориминийхлорида *in situ* из цианистого водорода или нитрила и хлористого водорода и его конденсацию с активированным ареном (фенолом, простым эфиром фенола или N,N-дизамещенным ариламином) в присутствии хло-

рида цинка. Образующуюся С-арилиминиевую соль не выделяют и превращают путем гидролиза в соответствующий альдегид или кетон. Область применения реакций этого типа удалось поразительно расширить за счет применения простой (оценивая это с современных позиций!) стратегии: N,N-дизамещенный карбоксамид вводили в реакцию с хлорирующим агентом (например, оксихлоридом фосфора, фосгеном или, что более удобно, оксалилхлоридом) *in situ* и получали раствор соответствующей хлориминиевой соли, или реагент Вильсмейера — Хаака — Арнольда (ВХА) [265б, 310, 311]. Возможности использования реагентов ВХА, применять которые в полной мере начали примерно с 1960 г., иллюстрируются схемой 178, на которой приведены некоторые из реакций наиболее часто используемого реагента, полученного из диметилформамида.

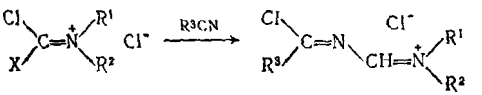


Реагенты ВХА достаточно электрофильны и вступают в реакции Фриделя — Крафтса (иминоалкилирование аренов) в отсутствие обычных катализаторов. Образующиеся в качестве промежуточных соединений иминийхлориды (593) можно выделить и превратить в условиях контролируемого сольволиза в ароматические альдегиды или тиоальдегиды (594; X = O или S) или восстановить при действии комплексных гидридов в третичные амины

(595). Иминоалкилирование в сочетании с восстановлением действием гидридов представляет собой удобный способ аминоалкилирования аренов.

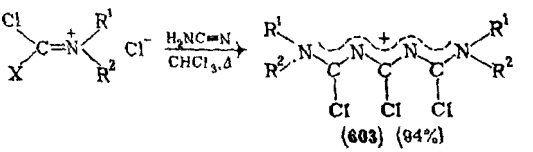
С помощью реагентов ВХА возможно иминоалкилирование не только ароматических соединений, но и алкенов [310, 311]. Моно-, ди- и тризамещенные алкены дают енииминиевые интермедиаты (596), гидролиз которых приводит с хорошими выходами к α,β-ненасыщенным альдегидам (597), а восстановление комплексным гидридом — к аминоалкилированным алкенам (598); этот процесс, таким образом, дополняет аминоалкилирование по Манниху (см. с. 481). Простые эфиры енолов и ацетали также реагируют с реагентами ВХА. В случае енаминов образуются промежуточные соединения (596; $R^2 = NR_2$), при гидролизе которых образуются β-кетоальдегиды (599). В реакциях иминоалкилирования реагентами ВХА метилкетонов и ацетамидов (т. е. метилкарбонильных соединений) участвуют их енольные формы; эти реакции сопровождаются замещением карбонильной группы на хлор. Образующиеся хлорированные енииминиевые соединения (596; $R^1 = Cl$, $R^3 = H$) легко гидролизуются в 3-хлоракролеины (600), которые, являясь реакционноспособными винилогами хлорангидридов кислот, широко используются как реагенты, в особенности при синтезе стероидов и гетероциклов [310].

Соединения с иным типом кратных связей (например, соединения, содержащие цианогруппу [312]) также подвергаются иминоалкилированию с одновременным хлорированием при действии реагентов ВХА (уравнение 179).



(179)

Использование в этой реакции фосгениминиевых солей (главным образом, работы [287, 313]) открыло новые, неожиданные области в синтетической органической химии. Так, эти соли реагируют (присоединение с хлорированием) с разнообразными ненасыщенными субстратами (включая сполы, енамины, инамины, нитрилы, цианамиды, кетены, кетенимины) [287, 313—315]; эти реакции представляют собой общий способ синтеза полихлорметинцианинов (603) с высокими выходами (уравнение 180).



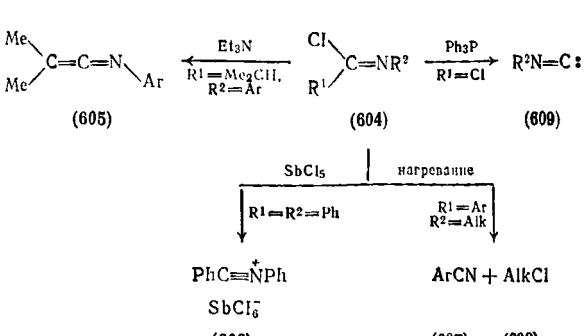
(180)

Благодаря наличию «пуш-пульного» винамидиниевого остова [315] эти цианины проявляют повышенную электрофильную способность. С химией этого нового класса соединений читатель может ознакомиться самостоятельно [287, 313, 314].

(4) Реакции отщепления

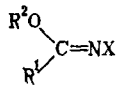
Отщепление в ряду галогеназометинов может происходить в разных условиях; его протекание в значительной степени зависит от природы входящих в их состав заместителей. Реакции отщепления от галогеназометинов (имидоилхлоридов, гидроксимоилхлоридов и гидразоноилхлоридов и -бромидов), катализируемые основаниями и приводящие к 1,3-диполям (к оксидам нитрилов, нитрилиминам и нитрил-илидам), подробно рассмотрены в следующем разделе.

Имидоилхлориды, содержащие вторичный С-алкильный заместитель (**604**; $R^1 = Me_2CH$, $R^2 = Ar$), в присутствии триэтиламина превращаются в кетенимины (**605**) (схема 181) [264, 265б]. С,N-Диарилимидоилхлориды (**604**; $R^1 = R^2 = Ph$) при обработке кислотами Льюиса, например пентахлоридом сурьмы, дают соли нитрилия с комплексным анионом (**606**) [264, 265б]. С-Арил-N-алкилимидоилхлориды (**604**; $R^1 = Ar$, $R^2 = Alk$) при пиролизе отщепляют алкилгалогенид и превращаются в соответствующие нитрилы (**607**) [264, 265б]. Аналогичная пиролитическая фрагментация имидоилгалогенида, получаемого *in situ* из ациламина и галогенирующего агента, например пентахлорида или пентабромида фосфора, представляет собой важнейшую стадию в деградации по Брауну [264], используемой при исследовании структуры природных соединений (особенно алкалоидов). Реакция фосгенииминов (**604**; $R^1 = Cl$) с трифенилфосфином при 60—100 °C или с иодистым водородом приводит к соответствующему изоцианиду (**609**) [265а, 284].

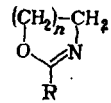


(181)

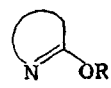
Имидаты (эфиры имидовой кислоты), иминоаналоги сложных эфиров, а также родственные им оксиминопроизводные (гидроксиматы) и гидразонопроизводные (гидразонаты) — это соединения, характеризующиеся наличием алкокси- или арилоксиазометинового фрагмента (**610**; $R^1 = R^2 =$ Alk или Ar, X = Alk, Ar, OR или NR_2). Если оксиазометиновый фрагмент входит в цикл, то имидат может иметь полностью или частично эндоциклическую структуру; к таким имидатам относятся: Δ^2-оксазолины (**611**; $n = 1$), 5,6-дигидро-1,3-оксазины (**611**; $n = 2$) и О-замещенные лактамы (**612**). Химия имидатов в целом [316, 317], а также Δ^2-оксазолинов [318], 5,6-дигидро-1,3-оксазинов [182, 319] и О-замещенных лактамов [320] была достаточно подробно рассмотрена сравнительно недавно. В данном разделе речь пойдет лишь о наиболее важных особенностях химии имидатов и их тиоаналогов — тиоимидатов (**610**; SR^2 вместо OR^2).



(610)



(611)



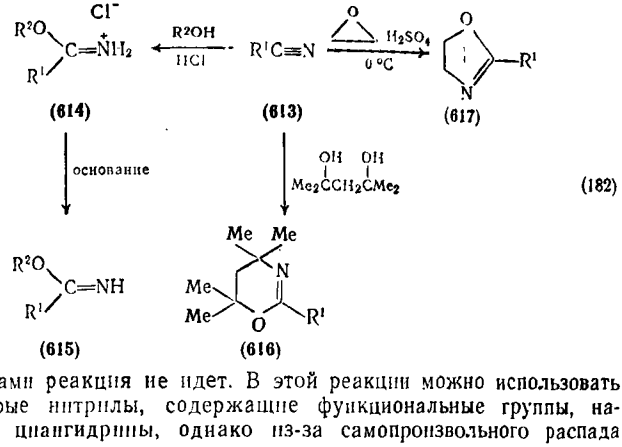
(612)

8.1.4.1. Методы получения имидатов, тиоимидатов и родственных соединений

(1) Реакции присоединения к соединениям с кратной связью

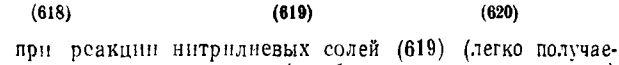
Классический общий способ синтеза имидатов (**615**) — это синтез Пиннера [316, 317]. Он состоит в присоединении первичного или вторичного спирта к алифатическому или ароматическому нитрилу (**613**) в инертном растворителе (например, в бензоле или эфире) при низкой температуре (0—5 °C) в присутствии кислого катализатора, обычно хлористого водорода (схема 182). Следует строго придерживаться этих условий, поскольку первоначально образующаяся соль имидата (**614**) термически нестойка и легко гидролизуется даже в присутствии следов влаги. Соль имидата часто используют в дальнейших превращениях; ее можно, однако, легко превратить в свободный имидат (**615**) путем обработки суспензии этой соли в инертном растворителе аммиаком при низкой температуре (<0 °C).

Синтез Пиннера может быть с успехом использован и для получения О-арилимидатов, а также S-алкил- и S-арилтиоимидатов, если вводить в реакцию фенолы, тиолы и тиофенолы, соответственно [316, 317]. Немаловажную роль играют стерические факторы; с третичными спиртами и пространственно затрудненными



нитрилами реакция не идет. В этой реакции можно использовать некоторые нитрилы, содержащие функциональные группы, например цианги дрины, однако из-за самопроизвольного распада образующихся имидатов ее не удается провести с нитрилами с пониженной электронной плотностью (например, с трихлорацетонитрилом) и с α-аминонитрилами. Использование в синтезе Пиннера 1,3-диолов или γ,δ-ненасыщенных спиртов приводит к 5,6-дигидро-1,3-оксазинам **(616)** [182, 319]. Реакция нитрилов с эпоксидами в присутствии концентрированной серной кислоты при низких температурах — это общий способ синтеза Δ^2-оксазолинов **(617)** [318].

Реакция Пиннера всегда приводит к N-незамещенным имидатам или тионимидатам.



Однако при реакции нитрилиевых солей **(619)** (легко получаемых алкилированием нитрилов фторборатами триалкилоксония) с гидрокси- или меркаптосоединениями можно получить N-замещенные имидаты, например **(620)** (уравнение 183) [316, 317].

Присоединение спиртов к нитрилам, приводящее к имидатам, можно осуществить и в присутствии оснований, например при использовании алкоксида натрия в соответствующем спирте при 25°C [2, 101, 316]. В случае простых алифатических и ароматических нитрилов выходы невысоки, но в случае нитрилов с пониженной электронной плотностью (например, хлорацетонитрила, *п*-нитробензонитрила), то есть именно тех нитрилов, которые не образуют имидатов в условиях синтеза Пиннера, выходы очень высоки. Как и для реакции Пиннера, стерические факторы играют важную роль в катализируемом основаниями присоединении спиртов к нитрилам.

Имидаты и тиоимидаты являются конечными продуктами присоединения спиртов и тиолов к кетенимминам (см. с. 640, 641) и к изоцианидам (см. с. 704).

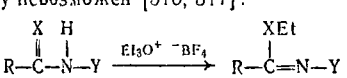
(2) Реакции замещения производных азометинов

Реакции нуклеофильного замещения имидоилхлоридов и родственных соединений при действии алкоксидов, феноксидов, тиолятов и тиофеноксидов широко используются для получения алкил- и арилимидатов и -тиоимидатов. Применение этих реакций подробно рассмотрено ранее (см. с. 585, 586).

При нагревании имидата со спиртом в присутствии каталитического количества соответствующего алкоксида происходит переэтерификация, если температура кипения вводимого в реакцию спирта выше, чем образующегося [316]. Хотя для осуществления этой реакции требуется наличие уже готового имидата, переэтерификация может найти применение, например, при синтезе *трет*-бутилимидатов, которые непосредственно получить не удается, или при синтезе имидатов путем переэтерификации тиоимидатов [316].

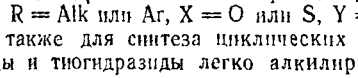
(3) Алкилирование амидов, тиоамидов и родственных соединений *

Мощные алкилирующие агенты, такие, как тетрафторборат триэтилоксония и метиловый эфир фторсульфоновой кислоты, алкилируют карбоксамиды и тиоамиды по атомам кислорода или серы соответственно (уравнение 184; X = O или S, R = Y = Alk или Ar). Это общий метод синтеза алкилимидатов и тиоимидатов; выходы высоки, причем удается получить соединения, синтез которых по Пиннеру невозможен [316, 317].



(621) (622) (184)

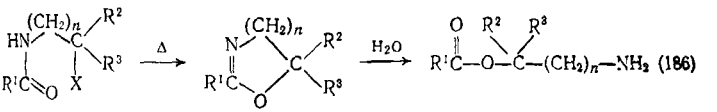
Этот метод может быть использован и для синтеза гидроксиматов, гидразонатов и их тиоаналогов из гидроксамовых и тиогидроксамовых кислот, гидразидов и тиогидразидов, соответственно (уравнение 184; R = Alk или Ar, X = O или S, Y = OH или NR_2) [316, 317], а также для синтеза циклических имидатов (624) [320]. Тиоамиды и тиогидразиды легко алкилируются по атому серы при действии алкилгалогенидов в присутствии оснований [297, 316, 317].



(623) (624) (185)

* См. также гл. 9.9.

О-Алкилирование карбоксамидов действием алкилгалогенидов возможно лишь в том случае, если их предварительно перевести в серебряную соль [316, 321]. Однако образующийся имидат склонен к перегруппировке Чепмена, катализируемой алкилгалогенидом (см. с. 494). Несмотря на это, алкилирование иминолятов серебра служит удобным методом синтеза имидатов, являющихся производными пространственно затрудненных нитрилов, которые нельзя получить по методу Пиннера. Для непосредственного О- и S-этилирования алкиламидов и -тиоамидов можно использовать этилхлорформиат ($ClCO_2Et$) [316] и этилтиохлорформиат (ClCOSEt) [322]. В то время как провести межмолекулярное О-алкилирование амидов действием алкилгалогенидов довольно трудно, внутримолекулярное О-алкилирование легко осуществимо; его использовали в самых разнообразных вариантах для синтеза циклических имидатов — Δ^2-оксазолинов [318, 323] и 5,6-дигидро-1,3-оксазинов (**626**; $n = 1$ или 2) [182, 319, 323] с выходами порядка 30—70%.



(625) (626) (627)

X = Hal, $OSO_2C_6H_4CH_3$-*n*

(4) Реакция аминов с ортоэфирами

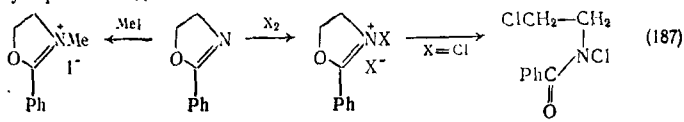
Ароматические первичные амины (это не относится к алифатическим первичным аминам) реагируют с ортоэфирами (например, с этилортоформиатом, этилортоацетатом) в присутствии кислого катализатора (например, соляной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты или *п*-толуолсульфокислоты) и образуют имидаты с хорошими выходами [316, 317]. В случае первичных алифатических аминов продуктами реакции оказываются соответствующие амидины; они же образуются и из первичных ароматических аминов, если их реакцию с ортоэфирами проводить в нейтральных условиях. При реакции сульфамидов и гидразинов с ортоэфирами образуются соответствующие гидразонаты [316, 317].

8.1.4.2. Реакции имидатов, тиоимидатов и родственных соединений

Многие из реакций, в которые вступают имидаты и тиоимидаты, аналогичны реакциям, характерным для простых азометинов (см. разд. 8.1.2.2), и о них стоит лишь упомянуть. В других случаях наличие кислорода или серы придает их поведению особые черты; это заслуживает более полного обсуждения.

(1) Реакции с электрофильными реагентами

Реакции имидатов с электрофильными реагентами напоминают реакции простых азометинов и почти всегда протекают так, что атака направлена на атом азота [316, 317]. Протонирование по азоту приводит к образованию довольно устойчивых солей, которые представляют собой первичные продукты при синтезе имидатов по Пиннеру (см. выше). Алкилирование N-замещенных имидатов (628) дает четвертичные соли (629) [318]. Ацилирование и сульфонилирование [316, 317] N-незамещенных имидатов также протекает обычным образом и приводит к N-ацил- и N-сульфонилимидатам.



(187)

(629) (628) (630) (631)

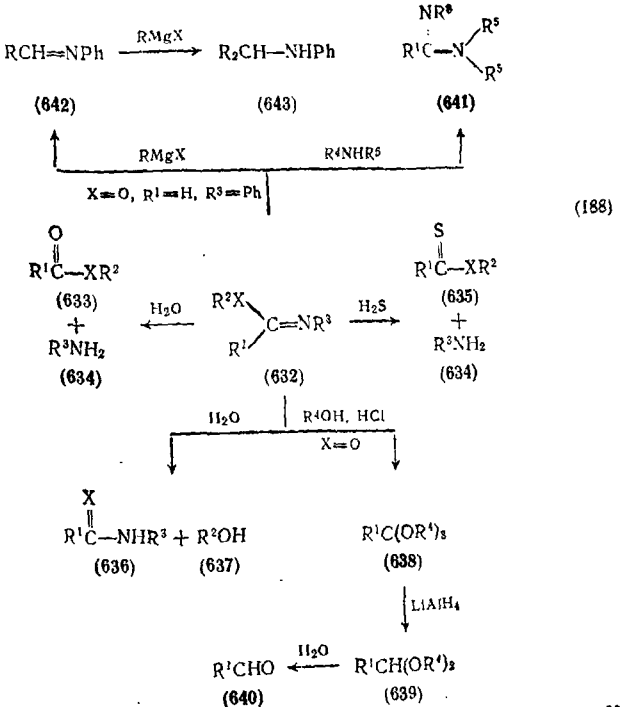
Галогенирующие агенты (галогены, гипохлорит натрия, *трет*-бутилгипобромит) превращают N-незамещенные имидаты в N-галогенпроизводные [316, 317], тогда как N-замещенные имидаты (628) дают N-галогенимониевые соли (630), такие соли, полученные из Δ^2-оксазолинов, склонны к раскрытию цикла [(631)] [318, 323].

(2) Реакции с нуклеофильными реагентами

Реакции имидатов и тионимидатов с нуклеофильными реагентами [316, 317] хотя и напоминают реакции простых азометинов [см. разд. 8.1.2.2(2)], однако несколько отличаются от них из-за наличия заместителя в виде гетероатома.

Ациклические имидаты (632; X = O) или их соли легко гидролизуются при низких значениях pH до соответствующего сложного эфира (633; X = O) и амина (634) или соли амина (схема 188), тогда как при высоких значениях pH продуктами гидролиза оказываются амид (636; X = O) и спирт (637) [316, 317]. Обычными продуктами гидролиза ациклических тионимидатов (632; X = S) являются тиоэфир (633; X = S) и амин (634); однако в кислой среде реакция может пойти в основном в сторону образования тиоамида (636; X = S) и спирта (637). Механизм гидролиза имидатов и тионимидатов был тщательно изучен [316, 324], особенно в связи с тем, что такие процессы напоминают некоторые биологические превращения, протекающие с участием тетраэдрических интермедиатов (см. с. 504). При гидролизе циклических имидатов (626) (Δ^2-оксазолинов [318] и 5,6-дигидро-1,3-оксазинов [182, 319] и их солей) происходит раскрытие цикла и образование сложных эфиров аминоспиртов (627) (см. уравне-

ние 186). Поскольку 5,6-дигидро-1,3-оксазины с определенным расположением заместителей и известной стереохимией можно легко получить (например, по реакции Дильса — Альдера), их гидролиз представляет собой регио- и стереоспецифический способ получения 3-аминопропанолов, важных в синтетическом отношении соединений. Кроме того, легкость гидролитического расщепления цикла в Δ^2-оксазолинах и 5,6-дигидро-1,3-оксазинах позволяет использовать эти гетероциклы в различных синтезах (см. ниже) [325, 326]. Взаимодействие имидатов и тиоимидатов (632; X = O или S) с сероводородом приводит соответственно к тиоэфирам и дитиоэфирам (635) [316, 317]. Соли имидатов реагируют в среде инертного растворителя (эфир, петролейный эфир) со спиртами, взятыми в большом избытке, и дают простые или смешанные ортоэфиры (638). Свободные же имидаты, напротив, реагируют со спиртами иначе (см. выше). Превращение имидатов в ортоэфиры с последующим восстановлением алюмогидридом лития и гидролизом представляет собой удобный переход от имидатов к альдегидам (640) [316, 317].

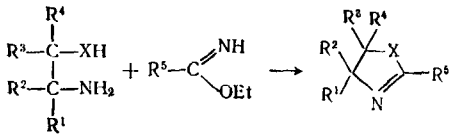


(188)

Нуклеофильное замещение фрагмента, содержащего кислород или серу в имидатах и тиоимидатах под действием аминов [316, 317, 327],— один из важнейших общих методов синтеза аминоазометинов (641). Эти реакции аналогичны реакциям замещения галогена в галогеназометинах при действии аминов (см. с. 588) и, в общем, приводят к тем же продуктам, хотя в некоторых случаях и не с такой эффективностью. Так, реакция N-незамещенных или N-монозамещенных имидатов или тиоимидатов (632; X = O или S, $R^1 = R^2 =$ Alk или Ar, $R^3 = H$, Alk или Ar) (или их солей) с аммиаком, первичными или вторичными аминами, солями аммония или аминов приводит к различным амидинам: от N-незамещенных до N-моно-, N^2,N^2- и N^1,N^2-ди- и N^1,N^2,N^2-тризамещенных (641; $R^1 =$ Alk или Ar, $R^3 = R^4 = R^5 = H$, Alk или Ar) [293, 316, 317, 328]. Аналогично реагируют простые эфиры и тиоэфиры лактимов [циклические имидаты и тиоимидаты типа (624)] [320]. Единственное осложнение, с которым приходится сталкиваться при реакции N-незамещенных имидатов и тиоимидатов с первичными аминами,— иминный обмен между первоначально образовавшимся монозамещенным амидином и избытком амина, приводящий к возникновению N^1,N^2-дизамещенного амидина. Соли имидатов и тиоимидатов, как N-замещенных, так и незамещенных (632; X = O или S, $R^1 = R^2 =$ Alk или Ar, $R^3 = H$, Alk или Ar), реагируют с гидразином и его моно- и дизамещенными производными (как симметричными, так и несимметричными). Эта реакция представляет собой общий способ синтеза амидразонов (641; $R^1 =$ Alk или Ar, $R^4 = NR_2$, $R^3 = R^5 = H$, Alk или Ar) [316, 327, 329]. Реакция протекает очень гладко и часто с высокими выходами. Исключение представляет взаимодействие N-незамещенных имидатов с гидразином; при этом возможно образование побочного продукта, гидразидина (1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин). Эту трудность удалось преодолеть, обрабатывая легкодоступные гидроподиды тиоимидатов безводным гидразином в инертной атмосфере; выходы гидроподидов N-незамещенных амидразонов составляют примерно 80% [327]. Имидаты и тиоимидаты реагируют, как правило, и с гидроксиламином и дают соответствующие амидоксимы (641; $R^1 =$ Alk или Ar, $R^4 =$ OH, $R^3 = H$, Alk или Ar, $R^5 = H$) [996, 330, 331].

Приведенные выше данные ясно показывают, насколько разнообразны реакции имидатов и тиоимидатов с кислород-, серу- и азотсодержащими нуклеофилами. Применение субстратов, содержащих два должным образом расположенных нуклеофильных центра (атомы кислорода, серы или азота), открывает возможность для создания общего метода синтеза гетероциклических систем. Этот метод используется очень широко. Примерами служат общие методы синтеза Δ^2-оксазолинов, Δ^2-тиазолинов и Δ^1-имидазолинов (уравнение 189) [316, 317].

Имидаты и тиоимидаты, не содержащие α-C- и α-N-водородных атомов, подобно соответствующим шиффовым основаниям (см.



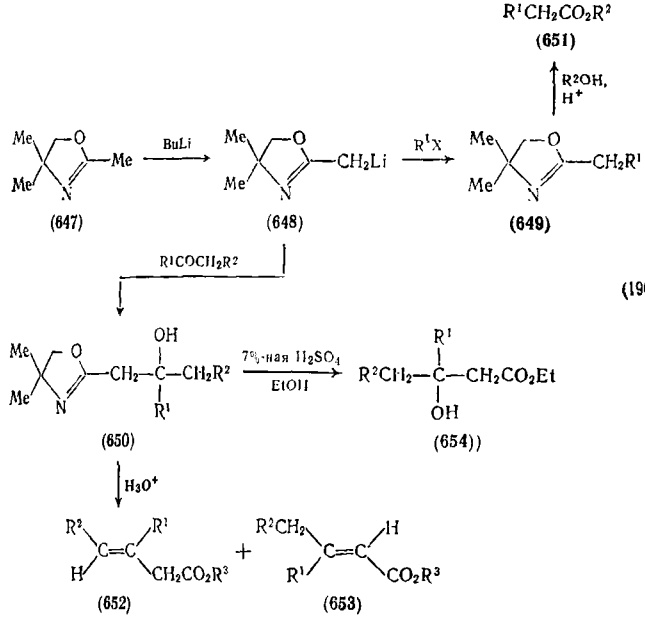
(644) (645) (646) (189)

X = O, S, NR

с. 508, 509), легко реагируют с реактивами Гриньяра и литийорганическими соединениями; первоначально происходит 1,2-присоединение по двойной связи углерод-азот. Так, при реакции [316, 317] N-арилимидатов **(632)** с избытком реактива Гриньяра образуется вторичный амин (см. схему 188). Сначала происходит 1,2-присоединение, затем в результате отщепления алкоксида возникает имин **(642)**, присоединение к которому второй молекулы реагента и дает вторичный амин (643). Если использовать стехиометрическое количество реагента, то имин можно выделить; гидролиз имина позволяет получать альдегиды [316]. 1,2-Присоединение литийорганических соединений или арилмагнийгалогенидов к солям ациклических тиоимидатов [332], легкодоступным солям Δ^2-оксазолиния [325, 326] или 5,6-дигидро-1,3-оксазиния [333] и последующий гидролиз также позволяют получать альдегиды и кетоны с выходами 50—90%. Реакции конденсации [316] имидатов и тиоимидатов с соединениями с активной метиленовой группой, приводящие к енаминам, также можно объяснить, допустив, что вначале происходит 1,2-присоединение по двойной связи углерод—азот.

α-С-Алкилированные имидаты и тиоимидаты, подобно простым азометинам (см. с. 509—513), действием литийорганических соединений или диалкиламидов лития можно перевести в карбанионы, являющиеся ценными синтетическими интермедиатами. Особенно широкое применение нашли карбанионы, полученные из 2-метил-Δ^2-оксазолинов (647) [325, 326]. Было показано, что реакцией таких карбанионов с первичными и вторичными алкилгалогенидами можно получать моно- и диалкилпроизводные (выходы 93—99%) и что сольволиз алкилированных Δ^2-оксазолинов (649) в контролируемых условиях дает гомологичную кислоту или ее эфир (651; $R^2 = H$ или Et) с высокими выходами (77—98%) (схема 190) [325, 326]. Кроме того, использование карбонильного соединения в качестве электрофильного реагента приводит к 2-(β-гидроксиалкил)-Δ^2-оксазолинам (650), которые можно превратить либо в α,β- и β,γ-ненасыщенные кислоты и эфиры (652) или (653), либо в сложные эфиры β-гидроксикислот (654). Высокие выходы в последней реакции (80—87%) позволяют использовать ее вместо реакции Реформатского [325, 326]. При использовании хирального Δ^2-оксазолина [325, 334] как субстрата удается осуществить соответствующие асимметрические синтезы;

оптический выход при этом достаточно высок (51—86%). 1,4-Присоединение литийорганических соединений к хиральным 2-(алкен-1-ил)-Δ^2-оксазолинам и последующий сольволиз приводят к β-алкилированным кислотам с очень высоким оптическим выходом (99%) [325, 335].



(3) Реакции циклоприсоединения

Имидаты и тиоимидаты ведут себя в реакциях [2 + 2]- и 1,3- диполярного циклоприсоединения как простые азометины [155]. Так, [2 + 2]-циклоприсоединение имидатов к кетенам дает алкокси-β-лактамы (см. с. 520; [2 + 2]-циклоприсоединение простых азометинов к кетенам). Описано [155] [3 + 2]-циклоприсоединение имидатов к нитрилиминам, которое, как и в случае простых азометинов, приводит к производным 1,2,4-триазола (см. с. 526).

(4) Окисление

Реакции окисления имидатов и тиоимидатов известны гораздо меньше [316], чем реакции простых азометинов [см. разд. 8.1.2.2.(4)]. Окисление имидатов пероксикислотами протекает

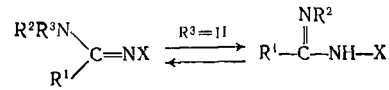
аналогично окислению простых шиффовых оснований (см. с. 534, 535) и приводит к соответствующим оксазиридинам [316, 336].

(5) Восстановление

Имидаты и тиоимидаты легко восстанавливаются до соответствующих аминов при взаимодействии с системой металл—донор протона (например, амальгама натрия или цинка в растворе кислоты, натрий в спирте или жидком аммиаке) или при каталитическом гидрировании под давлением [316, 317]. Удобнее всего, однако, провести восстановление имидатов до аминов действием алюмогидрида лития или борогидрида натрия [316, 317]. Простой метод N-моноалкилирования первичных ароматических аминов состоит, таким образом, в кипячении амина с ортоэфиром с последующим *in situ* восстановлением образующегося при этом имидата борогидридом натрия [337, 338]. Электрохимическое восстановление имидатов в растворе кислоты дает амины с хорошими выходами.

8.1.5. АМИДИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Амидины (**655**; X = Alk или Ar) [293, 328], амидоксимы (**655**; X = OH) [996, 330, 331] и амидразоны (**655**; $X = NR_2$) [329, 339] можно рассматривать как имино-, оксимино- и гидразоноаналоги амидов, соответственно, или, обобщенно, как аминоазометины. Однако если в ряду этих соединений возможна таутомерия [340] (уравнение 191), то амидоксимы и амидразоны можно рассматривать также как иминопроизводные (**656**; X = OH или NR_2) гидроксамовых кислот и гидразидов, соответственно.



(655) (656) (191)

8.1.5.1. Методы получения амидинов и родственных соединений

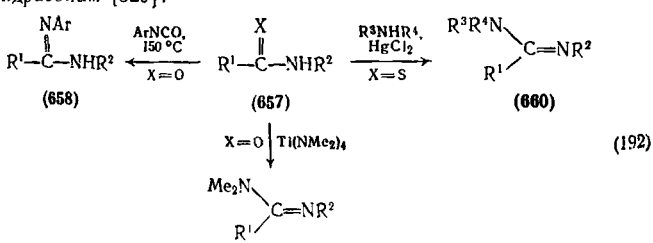
Аминоазометины получают присоединением аминосоединений к субстратам, содержащим кратные связи (в основном к нитрилам), или с помощью реакций замещения соответствующих азометинов (большей частью галогеназометинов, имидатов и тиоимидатов) под действием аминосоединений. Наибольшее распространение получил второй метод; он подробно рассмотрен в разделах, посвященных реакциям галогеназометинов (см. с. 588) и имидатов и тиоимидатов (см. с. 604), и его применение для синтеза амидинов [293, 328], амидоксимов [996, 330, 331] и амидразонов [329, 339] не требует дополнительных пояснений.

(1) Присоединение аминосоединений к субстратам, содержащим кратные связи

Реакции присоединения аминов к нитрилам, позволяющие синтезировать амидины [293, 328], амидоксимы [99б, 330, 331] и амидразоны [329, 339], удобнее рассмотреть в разделе, посвященном реакционной способности нитрилов (см. разд. 8.2.2.2). Способы синтеза амидинов [2, 328] и амидоксимов [2, 331], основанные на реакциях присоединения аминосоединений к оксидам нитрилов и изоцианидам, описаны в разделах, в которых рассматривается реакционная способность этих субстратов [см. разд. 8.2.4.2(2) и 8.2.5.2(2)].

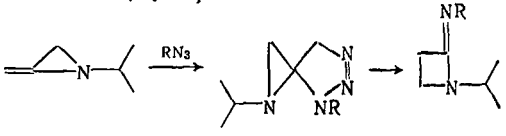
(2) Прочие методы

Кажущийся возможным способ синтеза амидинов, амидоксимов и амидразонов (или, формально, имино-, оксимино- и гидразонопроизводных амидов) путем аминокарбонильной конденсации [см. разд. 8.1.1.1(1)] в применении к амидам осуществить в обычных условиях не удается вследствие чрезвычайно низкой реакционной способности карбонильной группы амида. Однако в некоторых особых случаях с помощью такой конденсации были получены амидины с препаративными выходами. Примерами могут служить термическая конденсация вторичных амидов с арилизоцианатами [схема 192; (657)→(658)] [328] и их реакция с аминными комплексами титана, такими, как тетракис(диметиламино)-титан [(657)→(659)] [328]. В отличие от простых амидов гидроксамовые кислоты легко конденсируются с ариламинами в полифосфорной кислоте при 110—115 °С и обычно дают амидоксимы с хорошими выходами [99б, 330, 331]. Более высокой реакционной способностью тионкарбонильной группы (по сравнению с карбонильной группой) можно объяснить гладко протекающую конденсацию тиоамидов с аммиаком и первичными и вторичными аминами в присутствии хлорида ртути(II) (для связывания образующегося сероводорода); это общий метод синтеза амидинов (660) [328]. Аналогичная реакция тиоамидов с гидроксиламином и гидразином приводит соответственно к амидоксимам [99б, 330, 331] и амидразонам [329].



(192)

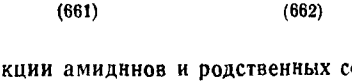
К числу менее общих методов синтеза амидинов относятся конденсация хлороформа со вторичными аминами в присутствии метоксида натрия как катализатора [341] и конденсация первичных аминов с этилортоформиатом в кислой среде [341]. Амидины образуются и как конечные продукты самопроизвольного разложения Δ^2-1,2,3-триазолинов — продуктов циклоприсоединения азидов к енаминам [342]. Таким путем был осуществлен синтез циклического амидина с наименьшим (из известных) размером цикла (уравнение 193) [343].



(193)

$R = SO_2C_6H_4CH_3$, CO_2Bu-*трет*, CO_2Et

Каталитическое восстановление легкодоступных нитроловых кислот (661; X = OH) и гидразонов (661; X = NHAr) (получаемых сочетанием α-нитроарилметанов с арендиазониевыми солями; реакция Яппа — Клингемана, см. с. 485) представляет собой удобный метод синтеза амидоксимов [99б, 331] и амидразонов [329] (662; X = OH или NHAr) (уравнение 194), хотя он связан с определенными ограничениями. Гуанидин $[H_2NC(NH_2)=NH]$ получают нагреванием тиоцианата аммония [344].



(661) (662) (194)

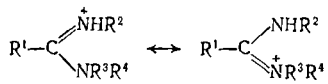
8.1.5.2. Реакции амидинов и родственных соединений

Вследствие присутствия аминогруппы, заместителя с высокой электронной плотностью, аминоазометины (амидины, амидоксимы и амидразоны) обладают более высокой реакционной способностью по отношению к электрофильным агентам, чем другие азометины. И наоборот, двойная связь углерод — азот в аминоазометинах проявляет пониженную реакционную способность по отношению к нуклеофильным агентам по сравнению с другими азометинами.

(1) Реакции с электрофильными реагентами

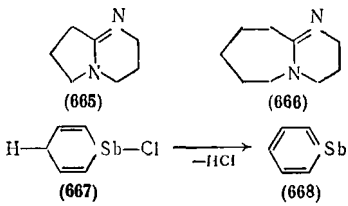
Амидины относятся к числу сильнейших органических оснований (если не считать четвертичные аммониевые основания). Так, уже простой амидин, например ацетамидин, является более сильным основанием, чем соответствующий алифатический амин, и дает истинные соли даже со слабыми кислотами, например с уксусной кислотой. Протонирование происходит по атому азота

азометиновой группировки, и значительная основность амидинов может быть объяснена большей устойчивостью образующейся сопряженной кислоты вследствие резонанса *иона амидиния* (уравнение 195). Аналогичным образом повышенной резонансной стабилизацией сопряженной кислоты, обусловленной наличием третьего атома азота (уравнение 195; $R^1 = NH_2$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$), можно объяснить исключительно высокую основность гуанидина ($pK = 13{,}65$) [344].



(663) (664) (195)

Такие реагенты, как 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (**665**) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (**666**), являются мощными дегалогенирующими агентами, что можно объяснить наличием в их структурах фрагмента амидина [345]. При действии этих реагентов дегидрогалогенирование идет быстро при низких температурах, что позволяет синтезировать многие неустойчивые соединения, например стибабензол (**668**) (уравнение 196) [345].



(665) (666)

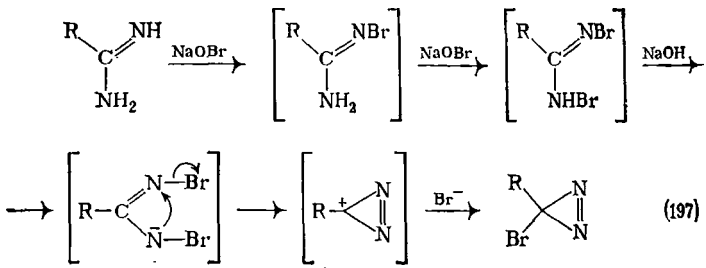
(667) (668) (196)

При нагревании амидинов [293, 328], гуанидинов [344] или амидразонов [329], содержащих не менее одной свободной NH-группы, с алкилгалогенидами (лучше всего с иодидами) или алкилтозилатами происходит N-алкилирование с преимущественным образованием N-алкилиминопроизводных. Амидоксимы (в виде солей с металлами), напротив, алкилируются по атому кислорода [99б, 330].

Амидины [293, 328], гуанидины [344] (в том числе аминогуанидины [346]) и амидразоны [329, 339] легко N-ацилируются при действии карбоновых кислот, их ангидридов и хлорангидридов. N-Ацилирование аминоазометинов в сочетании с последующим замыканием цикла (самопроизвольным или под действием дополнительных реагентов) представляет собой основу для ряда классических реакций гетероциклизации, приводящих к производным имидазола, пиридина и пиримидина (в случае амидинов [328] и гуанидинов [344]) и к производным пиразола, 1,2,4-триазола, 1,3,4-оксадиазола и 1,2,4-триазина (в случае аминогуанидин-

нов [346] и амидразонов [329, 339]). Все эти реакции невозможно рассмотреть в данном разделе, поэтому мы отсылаем читателя к оригинальной литературе (см. также т. 8).

Реакция N-незамещенных амидинов с галогенирующими агентами, например с гипобромитом или гипохлоритом натрия [347], приводит к диазиридинам. Вполне вероятно, что при этом протекает последовательное N-моно- и -дибромирование, а затем замыкание цикла, сопровождающееся отщеплением бромид-иона (уравнение 197) [293]. Иногда удается выделить N-моногалогенинтермедиаты этих реакций. Электрофильная атака гипогалогенитов по атому азота гуанидинов превращает их в N-галогенгуанидины [344]. Примерами электрофильной атаки по азоту гуанидина являются также нитрозирование и нитрование, приводящие соответственно к N-нитрозо- и N-нитрогуанидину [344].



(197)

(2) Реакции с нуклеофильными реагентами

Аминоазометины благодаря наличию аминогруппы менее склонны подвергаться атаке нуклеофильными агентами, чем другие азометины, о которых уже шла речь ранее. Однако их реакции с нуклеофилами аналогичны реакциям азометинов с повышенной электронной плотностью (т. е. имидатов и тионимидатов) и поэтому заслуживают лишь краткого упоминания.

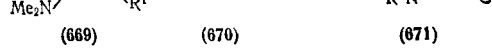
Гидролиз амидинов [293] и гуанидинов [344] катализируется как кислотами, так и основаниями и приводит в первом случае к амидам (в случае N-незамещенных амидинов — к аммониевым солям кислот), а во втором — к мочевинам. Амидоксимы [99б, 330] также гидролизуются до амидов как в кислой, так и в основной среде, в тех же условиях амидразоны [329] дают гидразиды. Для получения тиоамидов использовали реакцию амидинов с сероводородом в пиридине [293, 328], однако она идет при относительно высокой температуре, и при этом часто образуются смеси продуктов. При взаимодействии амидразонов с сероводородом получают тиогидразиды [329].

Аминоазометины, хотя они гораздо менее реакционноспособны, чем имидоилгалогениды (см. с. 588) или имидаты (см. с. 602 сл.),

также способны вступать в обменные реакции с аминосоединениями. Так, N^1,N^2-дизамещенные амидины [293] подвергаются аммонолизу при реакции с хлоридом аммония в жидком аммиаке и дают N^1,N^2-незамещенные амидины. Нагревание N-монозамещенных амидинов [293, 328] с первичными аминами при высокой температуре приводит к N^1,N^2-дизамещенным амидинам. Аналогичным образом амидины могут реагировать с гидроксиламином [293, 328] и с гидразинами [293, 328, 329] с образованием соответственно амидоксимов и амидразонов. Амидоксимы [996] и амидразоны [329] подвергаются аналогичным реакциям обмена.

(3) Реакции циклоприсоединения

По реакционной способности в реакциях циклоприсоединения аминоазометины напоминают имидаты и тиоимидаты (см. с. 606). Так, [2 + 2]-циклоприсоединение амидинов к кетенам дает аминоазетидиноны (производные β-лактамов) [155, 328], а *при такого* же рода присоединении изоцианатов **(670)** к гуанидинам **(669)** образуются 4,4-диамино-1,3-диазетидиноны-2 **(671)** (уравнение 198) [328]. Известно также [3 + 2]-циклоприсоединение аминоазометинов к нитрилиминам [155]. В случае амидинов этот процесс *приводит* [155] к *производным* 1,2,4-триазола, вероятно, вследствие отщепления аминогруппы от первоначально образовавшегося Δ^2-1,2,4-триазолина. Соответственно при [3 + 2]-циклоприсоединении амидоксимов к нитрилиминам, приводящем к 1,2,4-триазол-4-N-оксидам, необходимо окисление *in situ* промежуточно образующихся 4-N-гидрокси-1,2,4-триазолинов [155].



(198)

(669) **(670)** **(671)**

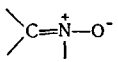
(4) Восстановление

Аминоазометины довольно устойчивы к восстановлению. Так, амидины [293] инертны в реакции каталитического гидрирования, но их можно восстановить системой металл — донор протона, тогда как гуанидины [344] устойчивы по отношению к обоим типам восстанавливающих агентов. При действии амальгамы натрия в уксусной кислоте [293] происходит восстановительное дезаминирование N-замещенных амидинов с образованием вторичных аминов, а при электрохимическом восстановлении [38] N-незамещенных амидинов в кислой или щелочной среде образуются первичные амины. Предполагают, что при восстановительном дезаминировании происходит промежуточное образование иминов; эти соединения могут быть обнаружены при восстановлении амидинов

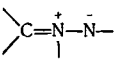
натрием в этаноле [293]. Этот процесс, включающий гидролиз имина *in situ*, был использован для синтеза (с высоким выходом) альдегидов. Амидоксимы можно каталитически [99б, 330] или электрохимически [38] восстановить до амидинов.

8.1.6. ДИПОЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ

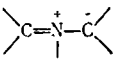
Диполярные системы, содержащие двойную связь углерод—азот (диполярные азометины), включают три важных класса соединений: N-оксиды азометинов (называемые обычно нитронами), для которых характерно наличие группировки типа (672), и их аналоги, азометинимины и азометин-илиды, содержащие фрагменты (673) и (674). Эти структуры, способные подвергаться 1,3-диполярному циклоприсоединению, по классификации Хьюсгена [173] относятся к октетностабилизованным 1,3-диполям, не содержащим ортогональной двойной связи (см. с. 523, 524).



(672)



(673)



(674)

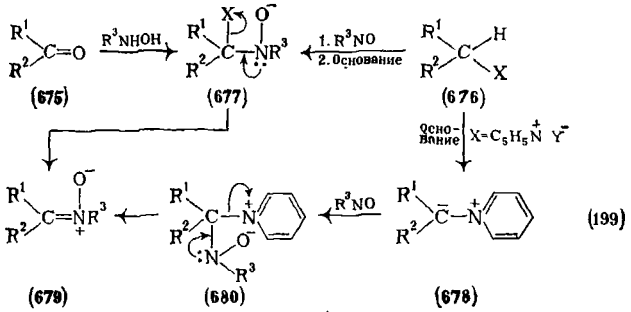
В отличие от относительно устойчивых нитронов, свойства и реакции которых достаточно хорошо изучены [99б, 348, 349], азометинимины и азометин-илиды — новые классы довольно неустойчивых органических соединений, и их химические свойства (за исключением поведения в реакциях циклоприсоединения) исследованы в гораздо меньшей степени [112, 173—175, 177, 350, 351]. Ниже рассмотрены лишь такие представители этих трех классов диполярных азометинов, которые являются либо ациклическими соединениями, либо циклическими соединениями с низкой степенью резонансной стабилизации. Поэтому здесь не описаны такие гетероциклические ароматические структуры, содержащие фрагменты диполярных азометинов [(672)—(674)], как N-оксиды [352], широко изученные N-имины [353] и N-илиды [354], бетаины [355] и мезоионные соединения [302].

8.1.6.1. Методы получения N-оксидов азометинов (нитронов)

(1) Реакции отщепления в производных гидроксиламина

Элиминирование в производных гидроксиламина, полученных заранее или приготовленных *in situ* с помощью соответствующих реакций конденсации, является ключевой стадией в ряде методов синтеза нитронов. По-видимому, самым простым и наиболее общим методом является использование реакции образования оксимов путем конденсации аминов с карбонильными соединениями (см. с. 480). Обычно взаимодействие N-алкил- или N-арилгидроксиламина с алифатическим или ароматическим альдегидом или

кетоном (675) проводят, как правило, в отсутствие катализатора; последующее отщепление воды приводит к соответствующему нитрону (679), часто с хорошим выходом (80—90%) (схема 199



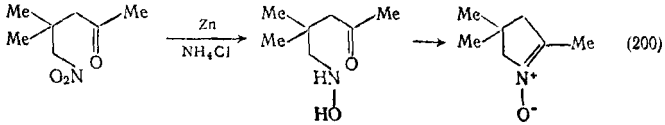
(199)

Xa–e = H, OH, Hal, CN, $C_5H_5N^+Y^-$, $R_3N^+Y^-$

X = OH) [996, 348, 349]. Альдегиды, как правило, гладко реагируют при комнатной температуре в растворителях типа эфира или этанола, тогда как для осуществления конденсации менее реакционноспособных кетонов с N-замещенными гидроксиламинами обычно требуется нагревание. Образование нитронов из простых алифатических кетонов (например, из ацетона) и N-замещенных гидроксиламинов осложняется склонностью нитрона вступать в дальнейшую альдольную конденсацию. Эту трудность удается преодолеть, если в качестве карбонильного компонента использовать ацеталь или кетимин. Так, взаимодействие кетиминов с N-метилгидроксиламин-О-сульфокислотой идет в мягких условиях и дает кетонитроны с выходами 50—90% [356].

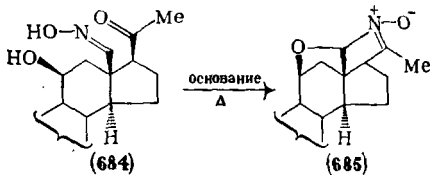
Конденсация гидроксиламинов с карбонильными соединениями подвержена влиянию пространственных факторов (кетоны и N-замещенные гидроксиламины с объемистыми заместителями в реакцию не вступают), что снижает ее ценность для синтеза нитронов. Еще одним ограничением является относительно малая доступность исходных производных гидроксиламина. Однако генерирование требуемого гидроксиламина можно осуществлять *in situ* из более доступного предшественника, например нитро- или нитрозосоединения. Так, стандартным методом синтеза циклических нитронов является самопроизвольная циклизация N-замещенных гидроксиламинокарбонильных соединений, образующихся *in situ* при восстановлении α,β-нитрокарбонильных соединений (нитроальдегидов и, главным образом, нитрокетонов) под действием цинка и хлорида аммония. С особым успехом этот метод был использован для синтеза Δ¹-пирролин-N-оксидов (683), важной в

синтетическом отношении группы соединений (уравнение 200) [99б, 348, 349, 357].



(681) (682) (683) (200)

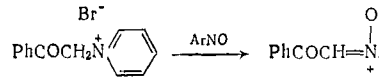
Оксимино(нитрозо)соединения, образующиеся при реакции Бартона (см. с. 484), также были использованы как промежуточные соединения в синтезе полициклических нитронов (уравнение 201) [82, 358]. Избирательное восстановление оксимов действием цианоборогидрида натрия, приводящее к N-замещенным гидроксиламинам, и последующая конденсация с формальдегидом позволяют получать метиленнитроны [359]; таким способом удается синтезировать различные соединения этого типа.



(684) (685) (201)

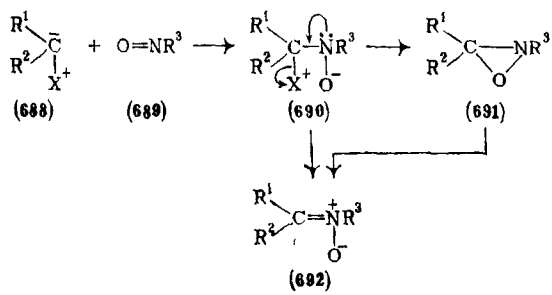
Генерирование *in situ* N-замещенных гидроксиламинов (677) (схема 199), которые могли бы в результате отщепления дать производные нитронов (679), можно также легко осуществить путем катализируемой основанием конденсации нитрозоаренов с различными соединениями с активной метиленовой группой (676в-е), в которых один из метиленовых заместителей является хорошей уходящей группой (схема 199; $R^3 = Ar$). Иллюстрацией этого общего подхода к синтезу нитронов может служить катализируемая основанием конденсация нитрозоаренов с бензилгалогенидами (676в; $R^1 = Ar$, $R^2 = H$), приводящая к C,N-диарилальдонитронам. По-видимому, промежуточно образуются N-(α-галогеналкил)-гидроксиламины, отщепляющие затем галогеноводород [99б, 348, 349]. Аналогичным образом конденсируются с нитрозоаренами и α,α-дизамещенные ацетонитрилы (676г) (в присутствии метоксида натрия) и, отщепляя синильную кислоту, дают соответствующие кетонитроны (679; $R^3 = Ar$) [99б, 348, 349, 360]. Область применения такого рода конденсаций удалось значительно расширить, а их эффективность повысить за счет использования в качестве метиленового компонента N-метиленпиридиниевых солей (676д), а в качестве основания пиперидина, карбоната или гидроксида щелочного металла (схема 199; $R^3 = Ar$). Вероятным интермедиатом при этом варианте реакции — реакции Кроике — является

пиридиний-бетаин (678). Высокая эффективность синтеза обусловлена тем, что пиридиний-катион — одна из лучших уходящих групп [99б, 348, 349]. Необходимые для синтеза пиридиниевые соли можно легко получить путем кватернизации пиридина соединениями с подвижным атомом галогена, например фенацилбромидом или хлорацетонитрилом. Их можно получить также *in situ* при взаимодействии пиридина с соединениями с активной метиленовой группой в присутствии иода (реакция Ортолева — Кинга). Реакция Кронке может быть с успехом применена для синтеза *функционально замещенных* нитронов. Так, конденсация нитрозоаренов с фенацилпиридинийбромидом (686) в присутствии основания как катализатора протекает гладко и дает ацилнитроны (687) с хорошими выходами (уравнение 202).



