

И.Б. Абдрахманов А.Р. Гимадиева
А.Г. Мустафин В.М. Шарафутдинов

Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов

НАУКА

УФИМСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ
УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УФИМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НЕФТЯНОЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

И.Б. Абдрахманов А.Р. Гимадиева
А.Г. Мустафин В.М. Шарафутдинов

Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов

МОСКВА НАУКА 2020

УДК 547.551
ББК 24.12
А13



*Издание осуществлено при финансовой поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований
по проекту № 20-13-00002, не подлежит продаже*

Рецензенты:

академик *Юнусов М.С.*,

доктор химических наук *Краюшкин М.М.*

Абдрахманов И.Б.

Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения *орто*-алкенилариламинов / И.Б. Абдрахманов, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин, В.М. Шарафутдинов. — М. : Наука, 2020. — ISBN 978-5-02-040787-9.

В монографии обобщены многочисленные литературные данные, а также приведены результаты собственных исследований авторов в области изучения перегруппировки Кляйзена в ряду ароматических аминов. Показано влияние структуры ароматического ядра и строения аллильного радикала на условия и направление реакции. Представлены примеры использования продуктов перегруппировки в органическом синтезе.

Для специалистов, работающих в области органического синтеза, студентов, аспирантов, преподавателей вузов.

ISBN 978-5-02-040787-9

© Абдрахманов И.Б., Гимадиева А.Р.,
Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М.,
2020

© ФГУП Издательство «Наука», редак-
ционно-издательское оформление,
2020

*Авторы посвящают настоящую книгу
светлой памяти учителя и наставника,
академика РАН Генриха Александровича
Толстикова*

ВВЕДЕНИЕ

В период научного становления органической химии химиками-органиками отмечено соблюдение принципа наименьших структурных изменений при протекании органических реакций, суть которого сводится к тому, что при органических реакциях разрывается лишь минимально необходимое количество связей. Понимание этого фактора способствовало успешной реализации органических синтезов различной степени сложности. Однако еще в период становления теории химического строения А.М. Бутлеров обратил внимание на процессы, протекающие с нарушением этого основополагающего положения, по поводу чего он в своем знаменитом докладе в Шпейере в 1861 г. констатировал следующее: «...можно надеяться, впрочем, что при подробном изучении веществ с точки зрения химического строения будут выведены общие законы и для этих случаев».

В настоящее время известно большое число процессов, протекающих с нарушением принципа наименьшего структурного изменения, так называемых молекулярных перегруппировок.

Молекулярные перегруппировки играют большую роль в синтетической практике и вполне могут конкурировать с «нормально» протекающими реакциями. Одной из разновидностей молекулярных перегруппировок являются валентные изомерные превращения, при которых происходит перераспределение простых и кратных связей в молекуле вследствие согласованного смещения электронов связей. В переходном состоянии этих изомерных превращений образуется циклическое π -электронное облако с более или менее равномерным распределением π -электронов по связям.

Подобные превращения по предложению Р.Б. Вудворта и Р. Хоффмана называются перициклическими. К исследуемой нами проблематике имеют отношение в первую очередь такие перициклические превращения, в которых относительные количества σ - и π -связей в продуктах реакции остаются такими же, как в исходном субстрате, но с изменением их расположения между атомами. Следует отметить, что π -связи перемещаются в соседнее положение, тогда как разрыв одной σ -связи между атомами сопровождается образованием такой же связи между другими атомами. Подобного рода превращения в научной литературе обозначены как сигматропные перегруппировки. Вудворт и Хоффман обосновывают стереонаправленность перициклических процессов высказанным ими ранее принципом сохранения орбитальной симметрии при синхронных реакциях. Реакции, сопровождающиеся миграцией σ -связей,

в зависимости от числа атомов, находящихся между рвущейся и возникающей σ -связями, подразделяются на [3,3]- и [1,5]-сигматропные перегруппировки. Из этих типов перегруппировок наиболее хорошо изучены [3,3]-сигматропные превращения, и на этой основе были установлены многие их закономерности. Первая перегруппировка, на которой были изучены закономерности валентных изомерных превращений, еще задолго до разработки теории перициклических реакций, — это термическая перегруппировка аллиловых эфиров енолов и фенолов, открытая в 1912 г. Кляйзенем и названная впоследствии его именем. Перегруппировка Кляйзена относится к наиболее изученным и типичным среди согласованных сигматропных процессов и является основным методом синтеза *орто*-алкенилфенолов.

Сразу после успешной реализации термической перегруппировки аллилариловых эфиров по Кляйзену были предприняты многочисленные, но безуспешные попытки вовлечения в эту реакцию их азотистых аналогов — соответствующих производных ароматических аминов. Подробный анализ специфики изученных «гетероперегруппировок Коупа» позволил сделать обоснованный вывод, что, в отличие от перегруппировки аллилфениловых эфиров, аминокперегруппировка Кляйзена будет легче протекать в заряженных или сильнополяризованных системах. Но только в 1957 г., через 45 лет после осуществления Кляйзенем классической перегруппировки в фенольном ряду, Хардом и Дженкинсом в пионерской работе при катализе ZnCl_2 удалось успешно провести аминокперегруппировку N-аллиланилина по Кляйзену. Термический же вариант аминокперегруппировки Кляйзена осуществил Марцинкевич в 1961 г., и то только в ряду нафтиламинов. Однако жесткие условия протекания термической перегруппировки не стимулировали ее внедрение в синтетическую практику, хотя она была в дальнейшем успешно реализована еще на ряде объектов. Напротив, каталитическая перегруппировка нашла синтетическое применение и является единственным эффективным способом синтеза *орто*-алкениланилинов.

К настоящему времени накоплен существенный по объему материал, обобщенный в ряде научных обзоров по этой тематике. Однако все они страдают типичным для зарубежных авторов пренебрежением или полным игнорированием трудов советских и российских исследователей, хотя именно ученые нашей страны под руководством академика Г.А. Толстикова внесли значительный вклад в изучение механизма аминокперегруппировки Кляйзена и широкое внедрение метода в синтетическую органическую химию. Предлагаемая монография направлена в том числе на устранение этого недостатка. Не умаляя роли зарубежных исследователей, мы приводим в достаточно полном объеме результаты собственных исследований. Часть материалов нами была изложена в монографии «Перегруппировка Кляйзена в ряду ароматических аминов» (Уфа: Гилем, 2014), посвященной в основном синтетическим аспектам этой реакции.

В настоящей книге дополнительно приведены данные по кинетике и механизму термической и кислотнокатализируемой аминокперегруппировки Кляйзена. Результаты, полученные нашими исследователями, ставят под сомнение однозначные выводы о внутримолекулярном 3,3-сигматропном механизме протекания реакции. Поэтому для получения более полной информации о механизме процесса рассмотрены квантово-химические исследования реакции перегруппировки и элиминирования N-алкенилариламинов. Выяснилось, что

в зависимости от структуры аллильного фрагмента молекулы субстрата механизм перегруппировки может быть различным.

Особое внимание в книге уделяется предложенному нами автокаталитическому варианту amino-перегруппировки Кляйзена, протекающей непосредственно при взаимодействии вторичных 2-алкенилгалогенидов с ароматическими аминами, без выделения, как во всех ранее описанных случаях, продукта N-алкенилирования. В этом случае образующийся при N-замещении хлорид водорода связывается с N-алкенилариламином, как наиболее основным компонентом в реакционной массе и в таком виде катализирует amino-перегруппировку.

Последние главы посвящены дальнейшим превращениям *орто*-алкенилариламинов, которые, имея несколько активных реакционных центров, могут вступать в различные реакции как по атому азота, так и по двойной связи. Примечательно, что высокую активность проявляет не только аллильная, но и получающаяся непосредственно из нее винильная связь, и это позволило разработать различные варианты направленной внутримолекулярной гетероциклизации продуктов amino-перегруппировки Кляйзена.

Авторы рассчитывают, что данное издание будет способствовать расширению круга химиков-синтетиков, применяющих предложенные методы для решения задач органического синтеза.

Часть первая

ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА В РЯДУ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

Молекулярные перегруппировки — одно из важнейших направлений современной синтетической органической химии [1]. Повышенный интерес исследователей привлекают перициклические реакции, в том числе сигматропные перегруппировки [2]. Это вызвано высокой регио-, стереоселективностью таких превращений, широким спектром вовлекаемых в них соединений и возможностью синтеза разнообразных структур. К классу [3,3]-сигматропных процессов относится и термическая перегруппировка гекса-1,5-диенов и их гетероаналогов, известная как перегруппировка или гетероперегруппировка Коупа [3].

К наиболее изученным и типичным процессам гетероперегруппировки относятся термическое и каталитическое превращения аллилариловых эфиров, известные как перегруппировка Кляйзена. Эта реакция в настоящее время является основным методом синтеза *орто*-алкенилфенолов и в историческом плане послужила модельной системой для выявления закономерностей протекания согласованных сигматропных процессов [4]. Подобные превращения претерпевают азотистые и сернистые аналоги аллилариловых эфиров — производные тиофенолов и ароматических аминов [1, 5]. Разновидность перегруппировки Коупа, когда одна двойная связь включена в ядро ароматического амина, известна в литературе как ароматическая амино-перегруппировка Кляйзена [6].

В литературе регулярно публикуются обзорные статьи по перегруппировке Кляйзена, в том числе по ее аминному варианту [7–9].

В настоящей работе систематизированы имеющиеся литературные данные по синтетическим аспектам и механизму этого процесса, а также практической ценности образующихся соединений.

Глава 1

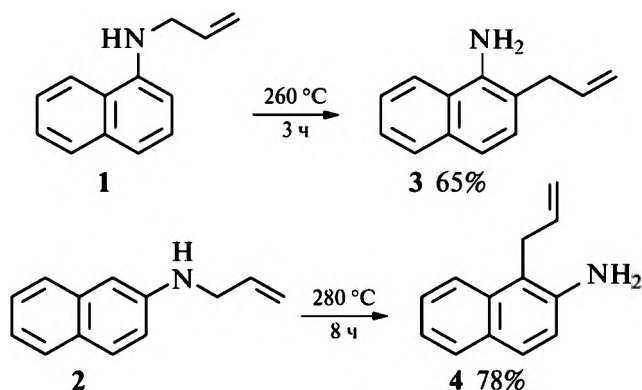
ТЕРМИЧЕСКАЯ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА

1.1. ТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА N-АЛЛИЛАРИЛАМИНОВ

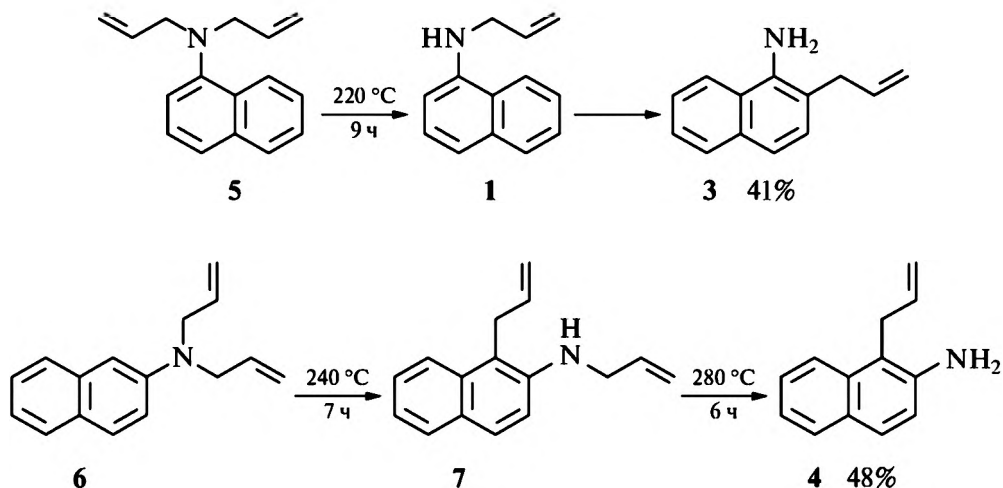
Попытки проведения термической перегруппировки N-аллиланилинов начали предпринимать сразу после того, как стало известно о классической перегруппировке Кляйзена в ряду аллиларилловых эфиров [10]. Однако долгое время эти попытки оставались безуспешными. Так, еще в 1922 г. было показано, что при термоллизе N-аллиланилина в интервале 250–275 °С вместо ожидаемого 2-аллиланилина образуются только продукты расщепления: анилин, пропилен и этилен. Кроме того, при этом наблюдалось образование ряда смолообразных продуктов, которые не удалось идентифицировать [11].

Кратковременное нагревание N-аллиланилина до 700 °С привело, кроме указанных соединений, к незначительным количествам бензола и хинолина [12]. Подобная картина наблюдалась и при термоллизе N,N-диаллиланилина и N,N-диаллил-*пара*-фенетида. N-Аллил-3-нитро- и N-аллил-3-аминоанилин термостабильны до 240 °С, а при более высоких температурах дают смолы [13].

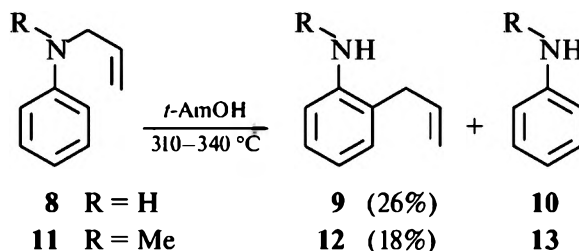
Впервые успешную термическую amino-перегруппировку Кляйзена осуществил в 1961 г. Марцинкевич, которому при температуре 260 °С удалось перегруппировать N-аллил-1(2)-нафтиламины **1**, **2** [14, 15].



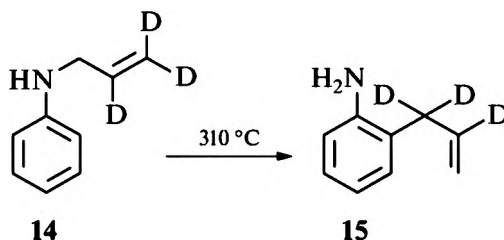
У N,N-диаллил-1(2)-нафтиламинов **5**, **6** [16] в этих условиях наблюдаются дезалкилирование и образование C-моноаллилнафтиламинов **3** и **4**.



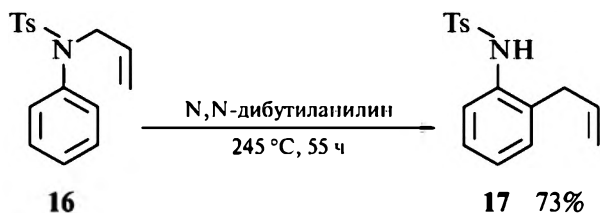
По мере накопления экспериментальных доказательств успешного протекания термической перегруппировки Кляйзена в ряду ариламинов исследователи неоднократно возвращались к N-аллиланилину **8**. Наконец, в 1977 г. удалось установить, что, вопреки первоначальным данным [11, 12], в определенных условиях термическая перегруппировка этого амина имеет место [17]. Так, нагревая его при 310–340 °C в 2-метил-2-бутаноле, получили 2-аллиланилин **9** с выходом 26%. Отмечено, что доминирующим все же является процесс расщепления. В случае N-метил-N-аллиланилина **11** в этих условиях выход продукта *орто*-перегруппировки составил 18%.



Нагревание N-(β,γ,γ-тридейтероаллил)анилина **14** при 310 °C приводит к *орто*-(α,α,β-тридейтероаллил)анилину **15** с инверсией аллильного звена. При этом отсутствует вторичный кинетический изотопный эффект.

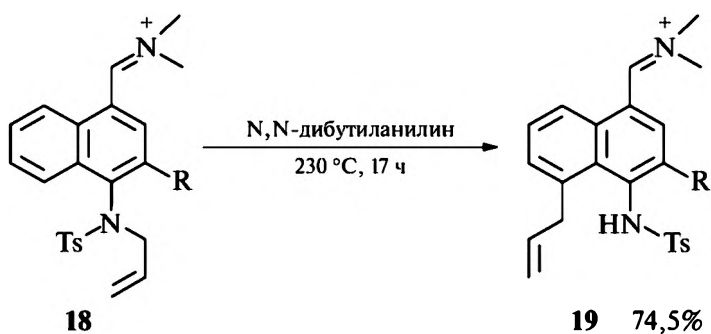


Наличие N-тозилльной группы существенно облегчает термическую изомеризацию [18–23]. N-Аллил-N-тозиланилин **16** при относительно низкой температуре с высоким выходом образует *орто*-аллил-N-тозиланилин **17** [18, 19].



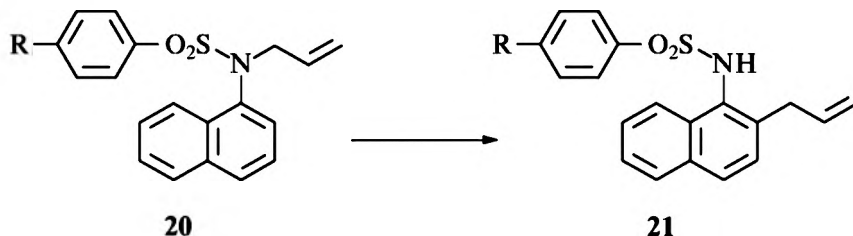
Реакция проводилась в атмосфере азота с добавкой трифенилфосфина с целью ингибирования разложения и полимеризации продуктов перегруппировки.

В работе [20] описана подобная перегруппировка замещенного в ядро 1-нафтиламина **18**.



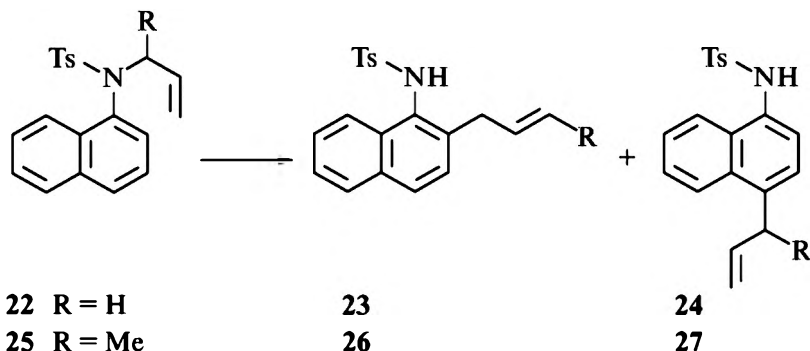
Природа растворителя не влияет на выход продукта изомеризации [21].

Роль структурных факторов изучена на превращении производных N-аллил-N-арилсульфонил-1-нафтиламина [22].



При этом обнаружена хорошая корреляция констант скорости перегруппировки от σ -констант Гаммета для заместителей R.

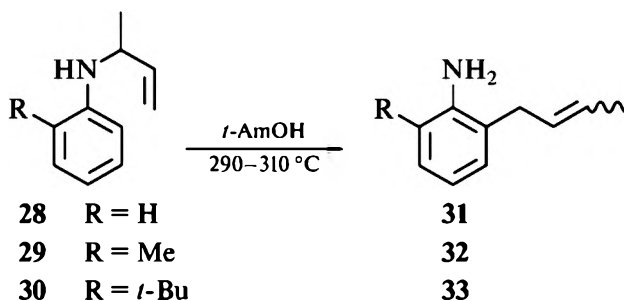
При термической перегруппировке аминов с несимметричными аллильными заместителями и активированных тозильной группой выявлена инверсия углеводородного радикала [23].



Перегруппировка сопровождается образованием некоторого количества *пара*-изомера 24, 27, выход которого увеличивается с ростом объема аллильного заместителя. Замена тозильного остатка на мезильный не влияет на направление перегруппировки. Электронодонорные *пара*-заместители арилсульфонильной части молекулы ускоряют изомеризацию, а *орто*-экранирование ароматического ядра алкильными остатками способствует *пара*-миграции аллильного звена [24].