(686) (687) (202)

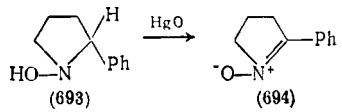
Вместо метиленпиридиниевых солей в реакции Кронке можно использовать четвертичные метиленаммониевые соли (676e) и также получать нитроны (679; $R^3 = Ar$) с хорошими выходами. Нитроны образуются как конечные продукты и при реакции алифатических и ароматических нитрозосоединений с диазоалканами и сульфонийилидами [99б, 348, 349, 361] (уравнение 203). По своему механизму эти процессы сходны с реакцией Кронке. По-видимому, вначале образуется аддукт (690; $X = N_2$ или SR_2), который затем превращается в нитрон (692) либо непосредственно, либо через новый интермедиат, оксазиридин (691). Примером синтеза нитронов по этой схеме может быть реакция третичных нитрозоалканов с диазометаном, приводящая с хорошим выходом к метиленнитронам (схема 203; $R^1 = R^2 = H$, $X = N_2$, $R^3 =$ *трет*-Alk) [362].



(688) (689) (690) (691) (692) (203)

Конденсация нитрозоаренов с простыми соединениями с активной метиленовой группой (676; X = H) в присутствии оснований также приводит к нитронам [см. также разд. 8.1.1.1(3)]. Полага-

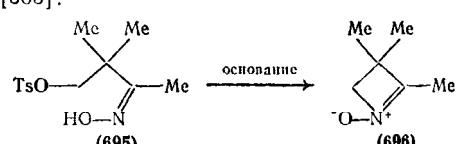
ют, что вначале образуется N-замещенный гидроксиламин (677; X = H, R^3 = Ar), который затем дегидрируется *in situ* под действием нитрозоарена [99б, 348, 349]. Этот метод (реакция Эрлиха — Закса) не нашел применения для синтеза нитронов из-за умеренных (~50%) выходов продукта; конкурирующим процессом является дегидратация промежуточно образовавшегося производного гидроксиламина (677; X = H) с образованием соответствующего анила. Гораздо большую ценность для синтеза нитронов представляет окисление специально полученных N-замещенных гидроксиламинов, содержащих хотя бы один α-водородный атом, действием пероксида водорода, *трет*-бутилгидропероксида, трикалийгексацианоферрата или периодата натрия [99б, 348, 349]. Было показано, что особенно эффективным реагентом для осуществления подобного превращения служит тионилхлорид [359]. Окислительный способ синтеза нитронов особенно успешно применим для превращения циклических гидроксиламинов (693) в циклические нитроны (694); в этом случае наилучшим окислителем является желтый оксид ртути, выходы при этом очень высоки (80—90%) [99б, 348, 349, 359].



(204)

(2) Алкилирование оксимов

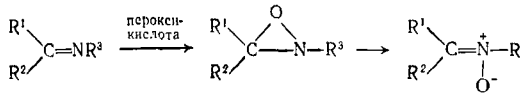
Оксимы представляют собой амбидентные нуклеофилы. Они могут подвергаться алкилированию по кислороду и давать простые эфиры оксимов или по азоту, образуя нитроны. Направление алкилирования зависит от структуры оксима, природы алкилирующего агента и условий реакции. Использование простых алкилирующих средств — алкилгалогенидов или -сульфатов — приводит обычно к смеси обоих продуктов, хотя при алкилировании серебряных солей оксимов в смеси может преобладать нитрон. Этот метод широко используется для получения нитронов, так как продукты реакции часто удается легко разделить. Тем не менее, несмотря на простоту выполнения этой реакции и, как правило, высокие выходы нитронов, алкилирование оксимов нельзя все же рассматривать как общий метод получения нитронов. Для синтеза первого представителя четырехчленных циклических нитронов (696) было использовано внутримолекулярное алкилирование оксима (695) [363].



(205)

(3) Окисление азометинов пероксикислотами

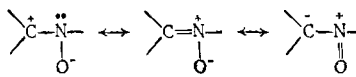
Окисление азометинов (697) пероксикислотами в соответствующие оксазиридины (698) (см. с. 533) с последующей термической перегруппировкой в тщательно контролируемых условиях (чтобы избежать возможной перегруппировки оксазиридинов в амиды [78]) можно рассматривать как общий метод синтеза нитронов (уравнение 206) [996, 348, 364]. Окисление обычно проводят при низкой температуре (0°С), в качестве окислителей используют пероксид водорода, перуксусную кислоту или, что более удобно, *м*-хлорпероксибензойную кислоту. Довольно часто оксазиридины не выделяют, а они самопроизвольно перегруппировываются в нитроны [365]. На стадии окисления выходы составляют 50—90%, а на стадии перегруппировки 50—100%. Этот метод применим к азометинам, содержащим алкильные, циклоалкильные и арильные заместители. Недавно было предложено использовать силикагель как катализатор перегруппировки оксазиридинов в нитроны [366].



(697) (698) (699) (206)

8.1.6.2. Реакции N-оксидов азометинов (нитронов)

Структуру нитронов удобнее всего представить как резонансный гибрид трех канонических форм (700), (701) и (702). С точки зрения реакционной способности наибольшее значение имеет структура «растянутого карбонила» (700) [348]. Как видно, нитроны должны подвергаться электрофильной атаке по кислороду и нуклеофильной атаке по азоту, что и наблюдается в действительности.

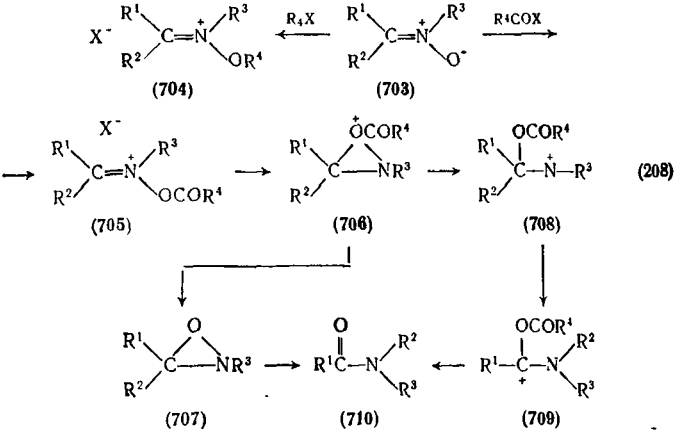


(700) (701) (702) (207)

(1) Реакция с электрофильными реагентами

При обработке нитронов (703) галогеноводородами (HCl, HBr, HI) в безводных условиях происходит протонирование по атому кислорода с образованием соответствующих солей (704; $R^4 = H$) (схема 208) [996, 349]. Алкилирование также происходит по атому кислорода; его можно легко осуществить, нагревая нитрон с алкилирующим агентом, например с диметилсульфатом, в инертном растворителе (например, в бензоле). При использовании более

мощного алкилирующего средства, например фторбората триэтилоксония, образуется соль О-алкилированного нитрона (704) [99б, 349]. Реакция нитронов с ацилирующими агентами (например, с хлорангидридами кислот, ангидридами кислот, PCl_5, PCl_3, $POCl_3$) протекает более сложно, может происходить перегруппировка (особенно в случае N-алкилнитронов) во вторичный или третичный амид [78, 99б, 349]. Полагают, что при перегруппировках такого рода вначале происходит координация реагента по атому кислорода нитрона и образование ацилоксиммониевой соли (705). Переход от этого интермедиата к конечному продукту осуществляется путем последовательных [1,2]-сдвигов ацилоксигруппы и заместителя и затем сольволиза [(705)→(706)→(708)→(709)→(710)]. Альтернативная схема образования амида включает замыкание цикла в оксазиридиновое производное (706), превращение в (707) и последующую перегруппировку оксазиридина в амид (710) [78, 364].

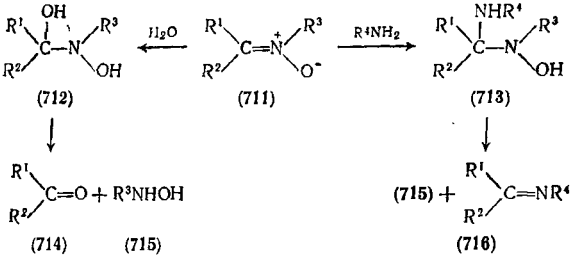


(208)

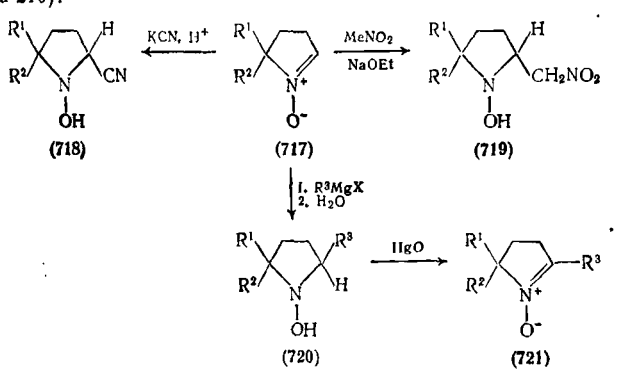
(2) Реакции с нуклеофильными реагентами

Будучи по своему характеру соединениями с «растянутым карбонилом» (см. выше), нитроны обычно вступают в реакции 1,3-присоединения с нуклеофильными реагентами и образуют производные N,N-дизамещенного гидроксиламина, которые в зависимости от природы нуклеофильного агента либо могут быть выделены, либо распадаются на исходное карбонильное производное (или его производное) и гидроксиламин. Легкость гидролиза ациклических нитронов (711) до карбонильного компонента (714) и производного гидроксиламина (715) (схема 209) в условиях кислотного или основного катализа можно объяснить промежуточным образованием неустойчивых производных N-(α-гидроксиалкил)-

гидроксиламина (712) [348, 349]. Циклические нитроны, например Δ^1-пирролин-1-N-оксиды [9], устойчивы к гидролизу.



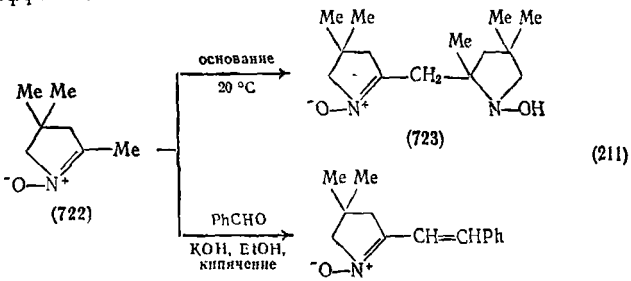
Подобным же образом ациклические нитроны разлагаются при взаимодействии с аминосоединениями (первичными аминами, гидроксиламином, гидразинами) и дают соответствующие азометины (716; R^4 = Alk, Ar, OH, NR_2) — основания Шиффа, оксимы, гидразоны — и производные гидроксиламина (715) [348, 349]. В отличие от реакций с аминосоединениями при взаимодействии нитронов (как ациклических, так и циклических) с нуклеофильными агентами, у которых нуклеофильный центр сосредоточен на атоме углерода (цианид-ион, металлорганические соединения, карбанионы соединений с активной метиленовой группой), образуются производные N,N-дизамещенного гидроксиламина с выходами 60—80%. Эти соединения обычно довольно устойчивы, и их можно выделить [9, 996, 348, 349, 366]. Примерами процессов этого типа могут служить превращения Δ^1-пирролин-N-оксидов (схема 210).



На 1,3-присоединение карбанионных реагентов к нитронам влияют стерические факторы, поэтому взаимодействие с альдонитро-

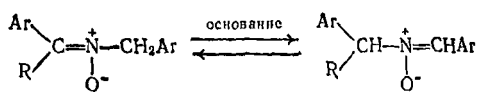
нами (или соответствующими 2-незамещенными циклическими аналогами) протекает более эффективно. Кетонитроны труднее реагируют с карбанионами. Так, например, в случае реактивов Гриньяра происходит не 1,3-присоединение, а восстановление нитронов до соответствующих шиффовых оснований. Получающиеся при 1,3-присоединении реактивов Гриньяра к альдонитронам производные гидроксиламина легко окисляются (см. выше), что позволяет использовать эту реакцию для синтеза кетонитронов из альдонитронов, например (720)→(721).

Атомы водорода в α-С-алкилзамещенных нитронах обладают кислыми свойствами. Вследствие этого такие соединения при обработке сильными основаниями могут подвергаться двум типам превращений: конденсации, напоминающей альдольную (в том числе даже и димеризации под действием основания) (схема 211) [348], и [1,3]-прототропному сдвигу (перегруппировка Беренда [78]). Последний соответствует взаимопревращениям альдонитронов и кетонитронов под действием оснований (уравнение 212) и сходен с рассмотренной ранее (см. с. 490) триадной прототропией шиффовых оснований.



(211)

(722) (723) (724)



(212)

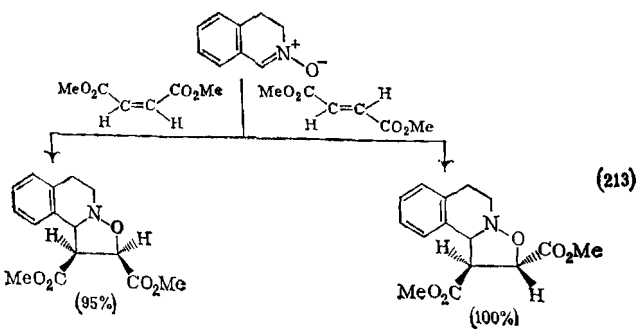
(725) (726)

(3) *Реакции циклоприсоединения*

Нитроны представляют собой классический пример октетно-стабилизованных 1,3-диполей, не содержащих ортогональной двойной связи [173] (см. с. 523, 524), они вступают в реакции [3+2]-циклоприсоединения с самыми разнообразными диполярофилами. Реакции этого типа обычно протекают с высоким выходом при нагревании компонентов в инертном растворителе (например, в толуоле). С их помощью можно синтезировать различные гетероциклические системы, которые нельзя получить другими способами.

Значение этой реакции возросло еще более, когда стало ясно [367], что, поскольку циклоаддукты образуются из нитронов, которые, в свою очередь, получены из карбонильных соединений, последующие превращения этих аддуктов эквивалентны превращениям, которые могли быть осуществлены на исходных карбонильных соединениях. Нитроны, как правило, менее реакционноспособны в реакциях 1,3-*диполярного* циклоприсоединения, чем азометинимины и азометин-имиды [см. разд. 8.1.6.3(2)]. Более того, *альдонитроны* более активны, чем кетонитроны, с которыми реагируют лишь наиболее активные из диполярофилов. На легкость [3 + 2]-циклоприсоединения оказывает влияние и стереохимия нитронов; так, *цис*-нитроны более реакционноспособны, чем *транс*-изомеры. В последнем случае часто требуются жесткие условия для проведения циклоприсоединения [174].

Способность нитронов к 1,3-диполярному циклоприсоединению — это единственный аспект химии нитронов, который в последнее время подвергся широкому изучению [173—175, 367, 368]. Из реакций этого типа наиболее подробно было исследовано взаимодействие с алкенами [175, 359, 367—369]. Ациклические и циклические нитроны легко вступают в реакции [3 + 2]-циклоприсоединения как с электронодефицитными алкенами, так и с алкенами с повышенной электронной плотностью, и дают изоксазолидины, причем выходы часто близки к количественным. Высокая *реакционная способность в реакциях циклоприсоединения* этого типа видна из того факта, что даже циклогексен, весьма малоактивный 1,3-диполярофил, вступает в эту реакцию. Циклоприсоединение с равным успехом проходит и с нитронами, полученными *in situ* путем конденсации гидроксиламинов с карбонильными соединениями [370, 371]. Образование изоксазолидинов подчиняется кинетическому контролю; эта реакция в высшей степени стереоспецифична, причем стереохимия алкена сохраняется и в циклоаддукте, то есть это стереоспецифичное *цис*-циклоприсоединение (схема 213).



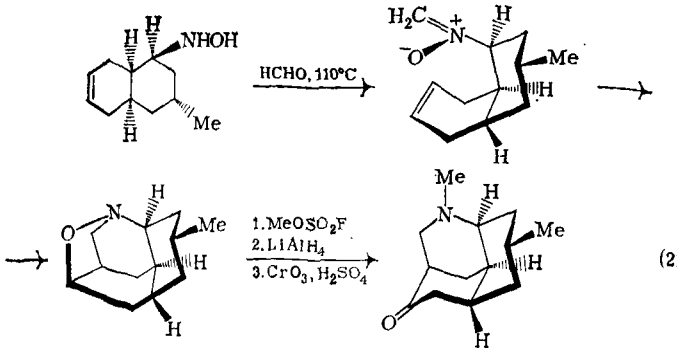
(213)

В условиях кинетического контроля [3 + 2]-циклоприсоединение несимметрично замещенных алкенов к нитронам протекает высокорегиоспецифично. Присоединение к нитронам монозамещенных и 1,1-дизамещенных алкенов с высокой электронной плотностью или слегка обедненных электронами неизменно происходит таким образом, что образуется связь между атомом кислорода нитрона и наиболее пространственно затрудненным концом алкена. Продуктами реакции являются 5-моно- и 5,5-дизамещенные изоксазолидины. Региоспецифичность циклоприсоединения, которую можно объяснить в рамках теории молекулярных орбиталей [174], обусловлена тем, что НСМО диполя с наибольшим коэффициентом у атома углерода взаимодействует с наименее замещенным атомом углерода (концом) алкена с образованием связи. [3 + 2]-Циклоприсоединение подобно [4 + 2]-циклоприсоединению (реакции Дильса — Альдера) обратимо. Отсюда следует, что высокая стерео- и региоспецифичность, наблюдаемая при реакции алкенов с нитронами, сохраняется лишь при условии кинетического контроля реакции и исчезает в случае термодинамического контроля.

Описание [3 + 2]-циклоприсоединения алкенов к нитронам (и других родственных реакций [3 + 2]-циклоприсоединения) как одностадийного согласованного процесса, включающего строго одновременное образование двух новых σ-связей в высокоупорядоченном переходном состоянии, полностью согласуется с наблюдаемыми кинетическими характеристиками процесса (относительно низкой энергией активации и высокой отрицательной энтропией активации), а также с высокой стерео- и региоспецифичностью [174]. Был предложен альтернативный бирадикальный механизм [372], но он отвергнут [373]; в частности, он не согласуется с данными ^{14}C-кинетического изотопного эффекта, который изучался на примере образования 2,3,5-трифенилизоксазолидина из стирола и C,N-дифенилнитрона по реакции [3 + 2]-циклоприсоединения [374].

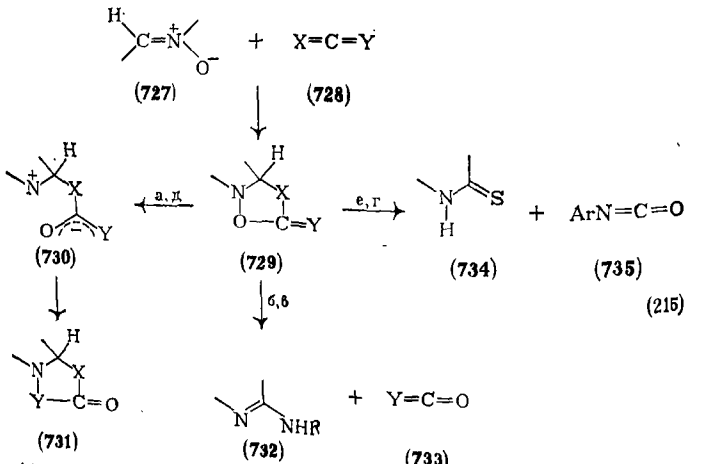
Было показано, что внутримолекулярное циклоприсоединение алкенов к нитронам — эффективный метод синтеза [359, 369]. При построении новых сочлененных и мостиковых систем можно было вполне полагаться на стерео- и региоспецифичность таких процессов, что и было остроумно использовано при синтезе сложных структур, отвечающих природным соединениям; особенно показательным примером служит синтез ликородиевого алкалоида луцидулина, осуществленный с высоким выходом (схема 214) [359].

Реакции [3 + 2]-циклоприсоединения нитронов не ограничиваются лишь примерами использования двойной углерод-углеродной связи в алкенах. Их можно также успешно осуществить и с двойными связями углерод—углерод в алленах [367, 375], углерод — азот и углерод—сера в гетерокумуленах (изоцианатах, изотиоцианатах, карбодиимидах и сероуглероде) [173, 174, 367]. В каждом случае продуктами являлись [3 + 2]-циклоаддукты (729) (схема 215), которые обычно довольно устойчивы при комнатной



(214)

температуре, но распадаются или перегруппировываются по-разному при нагревании. Аллены (728а) дают изоксазолидины (729а), перегруппировывающиеся в соответствующие пирролидиноны-3 (731а) при нагревании, вероятно, через цвиттер-ионные интермедиаты (730а). Термолиз циклоаддуктов [1,2,4-оксадиазолидинонов-5 (729б) и -тионов-5 (729в)], полученных из арилизоцианатов (728б) и арилизотиоцианатов (728в), напротив, приводит к амидинам (732). Эту реакцию можно рассматривать как метод синтеза амидинов из карбонильных соединений через нитроны. В случае

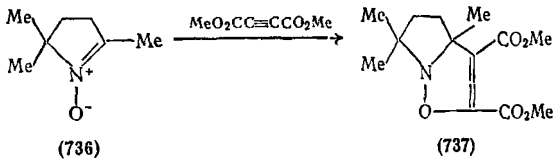


(215)

(а) $X=Y=CR_2$; (б) $X=NAr, Y=O$; (в) $X=NAr, Y=S$; (г) $X=S, Y=NAr$; (д) $X=Y=NAr$; (е) $X=Y=S$

арилизотиоцианатов (728в), наряду с циклоприсоединением по связи C=N происходит циклоприсоединение по связи C=S, что приводит к образованию в качестве побочных продуктов соответствующих 1,4,2-оксатиазолидинов (729г), однако в случае циклоприсоединения ацилизотиоцианатов к нитронам они являются единственными продуктами. Термолизом этих циклоаддуктов можно получить тиоамиды (734), что, таким образом, может служить методом их синтеза из карбонильных соединений через нитроны.

1,2,4-Оксадиазолидинонимин-5 (729д), образующиеся из нитронов и карбодиимидов (728д), при нагревании подвергаются перегруппировке в 1,2,4-триазолидиноны-5 (731д) и распаду в амидины (732). Образующиеся при [3 + 2]-циклоприсоединении сероуглерода (728е) к нитронам 1,4,2-оксатиазолидинтионы-5 (729е) неустойчивы и распадаются на имины (в случае C,N-диарилнитронов) или тиоамиды (734) (если в качестве исходных использовали C,N-диалкилнитроны) [174, 367]. Нитроны легко присоединяются также к двойной связи углерод—сера в тиокетонах и двойной связи углерод—фосфор в фосфоранах, давая соответственно 1,4,2-оксатиазолидины и 1,2,5-оксазафосфолидины [174, 367]. Нитроны бурно реагируют с простыми алкинами; получающиеся Δ^4-изоксазолины неустойчивы, они превращаются или в илиды вследствие раскрытия цикла, либо в Δ^3-изоксазолины путем переноса водорода. Однако Δ^4-изоксазолины, получаемые при циклоприсоединении диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты к нитронам, достаточно устойчивы, и их можно выделить (см., например, уравнение 216) [137, 367]. Для объяснения образования β-лактамов из нитронов и ацетиленидов меди было выдвинуто предположение о перегруппировке первоначально возникающих Δ^4-изоксазолинов [376]; выход β-лактамов 20—60%.



(736) (737) (216)

(4) Окисление

Нитроны устойчивы к действию большинства обычных окислителей. При озонолизе, однако, происходит окислительное расщепление двойной связи углерод — азот с образованием карбонильного соединения и нитросоединения [348, 349]. Водный раствор периодата [349] или тетраацетат свинца [185, 195] окисляют альдонитроны или C-2-незамещенные циклические нитроны (например, Δ^1-пирролин-N-оксиды) до гидроксамовых кислот или их O-ацетильных производных.

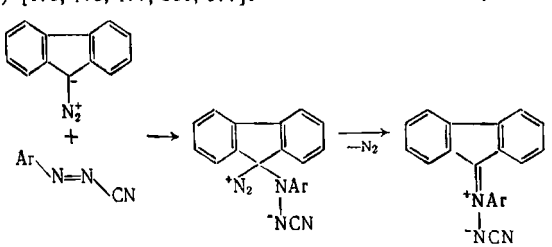
(5) Восстановление

Восстановление нитронов может происходить таким образом, что образуются либо N,N-дизамещенные гидроксиламины (путем насыщения двойной связи), либо шиффовы основания (путем дезоксигенирования), либо вторичные амины (когда реализуются оба направления). Восстановительная система металл — донор протона (например, цинк в уксусной кислоте) превращает нитроны в соответствующие шиффовы основания; при действии щелочного металла в спирте возможно дальнейшее восстановление с образованием вторичных аминов [99б, 348, 349]. Комплексные гидриды металлов ($LiAlH_4$, $NaBH_4$) восстанавливают нитроны в N,N-дизамещенные гидроксиламины с хорошим выходом [99б, 348, 349]. При каталитическом восстановлении над никелевым, платиновым или палладиевым катализатором в зависимости от условий реакции и применяемого катализатора образуются вторичные амины, N,N-дизамещенные гидроксиламины или шиффовы основания [99б, 348, 349]. Дезоксигенирование нитронов в шиффовы основания идет с высоким выходом (~90%) при действии фосфорсодержащих реагентов, например трифенилфосфина [99б, 348, 349].

8.1.6.3. Азометинимины и азометин-илиды

(1) Методы получения

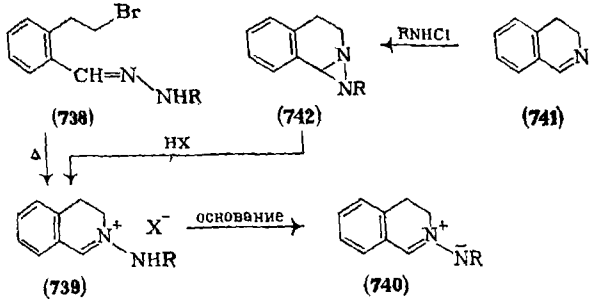
Устойчивые N-β-цианоазометинимины можно легко получить взаимодействием диазоалканов с *анти*-диазоцианидами (уравнение 217) [173, 175, 177, 351, 377].

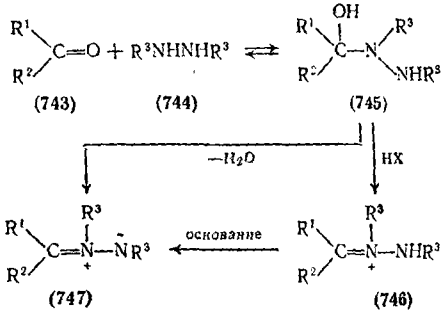


(217)

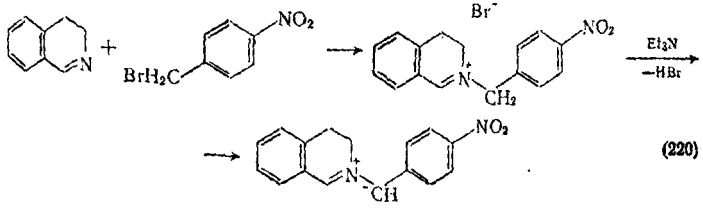
Неустойчивые азометинимины (**740**) обычно получают *in situ* одним из следующих способов: депротонированием гидразонниевых солей (**739**), которые можно получить различными методами, в том числе, и внутримолекулярным алкилированием гидразонов (**738**; R = 2,4-динитрофенил) [112, 173, 175, 177, 351], раскрытием цикла в легкодоступных диазиридинах (**742**; R = Me) под действием кислот [112] (схема 218) или с помощью гораздо более общего метода — реакцией альдегидов и кетонов

(743) с 1,2-дизамещенными гидразинами (744) в присутствии кислот (схема 219) [112]. При взаимодействии альдегидов и кетонов с 1,2-дизамещенными гидразинами часто происходит самопроизвольная дегидратация и непосредственное образование азометиниминов (схема 219) [112, 173, 175, 177, 351]. Азометиниминьі являются промежуточными соединениями при «перекрестных» реакциях циклоприсоединения к азину гексафторацетона (см. с. 568); их можно выделить.



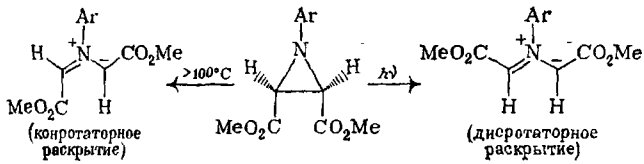


Подобно тому, как депротонирование гидразониевых солей приводит к азометиниминам (см. выше), депротонирование иминиевых солей, которые можно получить N-алкилированием иминов



под действием соединений с подвижным атомом галогена, позволяет генерировать *in situ* азометин-илиды (уравнение 220) [173—175, 177, 350]. Применение этого метода ограничено из-за возможности депротонирования простых иминиевых солей в енамины.

Более общим и широко используемым методом, пригодным для получения *in situ* неустойчивых азометин-илидов, является термическое конротаторное или фотохимическое дисротаторное раскрытие цикла в производных азиридина (схема 221) [174, 350, 351, 378, 379]. Неустойчивые азометин-илиды можно также получать *in situ* термолизом соответствующих Δ^2-1,2,3-триазолинов [380].



(221)

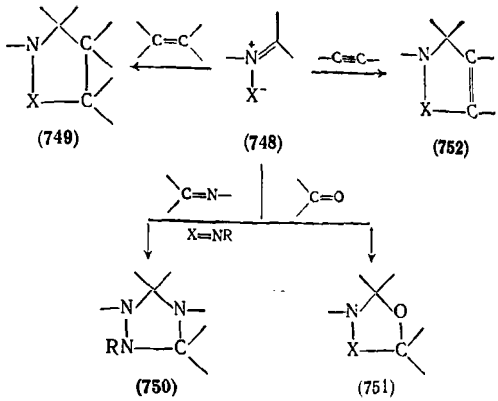
(2) Реакции

Азометинимины и азометин-илиды — очень реакционноспособные 1,3-диполи. Характернейшей особенностью их химического поведения является способность вступать в реакции [3 + 2]-циклоприсоединения почти со всеми типами кратных связей. Подробно эти реакции рассматриваются в других руководствах, здесь же мы коснемся их лишь в общих чертах.

Циклоприсоединение к азометинiminам и азометин-илидам происходит легче, чем к нитронам [см. разд. 8.1.6.2(3)], его можно провести в инертном растворителе при комнатной (или повышенной) температуре. Поскольку образующиеся гетероциклические аддукты часто удается выделить с высоким выходом, реакции [3 + 2]-циклоприсоединения к азометинiminам и азометин-илидам (как и к нитронам) используют для получения разнообразных гетероциклических систем, некоторые из которых другим путем получить невозможно. Более того, поскольку обычно циклоприсоединение протекает и стерео-, и региоспецифично, с его помощью можно получить гетероциклы с определенным расположением заместителей и заданной стереохимией.

Все алкены — простые (например, этилен), с повышенной электронной плотностью (например, енамины, простые эфиры енолов) и электронодефицитные (например, акрилонитрил, диэтилфумарат, диэтилмалеат) — гладко присоединяются к азометинiminам и азометин-илидам и с высокими выходами (часто > 90%) дают пиразолидины или пирролидины (**749**; X = NR или CR_2) соответственно (схема 222) [173—175, 177, 351, 378, 381].

Наблюдаемые в этих процессах высокие регио- и стереоспецифичность и кинетические параметры (низкая энергия активации,



(222)

высокая отрицательная энтропия активации) объяснимы с точки зрения согласованного механизма, в котором реализуется высокоупорядоченное переходное состояние. Внутримолекулярное циклоприсоединение алкенов к азометинииминам и азометин-илидам было использовано для регио- и стереоизбирательного построения конденсированных и мостиковых бициклических пиразолидинов [359]. Циклоприсоединение азометинииминов (748) по связи C=N можно проиллюстрировать их взаимодействием с изоцианатами и карбодиимидами; при этом с отличными выходами образуются 1,2,4-триазолидины (750) [173—175, 177, 382]. Азометинимины и азометин-илиды легко присоединяются также и к двойной связи углерод—кислород в альдегидах, давая 1,3,4-оксадиазолидины и оксазолидины (751, X = NR или CR_2), которые нельзя получить другим путем [173—175, 177]. Реакции [3 + 2]-циклоприсоединения азометинииминов и азометин-илидов не ограничиваются лишь соединениями с двойной связью, они легко проходят и с тройной связью углерод — углерод в алкинах, давая пиразолины и пирролины, соответственно (752; X = NR или CR_2) [173—175, 177, 378, 379, 383].

8.1.7. ГЕТЕРОКУМУЛЕНЫ

Гетерокумулены — соединения, содержащие двойную связь углерод—азот, представлены четырьмя важными классами органических соединений: изоцианатами (753), изотиоцианатами (754), карбодиимидами (755) и кетенимидами (756).

RN=C=O	RN=C=S	RN=C=NR	R_2C=C=NR
(753)	(754)	(755)	(756)

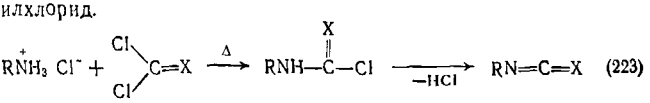
Системы кумулированных двойных связей в (753)—(756) обладают повышенной реакционной способностью в реакциях нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения. Это позволяет

отнести их к числу важнейших органических функциональных групп. Гетерокумулены (754) — (756) нашли широкое применение в органической химии как синтетические интермедиаты. Изоцианаты используют в качестве мономеров (например, толилендиизоцианат, дифенилметандиизоцианат) для синтеза полимеров, а также как исходные соединения в синтезе лекарственных препаратов (например, для лечения гипогликемии) и веществ, применяемых в сельском хозяйстве (например, гербициды, инсектициды, фунгициды). Только за один 1974 г. мировое производство изоцианатов составило 10^5 т [384]. Изотиоцианаты по сравнению с другими гетерокумуленами, содержащими двойную связь углерод—азот, обладают пониженной реакционной способностью; они встречаются в природе — входят в состав горчичных масел [385].

8.1.7.1. Методы получения изоцианатов, изотиоцианатов, карбодиимидов и кетениминов [386, 387, 389—394]

(1) Синтез из аминов

Метод, наиболее широко используемый для синтеза изоцианатов [344, 386, 387], состоит в нагревании гидрохлорида амина с фосгеном в расплаве или, что более удобно, в высококипящем растворителе, например *о*-дихлорбензоле. Промежуточными соединениями в этом синтезе являются карбамоилхлориды. Их обычно не выделяют, однако можно показать, что они дают изоцианаты при нагревании [388] или при обработке третичным амином (уравнение 223; X = O). Выходы составляют 85—95%. Использование соли амина, а не свободного амина позволяет избежать последующей реакции с образовавшимся изоцианатом. В промышленности изоцианаты получают реакцией аминов с фосгеном в паровой фазе. В качестве ацилирующего агента при синтезе изоцианатов из первичных аминов вместо фосгена можно использовать оксалилхлорид.



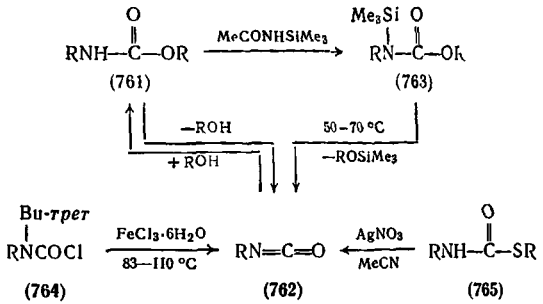
(757) (758) (759) (760)

Изотиоцианаты образуются как конечные продукты при взаимодействии гидрохлоридов аминов с тиофосгеном (уравнение 223; X = S) [344, 389]. Эти реакции в отличие от реакций, приводящих к изоцианатам, удобнее всего проводить в водной среде, поскольку и тиофосген, и образующиеся изотиоцианаты довольно устойчивы к гидролизу.

Для синтеза карбодиимидов используют продолжительное нагревание гидрохлоридов аминов с фосгениминами (уравнение 223; X = NR_2) [2, 390].

(2) *Синтез из карбаматов, амидов, мочевин и их тиоаналогов*

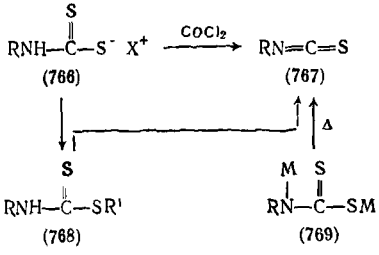
Ряд практически важных методов синтеза гетерокумуленов основан на реакциях отщепления, которым подвергаются карбаматы, амиды, мочевины и их тиоаналоги. Однако простейший из таких процессов, а именно пиролиз карбаматов (**761**), не имеет практической ценности из-за рекомбинации отщепляющегося спирта с изоцианатом (**762**) (схема 224) [167, 344].



В то же время пиролитическое расщепление легко получаемого N-триметилсилилкарбамата (**763**) необратимо и представляет собой хороший путь к изоцианатам [167]. Изоцианаты можно получить с хорошим выходом и при нагревании N-алкил-N-*трет*-бутилкарбамоилхлоридов (**764**) (легко образующихся при обработке N-алкил-*трет*-бутиламинов фосгеном) с гидратом хлорида железа(III); при этом происходит отщепление изобутена и хлористого водорода [344]. Под действием солей тяжелых металлов происходит отщепление тиолов из тиокарбаматов (**765**), также приводящее к изоцианатам [344].

В результате сходного процесса (реакции Калуца) соли дитиокарбаматов [например, дитиокарбамат аммония (**766**; $X = NH_4$)] под действием солей тяжелых металлов [например, $HgCl_2$, $AgNO_3$, $Pb(NO_3)_2$], гипохлорита или фосгена (последний наиболее эффективен) превращаются в изотиоцианаты (**767**) (схема 225) [344, 389]. Этот метод, однако, имеет ограниченное применение, поскольку получение солей дитиокарбаматов (**766**) путем катализируемой основаниями конденсации сероуглерода с первичными аминами проходит успешно лишь в том случае, когда амины достаточно основны. Методы синтеза изотиоцианатов (**767**, $R = Ar$) [395, 396] путем пиролиза метилдитиокарбаматов (**768**; $R = Ar$, $R^1 = Me$), получаемых метилированием солей дитиокарбаматов (**766**; $R = Ar$, $X = NHEt_3$), а также катализируемого основаниями расщепления S-(N-метилпиридиниевых) производных дитиокарбаматов (**768**; $R^1 = C_5H_4\overset{+}{N}Me$), получаемых гетарилированием

солей дитиокарбаматов (766; X = $NHEt_3$), имеют те же недостатки. Недавно были описаны новые методы синтеза изотиоцианатов, которые позволяют избежать использования токсичных реагентов, таких, как соли тяжелых металлов и фосген, и преодолеть ограничения, связанные с доступностью солей дитиокарбаматов [397]. Они основаны на термическом разложении бис(металлированных) дитиокарбаматов (769; M = Li или MgBr), которые образуются при действии литийорганических соединений или реактивов Гриньяра и сероуглерода на первичные амины.



(225)

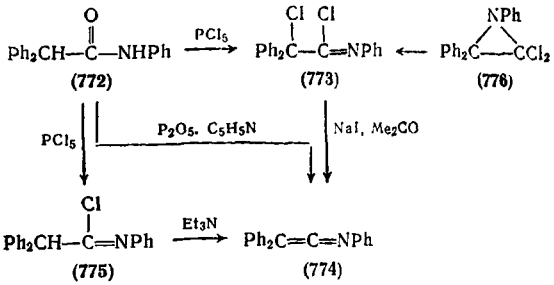
Карбодиимиды (771) можно получить путем обессеривания (термического или под действием солей тяжелых металлов, например, $AgNO_3$ или $HgCl_2$) S-алкил- или S-ацилизотиомочевин (770; R^3 = Alk или CO_2Et) [344, 391], а также путем разложения S-(N-метилпиридиниевых) производных изотиомочевин (770; $R^3 = C_5H_4\overset{+}{N}Me$) под действием оснований [398].

(226)

Аналогично первичным аминам, первичные алкил- и арилкарбоксамиды и -сульфонамиды при реакции с фосгеном дают соответствующие ацилизоцианаты [344, 386] и сульфонилизоцианаты [167, 391, 394]. Добавлением каталитических количеств изоцианата или заменой фосгена как ацилирующего агента оксалилхлоридом удается повысить выходы продуктов и заметно увеличить скорость реакции [167, 344, 391—393].

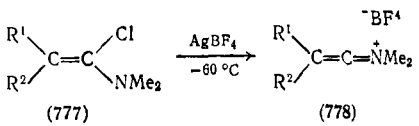
α-Хлоримидоилхлориды (773), получаемые хлорированием ацетамидов (772) или раскрытием цикла в дихлоразиридинах (776), при дехлорировании под действием иодида натрия превращаются в кетенимины (774) с выходами 40—60% (схема 227) [293, 399]. Кетенимины можно также получить с более высокими выходами (50—70%) путем дегидрохлорирования α-С-алкилированных имидоилхлоридов (775), которые, в свою очередь, получают при контролируемом хлорировании производных ацетамида (772) [293, 399]. С хорошим выходом кетенимины образуются и при дегид-

ратации ацетамидов (772) действием пентаоксида фосфора в пиридине [293, 399].



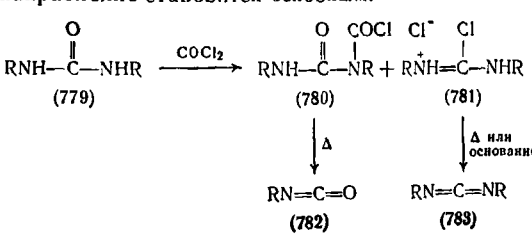
(227)

Кетениминиевые соли (778), обычно генерируемые *in situ*, можно выделить в виде относительно устойчивых тетрафторборатов при действии тетрафторбората серебра на α-хлороенамины (777) [400].



(228)

Для синтеза изоцианатов, изотиоцианатов и карбодиимидов особенно удобными исходными соединениями являются мочевины и тиомочевины. Так, например, взаимодействие 1,3-диалкил- и 1,3-диарилмочевин (779) с фосгеном при комнатной температуре (в случае диалкилмочевин) или при 150 °C (для диарилмочевин) является общим методом синтеза изоцианатов (782). Особый интерес этот метод представляет для синтеза соединений, которые не удается получить прямым фосгенированием соответствующих аминов [167, 394]. Промежуточными соединениями в этих синтезах являются аллофанилхлориды (780), подвергающиеся самопроизвольному термическому разложению (схема 229). В случае диалкилмочевин наряду с аллофанилхлоридом может также образовываться хлорформамидинийхлорид (781); в некоторых случаях это направление становится основным.



(229)

Реакция 1-арилсульфонил-3-алкилмочевин с фосгеном позволяет синтезировать сульфонилизоцианаты [391, 393, 394]. Арилизотиоцианаты удобно получать обработкой недорогих и легкодоступных диарилтиомочевин соляной кислотой или уксусным ангидридом; помимо целевых продуктов образуется соль амина или его ацетильное производное [389]. Лучшим препаративным общим методом синтеза карбодиимидов является обессеривание 1,3-диалкил- или 1,3-диарилтиомочевин действием солей тяжелых металлов в присутствии дегидратирующих средств (или с использованием азеотропной отгонки образующейся воды) [344, 390]. Обессеривание 1,3-дизамещенных тиомочевин можно осуществить также действием хлора или гипохлорита [344, 390] или сильного основания, например гидрида натрия; выходы в последнем случае составляют 45—75% [390]. Карбодиимиды (783) — конечные продукты формального дегидратирования 1,3-диалкил- и 1,3-диарилмочевин под действием различных хлорирующих агентов, например пентахлорида фосфора, оксихлорида фосфора, *п*-толуолсульфохлорида, фосгена [344, 390, 394]. Успешное протекание процессов этого типа определяется образованием и дегидрохлорированием *in situ* (под действием оснований или в результате термической обработки) хлорформамидинийхлоридов (781). Так, наилучшим методом синтеза такого важного реагента, как дициклогексилкарбодиимид, является дегидратация 1,3-дициклогексилмочевины при комнатной температуре под действием фосгена в присутствии пиридина или, предпочтительнее, триэтиламина; выходы достигают 90% [390].

(3) Синтез из соединений с подвижным атомом галогена

Реакции замещения подвижного атома галогена под действием изоциановой кислоты, цианатов или тиоцианатов металлов в ряде случаев позволяют осуществить синтез изоцианатов и изотиоцианатов.

Классические методы синтеза ацилизоцианатов [386, 391, 392] и сульфонилизоцианатов [391, 393] — взаимодействие ацил- и сульфонилхлоридов с цианатом серебра; выходы продуктов, правда, невысоки (5—8%). Наилучшим реагентом для синтеза ацилизоцианатов является легкодоступная изоциановая кислота, при реакции которой с хлорангидридами и ангидридами кислот в присутствии пиридина выходы ацилизоцианатов достигают в некоторых случаях 90% [167, 392, 393]. Алкилгалогениды тоже могут вступать в реакции замещения подобного рода, однако для синтеза алкилизоцианатов взаимодействие с изоциановой кислотой приходится проводить в жестких условиях. Реакцию с изоциановой кислотой нельзя рассматривать как общий метод синтеза изоцианатов, поскольку она склонна к полимеризации. Простые арилгалогениды инертны в реакции с цианатами металлов и изоциановой кислотой. Для синтеза арилизоцианатов используют взаимодействие арилдиазониевых солей с цианатом калия [386].

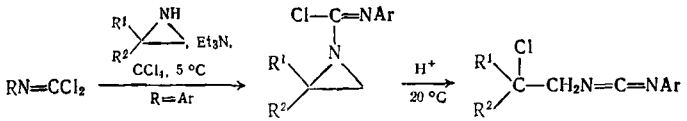
Один из наиболее ранних методов синтеза изотиоцианатов — реакция алкилгалогенидов с тиоцианатами, особенно с тиоцианатом калия и аммония [389]. Вследствие амбидентного характера тиоцианат-аниона при реакциях замещения этого типа образуются смеси алкилизотиоцианата и алкилтиоцианата. Однако алкилтиоцианаты легко изомеризуются в изотиоцианаты; эту изомеризацию можно осуществить, не выделяя тиоцианата, а проводя реакцию в полярном растворителе (например, в ацетонитриле) или в присутствии триэтиламина, или просто увеличив время реакции. Образование тиоцианатов подавляется и при использовании тиоцианата тяжелого металла, например тиоцианата свинца, который используют для превращения ацилхлоридов в соответствующие ацилизотиоцианаты, хотя и с низким выходом [169, 344, 389, 393]. Для синтеза алкоксикарбонилизотиоцианатов было предложено нагревать эквимольную смесь алкил- или арилоксикарбонилхлорида с силилизотиоцианатом при 120—180 °С без растворителя или в инертном растворителе — толуоле или ксилоле [169]. Вследствие высокой летучести хлорсилана, образующегося как побочный продукт, этот метод особенно целесообразно применять в тех случаях, когда требуется выделить изотиоцианат.

(4) Синтез из соединений, содержащих кратные связи

Существует ряд методов, позволяющих создать гетерокумуленовые структуры изоцианатов, изотиоцианатов, карбодиимидов или кетенииминов на основе превращений кратных связей, уже присутствующих в молекуле. Простейшими процессами этого типа являются реакции присоединения некоторых производных изоциановой кислоты или изотиоциановой кислоты к двойной углерод-углеродной связи. Очевидно, что реагентом может быть изоциановая кислота HNCO; она довольно вяло реагирует с простыми алкенами, однако легко присоединяется к двойной связи с повышенной электронной плотностью в виниловых эфирах и дает соответствующие алкилизоцианаты [167, 344]. Реакция изоциановой кислоты с алкенами ускоряется в присутствии *трет*-бутилгипохлорита; при этом образуются β-хлоралкилизоцианаты [167]. При взаимодействии легкодоступного псевдогалогена, изоцианата иода INCO, с алкенами, происходит строго стереоспецифическое *транс*-присоединение; это общий метод синтеза β-иодалкилизоцианатов [386]. Эти соединения можно использовать как исходные вещества для стереоспецифического синтеза 2-аминоспиртов и 1,2-диаминов [401]. Гетеролитическое присоединение дицианата к алкенам также протекает по *транс*-типу и приводит к смешанным аддуктам — α-тиоциано-β-изотиоцианатам [402].

Повышенная реакционная способность фосгенииминов (см. разд. 8.1.3.2) обусловливает использование их в ряде методов синтеза гетерокумуленов, особенно изоцианатов, изотиоцианатов и карбодиимидов. В сильнокислых условиях фосгенимины (784)

гладко превращаются в изоцианаты (785; X = O) [167], однако такого рода превращения можно использовать лишь для получения изоцианатов, устойчивых к гидролизу, поскольку реакция проводится в водной среде. Изотиоцианаты (785; X = S) более устойчивы к гидролизу, поэтому их можно получать взаимодействием фосгенииминов с сульфидом натрия или аммония в водном ацетоне [265a, 284]; выходы изотиоцианатов ~80%. Для получения чувствительных к воде изотиоцианатов реакцию следует проводить с пентасульфидом фосфора в инертном растворителе (толуол или хлорбензол) при повышенной температуре. Взаимодействие N-арилфосгенииминов с азиридинами в присутствии триэтиламина приводит к имидоилхлоридам (786), которые легко изомеризуются при нагревании или в присутствии кислых катализаторов при 25—33 °C и образуют карбодиимиды (787) с высокими выходами [403].



(784) (786) (787)

(230)

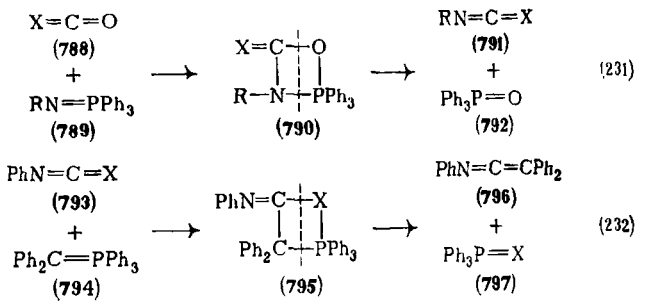
RN=C=X

(785)

Склонность изоцианидов вступать в реакции внедрения была использована для синтеза гетерокумуленов. Так, изоцианиды окисляются до изоцианатов диметилсульфоксидом в присутствии каталитического количества брома, по-видимому, через неустойчивый промежуточный изоцианодибромид [167, 344, 386]. При реакции изоцианидов с первичными аминами в присутствии оксида серебра и каталитического количества хлорида палладия(II) при комнатной или повышенной температуре образуются с высокими выходами (72—94%) карбодиимиды [404]. Полагают [404], что этот метод превосходит все имеющиеся и может быть использован для синтеза симметричных и несимметричных карбодиимидов, содержащих алкильные, арильные и алкенильные заместители. Внедрением в комплекс изоцианидов с металлом объясняют образование карбодиимидов при термической конденсации азидов с изоцианидами в присутствии пентакарбонила железа (выходы 50—60%) [405]. Родственным процессом является реакция карбенов (генерируемых термолизом диазоалканов) с изоцианидами, позволяющая синтезировать кетенимины [399].

Как уже было показано на примере образования двойной связи углерод — азот при синтезе азометинов (см. с. 495, циклопри-

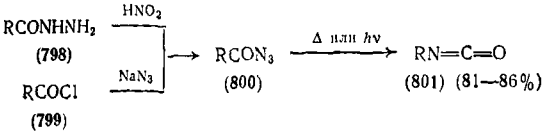
соединение с последующим ретроциклоприсоединением может быть с успехом использовано для введения в молекулу кратной связи. Этот метод особенно пригоден для построения систем кумулированных двойных связей; известен уже целый ряд интересных примеров синтезов такого рода [406]. Этот подход был использован и в синтезе гетерокумуленов, содержащих двойную связь углерод—азот. Так, фосфинимины (789) вступают с кетенами и изоцианатами в реакции типа реакции Виттига и образуют кетенимины [293, 399] и карбодинмиды [390] соответственно (уравнение 231; X = R_2C или RN). Взаимодействие фосфоранов (794) с изоцианатами или с карбодинмидами приводит к кетенииминам (796) [399] (уравнение 232; X = O или NR).



(5) Перегруппировки

Изоцианаты являются первичными продуктами ряда классических перегруппировок, в которых происходит [1,2]-C→N-сдвиг: перегруппировок Гофмана, Лоссена, Шмидта и Курциуса [407]. Однако лишь перегруппировка Курциуса может рассматриваться как общий метод синтеза изоцианатов, поскольку условия проведения остальных процессов таковы, что изоцианат выделить невозможно, и он превращается при сольволизе в амин или мочевину. В случае перегруппировки Курциуса [94] изоцианат сохраняется, так как термическое или фотохимическое разложение ацилазида (800) проводится в апротонных условиях (уравнение 233). Полагают, что при термическом процессе реализуется согласованный переход групп и выброс азота [94]; альтернативный механизм предполагает участие нитрена и ступенчатый процесс. Промежуточным образованием триплетного нитрена объясняют протекание фотохимического превращения ацилазидов в изоцианаты [94]. Легкой доступностью необходимых ацилазидов (800), которые можно получить нитрозированием первичных гидразидов кислот (798) или реакцией ацилгалогенидов (799) с азотистоводородной кислотой или с азидом натрия, и объясняется тот факт, что синтез изоцианатов чаще всего осуществляют с помощью

перегруппировки Курциуса (помимо реакции аминов с фосгеном) [167, 344, 386]; это лучший лабораторный метод их синтеза.



(233)

В то же время из-за опасностей, связанных с использованием азотистоводородной кислоты и азида натрия, а также ацилазида, перегруппировку Курциуса, по крайней мере в ее классическом виде, нельзя, к сожалению, использовать для промышленного производства изоцианатов. Были предприняты поиски новых вариантов осуществления перегруппировки Курциуса с помощью таких реагентов, которые были бы эквивалентны азиду натрия и азотистоводородной кислоте, но менее опасны. Заслуживают внимания такие реагенты как триметилсилилазид Me_3SiN_3 и трибутилстаннилазид n-Bu_3SnN_3,— устойчивые, безопасные в обращении соединения [408, 409]. Их можно легко получить при реакции триметилхлорсилана или трибутилстаннилхлорида с азидом натрия в водном растворе. Особым практическим достоинством является их растворимость в инертных неполярных органических растворителях, например в толуоле. Возможность использования этих соединений для синтеза изоцианатов показана на примере их экзотермической реакции с галогенангидридами и ангидридами алифатических и ароматических кислот при комнатной температуре, образующиеся ацилазиды можно превращать *in situ* в изоцианаты с высоким выходом (>90%) [408, 409]. Описано также применение устойчивого азида тетрабутиламмония для осуществления перегруппировки Курциуса в апротонной среде [410].

Перегруппировка Гофмана включает превращение N-галогенамидов в водно-щелочном растворе, и поэтому ее можно использовать лишь для получения гидролитически устойчивых изоцианатов. С приемлемыми выходами изоцианаты образуются при окислении первичных амидов тетраацетатом свинца [98]. По аналогии с перегруппировкой Гофмана при перегруппировке Лоссена — превращении производных гидроксамовых кислот в изоцианаты — также возможно получение лишь устойчивых к гидролизу изоцианатов. В некоторых случаях, однако, перегруппировку Лоссена можно провести в апротонных условиях [167, 396, 411]. Перегруппировка типа перегруппировки Лоссена была применена также для синтеза ранее неизвестного 2-тиенилизоцианата [412].

Ряд практически осуществимых методов синтеза изоцианатов, изотиоцианатов, карбодиимидов и кетениминов основан на раскрытии цикла и фрагментации доступных гетероциклов. Так, например, в присутствии трифенилфосфина (катализатор) происходит расщепление 1,2,4-дитиазолинтионов-3, 5-имино-1,2,4-тиади-

азолинов и 5-иминоизотиазолинов, приводящее соответственно к тиоацилизотиоцианатам, имидоилкарбодиимидам и имидоилкетениминам с отличным выходом [413]. Изоцианаты [414], карбодиимиды [390] и сульфонилкарбодиимиды [415] могут быть получены путем термического распада 1,2,4-триазолиндионов-3,5, 1,5-дизамещенных тетразолов и 5-сульфонилимино-1,2,3,4-тиатриазолинов, соответственно; выходы продуктов очень высоки. Под действием литийорганических реагентов изоксазолы, оксазолы, тиазолы и триазолы претерпевают раскрытие цикла и превращаются в кетенимины [416].

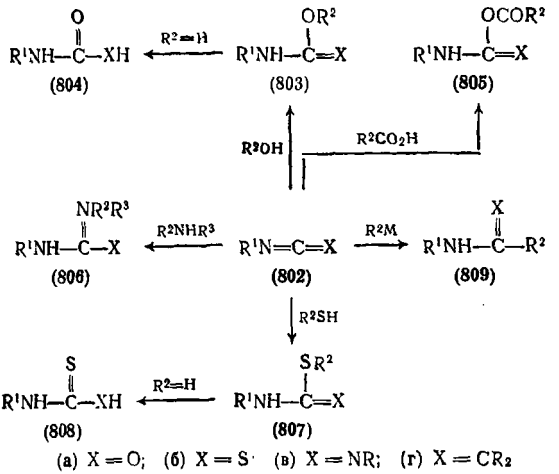
8.1.7.2. Реакции изоцианатов, изотиоцианатов, карбодиимидов и кетенимина

Основными реакциями гетерокумуленов, содержащих двойную связь углерод—азот, являются нуклеофильное присоединение и циклоприсоединение. В данном разделе большее внимание будет уделено реакциям нуклеофильного присоединения, в которые вступают изоцианаты, изотиоцианаты, карбодиимиды и кетенимины, поскольку реакции циклоприсоединения уже были описаны ранее.

(1) Реакции с нуклеофильными реагентами

К числу наиболее важных реакций нуклеофильного присоединения, которым подвергаются изоцианаты, изотиоцианаты, карбодиимиды и кетенимины, относятся реакции с гидроксисоединениями. Изоцианаты (**802а**) [344, 386, 387] легко присоединяют воду в нейтральной среде (в кислой или основной среде присоединение идет еще быстрее [417]), образуя неустойчивые карбаминовые кислоты (**804а**). Карбаминовые кислоты легко отщепляют диоксид углерода, давая амины, которые, взаимодействуя с исходным изоцианатом, образуют производные мочевины. Производные мочевины часто оказываются устойчивыми конечными продуктами реакции простых изоцианатов в водной среде, тогда как реакция ацилизоцианатов [392, 393] и сульфонилизоцианатов [391, 418] с водой останавливается на стадии образования «амина», и продуктами реакции являются первичные карбоксамиды и сульфонамиды, соответственно. Так, например, хлорсульфонилизоцианат [391, 418] превращается в водной среде в сульфамоилхлорид NH_2SO_2Cl, являющийся превосходным реагентом для введения сульфонамидной группы в молекулу. Изотиоцианаты [344, 389], которые, в общем, не так реакционноспособны по отношению к нуклеофильным агентам, как изоцианаты, устойчивы к действию горячей воды, и для их превращения в производные тиомочевины в кислых или основных условиях требуется продолжительное нагревание. Карбодиимиды (**802в**) [349, 390], напротив, легко гидратируются как в кислой, так и в основной среде и дают производные мочевины (**804в**). Взаимодействие карбодиимидов с пероксидом водорода приводит к пероксикарбоксимидовым кислотам

(803в; $R^2 = OH$), которые являются эффективными реагентами для окисления алкенов и особенно аренов в соответствующие оксиды [419]. Реакция кетенимминов (802г) [293, 299] с водой, приводящая к карбоксамидам (804г) (схема 234; $R^2 = H$), протекает медленно в отличие от быстрой гидратации высокореакционноспособных кетениминиевых солей [400].



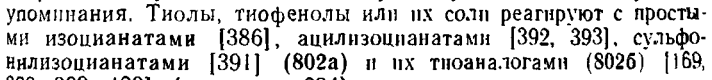
(234)

(а) X = O; (б) X = S; (в) X = NR; (г) $X = CR_2$

Реакции изоцианатов, изотиоцианатов, карбодиимидов и кетенимминов с сероводородом и гидросульфид-ионом протекают аналогично реакциям с водой и гидроксид-ионом. Изоцианаты [387] реагируют с сероводородом или гидросульфид-ионом с образованием неустойчивых тиокарбаминовых кислот (808а), которые, как и их кислородные аналоги (804а), распадаются на амины и дают далее производные мочевины. Дитиокарбаминовые кислоты (807б; $R^2 = H$), образующиеся при действии гидросульфид-иона на изотиоцианаты (802б) [389], можно выделить в виде калиевых солей. Проведение реакции с несимметрично замещенными карбодиимидами (802в) [344, 390] позволяет осуществить синтез несимметрично дизамещенных тиомочевин (808в).

Присоединение первичных и вторичных спиртов и фенолов к изоцианатам (802а) с образованием карбаматов (уретанов) (803а; R^2 = Alk или Ar) [167, 344, 386, 387] — один из важнейших промышленных процессов [384]. Использование в этой реакции диизоцианатов создает основу для синтеза полимеров, особенно полиуретанов. Скорость присоединения к изоцианатам увеличивается под действием кислот, оснований [417] и освещения [420]. В случае высокореакционноспособных ацилизоцианатов [392, 393] и сульфонилизоцианатов [391, 418] реакция протекает

экзотермично. Особый интерес вызывают карбаматы, полученные из хлорсульфонилизоцианата и третичных спиртов; при повышении температуры выше комнатной отщепляется диоксид углерода и образуются (с выходами 40—90%) алкилсульфамоилхлориды $RNHSO_2Cl$ [421]. Поскольку хлорсульфонильная группа может быть легко удалена, этот процесс можно рассматривать как метод превращения третичных спиртов в третичные карбинамины, позволяющий в отличие от реакции Риттера избежать воздействия сильных кислот. Если реакцию хлорсульфонилизоцианата проводить с фенолами при повышенной температуре, то вместо присоединения по изоцианатной группе идет замена атома галогена и образование арилоксисульфонилизоцианата [422]. Со свободными спиртами и фенолами изотиоцианаты реагируют медленно, и для получения тиокарбаматов (803б; R^2 = Alk или Ar) [391, 423] в качестве реагента лучше всего использовать соответствующий алкоксид или феноксид. В отличие от простых изотиоцианатов ацилизотиоцианаты реагируют со спиртами и фенолами экзотермично [169, 393], доказывая тем самым, что они обладают повышенной реакционной способностью по отношению к нуклеофильной атаке. Карбодиимиды (802в) также ведут себя пассивно в реакциях со свободными спиртами и фенолами, однако в присутствии солей меди или при использовании алкоксидов и феноксидов реакция идет быстро с образованием соответственно О-алкил- и О-арилизомочевин (803в; R^2 = Alk или Ar) с выходами 50—100% [344, 390]. Гидрогенолизом О-арилизомочевины, полученной из фенола и карбодиимида, можно осуществить восстановление исходного фенола [424]. Алкоксиды легко присоединяются к кетениминам [293, 399] и кетениминиевым солям [400] и дают в первом случае имидаты, а во втором — N,O-ацетали кетена (812) с высоким выходом (70—90%) (уравнение 235).

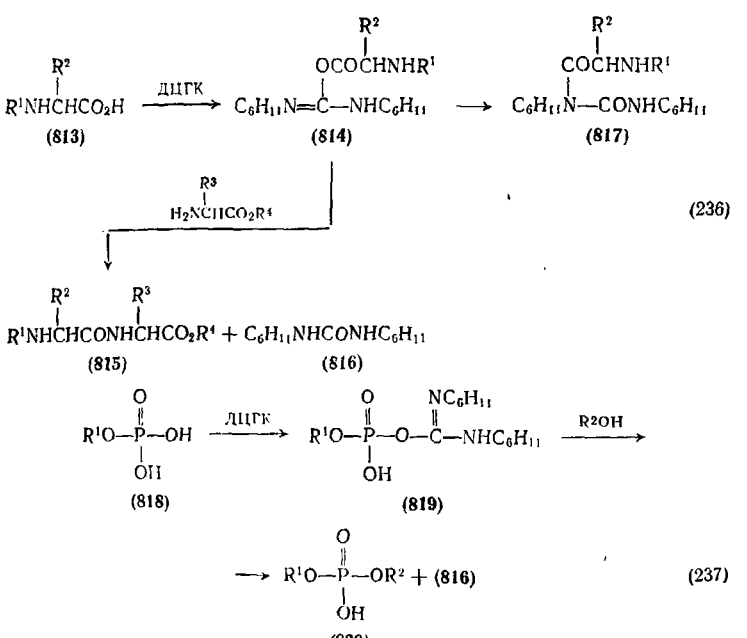


(235)

(810) (811) (812)

Реакции изоцианатов, изотиоцианатов, карбодиимидов и кетениминов с тиолами и тиофенолами аналогичны их реакциям со спиртами и фенолами и поэтому заслуживают лишь краткого упоминания. Тиолы, тиофенолы или их соли реагируют с простыми изоцианатами [386], ацилизоцианатами [392, 393], сульфонилизоцианатами [391] (802а) и их тиоаналогами (802б) [169, 389, 393, 423] (см. схему 234) и дают соответствующие тиокарбаматы или дитиокарбаматы [(807а) или (807б); R^1 = Alk, Ar, RCO или RSO_2, R^2 = Alk или Ar] обычно с хорошими выходами. Карбодиимиды (802в) реагируют с тиолами и тиофенолами с образованием S-алкил- и S-арилизотиомочевин (807в; R^2 = Alk или Ar) [344, 390].

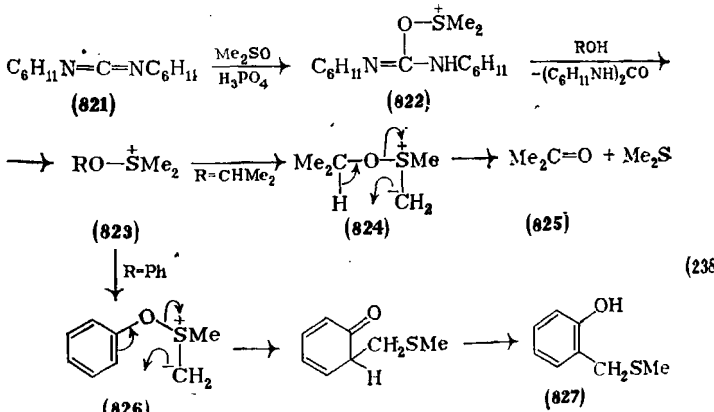
Гетерокумулены, содержащие двойную связь углерод—азот, обычно реагируют с кислотами (например, с карбоновыми или фосфорными кислотами) по связи O—H и образуют очень реакционноспособные смешанные ангидриды, например (805). Соединения этого типа, особенно полученные из карбодиимидов и кетенаминов, можно использовать как реагенты в процессах, связанных с образованием новых связей, в частности в реакциях, приводящих к созданию связей C—N и P—O в пептидах и фосфатах. Менее пригодны для этих целей смешанные ангидриды (805а) и (805б), полученные из карбоновых кислот и изоцианатов [344, 386, 387, 417] и изотиоцианатов [344, 389], поскольку они быстро распадаются на амиды или диспропорционируют с образованием смеси ангидридов карбоновых и карбаминовых кислот. В то же время хорошо известно [390, 425, 426], что дициклогексилкарбодиимид (ДЦГК) способствует образованию пептидов (815) и фосфатов (820) (например, нуклеотидов). Это легко объяснимо, если допустить промежуточное участие смешанных ангидридов (814) и (819). Соединения этого типа очень реакционноспособны, и их обычно невозможно выделить из-за быстро протекающей перегруппировки, O→N-ацильной миграции, например (814)→(817). Недавно удалось получить устойчивую O-ацилизомочевину типа



(814) [427]; ее устойчивость приписывают *Z*-конфигурации относительно двойной связи углерод — азот, соответствующий *E*-изомер подвергается самопроизвольному O→N-переходу ацильной группы.

Возможность такой миграции снижает ценность ДЦГК как конденсирующего агента при образовании пептидной и фосфоэфирной связей; кроме того, продукт реакции обычно трудно отделить от сопутствующей ему дициклогексилмочевины. Решить обе эти проблемы удается, используя связанный с полимерным носителем несимметрично дизамещенный карбодиимид [428]. В такого рода субстратах электронная плотность на атомах азота различна, что затрудняет O→N-ацильную миграцию, а использование полимерного носителя исключает возможность загрязнения продукта реакции мочевиной. Образованием реакционноспособных интермедиатов типа (805в) можно также объяснить роль ДЦГК при получении сложных эфиров карбоновых кислот (выход > 90%) [390] и простых эфиров фенолов [390], а также при эффективном синтезе диацилпероксидов из карбоновых кислот и пероксида водорода [390]. Карбодиимиды на полимерном носителе можно с успехом использовать для мягкой дегидратации кислот в ангидриды [429]. Как и следовало ожидать, тетрафторборат N-метил-N,N′-ди-*трет*-бутилкарбодиимидия [*трет*-BuN=C=N⁺(Me)Bu-*трет* $-BF_4$] оказался еще более активным реагентом, чем ДЦГК, в реакциях образования связей C—N и P—O [430]. Высокореакционноспособные смешанные ангидриды могут образовываться не только из карбодиимидов, но и из кетениминов. Особое значение приобретают кетенимины, которые образуются *in situ* путем раскрытия цикла в изоксазолиевых солях и могут быть использованы в синтезе пептидов [426, 431] и нуклеотидов [399].

ДЦГК способствует также образованию илида (824) при реакции диметилсульфоксида с гидроксисоединениями; эта стадия



(238)

является решающей в элегантном методе окисления гидроксисоединений в альдегиды и кетоны (825) (метод Пфицнера — Моффатта) [432] (схема 238). Удобный метод введения метилтиометильной группы в *орто*-положение фенолов также включает стадию образования илида (826) [433]. Применение карбодиимидов, связанных с полимерным носителем, для окисления по Пфицнеру — Моффатту позволяет устранить загрязнение продукта реакции производными мочевины; карбонильные соединения получаются с отличным выходом (70—90%) [434]. Вместо карбодиимидов в окислении по Пфицнеру — Моффатту можно использовать кетенимины [399].

Нет ничего удивительного в том, что изоцианаты, изотиоцианаты, карбодиимиды и кетенимины реагируют с аминосоединениями (аммиаком, первичными и вторичными аминами, гидроксиламинами, гидразинами) по типу 1,2-нуклеофильного присоединения. Эти реакции обычно протекают с хорошим выходом. Так, при взаимодействии аммиака или аминов (первичных и вторичных) с простыми изоцианатами (802а) [167, 344, 386, 387, 411] образуются производные мочевины (806а); аналогично ведут себя ацилизоцианаты [392, 393] и сульфонилизоцианаты [391]. Подобным же образом, но более медленно, реагируют изотиоцианаты (802б), образуя производные тиомочевины (806б), а также ацилизотиоцианаты [169, 393]. Карбодиимиды (802в) гладко присоединяют аммиак и первичные и вторичные амины с образованием гуанидинов (806в) с высоким выходом [344, 390]. Продуктами присоединения аминов к кетениминам (802г) являются амидины (806г) [293, 399]. Особенно высокую активность в реакциях этого типа проявляют кетениминиевые соли [400], дающие с очень высоким выходом амидины.

Гетерокумулены с двойной связью углерод—азот реагируют по типу 1,2-присоединения и с нуклеофилами, у которых нуклеофильный центр сосредоточен на атоме углерода. Обычно эти реакции проходят с цианид-ионом, металлорганическими соединениями, с карбанионами, полученными из соединений с активной метиленовой группой; их используют для превращения изоцианатов [167, 344, 386, 387], изотиоцианатов [169, 344, 389, 391, 392, 423], карбодиимидов [344, 390] и кетенимнов [399] (802а—г) в содержащие функциональные группы амиды, тиоамиды, амидины и енамины, соответственно (809а—г).

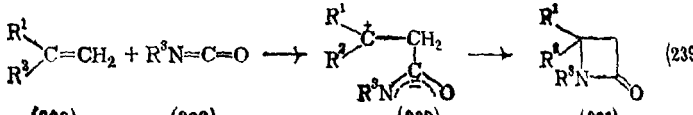
(2) Реакции циклоприсоединения

Довольно трудно выяснить, вступают ли гетерокумулены, содержащие двойную связь углерод—азот (азакумулены), в реакции [1 + 2]-циклоприсоединения с карбенами и нитренами, поскольку первичные продукты таких реакций легко подвергаются дальнейшим превращениям [88, 399, 435]. Взаимодействие карбодиимидов с диазосоединениями и азидами, приводящее соответственно

к азиридинам и диазиридинам, можно формально рассматривать как пример [1 + 2]-циклоприсоединения карбена и нитрена к азакумуленовой системе [436].

В отличие от процессов [1 + 2]-циклоприсоединения реакции [2 + 2]-, [3 + 2]- и [4 + 2]-циклоприсоединения к изоцианатам, изотиоцианатам, карбодиимидам и кетениминам хорошо известны [88, 399, 406]. Циклоприсоединение азакумуленов к связям C=N и C=O уже рассматривалось в разделе, посвященном простым азометинам (см. с. 495 и 521); участие азакумуленовой функции в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения, в которых эта система выступала как 4π-компонент (гетеродиен), также уже обсуждалось выше (см. с. 530). Реакции [3 + 2]-циклоприсоединения азакумуленов описаны в разделах, посвященных нитронам (см. с. 621) и азометиниминам и азометин-илидам (см. с. 628). Таким образом, единственный тип циклоприсоединения азакумуленов, который заслуживает здесь подробного разбора, это [2 + 2]-циклоприсоединение по связи C=C и [4 + 2]-циклоприсоединение, в котором азакумуленовая функция выступает в роли 2π-компонента (диенофила).

К числу наиболее тщательно исследованных реакций [2 + 2]-циклоприсоединения относятся реакции изоцианатов с соединениями с двойной углерод-углеродной связью. Простые алкены не вступают в реакцию термического [2 + 2]-циклоприсоединения с изоцианатами, хотя недавно было описано фотохимическое [2 + 2]-циклоприсоединение фенилизоцианата к стильбену [437]. Изоцианаты легко вступают в реакцию термического [2 + 2]-циклоприсоединения с алкенами с повышенной электронной плотностью (енамины, виниловые эфиры), что, таким образом, можно рассматривать как метод синтеза β-лактамов (831) (уравнение 239; $R^2 = NR_2$ или OR, $R^3 = Alk$ или Ar) [88, 114, 167, 170, 344]. Присутствие в молекуле изоцианата электроноакцепторного заместителя у атома азота облегчает [2 + 2]-циклоприсоединение. Так, обладающий высокой реакционной способностью хлорсульфонилизоцианат взаимодействует не только с простыми алкенами (см. например, уравнение 239; $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = SO_2Cl$) [88, 114, 391, 418, 438], но и с 1,3-диенами [88, 114, 391, 418, 438—440], алленами [114, 438] и кетенами [391, 418] по типу [2 + 2]-циклоприсоединения.

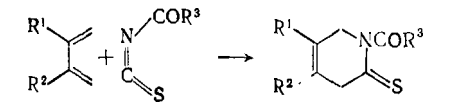


(239)

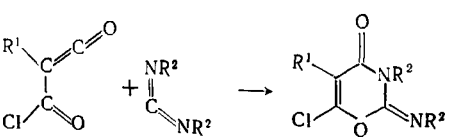
Присоединение хлорсульфонилизоцианата к двойным связям углерод—углерод происходит с высокой регио- и стереоспецифичностью [441, 442]. Предположенный на основании этих данных

согласованный термически разрешенный $[_{\pi}2_a + _{\pi}2_s]$-процесс [439] не согласуется с наблюдаемыми параметрами активации, а также с влиянием полярных заместителей и растворителей на его скорость [442]. По-видимому, реализуется либо двухстадийный механизм, включающий образование цвиттер-ионного интермедиата (830) [438], либо согласованный процесс через высокополярное переходное состояние [442]. В пользу первого представления говорило успешное выделение [443] и «улавливание» [444] диполярного интермедиата, тогда как образование β-лактамов в качестве первичных продуктов [445] свидетельствует в пользу второго. Таким образом, вопрос о механизме присоединения хлорсульфонилизоцианата к двойным связям углерод — углерод остается открытым [440]. При термическом [2 + 2]-циклоприсоединении карбодиимидов к кетенам, приводящем к 4-иминоазетидинонам-2 [446], удалось зафиксировать образование цвиттер-ионного интермедиата, что подтверждает ступенчатый механизм. Те же продукты образуются и при термическом [2 + 2]-циклоприсоединении изоцианатов к кетенимминам [447].

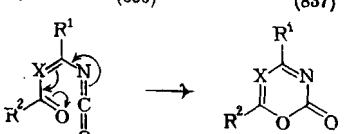
Примеры реакций [4 + 2]-циклоприсоединения, в которых азакумулены выступают в роли 2π-компонента, приведены ниже (уравнения 240—242). Присоединение ацилизотиоцианатов (833) к 1,3-диенам (832) приводит к производным тетрагидропиридина (834) [393]. При реакции кетенов (135) с карбодиимидами (836) образуются 1,3-оксазиноны (837) [406б], а в результате электроциклизации гетеродиенилизоцианатов (838) получают 1,3-оксазиноны (839; X = CR) [448] и 1,3,5-оксадиазиноны (839; X = N) [449].



(832) (833) (834) (240)



(835) (836) (837) (241)



(838) (839) (242)

X = CR, N

8.2. НИТРИЛЫ И ИЗОЦИАНИДЫ

8.2.1. ВВЕДЕНИЕ

В основе структуры нитрилов RCN и изоцианидов RNC лежит тройная связь углерод—азот, относящаяся к числу классических функциональных групп в органической химии [450]. Большое значение тройной связи углерод—азот как функциональной группы связано с легкостью ее введения в молекулу и с ее исключительно высокой реакционной способностью, обусловленной уникальным сочетанием ненасыщенности, поляризуемости и невысокой чувствительности к стерическим факторам. В данном обзоре сделана попытка возможно более полно описать соединения, содержащие тройную связь углерод—азот. В то же время требования к объему обзора, с одной стороны, и разнообразие аспектов современной химии нитрилов и изоцианидов [451], с другой, заставили исключить из рассмотрения некоторые вопросы, связанные главным образом с реакционной способностью свободных радикалов [452] и фотохимией [453] циано- и изоцианосоединений.

8.2.2. НИТРИЛЫ

8.2.2.1. Общие методы получения алифатических, алициклических и ароматических нитрилов [309, 454—456]

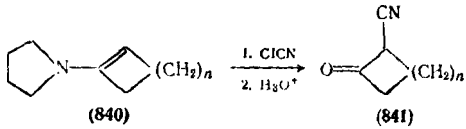
(1) Реакции замещения

Один из классических методов синтеза алифатических нитрилов состоит в реакции нуклеофильного замещения алкилгалогенида [309, 454] или тозилата [454, 455] цианид-ионом. Реакцию с цианидом щелочного металла проводят в водно-спиртовой среде при комнатной или повышенной температуре. Вследствие амбидентного характера цианид-иона часто в небольшом количестве образуется и соответствующий изоцианид, который становится основным продуктом, если в качестве источника цианид-иона используется цианид тяжелого металла (например, цианид серебра) (см. разд. 8.2.5.1). Образование изоцианидов подавляется, если реакцию проводить при повышенной температуре в подходящем для этой цели растворителе, например в этиленгликоле, поскольку в этих условиях происходит необратимая перегруппировка изоцианида в нитрил [457, 458]. Как и следовало ожидать для типичного процесса нуклеофильного замещения, порядок реакционной способности алкилгалогенидов по отношению к цианиду следующий: $F < Cl < Br < I$; фториды совершенно инертны. Именно повышенной реакционной способностью алкилиодидов можно объяснить каталитическое действие иодида натрия, ускоряющего взаимодействие алкилхлоридов с цианид-ионом; без него реакция

идет медленно [454, 455]. Первичные алкилгалогениды дают наибольшие выходы нитрилов; образование нитрилов из вторичных или третичных алкилгалогенидов не столь эффективно из-за конкуренции отщепления до алкенов. Если замещение цианидом проводить в апротонных диполярных растворителях, таких, как диметилсульфоксид, диметилформамид или гексаметилтриамидофосфат, то удается снизить температуру и продолжительность реакции, что приводит к повышению выхода нитрила. Для повышения эффективности метода синтеза нитрилов путем замещения цианид-ионом был предпринят поиск более эффективных реагентов и условий реакции, в большей мере способствующих протеканию нуклеофильного замещения. В качестве цианирующего агента был использован цианид тетраэтиламмония [459]. Преимуществом этого реагента по сравнению с цианидами щелочных металлов является растворимость в органических растворителях, например, в дихлорметане, ацетонитриле, диметилсульфоксиде, превращение алкилгалогенидов в нитрилы происходит быстро (30—50 мин) при температуре $<50\,^{\circ}C$ с выходами 50—90%. Для улучшения условий, способствующих нуклеофильному замещению галогенидов цианид-ионом применяют катализ фазового переноса [460] или используют цианид-ион в виде комплекса с 18-краун-6 [461] или аналогичным азамакроциклическим полиэфиром [462] (так называемый «голый» цианид-ион). В обоих случаях, особенно при использовании «голого» цианид-иона, наблюдалось сильное повышение выхода нитрила в мягких условиях проведения реакции.

Ацилцианиды [454] можно легко получить обработкой ацилхлоридов или -бромидов цианидом меди(I). Реакционную смесь нагревают в ацетонитриле при 80 °C или в эфире при 35 °C в присутствии иодида лития как катализатора [463]. Существует еще один мягкий метод синтеза ацилцианидов [454], заключающийся во взаимодействии ацилгалогенидов с безводным цианистым водородом в инертном растворителе в присутствии основания, например пиридина. В отличие от ацилгалогенидов сульфонилгалогениды не реагируют с цианид-ионом с образованием сульфонилцианидов [464]; их можно получить реакцией сульфинатов с хлорцианом [464].

Реакция, обратная замещению галогена цианид-ионом,— замещение галогена в галогенцианах (предпочтительно в хлорциане) карбанионами — также может быть использована для введения цианогруппы [454]. Карбанионы, образующиеся из соединений с активной метиленовой группой, реагируют с хлорцианом или дицианом и дают, как правило, соответствующие цианопроизводные. Так, например, диэтилцианомалонат был получен из натриймалонового эфира и хлорциана. Использование в аналогичной реакции енаминов и последующий гидролиз позволяют осуществить синтез β-кетонитрилов (уравнение 243) [454].



(243)

Общий, казалось бы, метод синтеза алифатических нитрилов взаимодействием реактивов Гриньяра с хлорцианом применим лишь к производным, полученным из первичных алкилгалогенидов, поскольку реактивы Гриньяра со вторичными и третичными алкильными радикалами склонны распадаться с образованием алкилгалогенидов [454]. Однако дицнан может давать соответствующие нитрилы из реактивов Гриньяра с первичным и вторичным алкильным радикалом [454].

Неактивированные арилгалогениды в обычных условиях не реагируют с цианидами металлов, однако замещение удается осуществить, и часто с отличным выходом, при нагревании галогенида с цианидом меди при высокой температуре (>200 °С) в присутствии пиридина [454, 455]. Применение этих методов ограничено из-за использования жестких условий. Гораздо большее значение имеют реакции замещения неактивированных арилбромидов и -иодидов под действием цианид-иона в присутствии металлических катализаторов. Так, ароматические нитрилы удается получить с выходами 80—90% в мягких условиях при реакции арилбромидов или -иодидов с цианидом натрия или калия в присутствии ацетата палладия [465] или комплексов палладия [466] или никеля [467] с трифенилфосфином. Арилцианиды можно также получить с выходами от 50 до 90% при кипячении арилталлий(III)ацетатов или -перхлоратов с цианидом меди в ацетонитриле или пиридине в течение 5—10 ч. Полагают, что эти превращения протекают по ионному, а не по свободнорадикальному механизму [468]. Интересно, что при аналогичной реакции арилталлий(III)бис(трифторацетатов) с избытком цианида калия в водном растворе образуется комплексный ион, для превращения которого в соответствующий нитрил (выходы 27—80%) требуется облучение; по-видимому, это радикальный процесс [469]. Особенностью этих методов синтеза нитрилов является то, что цианид-ион замещает таллий, ориентацию которого (и, следовательно, положение входящей цианогруппы) можно контролировать [469]. Стандартная методика синтеза ароматических нитрилов по реакции Зандмейера состоит во взаимодействии солей арендиазония с комплексом цианида калия и цианида меди; полагают, что реакция протекает по радикальному механизму [309, 454, 455].

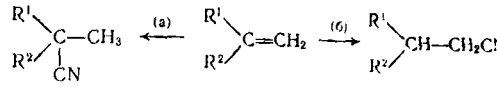
Реактивы Гриньяра, полученные из арилгалогенидов, подобно соединениям с первичным алкильным радикалом (см. выше) реагируют с хлорцианом и дают ароматические нитрилы [454].

Нитрилы образуются также (правда, с низким выходом) при реакции активированных аренов с дицианом или бромцианом в присутствии хлорида алюминия в условиях реакции Фриделя — Крафтса [454, 455]. Разновидностью этого метода (синтез Губена — Фишера) является обработка активированных аренов (простые эфиры, фенолы) трихлорацетонитрилом в присутствии хлорида алюминия и хлористого водорода, образующиеся трихлорметилкетимины при обработке основанием дают нитрилы.

Арены можно и непосредственно превратить в ароматические нитрилы с помощью фотоиндуцированного замещения нитрогрупп, алкоксигрупп и водорода цианид-ионом [454, 455, 470]. Исследован механизм этих процессов [471]. Они часто протекают с высоким выходом, особенно если замещению подвергается нитро- или алкоксигруппа [472]. Фотозамещение водорода цианид-ионом происходит неизбирательно и не очень эффективно, хотя использование цианид-иона, солюбилизированного в ацетонитриле добавлением 18-краун-6, повышает выход нитрила [473]. Ароматические нитрилы образуются также и при электролизе аренов в присутствии цианид-иона, хотя и в этом случае выходы непостоянны и часто образуются смеси изомеров [454, 455, 470, 474].

(2) Реакции присоединения

Синтез некоторых цианосоединений часто можно осуществить путем присоединения цианистого водорода или иона цианида к кратным связям. Простые алкены обычно инертны в такого рода реакциях даже в жестких условиях, однако присоединение цианистого водорода к напряженной двойной связи в норборнене протекает гладко в присутствии катализатора и приводит к соответствующему нитрилу с хорошим выходом [455]. Наличие в молекуле алкена как электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей способствует присоединению цианистого водорода или цианид-иона [454]. Так, простые виниловые эфиры (**842**; $R^1 = H$, $R^2 = OR$) легко присоединяют цианистый водород в присутствии основного катализатора (цианид щелочного металла или пиридин) и дают соответствующие α-цианоаддукты (**843**; $R^1 = H$, $R^2 = OR$) [454]; присоединение цианистого водорода к енаминам (**842**; $R^1 = R^2 = NMe_2$) протекает настолько легко, что не требует присутствия катализатора, реакция завершается за 12 ч при комнатной температуре (уравнение 244). Сопряженное присоединение цианистого водорода или цианид-иона к алкенам, активированным электроноакцепторными заместителями (алкоксикарбонильной, ацильной, нитро-, сульфонильной или цианогруппой), приводит к β-цианоаддуктам (**844**) [454]; его можно осуществить, используя безводный цианистый водород в присутствии цианида калия, или еще проще, обработкой цианидом калия в водном спирте или уксусной кислоте.



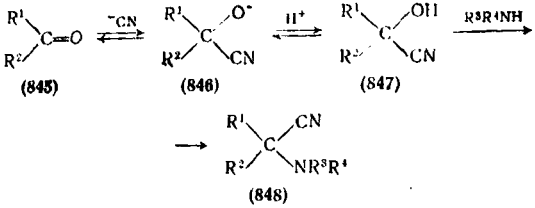
(843) (842) (844)

(244)

(а) R^1 и (или) $R^2 = OR$ или NR_2; (б) R^1 и (или) $R^2 = CO_2R$, COR, NO_2, CN и т. д.

В перечисленных условиях, однако, присоединению цианида сопутствует большое число побочных реакций: гидролиз продукта, образование димера и присоединение по Михаэлю продукта реакции к исходному ненасыщенному субстрату; реакция характеризуется низкой избирательностью [475]. Этих недостатков можно избежать, если проводить присоединение цианистого водорода в присутствии триалкилалюминия как катализатора [454, 475]. Однако триалкилпроизводные алюминия — пирофорные и потому опасные соединения. Более приемлемым решением является использование «голого» цианид-иона (то есть комплекса цианида щелочного металла с краун-эфиром) вместе с ацетонциангидрином. Применение такого реагента позволяет осуществить стереоспецифическое присоединение цианид-иона к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям с высоким выходом (83—86%) [475].

Наиболее известным процессом, приводящим к цианосоединениям и основанным на присоединении цианистого водорода к кратной связи, является, по-видимому, образование циангидринов [309, 454, 476]. Он состоит в нуклеофильном присоединении цианистого водорода к карбонильной группе альдегидов и кетонов. Обычно эту реакцию проводят, обрабатывая карбонильное соединение (или его производное, например аддукт с бисульфитом) цианидом натрия или калия в присутствии водного раствора серной, соляной или уксусной кислоты; циангидрины получают, как правило, с высоким выходом (~80%). Для синтеза циангидринов можно использовать также безводный цианистый водород в присутствии основного катализатора (цианид, гидроксид или карбонат щелочного металла). Присоединение цианистого водорода к карбонильной группе — процесс обратимый, в случае альдегидов (845; $R^2 = H$) равновесие смещено в сторону образования продукта (847), тогда как для диарилкетонов оно смещено влево, т. е. циангидрины диарилкетонов настолько неустойчивы, что выделить их нельзя. При реакции *п*-бензохинонов с триметилсилилцианидом в присутствии цианид-иона происходит эффективное превращение лишь одной из двух карбонильных групп; образующийся О-триметилсилилциангидрин гладко регенерирует карбонильное соединение при обработке фторидом серебра в водном тетрагидрофуране при 25 °С [477]. Такой прием впервые позволил осуществить избирательную защиту одной из двух карбонильных групп в хиноне, что открывает путь к еще более широкому использованию хинонов в синтетической практике.

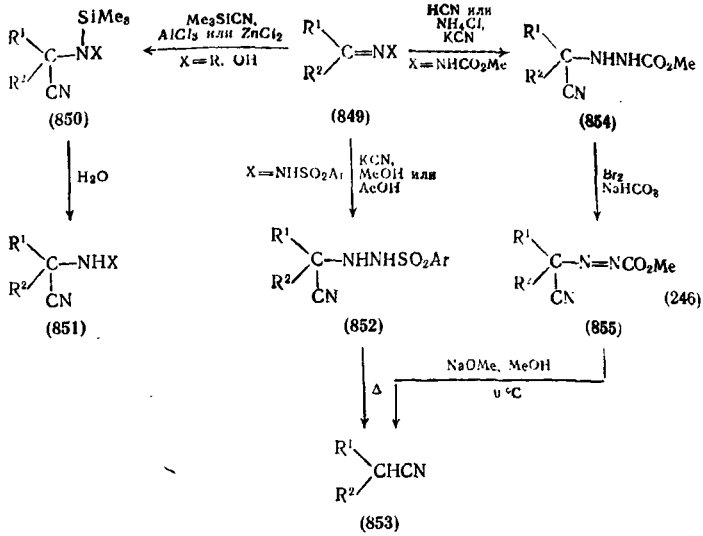


(845) (846) (847) (848)

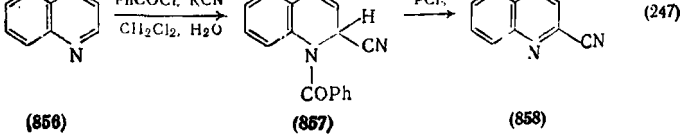
(245)

Образование циангидринов — промежуточная стадия и при реакции альдегидов и кетонов с цианистым водородом в присутствии аммиака или первичных и вторичных аминов, приводящей к α-аминонитрилам (848), классическим интермедиатам при синтезе α-аминокислот (синтез Штреккера) [454, 478]. Свободный цианистый водород в синтезе Штреккера можно заменить цианидом аммония или сочетанием хлорида аммония с цианидом калия. Еще более удобный вариант этого синтеза (реакция Кнёвенагеля — Бухерера) состоит в приготовлении *in situ* бисульфитного производного карбонильного соединения и его непосредственной реакции с цианидом калия в присутствии соли аммония или амина.

Цианистый водород и цианид-ион легко присоединяются также и по двойной связи углерод—азот в азометинах (шиффовы основания, оксимы, гидразоны), что приводит к α-аминированным нитрилам с хорошими выходами [454]. В качестве реагента можно использовать безводный цианистый водород или цианид натрия в сочетании с бисульфитом натрия. Модификацией этого метода [479] является обработка основания Шиффа или оксима триметилсилилцианидом в присутствии в качестве катализатора кислоты Льюиса (например, $AlCl_3$, ZnI_2), последующий гидролиз триметилсилильного производного (850) в нейтральных условиях приводит к α-аминонитрилам (851) (схема 246; X = H, Alk, Ar или OH). Легкость присоединения цианистого водорода и цианид-иона по двойной связи углерод—азот была использована в изящных методах превращения альдегидов и кетонов в гомологичные нитрилы. В одном из них карбонильное соединение превращают в алкоксикарбонилгидразон (849, $X = NHCO_2Me$), который, в свою очередь, вводят в реакцию с цианистым водородом или цианидом калия в присутствии хлорида аммония и получают цианоаддукт (854). Окисление этого аддукта бромом дает азосоединение (855), разложение которого под действием основания при низких температурах приводит к гомологичному нитрилу (853) с высоким выходом (94%) [480]. Более удобным способом является превращение аренсульфонилгидразона карбонильного соединения (849; $X = NHSO_2Ar$) в аддукт с цианистым водородом [(852)] и его последующий пиролиз либо *in situ* [481], либо после выделения [482]; гомологичный нитрил (853) получают с выходом 47—74%.



Особым случаем образования нитрилов путем присоединения цианида по двойной связи углерод — азот является реакция Рейссерта [454, 483, 484]. Она состоит во взаимодействии π-дефицитных азагетероароматических соединений (например, хинолина или изохинолина, но не пиридина) с цианидом калия в присутствии ацилгалогенида в двухфазной системе вода — дихлорметан. Образующийся N-ацил-α-цианоаддукт (857) обработкой пентахлоридом фосфора можно превратить в ароматическое соединение, цианозамещенный гетероцикл (858) (уравнение 247); этот же аддукт можно использовать и в других синтетических превращениях (см. ниже). Гетерогенная среда, используемая в реакции Рейссерта, часто обусловливает низкую степень конверсии. Выходы, однако, во многих случаях можно резко повысить (от 20 до 70%), если использовать катализатор фазового переноса, например проводить реакцию гетероциклического соединения с ацилгалогенидом и цианидом калия в системе дихлорметан — вода в присутствии хлорида бензилтриметиламмония.



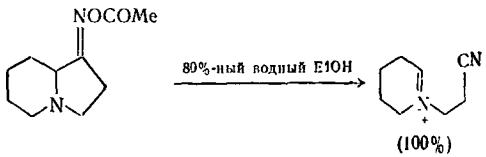
(3) Реакции отщепления

Наиболее распространенные и зачастую наиболее удобные методы создания тройной связи углерод—азот включают реакции отщепления. К ним относится классический метод дегидратации альдоксимов, который широко использовался для синтеза нитрилов [102, 309, 454, 486]. Непосредственную дегидратацию альдоксимов в нитрилы чаще всего проводят действием таких реагентов, как пентаоксид фосфора, триэтилфосфат или хлорангидриды кислот (например, тионилхлорид, ацетилхлорид, арилсульфонилхлориды). Дегидратацию под действием хлорангидридов удобнее всего проводить в диметилформамиде. Одним из наиболее простых и эффективных методов превращения альдоксимов в нитрилы является нагревание при ~100 °С с уксусным ангидридом в присутствии основания, например пиридина [454, 455]. Был изучен ряд новых реагентов, позволяющих провести эффективную дегидратацию оксимов в мягких условиях. Так, при использовании трифторуксусного ангидрида превращение альдоксимов в нитрилы идет с высоким выходом (>90%) в мягких условиях [487, 488]. Ценным реагентом оказался и фенилизоцианат; он вызывает дегидратацию и декарбоксилирование α-гидроксиминокислот в нитрилы с высоким выходом (>90%), реакция протекает за 15 мин в бензоле при комнатной температуре [489]. Кроме того, для дегидратации алкил- и арилальдоксимов в мягких условиях рекомендуют также *п*-хлорфенилхлортионоформиат *п*-$ClC_6H_4OC(=S)OCl$ [455] и фенилхлорсульфит $PhOSOCl$ [490]; при действии последнего на бензольные растворы альдоксимов в присутствии триэтиламина при комнатной температуре выходы нитрилов составляют 90—98%. Высокой степени превращения альдоксимов в нитрилы в мягких условиях можно также добиться при использовании трифенилфосфина, связанного с полимерным носителем, в присутствии четыреххлористого углерода [491], цианурхлорида и пиридина при комнатной температуре (эта методика особенно пригодна для кислотолабильных субстратов) [492] или фосфонитрилхлорида в присутствии триэтиламина при комнатной температуре [493]. Альдоксимы можно просто и с хорошим выходом превратить в нитрилы кипячением с ортоэфирами в присутствии кислоты [494]. Превращение альдоксимов в нитрилы в основных условиях можно осуществить обработкой дихлоркарбеном, генерируемым в условиях катализа фазового переноса [456]. Нитрилы образуются из альдоксимов с очень хорошими выходами в мягких, совершенно нейтральных условиях при действии таких реагентов, как трихлорацетонитрил, дициклогексилкарбодиимид и 1,1′-дикарбонилдиимидазол [456].

Во всех рассмотренных выше методах той частицей, из которой непосредственно образуется нитрил, является О-замещенный оксим. В некоторых случаях такие интермедиаты целесообразно выделять и затем вводить в реакцию отщепления. К этой кате-

горий методов синтеза нитрилов относится пиролиз О-ацилоксимов [455] и катализируемый основаниями (гидроксид натрия, триэтиламин) распад О-2,4-динитрофениловых эфиров оксимов (которые можно легко получить из соответствующего альдегида и О-2,4-динитрофенилгидроксиламина); выходы нитрилов весьма высоки (81—94%) [495]. Возможен и другой подход к синтезу нитрилов, который состоит в образовании и дегидратации оксимов *in situ*. Так, нитрилы получают нагреванием альдегидов с гидрохлоридом гидроксиламина и формиатом или ацетатом натрия в муравьиной или уксусной кислоте [454, 455] или нагреванием с гидрохлоридом гидроксиламина в диметилформамиде; последний метод, несмотря на простоту, применим для синтеза алифатических, алициклических и ароматических нитрилов с высокими выходами [496]. К методам синтеза нитрилов из альдегидов без выделения промежуточных продуктов относятся также реакция альдегидов с О,N-бис(трифторацетил)гидроксиламином в пиридине [454, 455], с гидроксиламин-О-сульфокислотой [497] в водной среде при комнатной температуре или при 65 °С или реакция с карбодиимидами в присутствии солей меди(II) и триэтиламина при комнатной температуре в течение 1—3 ч; последний метод позволяет получать нитрилы самой разнообразной структуры с выходами >90% [498].

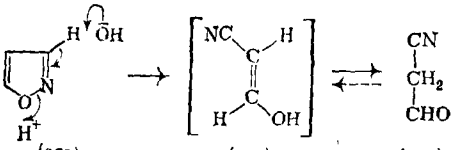
Структура кетоксимов обычно не позволяет осуществить образование тройной связи углерод—азот за счет реакции отщепления. Однако наличие α-заместителей, таких, как карбонильная, амино-, гидрокси- или алкоксигруппа, так называемые электронодонорные группы [499], способствует их распаду по Бекману [74, 309, 454, 499] с образованием нитрилов при нагревании или в присутствии таких агентов, как пентахлорид фосфора, тионилхлорид, полифосфорная кислота. Нередко таким способом удается получить в мягких условиях нитрилы с высоким выходом; пример такого превращения приведен в уравнении 248 [499].



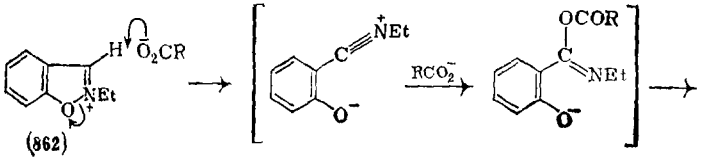
(100%) (248)

К методам синтеза нитрилов, основанных на дегидратации альдоксимов, тесно примыкают методы раскрытия цикла в С-3-незамещенных изоксазолах [454, 500, 501] и 1,2-бензизоксазолах под действием оснований [486, 502], в результате которого образуются соответственно цианоеноляты и цианофеноляты с хорошими выходами. Поскольку С-3-незамещенные изоксазолы и 1,2-бензизоксазолы легко можно получить, их превращения с раскрытием цикла под действием оснований можно рассматривать как общий метод синтеза алифатических и ароматических нитрилов.

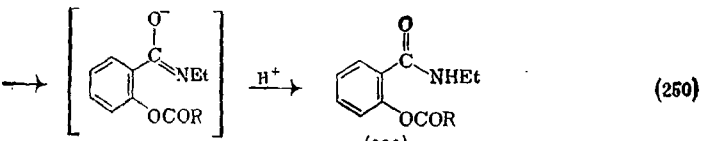
Раскрытие цикла в изоксазоле (859) под действием щелочи (уравнение 249) — удобный способ получения *in situ* неустойчивого цианоацетальдегида (861) [454], а аналогичное раскрытие цикла в солях 1,2-бензизоксазолия (862) позволяет использовать эти субстраты в качестве конденсирующих агентов в пептидном синтезе [503] (уравнение 250).