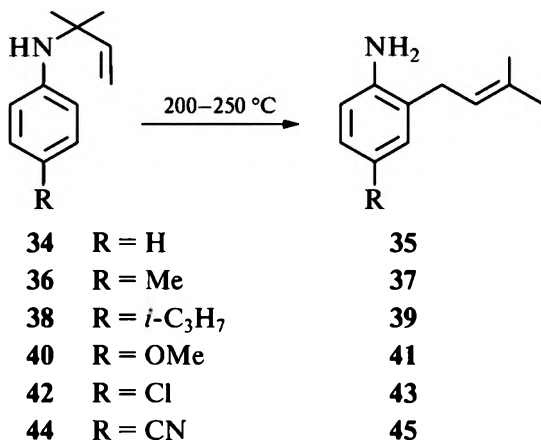
При термической перегруппировке N-мезильных производных N-аллиланилина, 1(2)-аминонафталинов и 2(3)(9)-аминофенантронов выявлена зависимость между константами скоростей и энергиями локализации связей [25].

В целях установления возможной инверсии аллильной группы в ходе реакции представляет интерес исследование поведения аминов с разветвленной структурой аллильного остатка. В литературе имеются некоторые сведения по данному вопросу. Так, в работе [26] изучено термическое превращение N-(α -метилаллил)-*орто*-алкиланилинов 28–30, которые с инверсией аллильного радикала образуют смесь соответствующих E- и Z-изомеров 2-(2-бутенил)анилинов 31–33.



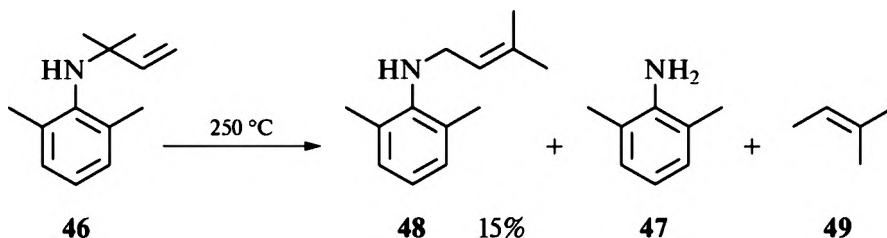
Процесс протекает по первому порядку с константой скорости для незамещенного N-(α -метилаллил)анилина **28** $(5,11 \pm 0,34) \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ при 290,6 °С. Установлено, что скорость реакции мало зависит от природы растворителя, но с увеличением объема *орто*-заместителя существенно возрастает. Так, при замене атома водорода в *орто*-положении на *трет*-бутильный радикал скорость перегруппировки увеличивается в 9 раз, причем доля образующегося Е-изомера возрастает примерно в 7 раз.

Эффект *пара*-заместителей в термической перегруппировке детально прослеживается на примере *пара*-замещенных N-(α , α -диметилаллил)анилинов [27].

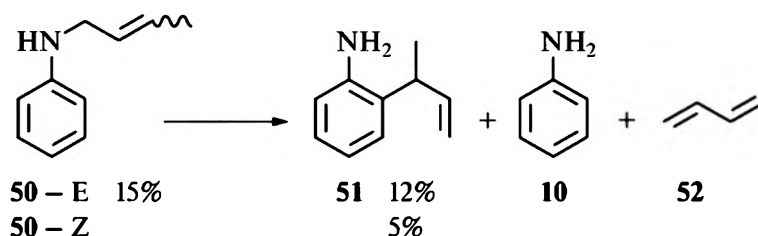


Реакция протекает также по первому порядку с инверсией аллильной группы. Константа скорости перегруппировки для незамещенного амина **34** при 250 °С равна $(9,86 \pm 0,4) \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, тогда как при *пара*-метильной группе скорость реакции увеличивается почти в два раза. При наличии *пара*-нитрильной группы преобладает процесс расщепления. Выявлено отсутствие корреляции констант скорости перегруппировки этих аминов в 2-метил-2-бутаноле при 250 °С от значений σ -констант Гаммета *пара*-заместителей.

Скорости перегруппировки вышеприведенных аминов в ундекане, *трет*-амиловом спирте, 1-гептаноле практически одинаковы. При перегруппировке β, γ – дейтерированного аналога N-(α , α -диметилаллил)анилина **34** обнаружен вторичный кинетический изотопный эффект, равный при 237 °С $0,83 \pm 0,11$, а при 260 °С $0,89 \pm 0,09$. Экранирование обоих *орто*-положений алкильными радикалами в N-алкениланилине **46** исключает его термическую перегруппировку [28], а наблюдается расщепление в 2,6-диметиланилин **47**. Кроме того, в результате рекомбинации до 15% образуется N-(3-метил-2-бутенил)-2,6-диметиланилин **48**.

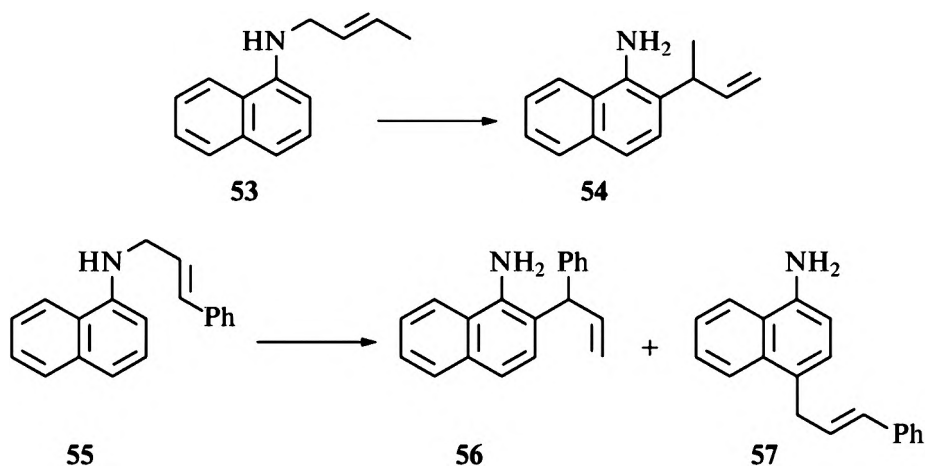


С инверсией аллильного радикала, но при более жестких условиях в метилбутаноле идет перегруппировка E- и Z-изомеров N-(2-бутенил)анилина **50** [28].

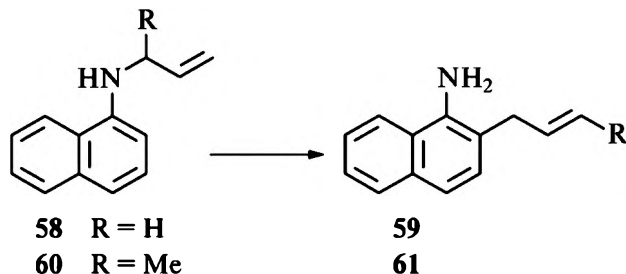


В обоих случаях преобладает дезалкилирование (до 60%) с образованием анилина **10** и 1,3-бутадиена **52**, тогда как выход продуктов перегруппировки не превышает 12%.

Зависимость состава продуктов термической перегруппировки от строения аллильного фрагмента довольно подробно исследована в работе [29] на ряде N-аллилнафтиламинов. Так, термическая перегруппировка N-(2-бутенил)-1-нафтиламина **53** протекает с полной инверсией и приводит исключительно к 2-замещенному 1-нафтиламину **54**, тогда как в этих условиях N-(γ-фенилаллил)-1-нафтиламин **55** образует смесь 2- и 4-замещенных изомеров 1-нафтиламина [29].



Наличие или отсутствие метильного заместителя в α -положении аллильного радикала никак не сказывается на составе продуктов реакции и приводит исключительно к 2-замещенным 1-нафтиламинам. Данные по влиянию других α -заместителей в аллильном фрагменте на термическую перегруппировку нафтиламинов не обнаружены.

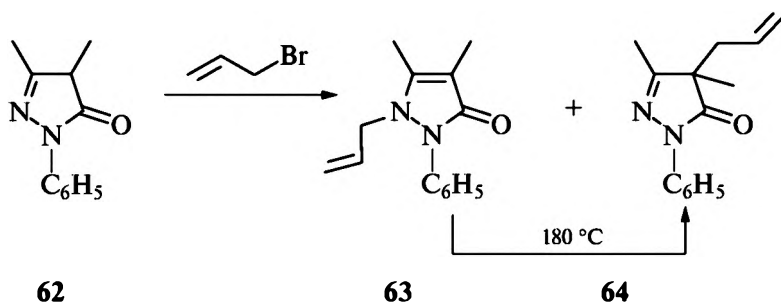


1.2. ТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА В ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОМ РЯДУ

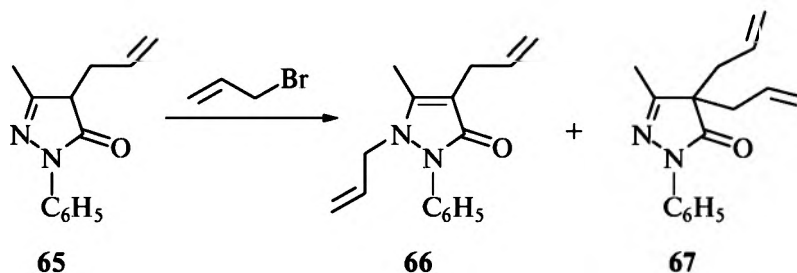
Перегруппировка Кляйзена в ряду азотсодержащих гетероциклов существенно расширяет синтетические возможности метода и все больше привлекает внимание исследователей.

Первое упоминание об успешном проведении такой реакции относится к 1966 г. В работе [30] описан интересный случай термической перегруппировки в ряду пиразолинонов. Алкилированием 1-фенил-3,4-диметил-2-пиразолин-5-она **62** аллилбромидом получены 2-аллил-1-фенил-3,4-диметил-2-пиразолин-5-он **63** и продукт его перегруппировки – 4-аллил-1-фенил-3,4-диметил-2-пиразолин-5-он **64**.

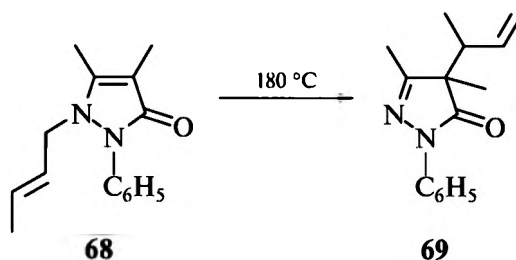
Нагревание при 180 °С в течение 30 мин количественно превращает 2-аллилпроизводное **63** в 4-аллилированный продукт **64**.



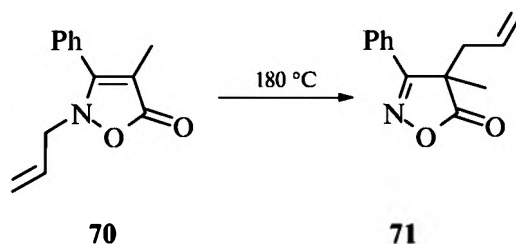
Аллилированием 4-аллил-1-фенил-3-метил-2-пиразолин-5-она **65** получены 2,4-диаллил-1-фенил-3-метил-3-пиразолин-5-он **66** и 4,4-диаллил-1-фенил-3-метил-2-пиразолин-5-он **67**.



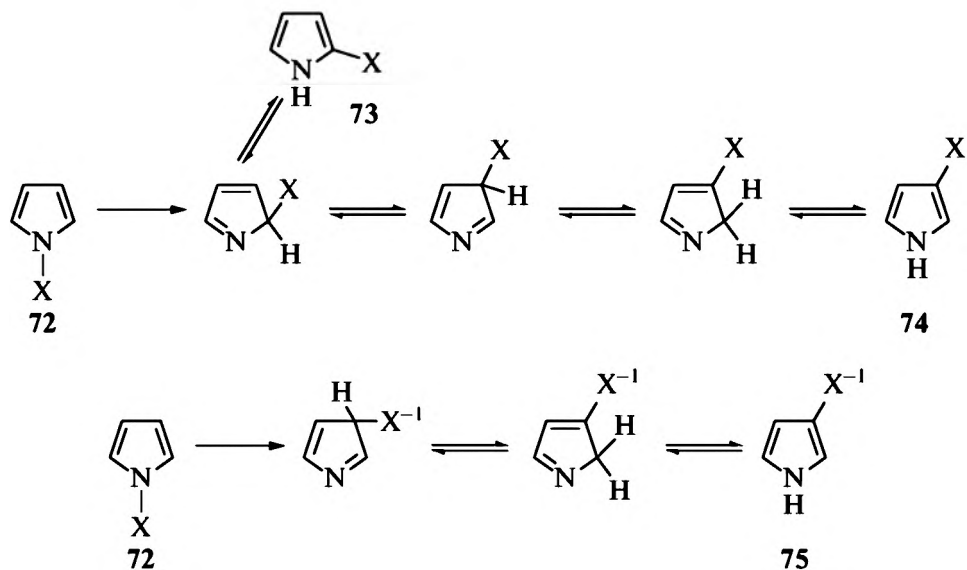
Протекание перегруппировки с инверсией аллильной цепи доказывается алкилированием тех же соединений хлористым кротилом [30].



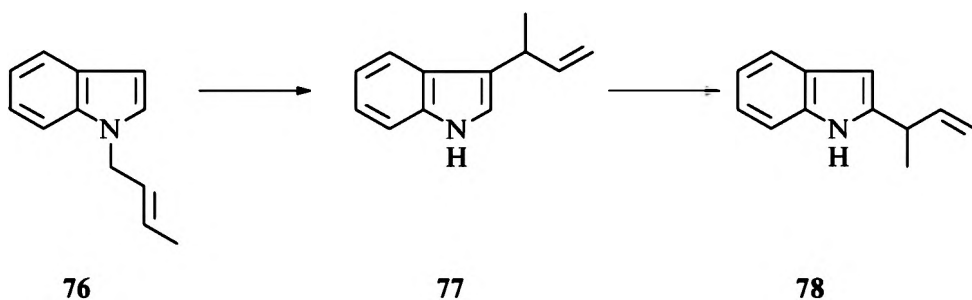
Аналогичная перегруппировка наблюдается и у изоксазолинов [31].



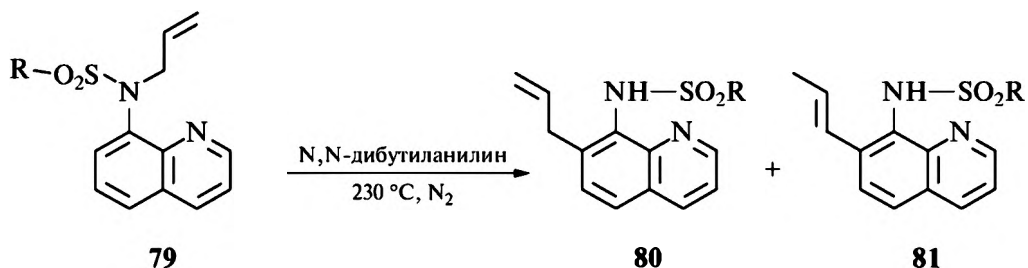
При высоких температурах ($450\text{--}550^\circ\text{C}$) перегруппировка Кляйзена наблюдается и у пирролов [32]. Аллильный радикал может перемещаться как в 2-, так и в 3-положение. Процесс представляет собой ряд последовательных сигма-тропных перегруппировок, ведущих к образованию смеси инвертированных и неинвертированных продуктов.



Аналогично протекает термоллиз при 450–470 °С N-кротилиндола **76** [33]. В данном случае обратимая перегруппировка Кляйзена успешно конкурирует с сигматропным сдвигом кротила от атома азота в 2-положение и первичным продуктом реакции является 3-(α -метилаллил)индол **77**. При увеличении времени термоллиза последний превращается в 2-(α -метилаллил)индол **78**, устойчивый при термоллизе.



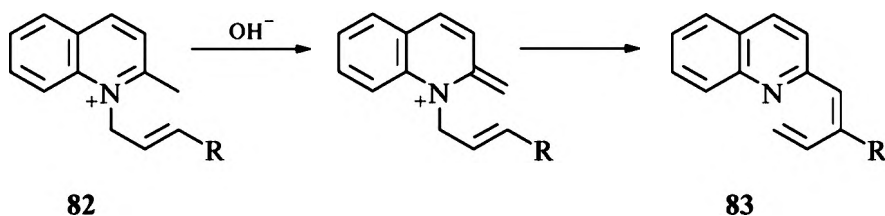
В другой работе [34] описана перегруппировка N-аллил-(R-сульфонил)аминохинолинов. Наряду с перегруппировкой Кляйзена происходит частичная изомеризация двойной связи.



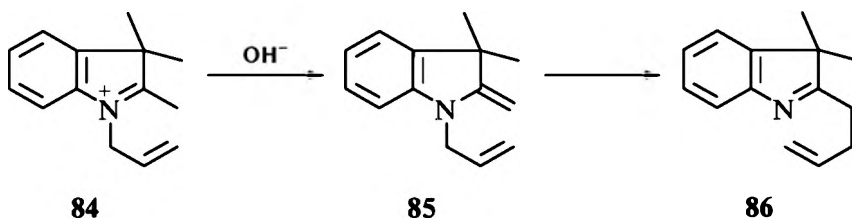
$\text{R} = n\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$; Ph; $n\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; Me

Последующее развитие этих работ привело к разработке новых методов синтеза гидрированных изохинолинов, фенантридинов, являющихся важными синтонами в построении скелета изохинолиновых алкалоидов [35, 36].

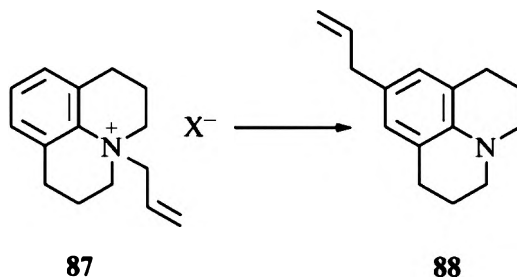
Хиллу с сотрудниками удалось осуществить термическую перегруппировку солей N-(γ -R-аллил)хинальдиния **82** в соответствующие 2-(2-R-бутен-3-ил)хинолины **83** кипячением в бензоле в атмосфере азота в течение 12–24 ч.



В отличие от этих солей, иодид N-аллил-2,3,3-триметилиндоления **84** дает с водной щелочью устойчивый 1-аллил-2-метилен-3,3-диметил-2,3-дигидроиндол **85**, который не изменяется за 24 ч при 134 °C, но при 200 °C образует с 95%-ным выходом 2-(3-бутенил)-3,3-диметилиндоленин **86** [37].

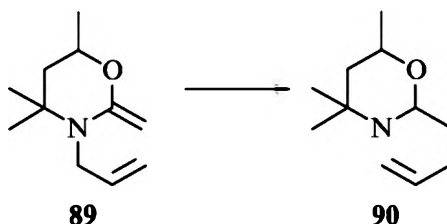


Интересный случай перегруппировки Кляйзена в гетероциклическом ряду описан в работе [38]: 4-аллилололидиний-бромид и иодид **87** при нагревании в смеси глицерин/вода при 140 °С за 2 ч превращаются в 9-аллилололидин **88** с выходом 85 и 72% соответственно.



В случае, когда *пара*-положение занято другим заместителем, перегруппировка идет в *мета*-положение. Автор полагает, что миграция аллила в *пара*- и *мета*-положения ароматического ядра протекает через последовательные 3,3-, 3,3- или 3,3-, 3,3-, 1,2-сигматропные сдвиги с участием C₉-атома в обоих случаях [38].

При нагревании N-аллил-4,4,6-триметил-2-метилен-1,3-оксазин **89** количественно перегруппировывается в 2-(3-бутенил)-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-оксазин **90** [39].



Обобщая приведенные данные, можно отметить, что термическая перегруппировка аминов по Кляйзену, в отличие от превращения аллилфениловых эфиров, не имеет препаративного значения: реакции протекают в очень жестких условиях и с невысокими выходами целевых продуктов. Поэтому этот вариант имеет, скорее всего, только исторический интерес. Более перспективным направлением является каталитическая перегруппировка Кляйзена, которая значительно расширяет синтетические возможности данного метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Темникова Т.И., Семенова С.Н. Молекулярные перегруппировки в органической химии. М.: Химия, 1983. С. 256.
2. Вудворт Р.Б., Хоффман Р. Сохранение орбитальной симметрии. М.: Мир, 1971. 207 с.