(859) (860) (861) (249)



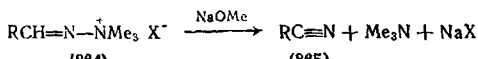
(862)



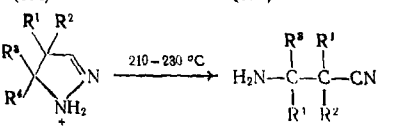
(863) (250)

Промежуточное образование Δ^2-оксазолинов и раскрытие цикла удовлетворительно объясняют те глубокие превращения кетонов, которые в результате реакции с *п*-толуолсульфонилметилизоцианидом в основных условиях превращаются в нитрилы со вторичным алкильным радикалом с хорошим выходом [456, 500].

Нитрилы можно также получить, и часто с хорошим выходом, путем отщепления амина от гидразона или гидразониевой соли (864) альдегида при нагревании или действии оснований (уравнение 251), а также путем раскрытия цикла в аналогичных по строению циклических соединениях (866) (уравнение 252) [61, 309, 454, 455, 486].

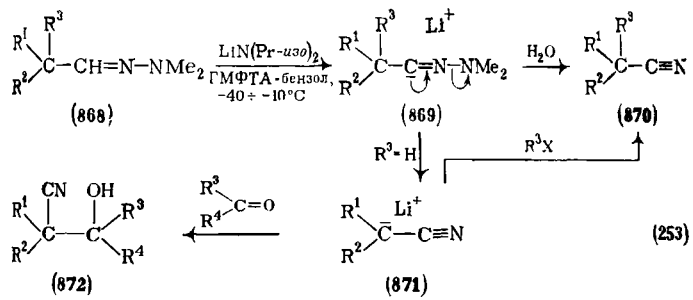


(864) (865) (251)



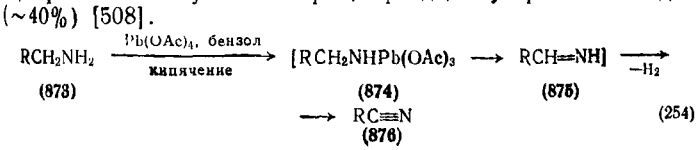
(866) (867) (252)

Аналогичные процессы, приводящие с хорошим выходом к нитрилам, включают расщепление N-(арилиденамино)-1,2,4-триазолов под действием основания [504] и термическую фрагментацию N-(алкилиденамино)- и N-(арилиденамино)пиридонов-2 [505]. При металлировании N,N-диметилгидразонов α-разветвленных альдегидов (868) происходит отщепление амина и образование нитрилов (870) с выходом 77—90% (схема 253) [506]. Эти процессы по сравнению с другими методами расщепления гидразонов гладко протекают при низкой температуре (−40 ÷ −10 °C), а субстраты (гидразоны) нет необходимости получать специально — их можно синтезировать и подвергать распаду *in situ* [506]. Кроме того, карбанионы нитрилов (871), полученные из гидразонов альдегидов (868; $R^3 = H$), имеющих в α-положении вторичный алкильный радикал, могут *in situ* реагировать с алкилгалогенидами или карбонильными соединениями и давать *трет*-алкилцианиды (870) (77—94%) или β-гидроксинитрилы (872) (83—90%) [506]. Действие оснований на N-хлор- [454] и N-сульфониларилальдимины [507] позволяет получать ароматические нитрилы с выходами 70—100%.



(253)

Нитрилы можно получить с приемлемыми выходами окислением (дегидрированием) альдиминов или первичных алкиламинов действием таких окислителей, как гипогалогениты [309, 454], N-бромсукцинимид [309, 454], пероксид никеля [455] или тетраацетат свинца [98, 455]. Вполне вероятно, что в последнем случае вначале происходит расщепление промежуточно образовавшегося свинецорганического соединения (874), а затем дегидрирование возникающего при этом альдимина (875) (уравнение 254) [98]. Более мягким методом является обработка первичного алкиламина хлоридом меди(I) в пиридине в присутствии кислорода, при этом получают нитрил, правда, с умеренным выходом (~40%) [508].



(254)

Данные об успешном окислении альдиминов, полученных *in situ* путем конденсации альдегидов с аммиаком, в нитрилы [309, 454, 455] согласуются с точкой зрения о том, что имины, по-видимому, служат интермедиатами в процессах окислительного превращения первичных алкиламинов в нитрилы (ср. уравнение 254). В простейшем случае [454, 455] кислород пропускают через раствор альдегида и аммиака в метанольном растворе метоксида натрия, содержащем хлорид меди(II). В данном способе можно использовать и другие окислители — иод, пероксид никеля или тетраацетат свинца [454, 455]. Поскольку реакция проводится в сильнощелочной среде, ее нельзя использовать для получения алифатических нитрилов из-за чувствительности алифатических альдегидов к щелочам. Нитрилы можно получить с хорошим выходом окислительной фрагментацией азометинов. Так, ароматические нитрилы образуются с высоким выходом (70—90%) из арилиденалкиламинов при действии диизопропилпероксидикарбоната в бензоле при 60 °С [509]. Ароматические нитрилы получают также окислением гидразонов ароматических альдегидов оксидом ртути(II) в кипящем диглиме или 1,2-диметоксиэтане; выходы достигают 80% [510].

Простой и широко используемый метод образования тройной связи углерод—азот состоит в отщеплении воды от первичных карбоксамидов. Классический вариант этого метода [309, 454] синтеза нитрилов заключается в нагревании амида с такими реагентами, как пентоксид фосфора или хлорангидрид кислоты (например, пентахлорид фосфора, фосфорилхлорид, фосген, тионилхлорид, метансульфонилхлорид или *п*-толуолсульфонилхлорид) в присутствии основания (например, пиридина или триэтиламина [455]). Особенно хорошие результаты дает применение тионилхлорида в сочетании с диметилформамидом [455]. Из-за обратимости реакции первичных карбоксамидов с ангидридами кислот эти ангидриды, как правило, нельзя использовать как дегидратирующие агенты при получении нитрилов из амидов [454]. Однако было показано [488], что при действии трифторуксусного ангидрида в присутствии пиридина первичные карбоксамиды превращаются в нитрилы с высоким выходом (85—99%), в мягких условиях (0—20 °С). К числу реагентов, позволяющих осуществить дегидратацию алифатических и ароматических первичных карбоксамидов в соответствующие нитрилы с превосходными выходами и в мягких условиях в присутствии оснований (например, триэтиламина, пиридина, N-метилморфолина), относятся дициклогексилкарбодиимид [455] и хлорид титана(III) [456]. С высокими выходами (60—100%) нитрилы можно получить [456] при действии на амиды трифенилфосфина, четыреххлористого углерода и триэтиламина; особенно удобно использовать связанный с полимерным носителем трифенилфосфин, это устраняет возможность загрязнения продукта трифенилфосфиноксидом [492]. Первичные карбоксамиды, подобно альдоксимам (см. выше), можно с успе-

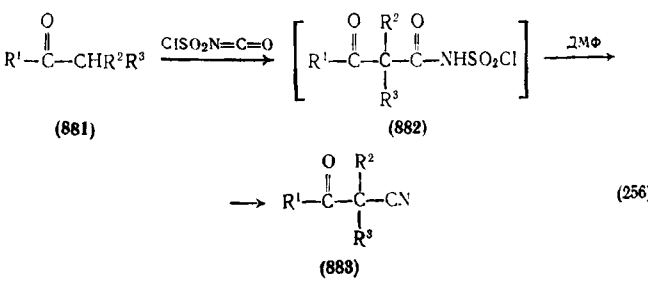
ком превратить в нитрилы реакцией с дихлоркарбеном в основных условиях [456] или нагреванием с фосфонитрилхлоридом без растворителя или в инертном растворителе, таком, как хлорбензол, при температуре >100 °С [456]. Последний метод применим и для получения нитрилов из хлорангидридов кислот (выходы 46–95%) [456].

Эффективными методами синтеза нитрилов являются также методы, основанные на отщеплении сероводорода от тиоамидов под действием хлорида ртути(II) как катализатора в присутствии метиламина [454] или реагентов, применяемых и для дегидратации амидов,— дихлоркарбена [456] или трифенилфосфина в сочетании с четыреххлористым углеродом и триэтиламином [456]. Было показано [511], что тиоамиды в мягких условиях и с высокими выходами (64—86%) превращаются в нитрилы при действии эфирного раствора диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты и трифенилфосфина при комнатной температуре.

В некоторых случаях кислоты удается перевести в нитрилы непосредственно, минуя стадию образования амидов или тиоамидов [454]. Один из таких процессов состоит во взаимодействии карбоновых кислот (877) с хлорсульфонилизоцианатом в присутствии диметилформамида; промежуточно образующийся смешанный ангидрид (878) самопроизвольно отщепляет диоксид углерода, затем происходит отщепление хлорсульфоновой кислоты, приводящее к нитрилам с хорошими выходами (уравнение 255) [454].

$$\underset{(877)}{RCO_2H} \xrightarrow{ClSO_2N{=}C{=}O} \underset{(878)}{RCOOCONHSO_2Cl} \xrightarrow[-CO_2]{} \underset{(879)}{RCONHSO_2Cl} \xrightarrow{ДМФ} \underset{(880)}{RCN} \qquad (255)$$

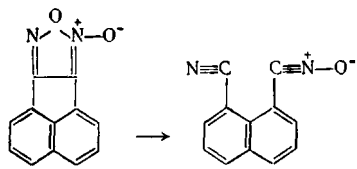
Стадия отщепления в хлорсульфонамиде (879) — ключевой момент в приведенной выше схеме — была использована в «сквозном» синтезе β-кетонитрилов (883), состоящем во взаимодействии алкилкетонов с хлорсульфонилизоцианатом в присутствии диметилформамида (уравнение 256) [512]. Эта реакция имеет общий



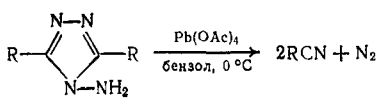
(881) (882) (883) (256)

характер, ее можно применять для получения нитрилов из циклоалкил-, диалкил-, или арилалкилкетонов (но не диарилкетонов); выходы 54—90%.

В ряде случаев фрагментация гетероциклов может представить ценный (в препаративном отношении) метод синтеза нитрилов. Представляют интерес примеры термической [500, 513] и фотохимической фрагментации [500], а также распад 1,2,5-оксадиазолов или их N-оксидов под действием фосфитов [500]. В последнем случае образуется смесь нитрила и его N-оксида (см., например, уравнение 257). Нитрилы образуются с высокими выходами (80—90%) и при окислительной фрагментации N-амино-1,2,4-триазолов (886) под действием тетраацетата свинца (уравнение 258) [514].



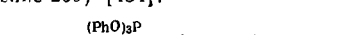
(884) (885) (257)



(886) (887) (258)

(4) Перегруппировки

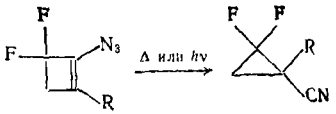
Нитрилы часто образуются с приемлемыми выходами в результате молекулярных перегруппировок. Простейшим примером является превращение изоцианида в нитрил [454, 457, 458], которое протекает необратимо при температуре >150 °С. Поэтому те процессы, которые в других условиях приводили бы к изоцианидам, при повышенной температуре приводят к нитрилам. Примером может служить получение ароматических нитрилов из арилизотиоцианатов (888), протекающее, по-видимому, через промежуточное образование изоцианида (889) под действием трифенилфосфита (уравнение 259) [454].



(888) (889) (890) (259)

Нитрилы являются также конечными продуктами термической или фотохимической перегруппировки азидов. Так, например, β-азидостирол превращается в фенилацетонитрил с выходом 74% [94]. Перегруппировки этого типа могут быть использованы для

синтеза цианоциклопропанов (892) (выходы 62—84%) путем термического или фотохимического сужения цикла в азидоциклобутенах (891) [515] (уравнение 260).

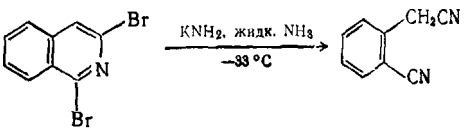


(260)

(891) (892)

R = COR, CN

Превращение цикла в некоторых гетероциклических соединениях под действием амида калия в жидком аммиаке может привести с высоким выходом к нитрилам, содержащим функциональные группы, хотя природа этих процессов зачастую до конца не раскрыта; примером этому может служить превращение 1,3-дибромизохинолина (893) в о-цианобензилцианид (894) с выходом 97% [516].



(261)

(893) (894)

8.2.2.2. Реакции алифатических, ациклических и ароматических нитрилов [91, 281, 309, 517]

Представление о тройной связи углерод—азот как о резонансном гибриде [(895) ↔ (896)] согласуется с данными о том, что нуклеофильная атака направляется на атом углерода, а электрофильные агенты присоединяются к атому азота, хотя это направление выражено слабее (уравнение 262). Однако в результате такого присоединения образуется резонансно стабилизированный нитрилиевый катион [(897) ↔ (898)], который, естественно, подвергается нуклеофильной атаке с большей легкостью, чем исходный нитрил. Присущая тройной связи углерод—азот способность к поляризации в сочетании с ненасыщенным характером придает цианогруппе свойство активировать находящийся рядом заместитель за счет оттягивания его электронов и, кроме того, способность подвергаться нуклеофильному присоединению, катализуемому как кислотами, так и основаниями, и вступать в реакции некатализуемого циклоприсоединения. Помимо этого линейная цианогруппа создает незначительные пространственные препятствия, что обеспечивает полное отсутствие стерических затруднений при

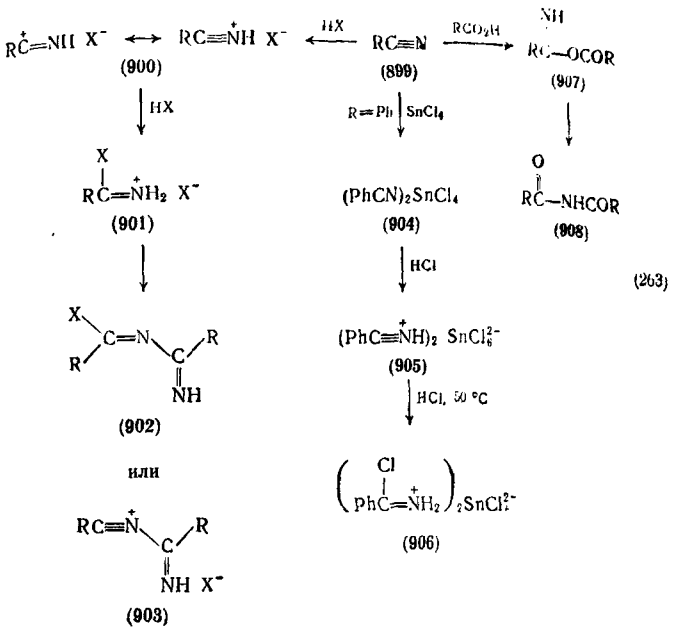
осуществлении присоединения по тройной связи углерод—азот. Уникальный характер цианогруппы как функционального заместителя станет ясным из последующего рассмотрения реакций, в которые вступают нитрилы.

$$\underset{(895)}{RC{\equiv}N} \longleftrightarrow \underset{(896)}{R\overset{+}{C}{=}\overset{-}{N}} \xrightarrow{X^+} \underset{(897)}{R\overset{+}{C}{=}N{-}X} \longleftrightarrow \underset{(898)}{RC{\equiv}\overset{+}{N}{-}X} \qquad (262)$$

(1) Реакции с электрофильными реагентами

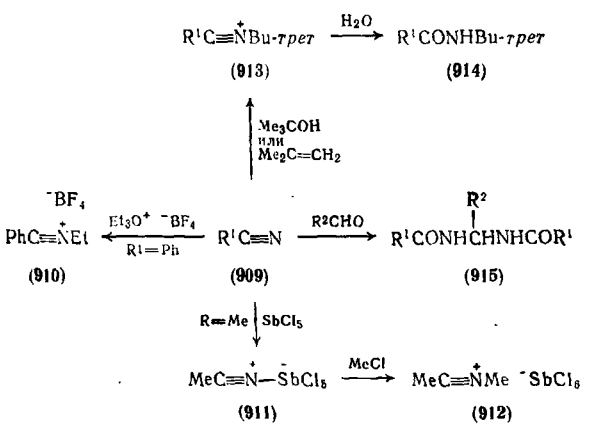
Нитрилы малоосновны и не образуют солей с минеральными кислотами в водной среде. В то же время наличие свободной электронной пары на атоме азота позволяет осуществить протонирование нитрилов в безводных условиях в апротонной среде под действием достаточно сильных кислот. Процессы этого типа привлекли внимание исследователей, так как многочисленные превращения нитрилов в кислой среде протекают, вероятно, через промежуточное образование протонированных форм. В апротонной среде нитрилы реагируют с галогеноводородами и при низкой температуре (—50 ÷ —5 °С) образуют аддукты с одной и двумя молекулами галогеноводорода; при несколько более высокой температуре (0—20 °С) образуются димерные продукты [91, 281, 309, 517, 518]. Данные о природе всех этих аддуктов весьма противоречивы; в особенности это относится к мономерным бисаддуктам, электропроводность которых и спектральные характеристики соответствуют как структуре нитрилиевой соли ($RC{\equiv}\overset{+}{N}H\ HX^-_2$), так и структуре соли имидоилгалогенида [$RC(X){=}\overset{+}{N}H_2X^-$]. По-видимому, однако, мономерные моноаддукты являются нитрилиевыми солями (900), а бисаддукты — солями имидоилгалогенидов (901); выбор же между альтернативными структурами имидоилгалогенида (902) и нитрилиевой соли (903) для димерных аддуктов еще предстоит сделать.

Основность нитрилов видна также и из их реакций с кислотами Льюиса ($AlCl_3$, $SbCl_5$, $SnCl_4$) (схема 263) [91], приводящих к комплексам нитрилов с металлами, например (904). При реакции (904) с хлористым водородом при низкой температуре образуются незамещенные нитрилиевые соли (905), а последующее превращение при >50 °С дает соли имидоилхлоридов (906) [91; 518]. Карбоновые кислоты крайне вяло реагируют с нитрилами, для осуществления реакции требуются температуры >200 °С; однако в присутствии каталитического количества минеральной кислоты реакцию можно провести и при более низкой температуре. Продуктами такой реакции являются имиды (908), образующиеся за счет самопроизвольной перегруппировки первоначально возникающих О-ациламидовых кислот (907) [91, 281, 309, 517]. Некоторый каталитический эффект на образование имидов в такого рода реакции оказывает хлорид железа(III) [519].

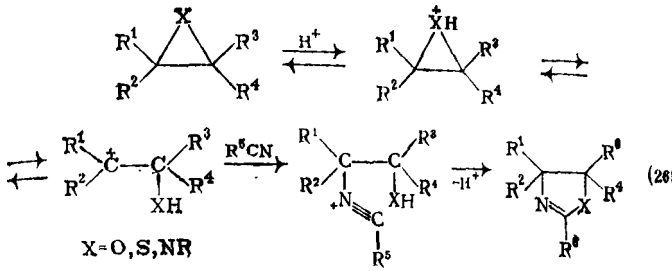


Несмотря на низкую основность, нитрилы можно перевести в N-алкильные [91, 309, 517, 518] и N-арильные [518] производные в различных кислых и основных условиях. Образующиеся нитрилиевые соли имеют большое значение как синтетические интермедиаты. N-Алкилирование можно осуществить нагреванием нитрила с триалкилоксониевой солью (тетрафторборат, тетрахлоралюминиат или гексахлорантимонат) [схема 264; (909)→(910)] или обработкой комплекса нитрила с металлом (см. выше) первичным, вторичным или (лучше) третичным алкилгалогенидом [(909)→(911)→(912)] [91, 309, 517, 518]. Алкилирование нитрилов карбениевыми ионами лежит в основе реакции Риттера, простого и широко используемого метода, пригодного для промышленного и лабораторного получения вторичных карбоксамидов, а следовательно, и вторичных аминов, образующихся в результате гидролиза карбоксамидов [309, 517, 520]. Необходимый для этого карбениевый ион можно получить *in situ* из самых разнообразных субстратов (спиртов, простых эфиров, алкенов, алкилгалогенов), обычно в сильно кислых условиях, например, в 85—95%-ной фосфорной кислоте или в 90%-ной муравьиной кислоте; реакция с простыми или функционализированными нитрилами, например, с циангидринами и α-аминонитрилами, идет при 20—40 °C и приводит, как

правило, с отличными выходами к соответствующим вторичным амидам (914), вероятно, через промежуточно образующийся катион нитрилия (913). Ряд факторов согласуется с представлением об участии ионов карбения в реакции Риттера: образование продуктов скелетной перегруппировки, опыты с мечеными дейтерием соединениями [521] и образование продуктов, типичных для реакции Риттера, при взаимодействии устойчивых карбениевых ионов (например, тритильного [520] и хлордифенилметильного [522]) с нитрилами. Примером реакции Риттера можно считать взаимодействие алифатических или ароматических нитрилов с альдегидами в 85—98%-ной серной кислоте в отсутствие или в присутствии второго растворителя (например, муравьиной кислоты, фосфорной кислоты, уксусного ангидрида или хлороформа) при 30—50 °С, приводящее к N,N′-алкилиденбис(амиду) (915) [90, 517]. В конденсациях этого типа особенно высокую эффективность обнаруживает формальдегид, в качестве катализатора можно использовать метансульфокислоту.



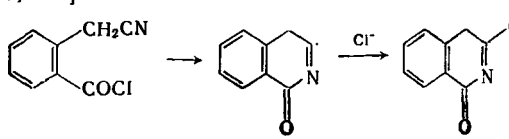
Самопроизвольное электрофильное замыкание цикла в промежуточно образовавшихся нитрилиевых катионах, полученных в результате реакции Риттера с диенами, гликолями и аналогичными субстратами, лежит в основе общего метода гетероциклизации, проходящей с высоким выходом и позволяющей получать Δ^1-пирролины, Δ^2-имидазолины, Δ^2-оксазолины, Δ^2-тиазолины, дигидро-1,3-оксазины и дигидро-1,3-тиазины [523, 524]. Примерами реакций этого типа могут служить катализируемые кислотами реакции оксираиов, тиранов и азиридинов с нитрилами, приводящие соответственно к Δ^2-оксазолинам, Δ^2-тиазолинам и Δ^2-имидазолинам (уравнение 265) [523, 524].



(265)

N-Арилнитрилиевые соли нельзя получить реакцией простых арилгалогенидов с нитрилами. Они образуются при обработке нитрилов арендиазониевыми солями, разлагающимися при температуре ниже 60 °C; если реакция проводится при более высокой температуре, то выходы снижаются из-за побочных реакций [91, 517, 518].

Нитрилы обычно не удается непосредственно превратить в N-ацилированные производные. Синтез N-ацилнитрилиевых солей (например, $R^1C{\equiv}\overset{+}{N}{-}COR^2\ AlCl_4^-$) проводят взаимодействием ацилгалогенидов с комплексами нитрилов с металлами [91, 517, 518]. Межмолекулярное ацилирование цианогруппы происходит с трудом, однако внутримолекулярное прямое ацилирование протекает гладко и, как и в случае внутримолекулярного алкилирования нитрилов (см. выше), позволяет синтезировать большое число гетероциклических соединений (см., например, уравнение 266) [523, 525].

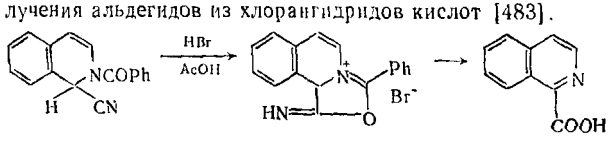


(266)

(2) Реакции с нуклеофильными реагентами

Реакции нитрилов с нуклеофильными агентами обычно протекают в присутствии кислого или основного катализатора. Особенно эффективен кислый катализ, так как субстрат предварительно превращается в высокоэлектрофильный нитрилиевый катион (см. уравнение 262). Простейшим примером нуклеофильного присоединения к тройной связи углерод — азот служит, пожалуй, хорошо известная реакция гидратации нитрилов в первичные карбоксамиды [91, 281, 309]. Нитрилы устойчивы к гидролизу, и для их превращения в амиды обычно необходимы жесткие кислые или щелочные условия, которые способствуют и последующему гидролизу до кислоты. В случае алифатических нитрилов в основных

условиях вторая стадия, гидролиз амида в кислоту, может быть более быстрой, чем первая стадия, гидратация нитрила в амид. Именно поэтому гидролиз нитрилов с целью получения амидов следует проводить в концентрированной серной или полифосфорной кислоте при комнатной или повышенной температуре. Для превращения нитрилов в амиды без последующего их гидролиза в кислоты можно также использовать трифторид бора в уксусной кислоте [91]. В тех случаях, когда гидратация тройной связи углерод — азот протекает особенно медленно, ее можно ускорить использованием более мощного нуклеофильного агента, гидропероксид-аниона (^-OOH). Действительно, нитрилы гладко и с высокими выходами превращаются в амиды при обработке пероксидом водорода в слабоосновной среде (реакция Радзишевского) [91, 309]. Первоначально образующиеся при этом производные пероксимидовой кислоты $RC(OOH)=NH$ могут использоваться как окислители. Так, для эпоксидирования алкенов и для N-окисления азагетероциклов широко используют реакцию с пероксидом водорода в присутствии ацетонитрила или, лучше, бензонитрила [91, 309]. Нитрилы превращаются в амиды и при непродолжительном кипячении с гидроксидом калия в *трет*-бутиловом спирте; выходы достигают 85—95% [526]. Недавно предложены методы гидратации нитрилов, которые позволяют отказаться от сильнокислых или сильнощелочных условий, используемых в классических методиках; получение амидов идет в строго нейтральных условиях. Один из таких методов, в котором как бы смоделирована способность ферментов превращать нитрилы в амиды путем гидролиза в мягких и строго соблюдаемых нейтральных условиях, состоит в использовании меркаптоэтанола как катализатора [527]. Гидратация нитрилов в мягких нейтральных условиях может ускоряться также и гомогенными катализаторами на основе комплексов переходных металлов [528]. Так, пентаамминохлororутений(III)хлорид $[(NH_3)_5RuCl]Cl_2$ катализирует гладкое превращение нитрилов в водной среде при комнатной температуре, выход амидов 64—99%. Гидролиз ацилцианидов водным раствором кислоты протекает «нормально», давая α-кетокислоты, тогда как по отношению к другим нуклеофильным агентам ацилцианиды ведут себя необычно (см. ниже) [91]. Однако при кислотном гидролизе продуктов реакции Рейссерта происходит их расщепление и образование гетероциклической карбоновой кислоты и альдегида, соответствующего исходному ацилирующему агенту (уравнение 267), что можно рассматривать и как косвенный способ получения альдегидов из хлорангидридов кислот [483].



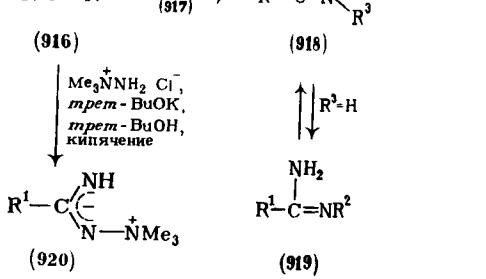
(267)

(60%)

Присоединение сероводорода к нитрилам в присутствии гидросульфид-иона позволяет получать с хорошим выходом тиоамиды. Тиоамиды образуются также при взаимодействии нитрилов с сероводородом в диметилформамиде при 60 °С в присутствии пиридина или триэтиламина [91].

Реакции алифатических и ароматических нитрилов со спиртами и фенолами и их тиоаналогами как в кислых, так и в основных средах представляют собой общий метод синтеза алкил- и арилимидатов и -тиоимидатов. Реакции присоединения этого типа подробно рассмотрены ранее (см. разд. 8.1.4) и не требуют дополнительных пояснений. Взаимодействие спиртов с ацилцианидами проходит не по типу присоединения к тройной связи углерод—азот, а, скорее, по типу замещения цианогруппы с образованием сложных эфиров [91].

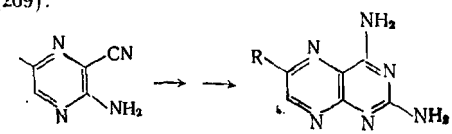
Реакции присоединения аминосоединений к нитрилам позволяют осуществить успешные синтезы аминоазометинов (амидинов [91, 281, 293, 309, 328], амидоксимов [91, 99б, 309, 330, 331] и амидразонов [91, 309, 329, 339]) (см. разд. 8.1.5), которые более удобны, хотя и менее эффективны, чем методы, основанные на реакциях нуклеофильного замещения, которым подвергаются имидоилгалогениды (см. с. 589) и имидаты (см. с. 604) при действии аминосоединений. В случае аммиака непосредственное присоединение к тройной связи углерод—азот — обратимый процесс. Реакция проходит лишь с нитрилами, содержащими электроноакцепторные заместители, например с трихлорацетонитрилом (916); в этом случае продуктом реакции является N,N-незамещенный амидин (918) (схема 268; $R^1 = CCl_3$, $R^2 = R^3 = H$).



(268)

Присоединение аммиака по тройной связи углерод—азот, как и гидратация, катализуется как кислотами, так и основаниями, поэтому для осуществления этой реакции вместо аммиака можно использовать аммонийную соль или амид щелочного металла. На практике N,N-незамещенные амидины получают нагреванием

нитрилов с тиоцианатом или алкилсульфонатом аммония в расплаве, обработкой нитрилов хлоридом или бромидом аммония в жидком аммиаке при 125—150 °С под давлением, а также обработкой нитрилов амидом натрия или калия в жидком аммиаке, или если требуются более высокие температуры, в аммиаке под давлением, иногда с добавкой растворителя (например, бензола, толуола или ксилола). Продуктами реакции нитрилов с амидами металлов являются металлированные амидины, гидролиз которых до амидинов следует проводить осторожно, чтобы не допустить гидролиза амидина до амида. Непосредственное присоединение аминов (917) по цианогруппе, приводящее к N-замещенным амидинам (918), подчиняется тем же требованиям, что и присоединение аммиака; для успешного осуществления этой реакции требуется кислый или основной катализатор. Однако взаимодействие нитрилов с гидрохлоридами аминов редко приводит к удовлетворительным выходам амидинов. Лучшим способом синтеза амидинов является сплавление нитрила с арилсульфонатной солью амина. Этот метод особенно пригоден для синтеза N-замещенных бензамидинов (918; $R^1 = Ar$, $R^2 = Alk$, $R^3 = H$ или $R^1 = R^2 = R^3 = Ar$) из первичных алкиламинов или диариламинов. Для получения N,N-диалкиламидинов (918; $R^2 = R^3 = Alk$), исходя из арилсульфонатов диалкиламинов, этот метод не пригоден, так как в условиях реакции проходит и дезалкилирование. Альтернативный метод, позволяющий получать N-замещенные амидины с приемлемым выходом,— нагревание смеси нитрила и амина с хлоридом алюминия в инертном растворителе и гидролиз образующегося комплекса амидина с хлоридом алюминия до свободного амидина. При реакции нитрилов с металлированными аминами также получают N-замещенные амидины. Металлирование можно осуществить *in situ*, нагревая смесь нитрила и амина в инертном растворителе с амидом натрия или калия. Более удобным методом является получение металлированных аминов обработкой аминов гидридом натрия в диметилсульфоксиде и последующее взаимодействие их с нитрилом в этом же растворителе при комнатной температуре. Присоединение аминов к нитрилам с образованием N-замещенных амидинов можно осуществить также и с помощью комплексов аминов с магнием, которые образуются при взаимодействии вторичных аминов с реактивами Гриньяра. Внутримолекулярное присоединение аминогруппы к тройной связи углерод—азот составляет основу классического и широко используемого общего метода синтеза гетероциклических амидинов [92, 523]. Пример гетероциклизации этого типа [529] приведен в уравнении (269).

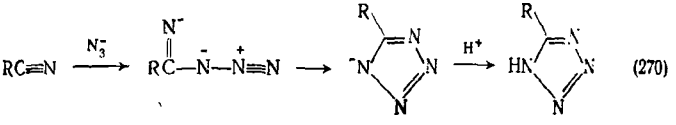


(269)

Внутримолекулярное присоединение амина к нитрилу часто протекает самопроизвольно и в этом отношении резко отличается от соответствующих межмолекулярных процессов, происходящих с большим трудом. Это указывает на то, что благоприятное пространственное расположение реагирующих групп облегчает нуклеофильное присоединение к тройной связи углерод—азот.

В отличие от аммиака гидроксиламин достаточно нуклеофилен и способен присоединяться как к алифатическим, так и к ароматическим нитрилам при 60—80 °С в этаноле в отсутствие катализатора; это практически общий метод синтеза амидоксимов, особенно пригодный для получения бензамидоксимов [схема (268); (916)→→(919); $R^1 = Ar$, $R^2 = OH$, $R^3 = H$]. Гидразин сам по себе или в сочетании с гидразидом натрия присоединяется к нитрилам аналогично и дает N-незамещенные амидразоны [схема (268); (916)→→(919); $R^2 = NH_2$, $R^3 = H$]. Присоединение гидразиниевых солей к алифатическим и ароматическим нитрилам в присутствии *трет*-бутоксида калия гладко приводит к амидразон-илидам (аминимидам) (920), соединениям своеобразной структуры [530].

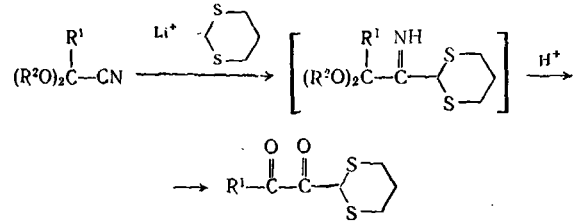
Примером присоединения анионов к тройной связи углерод—азот может служить общая реакция нитрилов с азид—ионом, в результате которой образуются тетразолы, вероятно, через промежуточное соединение — имидоилазид (уравнение 270) [523].



(270)

Нитрилы, не содержащие атомов водорода в α-положении, например ароматические нитрилы, легко присоединяют карбанионные реагенты по тройной связи углерод—азот с образованием иминов, которые можно выделить или гидролизом превратить в кетоны. Процессы этого типа с участием реактивов Гриньяра, литийорганических соединений и карбанионов из соединений с активной метиленовой группой (например, реакция Циглера—Торпа) были рассмотрены ранее при обсуждении синтеза иминов [разд. 8.1.2.1(1)]. Результат присоединения реактивов Гриньяра к бензонитрилу, как и следовало ожидать, зависит от соотношения субстрата и реагента; реакцию можно контролировать и получать с хорошими выходами имины, кетоны или третичные карбинамины [531]. Примером реакции присоединения карбанионов к тройной связи углерод—азот является также взаимодействие α-литийазометинов (оксимов и гидразонов) [532] и литийнитрозаминов [533] с нитрилами. Эта реакция лежит в основе общего метода синтеза пятичленных гетероциклов (пиразолов, изоксазолов и 1,2,3-триазолов). Кроме того, реакция нитрилов с карбанионом (метилтиометил)метилсульфоксида $MeSOCH_2SMe$ позво-

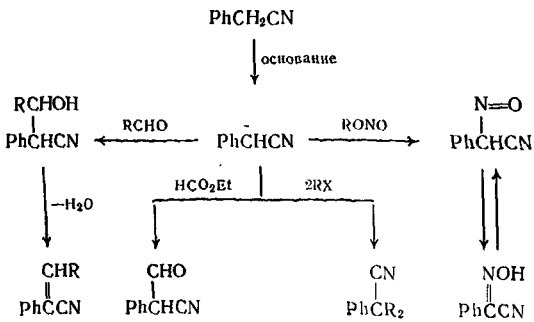
ляет осуществить новый синтез эфиров α-ацетиламинокислот [534а]. Ацилцианиды [91] ведут себя в реакциях с реактивами Гриньяра не так, как обычные нитрилы: вместо присоединения по цианогруппе происходит их расщепление с образованием кетонов. Реакция ацеталей ацилцианидов с литийдитианом протекает нормальным образом, с ее помощью можно осуществить синтез α-дикетонов (уравнение 271) [534б].



(271)

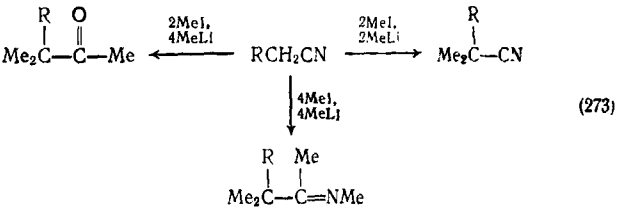
(68%)

При взаимодействии нитрилов, содержащих α-водородный атом, с карбанионными реагентами в большей степени происходит α-депротонирование, чем сопряженное присоединение к цианогруппе. Поскольку, однако, депротонирование и присоединение основания — конкурирующие процессы, направлением атаки можно до некоторой степени управлять путем выбора основания и среды, в которой проводится реакция: в случае относительно малоионизованных оснований в малополярных средах присоединение преобладает над депротонированием [91]. Карбанионы, полученные α-металлированием нитрилов,— реакционноспособные интермедиаты. Они могут вступать в различные реакции, типичные для карбанионов из соединений с активной метиленовой группой; их можно алкилировать, ацилировать и нитрозировать. Процессы этого типа проиллюстрированы на примере фенилацетонитрила (схема 272) [309].



(272)

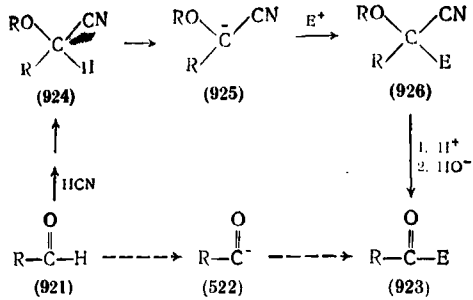
Галогенирование нитрилов в α-положение к цианогруппе трудно осуществить в стандартных условиях [309], но оно легко и с высоким выходом проходит при обработке α-цианокарбанионов четыреххлористым или четырехбромистым углеродом [535]. Ввести этоксикарбонильную группу в α-положение к цианогруппе можно легко и с высоким выходом путем металлирования нитрила диизопропиламидом лития в тетрагидрофуране при −74 ÷ −78 °С с последующей обработкой этилхлорформиатом или, лучше, диэтилкарбонатом [536]. Использование диизопропиламида лития в тетрагидрофуране при −78 °С позволяет провести моноалкилирование алифатических первичных нитрилов, которое трудно осуществить каким-либо другим способом [537]. При реакции первичных алифатических нитрилов с избытком метилиодида и метиллития в зависимости от соотношения основания и алкилирующего агента можно получить бис-α-метилированные нитрилы, соответствующие кетимины или кетоны (схема 273) [538].



(273)

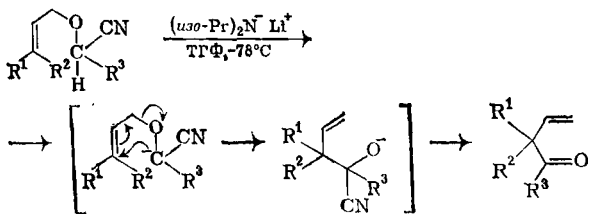
Легкодоступный по реакции цианометиллития с иодидом меди синтон, цианометилмедь $CuCH_2CN$, при реакции с аллилгалогенидами подвергается лишь моноалкилированию, это позволяет осуществить синтез γ,δ-ненасыщенных нитрилов с высокими выходами [539]. Применение водной щелочи в присутствии 18-краун-6 позволяет провести алкилирование фенил- и дифенилацетонитрилов с выходами 75—85% [540].

α-Цианокарбанионы в последнее время привлекли к себе внимание благодаря способности выступать в роли «замаскированных ацильных карбанионов», т. е. реагентов, использование которых как бы обращает (*umpolung* [541]) нормальный электрофильный характер карбонильной группы [схема 274; (**921**) --> --> (**922**) --> (**923**)]. Существуют два метода, в которых используется эта способность α-цианокарбанионов. В одном из них [542] алкил-, циклоалкил- или арилцианогидрин переводят в виниловый или тетрагидропираниловый эфир (защита HO-группы) [(**924**)], затем металлируют действием диизопропиламида лития и получают карбанион защищенного цианогидрина (**925**), который уже можно вводить в желаемые превращения под действием электрофильных агентов (например, провести алкилирование). Последующая обработка кислотой и основанием позволяет гладко перейти к функционализованному карбонильному соединению (**923**). Метод



(274)

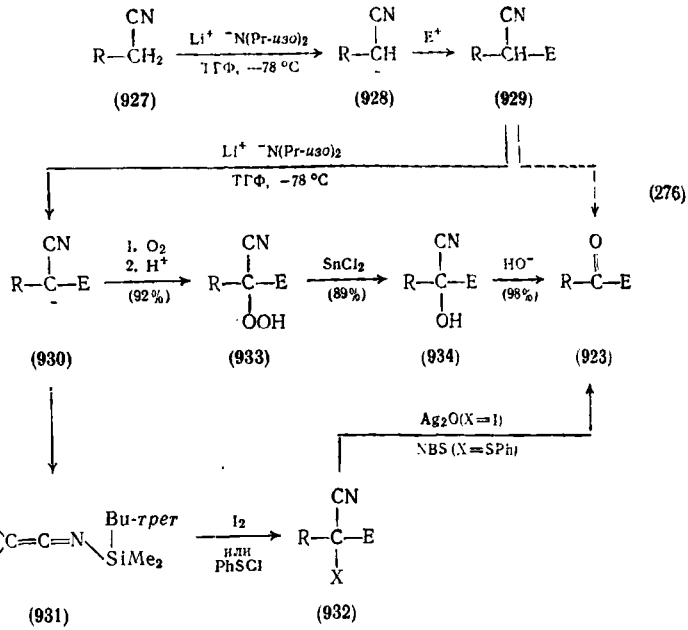
можно улучшить, используя триметилсилиловые эфиры цианги-дринов [543]. Таким путем удается провести превращение бензальдегидов в диарилкетоны обходным путем (арилированием карбаниона из манделонитрила) [544], а также превращение альдегидов в 1,4-дикарбонильные соединения с высоким выходом (70—85%) путем 1,4-присоединения к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям [545]. Последняя реакция имеет особое значение [545], поскольку другие возможные эквиваленты ацилкарбаниона, дитиан-анионы, реагируют с α,β-ненасыщенными соединениями по типу 1,2, а не 1,4-присоединения. Карбанионы цианогидринов участвуют также в катализируемом цианид-ионом присоединении альдегидов к α,β-ненасыщенным карбонильным и родственным соединениям в апротонных растворителях (например, в диметилформамиде или диметилсульфоксиде) [546]. С участием карбанионов цианогидринов протекает также самопроизвольный [2,3]-сигматропный сдвиг в аллиловых эфирах α-металлированных цианогидринов, приводящий к β,γ-ненасыщенным кетонам с выходами 36—90% (уравнение 275) [547].



(275)

Возможность реализации второго подхода к использованию α-цианокарбанионов как эквивалентов ацил-карбаниона определяется наличием метода, пригодного для мягкого окислительного децианирования после функционализации карбаниона [(927)→ →(928)→(929) --→ (923)]. Это достигается применением N-бромсукцинимида для окисления α-фенилтиопроизводного (932; X = SPh), полученного взаимодействием функционализированно-

го карбаниона (930) с фенилсульфенилхлоридом либо непосредственно, либо после превращения в промежуточный силилкетенимин (931) [548]. Иодирование силилкетенимина (931) дает α-иоднитрил (932; X = I), который можно окислить до карбонильного соединения (932) действием оксида серебра [548].



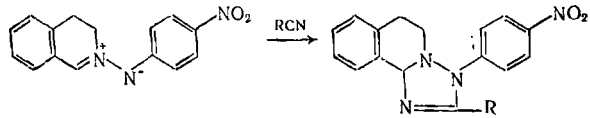
Другой (и более удобный) способ окисления состоит в превращении функционализированного карбаниона (930) реакцией с кислородом в гидропероксид (933). Гидропероксид взаимодействием с хлоридом олова (II) можно перевести в соответствующий циангидрин (934), из которого действием основания получают карбонильное соединение (923) [548]. Преимуществом этого способа по сравнению с окислительным превращением α-фенилтио- и α-иоднитрилов является возможность применения его для получения диалкил-, а также диарил- и арилалкилкетонов [548]. Алкилирование α-цианокарбанионов с последующим восстановительным децианированием действием калия в гексаметилтриамидофосфате было использовано в синтезе высших спиртов и альдегидов; выходы продуктов очень высоки [549]. Металлирование продуктов реакции Рейссерта действием гидрида натрия в диметилформамиде и последующими алкилированием и разложением

метоксидом натрия — наилучший метод синтеза 1-алкилизохинолинов и в особенности промежуточных соединений в синтезе изохинолиновых алкалоидов [483, 484].

Примером реакций нитрилов с активированными ароматическими соединениями (фенолами и их простыми эфирами) в условиях реакции Фриделя — Крафтса может служить синтез кетонов по Гёшу (см. с. 594). Внутримолекулярное взаимодействие нитрилиевого катиона с бензольным кольцом происходит, по-видимому, при реакции Бишлера — Напиральского, широко используемой для получения 3,4-дигидроизохинолинов, применяемых в синтезе изохинолиновых алкалоидов [523].

(3) Реакции циклоприсоединения [523]

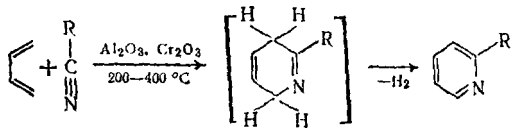
Тройная связь углерод—азот в отличие от двойной связи углерод—азот [см. разд. 8.1.2.2(3)] с большим трудом вступает в реакции циклоприсоединения. Так, например, для нитрилов неизвестны, по-видимому, простые реакции [1 + 2]-(карбены, нитрены) и [2 + 2]-циклоприсоединения. Хотя цианогруппа и выступает в роли диполярофила в диполярном [3 + 2]-циклоприсоединении (см. с. 523), такие реакции проходят только с ароматическими нитрилами, с нитрилами, активированными электроноакцепторными заместителями (например, с этилцианоформиатом EtO_2CCN) или с нитрилами, предварительно связанными в комплекс с кислотой Льюиса (например, с трифторидом бора). Имеется большое число примеров участия ароматических нитрилов в реакциях [3 + 2]-циклоприсоединения с октетностабилизованными 1,3-диполями, содержащими ортогональную двойную связь (с оксидами нитрилов, нитрилиминами, нитрил-илидами, диазоалканами и азидами) [523, 550]. С помощью этих реакций можно получить разнообразные пятичленные гетероциклические системы — 1,2,4-оксадиазолы, 1,2,4-триазолы, имидазолы, 1,2,3-триазолы и тетразолы. В то же время число примеров [3 + 2]-циклоприсоединения нитрилов к октетностабилизованным 1,3-диполям, не имеющим такой двойной связи (к нитронам, азометинимминам и азометин-илидам), сравнительно невелико [523]. В случае азометинимминов процессы этого типа приводят к Δ^3-1,2,4-триазолинам (уравнение 277).



(277)

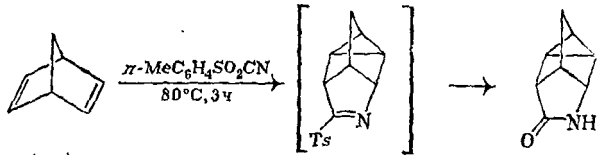
[4 + 2]-Циклоприсоединение (реакция Дильса — Альдера) простых нитрилов к 1,3-диенам протекает очень вяло, при высоких температурах (200—400 °C); оно ускоряется в присутствии кислых катализаторов [523]. Продукты этих реакций — производные

пиридина (938) — образуются за счет ароматизации первичных циклоаддуктов (3,6-дигидропиридинов) (937) в крайне жестких условиях проведения реакции (уравнение 278; R = Me, Et, Ph) [523].



(935) (936) (937) (938) (278)

Нитрилы, активированные электроноакцепторными заместителями, например трифторацетонитрил, вступают в реакцию [4 + 2]-циклоприсоединения с 1,3-диенами в более мягких условиях [523]. Особенно высокой реакционной способностью в этих реакциях обладает *п*-толуолсульфонилцианид [551]. Было показано [551], что при его взаимодействии с норборнадиеном (939) происходит редкий тип [2 + 2 + 2]-гомосопряженной реакции Дильса — Альдера, хотя и с низким выходом (18%) (уравнение 279).



(939) (940) (941) (279)

(4) Восстановление [90, 309]

Тройная связь азот—углерод подобно двойной связи углерод—азот [разд. 8.1.2.2(5)] может быть восстановлена под действием самых различных агентов, включая системы металл — донор протона, комплексные гидриды и водород в присутствии катализаторов. Реагенты типа металл — донор протона, например олово и соляная кислота, натрий и этанол или амальгама натрия в водной среде, способны восстанавливать нитрилы до первичных аминов. Однако восстановление осложняется побочными реакциями и имеет ограниченное препаративное значение. Реакция нитрилов с хлоридом олова(II) в присутствии хлористого водорода с последующим гидролизом образовавшейся соли имина до альдегида (синтез альдегидов по Стефену), строго говоря, относится к реакциям восстановительного дехлорирования соли имидоилгалогенида и была рассмотрена в разделе, посвященном синтезу азоме-

тинов (см. с. 495). Было показано, что восстановление ароилцианидов хлоридом олова(II) в присутствии хлористого водорода позволяет получить с высоким выходом (50—78%) гидрохлориды ароилметиламина $ArCOCH_2\overset{+}{N}H_3\ Cl^-$ [552], которые трудно получить каким-либо другим способом. Щелочные металлы в гексаметилтриамидофосфате вызывают восстановительное децианирование нитрилов в углеводороды [553], что позволяет осуществить удаление цианогруппы после того, как α-цианокарбанионы сыграли свою роль как нуклеофильные агенты (см. выше) [549].

Восстановление нитрилов алюмогидридом лития в обычных условиях дает первичные амины; вторичные амины, осложняющие процесс каталитического восстановления нитрилов (см. ниже) [90], при этом не образуются. Частичное восстановление нитрилов до иминов можно успешно осуществить с помощью алюмогидрида лития при низкой температуре; это можно рассматривать как удобный метод синтеза альдегидов (если проводить *in situ* гидролиз образующихся иминов) [90]. Восстановительное превращение нитрилов в ароматические и алифатические альдегиды через имины можно также провести с высоким выходом с использованием триэтоксиалюмогидрида лития [90]. Производные ацетонитрила, содержащие α-водородные атомы, устойчивы к восстановлению под действием алюмогидрида лития вследствие инертности промежуточно образующегося комплекса металла. Тем не менее восстановление в таких случаях можно удовлетворительно провести, если использовать алюмогидрид лития в сочетании с трихлоридом алюминия [90]. Простые нитрилы не восстанавливаются борогидридом натрия [90, 554], а более реакционноспособные нитрилиевые соли восстанавливаются этим реагентом до первичных аминов [554]. Успешное восстановление нитрилов в амины под действием диборана можно объяснить первоначальной координацией восстанавливающего агента по атому азота и образованием нитрилиевого комплекса, который уже более склонен к присоединению гидрид-иона [90]. В отличие от полного восстановления до первичных аминов под действием борогидрида натрия и диборана восстановление алкил- и арилнитрилиевых солей триэтилсиланом Et_3SiH происходит частично, образующиеся имины можно подвергнуть гидролизу *in situ* и получить алифатические и ароматические альдегиды с выходами 41—90% [554].

Тройная связь углерод—азот в меньшей степени, чем связи C=C или C≡C, подвергается каталитическому гидрированию. Однако возможно успешное каталитическое гидрирование нитрилов в первичные амины над никелем Ренея в метанольном растворе аммиака при 25—50 °C и $(35—70)10^5$ Па [555]. В отсутствие аммиака происходит конкурирующее образование вторичных аминов в результате присоединения продукта реакции, первичного амина, к промежуточному имину и последующего восстановительного дезаминирования [90, 555]. Действительно, каталитиче-

ское гидрирование нитрилов в присутствии первичных аминов является удобным способом синтеза вторичных аминов [90]. Каталитическое гидрирование нитрилов можно провести и с использованием платинового или палладиевого катализатора; в кислой среде продукт реакции — первичный амин, в нейтральной — вторичный [90]. Каталитическое гидрирование нитрилов подобно восстановлению комплексными гидридами можно провести в контролируемых условиях и получить имины, а из них после гидролиза *in situ* — альдегиды. Таким путем был осуществлен синтез труднодоступного миндального альдегида $ArCH(OH)CHO$ путем гидрирования нитрила миндальной кислоты над никелем Ренея в сильнокислой среде [556]. Ароматические нитрилы восстанавливаются (гидратированными электронами) в ароматические альдегиды при облучении в водном растворе щелочи; выходы составляют 40—75% [557].

8.2.3. ПОЛИЦИАНОСОЕДИНЕНИЯ

Накопление в одной молекуле высокополярных и не создающих пространственных затруднений цианогрупп зачастую придает полицианосоединениям уникальные физические и химические свойства. Выделение полицианосоединений в особый класс было сделано сравнительно недавно [558—560], это оправдывает вынесение их в отдельный раздел в рамках данного изложения.

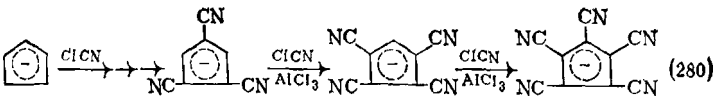
К полицианосоединениям можно отнести большое число структур: от полицианоалканов до полицианоалкеиов и полицианоароматических соединений. Несмотря на различие в структурах, у них, однако, много общих химических характеристик, и именно на основе этого родства решено рассматривать химию полицианосоединений с единых позиций. В данный обзор, естественно, вошел не весь имеющийся обширный материал по данному вопросу [558]; цель данного обзора состоит в том, чтобы на избранных примерах обрисовать наиболее яркие особенности синтеза и реакционной способности полицианосоединений. Там, где это необходимо, речь пойдет о синтезе и реакционной способности моноцианоалкенов и дицианосоединений.

8.2.3.1. Методы получения полицианосоединений

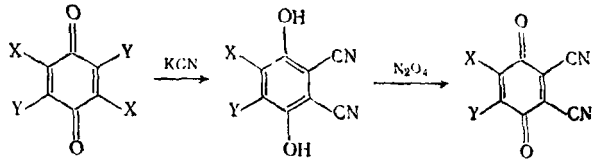
Методы, приводящие к полицианосоединениям, основаны, главным образом, на тех превращениях, которые применимы для синтеза простых нитрилов (см. разд. 8.2.2.1). Они включают введение цианогруппы путем реакций замещения или присоединения, а также создание новых тройных связей углерод—азот с помощью реакций отщепления или перегруппировок. Введение субстратов,

уже содержащих цианогруппу, в реакции конденсации или отщепления применяется, в частности, для синтеза цианоалкенов.

При действии цианида меди(I) в диметилформамиде при 0—25 °С происходит гладкое замещение фтора в 1,3,5-трицианo-2,4,6-трифторбензоле [561], а также одновременное замещение алкоксигруппы и хлора в 1-алкокси-3,5-дихлор-2,4,6-трицианобензоле [562]; это реальный путь синтеза гексацианобензола. Обработка цианидом меди(I) при повышенной температуре (150 °С) используется также для превращения *цис-* и *транс*-1,2-диподэтиленов в нитрилы малеиновой и фумаровой кислот, соответственно [454]. Лучшим методом синтеза интересного полицианоалкана цианоформа (трицианометана) является реакция броммалонодинитрила с цианидом калия [558, 563]. Вообще же полицианоалканы чаще всего получают замещением галогена в галогеноцианах действием α-цианометиленовых соединений или образованных из них карбанионов. Примерами превращений такого типа могут служить взаимодействие ацетонитрила с хлорцианом при сильном нагревании, приводящее с количественным выходом к малонодинитрилу [563], и синтезы *трицианометанов* $RC(CN)_3$ [558, 563], в частности гексацианоэтана [558], реакцией хлорцианa с натриймалонодинитрилами или натрийпентацианоэтанидом $Na^+ {}^-C_2(CN)_5$, соответственно. Используя хлорцианн и гидрид натрия, можно осуществить ступенчатое превращение циклопентадиенидиона (942) в трицианопроизводное (943), которое обработкой хлорцианом в присутствии трихлорида алюминия можно перевести в тетра- и пентацианоциклопентадиенид [(944) и (945)] [558] (уравнение 280).



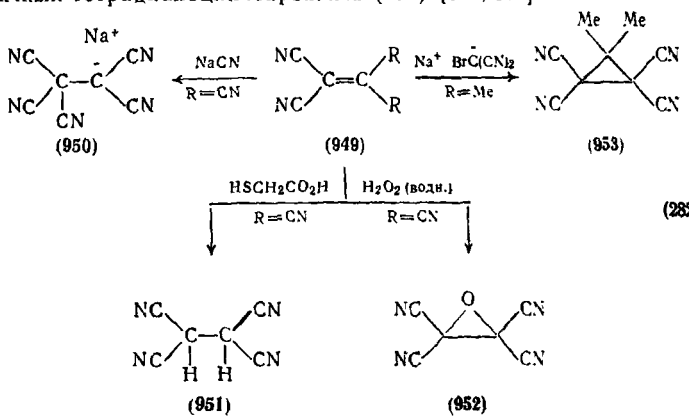
Присоединение цианида к кратным связям позволяет осуществить синтез цианоалкенов и их полицианоаналогов. Так, например, акрилонитрил получают в промышленных масштабах присоединением цианистого водорода к ацетилену при 80 °С *в присутствии* хлорида *меди*(I), хлорида аммония и хлористого водорода (катализатор Ньюланда) [454]. Присоединение цианид-иона к хлорированным *п*-бензохинонам и последующее окисление образовавшихся цианогидрохинонов оксидами азота представляет собой общий метод синтеза полицианo-*п*-бензохинонов. Примером может служить получение 2,3-дихлор-5,6-дицианo-*п*-бензохинона (948) из 2,3,5,6-тетрахлор-*п*-бензохинона (946) (уравнение 281; X = Y = Cl) и синтез 2,3,5,6-тетрацианo-*п*-бензохинона (948; X = Y = CN) из 2,5-дихлор-3,6-дицианo-*п*-бензохинона (946; X = Cl, Y = CN) [454, 558].



(281)

(946) (947) (948)

Реакции присоединения к легкодоступному тетрацианоэтилену (ТЦЭ) (см. ниже) — еще один источник интересных полицианосоединений. Так, реакция цианида натрия с избытком тетрацианоэтилена (949; R = CN) (во избежание образования анион-радикалов, см. ниже) приводит к пентацианоэтаниду натрия (950) [558]. Каталитическое восстановление ТЦЭ или, что более удобно, восстановление действием иодистоводородной или меркаптоуксусной кислоты — удобный источник получения тетрацианоэтана (951) [558, 559]. Окисление ТЦЭ водным раствором пероксида водорода — лучший способ синтеза тетрацианэтиленоксида (952) [558]. Присоединение натрийбромдицианометанида к алкилиден- или арилиденмалонодинитрилам, как полученным специально, так и приготовленным *in situ* из алифатических или ароматических альдегидов или алифатических кетонов и малонодинитрила, в присутствии водного раствора иодида калия (реакция Видеквиста) представляет собой общий способ синтеза различных тетрацианоциклопропанов (953) [558, 563].

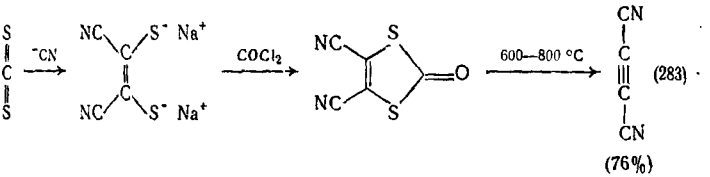


(282)

(950) (949) (953) (951) (952)

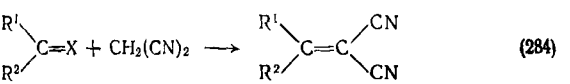
Ненасыщенные полицианосоединения можно получить с помощью реакций отщепления, к которым относятся процессы создания новой цианогруппы за счет образования тройной связи углерод—азот, и процессы, позволяющие ввести кратную связь углерод — углерод в субстраты, в которых уже присутствует цианогруппа. Оба этих подхода иллюстрированы на примере синтеза

дицианоацетилена, обладающего уникальной структурой азаполиалкина ($N{\equiv}C{-}C{\equiv}C{-}C{\equiv}N$). Его можно получить реакцией ацетилендикарбоксамида с пентоксидом фосфора [558] (это пример образования динитрила дегидратацией амида, см. с. 658) или, с высоким выходом, путем газофазного пиролиза 4,5-дициано-1,3-дитиолона-2, который можно легко получить реакцией цианида натрия с сероуглеродом с последующей обработкой образовавшейся динатриевой соли димеркаптомалеодинитрила фосгеном (уравнение 283) [500, 558].



Полицианоалкены часто удобно получать с помощью классических приемов галогенирования и последующего дегалогенирования или дегидрогалогенирования; типичным примером является бромирование — дегидробромирование трицианоэтана, приводящее к трицианоэтилену [559]. Моно- или дихлорирование 1,2-дицианоциклобутана пентахлоридом фосфора и последующее дегидрохлорирование триэтиламином или дехлорирование никелем Ренея позволяет получить 1,2-дицианоциклобутен [564].

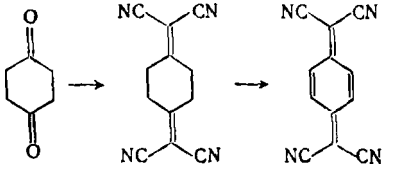
Для синтеза полицианоалкенов с успехом применяют также и реакции конденсации с участием малонодинитрила или его производных. Классическим примером является конденсация альдегидов и кетонов (**954**; X = O) с малонодинитрилом (**955**) по Кнёвенагелю в присутствии основного катализатора (например, алкоксида металла, пиридина, пиперидина или амида натрия) или уксусного ангидрида, позволяющая в ряде случаев получать с отличным выходом илиденмалонодинитрилы (**956**) (уравнение 284) [454, 563, 565].



(**954**) (**955**) (**956**)

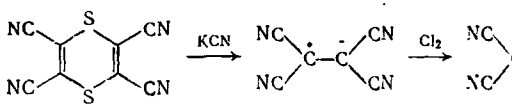
Реакции этого типа, однако, несмотря на широкое распространение, не лишены некоторых недостатков: трудная доступность некоторых карбонильных соединений, невозможность использования затрудненных субстратов, а также протекание побочных процессов, главным образом, реакции присоединения по Михаэлю непрореагировавшего малонодинитрила к α,β-непредельному нитрилу [454, 465]. Общий метод, который позволяет преодолеть все эти трудности и получить илиденмалононитрилы с высокими выходами (75—90%), состоит в конденсации кетимата металла (**954**; $X = N^- M^+$) (легкодоступного в результате реакции нитрила с

реактивом Гриньяра или литийорганическим соединением) с двумя эквивалентами малонодинитрила [565]. Конденсация циклогександиона-1,4 (957) с малонодинитрилом в присутствии β-аланина приводит к бисаддукту (958), который при окислении N-бромсукцинимидом или бромом в присутствии пиридина или триэтиламина превращается в 7,7,8,8-тетрацианохинодиметан (ТЦХМ) (959) (уравнение 285) [558, 563].



(957) (958) (959) (285)

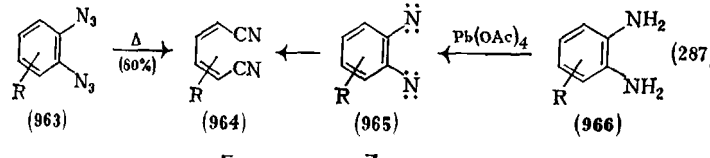
Этот метод является общим методом синтеза технически важных полицианоалкенов вследствие легкой доступности исходных циклогександионов-1,4, получаемых восстановлением по Берчу 1,4-диметоксибензолов. Конденсация альдегидов и кетонов с цианалкилиденфосфоранами [454] или цианалкилфосфонатами [566] по Виттигу, позволяющая получать α,β-ненасыщенные нитрилы с отличными выходами, неприменима для получения илиденмалононитрилов, так как соответствующие дицианофосфорные реагенты слишком устойчивы. Тетрацианоэтилен можно получить окислением малонодинитрила хлором или монохлоридом серы при 450 °С [558, 559]; более удобным методом синтеза служит автоконденсация дибромма лонодинитрила в присутствии медного катализатора [558, 559]. Было показано, что при кипячении производных ацетонитрила (например, этилцианацетата) с тионилхлоридом образуются соответствующие 1,2-дицианоэтилены с хорошим выходом (65—70%) [567]. Однако при использовании этого метода в случае малонодинитрила тетрацианоэтилен был получен с низким выходом [567]. Тетрацианоэтилен (962) можно получить также реакцией тетрациано-1,4-дитиина (960) с цианидом калия с последующим окислением образовавшегося анион-радикала хлором (уравнение 286) [558].

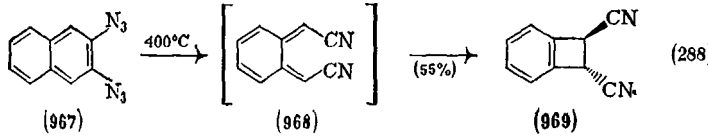


(960) (961) (962) (286)

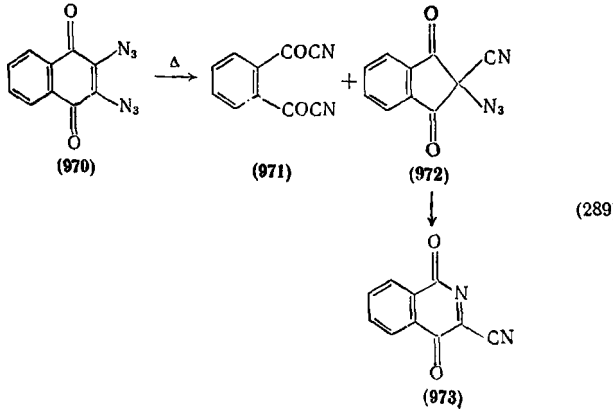
Дицианосоединения нередко оказываются конечными продуктами перегруппировок диазидопроизводных. Классическим примером может служить пиролитическое превращение 1,2-диазидобензолов (963) в *цис,цис*-1,4-дицианобутадиены-1,3 (964) (уравнение

287) [94, 454, 458]. К тому же результату приводит окисление 1,2-диаминобензолов (966) тетраацетатом свинца [98, 454, 458] или пероксидом никеля(IV) [454, 458]; по-видимому, интермедиатами служат нитрены (965). Было показано, что такое превращение можно осуществить и просто окислением 1,2-диаминобензола кислородом воздуха в присутствии хлорида меди(I) и пиридина [568]. Конротаторным замыканием цикла в промежуточно образующемся *цис,цис*-дицнано-о-хиноидметане (968), определяемым необходимостью сохранения молекулярной симметрии, можно объяснить стереоспецифическое образование *транс*-1,2-дициано-1,2-дигидробензоциклобутена (969) при вакуумном флеш-пиролизе 2,3-диазидонафталина (967) [569].





Термолитическая перегруппировка 2,3-диазидо-1,4-нафтохинона (970) приводит к ожидаемому продукту раскрытия цикла, *о*-фталоилцианиду (971), а также к необычному продукту — 2-аза-3-цнано-1,4-нафтохинону (973), по-видимому, с промежуточным образованием 2-азидо-2-цианоиндандиона-1,3 (972), который можно выделить [570].



8.2.3.2. Реакции полицианосоединений

Химические свойства полицианосоединений определяются не столько реакциями самих цианогрупп, сколько совместным влиянием электроноакцепторных цианогрупп на поведение других заместителей. Так, например, это приводит к резкому повышению стабильности соседних анионных центров, а также к повышению реакционной способности ненасыщенных соединений в реакциях нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения. Именно эти аспекты реакционной способности полицианосоединений и выдвинуты на первый план в приведенном ниже обзоре.

(1) Реакции с электрофильными реагентами

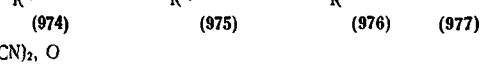
Трицианометан (цианоформ) существует в таутомерной кетенимнной форме $(NC)_2C{=}C{=}NH$ [558], поэтому он легко реагирует с галогеноводородами и дает 1-амино-1-галоген-2,2-дицианоэтилены $(NC)_2C{=}C(X)NH_2$; реакция, по-видимому, начинается с протонирования и завершается присоединением галогенида [558]. 1,2-Присоединение хлора к тетрацианоэтилену и 1,6-присоединение хлора к тетрацианохинодиметану, напротив, катализируются хлорид-ионами. Полагают, что при этом вначале протекает нуклеофильная атака хлорид-ионом с образованием хлоркарбаниона, а затем хлорирование этого карбаниона (т. е. хлор по отношению к ТЦЭ и ТЦХМ ведет себя как нуклеофил, а не как электрофил) [558]. Как ни странно, галогеноводороды (HCl, HBr, HI) и бром легко присоединяются к дицианоацетилену, образуя соответственно 1,2-дицианвинилгалогениды (стереохимия продуктов не установлена) и 1,2-дибромфумародинитрил (выход 57%). Поскольку маловероятно, чтобы к тройной углерод-углеродной связи в дицианоацетилене с крайне пониженной электронной плотностью происходило электрофильное присоединение, объяснением этих реакций, скорее всего, служит предположение о первоначальной нуклеофильной атаке галогенид-ионом с образованием карбанионного интермедиата, который далее подвергается протонированию или галогенированию. Как и в случае ТЦЭ и ТЦХМ, ярко выраженная пониженная электронная плотность тройной углерод-углеродной связи в дицианоацетилене способствует, по-видимому, тому, чтобы обычные электрофильные реагенты выступали в роли нуклеофилов.

Тетрацианэтиленоксид ведет себя обычно в реакциях с уксусным ангидридом и ацетилхлоридом, давая соответственно диацетат тетрацианэтиленгликоля и 2-хлортетрацианоэтилацетат [558].

(2) Реакции с нуклеофильными реагентами

Способность цианогруппы активировать связанную с ней кратную углерод-углеродную связь к нуклеофильной атаке хорошо известна. Простейшей иллюстрацией этого служит та легкость, с которой акрилонитрил присоединяет самые разнообразные

нуклеофилы (спирты, тиолы, аминосоединения, соединения с активной метиленовой группой), что служит основой использования этого соединения как цианэтилирующего агента [571]. Как и следовало ожидать, ненасыщенные полицианосоединения обладают повышенной реакционной способностью к нуклеофильному присоединению; в этом отношении алкилиденмалононитрилы напоминают карбонильную группу [560]. Это служит еще одним доводом в пользу существования аналогии между группировкой NC—C—CN и кислородом и, следовательно, между малонодинитрилом $H_2C(CN)_2$ и водой [560, 572]. Поэтому гидролитическое расщепление алкилиденмалононитрилов [974; $X=C(CN)_2$] до карбонильных соединений и малонодинитрила (с предварительным образованием гидратов) [560] протекает аналогично хорошо известному обратимому процессу гидратации карбонильных соединений (уравнение 289).

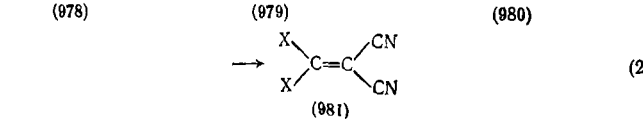


(289)

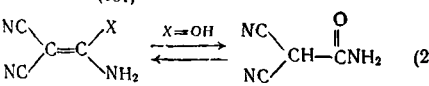
(974) (975) (976) (977)

$X = C(CN)_2$, O

Гидролиз тетрацианоэтилена (978) в нейтральной или слабокислой среде, напротив, дает *трициановинилловый спирт* (980; X = OH), образование которого можно объяснить первоначальной гидратацией и последующим отщеплением цианистого водорода (уравнение 290) [558, 559]. Гидролиз тетрацианоэтилена в щелочной среде протекает более сложно и приводит к пентацианопропенид-иону $(NC)_2C=C(CN)C^-(CN)_2$ за счет сопряженного присоединения *первичного карбанионного аддукта* к непрореагировавшему тетрацианоэтилену [558, 559]. При обработке цианоформа водой гидратируется лишь одна из трех цианогрупп, что вполне согласуется с представлением о том, что он реагирует в таутомерной кетеиминной форме (982) (уравнение 291) [558].

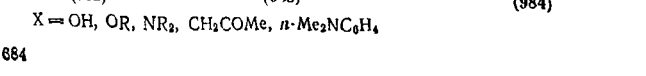


(978) (979) (980)



(290)

(981)

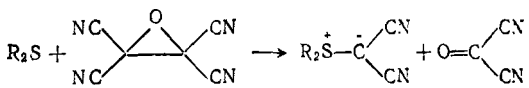


(291)

(982) (983) (984)

X = OH, OR, NR_2, CH_2COMe, n-$Me_2NC_6H_4$

Повышенная реакционная способность гексацианобензола по отношению к нуклеофильной атаке видна из того факта, что одна из цианогрупп замещается уже просто при обработке водой при комнатной температуре; выход пентацианофенола составляет 95% [573]. Спирты (или, лучше, соответствующие алкоксиды) также реагируют с *гексацианобензолом* при комнатной температуре с замещением одной цианогруппы и образованием простых эфиров пентацианофенола [562]. При нагревании ТЦЭ со спиртами в присутствии мочевины также происходит последовательное замещение двух из четырех цианогрупп; можно выделить трициановинильные эфиры (980; X = OR) и, в результате дальнейшей реакции, *ацетали дицианокетена* (981; X = OR) [558, 559]. Спирты присоединяются к цианоформу в его кетениминной форме и дают 1-алкокси-1-амино-2,2-дицианоэтилены (983; X = OR) [558]. Высокой склонностью к реакциям нуклеофильного присоединения обладает тройная связь углерод—углерод в дицианоацетилене; реакция его со спиртами и тиолами происходит очень легко при комнатной температуре и приводит к смеси *цис-* и *транс*-изомеров 1,2-дициановинилового эфира или тиоэфира, в которой обычно преобладает *цис*-изомер [558]. Легкость протекания этих реакций особенно заметна при сравнении условий их протекания с условиями, необходимыми для присоединения тех же агентов к диметиловому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты (150—200 °C), что свидетельствует о повышенной реакционной способности тройной связи углерод—углерод в дицианоацетилене к нуклеофильной атаке. Интересными примерами взаимодействия полицианосоединений с серусодержащими нуклеофилами могут служить реакции тетрацианэтиленоксида (986) с диалкил- и диарилсульфидами. Эти реакции протекают с разрывом C—C- и C—O-связей и приводят с хорошими выходами к илидам серы (987) (выход 62—85%); их можно использовать также как эффективный метод получения труднодоступного карбонилцианида (988) (уравнение 292) [558].



(292)

(985) (986) (987) (988)

Реакции полицианосоединений с азотсодержащими нуклеофилами протекают так же, как с кислород- и серусодержащими соединениями. Так, по аналогии с реакцией со спиртами (см. выше), цианоформ (982) присоединяет пиперидин и дает соответствующий аминаль [983; X = N(CH$_2$)$_5$] [558]. Аналогично ведет себя и тетрацианоэтилен (978) — при действии первичных и вторичных аминов происходит последовательное замещение двух цианогрупп и образование вначале N-(трициановинил)аминов (980; X=NR$_2$), а затем аминалей (981; X=NR$_2$) [558, 559]. При

взаимодействии тетрацианохинодиметана с первичными и вторичными аминами также удается провести ступенчатое замещение двух цианогрупп [558]. Тетрацианоэтилен реагирует с аммиаком и с гидразином, давая соответствующие бис(трициановинильные) производные [558, 559].

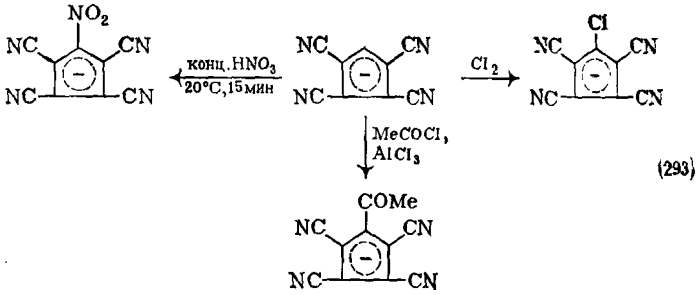
$$(NC)_2C{=}C(CN){-}(NH)_n{-}C(CN){=}C(CN)_2 \qquad n = 1 \text{ или } 2$$

Вследствие повышенной склонности к реакциям нуклеофильного присоединения дицианоацетилен реагирует с аммиаком, первичными и вторичными аминами при комнатной (или пониженной) температуре и дает смесь *цис-* и *транс*-1,2-дициановиниламиносоединений [558]. Реакция тетрацианэтиленоксида с пиридином протекает так же, как и с сульфидами (см. уравнение 292), и приводит к соответствующим пиридиний-илидам; в этом случае побочный продукт реакции, карбонилцианид, выделить не удается [558].

Дополнительным доказательством высокой реакционной способности полицианоалкенов по отношению к нуклеофильному присоединению служит их легко протекающее взаимодействие с карбанионными реагентами. В отличие от рассмотренных выше реакций присоединения кислород-, серу- и азотсодержащих нуклеофилов при реакции с карбанионами обычно образуются устойчивые 1,2-аддукты. Примером реакций этого типа может служить сопряженное присоединение реактивов Гриньяра [560] и трихлорметанид-иона $^-CCl_3$ [574] к илиденмалононитрилам. Подобное 1,2-присоединение наблюдается и при взаимодействии тетрацианоэтилена с енолизующимися кетонами, например с ацетоном, катализируемом трифторидом бора или ионами серебра [(978)→(979); X = CH_2COMe] [558, 559]. Сопряженное присоединение аниона малонодинитрила к ТЦХМ (959), напротив, сопровождается последующим отщеплением цианид-иона, так что суммарный результат реакции состоит в нуклеофильном замещении одной из цианогрупп карбанионным реагентом [558].

Выше уже обсуждалась склонность цианоалканов к α-депротонированию (см. с. 670—674); оно протекает с еще большей легкостью при наличии двух или большего числа цианогрупп, в результате чего увеличивается стабильность соответствующего карбаниона. Так, например, малонодинитрил легко превращается в натриймалонодинитрил с помощью различных методов, в том числе при обработке этанольным раствором этоксида натрия или гидридом натрия в диметилсульфоксиде [563]. Как и следовало ожидать, натриймалонодинитрил обладает высокой нуклеофильностью и может претерпевать разнообразные превращения, включая моно- и дигалогенирование (например, при действии брома), диалкилирование (при действии метилиодида) и ацилирование (при реакции с этилхлорформиатом) [563]. Известно большое число примеров, свидетельствующих о том, что анион малонодини-

нитрила вступает в реакции конденсации с карбонильными и родственными им соединениями [563]. Суммарный стабилизующий эффект цианогрупп в полицианоалканах (например, в цианоформе, тетрацианоэтане) настолько велик, что эти соединения более устойчивы в виде соответствующих анионов, чем в виде соответствующих свободных кислот. Эти соединения полностью ионизованы в водном растворе, и их лучше всего выделять и хранить в виде солей щелочных металлов или четвертичных аммониевых солей [558, 572]. Наибольшей устойчивостью обладает пентацианоциклопентадиенид-ион (**945**). Он устойчив на воздухе до 400 °С и не протонируется даже в хлорной кислоте, следовательно, соответствующая ему кислота сильнее хлорной! [558]. Несмотря на исключительную устойчивость, полицианокарбанионы реагируют, правда, вяло, с электрофильными реагентами. Примерами реакций такого типа могут служить бромирование и алкилирование трицианометанида серебра $(NC)_3C^-\ Ag^+$ [558]. Исключением является тетрацианоциклопентадиенид-ион, который, будучи ароматическим соединением небензоидной структуры, легко подвергается электрофильному замещению (например, нитрованию, галогенированию, ацилированию по Фриделю — Крафтсу) (схема 293) [558].

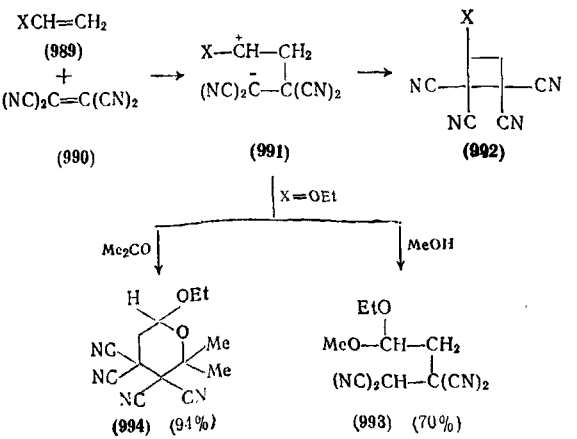


(293)

Электрофильная способность полицианоалкенов видна также из того, что тетрацианоэтилен (**978**) может реагировать с активированными аренами (например, с простыми эфирами фенолов, N,N-диметиланилином) и даже с неактивированными аренами (бензолом, толуолом) в присутствии трихлорида алюминия как катализатора, давая соответствующие трициановинилпроизводные, например (**980**; $X = n\text{-}Me_2NC_6H_4$) [558, 559]. В таких реакциях удается выделить промежуточный аддукт (**979**) [575], который распадается по механизму *E1cB*; было тщательно исследовано, каким именно образом происходит его превращение в трициановинильный продукт [576]. Тетрацианохиноидиметан может вступать в аналогичные реакции замещения с активированными аренами [558].

(3) Реакции циклоприсоединения

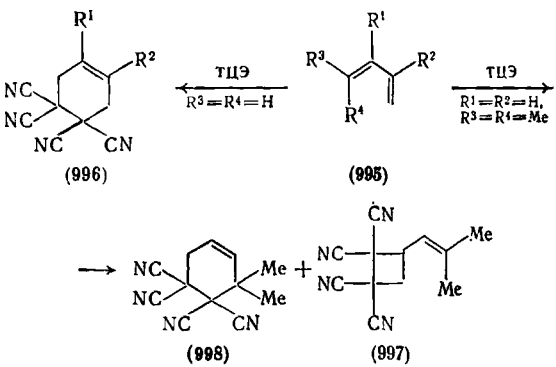
Способность простых α,β-ненасыщенных нитрилов, таких, как акрилонитрил и 1,2-дицианоэтилены (например, фумародинитрил, малодинитрил, 1,2-дицианоциклобутен), выступать в роли диенофильного компонента в реакции классического [4 + 2]-циклоприсоединения (реакция Дильса — Альдера) хорошо известна [175, 564, 577] и не будет подробно рассмотрена в данном разделе. Суммарный электроноакцепторный эффект цианогрупп в полицианоалкенах увеличивает эту способность до такой степени, что полицианоалкены относятся к числу наиболее реакционноспособных партнеров в реакциях циклоприсоединения. Так, тетрацианоэтилен (990) хотя и не реагирует с соединениями с неактивированной двойной связью углерод—углерод, но с алкенами с повышенной электронной плотностью (например, со стиролами, виниловыми эфирами, винилсульфидами и енаминами) легко вступает в реакции [2 + 2]-циклоприсоединения и образует производные циклобутана (992); реакция проводится при низких температурах (0—30 °C), выходы продуктов 80—94% (схема 294; X = Ar, OR, SR, NR_2) [175, 438, 558, 559, 578]. Отметим при этом, что [2 + 2]-циклоприсоединение фторалкенов к алленам протекает при температурах 100—200 °C [559]. Поскольку в соответствии с правилами сохранения орбитальной симметрии согласованный процесс термического [2 + 2]-циклоприсоединения алкенов запрещен, его рассматривают как ступенчатый бирадикальный процесс [175, 438]. С предположением о синхронном механизме не согласуются кинетические параметры и часто низкая стереоспецифичность реакций [2 + 2]-циклоприсоединения тетрацианоэтилена, хотя они вполне отвечают возможному ступенчатому присоединению через



(294)

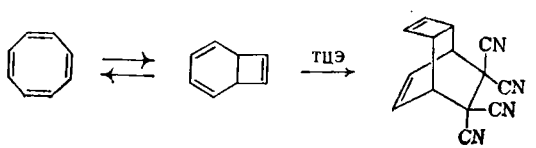
1,4-диполярный интермедиат (991) [438, 578—580]. Такому ходу реакции отвечают и данные о влиянии полярных заместителей и среды на скорость [2 + 2]-циклоприсоединения к тетрацианоэтилену [438, 558, 578, 579, 581]. Так, например, циклоприсоединение *п*-метоксистирола к ТЦЭ в нитрометане происходит за одну минуту, тогда как в четыреххлористом углероде реакция не доходит до конца и за месяц. Ступенчатый механизм реакций циклоприсоединения ТЦЭ к алкенам с повышенной электронной плотностью подтверждается еще и тем, что, как было показано недавно, 1,4-диполярные интермедиаты (991) можно «уловить» полярными растворителями [(991)→(993)] [579, 582] или, что еще более важно, подходящими 1,4-диполярофилами, например ацетоном [(991)→(994)] [583].

Тетрацианоэтилен выступает и в роли 2π-компонента в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения (реакция Дильса — Альдера); он, по-видимому, наиболее реакционноспособный из всех диенофилов. Согласованное циклоприсоединение к 1,3-диенам [(995)→(996)] протекает быстро и с высоким выходом (>90%) при комнатной или более низкой температуре (уравнение 295; $R^1 = R^2 =$ $= H$, Me или Ph, $R^3 = R^4 = H$) [175, 558, 559, 578, 584].



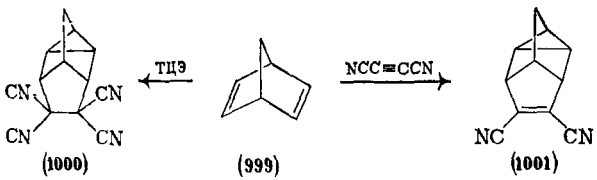
(295)

Тетрацианоэтилен настолько легко вступает в реакции циклоприсоединения, что его часто используют как «ловушку» для нестойких промежуточных 1,3-диенов [558, 585]. Наиболее показательным примером служит факт «поимки» неуловимого прежде валентного изомера циклооктатетраена уравнение 296) [558].



(296)

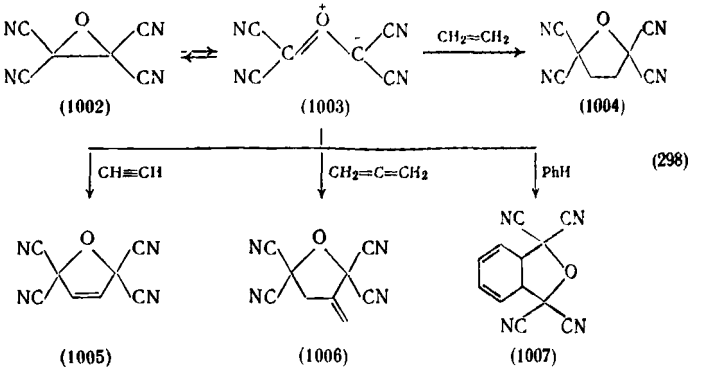
Если же 1,3-диеновый компонент пространственно затруднен или по структурным причинам не может принять цисоидную конформацию, необходимую для успешного осуществления [4 + 2]-циклоприсоединения, может происходить диполярное [2 + 2]-циклоприсоединение [(995; $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = R^4 = Me$) → (997) + (998)]; в некоторых случаях, в особенности в полярных средах, оно может стать единственным направлением реакции. Еще одним примером высокой реакционной способности ТЦЭ в реакциях циклоприсоединения может служить его взаимодействие с норборнадиеном (999), в результате которого происходит редкий тип гомосопряженного [2 + 2 + 2]-присоединения (уравнение 297) [558]. Диенофилы по способности выступать как 2π-компонент в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения и родственных реакциях сравним с тетрацианоэтиленом или даже превосходит его [558]. Так, он образует с высоким выходом циклоаддукты с такими 1,3-диенами, как бутадиен-1,3 и циклопентадиен, даже при 0 °С, а с норборнадиеном (999) вступает в гомосопряженное [2 + 2 + 2]-циклоприсоединение.



(1000) (999) (1001) (297)

Тетрацианэтиленоксид (1002) также активно участвует в реакциях циклоприсоединения; он легко присоединяется к простым алкенам, труднее к алкинам, и дает 1,3-циклоаддукты [тетрагидрофураны (1004) и 2,5-дигидрофураны (1005)], обычно с очень высоким выходом (схема 298) [174, 558, 586]. 1,3-Диены и аллены могут выступать и как моноеновые компоненты в таких реакциях циклоприсоединения [(1002) → → (1006)]. Даже бензол с тетрацианэтиленоксидом дает циклоаддукт (1007). Столь неожиданное поведение тетрацианэтиленоксида по сравнению с другими оксиранами еще раз подчеркивает, к каким разительным изменениям реакционной способности приводит сосредоточение нескольких цианогрупп в молекуле. До недавнего времени не было единого мнения относительно пути реакции и точной природы интермедиата, участвующего в циклоприсоединении тетрацианэтиленоксида [586, 587]. В высшей степени стереоспецифический характер циклоприсоединения [174, 558, 586] к двойной связи углерод—углерод и данные о дейтериевом изотопном эффекте [588] согласуются лишь с представлением о синхронном циклоприсоединении карбонил-илидного интермедиата (1003) (пример октетностабилизованного 1,3-диполя, лишенного ортогональной двойной связи

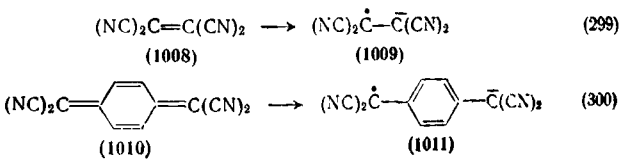
[174]), образующегося в результате обратимого раскрытия оксиранового цикла в тетрацианэтиленоксиде.



(298)

(4) Восстановление

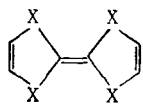
Благодаря суммарному электроноакцепторному действию цианогрупп полицианоалкены проявляют высокое сродство к электрону. Они могут выступать как π-акцепторы (π-кислоты), способные к переносу заряда от соединений с повышенной электронной плотностью, π-доноров (π-оснований), например диенов, алкенов с электронодонорными заместителями, аренов [589]. Образующиеся при их взаимодействии интенсивно окрашенные комплексы с переносом заряда (π-соли) в некоторых случаях удается выделить. Об образовании таких комплексов в начальных стадиях реакций полицианоалкенов (например, в реакциях [2 + 2]- и [4 + 2]-циклоприсоединения тетрацианоэтилена) можно судить по появлению окраски после смешения реагентов. В результате полного переноса заряда образуется устойчивый анион-радикал, который часто удается выделить в виде относительно устойчивой соли. Так, тетрацианоэтилен (1008) и тетрацианохинодиметан (1010) восстанавливаются металлами, иодидами и третичными аминами до соответствующих анион-радикалов (1009) и (1011), дающих характерные спектры ЭПР и относительно устойчивых как в растворе, так и в виде металлических солей, которые легко можно выделить.



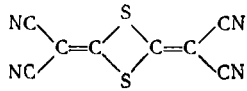
(299)

(300)

Комплексы с переносом заряда, образованные ТЦХМ с такими π-донорами, как тетратиафульвален (ТТФ) (**1012**, X = S) [590] и тетраселенафульвален (TSeФ) (**1012**; X = Se) [591], привлекли к себе особое внимание, поскольку по своим оптическим и электрическим свойствам они напоминают металлы. Так, например, комплекс ТЦХМ—ТТФ обладает наиболее высокой электропроводностью из всех изученных органических соединений, соперничая в этом отношении с графитом [558, 592]. «Органические металлы» этого типа уже используются в электронной промышленности [593]. Быстро развиваются и продолжаются исследования в этом направлении, целью которых является улучшение свойств таких комплексов либо путем сравнительно простых структурных изменений π-акцептора (ТЦХМ) [594] или π-донора (например, TSeФ) [595], либо путем создания новых аналогов ТЦХМ [596]. Примером реализации второго подхода может служить синтез интересного сернистого аналога (**1013**), который, несмотря на формальное сходство с ТЦХМ [597], оказался электроизолятором!



(**1012**)

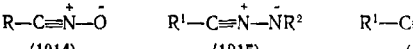


(**1013**)

Повышенное сродство к электрону у полицианосоединений придает полицианохинонам свойства мощных окислителей. Так, например, 2,3,5,6-тетрацианно-*п*-бензохинон [558] окисляет даже воду; хорошо известна способность 2,3-хлор-5,6-дицнано-*п*-бензохинона выступать в роли дегидрирующего агента, особенно в ряду стероидов [598].

8.2.4. ДИПОЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ

Тройная связь углерод—азот входит в качестве структурного элемента (по крайней мере, в формальном смысле) в состав трех важных и структурно весьма близких классов диполярных соединений. Это оксиды нитрилов (**1014**) [599], а также их азотные и углеродные аналоги, нитрилимины (**1015**) [174] и нитрил-илиды (**1016**) [174].

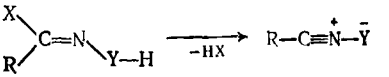


(**1014**) (**1015**) (**1016**)

Согласно классификации Хьюсгена [173] нитрилоксиды, нитрилимины и нитрил-илиды являются октетностабилизованными 1,3-диполями, имеющими ортогональную двойную связь [см. с. 523 и (**210**) и (**211**)]. Некоторые оксиды нитрилов иногда удается выделить [599], а нитрилимины и нитрил-илиды известны как реакционноспособные интермедиаты, существующие лишь в растворе.

8.2.4.1. Методы синтеза оксидов нитрилов, нитрилиминов и нитрил-илидов

Наиболее общий метод синтеза нитрилоксидов, нитрилиминов и нитрил-илидов состоит в дегидрогалогенировании легкодоступных (см. разд. 8.1.3.1) галогеназометинов (гидроксимоилхлоридов, гидразоноилбромидов или -хлоридов и имидоилхлоридов), катализируемом основаниями. Дегидрогалогенирование обычно проводят при низкой температуре с использованием триэтиламина как основания; применение этой реакции к гидроксимоилхлоридам — наиболее широко используемый метод препаративного или *in situ* синтеза оксидов нитрилов, например оксида бензонитрила (**1018**; R = Ph, X = Cl, Y = O) [174, 175, 264, 265г, 600]. Аналогичное дегидрогалогенирование N-монозамещенных гидразоноилхлоридов или -бромидов — удобный метод синтеза нитрилиминов *in situ*, например C,N-дифенилнитрилимина (**1018**) (уравнение 301; R = Ph, X = Cl, Y = NPh) [61, 174, 175, 177, 264, 265д]. Генерирование нитрил-илидов *in situ* также гладко происходит при дегидрохлорировании имидоилхлоридов, катализируемом триэтиламином (уравнение 301; R = Ph, X = Cl, Y = *n*-$O_2NC_6H_4CH$) [173—175, 264]. Нитроловые кислоты (легко получаемые при нитрозировании первичных нитроалканов или при нитровании альдоксимов действием оксидов азота) легко, а иногда и самопроизвольно отщепляют молекулу азотистой кислоты; это может служить реальным методом синтеза оксидов нитрилов (уравнение 301: X = NO_2, Y = O) [600]. Превращение гидразонов α-нитроальдегидов (их можно получить путем диазосочетания первичных нитроалканов) в натриевые соли под действием изопропоксида натрия в изопропиловом спирте и последующий их пиролиз при 80 °C позволяют осуществить синтез нитрилиминов (уравнение 301; X = NO_2, Y = PhN) [174, 175].



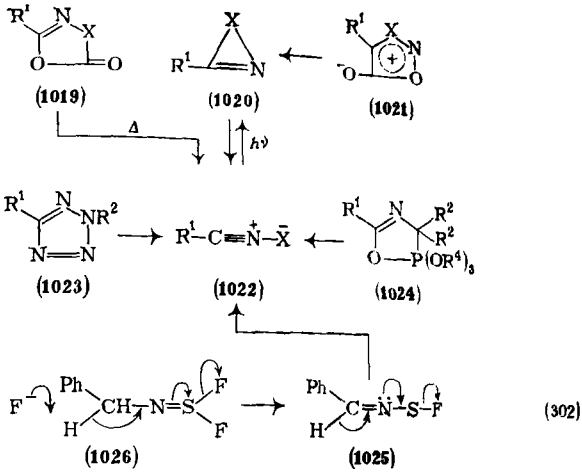
(301)

(1017) ***(1018)***

Удобным способом получения оксидов ацилнитрилов *in situ* с высокими выходами является генерирование и самопроизвольный распад неустойчивых диазониевых производных, образующихся при нитрозировании диазокарбонильных соединений нитритом натрия в хлорной кислоте при 0 °C (уравнение 301; R = ацил, X = N_2^+, Y = O) [601]. Преимуществом этого метода по сравнению с методом синтеза оксидов нитрилов путем дегидрогалогенирования (см. выше) является возможность использования щелочелабильных субстратов и получения щелочелабильных продуктов. Оксиды нитрилов можно получить с высокими выходами и при окислении альдоксимов при 0 °C под действием гексацианоферрата(III) или, предпочтительнее, гипобромита щелочного металла

[600]. Аналогичное окислительное образование оксидов нитрилов под действием тетраацетата свинца удается осуществить лишь с *син*-альдоксимами [174, 600] (см. также с. 538). N-Монозамещенные гидразоны альдегидов при действии тетраацетата свинца превращаются соответственно в нитрилимины (уравнение 301; X = H, Y = NR_2) [174]. Было показано, что дегидродимеры арилальдоксимов [которые изображают по-разному (см. с. 538 и схему 95): либо как ди-N-оксиды альдазинов (282), либо как азоксиангидриды (283)] подвергаются термолизу в мягких условиях (кипящий бензол или хлороформ) и дают с хорошим выходом (~60%) оксиды нитрилов [602]. Ценность этого метода особенно высока, так как с его помощью можно получать оксиды нитрилов в совершенно нейтральных условиях. Оксиды нитрилов получают также с хорошим выходом при дегидратации нитроалканов действием фосфорилхлорида или, что более удобно, фенилизоцианата в присутствии следов триэтиламина [600]. Этот метод используют для синтеза оксидов нитрилов и из них путем циклоприсоединения (см. ниже) изоксазолов — исходных соединений в новом методе построения корриновой системы [603].

Используются также и другие методы получения оксидов нитрилов, нитрилиминов и нитрил-илидов, основанные на превращениях различных гетероциклических систем. К ним относятся восстановительные, термические и фотохимические фрагментации 1,2,5-оксадиазолов (фуразанов) или их N-оксидов (фуроксанов), рассмотренные выше (см. с. 660), которые хотя и не используются широко, но представляют потенциальную возможность синтеза как нитрилов, так и их оксидов. Термическое или фотохимическое отщепление диоксида углерода из соответствующих пятичленных гетероциклических субстратов также представляет собой общий метод получения *in situ* нестойких 1,3-диполей. Так, например, термическое отщепление диоксида углерода из легкодоступных 1,3,4-оксатиазолонов-2 (1019; X = S) позволяет получить нитрилсульфиды (1022, X = S) [604, 605], которые хотя и невозможно выделить, но удается «уловить» реакцией с подходящими диполярофилами. К тем же соединениям приводит и фотофрагментация 1,3,2-оксатиазолий-5-олятов (1021; X = S); предполагают, что при этом образуется тиазириновый интермедиат (1020), подвергающийся далее обратимому раскрытию цикла [241, 606]. Еще одним примером синтеза этих интересных тиааналогов оксидов нитрилов может служить получение *in situ* бензонитрилсульфида (1022; R^1 = Ph; X = S) за счет отщепления двух молекул фтористого водорода от N-бензилиминосульфурдифторида (1026) [607]. Удобный способ получения нитрилиминов (1022) *in situ* состоит в фотоэлиминировании диоксида углерода из сидионов (1,2,3-оксадиазолий-5-олятов) (1021; X = NR) и последующем раскрытии цикла в неустойчивых промежуточных диазиринах (1020) (схема 302 X = NR) [241]. Нитрилимины можно получить также термическим отщеплением азота от 2,5-дизамещенных тетразолов (1023)



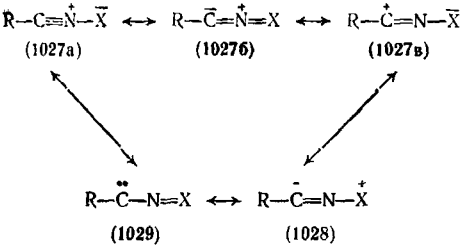
(302)

[173—175, 177]. Практическая ценность этого метода, однако, весьма ограничена из-за довольно высоких температур, требуемых для осуществления этого превращения (160 °C в случае 2,5-диарилтетразолов и ~220 °C для алкилзамещенных тетразолов). Нитрил-илиды (**1022**; $X = CR_2^2$) можно генерировать *in situ* путем термического отщепления диоксида углерода из оксазолинонов-5 (**1019**; $X = CR_2^2$) [608] или отщепления фосфата (термического или фотохимического) из Δ^4-1,4,2-γ^5-оксазафосфолинов (**1024**) [174]. Однако гораздо более общим методом получения *in situ* неустойчивых нитрил-илидов является хорошо известное фотолитическое раскрытие цикла в легкодоступных (см. разд. 8.1.2.3) Δ^1-азиринах (**1020**; $X = CR_2^2$) [174, 230, 251]. Полагают, что образование нитрил-илидов в этом случае обусловлено раскрытием цикла в n-π^*-синглетном возбужденном состоянии Δ^1-азирина; их удается «уловить» и изучать в углеводородных матрицах при низких температурах или же использовать как субстраты в самых разнообразных реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения [174, 230, 251].

8.2.4.2. Реакции оксидов нитрилов, нитрилиминов и нитрил-илидов

Строение 1,3-диполей, содержащих тройную связь углерод—азот, можно описать как резонансный гибрид канонических предельных структур, изображенных на схеме 303. Наибольший вклад в основное состояние вносят целиком октетные структуры (**1027а**) и (**1027б**); наличием структур (**1027в**) и (**1028**) можно объяснить склонность этих соединений вступать в реакции нуклеофильного

1,3-присоединения и 1,3-диполярного циклоприсоединения. Вклад структуры (1029), имеющей карбенный характер, не столь уж отчетливо проявляется в 1,3-диполях, содержащих тройную связь углерод—азот, однако при некоторых обстоятельствах она может выйти на первый план.