3. *Tarbell D.S.* The Claisen rearrangement // *Chem. Rev.* 1940. V. 27. P. 495–546.
4. *Джилкрист Т., Стопп Р.* Органические реакции и орбитальная симметрия. М.: Мир, 1976. 352 с.
5. *Lutz R.P.* Cope and Claisen rearrangement // *Chem. Rev.* 1984. V. 84, № 3. P. 205–247.
6. *Bennet R.P.* The Claisen rearrangement in organic synthesis; 1967 to January 1977 // *Synthesis*. 1977. № 9. P. 589–606.
7. *Пржевальский М.М., Грандберг И.И.* Аза-перегруппировка Коупа в органическом синтезе // *Успехи химии*. 1987. Т. 56, № 5. С. 814–844.
8. *Castro A.M.M.* Claisen rearrangement over the past nine decades // *Chem. Rev.* 2004. V. 104, № 6. P. 2939–3002.
9. *Majumdar K.C., Bhattacharyya T., Chattopadhyay B., Sinha B.* Recent advances in the aza-Claisen rearrangement // *Synthesis*. 2009. № 13. P. 2117–2142.
10. *Claisen L.* Über Umlagerung von Phenol – allyl – athern in C-allyl-phenole // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1912. Bd. 45. S. 3157–3166.
11. *Dains F.B., Brewster R.Q., Blair J.S., Thompson W.C.* The substituted thioureas. III. The synthesis of thiazolidine and thiazane derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* 1922. V. 44. P. 2637–2643.
12. *Carnahan F.L., Hurd C.D.* Pyrolysis of allylanilines // *J. Am. Chem. Soc.* 1930. V. 52. P. 4586–4595.
13. *Marcinkiewicz S.* Rearrangement of N-allylamines. II. Pyrolysis of N-allyl-2-naphthylamine, N-allyl-*m*-nitroaniline and N-allyl-*m*-phenylenediamine // *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Chem.* 1971. V. 19, № 10. P. 603–608.
14. *Marcinkiewicz S., Green I., Mamalis P.* The relation between the Claisen rearrangement of allyl ethers and their electronic structure. Rearrangement of N-allylamines // *Tetrahedron*. 1961. № 3–4. P. 208–222.
15. *Marcinkiewicz S., Green I., Mamalis P.* The Claisen rearrangement of N-allylamines // *Chem. and Ind.* 1961. V. 14. P. 438–439.
16. *Marcinkiewicz S.* Rearrangement of N-allylamines. III. Pyrolysis of N,N-diallyl-naphthylamines // *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chem.* 1971. № 10. P. 609–613.
17. *Jolidon S., Hansen H.-J.* Thermische und säurekatalysierte Umlagerung von N-allylanilinen und Derivaten // *Chimia*. 1977. V. 31. S. 46–49.
18. *Inada S., Ikado S., Okazaki M.* The amide-Claisen rearrangement. III. The thermal rearrangement of N-allyl-N-tosylaniline // *Chem. Lett.* 1973. № 11. P. 1213–1216.
19. *Inada S., Ikado S., Okazaki M.* The thermal rearrangement of allyl-N-tosylaniline // *J. Synth. Org. Chem. Jap.* 1975. V. 33. P. 55–60.
20. *Inada S., Arikawa A., Okazaki M.* Amide-Claisen rearrangement. I. Rearrangement of 4-(N-allyl-N-tosylamino)-naphthal-N-methylimide // *C.A.* 1973. V. 79. P. 145718f.
21. *Inada S., Hojo F., Okazaki M.* Amide-Claisen rearrangements. II. Solvent effect in the rearrangement of 4-(N-allyl-N-tosylamino)-naphthal-N-methylimide // *C.A.* 1974. V. 80. P. 81759f.
22. *Inada S., Takayanagi I., Okazaki M.* Amide Claisen rearrangements of N-allyl-N-(*p*-substituted phenylsulfonyl)-1-naphthylamine // *C.A.* 1975. V. 83. P. 113394p.
23. *Inada S., Kurata R., Ishida T., Uda T., Okazaki M.* Studies on the amido-Claisen rearrangement. IX. Substituent effect on the allyl group in the thermal rearrangement of N-allyl-N-tosyl-1-naphthylamines // *C.A.* 1978. V. 89. P. 196689m.
24. *Inada S., Hirabayashi S., Taguchi K., Okazaki M.* Studies on the amido-Claisen rearrangement. VII. Synthesis of N-mesyl- and N-tosyl-*o*-allylanilines by amido-Claisen rearrangement // *C.A.* 1978. V. 88. P. 151779d.
25. *Inada S., Sodeyama I., Okazaki M.* Studies on the amido-Claisen rearrangement. VII. The reactivity of the aromatic amido- and oxy-Claisen rearrangement. The correlation with the bond localization energy // *C.A.* 1978. V. 89. P. 107515m.
26. *Jolidon S., Hansen H.-J.* Thermische und säurekatalysierte Umlagerung O-substituierter N-(α -methylallyl)aniline // *Chimia*. 1976. V. 30. S. 23–35.
27. *Jolidon S., Hansen H.-J.* Thermische und säurekatalysierte Umlagerung von N-(α , α -dimethylallyl)anilinen // *Chimia*. 1976. V. 30. S. 21–23.

28. *Jolidon S., Hansen H.-J.* Untersuchungen über aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen // *Helv. Chim. Acta.* 1977. V. 60. S. 978–1032.
29. *Inada S., Kurata R.* Thermal rearrangement of N-(substituted-allyl)-1-naphthylamines // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1981. V. 54. P. 1581–1582.
30. *Makisumi I.* A facile amino-Claisen rearrangement // *Tetrahedron Lett.* 1966. № 52. P. 6413–6417.
31. *Makisumi I., Sasatani T.* Sigmatropic tautomerism between N-allyl-3-isoxazolin-5-ones and 4-allyl-2-isoxazolin-5-ones // *Tetrahedron Lett.* 1969. № 7. P. 543–546.
32. *Patterson J.M., de Haan J.W., Boyd M.R., Ferry J.D.* Thermal isomerization of substituted allylpyrroles // *J. Am. Chem. Soc.* 1972. V. 94. P. 2487–2494.
33. *Patterson J.M., Wu A., Kook C.S., Smith W.T.* Claisen rearrangement of some (substituted allyl) indoles // *J. Org. Chem.* 1974. V. 39. P. 486–588.
34. *Inada S., Kurata R., Okazaki M.* Thermal rearrangement of 8-(N-allyl-*p*-substituted phenylsulfonyl- and N-allylmethylsulfonylamino)-quinolines // *C.A.* 1975. V. 83. P. 113400n.
35. *Mariano P.S., Dunaway-Mariano D., Huesmann P.L., Beamer R.L.* Novel approaches to the synthesis of hydroisoquinolines using aza-Claisen rearrangements of N-vinylisoquinuclidines // *Tetrahedron Lett.* 1977. V. 18. № 49. P. 4299–4302.
36. *Mariano P., Dunaway-Mariano D., Huesmann P.L.* Amino-Claisen rearrangements of N-vinylisoquinuclidines in novel approaches to the synthesis of hydroisoquinolines and hydrophenantridines // *J. Org. Chem.* 1979. V. 44. P. 124–133.
37. *Hill R. K., Newkome Y.R.* Thermal rearrangement of N-allyl anhydro bases of quinolines and indolenines // *Tetrahedron Lett.* 1968. V. 9, № 49. P. 5059–5062.
38. *Katayama H.* Amino-Claisen rearrangement of N-allyljulolidinium halides // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980. № 21. P. 1009–1011.
39. *Ireland R.E., Willard A.K.* The Claisen rearrangement of N-allylketene O, N-acetals // *J. Org. Chem.* 1974. V. 39. P. 421–424.

Глава 2

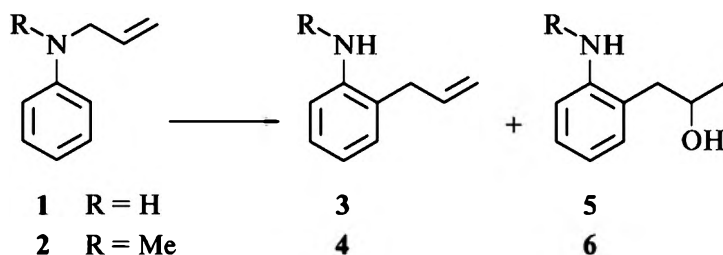
КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА

Учитывая, что термическая перегруппировка аллилариламинов протекает в жестких условиях и сопровождается значительным разложением, более предпочтительными были бы катализируемые перегруппировки.

Полярность переходного состояния при перегруппировке аминов обуславливает возможность катализа этого процесса, что выгодно отличает его от чисто углеродных систем [1, 2]. Поэтому одновременно с исследованиями термолитиза N-аллилариламинов разные группы исследователей вели целенаправленный поиск возможностей каталитической перегруппировки. В результате этого удалось установить, что наиболее эффективными катализаторами этого процесса являются кислоты Бренстеда и Льюиса.

2.1. АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ КИСЛОТАМИ БРЕНСТЕДА

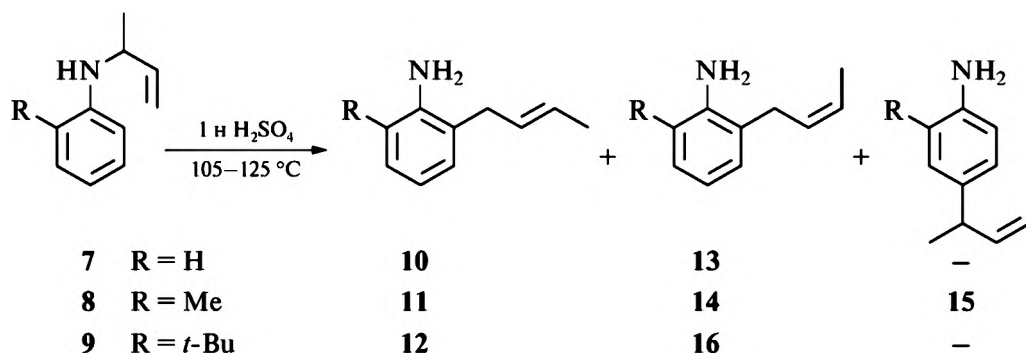
Высокая эффективность минеральных кислот как катализаторов амина-перегруппировки Кляйзена показана в работе [3]. Так, в противоположность термической перегруппировке N-аллил- и N-метил-N-аллиланилины **1**, **2** успешно перегруппировываются в соответствующие 2-аллиланилины **3**, **4** в 2 н серной кислоте уже при 145–170 °С. Наряду с ними образуется небольшое количество гидратированных продуктов.



Скорость реакции увеличивается в $7 \cdot 10^4$ раз по сравнению со скоростью термической перегруппировки тех же соединений. Это связано, по мнению авторов [3], с устранением сопряжения свободной электронной пары азота

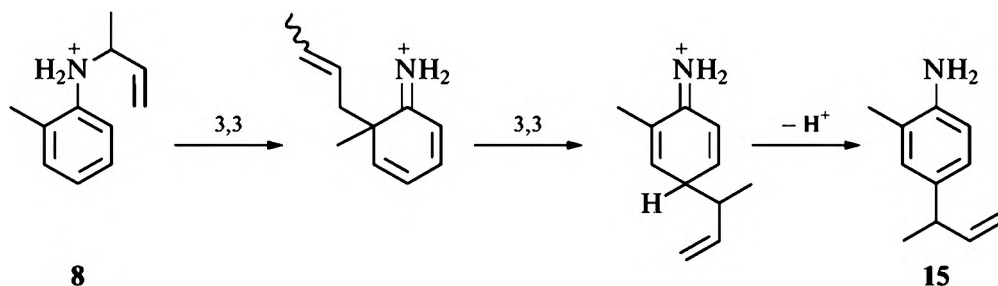
с ароматическим ядром за счет протонирования анилина, что дает выигрыш энергии в 5 ккал/моль и существенно снижает π -энергию переходного состояния по сравнению с соответствующим состоянием термической перегруппировки. Этот эффект можно представить себе следующим образом. В исходном состоянии заряд локализован на атоме азота, в то время как в переходном состоянии происходит его делокализация с участием аллильной части молекулы. Эти эффекты отражаются на энтальпии активации: ΔH кислотной перегруппировки на 6–10 ккал/моль ниже, чем для термической. Установлено [3], что введение метильных заместителей как в α -, так и в γ -положение аллильной группы приводит к дальнейшему ускорению реакции и отчасти к изменению состава продуктов.

Влияние α -заместителей в аллильной цепи на кислотнокатализируемую перегруппировку подробно изучено и в других работах этих же авторов [4, 5]. Установлено, что N-(α -метилаллил)анилины **7–9** в условиях кислотного катализа (1 н H_2SO_4) при 105–125 °C перегруппировываются с образованием 2- и 4-бутенил-замещенных анилинов, среди которых преобладают 2-(Е-2-бутенил)анилины **10–12**.

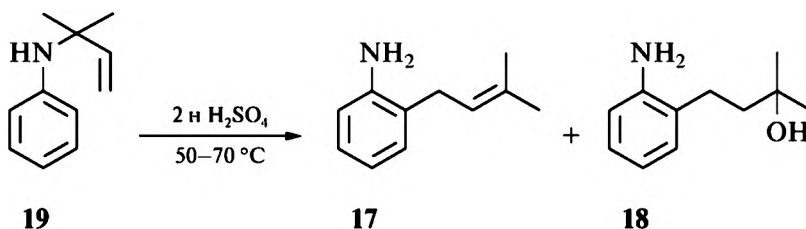


Во всех изученных случаях *орто*-алкенилирование протекает с инверсией аллильного радикала. Как и при термической перегруппировке [3], электронодонорные *орто*-заместители облегчают протекание процесса, причем с увеличением объема заместителя это ускорение возрастает. Такая же закономерность наблюдается и в отношениях геометрических изомеров: отношение *транс*-, *цис*-изомеров увеличивается от 6,5 в случае 2-(2-бутенил)анилина до 89 у 6-*трет*-бутил-2-(2-бутенил)анилина. Такое изменение соотношения изомеров объясняется, по мнению авторов, стерическими взаимодействиями в креслообразном переходном состоянии.

Образование незначительного количества *пара*-изомера **15** с неинвертированной цепью в случае N-(α -метилаллил)-2-метиланилина **8** авторы объясняют протеканием двух последовательных 3,3-сигматропных реакций:



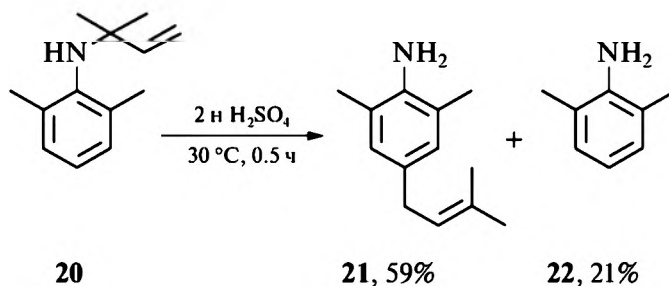
Введение еще одной α -метильной группы в аллильный радикал еще более существенно облегчает перегруппировку, которая протекает в присутствии кислоты уже при 50–70 °C [3, 5]. При этом с инверсией аллильного радикала образуется исключительно 2-(3-метил-2-бутенил)анилин **17** и незначительное количество его гидратированной формы **18**.



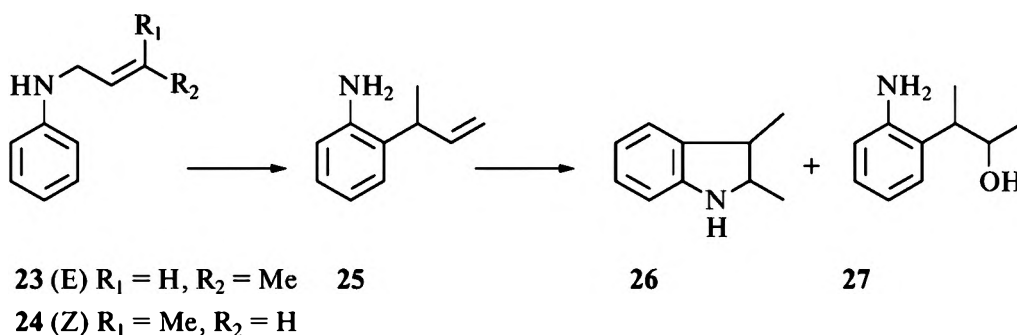
В сопоставимых условиях (2 н H_2SO_4 , 160 °C) скорости перегруппировки N-аллил- (**1**), N-(α -метилаллил)- (**7**), N-(α,α -диметилаллил)- (**19**) анилинов относятся как 1 : 48 : 13 000. Такое возрастание скорости реакции с увеличением числа метильных групп в α -положении вызвано, по мнению авторов, большей способностью замещенного аллила к делокализации положительного заряда. Во всех случаях отмечаются образование только *орто*-изомера и полная инверсия аллильной цепи, что свидетельствует в пользу внутримолекулярного 3,3-сигматропного механизма.

Образование гидратированных продуктов **6**, **18** можно практически исключить, если проводить реакцию при более низких концентрациях серной кислоты. Такой же эффект достигается под действием трифторуксусной кислоты в растворе смеси вода-диоксан, причем в этом случае скорость реакции в 1,2 раза выше [3].

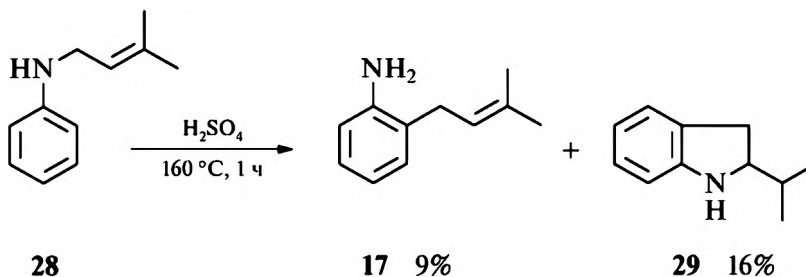
Достаточно избирательная перегруппировка 2,6-диметил-N-(α,α -диметилаллил)анилина **20** в мягких условиях свидетельствует о больших возможностях каталитического способа, так как при термическом способе этот амин претерпевает только расщепление.



Наличие метильных групп в γ -положении аллильного фрагмента N-аллиланилина **1** также ускоряет перегруппировку, хотя и в значительно меньшей степени, причем с увеличением количества заместителей происходят существенные изменения в механизме реакции [3]. Так, при перегруппировке как *транс*-(**23**), так и *цис*-(**24**)-N-(γ -метилаллил)анилина в среде 2 н H_2SO_4 образуются исключительно 2-(α -метилаллил)анилин **25** и продукты его последующего превращения – 2,3-диметилиндолин **26** и 2-(2-гидрокси-1-метилпропил)анилин **27**. Образование этих соединений подтверждает внутримолекулярный механизм перегруппировки.

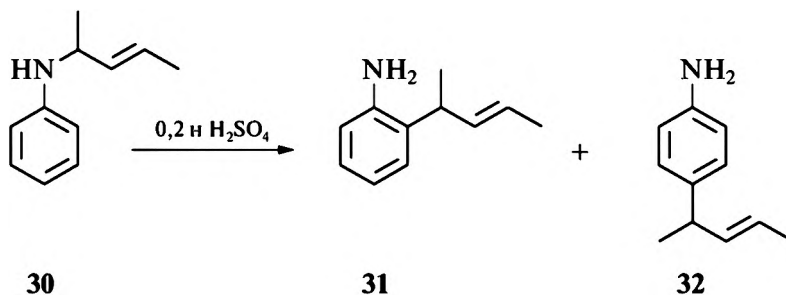


При перегруппировке N-(γ,γ -диметилаллил)анилина **28** ожидаемый 2-(α,α -диметилаллил)анилин не обнаружен. В этом случае основным продуктом реакции является анилин. В небольших количествах образуются 2-прениланилин **17** и продукт его циклизации **29**.



В данном случае отсутствие инверсии в аллильном радикале указывает на протекание реакции по межмолекулярному механизму.

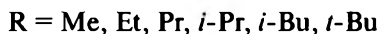
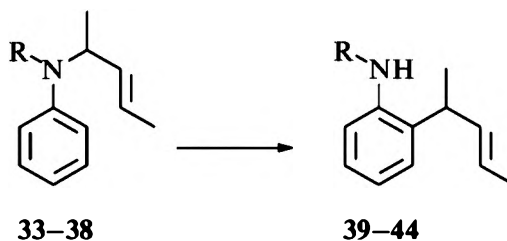
Перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)анилина **30**, содержащего по метильной группе и в α -, и в γ -положениях аллильного заместителя, приводит к смеси *орто*- и *пара*-замещенных продуктов **31**, **32** [6].



В данном случае невозможно судить о наличии или отсутствии инверсии, так как инвертированные и неинвертированные продукты имеют одинаковую структуру. Но неизменность соотношения *орто*- и *пара*-изомеров от продолжительности нагревания свидетельствует, по мнению авторов, о возможности межмолекулярного механизма [6].

Перегруппировка **30** протекает настолько легко, что катализировать процесс могут и гидрохлориды ароматических аминов [7].

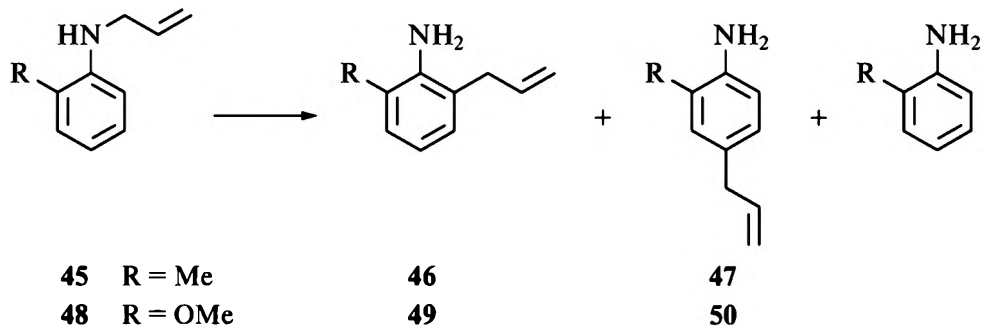
Как и следовало ожидать, одновременное присутствие алкильных радикалов у атома азота и метильных групп в α - и γ -положениях аллильного фрагмента приводит к еще более легкому протеканию перегруппировки Кляйзена. Если N-метил-N-(1-метил-2-бутенил)анилин **33** перегруппировывается при 130 °C за 0,5 ч, N-этилпроизводное **34** – при 100 °C за 1 ч, то N-алкениланилин с N-*трет*-бутильным радикалом изомеризуется уже при комнатной температуре. Очевидно, столь легкой перегруппировке способствует стерический фактор, а именно взаимодействие N-алкильного радикала с метильной группой алкенильного фрагмента [8].



Следует отметить, что во всех случаях, когда у атома азота, кроме аллильного заместителя, имеется еще и алкильный радикал, присутствие *пара*-замещенных продуктов не замечено, хотя, как будет показано далее, их образование является не такой уж и редкостью.

В дальнейшем перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)анилина **30** будет рассмотрена более подробно, он оказался чрезвычайно интересным объектом для исследований.

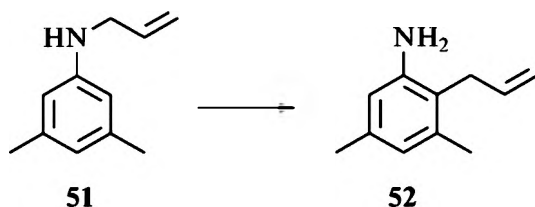
Кислотный катализ был использован японскими исследователями для перегруппировки N-аллилированных *орто*-толуидина и *орто*-анизида [8].



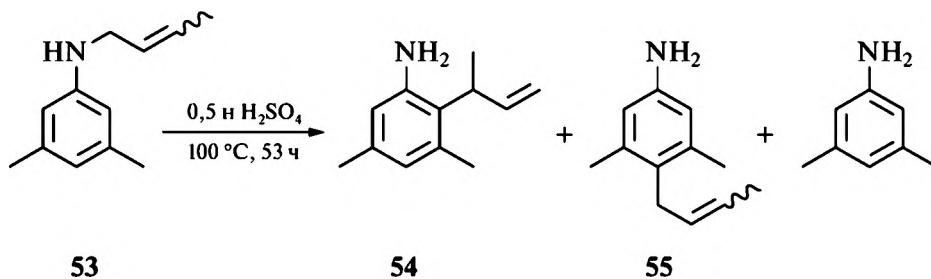
В обоих случаях наряду с основными продуктами **46**, **49** образуются и 4-замещенные изомеры **47**, **50**, причем в случае *о*-анизида выходы как *орто*-, так и *пара*-замещенных продуктов выше, чем у *о*-толуидина.

Совершенно противоположный эффект на скорость перегруппировки оказывают электронодонорные *пара*-заместители. Во всех исследованных случаях они приводили к замедлению реакции [3]. Этот эффект становится понятным, если принять во внимание, что движущей силой кислотной амино-перегруппировки Кляйзена является энергетически неблагоприятная локализация заряда на атоме азота. Благодаря электронодонорным *пара*-заместителям происходит стабилизация катиона анилина, что приводит к падению скорости перегруппировки. Необходимо отметить, что в случае перегруппировки аллилариловых эфиров *пара*-заместители, напротив, ускоряют реакцию. Это кажущееся противоречие объясняется, вероятно, слабой основностью эфиров по сравнению с аминами. Благодаря электронодонорным *пара*-заместителям основность аллиловых эфиров повышается, что облегчает первую стадию перегруппировки — протонирование атома кислорода. В случае амино-перегруппировки этот факт не играет существенной роли, так как процесс проводился в серной кислоте, где наблюдается полная протонизация амина.

Влияние заместителей в *мета*-положении N-аллиланилинов изучено в работах [6, 9]. Обнаружено, что у 3,5-дизамещенных ариламинов реакция протекает неоднородно. Перегруппировка N-аллил-3,5-диметиланилина **51** достаточно гладко приводит к 2-аллилированному продукту **52**.

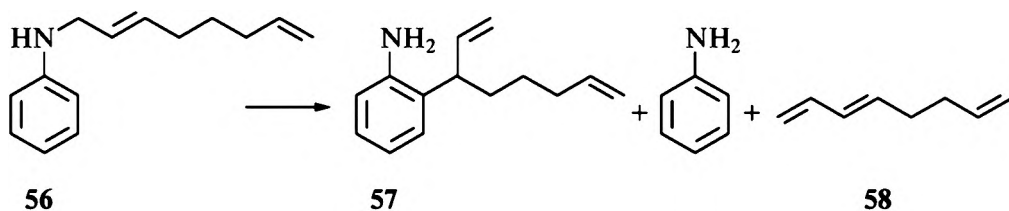


В случае N-(2-бутенил)-3,5-диметиланилина **53** первоначально образующийся 3,5-диметил-2-(α -метилаллил)анилин **54** превращается в результате повторной 3,3-сигматропной перегруппировки в термодинамически более стабильный 4-(2-бутенил)-3,5-диметиланилин **55**. Только при 50%-ной конверсии и в мягких условиях удалось выделить в качестве основного продукта 2-замещенное производное **54** [9].



В ряде работ И.Б. Абдрахманова с сотрудниками [10–13] в кислотную перегруппировку Кляйзена были вовлечены ариламины с более сложной структурой аллильных заместителей. Например, в работе [10] исследована перегруппировка Кляйзена в ряду N-(2,7-октадиенил)анилинов под действием водных растворов органических кислот. Такой выбор катализаторов обусловлен тем, что под действием минеральных кислот реакция протекает крайне неселективно.

Выбор оптимальных условий проведения реакции изучен на примере перегруппировки N-(2,7-октадиенил)анилина **56**. Результаты приведены в табл. 2.1.



Экспериментально найдены оптимальная температура и продолжительность перегруппировки амина **56** в **57** (рис. 2.1, 2.2).

Дальнейшее повышение температуры процесса вызывает частичное гетеролитическое расщепление. Уксусная и пропионовая кислоты приводят к перегруппировке лишь при двукратном избытке катализатора. При большем избытке кислот общий выход продуктов реакции увеличивается, но селективность по амину **57** уменьшается. Следует отметить, что данное превращение протекает с высокой селективностью только при проведении реакции в стеклянном реакторе. При осуществлении перегруппировки в автоклаве из нержавеющей стали образуется смесь продуктов, идентификация которых затруднена [10].

Таблица 2.1

Влияние природы и количества кислотного катализатора на выход и состав продуктов перегруппировки N-(2,7-октаденил)анилина **56***

Соотношение амин 56 : катализатор, моль	Катализатор	Время, ч	Общий выход, %	Состав реакционной массы, %		
				соеди- нение 57	анилин	1,3,7- октатриен 58
1:0,2	CF ₃ COOH	1	12	100	—	—
1:0,5	CF ₃ COOH	1	62	100	—	—
1:1	CF ₃ COOH	1	70	82	—	—
1:1,5**	CF ₃ COOH	1	70	74	—	—
1:2**	CF ₃ COOH	1	72	60	16	16
1:4**	CF ₃ COOH	1	72	54	19	19
1:0,5	CF ₃ COOH	2	65	100	—	—
1:0,5	CF ₃ COOH	3	66	100	—	—
1:0,5**	CF ₃ COOH	8	70	83	8	8
1:2	CH ₃ COOH	1	12	100	—	—
1:4***	CH ₃ COOH	1	14	91	—	—
1:8***	CH ₃ COOH	1	26	90	—	—
1:35***	CH ₃ COOH	1	97	—	—	—
1:2	C ₂ H ₅ COOH	1	10	100	—	—
1:0,5**	H ₂ SO ₄	1	90	10	—	—
1:0,5**	HCl	1	76	8	—	—

Примечание.* Условия реакции: амин – 2,5 ммоль, $T = 180\text{ }^{\circ}\text{C}$. **Происходит образование смеси 18–90% неидентифицированных продуктов. ***Наблюдается образование ацетанилида.

Как следует из табл. 2.1, наиболее высокие выходы амина **57** получены при использовании трифторуксусной кислоты. Поэтому дальнейшие исследования проводились только в присутствии этого катализатора.

Хорошие результаты получены при перегруппировке N-(2,7-октаденил)-замещенных гомологов анилина – толуидинов и 2,4-ксилидина **59–62**, а также *орто*- и *пара*-анизидинов **63**, **64**.

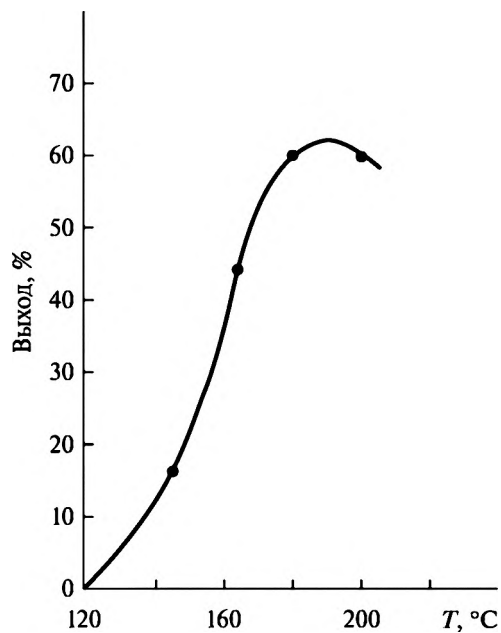


Рис. 2.1. Зависимость выхода **57** от температуры. Соотношение амин **56**: катализатор CF_3COOH 2:1

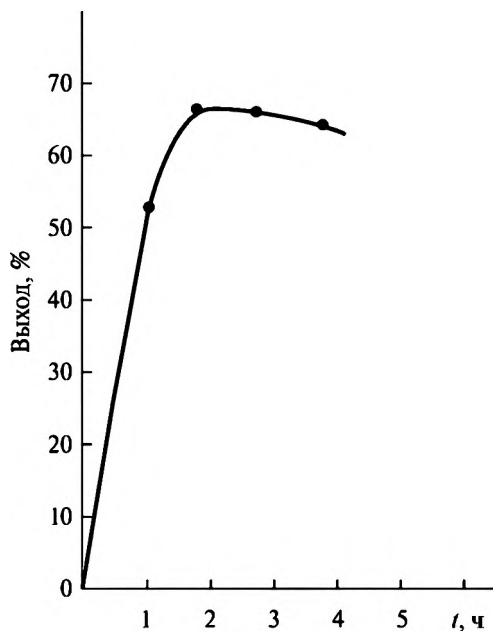
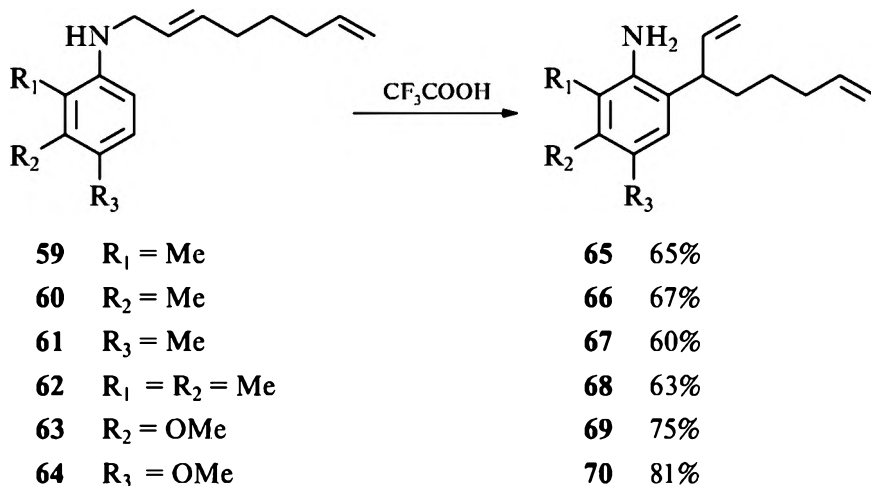


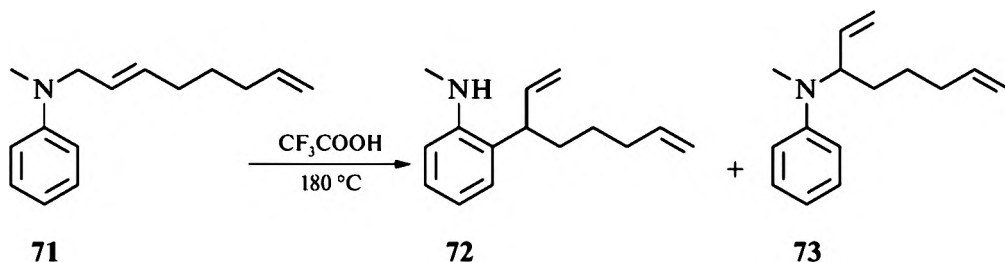
Рис. 2.2. Зависимость выхода **57** от времени (180 °C)



Все неуказанные R = H

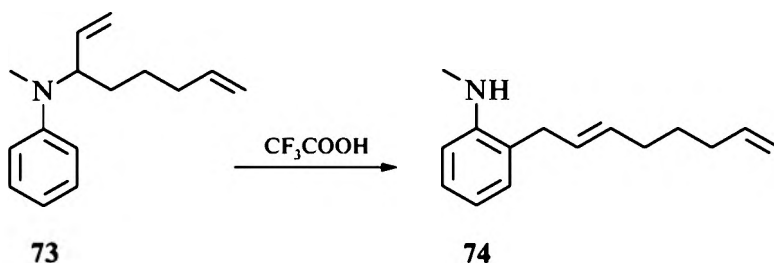
Реакция N-алкенил-*мета*-анизида приводит к сложной смеси неидентифицированных продуктов.

Перегруппировка N-метил-N-(2,7-октадиенил)анилина **71** протекает с инверсией аллильного радикала и приводит к амину **72**. Кроме того, образуется изомеризованное N-октадиенильное производное **73**. Соотношение этих продуктов составляет 1:1 при общем выходе 95%.



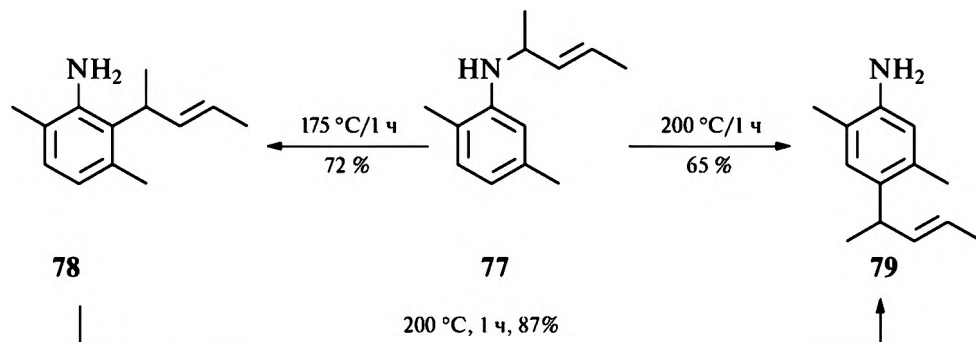
Образование N-замещенного октадиениланилина **73** объясняется, по-видимому, аллильной изомеризацией октадиенильного фрагмента в момент перегруппировки по Кляйзену.

Перегруппировка N-замещенного продукта **73** приводит к *о*-октадиениланилину **74** с линейным строением аллильного радикала [10].



В работе [11] установлен факт аномально легкого протекания перегруппировки N-(1-метил-2-бутенил)анилина **30**. Катализатором процесса является гидрохлорид анилина. В дальнейшем каталитическое действие солей анилина изучено более подробно [12]. Выяснено, что они действуют аналогично минеральным кислотам, но менее сильно и соответственно более селективно. Для успешного протекания реакции необходимо наличие электронодонорных заместителей в α -положении аллильного заместителя. Так, в довольно мягких условиях при 140°C с высоким выходом перегруппировывается ариамин **73** в **74** [12]. В аналогичных условиях у N-(4-метил-2-пентенил)анилина **75** и у N-(2,5-гексадиенил)анилина **76**, не имеющих α -заместителей, перегруппировка не наблюдается.

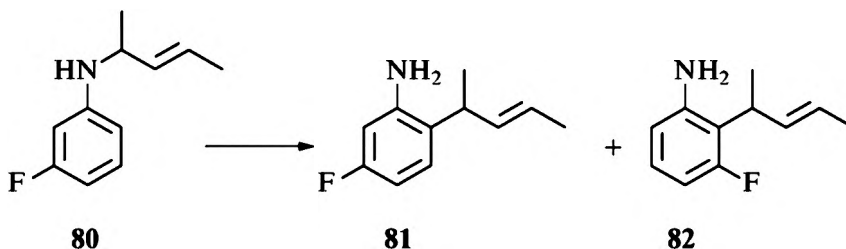
Специфическая перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)-2,5-ксилидина **77** по Кляйзену описана в работе [13]. В зависимости от условий проведения реакции основным продуктом является либо *орто*-, либо *пара*-замещенный продукт.