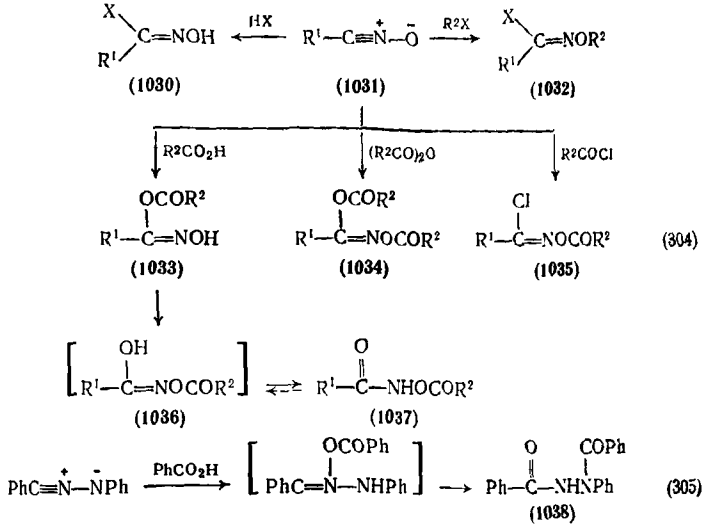
(303)

Помимо реакций циклоприсоединения наиболее изучены реакции довольно часто выделяемых оксидов нитрилов [609]. За исключением их отношения к гидролизу и восстановлению, эти оксиды мало чем напоминают по своим химическим свойствам исходные нитрилы; они ближе к азидам и диазосоединениям.

(1) Реакции с электрофильными реагентами

1,3-Диполи, содержащие тройную связь углерод—азот, индифферентны по отношению к атаке электрофильными агентами. Так, оксиды нитрилов инертны в реакциях галогенирования (бромирования, иодирования) [23] и, хотя они легко вступают в реакции 1,3-присоединения с галогеноводородами (HCl, HBr, HI), давая соответствующие гидроксимоилгалогениды (1030; X = Cl, Br, I), эти реакции начинаются, как полагают [609], с атаки галогенид-ионом и лишь затем происходит протонирование. Можно, однако, предложить и противоположный механизм, поскольку оксиды нитрилов, нитрилимины и нитрил-илиды способны протонироваться, давая нитрилиевые соли [609]. Оксиды нитрилов реагируют и с карбоновыми кислотами, приводя к ацилгидроксаматам (1037). Их образование можно объяснить тем, что в результате 1,3-присоединения образуются ацилгидроксиматы (1033), которые затем подвергаются перегруппировке типа перегруппировки Чепмена (уравнение 304) [609]. Аналогично реагируют карбоновые кислоты и с нитрилиминами, приводя к неустойчивым ацилгидразонатам, которые подвергаются самопроизвольной перегруппировке Чепмена и дают соответствующие гидразиды (1038) (уравнение 305) [610]. Известно несколько примеров 1,3-присоединения алкилгалогенидов к оксидам нитрилов, в результате которого образуются О-алкилгидроксимоилгалогениды (1032) [609]. Оксиды нитрилов реагируют также с ангидридами и хлорангидридами

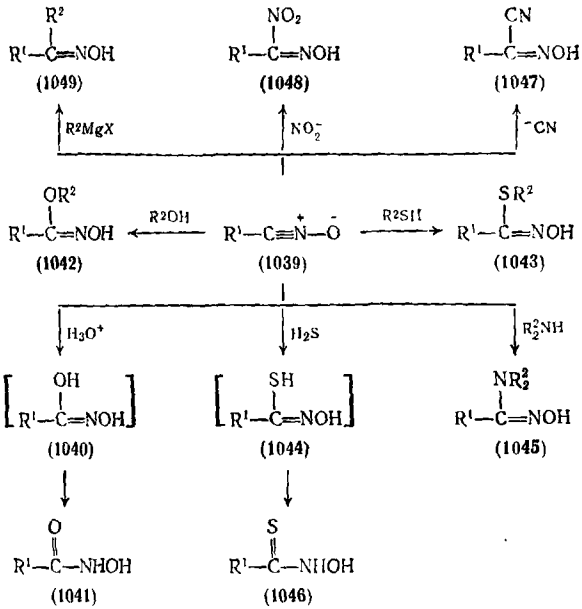
кислот по типу 1,3-присоединения, давая соответственно бис-(ацил)гидроксиматы (1034) и О-ацилгидроксимоилхлориды (1035) [609].



(2) Реакции с нуклеофильными реагентами

Способность оксидов нитрилов, нитрилиминов и нитрил-илидов подвергаться нуклеофильному 1,3-присоединению может соперничать с их склонностью (как 1,3-диполей) вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Однако легкость, с которой определенные галогеназометины (гидроксимоилхлориды, N-монозамещенные гидразоноилгалогениды и N-*втор*-алкилимидоилхлориды) подвергаются нуклеофильному замещению, непосредственно связана с промежуточным образованием соответствующих реакционноспособных 1,3-диполей [см. разд. 8.1.3.2(2)]. Продукты реакций нуклеофильного присоединения к оксидам нитрилов идентичны продуктам, полученным из гидроксимоилхлоридов в результате реакций замещения [см. разд. 8.1.3.2(2)]. Так, например, при обработке разбавленной серной кислотой при 35°С оксиды нитрилов гидратируются, давая гидроксамовые кислоты (1041) (схема 306) [23, 609], а при действии гидросульфид-иона получаются тиогидроксамовые кислоты (1046) [23, 297, 609]. Присоединение спиртов, фенолов и их тиоаналогов (тиолов и тиофенолов) к оксидам нитрилов происходит легко под действием кислот или оснований как катализаторов и приводит соответственно к гидроксиматам (1042; R^2 = Alk или Ar) [609] и тиогидроксиматам (1043; R^2 = Alk или Ar). Аналогично реагируют со

спиртами, фенолами, тиолами и тиофенолами и нитрилимины [610]. 1,3-Присоединение первичных и вторичных алкиламинов и первичных ариламинов к оксидам нитрилов протекает гладко и



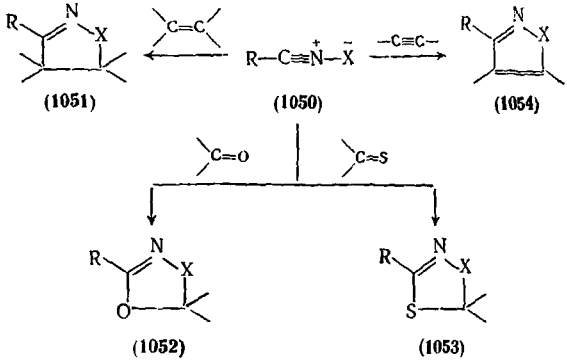
(306)

приводит к соответствующим амидоксимам (1045) [23, 609], тогда как аналогичное присоединение аминов к нитрилиминам дает амидразоны [610]. Примером 1,3-присоединения анионов может служить реакция оксидов нитрилов с цианид-ионом, приводящая к цианоксиматам (1047) [609], а также реакция с нитрит-ионом с образованием нитроловых кислот (1048) [609]. 1,3-Присоединение реактивов Гриньяра к оксидам алифатических и ароматических нитрилов приводит к кетоксимам (1049) [23, 609], которые используют как исходные вещества в синтезе изоксазолов.

(3) *Реакции циклоприсоединения*

Наиболее важными и наиболее изученными реакциями 1,3-диполей, в состав которых входит тройная связь углерод—азот, являются, пожалуй, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [173, 174]. Оксиды нитрилов, нитрилимины и нитрил-илиды легко вступают в реакции [3 + 2]-циклоприсоединения практически со всеми типами кратной связи. Реакции этого рода, в которых принимают участие соединения с двойной и тройной связью угле-

род — азот, уже рассмотрены выше [см. с. 526 и разд. 8.2.2.2(3)], а реакции с другими соединениями, в которых присутствует кратная связь при атоме углерода, приведены на схеме 307. Реакции [3 + 2]-циклоприсоединения оксидов нитрилов [173, 174, 611], нитрилиминов [173, 174] и нитрил-илидов [173, 174, 230, 251] протекают с высокими выходами и служат для получения самых разнообразных пятичленных гетероциклических систем — Δ^2-изоксазолинов, Δ^2-пиразолинов, и Δ^1-пирролинов из алкенов (1051; X=O, NR, CR_2), Δ^4-1,3,4-диоксазолинов, Δ^2-1,3,4-оксадиазолинов и Δ^2-оксазолинов и их тиоаналогов из карбонильных и тиокарбонильных субстратов, соответственно [(1052) или (1053); X = O, NR или CR_2], а также изоксазолов, пиразолов и пирролов из алкинов [(1054); X = O, NR, CR_2].



(307)

(1052) (1053)

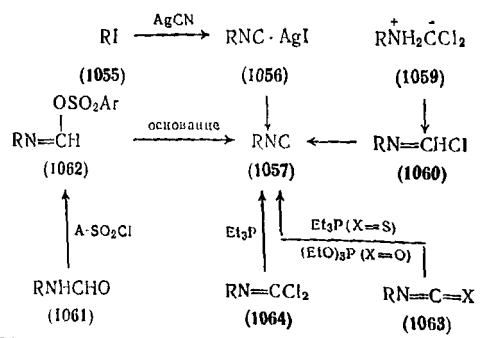
Процессы этого типа обычно характеризуются высокой стереоспецифичностью [174] и региоспецифичностью [174]. Например, циклоприсоединение монозамещенного или 1,1-дизамещенного алкена к оксиду нитрила обычно протекает таким образом, что в аддукте сохраняется стереохимия исходного алкена (происходит стереоспецифическое *цис*-присоединение), и образуются лишь 5-моно- или 5,5-дизамещенные Δ^2-изоксазолины, а не возможные региоизомеры — 4-моно- или 4,4-дизамещенные Δ^2-изоксазолины [174]. Для объяснения региоспецифичности этого и других процессов [3 + 2]-циклоприсоединения с успехом использовали гранично-орбитальный подход [174]. Несмотря на то, что вопрос о синхронности образования связей в процессе 1,3-диполярного присоединения спорен [372, 373], реакции [3 + 2]-циклоприсоединения оксидов нитрилов, нитрилиминов и нитрил-илидов следует считать *полностью согласованными* процессами, протекающими через высокоупорядоченные циклические переходные состояния. Основанием для такого вывода служат высокая стерео- и региоспецифичность процессов, а также кинетические параметры реакций — относительно низкие энергии активации и высокие отрицательные значения энтропии активации.

8.2.5. ИЗОЦИАНИДЫ

До недавнего времени изоцианиды RNC [451, 612] были относительно мало изучены, не столько из-за того, что, как известно [613], они обладают крайне неприятным запахом, сколько из-за отсутствия подходящих общих препаративных методов их синтеза. Появление таких методов за последние 20 лет привело к резкому, взрывообразному развитию химии изоцианидов; изоцианогруппа стала одной из важных функциональных групп.

8.2.5.1. Методы получения изоцианидов [309, 612—615]

Несмотря на амбидентный характер, цианид-ион алкилируется преимущественно по углероду при действии алкилгалогенидов и -сульфатов; при этом в основном образуются нитрилы, изоцианиды являются минорными продуктами (см. с. 647). В то же время «связывание» цианид-иона в комплекс с тяжелым металлом, таким как серебро или медь, приводит к тому, что алкилирование идет преимущественно по азоту. Таким образом, при реакции цианида серебра(I) или цианида меди(I) с алкилиодидом (1055) образуется изоцианидный комплекс (1056), который реакцией с цианидом калия можно перевести в свободный изоцианид (1057) (схема 308) [309, 612—615]. Выходы изоцианидов в этом классическом методе синтеза, однако, невелики, не выше 55%. Эффективность этого метода можно заметно повысить, если в качестве изоцианирующего агента использовать комплекс цианида серебра с трифенилметилфосфонийгалогенидом, поскольку его можно применять в гомогенной среде в апротонных растворителях [615]. Было показано [616], что алкилгалогениды, в особенности алкилиодиды, в некоторых случаях можно перевести в изоцианиды практически с количественным выходом, проводя реакцию с дицианоаргентатом тетраметиламмония. Интересно отметить, что ацилиодиды реагируют с цианидом серебра при —30 °C и дают с отличным выходом неизвестные ранее ацилизоцианиды (RCONC) [617].



(308)

Другой классический метод синтеза изоцианидов (карбиламинная реакция Гофмана) [309, 612—615] состоит во взаимодействии первичного амина с хлороформом в присутствии сильного основания, например спиртового раствора едкого кали или раствора *трет*-бутоксида калия в *трет*-бутиловом спирте. Образование изоцианидов в этом случае можно рассматривать как результат первоначальной атаки амина (1058) дихлоркарбеном, приводящей к интермедиату (1059), из которого путем последовательных β-элиминирования и α-элиминирования образуется изоцианид (1057). При термической реакции ариламинов с трихлорацетатом натрия, приводящей к арилизоцианидам, по-видимому, протекают аналогичные процессы [309, 612—615]. В своем классическом виде карбиламинная реакция не носит общего характера, и выходы продуктов обычно невысоки. В присутствии катализаторов фазового переноса превращение аминов в изоцианиды идет в одну стадию; выходы изоцианидов в этом случае сравнимы с выходами, которые наблюдаются при использовании двухстадийной методики с участием формамидов, наиболее широко применяемой для этой цели [618]. Недостатком этого метода, однако, является то, что его нельзя использовать, если субстрат или продукт чувствительны к основаниям.

Изоцианиды могут быть получены с хорошими выходами дегидратацией N-монозамещенных формамидов (1061) действием самых разнообразных реагентов (например, P_2O_5, PCl_3, $SOCl_2$, $COCl_2$, $ArSO_2Cl$, $POCl_3$) в присутствии оснований (например, ди- и триалкиламинов, пиридина, *трет*-бутоксида калия) [309, 612—615]. Этот метод наиболее широко используют для синтеза изоцианидов. Образование изоцианидов в указанных условиях можно легко объяснить, предположив протекание α-элиминирования в промежуточном формимидате (1062) под действием основания (на примере дегидратации под действием арилсульфонилхлорида). Особенно удобным реагентом для крупномасштабных синтезов изоцианидов из N-монозамещенных формамидов является фосген в сочетании с триэтиламином или пиридином; выход изоцианидов 70—95%. В то же время опасность, связанная с необходимостью работы с фосгеном, делает этот метод непригодным для повседневных лабораторных синтезов изоцианидов. Более удобным, но менее эффективным реагентом является фосфорилхлорид в присутствии пиридина или *трет*-бутоксида калия. Использование *трет*-бутоксида калия особенно необходимо при синтезе ароматических изоцианидов, образующихся с низкими выходами при применении в качестве катализатора пиридина. Дегидратация сульфонильных производных N-*втор*-алкилформамидов под действием фосфорилхлорида в присутствии триэтиламина при 0—10 °С служит удобным методом синтеза сульфонилметилизоцианидов (например, *п*-толуолсульфонилметилизоцианида), имеющих большое значение как синтетические интермедиаты [619]. Вместо фосгена в реакции дегидратации формамидов в изоцианиды можно исполь-

зовать дифосген [перхлор(метил)формиат, $ClCO_2CCl_3$] [620] и реагент Вильсмейера, хлорид хлордиметилформамидиния $Me_2\overset{+}{N}=CHCl\ Cl^-$, который можно легко приготовить *in situ* из диметилформамида и тионилхлорида [621]; выходы изоцианидов составляют 60—90%. С отличным выходом (89—91%) изоцианиды образуются при дегидратации формамидов действием трифенилфосфина и четыреххлористого углерода в присутствии триэтиламина [622]; использование трифенилфосфина и диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты менее эффективно [623]. Изоцианиды являются конечными продуктами восстановления изоцианатов или изотиоцианатов (**1063**; X = O или S) действием триэтилфосфита или тризамещенных фосфинов; они образуются также при восстановлении фосгенииминов (**1064**) [309, 612—615]. Эти методы, однако, имеют ограниченное применение, поскольку в условиях проведения реакции (повышенная температура) возможна перегруппировка изоцианида в нитрил [457, 458].

8.2.5.2. Реакции изоцианидов

Изоцианогруппа — единственная функциональная группа, содержащая двухвалентный углерод. Эту группу можно изобразить как резонансный гибрид двух предельных канонических форм (**1065**) и (**1066**), первая из которых указывает на ее двухвалентный, карбенный характер, вторая — на возможность использования ее как нуклеофильного агента [624]:

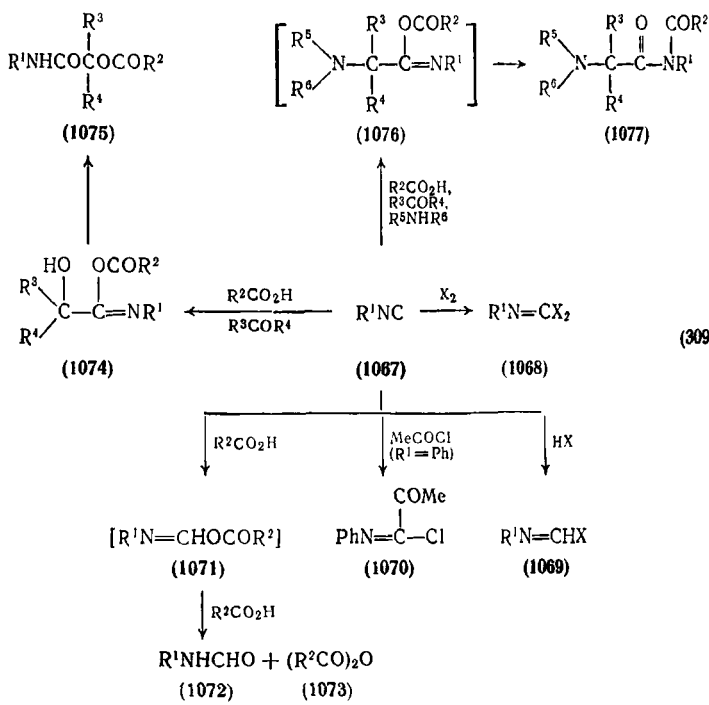
$$\underset{\textbf{(1065)}}{N{=}C:} \longleftrightarrow \underset{\textbf{(1066)}}{\overset{+}{N}{\equiv}\overset{-}{C}}$$

Отсюда следует, что реакционная способность изоцианогруппы (и, следовательно, изоцианидов) определяется ее стремлением вернуть себе устойчивое ковалентное состояние; для изоцианидов характерны реакции внедрения, а не присоединения; они подвергаются электрофильной, а не нуклеофильной атаке.

(1) Реакции с электрофильными реагентами

При комнатной температуре изоцианиды (**1067**) бурно реагируют с галогенами (хлором, бромом, иодом); при низкой температуре эти реакции становятся контролируемыми, при этом продуктами являются соответствующие имидокарбонилгалогениды (**1068**; X = Cl, Br, или I) [309, 615, 625]. Столь же энергично реагируют изоцианиды и с безводными галогеноводородами (HCl, HBr, HI); проведение реакции при —15 °C позволяет получить ожидаемые аддукты — формимидоилгалогениды (в виде галогеноводородных солей) (**1069**; X = Cl, Br, I) [309, 625]. Изоцианиды, по-видимому, устойчивы к действию алкилирующих агентов [309], но с ацилхлоридами, напротив, реагируют охотно и дают α-кето-

имидоилхлориды (**1070**) [309, 625]. При взаимодействии карбоновых кислот с изоцианидами получают ангидриды кислот (**1073**) и формамиды (**1072**); это можно объяснить промежуточным образованием ацилимидата (**1071**), который, будучи мощным ацилирующим агентом, реагирует со второй молекулой карбоновой кислоты, давая указанные продукты [309, 625]. Именно ацильным переносом в аналогичном промежуточном ацилимидате (**1074**) можно объяснить протекание уникальной трехкомпонентной конденсации изоцианидов с альдегидами или кетонами и карбоновыми кислотами, в результате которой получают α-ацилоксикарбоксамиды (**1075**) (реакция Пассерини) [309, 612, 615, 626].



Способность изоцианидов выступать в роли «скрепляющего узла» в таких многоцентровых конденсациях проявляется также при взаимодействии их с аминами, карбонильными соединениями и карбоновыми кислотами. При этом в мягких условиях с отличными выходами (80—100%) получают производные α-аминокислот (**1077**) [612, 627, 628]. Такая «четырехкомпонентная конденсация» изоцианидов имеет большое значение в синтезе; ее удалось использовать для нового синтеза пептидов, отличающегося высокой

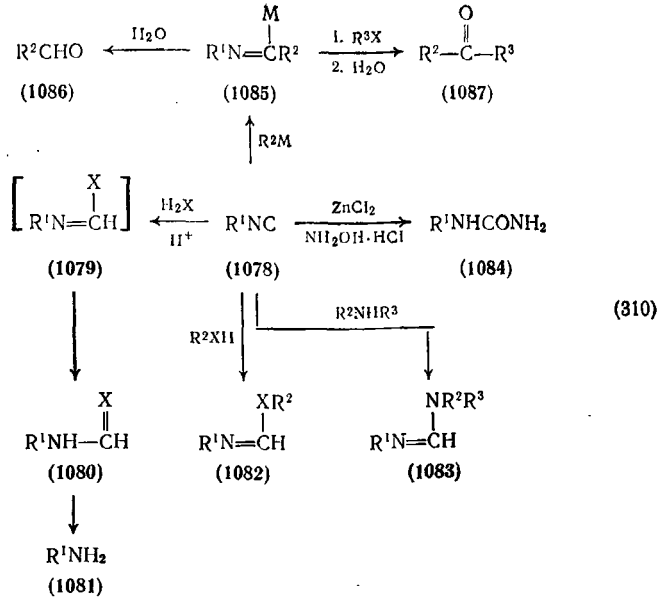
стереоизбирательностью, независимостью от природы присутствующей α-аминокислоты, которую вводят в реакцию в качестве одного из компонентов, и еще тем, что в одной реакции происходит образование двух новых пептидных связей [612, 629].

(2) Реакции с нуклеофильными реагентами

Изоцианогруппа обладает преимущественно нуклеофильным характером (см. выше) и поэтому устойчива к нуклеофильным атакам. Вследствие этого изоцианиды довольно стабильны в условиях щелочного гидролиза [309, 615] и не реагируют с такими нуклеофилами, как спирты и амины, даже в жестких условиях (например, они не изменяются при нагревании с аминами до 120 °C) [625]. Однако, как и в случае нитрилов (см. с. 665), в условиях кислотного катализа изоцианиды вступают во взаимодействие с нуклеофильными агентами [630]. Именно этим можно объяснить легкий кислотный гидролиз изоцианидов, приводящий к формамидам (**1080**; X = O), из которых в свою очередь можно получить первичные амины (**1081**) [309, 625]. Аналогично реагируют изоцианиды и с сероводородом, давая тиоформамиды (**1080**, X = S) (схема 310) [612].

В отличие от свободных изоцианидов, инертных по отношению к нуклеофилам, комплексы изоцианидов с переходными металлами гладко реагируют со спиртами и тиолами и дают соответствующие формимидаты и тиоформимидаты (**1082**; X = O или S), как правило, с отличными выходами (80—95%) [625, 631]. Реакции присоединения этого типа легко осуществить, обрабатывая изоцианид спиртом или тиолом в присутствии хлорида меди(I); промежуточно образующийся комплекс карбен—металл удалось обнаружить [631].

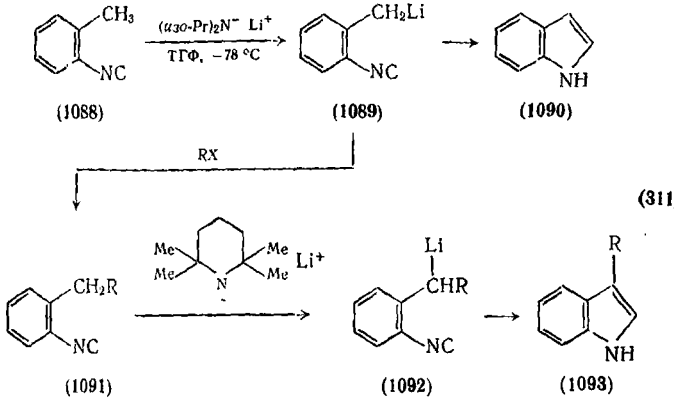
В условиях кислотного катализа идет присоединение аминов к изоцианидам. Так, при взаимодействии изоцианидов с гидрохлоридами ариламинов получают соответствующие формамидины (**1083**; R^2 = Ar, R^3 = H) [625]. Практически с количественным выходом формамидины образуются при нагревании изоцианида с амином при 110—120 °C в присутствии хлорида меди(I) [309, 612]. При взаимодействии изоцианидов с гидрохлоридом гидроксиламина в отсутствие металлического катализатора получают ожидаемый формамидоксим (**1083**; R^2 = OH, R^3 = H) [309, 612, 625], тогда как в присутствии хлорида цинка образуется N-замещенная мочевина (**1084**) [309, 612, 625]. Хлорид меди(I) является эффективным катализатором присоединения гидразинов к изоцианидам; формамидразоны (**1083**; R^2 = NMe_2, R^3 = H) обычно образуются с высоким выходом (~80%) [632]. Синтетическая ценность этой реакции присоединения несколько снижена из-за склонности изоцианидов образовывать смеси продуктов [633]. Катализируемая солями металлов реакция изоцианидов с бифункциональными кислород-, серу- и азотсодержащими нуклеофилами



(например, с аминоспиртами, аминотиолами, диаминами) приводит к гетероциклизации; ее можно использовать для получения различных гетероциклических систем, в том числе оксазолинов, тиазолинов, имидазолинов и 1,3-оксазинов [631]. Было показано, что при такого рода гетероциклизации фенилизоцианида с тиосемикарбазидами в зависимости от природы заместителей в тиосемикарбазиде образуются 1,2,4-триазолтионы-3 или 2-амино-1,3,4-тиадиазолы [633].

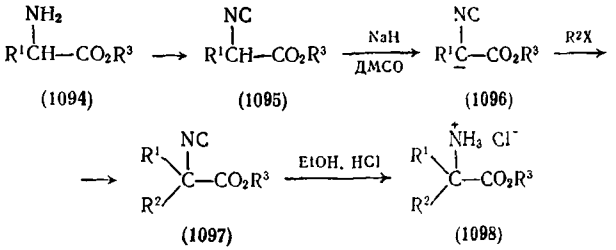
Изоцианиды, не содержащие α-водородного атома, гладко присоединяют литийорганические реагенты и реактивы Гриньяра и дают металлоальдимины (**1085**) [634]. Эти соединения можно использовать как интермедиаты в различных реакциях; например, их можно превратить путем гидролиза соответствующих альдиминов в альдегиды (**1086**) с высоким выходом [634, 635] или же использовать как эквивалент ацил-карбаниона. Так, при их алкилировании и последующем гидролизе получают кетоны (**1087**), также с высоким выходом (86%) [634, 636]. Было осуществлено внутримолекулярное присоединение карбаниона к изоцианидной группе, позволившее перейти от *орто*-метилированных ариламинов к индолам (**1090**) с высоким выходом (86—100%); реакция протекает через стадии образования *о*-метиларилизоцианидов (**1088**) и их металлирования, сопровождающегося циклизацией (схема 311) [637]. Было показано [637], что первоначально образующийся литийорганический реагент (**1089**) можно проалкилировать, а

а затем снова прометаллировать и получить в результате 3-замещенные индолы (1093); это расширяет границы данного метода синтеза индолов, обладающего большими потенциальными возможностями.



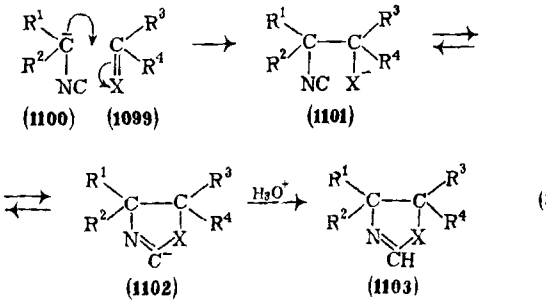
Как и в случае нитрилов (см. с. 669—674), при взаимодействии изоцианидов, содержащих в α-положении атом водорода, с анионными реагентами происходит α-депротонирование, а не присоединение реагента к изоцианогруппе [636, 638]. Так, изоцианиды, содержащие сильнокислые α-водородные атомы, например эфиры α-изоцианокарбоновых кислот или аренсульфонилметилизоцианиды (например, *п*-толуолсульфонилметилизоцианид) [636, 638], можно прометаллировать при действии таких оснований, как *трет*-бутоксид калия или гидрид натрия — диметилсульфоксид. Даже относительно слабо кислые изоцианиды, такие как метилизоцианид, удается превратить в α-изоцианокарбанионы при реакции с бутиллитием в тетрагидрофуране при —70 °С [636, 638]. При реакции α-алкилированных изоцианидов, например, циклогексилизоцианида, с литийорганическими соединениями идет как присоединение по изоцианогруппе, так и α-депротонирование; металлирование в таких случаях лучше всего проводить с помощью сильного основания (но слабого нуклеофила) 2,2,6,6-тетраметилпиперидида лития [636, 638]. Способность изоцианогруппы стабилизовать отрицательный заряд на соседнем атоме была обнаружена впервые лишь в 1968 г. [636, 638], несмотря на формальную аналогию между изоциано- и нитрильной группами. В настоящее время α-изоцианокарбанионы очень широко используются как интермедиаты. Подробное рассмотрение всех аспектов химии α-металлированных изоцианидов невозможно в рамках данного раздела, и автору пришлось ограничиться обсуждением лишь одного-двух аспектов этой проблемы. Подробнее многообразные превращения, которым подвержены эти ценные синтоны, описаны

в двух прекрасных обзорах по химии α-изоцианокарбанионов [636, 638]. Изоцианиды получаются из аминов и могут быть в них снова превращены кислотным гидролизом (см. выше), поэтому α-металлированные изоцианиды стали использовать как замаскированные α-аминокарбанионы, которые в свою очередь пригодны для нуклеофильного α-аминоалкилирования, например для удлинения цепи эфиров α-аминокислот. Для этой цели эфир α-аминокислоты **(1094)** обычным образом переводят в соответствующий эфир α-изоцианокислоты **(1095)**, который превращают в α-изоцианокарбанион **(1096)**, затем алкилируют и подвергают сольволизу действием спиртового раствора хлористого водорода (схема 312) [636, 638].



(312)

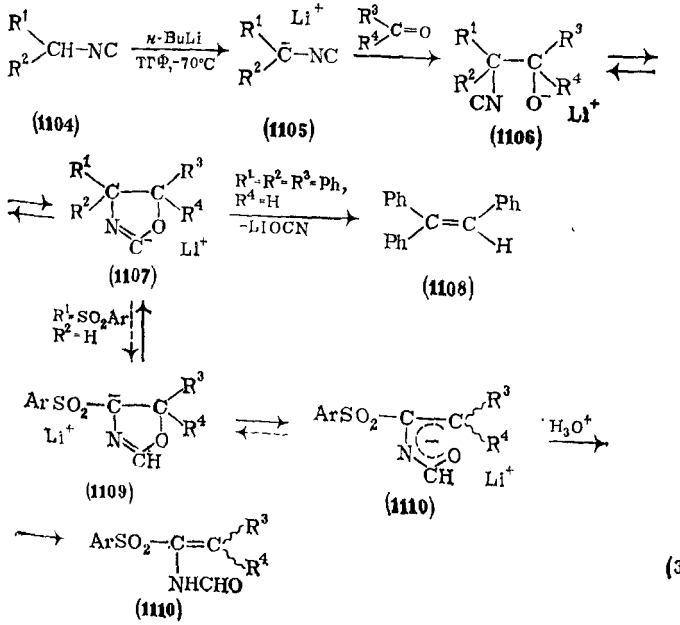
Нуклеофильное присоединение α-изоцианокарбанионов (1100) к соединениям с различными полярными кратными связями C=X (X=C, O, S, N) [(1099)] происходит гладко и приводит к аддуктам (1101), которые вследствие наличия по соседству реакционноспособной изоцианогруппы находятся в равновесии с карбанионами (1102) соответствующих пятичленных гетероциклов; протонированием этих карбанионов можно получить гетероциклы **(1103)** (схема 313).



(313)

Эти соединения можно выделить, хотя иногда в зависимости от присутствующих заместителей они менее устойчивы, чем соответствующие им ароматические циклические системы [636, 638].

Гетероциклизация этого типа часто происходит с высоким выходом, что позволяет использовать ее для синтеза Δ^2-пирролинов (через Δ^1-изомеры) и пирролов из электронодефицитных алкенов [636, 638], Δ^2-имидазолинов и имидазолов из азометинов [636, 638, 639], Δ^2-тиазолинов и тиазолов из тиокарбонильных соединений [636, 638, 640] и Δ^2-оксазолинов и оксазолов из карбонильных соединений [636, 638] (схема 313; X = C, N, S, O). Кроме того, Δ^2-оксазолинил-карбанионы, промежуточные соединения в приведенной схеме, в зависимости от природы заместителей можно подвергнуть тем или иным превращениям, так что суммарным итогом является введение функциональных групп в исходный альдегид или кетон. Так, например, оксазолинил-карбанионы (**1107**; $R^1 = R^2 = R^3 = Ph$, $R^4 = H$), полученные при реакции ароматических альдегидов и кетонов с α-изоцианокарбанионами (**1105**), неустойчивы и самопроизвольно распадаются при комнатной температуре (отщепление цианата лития протекает стереоспецифически) и образуют соответствующий олефин (**1108**) с высоким выходом (~70%). Этот процесс рассматривают как пример редкой 1,3-диполярной [4+2]-циклореверсии (схема 315) [636, 638]. Хотя эта реакция (карбонил-олефинирование) может быть успешно использована лишь для синтеза арилзамещенных алкенов, ее



(1104) (1105) (1106) (1107) (1108) (1109) (1110) (1110)

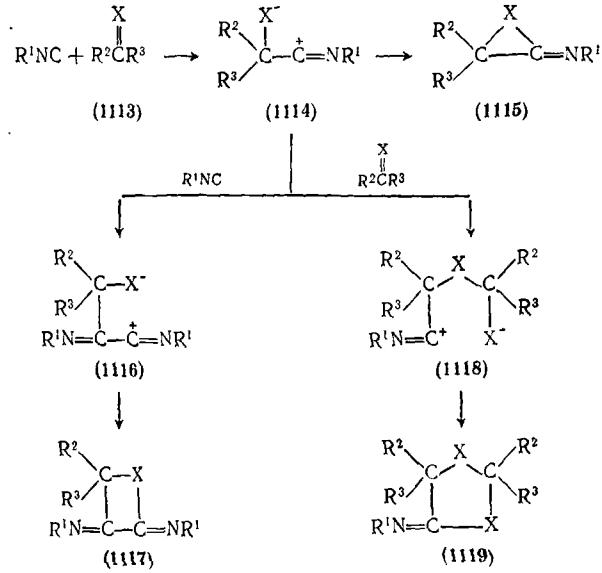
(315)

можно применять в тех случаях, когда нельзя воспользоваться более общей реакцией Виттига. Оксазолинил-анионы (**1107**), полученные из изоцианидов с сильными электроноакцепторными заместителями, например с SO_2Ar, [(**1104**; $R^1 = SO_2Ar$, $R^2 = H$)], превращаются в С-4-карбанионы (**1109**) путем быстрого переноса протона; последующее самопроизвольное раскрытие цикла в этих карбанионах приводит к гетеропентадиенил-анионам (**1110**), при протонировании которых получают алкенилформамиды (**1111**). Всю указанную последовательность реакций можно, таким образом, рассматривать как удобный метод карбонил-формиламинометилирования [636, 638].

(3) Реакции циклоприсоединения

Благодаря своему карбенному характеру (см. выше) изоцианиды легко реагируют с большинством соединений с обычными кратными связями, давая различные трех-, четырех- и пятичленные циклоаддукты, которые формально можно рассматривать как продукты взаимодействия субстрата (кратная связь) с реагентом (изоцианид) в соотношении 1 : 1, 1 : 2 и 2 : 1. Такого рода циклоприсоединение присуще лишь изоцианидам и происходит обычно в отсутствие катализатора, хотя в некоторых случаях необходимо наличие кислотного катализатора. Реакции изоцианидов с соединениями (**1113**), содержащими двойную связь при атоме углерода, протекают обычно ступенчато (схема 316). Они начинаются с образования цвиттер-ионного интермедиата (**1114**), направление дальнейшего превращения которого, по-видимому, определяется природой исходного субстрата с двойной связью. Непосредственная циклизация в трехчленный [1 + 2]-циклоаддукт (**1115**), если и происходит, то весьма редко. Было показано, что циклоприсоединение такого рода наблюдается при взаимодействии циклогексил- и арилизоцианидов с тройной связью углерод—углерод в инаминах и напряженных циклоалкинах; продуктами реакции являются циклопропенимины; выходы от умеренных до отличных [644]. При взаимодействии изоцианидов с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты образуется смесь продуктов вследствие внедрения изоцианида как по связи C≡C, так и по связи C=O [612, 643]. Чаще же первоначально образовавшийся цвиттер-ионный интермедиат (**1114**) реагирует либо со второй молекулой изоцианида, либо со второй молекулой субстрата с двойной связью. Образующиеся при этом новые промежуточные цвиттер-ионы (**1116**) и (**1118**) циклизуются соответственно в четырехчленный циклоаддукт (1 : 2) (**1117**) или в пятичленный циклоаддукт (2 : 1) (**1119**). Примерами образования четырехчленных циклоаддуктов могут быть реакции изоцианидов с электронодефицитными алкенами, приводящие к неустойчивым 1,2-диминоциклобутанам, например [**1117**; $R^2 = R^3 = CF_3$; $X = C(CN)_2$] [612, 641, 643]. Реакция же изоцианидов с электронодефицитными кетонами

(например, гексафторацетоном) приводит с высоким выходом (~90%) к пятичленным (2:1) циклоаддуктам (имино-1,3-диоксоланам), например (**1119**; $R^2 = R^3 = CF_3$, X = O) [612, 641, 643]. Подобным же образом изоцианиды внедряются по двойной связи углерод—кислород в кетенах, приводя к имино-1,3-диоксоланам [641, 643, 645]. Интересно отметить, что с простыми кетонами (например, с ацетоном) изоцианиды реагируют в присутствии трифторида бора, образуя четырехчленные (1:2) циклоаддукты (1,2-диимминооксетаны), например (**1117**; $R^2 = R^3 = Me$, X = O); с выходами 40—96% [612, 641, 643]. Катализируемая кислотой Льюиса реакция изоцианидов с альдиминами, напротив, дает пятичленные (2:1) циклоаддукты (иминоимидазолидины) (**1119**; $R^2 = Ph$, $R^3 = H$, X = NR) [643], тогда как в отсутствие катализатора та же реакция приводит к четырехчленным (1:2) циклоаддуктам (2,3-диминоазетидинам) (**1117**; $R^2 = Ph$, $R^3 = H$, X = NR) [642, 643].

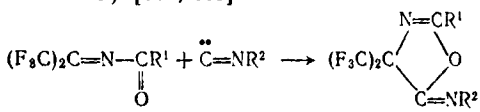


(316)

С 1,3-диполями, такими как азометинимины [646], азометинилиды [380] и нитрил-илиды [647], изоцианиды вступают в более обычные реакции [1 + 3]-циклоприсоединения и дают с хорошими выходами ожидаемые четырехчленные циклоаддукты — иминодиазетидины, иминоазетидины и иминоазетины, соответственно.

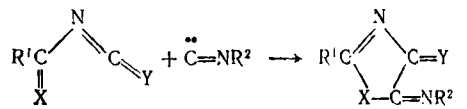
Примерами реакций [1 + 4]-циклоприсоединения изоцианидов могут служить образование имино-Δ^2-оксазолинов (**1122**) из N-ацилиминов (**1120**) и циклогексилизоцианида (**1121**; R^2 = циклогексил) (уравнение 317) [641, 643], а также синтез иминооксазоло-

нов и иминооксазолтионов (**1125**) при взаимодействии изоцианидов (**1124**) с ацилизоцианатами и ацилизотиоцианатами (**1123**) (уравнение 318); $R^1 = Ph$ или $PhCH_2S$, $R^2 = Ph$ или циклогексил, $X = O$, $Y = O$ или S) [641, 643].



(317)

(**1120**) (**1121**) (**1122**)



(318)

(**1123**) (**1124**) (**1125**)

ЛИТЕРАТУРА

1. «The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1970.
2. *S. Dayagi and Y. Degani*, в сс. 1, chapter 2, pp. 61—147.
3. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1965, vol. 1, chapter 7, pp. 327—336.
4. *R. W. Layer*, Chem. Rev., 1963, **63**, 489.
5. *R. L. Reeves*, in «The Chemistry of the Carbonyl Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1966, vol. 1, chapter 12, pp. 600—614; *P. Y. Sollenberger and R. B. Martin*, in «The Chemistry of the Amino Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1968, chapter 7, pp. 367—395.
6. *T. C. Bruice and S. Benkovic*, in «Bioorganic Mechanisms», Benjamin, New York, 1966, vol. 2, chapter 8, pp. 181—300.

7а. *R. K. Chaturvedi and E. H. Cordes*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 4631.

7б. *A. F. Cockerill and R. G. Harrison*, in «The Chemistry of Double Bonded Functional Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1977, Suppl. A, part 1, chapter 4, pp. 288—306.

7в. *A. F. Noels, J. N. Braham, A. J. Hubert, and P. Teyssie*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1527.

8. *M. Cocivera, C. A. Fyfe, A. Effio, S. P. Vaish, and H. E. Chen*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1573.
9. *K. Blaha and O. Cervinka*, Adv. Heterocyclic Chem., 1966, **6**, 147.
10. O. *H. Wheeler*, in «The Chemistry of the Carbonyl Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1966, vol. 1, chapter 11, pp. 529—532.
11. *M. L. Moore*, Org. Reactions, 1949, **5**, 301.
12. *E. P. Kyba and A. M. John*, Tetrahedron Letters, 1977, 2737.
13. *S. J. Angyal*, Org. Reactions, 1954, **8**, 197 [*С. Дж. Анжиал.* В сб.: Органические реакции. Т. 8. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1956. См. с. 263].
14. *J. L. Fry*, J. C. S. Chem. Soc., 1974, 45.
15. *A. O. Bedenbaugh, J. H. Bedenbaugh, W. A. Bergin, and J. D. Adkins*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 5774.
16. *U. Schmidt and E. Prantz*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1977, **16**, 328.
17. *P. S. Tobias and R. G. Kallen*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 6530; *G. Hammons, F. H. Westheimer, K. Nakaoka, and R. Kluger*, ibid., 1975, **97**, 1568.
18. *E. H. Abbott and A. E. Martell*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5852.

19а. *H. Bohme and M. Haake*, in «Iminium Salts in Organic Chemistry», Part 1, ed. H. Bohme and H. G. Viehe, vol. 9 of «Advances in Organic Chemistry», ed. E. C. Taylor, Interscience, New York, 1976, chapter 3, pp. 107—150.

19б. *J. V. Paukstelis*, in «The Enamines», ed. A. G. Cook, Dekker, New York, 1969, chapter 5, pp. 170—176.
20. *L. W. Haynes*, in «The Enamines», ed. A. G. Cook, Dekker, New York, 1969, chapter 2, pp. 79—81
21. *F. F. Blicke*, Org. Reactions, 1942, 1, 303 [*Ф. Ф. Блик.* В сб.: Органические реакции. Т. 1. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1948. См. с. 400].
22. *M. Tramontini*, Synthesis, 1973, 703.
23. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1966, vol. 2, chapter 8, pp. 63—68.
24. *H. Metzger*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Muller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, vol. 10, part 4, pp. 10—180.
25. *J. Buckingham* Quart. Rev., 1969, 23, 37.
26. *F. L. Scott, S. A. Houlihan, and D. F. Fenton*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 80.
27. *R. J. MacConaill and F. L. Scott*, Tetrahedron Letters, 1970, 2993.
28. *H. E. Zaugg*, Synthesis, 1970, 49.
29. *K. Burger, J. Albanbauer, F. Kafig, and S. Penninger*, Annalen, 1977, 624.
30. *O. Tousler*, Org. Reactions, 1953, 7, 327 [*О. Тоустер.* В сб.: Органические реакции. Т. 7. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1956. См. с. 409].
31. *M. M. Rogic, J. Vitrone, and M. D. Swerdtoff*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 1156.
32. *E. Muller and A. E. Boltcher*, Chem. Ber., 1975, 108, 1475.
33. *D. H. R. Barton, N. K. Basu, M. J. Day, R. H. Hesse, M. M. Pechet, and A. N. Starratt*, J. C. S. Perkin I, 1975, 2243.
34. *E. Enders*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Muller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, vol. 10, part 3, pp. 490—522.
35. *S. M. Parmerter*, Org. Reactions, 1959, 10, 1 [*С. М. Пармертер.* В сб.: Органические реакции. Т. 10. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1963. См. с. 7].
36. *E. Enders*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Muller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, vol. 10, part 3, pp. 522—544.
37. *R. R. Phillips*, Org. Reactions, 1959, 10, 143 [*Р. Р. Филлипс.* В сб.: Органические реакции. Т. 10. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1963. См. с. 148].
38. *H. Lund*, в сс. 1, chapter 11, pp. 505—564.
39. *S. Yamada, N. Ikota, and K. Achiwa*, Tetrahedron Letters, 1976, 1001.
40. *R. V. Hoffman*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 6702.
41. *R. K. Olsen and A. J. Kolar*, Tetrahedron Letters, 1975, 3579.
42. *J. B. Hendrickson and D. D. Sternbach*, J. Org. Chem., 1975, 40, 3450.
43. *H. E. Zaugg and W. B. Martin*, Org. Reactions, 1965, 14, 52 [*Г. Цауге, В. Мартин.* В сб.: Органические реакции. Т. 14. Пер. с англ. М., Мир, 1967. см. с. 65].
44. *Y. Hata, M. Watanabe, T. Matsubara, and A. Touchi*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 6033.
45. *H. Quast and L. Bieber*, Angew Chem. Internat. Edn., 1975, 14, 428.
46. *Y. L. Chow*, Tetrahedron Letters, 1965, 2473.
47. *P. Gygax and A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta, 1977, 60, 507.
48. *K. B. Becker and C. A. Grob*, in «The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups», ed. M. Patai, Interscience, New York, 1977, Suppl. A, part 2, chapter 8, pp. 694—696; *C. A. Grob*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, 8, 535.
49. *C. G. McCarty*, в сс. 1, chapter 9, pp. 363—464.
50. *G. W. Buchanan and B. A. Dawson*, Canad. J. Chem., 1977, 55, 1437.
51. *M. Kobayashi, M. Yoshida, ad H. Minato*, J. Org. Chem., 1976, 41, 3322.
52. *J. Bjorgo, D. R. Boyd, C. G. Watson, W. B. Jennings, and D. M. Jerina*, J. C. S. Perkin II, 1974, 1081.
53. *R. M. Moriarty, C. L. Yeh, K. C. Ramey, and P. W. Whitehurst*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 6360.
54. *C. Brown, B. T. Grayson, and R. F. Hudson*, Tetrahedron Letters, 1970, 4925.
55. См. ссылки в работе: *F. L. Scott*, in «Organic Reaction Mechanisms», ed. A. R Butler and M. J. Perkins, Interscience, New York, 1973, chapter 13, pp. 470—474.
56. *W. B. Jennings, S. Al-Showiman, D. R. Boyd, and R. M. Campbell*, J. C. S. Perkin II, 1976, 1501.

57. *Y. Shvo and A. Nahlieli*, Tetrahedron Letters, 1970, 4273.
58. *G. E. Hall, W. J. Middleton, and J. D. Roberts*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 4778.
59. *W. B. Jennings and S. D. Worley*, Tetrahedron Letters, 1977, 1435.
60. *R. A. Cox and Bruncel*, in «The Chemistry of the Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, part 2, chapter 8, pp. 848—850.
61. *Y. P. Kitaev, B. I. Buzykin, and T. V. Troepolskaya*, Russ. Chem. Rev., 1970, 39, 441 [*Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, Т. В. Троепольская* — Усп. химии, 1970, 39, 961].
62. *H. Ahlbrecht and H. Henk*, Chem. Ber., 1976, 109, 1516.
63. *P. A. S. Smith and C. V. Dang*, J. Org. Chem., 1976, 41, 2013.
64. *M. D. Broadhurst and D. J. Cram*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 581 и приведенные там ссылки.
65. *R. M. Kellogg*, Tetrahedron, 1976, 32, 2180.
66. *J. Teysseyre, J. Arriau, A. Dargelos, J. Elguero, and A. R. Katritzky*, Bull. Soc. chim. belges, 1976, 85, 39 (Chem. Abs., 1976, 85, 77 325).
67. *R. A. Clark and D. C. Parker*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 28, 5481.
68. *H. Ahlbrecht, H. Hanisch, W. Funk, and R. D. Kalas*, Tetrahedron, 1972, 28, 5481.
69. *P. A. S. Smith*, in «Molecular Rearrangements», ed. P. de Mayo, Interscience, New York, 1963, Part I, chapter 8, pp. 483—507.
70. *R. S. Monson and B. M. Broline*, Canad. J. Chem., 1973, 51, 942.
71. *I. B. Chattopadhyaya and A. V. Rama Rao*, Tetrahedron, 1974, 30, 2899.
72. *S. Bittner and S. Grinberg*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1708.
73. *L. A. Cohen and B. Witkop*, in «Molecular Rearrangements», ed. P. de Mayo, Interscience, New York, 1964, Part II, chapter 15, pp. 989—990.
74. *C. A. Grob and I. Ide*, Helv. Chim. Acta, 1974, 57, 2571 и приведенные там ссылки.
75. *R. T. Conley and S. Ghosh*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Interscience, New York, 1971, vol. 4, p. 197.
76. *A. C. Huitric and S. D. Nelson*, J. Org. Chem., 1969, 34, 1230; *B. J. Gregory, R. B. Moodie, and K. Schofield*, J. Chem. Soc. (B), 1970, 338; *Y. Yukawa and T. Ando*, Chem. Comm., 1971, 1601.
77. *G. Just and M. Cunningham*, Tetrahedron Letters, 1972, 1151; *G. G. Spence, E. C. Taylor, and O. Buchardt*, Chem. Rev., 1970, 70, 240.
78. *M. Lamchen*, in «Mechanisms of Molecular Migrations», ed. B. S. Thyagarajan, Interscience, New York, 1968, vol. 1, pp. 1—60.
79. *J. S. Splitter, T. M. Su, H. Ono, and M. Calvin*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 4075; *D. R. Boyd and D. C. Neill*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 51.
80. *D. St. C. Black and A. B. Boscacci*, Austral. J. Chem., 1977, 30, 1109.
81. *S. Tamagaki, S. Kozuka, and S. Oae*, Tetrahedron, 1970, 26, 1795.
82. *D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse, and M. M. Pechet*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1764.
83. *I. I. Grandberg and V. I. Sorokin*, Russ Chem. Rev., 1974, 43, 115 [*И. И. Грандберг, В. И. Сорокин* — Усп. химии, 1974, 43, 266] и приведенные там ссылки.
84. *E. Mosettig*, Org. Reactions, 1954, 8, 246 [*Э. Мозетиг.* В сб.: Органические реакции. Т. 8. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1956. См. с. 316].
85. *E. Mosettig*, Org. Reactions, 1954, 8, 240 [*Э. Мозетиг.* В сб.: Органические реакции. Т. 8. Пер. с англ. М., Издатинлит, 1956. См. с. 310].
86. *G. A. Olah and S. J. Kuhn*, in «Friedel Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1964, vol. III, part II, chapter 38, pp. 1191—1210.
87. *J. E. McMurry*, Accounts Chem. Res., 1974, 7, 282.
88. *H. Ulrich*, in «Cycloaddition Reactions of Heterocumuleneѕ», Academic, New York, 1967, chapter 4, pp. 122—219.
89. *J. Almog, D. H. R. Barton, P. D. Magnus, and R. K. Norris*, J. C. S. Perkin I, 1974, 853.
90. *M. Rabinovitz*, in «The Chemistry of the Cyano Group», ed. Z. Rappoport, Interscience, New York, 1970, chapter 7, pp. 307—340.