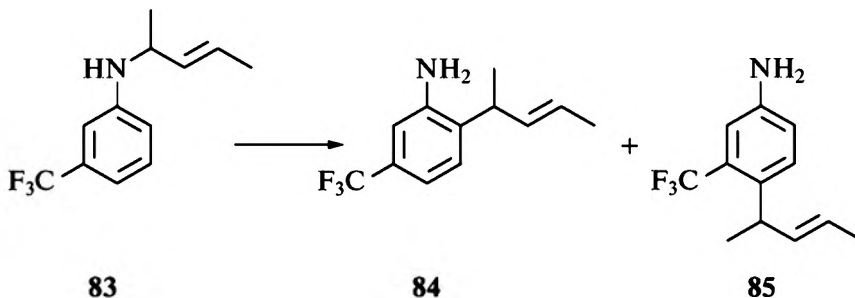
Катализатором, как и в предыдущем случае, является гидрохлорид соответствующего амина, а именно 2,5-ксилидина.

В работе [14] изучено влияние атомов фтора в *мета*-, *пара*-положениях, а также *мета*-трифторметильной группы на выход и соотношение продуктов при перегруппировке N-(1-метил-2-бутенил)анилинов.

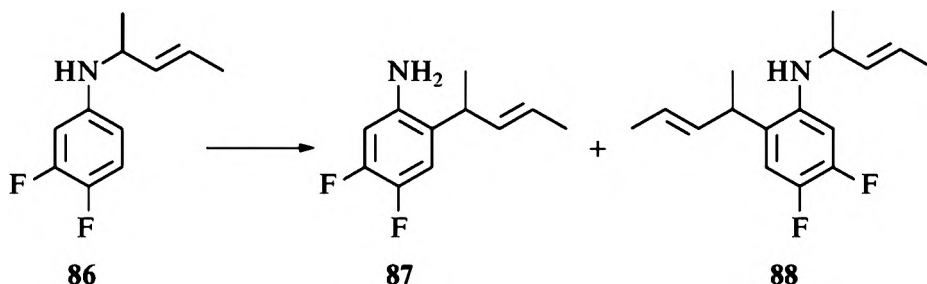
Нагревание N-алкенилированного 3-фторанилина **80** при 140°C в присутствии трифторуксусной кислоты или HCl приводит к образованию двух *орто*-изомеров **81**, **82** в соотношении 1:2.



При перегруппировке 3-трифторметилзамещенного соединения **83** наблюдается образование только одного *орто*-продукта **84** и *пара*-алкенильного производного **85** также в соотношении 1:2. По мнению авторов, соединение **85** является продуктом *орто-пара*-перегруппировки по Коупу [14].



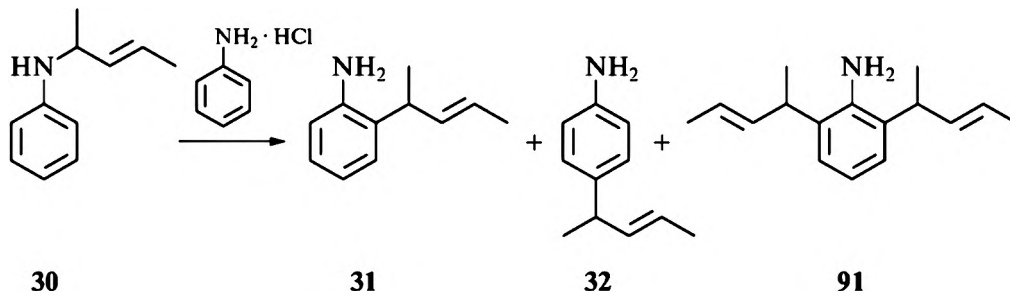
Следует отметить, что перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)-3,4-дифторанилина **86** протекает довольно легко, и ее скорость отличается незначительно от скорости незамещенного анилина.



Образование продукта **88** свидетельствует о том, что реакция протекает не по согласованному 3,3-сигматропному механизму. По-видимому, в данном случае реализуется межмолекулярный механизм, включающий такие элементарные стадии, как каталитический разрыв связи N-C, электрофильная атака пент-3-ен-2-ил-катионом *орто*-положения ароматического кольца и депротонирование σ -комплекса. Очевидно, электронная плотность в положениях 2 и 6 цикла различается незначительно, и поэтому возможно образование двух *орто*-изомеров [14].

В аналогичных условиях гидрохлориды N-(1-метил-2-бутенил)-2,4,5-трифторанилина **89** и его 3,4,5-трифтор-изомера **90** остаются без изменений.

Интересные результаты получены в работах [7, 15] при перегруппировке N-(1-метил-2-бутенил)анилина **30**. Под действием солянокислого анилина в качестве катализатора при 130 °C он образует смесь трех продуктов **31**, **32**, **91**.



Результаты опытов приведены в табл. 2.2.

Как следует из табл. 2.2, природа растворителей оказывает незначительное влияние на общий выход продуктов **31**, **32**, **91**, но их соотношение может изменяться в довольно широких пределах. При проведении реакции в октаноле и нитробензоле, наряду с уже привычными 2- и 4-замещенными изомерами, получен 2,6-ди-(1-метил-2-бутенил)анилин **91**. Образование 2,6-бис-замещенных продуктов при перегруппировке N-аллилариламинов ранее в литературе не описано.

Таблица 2.2

Перегруппировка 30 при 130 °С под действием солянокислого анилина

Растворитель	Соотношение катализатор: 30, моль	Время 90%-ной конверсии, ч	Состав продуктов, %		
			31	32	91
Анилин	1:1	6	87	11	—
Октанол	1:1	3,5	74	3	12
Диметил-сульфоксид	1:1	3	40	*	*
Нитробензол	1:1	3	62	4	8
Нитробензол	1:2	4,5	68	4	11
Нитробензол	1:3	6,5	72	3	12

* Определение осложнено из-за сильного осмоления и образования побочных продуктов.

Анализ кривых расходования 30 и накопления продуктов реакции проливает определенный свет и на механизм образования соединения 91.

Как видно из рис. 2.3, распад 30 происходит вначале только с образованием анилина и монозамещенных в ядро продуктов. По мере увеличения концентрации амина 31 вследствие его N-алкилирования имеющимся в реакционной смеси карбониевым ионом образуется некоторое количество N,2-ди-(1-метил-2-бутенил)анилина 92, который в условиях реакции превращается под действием солянокислого анилина в соединение 91.

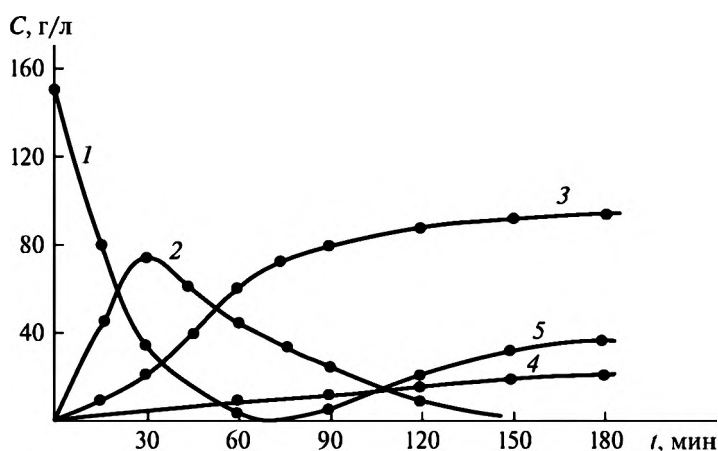
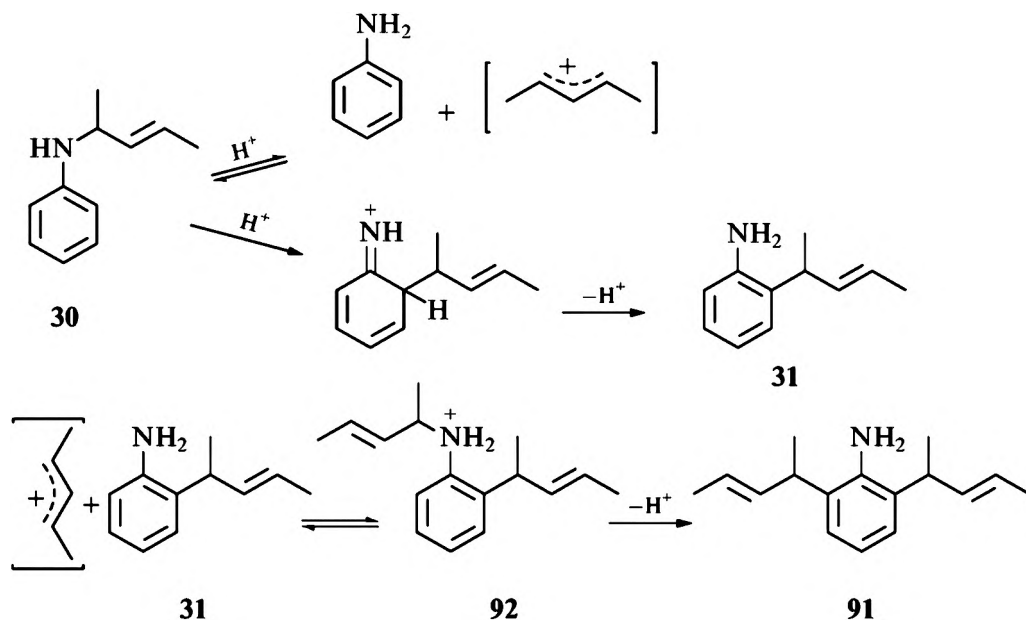
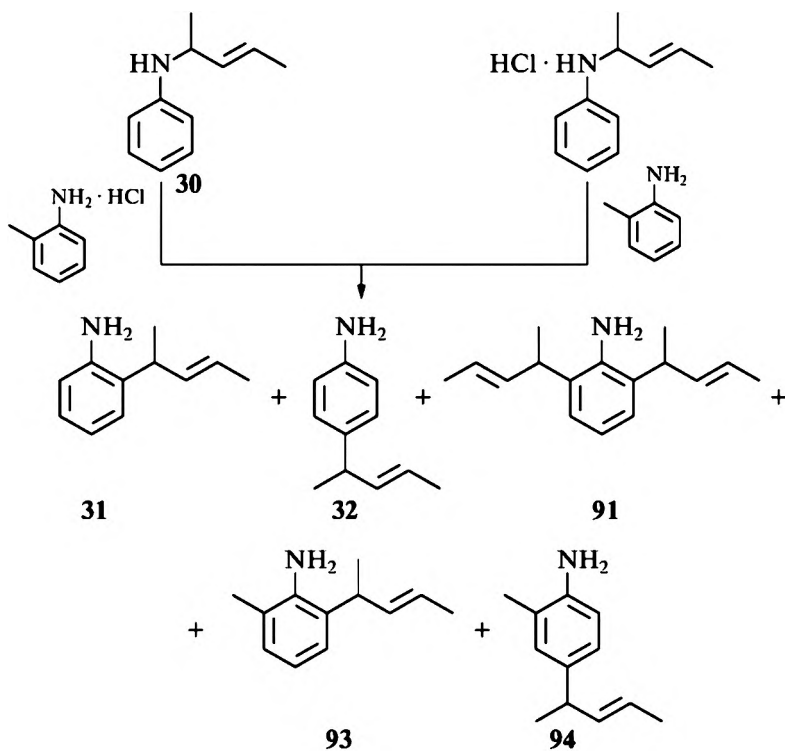


Рис. 2.3. Кривые расходования и накопления продуктов при перегруппировке 30 в присутствии гидрохлорида анилина (мольное соотношение амин: катализатор 1:1) при 130 °С в нитробензоле (1 – 30, 2 – 92, 3 – 31, 4 – 32, 5 – 91)

Общий ход процесса можно представить следующим образом:

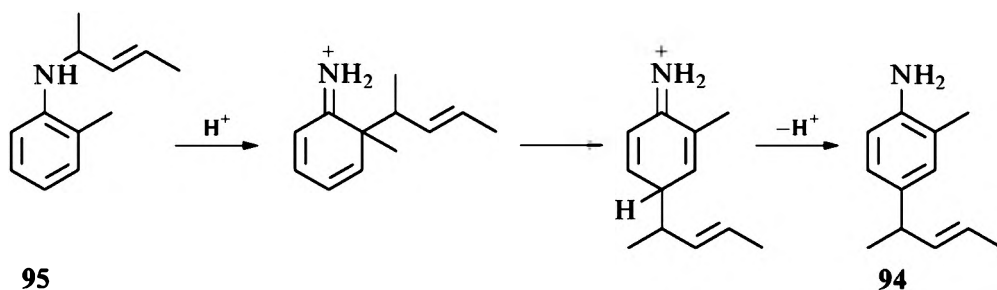


Из этой схемы вытекает, что при наличии в реакционной смеси другого ароматического амина следует ожидать появления перекрестных продуктов пе-

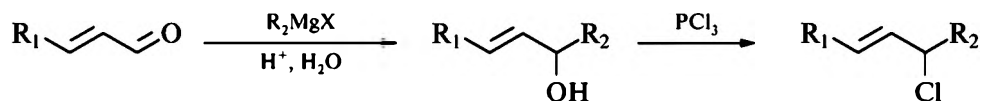


регруппировки. Это предположение также подтверждается экспериментальными данными. В частности, при реакции **30** с эквимольным количеством солянокислого *o*-толуидина в качестве катализатора в нитробензоле, наряду с основными продуктами реакции, наблюдается образование 4% смеси 6- и 4-(1-метил-2-бутенил)-2-метиланилинов **93**, **94**. Те же продукты получаются при нагревании гидрохлорида соединения **30** в избытке *o*-толуидина, но при этом суммарное количество **93** и **94** достигает 54%.

Это первый случай, когда при каталитической amino-перегруппировке Кляйзена наблюдается образование перекрестных продуктов. И в этом случае значительно преобладает *орто*-изомер в перекрестных продуктах (примерно в 6 раз). По мнению авторов, оба соединения **93** и **94** получаются в результате внутримолекулярной регруппировки N-(1-метил-2-бутенил)-2-метиланилина **95**, образование и расход которого в ходе реакции доказаны аналитическими методами. В противном случае можно было ожидать появления примерно одинакового количества *орто*- и *пара*-изомеров. Длительное нагревание **93** в условиях реакции не приводит к его изомеризации до **94**, так что последний получается независимым образом непосредственно из N-алкилированного предшественника **95**, вероятно, через две последовательные 3,3-сигматропные реакции.

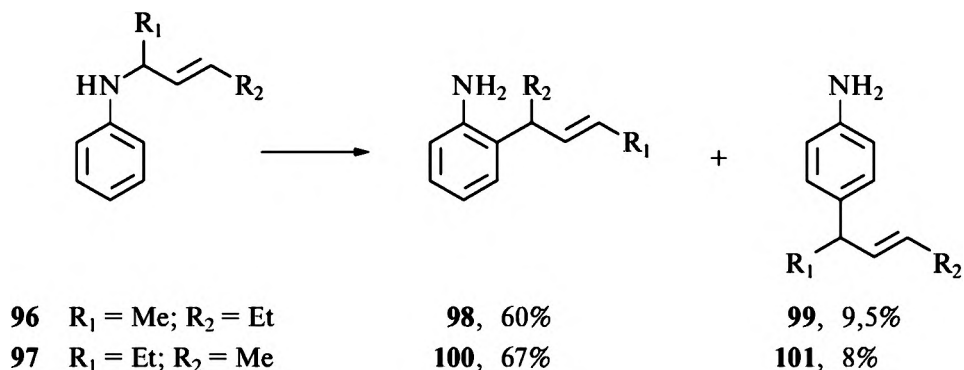


Для вовлечения в реакцию регруппировки Кляйзена ариламинов с новыми разнообразными аллильными звеньями в работе [15] синтезированы вторичные аллилгалогениды по методике [16, 17] из альдегидов через соответствующие аллиловые спирты.

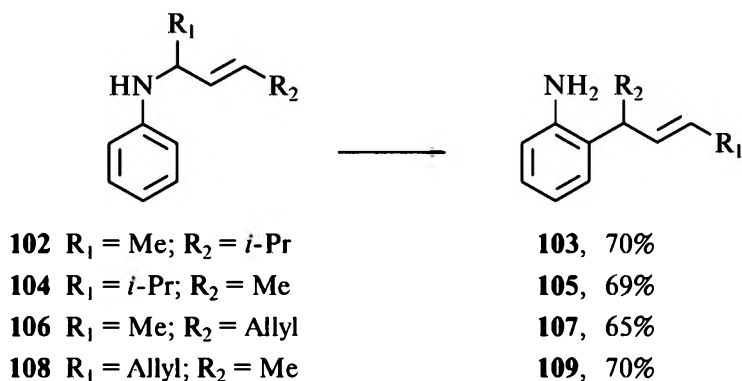


Прямая реакция данных аллилхлоридов с анилином приводит к смеси трудноразделимых неидентифицированных продуктов. Поэтому предварительно были получены и выделены соответствующие N-замещенные анилины, содержащие в α -положении аллильного заместителя электронодонорную группу, и изучено их поведение в каталитической регруппировке Кляйзена. В качестве катализатора использован гидрохлорид анилина, растворителем служил сам анилин [12].

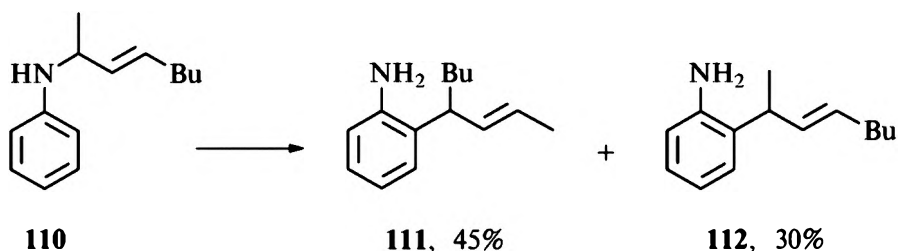
Заметные количества *пара*-алкениланилинов обнаружены только при перегруппировке N-(1-метил-2-пентенил)анилина **96** и N-(1-этил-2-бутенил)анилина **97**. Заместители в *орто*-положении имеют инвертированную структуру, а в *пара*-положении они оказываются в неизменном виде.



В следующих примерах *пара*-изомеры в заметных количествах не обнаружены, все продукты имеют инвертированное строение.



При перегруппировке N-(1-метил-2-гептенил)анилина **110** образуются два *орто*-алкенильных соединения **111** и **112** в соотношении 3:2, которые различаются тем, что одно из них образовано с инверсией, а другое без инверсии аллильной группы.



Вероятно, стерический фактор, обусловленный наличием бутильного радикала в γ -положении, препятствует синхронному разрыву связи N—C и образованию новой связи C—C. Следует отметить, что и в других случаях наблюдается образование *орто*-алкениланилинов без инверсии аллильного заместителя, но их содержание не превышает 3%.

Таким образом, структуры продуктов перегруппировки **98**, **100**, **103**, **105**, **107**, **109** с инверсией указывают на согласованный 3,3-сигматропный механизм реакции.

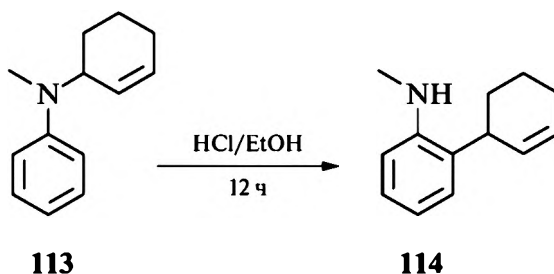
Еще одним доказательством протекания каталитической перегруппировки Кляйзена по 3,3-сигматропному механизму является стереохимия аллильной двойной связи. Известно, что 3,3-сигматропные перегруппировки идут с высокой *транс*-селективностью вследствие предпочтительной креслообразной конформации переходного состояния. Тогда переходные комплексы, образующиеся при перегруппировке N-алкениланилинов (или аллилфениловых эфиров) как с *транс*-, так и с *цис*-конфигурацией аллильной двойной связи, приводят к (E)-конфигурации двойной связи алкенильного заместителя из-за псевдоэкваториальной ориентации группы R₂.

Во всех вышеописанных случаях отмечается *транс*-расположение заместителей у аллильной двойной связи.

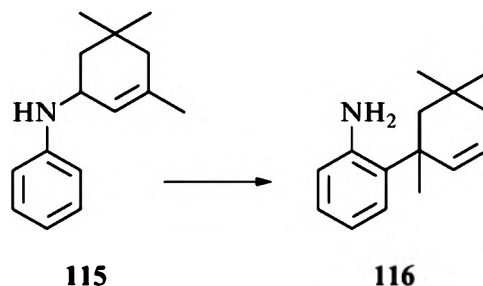
Установленные структуры аллильных заместителей до и после перегруппировки, а также (E)-конфигурация двойной связи указывают, по мнению авторов, на внутримолекулярный механизм реакции. В то же время образование *орто*-соединений с инверсией и без инверсии аллильного заместителя показывает ее несогласованный, несинхронный характер.

Все вышеописанные перегруппировки были осуществлены в ряду N-аллиланилинов с открытой аллильной цепью. Между тем в работах [18–20] показана возможность такой реакции у N-циклоалкенилариламинов аллильного типа.

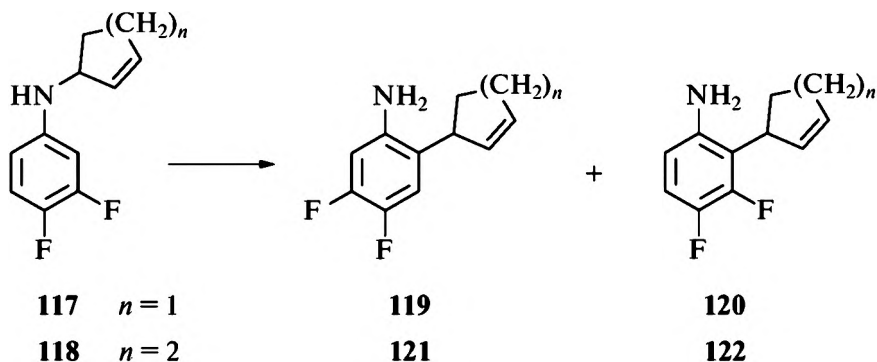
В этанольном растворе соляной кислоты N-метил-N-(2-циклогексенил)анилин **113** претерпевает гладкую перегруппировку с образованием исключительно *орто*-замещенного амина **114** [18].



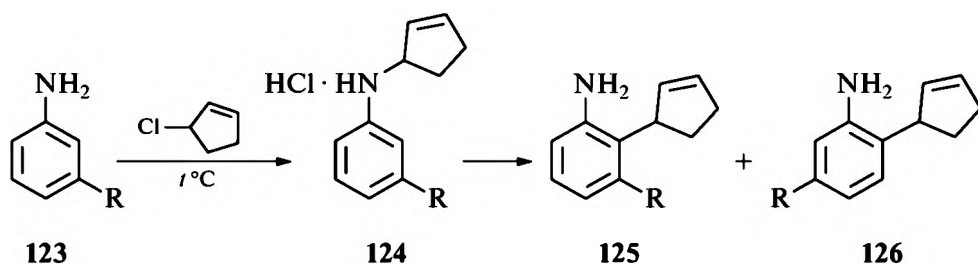
Для выявления инверсии аллильного звена в этих условиях был перегруппирован амин **115** с замещенным циклогексеновым кольцом. Строение полученного продукта реакции однозначно свидетельствует о том, что *орто*-алкенилирование протекает с инверсией радикала.



Перегруппировка N-(2-циклопентенил)- и N-(циклогексенил)-3,4-дифторанилинов **117** и **118** проведена под действием трифторуксусной кислоты CF_3COOH . Установлено, что в ходе реакции образуются пары возможных *орто*-алкенильных изомеров **119**, **120** для амина **117** и **121**, **122** для соединения **118**, соотношение которых составляет ~5:2 [21].

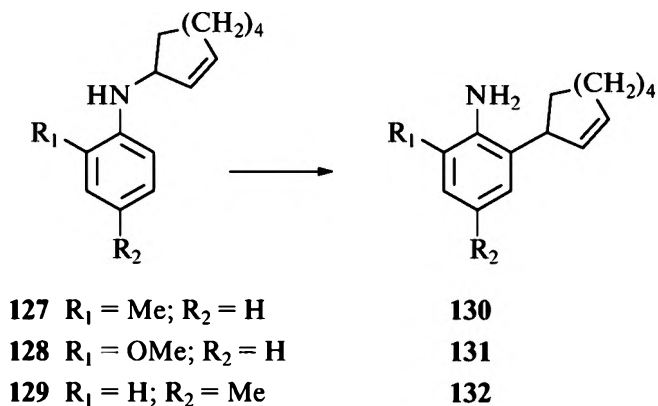


Данишевский осуществил перегруппировку *мета*-замещенных N-(2-циклопентенил)анилинов [22] под действием трифторуксусной кислоты.

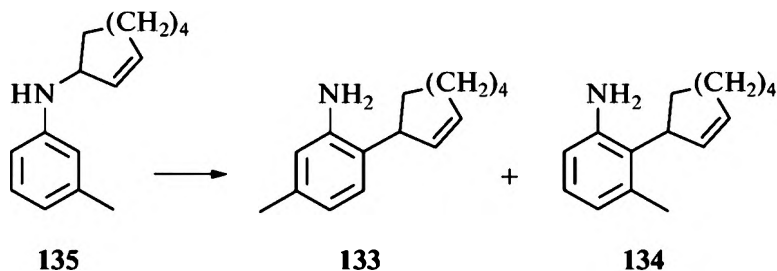


$\text{R} = \text{CN}, \text{COOMe}, \text{NO}_2, \text{F}, \text{CF}_3$

В работе [20] описана перегруппировка Кляйзена N-(циклоалкенил)анилинов с размерами цикла из 8 и 12 углеродных атомов. Установлено, что изомеризация N-(цикло-2-октенил)анилинов **127–129** под действием HCl протекает исключительно с образованием *орто*-замещенных соединений **130–132**. Катализаторы использованы в виде гидрохлоридов соответствующих исходных незамещенных ариламинов.

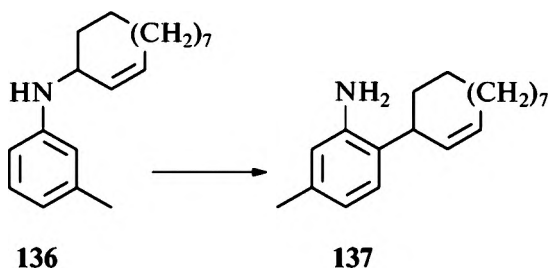


В случае *m*-толуидина образуются оба возможных *орто*-замещенных изомера **133**, **134** в соотношении 1:1.

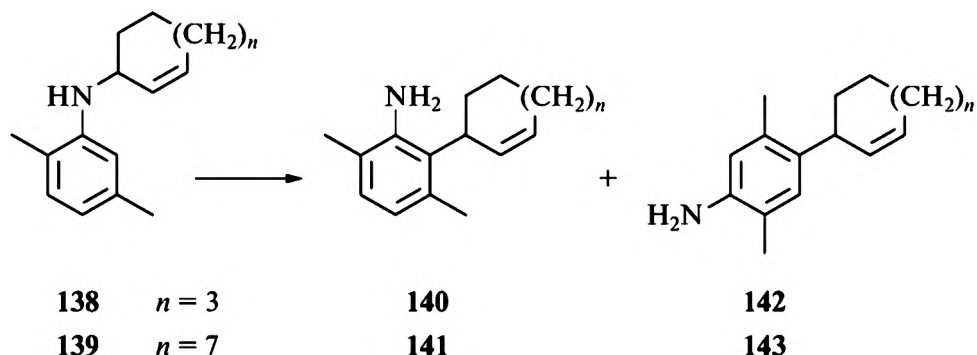


Выходы продуктов составляют 60–80%.

N-(Цикло-2-додеценил)-3-метиланилин **136** в тех же условиях дает с выходом 66% 6-(цикло-2-додеценил)-3-метиланилин **137**, т.е. исключительно *орто*-замещенный продукт.

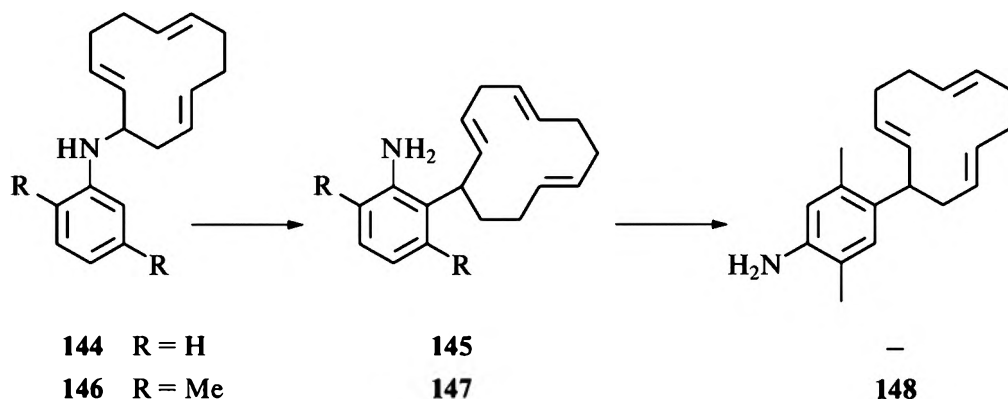


Напротив, при перегруппировке N-(цикло-2-алкенил)-2,5-ксилидинов **138**, **139** первоначально образующиеся *орто*-замещенные соединения **140**, **141** постепенно превращаются в *пара*-изомеры **142**, **143**.

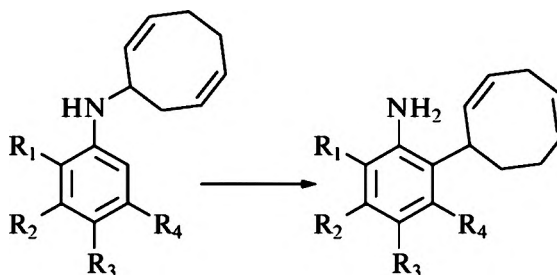


Очевидно, возможность *орто-пара*-перегруппировки Коупа зависит от размера циклоаллильного заместителя и его увеличение способствует миграции в *пара*-положение. Эксперименты указывают на некаталитический характер данной реакции. Если нагревание соединения **140** в растворе 2,5-ксилидина при 205 °С в течение 5 ч приводит к изомеру **142** с выходом 60%, то добавка эквимольного количества гидрохлорида 2,5-ксилидина дает то же соединение с выходом 53%.

N-(Циклододека-2,6,10-триенил)анилин **144** гладко перегруппировывается в *орто*-замещенный продукт **145** в кипящем ксилоле. При 110 °С в толуоле N-(циклододека-2,6,10-триенил)-2,5-ксилидин **146** образует вещество **147**, которое в кипящем ксилоле перегруппировывается в *пара*-замещенный изомер **148** с выходом 34%.



В этой же работе [20] приведены данные по перегруппировке Кляйзена N-(циклоокта-2,6-диенил)анилинов. Реакция протекает с высокой селективностью, ни в одном случае *пара*-изомеры не обнаружены.



149		150
151	$R_1 = \text{Me}$	152
153	$R_1 = \text{OMe}$	154
155	$R_2 = \text{Me}$	156
157	$R_3 = \text{Me}$	158
159	$R_3 = \text{OMe}$	160
161	$R_1 = R_3 = \text{Me}$	162
163	$R_1 = R_4 = \text{Me}$	164

Все не указанные R = H

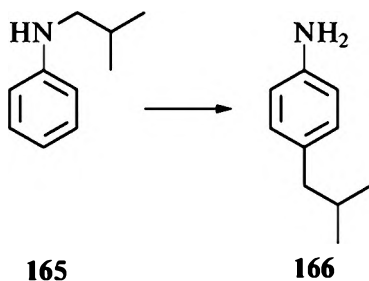
Взаимное расположение двойных связей до и после перегруппировки однозначно указывает на инверсию циклоаллильного заместителя. Даже длительное нагревание 6-(циклоокта-2,5-диенил)-2,5-ксилидина **164** в присутствии катализаторов не дает продуктов *орто-пара*-перегруппировки. Вероятно, введение второй двойной связи в 8-членное кольцо препятствует его миграции в *пара*-положение ароматического ядра [20].

Таким образом, amino-перегруппировка Кляйзена весьма эффективно катализируется кислотами Бренстеда, в том числе минеральными кислотами, некоторыми органическими кислотами, или гидрохлоридами ароматических аминов. Последние проявляют каталитический эффект только в том случае, если аллильный заместитель у атома азота имеет электронодонорный заместитель в α -положении. Это справедливо и для заместителей циклического строения.

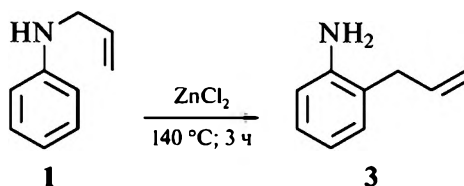
Действие других катализаторов на amino-перегруппировку Кляйзена будет рассмотрено в главе 2.2.

2.2. АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ КИСЛОТАМИ ЛЬЮИСА

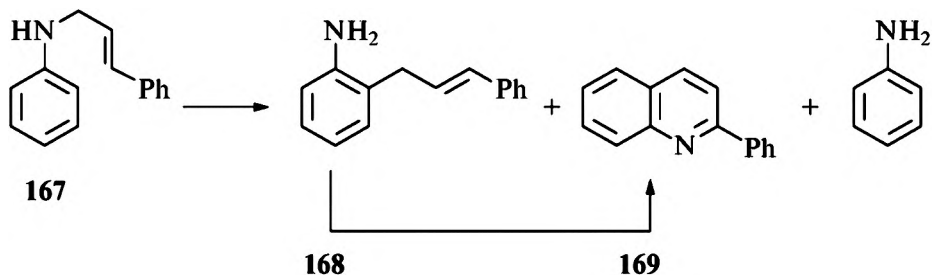
Впервые о применении кислот Льюиса для миграции алкильных групп в N-алкиланилинах упоминается в работе Хикинботтома [23], успешно применившего ZnBr_2 и CoBr_2 для проведения следующей изомеризации:



Харду совместно с Дженкинсом в пионерской работе [24] удалось осуществить аминный вариант перегруппировки Кляйзена под действием безводного хлорида цинка. В присутствии эквимольного количества этого катализатора в кипящем толуоле N-аллиланилин **1** был превращен в 2-аллиланилин **3** с выходом 42% за 3 ч.

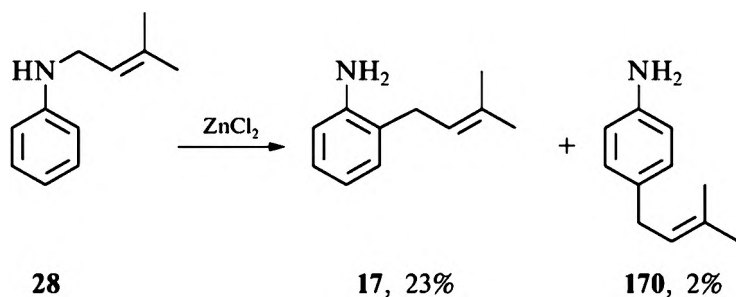


Вскоре результаты, полученные Хардом, были воспроизведены японскими исследователями [25, 26]. Более тщательный анализ реакционной смеси позволил установить образование в незначительных количествах N,2-диаллил- и N,N-диаллиланилинов. Образование этих соединений свидетельствует, по мнению авторов, о межмолекулярном механизме процесса изомеризации, что согласуется с представлениями Харда [24]. Так, перегруппировка N-(γ -фенилаллил)анилина **167** в аналогичных условиях приводит к 2-(γ -фенилаллил)анилину **168**, что исключает инверсию радикала.

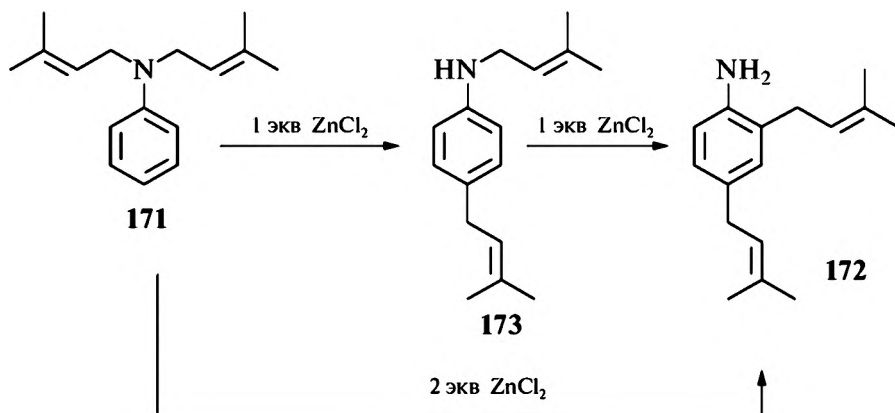


Обнаруженный в реакционной смеси 2-фенилхинолин **169**, вероятнее всего, образуется циклизацией продукта перегруппировки **168**, что было подтверждено специальными опытами.

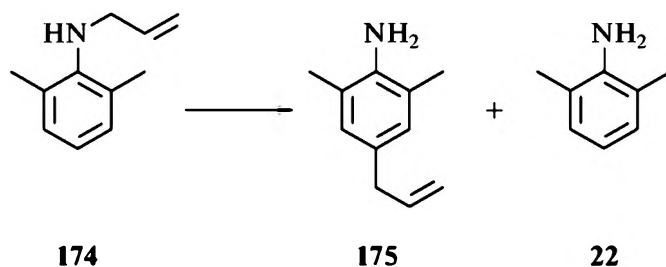
Каталитическая перегруппировка N-алкениланилинов была использована в построении молекулы сложных природных соединений. Так, в связи с синтезом оптически активного эхинулина изучено превращение N-(3-метил-2-бутенил)анилина **28** [27].



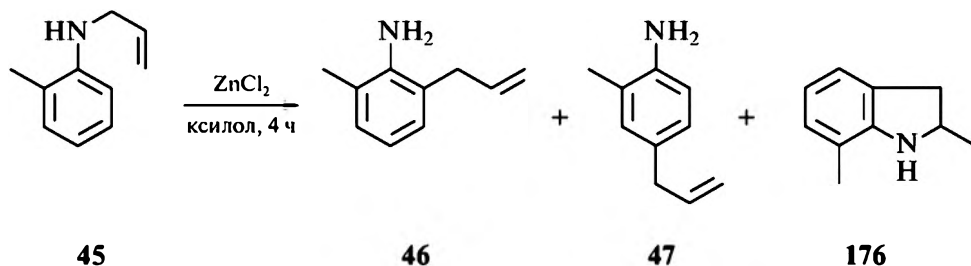
Строение аллильного звена в амине **17** такое же, как и в исходном соединении **28**, что, очевидно, свидетельствует об отсутствии инверсии. По этой схеме из амина **171** получен 2,4-ди-(3-метил-2-бутенил)анилин **172**, который через ряд стадий был превращен в алкалоид эхинулин.



Под действием хлорида цинка удалось изомеризовать N-аллил-2,6-диметиланилин **174** в 4-аллил-2,6-диметиланилин **175** [28]. Как указывалось выше, термическим путем это превращение не осуществляется, хотя оно характерно для аллилариловых эфиров аналогичного строения [29].