91. *F. C. Schaefer*, in «The Chemistry of the Cyano Group», ed. Z. Rappoport, Interscience, New York, 1970, chapter 6, p. 239—305.
92. *E. C. Taylor and A. McKillop*, in «The Chemistry of the Cyclic Enaminonitriles and *o*-Aminonitriles», vol. 7, of «Advances in Organic Chemistry», ed. E. C. Taylor, Interscience, New York, 1970, pp. 79—374.
93. *R. A. Abramovitch and E. P. Kyba*, in «The Chemistry of the Azido Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1971, chapter 5, pp. 221—329.
94. *T. Sheradsky*, in «The Chemistry of the Azido Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1971, chapter 6, pp. 342—348.
95. *P. A. S. Smith*, in «Molecular Rearrangements», ed. P. de Mayo, Interscience, New York, 1963, part 1, chapter 8, pp. 462—483.
96. *D. Kovacic, M. K. Lowery, and K. W. Field*, Chem. Rev., 1970, **70**, 664.
97. *R. A. Abramovitch and E. P. Kyba*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 480.
98. *I. B. Aylward*, Quart. Rev., 1971, **25**, 407.
99. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, (a) 1965, vol. 1, chapter 7, pp. 297—322; (б) 1966, vol. 2, chapter 8, pp. 29—63; (в) 1966, vol. 2, chapter 9, pp. 149—171.
100. *K. Harada*, в сс. 1, chapter 6, pp. 255—298.
101. *R. J. Morath and G. W. Stacy*, в сс. 1, chapter 8, pp. 327—362.
102. *H. Metzger*, in «Methoden der Organischen Chemie, (Houben-Weyl)», ed. E. Muller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, vol. 10, part 4, pp. 217—282.
103. *J. P. Freeman*, Chem. Rev., 1973, **73**, 283.
104. *A. Pross and S. Sternhell*, Austral. J. Chem., 1971, **24**, 1437 и предыдущие статьи этой серии.
105. *G. Rosini*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3504.
106. *M. Wiessler*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 743.
107. *M. P. Doyle, W. Wierenga, and M. A. Zaleta*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1597.
108. *C. R. Narayanan, P. S. Ramaswamy, and M. S. Wadia*, Chem. and Ind. (London), 1977, 454.
109. *G. A. Olah and T. L. Ho*, Synthesis, 1976, 610.
110. *R. H. McGirk, C. R. Cyr, W. D. Ellis, and E. H. White*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 385).
111. *J. Buckingham*, Tetrahedron Letters, 1970, 2341.
112. *J. Elguero and C. Marzin*, in «Iminium Salts in Organic Chemistry», ed. H. Bohme and H. G. Viehe, Part 1 of vol. 9 of the series «Advances in Organic Chemistry», ed. E. C. Taylor, Interscience, New York, 1976, pp. 533—587.
113. *M. Cushman, J. Gentry, and F. W. Dekow*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1111; *M. A. Haimova, N. M. Mollov, S. C. Ivanova, A. I. Dimitrova, and V. I. Ognyanov*, Tetrahedron, 1977, 33, 331.
114. *N. S. Isaacs*, Chem. Soc. Rev., 1976, **5**, 181.
115. *R. B. Boar, J. F. McGhie, M. Robinson, D. H. R. Barton, D. C. Horwell, and R. V. Stick*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1237; *R. B. Boar, F. K. Jetthuah, J. F. McGhie, M. S. Robinson, and D. H. R. Barton*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 748.
116. См. ссылки в работе: *R. H. Kayser and R. M. Pollack*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 3379.
117. *J. E. Baldwin, F. J. Urban, R. D. G. Cooper, and F. L. Jose*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2401.
118. *E. Schmitz*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, **2**, 104.
119. *Y. Ogata and A. Kawasaki*, J. Chem. Soc. (B), 1971, 325.
120. *I. Ojima, S. Inaba, and K. Nakatsugawa*, Synthesis, 1976, 207.
121. *F. A. Davis and P. A. Mancinelli*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 398.
122. *S. Hashimoto, N. Komeshina, S. Yamada, and K. Koga*, Tetrahedron Letters, 1977, 2907 и приведенные там ссылки.
123. *F. Dardoize, J. L. Moreau, and M. Gaudemar*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 3841; 1973, 1668.
124. *J. G. Smith, I. Ho, and G. E. F. Simpson*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 495.
125. *J. K. Whitesell and M. A. Whitesell*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 377.

126. *R. Bartnik, Y. Diab, and A. Laurent*, Tetrahedron, 1977, 33, 1279 и приведенные там ссылки.
127. *G. Wittig and H. Reiff*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, 7, 7.
128 *A. I. Meyers, D. R. Williams, and M. Druelinger*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 3032.
129. *S. I. Yamada, T. Oguri, and T. Shioiri*, J. C. S Chem. Comm., 1976, 136.
130. *C. A. Park, C. F. Beam, E. M. Kaiser, R. J. Kaufman, F. E. Henoch, and C. R. Hauser*, J. Heterocyclic Chem., 1976, 13, 449.
131. *H. H. Szmant, A. Birke, and M. P. Lau*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 1863; *H. H. Szmant and C. E. Alciaturi*, J. Org. Chem., 1977, 42, 1081.
132. *F. E. Henoch, K. G. Hampton, and C. R. Hauser*, J. Amer. Chem., Soc., 1969, 91, 676.
133. *R. H. Shapiro*, Org. Reactions, 1976, 23, 405.
134. *J. E. Stemke, A. R. Chamberlin, and F. T. Bond*, Tetrahedron Letters, 1976, 2947; *P. C. Traas, H. Boelens, and H. J. Takken*, ibid., 2287.
135. *W. G. Dauben, G. T. Rivers, and W. T. Zimmerman*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 3414.
136. *E. Vedejs and W. T. Stolle*, Tetrahedron Letters, 1977, 135.
137. *W. J. Baron, M. R. De Camp, M. E. Hendrick, M. Jones, R. H. Levin, and M. B. Sohn*, in «Carbenes», ed. M. Jones and R. A. Moss, Interscience, New York, 1973, vol. 1, chapter 1, pp. 1—151.
138. *K. B. Wiberg, G. J. Burgmaier, and P. Warner*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 246.
139. *V. V. Kane, A. D. Wolf, and M. Jones*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 2643.
140. *E. J. Corey and D. Enders*, Tetrahedron Letters, 1976, 3.
141. *D. Enders and H. Eichenauer*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, 15, 549.
142. *M. Newcomb and D. E. Bergbreiter*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 486.
143. *D. Enders and H. Eichenauer*, Tetrahedron Letters, 1977, 191.
144. *E. J. Corey and D. Enders*, Tetrahedron Letters, 1976, 11.
145. *E. J. Corey and S. Knapp*, Tetrahedron Letters, 1976, 4687.
146. *A. Ahlbrecht and W. Farnung*, Chem. Ber., 1977, 110, 596.
147. *T. Kauffmann*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, 13, 627.
148. *T. Kauffmann, H. Berg, E. Koeppelmann, and D. Kuhlmann*, Chem. Ber., 1977, 110, 2659.
149. *N. S. Kozlov, V. A. Serzhanina, and R. D. Sauts*, Khim. geterotsikl. Soedinenii, 1973, 1082 (Chem. Abs., 1973, 79, 126 279) [*Н. С. Козлов, В. А. Сержанина, Р. Д. Сауц* — Химия гетероцикл. соед., 1973, 1082].
150. *A. I. Speziale, C. C. Tung, K. W. Ratts, and A. Yao*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 3460.
151. *E. J. Corey and M. Chaykovsky*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 1353.
152. *H. O. House*, in «Modern Synthetic Reactions», Behjamin, New York, 1972, 2nd edn., chapter 10, pp. 655—660.
153. *G. Kinast and L. F. Tietze*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, 15, 239.
154. *E. Leete*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1091.
155. *J. P. Anselme*, в сс. 1, chapter 7, pp. 299—326.
156. *T. Wagner-Jauregg*, Synthesis, 1976, 349.
157. *A. P. Marchand*, in «The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1977, Suppl. A, part 1, chapter 7, pp. 612—617.
158. *M. Makosza and A. Kacprowicz*, Roczniki Chem., 1974, 48, 2129 (Chem. Abs., 1975, 83, 78 798).
159. *A. F. Khlebnikov, R. R. Kostikov, and K. A. Ogloblin*, Nov. Khim. Karbenov Mater. Vses. Soveshch. Khim. Karbenov Ikh. Analogov. 1st. 1972, 197 (Chem. Abs., 1975, 82, 138 993) [*А. Ф. Хлебников, Р. Р. Костиков, К. А. Оглоблин.* Новое в химии карбенов. Материалы Первого Всесоюзного совещания по химии карбенов и их аналогов. М., 1973. См. с. 197].
160. *P. Baret, H. Buffet, and J. L. Pierre*, Bull. Soc. chim France, 1972, 825.
161. *O. Achmatowicz and M. Pietraszkiewicz*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 484.
162. *A. K. Mukerjee and R. C. Srivastava*, Synthesis, 1973, 327.

163. *H. W. Moore, L. Hernandez, and A. Sing*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 3728.
164. *Z. Lysenko, M. M. Joullie, I. Miura, and R. Rodebaugh*, Tetrahedron Letters, 1977, 1705
165. *F. Duran and L. Ghosez*, Tetrahedron Letters, 1970, 245; *J. Decazes, J. L. Luche, and H. B. Kagan*, ibid., 1970, 3665.
166. *H. Ulrich*, Accounts Chem. Res., 1969, **2**, 186.
167. *S. Ozaki*, Chem. Rev., 1972, **72**, 457.
168. *B. A. Arbuzov and N. N. Zobova*, Synthesis, 1974, 461.
169. *R. Esmail and F. Kurzer*, Synthesis, 1975, 301.
170. *M. E. Kuehne*, in «Enamines», ed. A. G. Cook, Dekker, New York, 1969, chapter 8, pp. 313—468.
171. *H. J. Bestmann and F. Seng*, Tetrahedron, 1965, **21**, 1373.
172. *R. Fuks and H. G. Viehe*, Chem. Ber., 1970, **103**, 573.
173. *R. Huisgen*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1963, **2**, 565.
174. *G. Bianchi, C. De Micheli, and R. Gandolfi*, in «The Chemistry of Double-bonded Functional Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1977, Suppl. A, part 1, chapter 6, pp. 369—532.
175. *R. Huisgen, R. Grashey, and J. Sauer*, in «The Chemistry of Alkenes», ed S. Patai, Interscience, New York, 1964, vol. 1, chapter 11, pp. 739—953.
176. *D. R. Crist and N. J. Leonard*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 962.
177. *R. Huisgen*, Bull. Soc. chim. France, 1965, 3431.
178. *G. L'abbe, G. Verheist, S. Toppet, G. S. D. King, and J. Briers*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3403.
179. *M. Lora-Tamayo and R. Madronero*, in «1,4-Cycloaddition Reactions», ed. J. Hamer, Academic, New York, 1967, pp. 127—142.
180. *T. Kametani, T. Takahashi, K. Ogasawara, and K. Fukumoto*, Tetrahedron, 1974, **30**, 1047.
181. *R. Huisgen, M. Morikawa, D. S. Breslow, and R. Grashey*, Chem. Ber., 1967, **100**, 1602.
182. *R. R. Schmidt*, Synthesis, 1972, 333.
183. *M. Morikawa and R. Huisgen*, Chem. Ber., 1967, **100**, 1616.
184. *R. E. Walrond and H. Suschitzky*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 570.
185. *P. M. Henry and G. L. Lange*, in «The Chemistry of Double-bonded Functional Groups», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1977, Suppl. A, part 2, chapter 11, pp 1067—1082.
186. *D. St. C. Black, R. F. C. Brown, and A. M. Wade*, Tetrahedron Letters, 1971, 4519.
187. *S. E. Dinizo and D. S. Watt*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 6900.
188. *R. J. Sundberg and R. A. Bukowick*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 4098.
189. *F. McCapra and R. Wrigglesworth*, Chem. Comm., 1969, **91**.
190. *T. L. Ho and G. A. Olah*, Synthesis, 1976, 611.
191. *G. A. Olah and T. L. Ho*, Synthesis, 1976, 807.
192. *M. J. V. de Oliveira Baptista, A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, M. Girijavatlabhan, R. C. Jennings, J. Kelly, V. J. Papadimitriou, J. V. Turner, and N. A. Usher*, J. C. S. Perkin 1, 1977, 1477.
193. *D. H. R. Barton, D. J. Jester, and S. V. Ley*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 445.
194. *D. H. R. Barton, J. C. Coll, J. F. McGarrity, and D. A. Widdowson*, J. C. S. Perkin 1, 1973, 1565.
195. *R. N. Butler, F. L. Scott, and T. A. F. O'Mahony*, Chem. Rev., 1973, **73**, 93.
196. *A. Catlo, F. Corbani, B. Rindone, and C. Scolastico*, Tetrahedron Letters, 1973, 2723.
197. *R. N. Butler*, Chem. and Ind. (London), 1972, 523.
198. *R. N. Butler*, Chem. and Ind. (London), 1968, 437.
199. *J. Warkentin*, Synthesis, 1970, 279.
200. *D. H. R. Barton, J. F. McGhie, and P. L. Batten*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1033.
201. *R. N. Butler and W. B. King*, J. C. S. Perkin 1, 1977, 282.
202. *G. W. Cowell and A. Ledwith*, Quart. Rev., 1970, **24**, 126.

203. *K. U. Ingold and S. Brownstein*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 1817 и приведенные там ссылки.
204. *E. J. Corey and S. Knapp*, Tetrahedron Letters, 1976, 3667.
205. *A. McKillop, J. D. Hunt, R. D. Naylor, and E. C. Taylor*, J. Amer. Chem Soc., 1971, 93, 4918
206. *G. A. Olah, J. Welch, and M. Henninger*, Synthesis, 1977, 308.
207. *G. A. Olah, J. Welch, and T. L. Ho*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6717.
208. *G. A. Olah, J. Welch, G. K. Surya Prakash, and T. L. Ho*, Synthesis, 1976, 808.
209. *K. Maeda, I. Moritani, T. Hosokawa, and S. Murahashi*, Tetrahedron Letters, 1974, 797.
210. *K. N. Mehrotra and B. P. Ciri*, Synthess, 1977, 489.
211. *G. H. Timms and E. Wildsmith*, Tetrahedron Letters, 1971, 195.
212. *B. P. Crandrasekhar, S. V. Sunthankar, and S. G. Telang*, Chem. and Ind. (London), 1975, 87.
213. *R. F. Borch, M. D. Bernstein, and H. D. Durst*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 2897.
214. *R. F. Borch and A. I. Hassid*, J. Org. Chem., 1972, 37, 1673.
215. *H. Alper*, J. Org. Chem., 1972, 37, 3972; G. P. Boldrini, M. Panunzio, and A. Umani-Ronchi, Synthesis, 1974, 733.
216. *N. De Kimpe, R. Verhe, L. de Buyck, and N. Schamp*, Synthesis, 1976, 62.
217. *M. Nazir, W. Kreiser, and H. H. Inhoffen*, Synthesis, 1977, 466.
218. *K. H. Bell*, Austral. J. Chem., 1970, 23, 1415.
219. *C. Bernhart and C. G. Wermuth*, Tetrahedron Letters, 1974, 2493.
220. *T. Takeda, M. Ueda, and T. Mukaiyama*, Chem. Letters, 1977, 245.
221. *R. O. Hutchins, C. A. Milewski, and B. E. Maryanoff*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 3662.
222. *G. W. Kabalka, D. T. C. Yang, J. H. Chandler, and J. D. Baker*, Synthesis, 1977, 124.
223. *M. E. Kuehne and P. J. Shannon*, J. Org. Chem., 1977, 42, 2082; *Atta-ur-Rahman, A. Basha, N. Waheed, and S. Ahmed*, Tetrahedron Letters, 1976, 219.
224. *R. L. Augustine*, in «Catalytic Hydrogenation», Dekker, New York, 1965, chapter 5, pp. 81—123.
225. *K. Harada and K. Matsumoto*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1971, **44**, 1068; *E. Frainnet, P. Braquet, and F. Moulines*, Compt. rend. (C), 1971, 272, 1435.
226. *I. Ojima, T. Kogure, and Y. Nagai*, Tetrahedron Letters, 1973, 2475.
227. *L. Horner and D. H. Skaletz*, Tetrahedron Letters, 1970, 1103, 3679.
228. *A. J. Fry and R. G. Reed*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 6448.
229. *C. P. Andrieux and J. M. Saveant*, Bull. Soc. chim. France, 1968, 4671.
230. *A. Padwa*, Chem. Rev., 1977, 77, 37; *A. C. Pratt*, Chem. Soc. Rev., 1977, 6, 63.
231. *N. Toshima, K. Aoki, and H. Hirai*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1977, 50, 1235.
232. *G. Smolinsky and C. A. Pryde*, in «The Chemistry of the Azido Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1971, chapter 10, pp. 555—585.
233. *F. W. Fowler*, Adv. Heterocyclic Chem., 1971, 13, 45.
234. *D. J. Anderson and A. Hassner*, Synthesis, 1975, 483.
235. *G. L'abbe*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, 14, 775.
236. *R. G. Ford*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 2389.
237. *G. L'abbe and G. Mathys*, J. Org. Chem., 1974, 39, 1778.
238. *T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, and C. W. Rees*, J. C. S. Perkin I, 1973, 555.
239. *D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, and C. W. Rees*, J. C. S. Perkin I, 1973, 550
240. *T. Nishiwaki, T. Saito, S. Onomura, and K. Kondo*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2644; *H. Wamhoff*, Chem Ber., 1972, 105, 748.
241. *M. Marky, H. J. Hansen, and H. Schmid*, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 1275; *H. Gotthardt and F. Reiter*, Tetrahedron Letters, 1971, 2749; H. Gotthardt, ibid., 1277; *R. M. Moriarty, R. Mukherjee, O. L. Chapman, and D. R. Eckroth*, ibid., 397; *C. S. Angadiyavar and M. V. George*, J. Org. Chem., 1971, 36, 1589; *H. Kato, T. Shiba, H. Yoshida, and S. Fujimori* Chem. Comm., 1970, 1591.

242. *A. Hassner, A. B. Levy, E. E. McEntire, and J. E. Galle*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 585; *A. B. Levy and A. Hassner*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 2051; *G. Szeimies, U. Siefkin, and R. Rinck*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 161.
243. *K. E. Wilzbach and D. J. Rausch*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 2178.
244. *N. C. Yang, B. Kim, W. Chiang, and T. Hamada*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 729.
245. *T. H. Koch, R. H. Higgins, and H. F. Schuster*, Tetrahedron Letters, **1977**, 431.
246. *A. Hassner, S. S. Burke, and J. Cheng-Fan I*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 4692.
247. *T. Nishiwaki and T. Saito*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2648; *T. Nishiwaki and S. Onomura*, ibid., 3026.
248. *B. Kryczka and A. Laurent*, Tetrahedron Letters, 1977, 31.
249. *A. G. Hortmann and D. A. Robertson* J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 2758.
250. *D. J. Anderson and A. Hassner*, Synthesis, 1975, 483.
251. *A. Padwa*, Accounts Chem. Res., 1976, **9**, 371.
252. *R. G. Kostyanovskii, I. M. Gella, and K. Khafizov*, Izvest. Akad. Nauk S. S. S. R., Ser. khim., 1971, 893 (Chem. Abs., 1971, **75**, 62 815) [*Р. Г. Костяновский, И. М. Гелла, Х. Хафизов* — Изв. АН СССР, Сер. хим., 1971, 893].
253. *D. H. Aue and D. Thomas*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2360.
254. *D. H. Aue and D. Thomas*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2356.
255. *D. H. Aue and D. Thomas*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2552.
256. *D. Kolbah and D. Koruncev*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», Thieme Verlag, Stuttgart, 1967, vol. 10, part 2, pp. 89—120.
257. *K. T. Finley and L. K. J. Tong*, в сс. 1, chapter 14, pp. 663—729.
258. *R. Adams and W. Reifschneider*, Bull. Soc. chim. France, 1958, 23.
259. *A. W. Johnson*, in «Ylid Chemistry», Academic, New York, 1966, chapter 6, 217—247.
260. *D. Kolbah and D. Koruncev*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)». Thieme Verlag, Stuttgart, 1967, vol. 10, part 2, pp. 121—122.
261. *A. Steigel, J. Sauer, D. A. Kleier, and G. Binsch*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 2770.
262. *J. Elguero, R. Jacquier, and C. Marzin*, Bull. Soc. chim. France, 1970, 4119.
263. *D. S. Malament and J. E. McBride*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 4593.
264. *R. Bonnett*, в сс. 1, chapter 13, pp. 597—662.
265. *H. Ulrich*, in «The Chemistry of Imidoyl Halides», Plenum, New York, 1968, (а) chapter 2, pp. 13—54; (б) chapter 3, pp. 55—112; (в) chapter 4, pp. 113—117; (г) chapter 6, pp. 157—172; (д) chapter 7, pp. 173—192.
266. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, vol. 2, chapter 11, p. 317.
267. *T. Kauffmann and M. Schonfelder*, Annalen, 1970, **731**, 37.
268. *Z. Yoshida, T. Harada, and Y. Tamaru*, Tetrahedron Letters, 1976, 3823.
269. *H. Metzger and K. Seelert*, Z. Naturforsch., 1963, **18b**, 336 (Chem. Abs., 1963, **59**, 6337).
270. *M. Lora-Tamayo and J. L. Soto*, in «1,4-Cycloaddition Reactions», ed. J. Hamer, Academic, New York, 1967, chapter 7, pp. 179—204.
271. *W. Dilmar, G. Heinrichs, A. Steigel, T. Troll, and J. Sauer*, Tetrahedron Letters, 1970, 1623.
272. *K. Burger, W. Thenn, and A. Gieren*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 474.
273. *K. Burger, W. Thenn, R. Rauh, and H. Schickaneder*, Angew. Chem. Internat. Edn., **13**, 477.
274. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1966, vol. 2, chapter 11, p. 318.
275. *A. J. Fatiadi*, Chem. and Ind. (London), 1971, 64.
276. *U. Nickel and K. Kemnitz*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1977, **16**, 266.
277. *R. C. Boetzold and L. K. J. Tong*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1347.
278. *K. C. Brown and J. F. Corbett*, J. C. S. Perkin II, 1977, 1125.

279. *A. G. Pinkus and J. Tsuji*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 497.
280. *W. Friedrichsen and H. G. Oeser*, Chem. Ber., 1975, **108**, 31; Tetrahedron Letters, 1974, 4373.
281. *E. N. Zilberman*, Russ. Chem. Rev., 1962, **31**, 615 [*Е. Н. Зильберман* — Усп. химии, 1962, **31**, 1309].
282. *E. Kuhle, B. Anders, and G. Zumach*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 649.
283. *H. Holtschmidt*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1962, **1**, 632.
284. *E. Kuhle*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 20.
285. *C. R. Harrison, P. Hodge, and W. J. Rogers*, Synthesis, 1977, 41.
286. *H. Eilingsfeld, M. Seefelder, and H. Weidinger*, Angew. Chem., 1960, **72**, 836.
287. *Z. Janousek and H. G. Viehe*, in «Iminium Salts in Organic Chemistry», Part 1, ed. H. Bohme and H. G. Viehe, vol. 9, of «Advances in Organic Chemistry», ed. E. C. Taylor, Interscience, New York, 1976, chapter 5, pp. 343—419.
288. *Y. H. Chiang*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 2146.
289. *F. L. Scott, F. A. Groeger, and A. F. Hegarty*, J. Chem. Soc. (B), 1971, 1411.
290. *D. Seyferth and H. Shih*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 2508.
291. *H. H. Gibson, J. R. Cast, J. Henderson, C. W. Jones, B. F. Cook, and J. B. Hunt*, Tetrahedron Letters, 1971, 1825.
292. *G. Simchen and G. Entenmann*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 119.
293. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1965, vol. 1, chapter 4, pp. 137—208.
294. *A. F. Hegarty, J. D. Cronin, and F. L. Scott*, J. C. S. Perkin II, 1975, 429.
295. *R. N. Butler and F. L. Scott*, Chem. and Ind. (London), 1970, 1216.
296. *W. Walter and K. D. Bode*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 447.
297. *W. Walter and E. Schaumann*, Synthesis, 1971, 111.
298. *A. F. Hegarty, M. T. McCormack, B. J. Hathaway, and L. Hulett*, J. C. S. Perkin II, 1977, 1136.
299. *E. J. Bailey, H. Fazakerley, M. E. Hill, G. E. Newall, G. H. Phillipps, L. Stephenson, and A. Tulley*, Chem. Comm., 1970, 106.
300. *A. G. Anderson, N. E. T. Owen, F. J. Freenor, and D. Erickson*, Synthesis, 1976, 398.
301. *R. Ta-Shma and Z. Rappoport*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 1845.
302. *W. D. Ollis and C. A. Ramsden*, Adv. Heterocyclic Chem., 1976, **19**, 1.
303. *M. E. C. Biffin, J. Miller, and D. B. Paul*, in «The Chemistry of the Azido Group», ed S. Patai, Interscience, New York, 1971, chapter 2, pp. 57—190.
304. *A. S. Shawali and H. M. Hassaneen*, Tetrahedron, 1973, **29**, 121.
305. *D. G. McCarthy and A. F. Hegarty*, J. C. S. Perkin II, 1977, 1080.
306. *A. F. Hegarty, M. P. Cashman, and F. L. Scott*, J. C. S. Perkin II, 1972, 44.
307. *A. F. Hegarty and K. J. Dignam*, J. C. S. Perkin II, 1975, 1046.
308. *D. P. N. Satchell and R. S. Satchell*, in «The Chemistry of the Carbonyl Group», ed. S. Patai, Interscience, 1966, vol. 1, chapter 5, pp. 233—302.
309. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1965, vol. 1, chapter 5, pp. 209—231.
310. *C. Jutz*, in «Iminium Salts in Organic Chemistry», Part 1, ed. H. Bohme and H. G. Viehe, vol. 9 of «Advance in Organic Chemistry», ed. E. C. Taylor, Interscience, New York, 1976, chapter 4, pp. 225—342.
311. *D. Burn*, Chem. and Ind. (London), 1973, 870.
312. *J. Liebscher and H. Hartmann*, Tetrahedron, 1977, **33**, 731; Synthesis, 1976, 403.
313. *H. G. Viehe*, Chem. and Ind. (London), 1977, 386.
314. *M. Huys-Francotte, Z. Janousek, and H. G. Viehe*, J. Chem. Research (S), 1977, 100; *E. Coffin, Y. Legrand, and H. G. Viehe*, ibid., 105; *A. Elgavi and H. G. Viehe*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1977, 16, 181; *H. G. Viehe, B. Le Clef, and A. Elgavi*, ibid., 182; *B. Stelander and H. G. Viehe*, ibid., 189.
315. *D. Lloyd and H. McNab*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 459.
316. *D. G. Neilson*, in «The Chemistry of Amidines and Imidates», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, chapter 9, pp. 385—489.
317. *R. Roger and D. G. Neilson*, Chem. Rev., 1961, **61**, 179

318. *J. A. Frump*, Chem. Rev., 1971, 71, 483.
319. *Z. Eckstein and T. Urbanski*, Adv. Heterocyclic Chem., 1963, 2, 311.
320. *R. E. Glushkov and V. G. Granik*, Adv. Heterocyclic Chem., 1970, 12, 185.
321. *J. R. Pougny and P. Sinay* Tetrahedron Letters, 1976, 4073.
322. *S. L. Razniak, E. M. Flagg, and F. Siebenthall*, J. Org. Chem., 1973, 38, 2242.
323. *W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier, and H. Hellmann*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, 5, 875.
324. См. ссылки в работах: *V. F. Smith and G. L. Schmir*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 3171; *R. A. McClelland*, ibid., 1974, 96, 3690; *A. C. Satterthwait and W. P. Jencks*, ibid., 7018, 7031; *P. Deslongchamps, C. Lebreux, and R. Taillefer*, Canad. J. Chem., 1973, 51, 1665.
325. *A. I. Meyers and E. D. Mihelich*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, 15, 270.
326. *A. I. Meyers*, in «Heterocycles in Organic Synthesis», Wiley-Interscience, New York, 1974.
327. *K. M. Doyle and F. Kurzer*, Synthesis, 1974, 583.
328. *J. A. Gautier, M. Miocque, and C. C. Farnoux*, in «The Chemistry of Amidines and Imidates», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, chapter 7, pp. 283—348.
329. *K. M. Watson and D. G. Neilson*, in «The Chemistry of Amidines and Imidates», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, chapter 10, pp. 491—545; *D. G. Neilson, R. Roger, J. W. M. Heatlie, and L. R. Newlands*, Chem. Rev., 1970, 70, 151.
330. *F. Eloy and R. Lenaers*, Chem. Rev., 1962, 62, 155.
331. *H. Metzger*, in «Methoden der Organishen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Muller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, vol. 10, part 4, pp. 209—213.
332. *T. Yamaguchi, Y. Shimizu, and T. Suzuki*, Chem. and Ind. (London), 1972, 380.
333. *G. R. Malone and A. I. Meyers*, J. Org. Chem., 1974, 39, 623.
334. *A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata, and M. E. Ford*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 567.
335. *A. I. Meyers and C. E. Whitten*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 6266.
336. *J. F. W. Keana and T. D. Lee*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 1273.
337. *R. A. Crochet and C. DeWitt Blanton*, Synthesis, 1974, 55.
338. *H. Lund*, in «The Chemistry of Amidines and Imidates», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, chapter 5, pp. 241—253.
339. *A. L. Rusanov*, Russ. Chem. Rev., 1974, 43, 795 [*Л. А. Русанов* — Усп. химии, 1974, 43, 1669].
340. *G. Fodor and B. A. Phillips*, in «The Chemistry of Amidines and Imidates», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, chapter 2, pp. 85—155.
341. *S. C. Wicherink, J. W. Scheeren, and R. J. F. Nivard*, Synthesis, 1977, 273.
342. *J. Bourgois and F. Texier*, Compt. rend (C), 1977, 284, 509.
343. *J. K. Crandall, L. C. Crawley, and J. B. Komin*, J. Org. Chem., 1975, 40, 2045.
344. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1965, vol. 1, chapter 6, pp. 233—290.
345. *H. Oediger, F. Moller, and K. Eiter*, Synthesis,, 1972, 591.
346. *F. Kurzer and L. E. A. Godfrey*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1963, 2, 459.
347. *M. W. Grayston and D. M. Lemal*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 1278.
348. *G. R. Delpierre and M. Lamchen*, Quart. Rev., 1965, 19, 329; *J. Hamer and A. Macaluso*, Chem. Rev., 1964, 64, 473.
349. *W. Rundel*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Muller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, vol. 10, part 4, pp. 311—448.
350. *R. M. Kellogg*, Tetrahedron, 1976, 32, 2178.
351. *C. G. Stuckwisch*, Synthesis, 1973, 469.
352. *A. R. Katritzky and J. M. Lagowski*, in «Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides», Academic, New York, 1971; *E. Ochiai*, in «Aromatic Amine Oxides», Elsevier, Amsterdam, 1967.
353. *H. J. Timpe*, Adv. Heterocyclic Chem., 1974, 17, 213.
354. *G. Surpateanu, J. P. Catteau, P. Karafiloglou, and A. Lablache-Combier*, Tetrahedron, 1976, 32, 2647.

355. *N. Dennis, A. R. Katritzky, and Y. Takeuchi*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 1.
356. *M. Abou-Gharbia and M. M. Joullie*, Synthesis, 1977, 318.
357. *D. St. C. Black and A. B. Boscacci*, Austral. J. Chem., 1976, **29**, 2561.
358. *H. Suginome, T. Mizuguchi and T. Masamune*, J. C. S Perkin I, 1976, 2365.
359. *W. Oppolzer*, Angew. Chem. Internat, Edn., 1977, **16**, 10.
360. *M. Jawdosiuk, B. Ostrowska, and M. Makosza*, Chem. Comm., 1971, 548.
361. *A. H. M. Kayen and T. J. de Boer*, Rec. Trav. chim. 1977, **96**, 8.
362. *J. E. Baldwin, A. K. Qureshi, and B. Sklarz*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1073.
363. *D. St. C. Black R. F. C. Brown, B. T. Dunstan, and S. Sternhell*, Tetrahedron Letters, 1974, 4283.
364. *W. Rundel*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Muller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, vol. 10, part. 4, pp. 451—472.
365. *J. Bjoergo, D. C. Boyd, D. C. Neill, and W. B. Jennings*, J. C. S. Perkin I, 1977, 254; *D. R. Boyd and D. C. Neill*, ibid., 1308.
366. *T. D. Lee and J. F. W. Keana*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3237.
367 *D. St. C. Black, R. F. Crozier, and B. C. Davis*, Synthesis, 1975, **205**.
368. *Y. Takeuchi and F. Furusaki*, Adv. Heterocyclic Chem., 1977, **21**, 207.
369. *A. Padwa*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 123.
370. *C. Belzecki and I. Panfil*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 303.
371. *A. Vasella*, Helv Chim. Acta, 1977, **60**, 426, 1273.
372. *R. A. Firestone*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2285.
373. *R. Huisgen*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2291.
374. *B. M. Benjamin and C. J. Collins*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 6145.
375. *G. Cum, G. Sindona, and N. Uccella*, J. C. S. Perkin I, 1976, 719.
376. *L. K. Ding and W. J. Irwin*, J. C. S. Perkin I, 1976, 2382.
377. *R. Huisgen, R. Fleischmann, and A. Eckell*, Chem. Ber., 1977, **110**, 500.
378. *J. W. Lown and B. E. Landberg*, Canad. J. Chem., 1974, **52**, 798.
379. *A. Padwa, D. Dean, and T. Oine*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2822.
380. *K. Burger, F. Manz, and A. Braun*, Synthesis, 1975, 250.
381. *R. Huisgen and A. Eckell*, Chem. Ber., 1977, **110**, 522, 540.
382. *A. Eckell and R. Huisgen*, Chem. Ber., 1977, **110**, 571.
383. *A. Eckell and R. Huisgen*, Chem. Ber., 1977, **110**, 559.
384. *H. J. Twilchell*, Chem. Soc. Rev., 1974, **3**, 209.
385. *A. Kjaer*, in «Organic Sulphur Compounds», ed. N. Kharasch, Pergamon, Oxford, 1961, vol. 1, chapter 34, pp. 409—420.
386. *I. H. Saunders and R. J. Slocombe*, Chem. Rev., 1948, **43**, 203.
387. *R. G. Arnold, J. A. Nelson, and J. J. Verbanc*, Chem. Rev., 1957, **57**, 47.
388. *R. Bacaloglu and C. A. Bunton*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2721, 2725.
389. *S. J. Assony*, in «Organic Sulphur Compounds», ed. N. Kharasch, Pergamon, Oxford, 1961, vol. 1, chapter 28, p. 326—338.
390. F. Kurzer and K. Douraghi-Zadeh, Chem. Rev., 1967, **67**, 107; *B. V. Bocharov*, Russ, Chem. Rev., 1965 **34**, 212 [*Б. В. Бочаров* — *Усп.* химии, 1965, **34**, 488].
391. *H. Ulrich*, Chem. Rev., 1965, **65**, 369.
392. *K. A. Nuridzhanyan*, Russ. Chem. Rev., 1970, **39**, 130 [*К. А. Нуриджанян* — *Усп. химии, 1970*, **39**, 259].
393. *M. O. Lozinskii and P. S. Pelkis*, Russ. Chem. Rev., 1968, **37**, 363 [*М. О. Лозинский, П. С. Пелькис* — Усп. химии, 1968. 37, 840].
394. *H. Ulrich and A. A. R. Sayigh*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 704.
395. *R. M. Ottenbrite*, J. C. S Perkin I, 1972, 88.
396. *T. Shibanuma, M. Shiono, and T. Mukaiyama*, Chem. Letters, 1977, 573.
397. *S. Sakai, T. Fujinami, and T. Aizawa*, Bull. Chem. Soc., Japan, 1977, **50**, 425; 1975, **48**, 2981.
398. *T. Schibanuma, M. Shiono, and T. Mukaiyama*, Chem. Letters, 1977, 575.
399. *G. R. Krow*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 435.
400. *L. Ghosez and J. Marchand-Brynaert*, in «Iminium Salts in Organic Chemistry», ed. H. Bohme and H. G. Viehe, Part 1 of vol. 9 of the series «Advances in Organic Chemistry», ed. E. C. Taylor, Interscience, New York, 1976, pp. 421—532.

101. *A. Hassner, R. P. Hoblitt, C. Heathcock, J. E. Kropp, and M. Lorber*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 1326.
102. *R. G. Guy, R. Bonnett, and D. Lanigan*, Chem. and Ind. (London), 1969, 1702.
103. *D. A. Tomalia, T. J. Giacobbe, and W. A. Sprenger*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 2142.
104. *Y. Ito, T. Hirao, and T. Saegusa*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2981.
105. *T. Saegusa, Y. Ito, and T. Shimizu*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 3995.
106. *H. Ulrich*, in «Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes», Academic, New York, 1967, (a) chapter 5, pp. 220—253; (б) chapter 6, pp. 254—266.
107. *P. A. S. Smith*, in «Molecular Rearrangements», ed. P. de Mayo, Interscience, New York, 1963. Part I, chapter 8, pp. 528—558.
108. *J. H. MacMillan and S. S. Washburne*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 2982; *H. R. Kricheldorf*, Chem Ber., 1972, **105**, 3958; Synthesis, 1972, 551.
109. *H. R. Kricheldorf and E. Leppert*, Synthesis, 1976, 329.
110. *A. Brandstrom, B. Lamm, and I. Palmertz*, Acta Chem. Scand. (B), 1974, **28**, 699.
111. *L. Bauer and O. Exner*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 380.
112. *W. C. McCarthy and L. E. Foss*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1508.
113. *J. Goerdeler, J. Haag, C. Lindner and R. Losch*, Chem. Ber., 1974, **107**, 502.
114. *H. Wamhoff and K. Wald*, Chem. Ber., 1977, **110**, 1699.
115. *G. L'abbe, E. Van Loock, R. Albert, S. Toppet, G. Verhelst, and G. Smets*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 3973.
116. *D. J. Woodman, P. M. Stonebraker, and L. Weiler*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6036; *U. Schollkopf and I. Hoppe*, Annalen, 1974, 1655; *A. I. Meyers and G. N. Knaus*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3408.
117. *D. P. N. Satchell and R. S. Satchell*, Chem. Soc. Rev., 1975, **4**, 231.
118. *R. Graf*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1968, **7**, 172.
119. *S. Krishnan, D. G. Kuhn, and G. A. Hamilton*, Tetrahedron Letters, 1977, 1369.
120. *S. P. McManus, H. S. Bruner, H. D. Coble, and M. Ortiz*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1428.
121. *J. B. Hendrickson and I. Joffee*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 4083.
122. *G. Lohaus*, Chem. Ber., 1972, **105**, 2791.
123. *W. Walter and K. D. Bode*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 282.
124. *E. Vowinkel and C. Wolff*, Chem. Ber., 1974, **107**, 907.
125. См. ссылки в работе: *D. F. de Tar and R. Silverstein*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 1013, 1020.
126. *Y. S. Klausner and M. Bodanszky*, Synthesis, 1972, 454.
127. *A. F. Hegarty, M. T. McCormack, G. Ferguson, and P. J. Roberts*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 2015.
128. *H. Ito, N. Takamatsu, and I. Ichikizaki*, Chem. Letters, 1977, 539; *H. Ito, N. Takamatsu, and I. Ichikizaki*, ibid., 1975, 577.
129. *N. M. Weinshenker and C. M. Shen*, Tetrahedron Letters, 1972, 3281.
130. *R. C. Schnur and E. E. van Tamelen*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 464.
131. *R. A. Olofson, and Y. L. Marino*, Tetrahedron, 1970, **26**, 1779.
132. *J. G. Moffatt*, in «Oxidation», ed. R. L. Augustine and D. J. Trecker, Dekker, New York, 1971, vol. 2, chapter 1, pp. 1—46; *W. W. Epstein and F. W. Sweat*, Chem. Rev., 1967, **67**, 248; *T. Durst*, Adv. Org. Chem., 1969, **6**, 343.
133. *J. P. Marino, K. E. Pfitzner, and R. A. Olofson*, Tetrahedron, 1971, **27**, 4181.
134. *N. M. Weinshenker and C. M. Shen*, Tetrahedron Letters, 1972, 3285.
135. Ср. *R. W. Hoffmann and M. Reiffen*, Chem. Ber., 1976, **109**, 2565; *I. Yamamoto, H. Tokanou, H. Uemura, and H. Gotoh*, J. C. S. Perkin 1, 1977, 1241.
136. *G. L'abbe, C. C. Yu, and S. Toppet*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1977, **16**, 475; *A. J. Hubert, A. Feron, R. Warin, and P. Teyssie*, Tetrahedron Letters, 1976, 317.
137. *T. Kubota and H. Sakurai*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 362.
138. *R. Compper*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 312.
139. *E. J. Moriconi and W. C. Meyer*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 2841.
140. *J. R. Malpass and N. J. Tweddle*, J. C. S. Perkin 1, 1977, 874.

441. *H. J. Friedrich*, Tetrahedron Letters, 1971, 2981.
442. *F. Effenberger, P. Fischer, G. Prossel, and G. Kiefer*, Chem. Ber., 1971, 104, 1987, 2002.
443. *R. Gompper and B. Wetzel*, Tetrahedron Letters, 1971, 529.
444. *T. J. Barton, R. J. Rogido, and J. C. Clardy*, Tetrahedron Letters, 1970, 2081.
445. *T. J. Barton and R. J. Rogido*, Tetrahedron Letters, 1972, 3901.
446. *W. T. Brady and E. D. Dorsey* J. Org Chem., 1970, 35, 2732; *H. W. Moore, L. Hernandez, and A. Sing*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 3728.
447. *Naser-ud-Din, J. Riegl, and L. Skattebol*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 271.
448. *A. E. Baydar and G. V. Boyd*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 718.
449. *I. T. Kay and I. T. Streeting*, Synthesis, 1976, 38.
450. «The Chemistry of the Cyano Group», ed. Z. Rappoport, Interscience, New York, 1970.
451. «Isonitrile Chemistry», ed. I. Ugi, Academic, New York, 1971.
452. *H. D. Hartzler*, в сс. 450, chapter 11, pp. 671—716.
453. *S. T. Reid*, in «Photochemistry», ed. D. Bryce-Smith, Specialist Periodical Reports Chemical Society, London, 1977, vol. 8, chapter 6 и предыдущие тома этой серии.
454. *K. Friedrich and K. Wallenfels*, в сс. 450, chapter 2, pp. 67—122.
455. *I. T. Harrison and S. Harrison*, in «Compendium of Organic Synthetic Methods», Interscience, New York, 1971, vol. 1, chapter 13, pp. 457—478.
456. *I. T. Harrison and S. Harrison*, in «Compendium of Organic Synthetic Methods», Interscience, New York, 1974, vol. 2, chapter 13, pp. 185—192.
457. *K. M. Maloney and B. S. Rabinovitch*, в сс. 451, chapter 3, pp. 41—61.
458. *J. Casanova*, в сс. 450, chapter 16, pp 885—946.
459. *G. Simchen and H. Kobler*, Synthesis, 1975, 605; *D. A. White and M. M. Baizer*, J. C. S. Perkin I, 1973, 2230.
460. *C. M. Starks and R. M. Owens*, J Amer. Chem Soc., 1973, 95, 3613.
461. *J. W. Zubrick, B. I. Dunbar, and H. D. Durst*, Tetrahedron Letters, 1975, 71.
462. *M. Cinquini, F. Montanari, and P. Tundo*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 393.
463. *J. F. Normant and C. Piechuck*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 2402.
464. *F. P. Corson and R. G. Pews*, J. Org. Chem., 1971, 36, 1654; *A. M. van Leusen and J. C. Jagt*, Tetrahedron Letters 1970, 967.
465. *K. Takagi, T Okamoto, Y. Sakakibara, and S. Oka*, Chem. Letters, 1973, 471.
466. *A. Sekiya and N. Ishikawa*, Chem Letters, 1975, 277.
467. *L. Cassar*, J. Organometallic Chem., 1973, 54, C-57.
468. *S. Uemura, Y. Ikeda, and K. Ichikawa*, Tetrahedron, 1972, 28, 3025.
469. *E. C. Taylor, H. W. Altland, R. H. Danforth, G. McGillivray, and A. McKillop*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 3520.
470. *S. Nilsson*, Acta Chem. Scand., 1973, 27, 329.
471. *J. Cornelisse, G. P. de Gunst, and E. Havinga*, Adv. Phys. Org. Chem., 1975, 11, 225.
472. *K. Mizuno, C. Pac, and H. Sakurai*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 553.
473. *R. Beugelmans, M. T. Le Goff, J. Pusset, and G. Roussi*, J. C. S. Chem. Comm., 1976, 377
474. *V. D. Parker and L. Eberson*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 441; *L. Eberson, S. Nilsson, and B. Rietz*, Acta Chem. Scand., 1972, 26, 3870; *K. Yoshida and T. Fueno*, J. Org. Chem., 1973, 38, 1045.
475. *C. L. Liotta, A. M. Dabdoub, and L. H. Zalkow*, Tetrahedron Letters, 1977, 1117.
476. *Y. Ogata and A. Kawasaki*, in «The Chemistry of the Carbonyl Group», ed. J Zabisky, Interscience, New York, 1970, vol. 2, chapter 1, pp. 1—69.
477. *D. A. Evans, J. M. Hoffman, and L. K. Truesdale*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 5822.
478. *J. Taillades and A. Commeyras*, Tetrahedron, 1974, 30, 2493.
479. *I. Ojima, S. Inaba, and K. Nakatsugawa*, Chem. Letters, 1975, 331.
480. *F. E. Ziegler and P. A. Wender*, J. Org. Chem., 1977, 42, 2001.
481. *D. M. Orere and C. B. Reese*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 280.
482. *S. Cacchi, L. Caglioti, and G. Paolucci*, Chem. and Ind. (London), 1972, 213.

483. *F. D. Popp*, Adv. Heterocyclic Chem., 1968, **9**, 1.
484. *S. F. Dyke*, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1976, vol. IVF, chapter 27, pp. 424—426.
485. *T. Koizumi, K. Takeda, K. Yoshida and E. Yoshii*, Synthesis, 1977, 497.
486. *Y. A. Naumov and I. I. Grandberg*, Russ. Chem. Rev., 1966, **35**, 9 [*Ю. А. Наумов, И. И. Грандберг* — Усп. химии, 1966, **35**, 21].
487. *J. B. Hendrickson K. W. Bair, and P. M. Keehn*, Tetrahedron Letters, 1976, 603.
488. *F. Campagna, A. Carotti, and G. Casini*, Tetrahedron Letters, 1977, 1813.
489. *A. Ahmad*, Synthesis, 1976, 418.
490. *J. G. Krause and S. Shaikh*, Synthesis, 1975, 502.
491. *C. R. Harrison, P. Hodge, and W. I. Rogers*, Synthesis, 1977, 41.
492. *J. K. Chakrabarti and T. M. Hotten*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1226.
493. *G. Rosini, G. Baccolini, and S. Cacchi*, J. Org. Chem., 1973, 38, 1060.
494. *M. M. Rogic, J. F van Peppen, K. P. Klein, and T. R. Demmin*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3424.
495. *M. J. Miller and G. M. Loudon*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 126.
496. *J. Liebscher and H. Hartmann*, Z. Chem., 1975, **15**, **15**, 302 (Chem. Abs., 1976, **84**, 4614).
497. *C. Fizet and J. Streith*, Tetrahedron Letters, 1974, 3187.
498. *E. Vowinkel and J. Bartel*, Chem. Ber., 1974, **107**, 1221; *E. Vowinkel*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 351.
499. *C. A. Grob and P. W. Schiess*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1967, **6**, 9.
500. Ср. сс. 326, chapter 10, pp. 243—306.
501. *A. De Munno, V. Berlini, and F. Lucchesini*, J. C. S. Perkin II, 1977, 1121.
502. *M. L. Casey, D. S. Kemp, K. G. Paul, and D. D. Cox*, J. Org. Chem., 1973, 38, 2294.
503. *D. S. Kemp, S. J. Wrobel, S. W. Wang, Z. Bernstein, and J. Rebek*, Tetrahedron, 1974, **30**, 3969 и предыдущие статьи этой серии.
504. *H. G. O. Becker, H. Hubner, H. J. Timpe, and M. Wahren*, Tetrahedron, 1968, 24, 1031.
505. *J. B. Lapal, R. J. Blade, A. J. Boulton, J. Epsztajn, A. R. Katritzky, J. Lewis, P. Molina-Buendia, P. L. Nie, and C. A. Ramsden*, Tetrahedron Letters, 1976, 2691.
506. *T. Cuvigny, J. F. Le Borgne, M. Larcheveque, and H. Normant*, Synthesis, 1976, 237, 238.
507. *R. S. Glass and R. C. Hoy*, Tetrahedron Letters, 1976, 1777, 1781.
508. *T. Kametani, K. Takahashi, T. Ohsawa, and M. Ihara*, Synthesis, 1977, 245.
509. *H. Ohta and K. Tokumaru*, Chem. Comm., 1970, 1601.
510. *D. B. Mobbs, and H. Suschitzky*, Tetrahedron Letters, 1971, 361.
511. *M. D. Dowle*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 220.
512. *J. K. Rasmussen and A. Hassner*, Synthesis, 1973, 682.
513. *A. J. Boulton and S. S. Mathur*, J. Org. Chem., 1973, 38, 1054.
514. *K. Sakai and J. P. Anselme*, Tetrahedron Letters, 1970, 3851; *K. K. Mayer, F. Schroppel, and J. Sauer*, ibid., 1972, 2899.
515. *G. Buhr*, Chem. Ber., 1973, **106**, 3544.
516. *G. M. Sanders, M. van Dijk, and H. J. den Herlog*, Rec. Trav. chim., 1974, 93, 298.
517. *Б. Н. Зильберман* — Усп. хим., 1960, 29, 709.
518. *J. Grundnes and P. Klaboe*, в сс. 450, chapter 3, pp. 123—166.
519. *P. M. Diamond, S. E. Dinizo, R. W. Freerksen, R. C. Haltiwanger, and D. S. Wall*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 298.
520. *L. I. Krimen and D. J. Cota*, Org. Reactions, 1969, **17**, 213.
521. *P. J. Beeby and S. Sternhell*, Austral. J. Chem., 1971, 24, 809.
522. *D. H. R. Barton, P. D. Magnus, and R. N. Young*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 331.
523. *A. I. Mayers and J. C. Sircar*, в сс. 450, chapter 8, pp. 341—421.
524. *F. Johnson and R. Madronero*, Adv. Heterocyclic Chem., 1966, **6**, 95.
525. *S. Yanagida and S. Komori*, Synthesis, 1973, 189.
526. *I. H. Hall and M. Gister*, J. Org. Chem., 1976, 41, 3769.