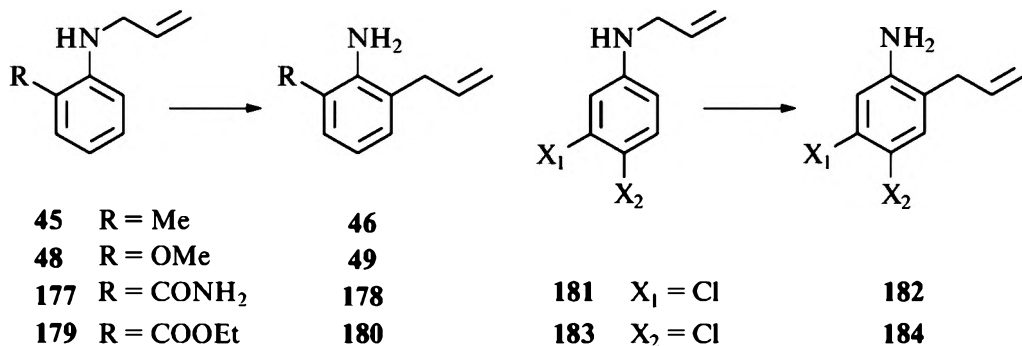


Существенный вклад в разработку данного каталитического способа аминоперегруппировки внесен исследованиями Шмидта и Ханзена [30]. Ими установлено, что амин **45** при кипячении в ксилоле с эквимольным количеством $ZnCl_2$ претерпевает перегруппировку в 2- и 4-аллиланилины **46**, **47**.

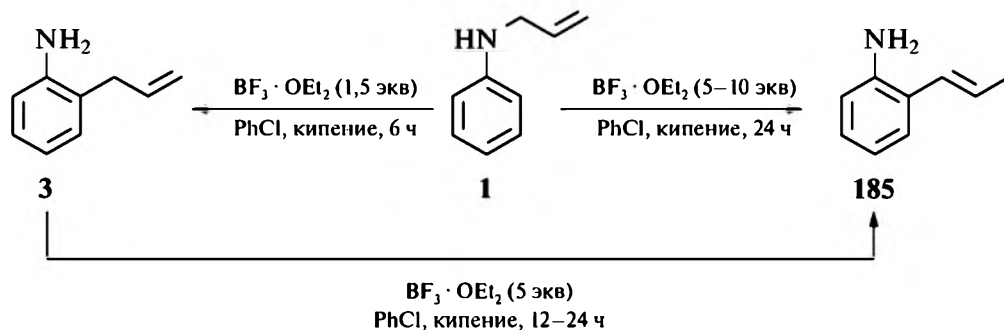


Трехкратный избыток ZnCl_2 не изменяет качественную картину, но существенно понижает выход образующихся продуктов. Параллельно с изомеризацией под действием избытка хлорида цинка происходит циклизация в 2-метилиндолин. Среди продуктов реакции практически отсутствует амин **47**, поэтому, вероятно, следует исключить миграцию 2-аллильной группы в *para*-положение ароматического ядра.

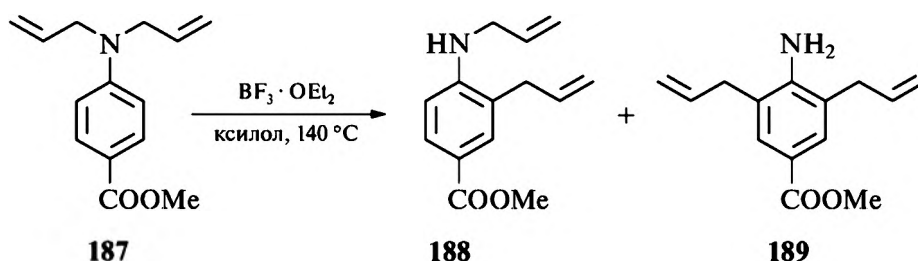
Перегруппировка N-аллиланилинов под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в сульфолане при 160–200 °С протекает с хорошими выходами. Установлено, что N-аллиланилины с электроноакцепторными заместителями перегруппировываются при более низких температурах, чем с электронодонорными [31].



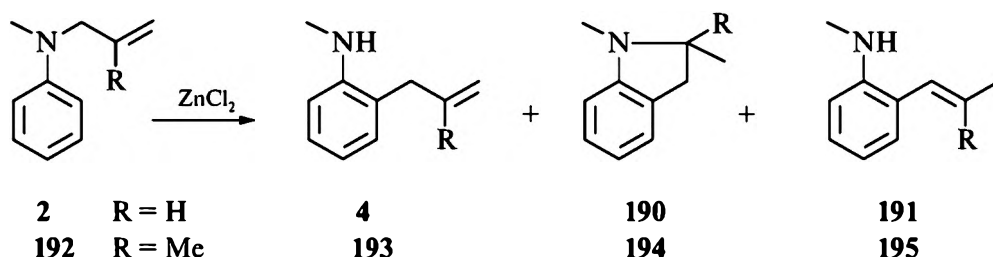
Амино-перегруппировка Кляйзена незамещенного **1** протекает в кипящем хлорбензоле в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,5 экв) в течение 6 ч. Увеличение количества катализатора до 5 экв и продолжительности нагрева до 24 ч ведет к изомеризации аллильного фрагмента с образованием виниланилина **185**. По мнению авторов, амин **3** является промежуточным при превращении **1** в **185**, что было доказано дополнительными экспериментами [32].



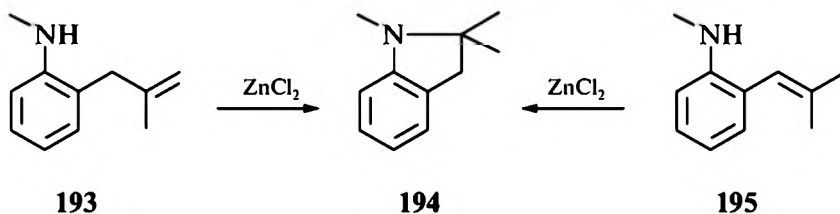
Если сам N,N-диаллиланилин **186** не удавалось перегруппировать даже при нагревании до 700 °C (см. гл. 1.1), то его *пара*-замещенное производное **187** при кипячении в ксилоле в присутствии 1,5 экв $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ дает продукт *моно*-перегруппировки **188** с выходом 38% в смеси с продуктом *бис*-перегруппировки **189**. При использовании 2 экв катализатора основным продуктом реакции является **189**, а при повышении температуры до 155–160 °C он становится единственным продуктом [33].



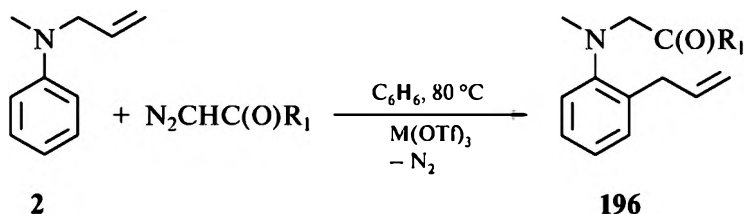
Под действием ZnCl_2 легко перегруппировываются также N-аллил- и N-(β-метилаллил)-N-метиланилины.



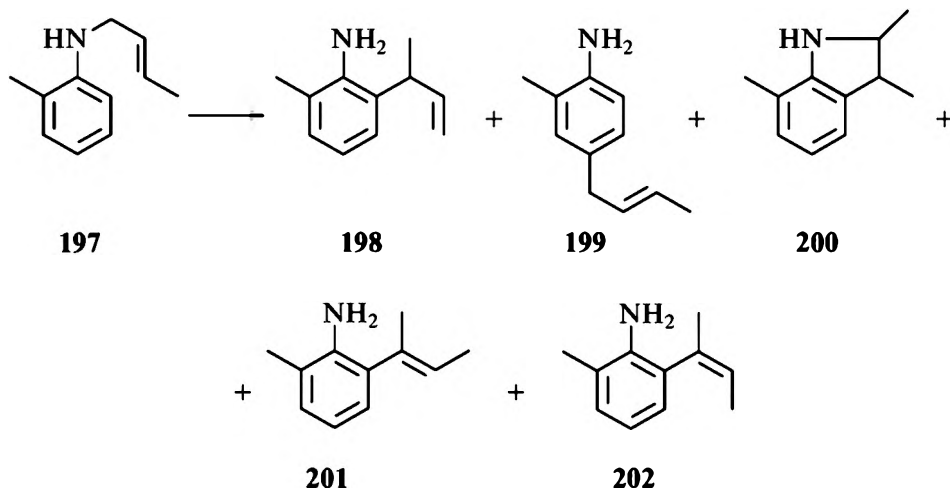
Процесс характеризуется миграцией аллильного радикала только в *орто*-положение. Этому сопутствует частичная гетероциклизация образующихся аминов **4**, **191**, **193**, **195** в индолины **190**, **194**. В пользу этой схемы гетероциклизации свидетельствует количественная циклизация индивидуальных аминов **193** и **195** в индолин **194**.



В работе [34] исследована реакция N-аллил-N-метиланилинов с метилдiazоацетатом и диазоацетоном в присутствии кислот Льюиса. Установлено, что и в этом случае протекает [3,3]-сигматропная перегруппировка с миграцией аллильного радикала в *орто*-положение ароматического кольца.

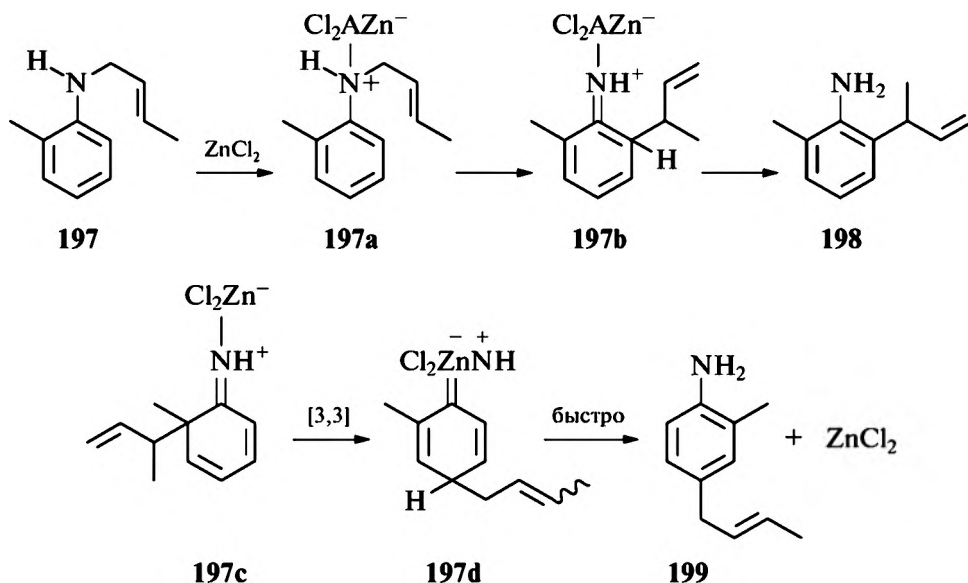


Перегруппировка N-кrotил-*орто*-толуидина протекает с инверсией аллильного звена. При этом образуются и виниланилины как результат перемещения двойной связи в аллильной группе.



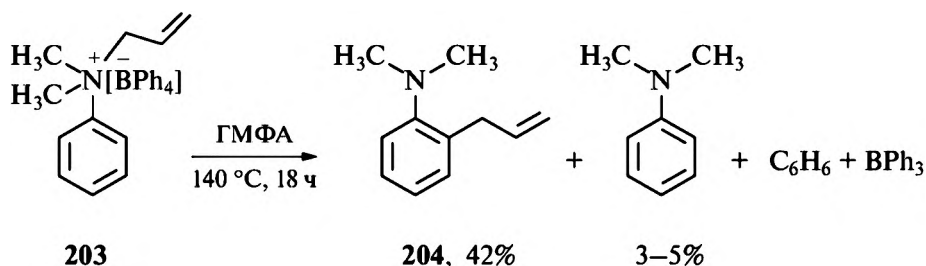
Миграция кротильного остатка в *пара*-положение сопровождается, вероятно, двойной инверсией, чем обусловлено одинаковос строение аллильного звена в образующемся 199 и исходном 197 аминах. По мнению авторов [30, 35–37], катализируемая ZnCl_2 перегруппировка аминов протекает по следующему

механизму: на первой стадии из N-алкениламина и $ZnCl_2$ образуется комплекс состава 2:1. Атом азота в этом комплексе несет часть положительного заряда, что снимает сопряжение его электронной пары с π -электронной системой ароматического ядра и нарушает делокализацию. В результате протекает внутримолекулярная инверсия кротильного звена в *орто*-положение с образованием комплексного диенимина **197b** или **197c** с последующей [3,3]-сигматропной *пара*-миграцией радикала, что приводит к *орто*- и *пара*-замещенным аминам.



A — аминная компонента.

Согласно этой схеме, каталитический эффект на исследуемый процесс могут оказывать и другие вещества, которые образуют комплексные соединения с амином за счет свободной электронной пары азота. Справедливость данного предположения подтверждается перегруппировкой тетрафенилбората N,N-диметил-N-аллилфениламмония **203** практически с той же скоростью, что и катализируемая $ZnCl_2$ изомеризация N-аллиланилина [38].



Для проведения перегруппировки ряда аллиламинов был использован BF_3 [8].

Каталитическое действие кислот Льюиса на амино-перегруппировку Кляйзена других классов соединений будет рассмотрено в соответствующих главах.

Анализ известных литературных данных показывает, что каталитическое действие кислот Льюиса во многом аналогично действию кислот Бренстеда, но есть и отличия. В каждом отдельном случае предсказать эффективность того или иного катализатора не представляется возможным. Судя по экспериментальным данным, в большинстве случаев протонные кислоты являются более энергичными катализаторами, но могут привести к нежелательным побочным процессам, например гидратации или ацилированию. Гидрохлориды арил-аминов оказывают более мягкое действие, но катализируют перегруппировку N-аллилариламинов, если только аллильный фрагмент содержит электронодонорный заместитель в α -положении.

В работе [39] приведен сравнительный анализ каталитического действия гидрохлорида анилина и кислот Льюиса на перегруппировку N-(1-метил-2-бутенил)анилина **30**. В табл. 2.3 приведены данные по влиянию растворителей и катализаторов на перегруппировку **30**.

Таблица 2.3

**Влияние растворителей и катализаторов на перегруппировку
N-(1-метил-2-бутенил)анилина **30****

Растворитель	Соотношение катализатор : 30 , моль	Время 90%-ной конверсии, мин	Выход продуктов, %			
			31	32	91	анилин
нитробензол	ZnCl_2 , 1:10	60	90	7	—	1
нитробензол	AlCl_3 , 1:10	25	68	3	18	5
нитробензол	CoCl_2 , 1:10	30	55	6	13	15
нитробензол	SnCl_2 , 1:10	40	62	12	—	10
нитробензол	TiCl_4 , 1:10	60	48	4	—	17
нитробензол	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 1:10	20	68	10	—	9
хлорбензол	ZnCl_2 , 1:1	20	70	5	—	10
ксилол	ZnCl_2 , 1:1	60	65	7	—	10
нитробензол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, 1:1	180	62	4	8	20

Более полные данные по каталитическому действию гидрохлорида анилина на эту реакцию приведены в разд. 2.1 (табл. 2.2).

Как следует из табл. 2.3, наилучшие результаты получены при катализе ZnCl_2 в нитробензоле, где суммарный выход продуктов **31** и **32** составляет 97%.

Проведение реакции с AlCl_3 позволило повысить выход *бис-орто*-замещенного анилина **91** до 18%. Во всех случаях с перегруппировкой соединения **30** конкурирует его гетеролиз с образованием летучих продуктов и анилина, причем доля последнего в реакционной смеси может достигнуть в зависимости от условий 17%.

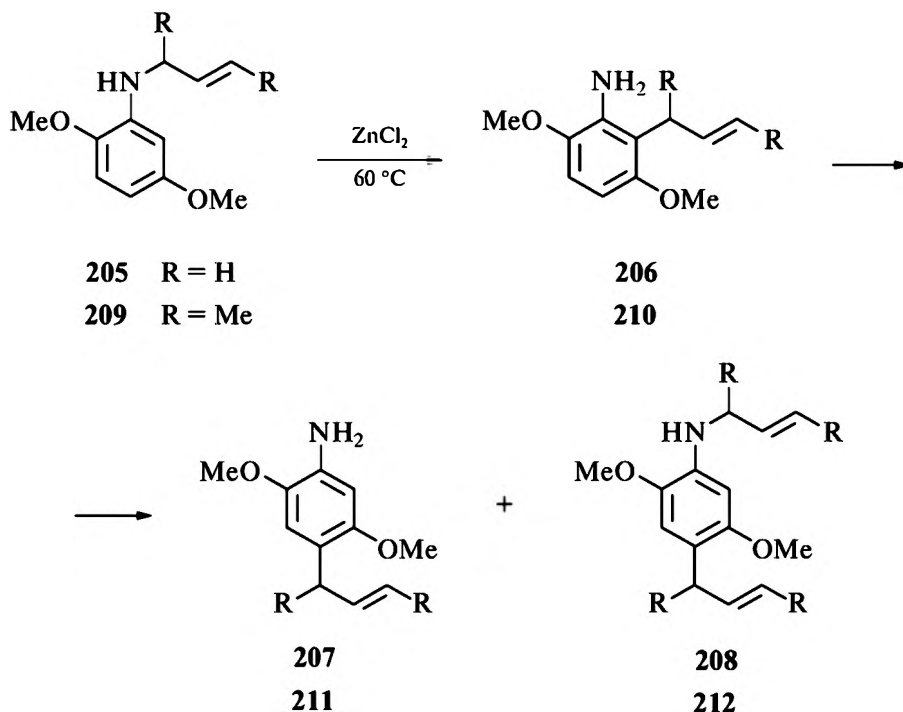
Удачный подбор катализаторов позволил практически полностью подавить процесс разложения **30** на анилин и пентенильный катион и соответственно исключить образование дизамещенного продукта **91**. В присутствии солей металлов, цеолитных и комплексных катализаторов образуется преимущественно *пара*-замещенный анилин **32**. Применение кислых органических катализаторов (КУ-2–8, *пара*-толуолсульфокислота (ТСК)) направляет перегруппировку исключительно в *орто*-положение (табл. 2.4) [40].

Таблица 2.4

Амино-перегруппировка **30** в присутствии различных катализаторов

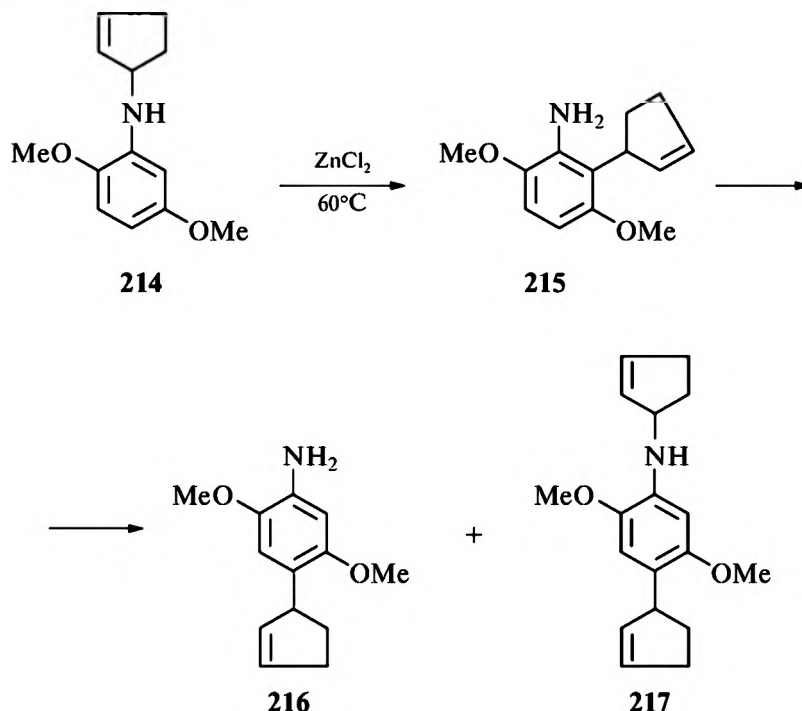
Катализатор	Соотношение катализатор: 30 , моль	Общий выход, %	Селективность, %	
			<i>орто</i> -изомер 31	<i>пара</i> -изомер 32
AlCl_3	1:10	51,7	100	—
	1:4	95,0	76,8	23,2
	1:1	100	45,5	54,5
ZnCl_2	1:10	55,1	100	—
	1:4	78,7	88,2	11,8
	1:1	100	65,2	34,8
$\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$	1:10	47,7	100	—
	1:2	95,0	99,3	0,7
	2:1	100	60	40
ТСК	1:10	22,0	100	—
	1:2	52,0	100	—
	2:1	100,0	100	—
КУ-2-8	1:2	3,3	100	—
	1:1	10,2	100	—
Цеолит HNaY ($\alpha_{\text{Na}} = 0,07$)	1:2	7,8	100	—
	1:1	45,7	62,3	37,7
	2:1	100	63,6	36,4

Интересные результаты получены при перегруппировке N-алкенил-2,5-диметоксианилинов [41, 42]. Образование продуктов наблюдается уже при 60 °С в бензоле под действием ZnCl_2 . Оказалось, что во всех случаях миграция аллильного фрагмента идет в *пара*-положение.