527. *C. Zervos and E. H. Cordes*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1661.
528. *M. A. Bennett and T. Yoshida*, J. Amer. Chem Soc., 1973, **95**, 3030; *S. E. Diamond, B. Grant, G. M. Tom, and H. Taube*, Tetrahedron Letters, 1974, 4025.
529. *E. C. Taylor and J. L. LaMattina*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1523.
530. *R. F. Smith, L. L. Kinder, D. G. Walker, L. A. Buckley, and J. M. Hammond*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1862.
531. *G. Alvernhe and A. Laurent*, Tetrahedron Letters, 1973, 1057.
532. *C. F. Beam, R. S. Foote, and C. R. Hauser*, J. Heterocyclic Chem., 1972, **9**, 183.
533. *D. Seebach, D. Enders, R. Dach, and R. Pieter*, Chem. Ber., 1977, **110**, 1879.
534a. *K. Ogura and Tsuchihashi*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 1960.
534б. *I. Kawamoto, S. Muramatsu, and Y. Yura*, Tetrahedron Letters, 1974, 4223.
535. *R. Seux, G. Morel, and A. Foucaud*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1335.
536. *J. P. Albarella*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 2009.
537. *D. S. Watt*, Tetrahedron Letters, 1974, 707.
538. *S. Brenner and M. Bovete*, Tetrahedron, 1975, **31**, 153.
539. *E. J. Corey and I. Kuwajima*, Tetrahedron Letters, 1972, 487.
540. *M. Makosza and M. Ludwikow*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 665.
541. *D. Seebach and D. Enders*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 15.
542. *G. Stork and L. Maldonado*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5286.
543. *K. Deuchert, U. Hertenstein, and S. Hunig*, Synthesis, 1973, 777.
544. *A. Kalir and D. Balderman*, Synthesis, 1973, 358.
545. *G. Stork and L. Maldonado*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 5272.
546. *H. Stetter*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 639.
547. *B. Cazes and S. Julia*, Tetrahedron Letters, 1974, 2077.
548. *S. J. Selikson and D. S. Watt*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 267 и предыдущие статьи этой серии.
549. *A. Debal, T. Cuvigny, and M. Larcheveque*, Synthesis, 1976, 391; *M. Larcheveque and T. Cuvigny*, Tetrahedron Letters, 1975, 3851.
550. *K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, and W. Mack*, Chem. Ber., 1972, **105**, 2825.
551. *J. C. Jagt and A. M. van Leusen*, Rec. Trav. chim., 1977, **96**, 145.
552. *C. G. Stuckwisch*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 318.
553. *T. Cuvigny, M. Larcheveque, and H. Normant*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 1174.
554. *J. L. Fry*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 45.
555. *R. L. Augustine*, in «Catalytic Hydrogenation», Dekker, New York, 1965, chapter 5, pp. 96—100.
556. *P. Tinapp*, Chem. Ber., 1971, **104**, 2266.
557. *J. P. Ferris and F. R. Antonucci*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 8091.
558. *E. Ciganek, W. J. Linn, and O. W. Webster*, в сс. 450, Chapter 9, pp. 423—638.
559. *T. L. Cairns and B. C. McKusick*, Angew. Chem., 1961, **73**, 520.
560. *K. Wattenfels, K. Friedrich, J. Rieser, W. Ertel, and H. K. Thieme*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1976, **15**, 261.
561. *K. Friedrich and S. Oeckl*, Chem. Ber., 1970, **103**, 3951.
562. *K. Friedrich and S. Oeckl*, Chem. Ber., 1973, **106**, 3796.
563. *F. Freeman*, Chem. Rev., 1969, **69**, 591.
564. *D. Bellus, K. von Bredow, H. Sauter, and C. D. Weis*, Helv. Chim. Acta, 1973, **56**, 3004.
565. *E. Campaigne and S. W. Schneller*, Synthesis, 1976, 705.
566. *S. E. Dinizo, R. W. Freerksen, W. E. Pabst, and D. S. Watt*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2846; *R. R. Wroble and D. S. Watt*, ibid., 2939.
567. *C. J. Ireland and J. S. Pizey*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 4.
568. *H. Takahashi, T. Kajimoto, and J. Tsuji*, Synth. Comm., 1972, **2**, 181 (Chem. Abs., 1972, 77, 139 494).
569. *M. E. Peek, C. W. Rees, and R. C. Storr*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1260.
570. *D. S. Pearce, M. J. Locke, and H. W. Moore*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 6181; *H. W. Moore*, Chem. Soc. Rev., 1973, **2**, 415.

571. *H. A. Bruson*, Org. Reactions, 1949, **5**, 79; *P. F. Butskus*, Russ. Chem. Rev., 1961, 30, 583 [*П. Ф. Буткус* — Усп. химии, 1974, **43**, 1669].
572. *W. A. Sheppard*, в сс. 450, chapter 5, pp. 209—237.
573. *K. Friedrich and S. Oeckl*, Chem. Ber., 1973, **106**, 2361.
574. *K. Nanjo, K. Suzuki, and M. Sekiya*, Chem. Letters, 1977, 553.
575. *P. G. Farrell and J. Newton*, J. Chem. Soc. (B), 1970, 1630.
576. *E. Lord, M. P. Naan, and C. D. Hall*, J. Chem. Soc. (B), 1971, 220; *Z. Rappoport and E. Shohamy*, ibid., 2060.
577. *J. Sauer*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1966, **5**, 211; 1967, **6**, 16.
578. *P. D. Bartlett*, Quart Rev., 1970, **24**, 473.
579. *R. Huisgen, R. Schug, and G. Steiner*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 80; 81.
580. *H. K. Hall and R. Ykman*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 800.
581. *J. R. Dombroski, M. L. Hallensleben, and W. Regel*, Tetrahedron Letters, 1971, 3881.
582. *R. W. Hoffmann and W. Schafer*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1970, **9**, 733.
583. *R. Schug and R. Huisgen*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 60.
584. *H. Noerenberg, H. Kratzin, P. Boldt, and W. S. Sheldrick*, Chem. Ber., 1977, **110**, 1284.
585. *M. S. Newman and W. X. Bajzer*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 270.
586. *H. C. van der Plas*, in «Ring Transformations of Heterocycles», Academic, New York, 1973, vol. 1, chapter 1, pp. 13—15.
587. *H. Hamberger and R. Huisgen*, Chem. Comm., 1971, 1190.
588. *W. F. Bayne and E. I. Snyder*, Tetrahedron Letters, 1970, 2263; *W. R. Dolbier and S. H. Dai*, ibid., 4645.
589. *L. R. Melby*, в сс. 450, chapter 10, pp. 639—669.
590. *J. Ferraris, D. O. Cowan, V. Walatka, and J. H. Perlstein*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 948.
591. *E. M. Engler and V. V. Patel*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 7376.
592. *A. F. Garito and A. J. Heeger*, Accounts Chem. Res., 1974, **7**, 232.
593. *S. Yoshimura, Y. Itoh, M. Yasuda, M. Murakami, S. Takahashi, and K. Hasegawa*, Electron. Components Conf., 1975, 25, **77** (Chem. Abs., 1976, **85**, 12669); *Y. Kishimoto and F. Oda* Japan Kokai Pat., 7622092 (1976) (Chem. Abs., 1976, **85**, 39875).
594. *J. R. Angersen, R. A. Craven, J. E. Weidenborner, and E. M. Engler*, J. C. S. Chem Comm., 1977, 526.
595. *J. R. Andersen, C. S. Jacobsen, G. Rindorf H. Soling, and K. Bechgaard*, J. C. S. Chem Comm., 1975, 883.
596. *F. Wudl, M. L. Kaplan, B. K. Teo, and J. Marshall*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1666.
597. *N. F. Haley*. J. C. S. Chem. Comm., 1977, 207.
598. *D. Walker and J. D. Hiebert*, Chem. Rev., 1967, **67**, 153.
599. *C. Grundmann and P. Grunanger*, in «The Nitrile Oxides», Springer-Verlag, Berlin, 1971.
600. См. сс. 599, chapter 3, pp. 31—61.
601. *H. Dahn, B. Favre, and J. P. Leresche*, Helv. Chim. Acta, 1793, **56**, 457.
602. *C. Grundmann and G. F. Kite*, Synthesis, 1973, 156.
603. *R. V. Stevens, L. E. Du Pree, W. L. Edmondson, L. L. Magid, and M. P. Wentland*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6637; *G. Traverso, A. Barco, and G. P. Pollini*, Chem. Comm., 1971, 926.
604. *R. K. Howe, T. A. Gruner, and J. E. Franz*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1813; *R. K. Howe and J. E. Franz*, ibid., 1974, **39**, 962.
605. *R. K. Howe and J. E. Franz*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 524.
606. *H. Gotthardt*, Chem. Ber., 1972, **105**, 188.
607. *J. R. Grunwell and S. L. Dye*, Tetrahedron Letters, 1975, 1739.
608. *W. Steglich, P. Gruber, H. U. Heininger, and F. Kneidl*, Chem. Ber., 1971, **104**, 3816 и другие приведенные там статьи.
609. См. сс. 599, chapter 6, pp 140—177.
610. *P. A. S. Smith*, in «Open Chain Nitrogen Compounds», Benjamin, New York, 1966, vol. 2, chapter 10, pp. 211—268.

611. См. сс. 599, chapter 5, pp. 85—139.
612. *P. Hoffmann, D. Marquarding, H. Klümann, and I. Ugi,* в сс. 450, chapter 15, pp. 853—883.
613. *P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, and I. Ugi,* в сс. 451, chapter 2, pp. 9—39.
614. *I. Ugi, U. Fetzer U. Eholzer, H. Knupfer, and K. Offermann,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1965, 4, 472.
615. *F. Millich,* Chem. Rev., 1972, **72**, 101.
616. *L. B. Engemyr, A. Martinsen, and J. Songstad,* Acta Chem. Scand., 1974, A28, 255.
617. *G. Hoefle and B. Lange,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1977, **16**, 262.
618. *W. P. Weber, G. W. Gokel, and I. Ugi,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 530; *W. P. Weber and G. W. Gokel,* Tetrahedron Letters, 1972, 1637; *G. W. Gokel, R. P. Widera, and W. P. Weber,* Org. Synth., 1976, **55**, 96.
619. *A. M. van Leusen, G. J. M. Boerma, R. B. Helmholdt, H. Siderius, and J. Strating,* Tetrahedron Letters, 1972, 2367.
620. *G. Skorna and I. Ugi,* Angew. Chem. Internat., Edn., 1977, **16**, 259.
621. *H. M. Walborsky and G. E. Niznik,* J. Org. Chem., 1972, **37**, 187.
622. *R. Appel, R. Kleinstuck, and K. D. Ziehn,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 132.
623. *B. Beijer, E. von Hinrichs, and I. Ugi,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 929.
624. *J. A. Green and P. T. Hoffmann,* в сс. 451, chapter 1, pp. 1—7.
625. *T. Saegusa and Y. Ito,* в сс 451, chapter 4, pp. 65—92.
626. *D. Marquarding, G. Gokel, P. Hoffmann, and I. Ugi,* 451, chapter 7, pp. 133—143.
627. *G. Gokel, G. Ludke, and I. Ugi,* в сс. 451, chapter 8, pp. 145—149.
628. *I. Ugi,* Angew. Chem Internat. Edn., 1962, **1**, 8.
629. *G. Gokel, P. Hoffmann, H. Kleimann, H. Klusacek, G. Ludke, D. Marquarding, and I. Ugi,* в сс. 451, chapter 9, pp. 201—215.
630. *Y. Y. Lim and A. R. Stein,* Canad. J. Chem., 1971, **49**, 2455.
631. *T. Saegusa and Y. Ito,* Synthesis, 1975, 291.
632. *P. Jakobsen,* Acta Chem. Scand., 1976, **B30**, 847.
633. *S. Treppendahl and P. Jakobsen,* Acta Chem. Scand., 1977, **B31**, 264.
634. *G. E. Niznik, W. H. Morrison, and H. M. Walborsky,* J. Org. Chem., 1974, **39**, 600.
635. *G. E. Niznik, W. H. Morrison, and H. M. Walborsky,* Org. Synth., 1971, **51**, 31.
636. *D. Hoppe,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 789.
637. *Y. Ito, K. Kobayashi, and T. Saegusa,* J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 3532.
638. *U. Schöllkopf,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1977, **16**, 339.
639. *A. M. van Leusen, J. Wildeman, and O. H. Oldenziel,* J. Org. Chem., 1977, **42**, 1153.
640. *U. Schöllkopf, P. H. Porsch, and E. Blume,* Annalen, 1976, 2122, *G. D. Hartman and L. M. Weinstock,* Synthesis, 1976, 681.
641. *H. J. Kabbe,* в сс. 451, chapter 5, pp. 93—107.
642. *G. W. Gokel,* в сс. 451, addendum, pp. 235—256.
643. *B. Zeeh,* Synthesis, 1969, 65.
644. *A. Krebs and H. Kimling,* Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 409.
645. *T. El Gomati, J. Firl, and I. Ugi,* Chem. Ber., 1977, **106**, 1603.
646. *J. A. Deyrup,* Tetrahedron Letters, 1971, 2191.
647. *K. Burger, J. Fehn, and E. Muller,* Chem. Ber., 1973, **106**, 1.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Внимание! Согласно международной практике вторичные и третичные амины даны соответственно как *N*- и *N,N*-дизамещенные первичного амина по старшему радикалу.

Адамантан 16
  производные 16, 31, 302, 307
Адреналин 60, 133, 155
  пор- 60, 133, 155
Азааллил-анионы 513 сл., 566
Азамины 454
Азепин
  гексагидро-, производные 40
  дигидро-, производные 552
  производные 316, 364 сл., 389, 426, 557
  тетрагидро-, производные 529
Азет
  дигидро-, *производные* 320, 519, 523, 551—553, 558, 559, 710
  тетрагидро-, производные 32, 40, 55, 151, 346, 558, 612, 710
Азиды
  получение 22, 313 сл., 459
  реакции 18, 22, 122, 174, 175, 179, 304, 316 сл., 354 сл., 497 сл., 548, 549, 637, 638
  спектры 50, 300
  структура 300, 315
  фотохимия 366
Азины 560 сл.
  N-оксиды 538, 562 сл , 570, 571
Азиридин 31, 55
  производные
    получение 31 сл., 135, 282, 283, 321, 324, 362 сл., 509, 517, 518, 525, 545, 554 сл.
    реакции 42, 81 сл., 129, 154, 279, 351, 358
    структура 40, 41
Азирин 549
  производные
    получение 32, 319, 364, 547, 560
    реакции 22, 35, 316, 341, 547, 550, 553 сл., 695
Азобензол
  получение 207, 209, 216, 388, 537
  структура 290
  реакции 169, 223
Азобензол (производные) 209, 210, 295
Азодикарбоновая кислота 294
Азодиоксисоединения 299, 300
Азоксибензол 207, 209, 210, 298
  3,3-динитро- 209
Азоксисоединения 207 сл., 296 сл., 388, 395, 396, 424, 535
Азометин-илиды 613, 622, 628, 629, 645, 710
Азометинимины 613, 622, 626 сл., 645, 710
Азометины 476 сл.
Азонорборнан 290
2-Азопропан 290
Азосоединения 51, 271, 273, 281, 282, 285 сл., 424
Азотистой кислоты эфиры 445—449
Азотной кислоты эфиры 440—445
Акрилонитрил 102, 678, 683, 688
Аланин 546
Аллен, производные 104, 105, 154, 393
Аллиламины 55, 101 сл., 153
Аллилоксикарбонильная защита 79
«Альдегидоаммиаки» 127
Альдольная конденсация 431
Альдостерон, производные 484
Амид-анионы 334, 344 сл.
Амидины 576, 588, 601, 607 сл., 624, 667, 668, 704
  амино- 604, 507
Амидоксимы 588, 604, 607 сл., 667—669, 704
Амидразоны 280, 588, 589, 604, 607 сл., 667, 669, 704
Амиды металлов 345 сл.
Аминали 113 сл.
Аминидины 282
Аминильные радикалы 334, 338, 339, 348 сл.
Аминия радикалы 334, 337, 338, 351 сл.
Аминоспирты 126 сл., 141, 143, 155, 156
Аминоэфиры простые 139 сл.
Амины
  алифатические 11 сл.
  ароматические 168 сл.
  галоген- см. Галогенамины
  гидрокси- см. Аминоспирты
  диамины 113 сл.
  оксиды 247 сл.
  основность 53 сл., 191
  полиамины 123 сл.
  получение 11 сл., 168 сл., 398, 424, 544 сл., 607, 676, 677
  реакции 61 сл., 131, 196 сл., 372, 373, 600
  спектры 45 сл., 193 сл.
  структура 39 сл.
  физиол. св-ва 58—60, 196, 197
  хиральные, разделение 37—39
  циклические 31 сл.
  эфиры см. Аминоэфиры
Аммиак
  основность 54, 56, 74, 278, 345
  структура 39, 40
п-Анизидин 192, 201, 205
Анизол 399, 377, 389, 405
  производные 76, 377, 385, 407, 423
Анилин
  алкилирование 177, 183, 202 сл.
  ацилирование 201
  галогенирование 188, 214—216
  диазотирование 197
  конденсации 211 сл., 223
  окисление 207 сл., 220
  основность 191, 192, 344
  нитрование 186, 216, 217, 404, 448
  получение 169 сл.
  спектры 194, 195
  сульфирование 190, 217
  физиол. св-ва 195
  фотохимия 348
Анилин (производные)
  N-аллил- 103
  N-бензил- 373
  бензилиден- 500, 518, 529
  бром- 171, 189, 190, 218
  4-бром-N,N-бис(4-бромфенил)- 352
  3-бром-N N диметил- 200
  3-бром-N,N-диметил-4-нитрозо- 200
  N-*трет*-бутил-N-метил- 377
  N-*трет*-бутил-N-хлор- 343
  гидрокси- см. Фенол, амино-
  N,N-диацетил- 202
  2,6-дибром- 215
  2,6-диод-4-нитро- 197, 215
  2,3-диметил- 377
  N,N-диметил- 407, 594
    алкилирование 204
    ацилирование 203
    галогенирование 214
    нитрование 378, 407
    нитрозирование 200
    основность 192
    получение 160, 203
    спектры 194, 195
  N,N-диметил-4-нитро- 200, 386, 398

Анилин
N,N-диметилнитрозо- 200
динитро- 169, 187, 197, 208, 217, 398
N,N-дифенил- 180, 191, 205
дихлор- 214, 216, 214—216
диэтил- 177, 192—194, 204
4-иод- 417
метил см. Толуидины
N-метил- 192, 198, 201, 203, 204, 211, 345
4-метил-2,6-диэтил- 183
N-метилнитро- 351, 465
N-метил-N-нитрозо- 198—200, 451, 452, 457
2-метил-6-этил- 183
метокси- см. Анизидин
натрий- 177
2-нитро-
основность 193
получение 186, 187
реакции 183, 208, 211, 217, 336
3-нитро- 68, 186, 187, 209, 211
4-нитро- 217
основность 193, 345
получение 169, 186
реакции 184, 197, 206, 211, 215
N-нитро- 217, 461, 464
нитрозо- 119, 386
N-нитрозо-N-фенил- 199, 457
4-нитрофенил-N,N-дихлор- 336
нитрохлор- 344, 404, 465
пентахлор- 216
2,6,N,N-тетраметил- 200
2,4,6-трибром- 188, 197, 201, 214
2,4,6-трихлор- 188, 208, 214
N-фенил- 188, 191, 394, 395
2-хлор- 171, 189, 192
3-хлор- 189, 192, 345
4-хлор- 171, 177, 190, 192, 193, 212
N-хлор- 215, 345
циано- 345
этил- 169, 177, 192
Анилиновый черный 207
Антрацен, производные 289, 359
Аридта — Эйстерта реакция 305, 308
Атаракс 120
Ацетальдегид 127
Ацетамидин 609
Ацетанилид
алкилирование 178, 180, 201, 204
ацилирование 202
галогенирование 188, 214
нитрование 186, 216, 405
спектры 194
Ацетанилид (производные) 189, 202, 209, 214
Ацетилен 21
диццано- 660, 683, 685, 696, 690
«Ацетиленовая молния» 121
Ацетилнитрат 403
Ацетильные защиты 78, 79, 178
Ацетон 126, 526
производные 449, 482, 490, 569
Ацетонитрил 678
производные 599, 667, 670, 671
Ацетонитроловая кислота 416
Ацетофенон 176
производные 212, 515

Бамбергера перегруппировка 220, 245
Бамфорда — Стивенса реакция 511, 512
Бартона реакция 379, 443, 444, 484, 615
Баудиша реакция 376
Бекмана
перегруппировка 29, 176, 492, 493
расщепление 144
Бенадрил 144
Бензальдазин 505, *507*—509, *571*
N-оксид 563
Бензальдегид
4-амино- 213
гидрокси- 124
4-диметиламино- 480
Бензальдегид
имин 515
нитро- 374, 422, 480
Бензамид, 2-нитрозо- 436
Бензанилид 180
Бензидин 195, 196, 223
производные 196, 281
Бензидиновая перегруппировка 223, 246, 281, 282
Бензиламин 46, 198
производные 198, 595
Бензилиденовая защита 211
Бензилоксикарбонильная защита 79
Бензилцианид, 2-циано- 661
Бензильная защита 80, 81
Бензоилизотиоцианат 112
Бензоильные защиты 78, 80
Бензойная кислота 175
амид 174
4-амино- 169, 170
гидрокси- 186
нитро- 187
2-нитрозо- 374
хлор- 189, 190
Бензол
аминирование 176, 180, 339
окисление 377
реакции с иминами 594
— — цианидами 690
спектры 195, 417
Бензол (производные)
амино см. Анилин
гексациано- 578, 685
дегидро- 172, 323, 346, 366
1,2-диамино- 183, 217, 220 сл., 682
производные 217, 574 сл.
1,3-диамино- 171, 184, 185, 220, 222
1,4-диамино- 171, 184, 210, 220, 223
производные 200, 351, 571 сл.
1,2-дигидрокси- см. Пирокатехин
1,3-дигидрокси- см. Резорцин
динитро- 187, 409, 418, 419, 423
2,4-динитро-1-хлор- 187, 204
иоднитрозо- 383
литий- 394
метил-см. Толуол
метокси- см. Анизол
нитро- 217, 425
восстановление 169—171, 185, 223
галогенирование 189
нитрование 437
нитрозирование 451
пиролиз 419
получение 208
спектры 417
структура 416
сульфирование 190
физ. св-ва 416
фотохимия 420
нитрозо- 373, 378, 383—385, 388, 389, 391 сл.
нитрозопентафтор- 389, 390
нитронитрозо- 208, 393
1-нитро-2,4,6-трихлор- 208
1-нитро-3-фтор- 423
нитрохлор- 187
1-нитро-2-этил- 169
стиба- 610
тетраамино- 185
1,2,4-триамино- 169
2,4,6-три-*трет*-бутил-1-нитрозо- 396
1,3,5-триметил-2-нитро- 416
тринитро- 208, 417—419
2,4,6-трифтор-1,3,5-трицианo- 678
хлор- 198
Бензолдиазонийгалогениды 197, 198
Бензолсульфокислота
2-амино- 190, 192, 218
3-амино- 190, 192
4-амино- 190, 192, 217, 218

Бензонитрил 108, 346, 497, 669
производные 599, 693, 694
Бензофенон 212, 311, 477
производные 374, 481
Бензохинон 207, 210, 386
производные 560, 571 сл., 678, 692
Беренда перегруппировка 621
Берча восстановление 77, 681
Бис(нитрозоалканы) 374, 379, 382—385, 388
Бис(нитрозоарены) 383—385, 393
Бис(нитрозоциклоалканы) 374, 383, 388
Бифенил 198, 378, 405, 406
производные 195, 224, 374, 383, см. также Бензидин
Бициклоалканы, азапроизводные 35, 309, 552, 556, 557, 563, 568, 569, 610
Бишлера — Напиральского реакция 674
Брауна
распад 597
реакция 15, 28
Брауна — Рудольфа синтез 590
Бриканил 134
Бруцин 38
Бутанон-2
3-метил- 92, 375
3-метил-3-нитрозо- 396
Бутиламин 54, 55, 60
N-бутил-N-нитрозо- 455
N-бутил-N-хлор- 337
N,N-диметил- 15, 54, 55
N-метил- 55
трет-Бутиламин 345
Бутилнитриты 379
3-метил- 440, 441
Бутин, амино- 111
трет-Бутоксикарбонильная защита 79, 80
Бухерера реакция 173, 182, 274

Вагнера — Меервейна перегруппировка 321
Валлаха перегруппировка 210, 299
Валлоид 120
Вентилин 134
Вердазилы 285
Виволан 145
Вилоксазин 145
Вильгеродта — Киндлера реакция 145
Вильсмейера — Хаака — Арнольда реагенты 595, 596
Виндолении 50
Винилазид 549
Виниловый спирт, цианопроизводные 684, 685
Вольфа перегруппировка 308, 520
Вурстера синий 351

Габриэля синтез 13, 28, 111
Галогенамины 148 сл.
«Гарпуны» протонные 75
Гаттермана синтез 494, 504, 580, 594
Гексаметилентетрамин 14, 123, 124, 126
Гексоген 124
Генри
реакция 430, 431
ретро-реакция 428, 433
Гептан, нитрозопроизводные 341, 382
Гептантрион-2,4,6 347
Гептилнитрит, 1-метил- 442, 443
Гетразан 120
Гёша синтез 580, 594, 674
Гидразидин 604
Гидразиды 17
Гидразил-радикалы 284, 285
Гидразины
нитрозо- 450
основность 278
получение 268 сл., 450
реакции 17, 268, 278 сл., 358, 454, 480 сл.
структура 274—278
Гидразобензол 223, 388

Гидразонаты 598, 600, 601
тио- 600
Гидразоноилгалогениды 577, 579, 582 сл., 590, 591, 597, 697
Гидразоны 19, 476 сл.
Гидразосоединения 124
Гидроксамовые кислоты 175, 434, 594
Гидроксизин 120
Гидроксиламины 228 сл.
нитрозо- 450, 451, 453, 454, 458
основность 240
получение 229 сл., 388 сл., 480 сл.
реакции 218—220, 240 сл., 372 сл., 476 сл., 613 сл.
спектры 240
структура 238—240
Гидроксиматы 598, 600, 696, 697
тио- 600
Гидроксимоилгалогениды 576 сл., 580 сл., 590, 597, 697
Гинзберга синтез 13, 64
Гипоазотистая кислота, эфиры 441
Гиповаз 120
Глицерин, нитро- 446
Гомоцистеин 133
Гофмана — Лефлера реакция 33, 66, 340, 341
Гофмана — Марциуса перегруппировка 205
Гофмана перегруппировка 29, 174, 175, 637, 638
Гофмана реакция 71, 701
Гроба реакция 488
Гуанидины 588, 589, 609—611
Губена — Фишера синтез 650

Дарзана реакция 305
Даффа реакция 124
Дебнера — Мюллера реакция 213
Дегидробензол см. Бензол, дегидро-
Декалин, нитрозохлор- 380
Делепина реакция 14, 123
Джулолидин 93
Диазения соли 283
Диазены см. Азосоединения
Диазет
дигидро-, производные 287
тетрагидро-, производные 612, 710
Диазиридин
окса- 298
производные
получение 82, 272, 505, 610
реакции 287, 656
структура 40, 43
тиа- 272
Диазирин 287
производные 287, 313, 551
Диазония соли 300 сл., 484, 485
Диазосоединения 300 сл.
Дианизидин 196
Дибензидин 156
Диимин 289
Дикарбонилдиимидазол 654
Дильса — Альдера реакция 603, 674, 675, 688, 689
Димедон 103
Димрота реакция 325
1,3,2-Диоксазол, тетрагидро-, производные 438
1,3,4-Диоксазол, дигидро-, производные 699
1,3-Диоксолан, производные 710
1,2,4-Дитиазол, дигидро-, производные 638
1,3-Дитиан, производные 508
1,4-Дитиин, тетрацианo- 681
1,3-Дитиолен, производные 680
Дифенидрамин 144
Дифенилин 224, 281
Дициклогексилкарбодиимид 634, 842, 654, 658
Дициклогексилмочевина 634
Диэтилкарбамазан 120
Допамин 60

Енамины 63, 73, 91 сл.

Жасмон 439

Зандмейера реакция 649
Защитные группы аминов 78 сл.
Зонна — Мюллера синтез 495, 504

Изобутиламин 60
Изоксазол
  дигидро-, производные 241, 242, 438, 510, 526, 625, 699
  производные 428, 591, 655, 698, 699
  тетрагидро-, производные 236 сл., 435, 622 сл.
Изонитрососоединения 412—414
Изопавин, производное 113
Изопентиламин 60
Изопреналин 134
Изопропиламин 345
  N-изопропил- 75, 289, 341, 346, 347
Изопропилметилкетон см. Бутанон-2,3-метил-
Изопропилнитрит 379, 441
Изотиазол
  дигидро-, производные 639
  производные 551
Изотиоцианаты 629 сл.
Изохинолин 653
  дигидро-, производные 113, 502, 523, 527, 530, 532, 674
  производные 582, 661, 665
  тетрагидро-, производные 34, 531
Изоцианаты
  получение 64, 175, 206, 584, 585, 630 сл.
  реакции 17, 35, 580, 639 сл.
Изоцианиды 131, 580, 581, 600, 647, 700 сл.
Изоциановая кислота 634, 635
Имидазол
  бензо-, производные 221, 537
  дигидро-, производные 114, 115, 529, 504, 664, 705, 707, 708, 710
  производные 221, 529, 610, 674, 708
  тетрагидро-, производные 527, 529
Имидаты 576
  получение 585, 586, 598 сл., 641, 704
  реакции 586, 601 сл., 611, 667
  тио- 598 сл., 667, 704
Имидовые кислоты 576, 598
  производные 576 сл.
Имидоилгалогениды 576 сл., 611, 697, 702
Имипрамин 122
Иминамины 105 сл.
Индазол, производные 366, 426
Инданднон-1,3 400
  производные 682
Индерал 146
Индол 425, 705
  дигидро-, производные 34
  производные 212, 425, 485, 494
Ипсо-атака 406

Кадаверин 60
Калуца реакция 631
Камфора, производные 38, 39
Каниццарро реакция 431
Капролактам 484, 490
Карбазол, производные 361, 390, 393, 425, 450
Карбодиимиды 629, 630, 632 сл., 654, 658
Карбонилцианид 685
Карнофиллен, производные 254
Катапиноз 125
Кетен, дициано- 685
Кетенимины 597, 600, 629, 632 сл.
Кефалины 133
Кижнера — Вольфа восстановление 284, 289, 510
Кляйзена ретро конденсация 428
Кневенагеля — Бухерера реакция 652
Кневенагеля реакция 138, 680
Кодеин, 10-гидрокси- 132
Коричневый основной 222
Коррины 694
Коупа
  перегруппировка 85
  расщепление 72, 232, 249, 250
п-Крезол 376
Криптаты 148
Кронке реакция 394, 615, 616
Ксилидины 183, 210
Ксилолы 404, 406, 446
Курциуса перегруппировка 174, 175, 315, 353, 356, 366, 637, 638

Лабеталол 134
Ланостерин, производные 541
Лейкарта реакция 20, 478, 543
Лецитин 133
Либермана реакция 396, 457
Лизин 60
Лоссена перегруппировка 174, 175, 353, 366, 637, 638
Луцидулин 623

Мак-Лафферти перегруппировка 453
Малеиновая кислота, динитрил 678
Малоновая кислота
  динитрил 678, 680, 681, 684, 686 сл.
  диэфир, замещенные 409, 448
Миндалонитрил 672, 677
Манниха реакция 62, 433, 434, 480, 517
Мединалер 134
Мезимбрин 34
Мезоксалевая кислота 400
Меера реакция 435
Мейера реакция 407, 435
Мейзенгеймера перегруппировка 72, 233, 249, 435
Метан
  диамино- 115
  динитро- 414
  нитро- 407, 411 сл., 416, 419, 428, 433, 437
  нитрозо- 374, 379, 383 сл., 388
  нитрозотрифтор- 380, 383, 384, 391, 393, 397, 398
  нитрозотрихлор- 384
  нитро(4-нитрофенил)- 434
  нитротрихлор- 415
  нитрофенил- 437
  тетранитро- 407, 414, 415
  тринитро- 407, 414, 415
  тринитрофтор- 407
  трицианo- 678, 693—695, 697
Метаниловая кислота см. Бензолсульфокислота, 3-амино-
Метанол 54
  амино- 126
Метиламин 54—56, 345, 450
  N,N-диметил- 54, 56, 345, 450
  N,N-диэтил- 155
  N-метил- 15, 40, 54, 56, 58, 76, 345
  N-метил-N-нитро- 461, 463, 465
  N-метил-N-нитрозо- 451—453, 458
  N-метилфторметил- 152
  N-метил-N-хлор- 180, 339, 341
  N-метилхлорметил- 152
  N-нитро- 461, 463, 465
  N-нитрозо- 452
Метилизоцианид 706
Метилнитрат 446, 447
Метилнитрит 440, 441
Метионин 133
Миндальная кислота, нитрил 672, 677
Миндальный альдегид 677
Михаэля присоединение 280, 432
Михлера кетон 203
Морфолин 144, 145
  производные 98, 137, 144, 145, 153, 158, 436

Нафан 120
Нафталин 378
1-амино- 350
получение 181, 182
реакции 183, 190, 197, 201, 203, 210, 212
физиол. св-ва 196
2-амино-
получение 170, 173, 182
реакции 177, 187, 190, 197, 201, 210 сл.
физиол. св-ва 195
2-амино-1-ацетил- 188
1-амино-4-нитро- 188
аминонитрозо- 199, 377
аминосульфо- 190
1-амино-2-этил- 183
ацетиламино- 187, 216
гидрокси- см. Нафтолы
дегидро- 172, 366
1,2 диамино- 221, 222
2,3-диазидо- 682
нитро- 181, 182
сульфо- 190
этиламино- 203
Нафтиламины см. Нафталин, амино-
Нафтилнитрен 359
Нафтойные кислоты 174, 182, 379
Нафтол-1 181, 185
аминопроизводные 185, 186
2,4-динитро- 186
Нафтол-2 173, 182
1-нитрозо- 379
Нафтолсульфокислоты 190
1,4-Нафтохин 210
производные 682
Небера перегруппировка 344, 494, 509, 547, 553
Неоантерган 118
Нефа реакция 431, 434, 435
Никотин 518
Нитроаминная перегруппировка 463
Нитрамины 448, 454, 459—466
Нитраты 445—449
Нитревиевые ионы 334, 338, 339, 341—343
Нитрены 353 сл.
амино- 282, 283
образование 74, 174, 175, 316, 389
реакции 35, 42, 359 сл.
структура 334, 335, 359
Нитриловые соли 599, 661 сл.
Нитрил-илиды 692 сл., 710
Нитрилиминны 692 сл.
Нитрилы 647 сл.
оксиды 538, 539, 692 сл.
получение 73, 149, 378, 536, 537, 647 сл.
реакции 18, 25, 33, 495, 496, 579, 580, 598, 599, 667, 668
Нитримины 501
Нитриты 440—445
Нитроглицерин 446
Нитрозамины 445 сл.
Нитрозоловые кислоты 399
Нитрососоединения 372 сл., 382 сл., 424, 425, 614 сл.
Нитроксиды 251 сл, 350, 396, 397
тио- 256
Нитроловые кислоты 483, 609, 693
псевдо-Нитролы 415, 416, 601
Нитроновые кислоты 412—414
Нитроны 230, 393 сл., 482, 613 сл., 645
Нитрососоединения 18, 20, 374, 399 сл., 535
Нитроцеллюлоза 446
Нитросульфиды 256
Норборнадиен 380, 528, 675, 690
7-аза-, производные 43
Норборнан
7-аза-, производные 43
циано- 650
Норборнен 233, 650
Озазоны 223, 280
1,3,5-Оксадиазин, производные 531, 646
1,2,4-Оксадиазол
дигидро-, производные 526
производные 674
1,2,5-Оксадиазол см. Фуразан
N-оксиды см. Фуроксан
1,3,4-Оксадиазол
дигидро-, производные 699
производные 542, 589, 610
тетрагидро-, производные 625, 629
Оксазет
дигидро-, производные 234, 236, 245, 391, 393
тетрагидро-, производные 236
1,2-Оксазин
дигидро-, производные 237, 392, 393
тетрагидро-, производные 234, 237
1,3-Оксазин
бензо-, производные 220
дигидро-, производные
получение 103, 143, 237, 531, 532, 552, 598, 599, 601, 603, 664
реакции 602, 603, 605
производные 646, 705
тетрагидро-, производные
получение 139, 154, 433, 434
реакции 103, 143
1,4-Оксазин см. Морфолин
Оксазиридин, производные
получение 230, 231, 234, 235, 607
реакции 313, 373, 534, 618
структура 40, 43, 238, 239
Оксазирин, производные 551
1,2-Оксазол см. Изоксазол
1,3-Оксазол
бензо-, производные 218, 537
дигидро-, производные
получение 137, 554, 598, 599, 603, 604, 699, 705, 710
реакции 141, 601, 602, 605, 606, 708, 709
производные 364, 554, 708
тетрагидро-, производные 141—143, 154, 252, 664
Оксатиазолы, производные 625, 694
Оксатиолан, производные 346
Оксетан, производные 154, 710
Оксиран 154
производные
получение 533, 534
реакции 32, 82, 128, 129, 346
тетрацианo- 679, 683, 685, 686, 690
Оксирен, производные 308
Оксотреморин 111, 112
Оксиспиролон 146
Орнитин 60
Органиловая кислота см. Бензолсульфокислота, 2-амино-
Ортолева — Кинга реакция 616
Ортона перегруппировка 202
«Органические металлы» 692

Паргилин 111
Пассерини реакция 703
Пенам, производные 520
Пенициллин 503—505, 520, 536
Пентадиен, полицианo- 678
Пентазадиены 329
Пентен-4-илнитрит 445
Пентиламин 49
трет-Пентиламин, N-*трет*-бутил- 348
Переамидирование 64
Пикриновая кислота см. Фенол, 2,4,6-тринитро-
Пинаколиновая перегруппировка 137
Пиннера синтез 598
Пиперазин см. Пиразин, гексагидро-
Пиперидин см. Пиридин, тетрагидро-
Пиперидин см. Пиридин, гексагидро-
бензо-, производные 119

Пиразин 367
гексагидро-, производные 119, 121, 156
Пиразол
дигидро-, производные
получение 287, 291, 305, 306, 481, 564, 565, 629, 664, 699
реакции 292, 309, 641
производные 280, 551, 591, 610, 669, 699
тетрагидро-, производные 625, 628, 629
Пиридазин
дигидро-, производные 553
гексагидро-, производные 276, 563
тетрагидро-, производные 288, 393
Пиридин
бициклический 552
гексагидро- 32, 52, 58
производные
получение 132, 138, 150, 157, 252, 340
реакции 154, 253, 259 сл., 347, 350, 455
структура 44, 45
дигидро-, производные 293, 657
N-оксид, производные 245, 248, 615, 620
производные 33, 132, 367, 390, 426, 582, 610
тетрагидро-, производные 93, 487, 497, 530, 535, 646
Пириламин 118
Пиримидин 610
гексагидро-, производные 433, 434
дигидро-, производные 274
тетрагидро-, производные 122
Пировиноградная кислота 546
Пирокатехин 118
Пиррол 349, 365
дигидро- 487
производные, получение 85, 93, 478, 497, 499, 529, 699, 708
N-оксид, производные 614
производные
получение 530, 556, 564, 566, 699
реакции 33
тетрагидро- 32, 55, 58
производные
основность 55
получение 33, 340, 529, 624, 628
реакции 78, 93, 157
структура 40
Пирролидин см. Пиррол, тетрагидро-
Пирролин см. Пиррол, дигидро-
Полиазаены 559 сл.
Полициклические соединения 677 сл.
Полоновского реакция 249
Понцио реакция 416
Порфирексид 252
Празозин 120
Прегнан, производные 65, 443, 484
Призман 292
Прометазин 157
Пропан
амино- см. Пропиламин
2-бром-2-нитро- 383
2-гидрокси-2-нитро- 451
1,3-диамино- 76, 77, 121, 122
2-метил-2-нитрито-1-нитрозо- 381
2-метил-2-нитро- 414
2-метил-2-нитрозо- 396, 398
2-нитро- 413, 427, 429
1-нитрозо- 379
2-нитрозо-2-хлор- 390
2-нитро-2-хлор- 426
Пропанол, аминопроизводные 32, 128, 139, 145
Пропаргиламины 106, 111—113
Пропаргиловая перегруппировка 105
Пропиламин 55, 345
3-бром- 159, 160
3-гидрокси- 139, 145
3-метокси- 145
Пропилнитрит 441
Пропин, 3-амино- 55
Пропионитрил, 3-метокси- 145
Пропранол 146
Протоберберины 502
Псевдоингролы 415, 416, 501
Псевдопельтьерин 37
Путресцин 60
Пфицнера — Моффатта метод 644

Резорцин 376
Рейссерта реакция 653
Реформатского реакция 508
Риттера реакция 14, 23, 663, 664
Рихтера реакция 436
Робинсона аннелирование 513
Робинсона — Шепфа реакция 37

Салициловая кислота 174, 186
Сальбутамол 134
Семидины 224, 281
Серин 133
Серотонин 60
Симмонса — Смита реагент 519
Син/анти-изомерия 488—496
Скраупа синтез 212, 425
Смайлса перегруппировка 437
Соммле реакция 123, 478, 604
Соммле — Хаузера перегруппировка 31, 343
Спартеин 73
Спермидин 125
Спермин 125
Стелазин 120
Стефена восстановление 495, 504, 675
Стивенса перегруппировка 29, 721
Стильбен, производные 69, 152, 351, 425
Стирол 21, 130, 283, 351, 391
производные 154, 420, 548, 660
Сукцинимиды, галоген- 336, 396
Сульфаниловая кислота см. Бензолсульфокислота, 4-амино-
Сфингозин 133

Тербуталин 134
Тетразаны 120, 328
Тетразены 232, 328, 348
1,2,4,5-Тетразин
гексагидро-, производные 457
дигидро- 604
Тетразол, производные
получение 323, 452, 590, 669, 674
реакции 323, 357, 525, 527, 639, 694
Тиадиазепин, производные 558
1,3,5-Тиадиазин, производные 531
1,2,4-Тиадиазол
дигидро- производные 638
тетрагидро-, производные 527
1,3,4-Тиадиазол, производные 294, 542, 589, 705
1,3-Тиазин, дигидро-, производные 532, 582, 664
Тиазирин, производные 551
Тиазол
дигидро-, производные 112, 520, 604, 662, 705, 708
производные 155, 708
тетрагидро-, производные 155
Тиатриазол, дигидро-, производные 639
Тииран 155
производные 664
Тиотиксен 120
Тиофен 365, 638
бензо-, производные 316, 395
Тиффено-Демьянова перегруппировка 137
Тозилазид 304, 313
Тозилцианиды и -изоцианиды 36, 675, 700, 701
Тозильная защита 78
Тол см. Толуол, тринитро-
Толан 393
о-Толидин 196
Толилендиизоцианат 630
о-Толуидин 183, 192, 202

м-Толуидин 184, 192, 197
п-Толуидин
основность 192
получение 169, 171, 175
реакции 179, 183, 197, 208, 214
Толуиловые кислоты 175, 183
Толуол 339, 345, 404, 405, 407
2-амино-5-нитро- 208
диамино- 184
2,4-динитро- 184
нитро- 169, 208, 405, 417, 421, 438
нитрозо- 383—385
3-нитро-6-нитрозо- 208
тетранитро- 416
тринитро- 416
п-Толуолсульфонилцианиды и -изоцианиды 36, 675, 700, 701
п-Толуолсульфонильная защита 78
Тофранил 122
Тразикор 146
Транзент 134
«Трехфазный катализ» 71
Триазаны 327
Триазены 325—327, 396
1,2,3-Триазин, производные 366
1,2,4-Триазин, производные 556, 610
1,3,5-Триазин, гексагидро-, производные 126, 127
1,2,3-Триазол
бензо-, производные 222, 323, 366
дигидро-, производные 322, 526, 609
производные
получение 35, 100, 321, 323, 354, 426, 468, 524, 527, 669
реакции 307, 499, 549
тетрагидро-, производные 529
1,2,4-Триазол
дигидро-, производные 524, 612, 629, 674, 706
производные
получение 452, 589, 606, 610, 674
реакции 452, 657, 669
тетрагидро-, производные 629
Триалкилсилилазиды 355, 638
Тритильная защита 81
Трифторперазин 120
Тропан, производные 160
Тропин, производные 15, 37
Тротил см. Толуол, тринитро-

Уксусная кислота, нитро- 428
Ульмана реакция 204
Уридин, 2'-дезокси-313

Феназин, производные 210, 222
Фенантрахинон 221
Фенилазид 356, 357
Фенилазотрифенилметан 290
Фенилгидразин 198, 223, 396
производные 200, 223
Фенилгидроксиламин 220, 388
Фенилендиамины см. Бензол, диамино-
Фенилизотиоцианат 206, 207
Фенилизоцианат 207, 654, 694
производные 200, 206
Фенилизоцианид 207, 705
Фенилнитрамин 217
Фенилнитрен 357, 362, 367
Фенилнитрит 417
Феноксазин 218
производные 219
Феноксибензамин 156
Фенол 173, 174, 180, 198, 377, 386
2-амино- 186, 192, 218, 219
3-амино- 180, 192
2-амино-4-нитро- 187
4-амино-3-хлор- 220
2,4-динитро- 187
4-метил-2-нитро- 376
4-нитро- 185, 377
нитрозо 119, 200, 377, 386
Фенол
пентацианио- 685
2,4,6-тринитро- 417
Фенотиазин, производные 120, 426
Ферроцен, азидо- 355
Фиолетовый кристаллический 203
Фишера — Хеппа перегруппировка 199, 377, 456
Флуорен 400
9-Флуоренилметильная защита 79
Формальдегид
имины 123, 477
конденсации 20, 23, 123, 126, 127, 139, 433, 465
Формильная защита 78, 178
Форстера реакция 506
Фосгенимины 576 сл.
Фриделя — Крафтса реакции 594, 595
Фридлендера синтез 213
Фталевая кислота 210
Фталевый альдегид 431
Фталимид, производные 74, 270, 358, 363 сл.
Фталоилцианид 682
Фульвален, селена- и тиапроизводные 692
Фульвен, производные 108
Фумаровая кислота, динитрил 678, 683, 688
Фуразан, производные 660, 694
Фуран
дигидро-, производные 690
производные 365
тетрагидро-, производные 690
Фуроксан
бензо-, производные 384, 387, 388
производные 387
Фурфурол 445

Хиназолин 174
производные 174, 582
Хинин 38
Хинодиметан, цианопроизводные 681—683, 686, 687, 691, 692
Хиноксалин 220
производные 220, 576
Хинолизин, производные 93
Хинолин 212, 591, 653
производные 109, 212, 213, 653
тетрагидро-, производные 93
Хлораль 477, 530
Хлорамин Т 129
Хлорпикрин 415
Хлорсульфонилизоцианат 639, 645, 646
Холестерин производные 402
Холин 133
Хромон, производные 98
Хьюсгена классификация 524 сл.

Цефалоспорины 504
Цианазид 355
Цианамиды 589
Цианидринный синтез 130
С-Цианиды см. Нитрилы
Цианины 596, 597
Цианоксиматы 698
Цианонитрен 359
Цианоформ 678, 693—695, 697
Циглера — Торпа реакция 497, 669
Циклизин 120
Циклобутан, 1,2-дицианo- 680
Циклобутен, цианопроизводные 680, 682, 688
Циклобутилнитрит 444
Циклогександиенон, нитрозо- 376
Циклогексан 382, 484
нитро- 375, 408, 409
нитрозо- 383, 388, 397
4-нитро-1-хлор- 375, 382, 398
Циклогексанол 444
Циклогексанон 92, 484
2-нитро- 415
оксим 404, 484, 492
2-циано- 99

Циклогексен 129, 337, 403, 422
1-диметиламино- 92
Циклогексенон, производные 109, 403
Циклогексиламин 344, 345, 388, 409, 455, 546
N-металл- 75, 345
N-циклогексил- 75, 114
Циклогексилизоцианид 706
Циклогексилнитрит 444
Циклогептан, аза- 32
Циклогептилнитрит 444
Циклододекан, нитро- 414
Циклонит 124
Циклононан, азапроизводные 73
Циклооктан, аза- 45
Циклооктатетраен 689
Циклооктен 402
1,2-диаза- 290
Циклооктилнитрит 444
Циклопентадиен 438
цианопроизводные 367, 678, 687
Циклопентанон 142
Циклопропан
нитрозо- 374
тетрацианопроизводное 679
Циклопропанон 126
Циклопропилнитрит 444
Циммермана реакция 418

Чепмена перегруппировка 180, 494, 600, 696
Чичибабина реакция 274

Шиффа основания 373, 476 сл.
Шмидта перегруппировка 29, 175, 325, 601, 637
Штиглица перегруппировка 245, 341, 366, 498
Штреккера синтез 506, 652

Элайомицин 297
Эмде восстановление 14
Эпихлоргидрин 146, 164
Эргостерин, производные 352
Эритромицин, производные 544
Эрлиха — Закса реакция 391, 482, 616
Эстрадиол, производные 304
Эстрон 113
Этан
амино- см. Этиламин
1-амино-2-гидрокси- см. Этаноламин
1-амино-2-нитро- 415
1,2-диамино- см. Этилендиамин
нитро- 414, 415, 420, 433
цианопроизводные 678—680, 687
Этанол 54, 142
Этаноламин 119, 123, 134, 135
производные 128 сл., 144
Этиламин 47, 54, 56, 60, 345
2-бром- 135
N,N-диметилтрихлор- 152
N,N-диметилхлор- 158
2,2-дифтор- 54
N,N-диэтил- 54, 55, 56, 58
N-изопропил-2-фенил- 16
N-метил-N -нитро- 462
N-метил-N-нитрозо- 452
2-метокси- 143, 144
N-нитро- 461, 463
N-нитро-N-этил- 461
1-фенил- 38
фтор- 54, 74
N-хлор-N-этил- 337
N-этил- 55, 56, 58, 203, 345, 346, 460
Этилен, цианопроизводные 680, 681, 683 сл., 688 сл.
Этиленгликоль, тетрацианo- 683
Этилендиамин 116—118
производные 118, 119
Этилендиаминтетрауксусная кислота 118
Этиленоксид см. Оксиран
Этилнитрат 446—448
Этилнитрит 375, 379, 440—442, 459
Этоксикарбонилнитрен 361, 364, 365
Эфедрин, производные 135
Эшвайлера — Кларка реакция 20, 543

Яновского реакция 418
Яппа — Клингемана реакция 485, 609

ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ТОМ 3

АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Редакторы:
М. Н. ПАСТУШЕНКО,
О. И. СЛУЦКИЙ

Художник
Н. В. НОСОВ

Технический редактор
Г. И. КОСАЧЕВА

Корректор
П. Б. ИВАНИЦКАЯ

ИБ № 1485

Сдано в наб. 15.03.82.
Подп. в печ. 30.07.82.
Формат бумаги 60×90¹/₁₆.
Бумага кн. журн. № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая.
Усл. печ. л. 46. Усл. кр.-отт. 46.
Уч.-изд. л. 50,73. Тираж 15000 экз.
Заказ № 105. Цена 3 р. 90 к.
Изд. № 2058.

Ордена «Знак Почета»
издательство «Химия».
107076, Москва, Стромынка, 13.

Ленинградская типография № 2
головное предприятие ордена
Трудового Красного Знамени
Ленинградского объединения
«Техническая книга»
им. Евгении Соколовой
Союзполиграфпрома при
Государственном комитете
СССР по делам издательств,
полиграфии и книжной
торговли.
198052, г. Ленинград, Л-52,
Измайловский проспект, 29.

Фотографировал Семенюченко Владимир
chem_vova@mail.univ.kiev.ua; vova2002@mail.ru

ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

3