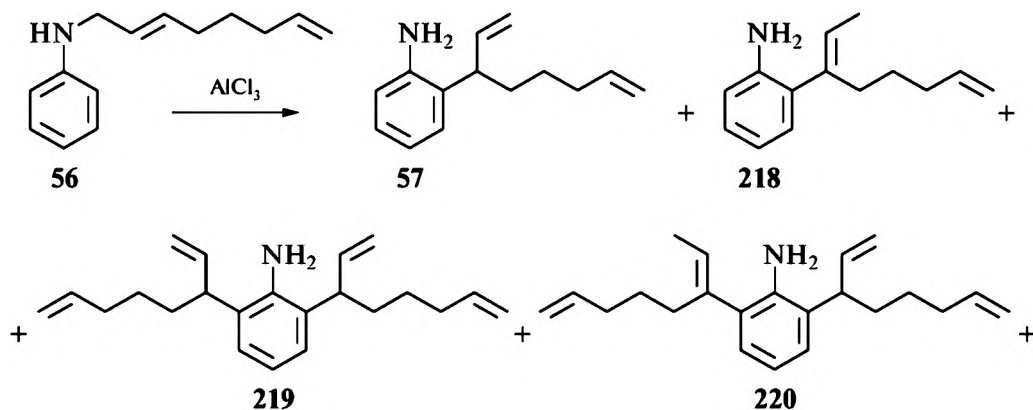


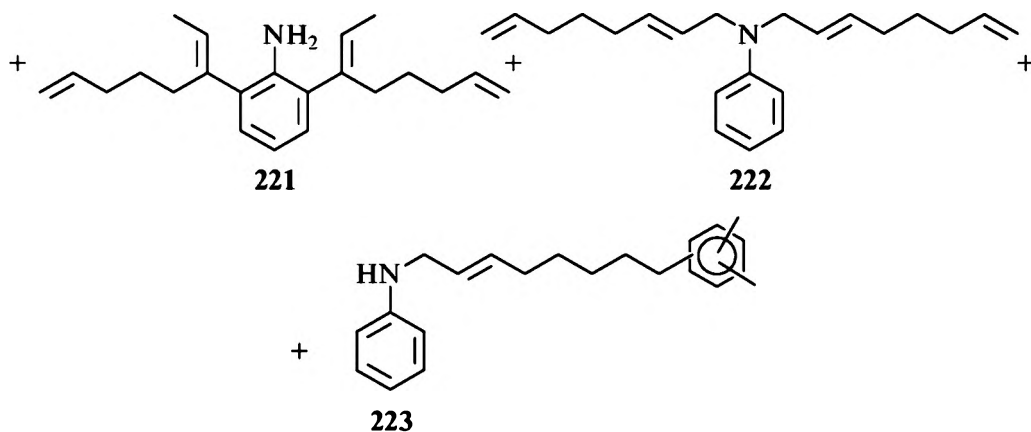
Затрудненность образования стабильных продуктов *орто*-перегруппировки в условиях реакции можно объяснить, по мнению авторов, стерическими факторами образующегося 1,2,3,4-тетразамещенного бензола. Следует отметить, что последовательное образование *пара*-замещенных продуктов и *орто*-алкенильных соединений доказано экспериментально. Выделенный в ходе реакции 6-(1-метил-2-бутенил)-2,5-диметоксианилин **210** претерпевает легкую перегруппировку по Коупу в указанных выше условиях (ZnCl_2 , $60\text{ }^\circ\text{C}$) в 4-(1-метил-2-бутенил)-2,5-диметоксианилин **211**.

Труднообъяснимым является тот факт, что 2,5-диметокси-N-(2-циклогексенил)анилин **213** не дает продуктов перегруппировки, тогда как его 5-членный циклический аналог **214** вступает в реакцию легко [42].

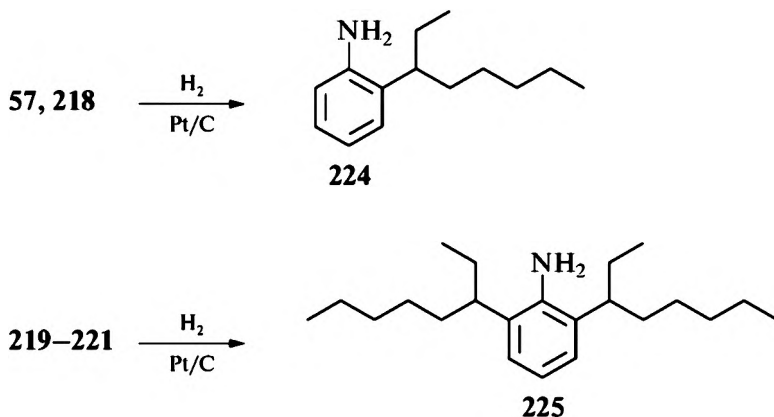


Более сложная картина наблюдается при перегруппировке N-(2,7-октаденил)анилина **56**. В качестве катализаторов для этой цели использованы соли щелочноземельных, редкоземельных, переходных и непереходных металлов, а также минеральные и органические кислоты. Наибольшую каталитическую активность в этом ряду проявляют кислоты Льюиса, в частности ZnCl_2 и AlCl_3 . В присутствии AlCl_3 в растворе ксилола при 140°C амин **56** легко перегруппировывается с образованием целой гаммы продуктов, состоящей в основном из моно- и бис-орто-замещенных анилинов **57**, **218–221**, N,N-бис-(2,7-октадис-нил)анилина **222**, общий выход и соотношения которых существенно зависят от природы и концентрации катализаторов [10].





Заслуживает внимания также образование продуктов, обусловленных вторичными процессами алкенилирования и изомеризации. Нагревание амина **56** в присутствии эквимольного количества AlCl_3 приводит к смеси соединений **218** и **57** с преобладающим содержанием **218**. Спектральные параметры дают основания предположить, что эти продукты являются *орто*-замещенными анилинами, различающимися положениями двойных связей в аллильном радикале. В подтверждение этого при гидрировании соединений **57**, **218** получен только амин **224**, а три изомерных соединения **219–221** дают 2,6-диалкиланилин **225** [43].



Установлено, что амин **223** образуется в результате алкилирования используемого растворителя — ксилола.

Дизамещенные анилины **219–221**, вероятнее всего, образуются в результате перегруппировки N,N-дизамещенного амина **222**, продукта каталитического диспропорционирования амина **56**. Так, амин **222**, выделенный из реакционной смеси и идентифицированный сравнением с заведомо известным препаратом [44], при перегруппировке в присутствии AlCl_3 дает смесь неопределенных аминов с преобладающим до 80% содержанием аминов **219–221**.

С возрастанием количества используемого катализатора повышается как общий выход, так и содержание изомерных аминов **57**, **218** (табл. 2.5). Наиболее селективным среди изученных солей для получения *орто*-замещенного амина **57**, как и в предыдущем случае, оказался ZnCl_2 . При этом процесс протекает преимущественно с образованием только алкениланилина **57** с выходом не более 42%.

С повышением количества ZnCl_2 селективность перегруппировки уменьшается, а в реакционной смеси обнаруживаются диалкенилированные амины **219–222**. При использовании в качестве катализатора FeCl_3 селективность по дизамещенным анилинам **219–221** существенно повышается и общий выход достигает 70%.

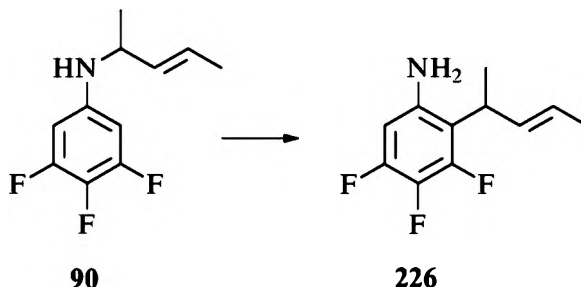
Таблица 2.5

Зависимость выхода и состава продуктов при перегруппировке N-(2,7-октадиенил)анилина **56** от природы и количества катализаторов*

Катализатор, ммоль	Время, ч	Общий выход, %	Состав реакционной смеси				
			57	219–221	222	223	анилин
AlCl_3 (0,15)	2	42,3	51,7	32,2	9,5	—	6,6
AlCl_3 (0,3)	2	78,2	68,6	13,2	5,0	11	2,2
AlCl_3 (0,61)	2	95,6	80,5	2,0	2,0	15	1
AlCl_3 (1,0)	2	94	3	—	—	97	—
AlBr_3 ** (0,15)	2	70	48,7	39,3	3,0	—	7,4
AlBr_3 (1,0)	2	93	2	1	—	97	—
ZnCl_2 (0,3)	8	20	100	—	—	—	—
ZnCl_2 (0,6)	8	42	100	—	—	—	—
ZnCl_2 ** (1,0)	8	80	74	17	1,5	—	5
ZnCl_2 ** (1,2)	8	82	71	18	2	—	6
FeCl_3 ** (0,6)	8	58	—	70,2	6,8	—	21,0
$\text{PhNHC}_8\text{H}_{13} \cdot \text{HCl}$ *** (0,15)	5	7,5	100	—	—	—	—
$\text{PhNH}_2 \cdot \text{HCl}$ *** (0,15)	5	25,4	100	—	—	—	—

Примечания. * Условия реакции: 2,5 ммоль амина; 5,0 мл ксилола, температура 140 °С. ** Наблюдается образование 1,6–3% неидентифицированных продуктов. *** Образуется исключительно соединение **57**, $T = 200$ °С.

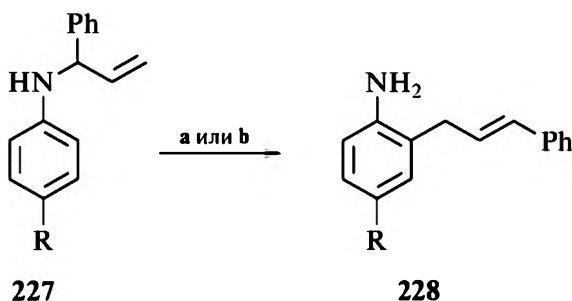
В работе [45] было отмечено, что гидрохлориды N-(1-метил-2-бутенил)-2,4,5-трифторанилина **89** и N-(1-метил-2-бутенил)-3,4,5-трифторанилина **90** перегруппировать не удалось. В то же время в присутствии ZnCl_2 соединение **90** превращается в 6-замещенный изомер **226** с выходом 41%.



Перегруппировка **89** и в этих условиях практически не идет. Вероятно, это связано с наличием атома фтора при атоме C^2 , большой $-\text{I}$ -эффект которого дезактивирует положение 6 ароматического ядра.

В работе [20] (разд. 2.1) приведены результаты амина-перегруппировки Кляйзена N-(цикло-2-алкенил)анилинов под действием HCl . Там же имеются сравнительные данные по катализу этой реакции с помощью ZnCl_2 . Можно отметить, что составы продуктов перегруппировки не отличаются друг от друга, и в том и в другом случае образуются в основном *орто*-замещенные продукты. Катализ ZnCl_2 протекает при более низких температурах (110–140 °C вместо 160–205 °C для HCl), выходы продуктов несколько ниже.

Перегруппировка α -арилзамещенных N-аллиланилинов **227** под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ при 180 °C протекает с низким выходом целевых 2-аллиланилинов **228** и большим количеством побочных продуктов. При использовании *n*-толуол-сульфоислоты реакция гладко протекает уже при 65 °C [46].



$\text{R} = \text{H}, \text{F}, \text{OMe}$

а: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,2 экв), ксилол (0,5 М), 180 °C, 17 ч;

б: TsOH (0,2 экв), $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1, 0,1 М), 65 °C, 6–36 ч.

Таким образом, кислоты Льюиса являются высокоэффективными катализаторами амина-перегруппировки Кляйзена и могут значительно расширить синтетические возможности этого метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rhoads S.J.* Molecular rearrangement / Ed. P. de Maiso. Inter. science. New York, 1963. V. 1. 655 p.
2. *Woodward R.B., Hoffmann R.* Selection rules for sigmatropic reactions // *J. Am. Chem. Soc.* 1965. V. 17. P. 2511–2513.
3. *Jolidon S., Hansen H.-J.* Untersuchungen über aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen // *Helv. Chim. Acta.* 1977. V. 60. S. 978–1032.
4. *Jolidon S., Hansen H.-J.* Thermische und saurekatalysierte Umlagerung von *o*-substituierter N-(α -methylallyl)anilinen // *Chimia.* 1976. V. 30. S. 23–25.
5. *Jolidon S., Hansen H.-J.* Thermische und saurekatalysierte Umlagerung von N-(α -methylallyl)anilinen // *Chimia.* 1976. V. 30. S. 21–23.
6. *Jolidon S., Hansen H.-J.* Mechanismus der photochemischen Methanol - Additoin an 2-allylierte Aniline // *Helv. Chim. Acta.* 1979. V. 62. S. 2581–2612.
7. *Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Толстиков Г.А.* Катализируемая кислотами перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)анилина // *Ж. орг. химии.* 1984. Т. 20, вып. 3. С. 620–622.
8. *Katayama H., Takatsu N.* Amino-Claisen rearrangement II. Quaternary amino-Claisen rearrangement of anilinium compounds with ortho substituents // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. V. 29. P. 2465–2477.
9. *Wehrli R., Heimgartner H., Schmid H., Hansen H.-J.* Thermische (E), (Z)- Isomerisierungen bei substituierten Propenylbenzolen // *Helv. Chim. Acta.* 1977. V. 60. S. 2034–2061.
10. *Хуснитдинов Р.Н., Фахретдинов Р.Н., Абдрахманов И.Б. и др.* Синтез орто-замещенных непредельных анилинов // *Ж. орг. химии.* 1983. Т. 19, вып. 95. С. 1034–1038.
11. *Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Сагитдинов И.А., Толстиков Г.А.* О случае легкого протекания перегруппировки Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)анилина // *Ж. орг. химии.* 1979. Т. 15, вып. 12. С. 2601.
12. *Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р., Мустафин А.Г. и др.* Каталитическая перегруппировка Кляйзена N-аллиланилинов // *Ж. орг. химии.* 1990. Т. 26, вып. 7. С. 1527–1532.
13. *Абдрахманов И.Б., Шабеева Г.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А.* Специфическая перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)-2,5-ксилидина по Кляйзену // *Ж. орг. химии.* 1984. Т. 20, вып. 3. С. 663–664.
14. *Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Халилов И.Н. и др.* Ароматическая аминок-перегруппировка Кляйзена в ряду фторированных анилинов // *Изв. РАН. Сер. хим.* 1998. № 1. С. 188–190.
15. *Абдрахманов И.Б.* Аминок-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.
16. *Юрьев Ю.К.* Практические работы по органической химии. М.: МГУ, 1957. 127 с.
17. *Вейганд-Хильгетаг.* Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1968. 943 с.
18. *de Saqui-Sannes G., Riviere M.M., Lattes A.* Transposition d'-amines β,γ -ethyleniques. VII. Prototropie et transposition type Claisen d'-amines cycleniques // *Tetrahedron Lett.* 1974. V. 16, № 24. P. 2073–2076.
19. *Гатауллин Р.Р., Шабеева Г.Б., Мустафин А.Г.* Синтез 2-(2-циклоалкенил)анилинов // Тез. докл. Конференции молодых ученых. Уфа, 1987. С. 103.
20. *Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р., Мустафин А.Г. и др.* Ароматическая аминок-перегруппировка Кляйзена N-(цикло-2-алкенил)анилинов // *Ж. орг. химии.* 1991. Т. 27, вып. 5. С. 1030–1035.
21. *Гимадиева А.Р.* Синтез новых производных 6-фторхинолонкарбоновой кислоты: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1999.
22. *Danishesky S., Phillips G.B.* A rapid route to ergot precursor via aza-Claisen rearrangement // *Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25, № 30. P. 3159–3162.

23. *Hickenbottom W.A.* The rearrangement of the alkylanilines. Part VI. Mechanism of the rearrangement // *J. Chem. Soc.* 1934. V. 71. P. 1700–1705.
24. *Hurd C.D., Jenkins W.W.* Decomposition of allylanilines in the presence of zinc chloride // *J. Org. Chem.* 1957. V. 22. P. 1418–1423.
25. *Takamatsu N., Inoue Sh., Kishi I.* Synthetic study on echinulin and related compounds. Part. I. Acid-catalyzed amino Claisen rearrangement of allyl- and 3,3-dimethylallylaniline derivatives // *Tetrahedron Lett.* 1971. № 48. P. 4661–4664.
26. *Inoue Sh., Takamatsu N., Kishi I.* Synthetic studies on echinulin and related natural products. I. Acid catalyzed amino-Claisen rearrangement of N-allylaniline and N,N-diallylaniline derivatives // *J. Pharm. Soc. Jap.* 1977. V. 97, № 5. P. 553–557.
27. *Inoue Sh., Takamatsu N., Kishi I.* Synthetic studies on echinulin and related natural products. II. A total synthesis of echinulin // *J. Pharm. Soc. Jap.* 1977. V. 97, № 5. P. 553–557; *C. A.* 1977. V. 87. 102505g.
28. *Elliot M., Janes N.F.* Synthesis of 4-allyl-1 and 4-benzyl-2,6-dimethylbromobenzene from 2,6-xylydine // *J. Chem. Soc.* 1967. № 18. P. 1780–1782.
29. *Piers E., Brown R.K.* The zinc chloride catalyzed migration of halogen in the Claisen rearrangement // *Cand. J. Chem.* 1963. V. 41. P. 329–334.
30. *Schmid M., Hansen H.-J., Schmid H.* Zinkchloridkatalysierte, thermische Umlagerungen von N-Allyl- in C-Allyl-aniline, Ladungsinduzierte, aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen // *Helv. Chim. Acta.* 1973. V. 56. S. 105–124.
31. *Jain S., Pandey N., Kishore D.* Lewis acid catalyzed amino-Claisen rearrangement: A facile one pot synthesis of 2-allylarylamines from N-allylarylamines // *Indian J. Chem.* 2007. V. 46B. P. 529–531.
32. *Mondal P., Thander L., Chattopadhyay Sh.K.* A new entry to the phenanthridine ring system // *Tetrahedron Lett.* 2012. V. 53. P. 1328–1331.
33. *Kotha S., Shah V.R.* Design and synthesis of 1-benzazepine derivatives by Strategic utilization of Suzuki-Miyaura cross-coupling, aza-Claisen rearrangement and ring-closing metathesis // *Eur. J. Org. Chem.* 2008. P. 1054–1064.
34. *Badamshin A.G., Spirikhin L.V., Salikov R.F.* et al. Lewis acid-catalyzed reactions of N-allylanilines with diazo compounds involving aza-Claisen rearrangement // *Mendelev Commun.* 2015. V. 25. P. 438–439.
35. *Widmer U., Zsindely J., Hansen H.-J., Schmid H.* Saurekatalysierte Dienon-Phenol-Umlagerungen von Allylcyclo-hexadienonen; ladungsinduzierte und ladungskontrollierte sigmatropische Reaktionen // *Helv. Chim. Acta.* 1973. V. 56. S. 75–105.
36. *Schmid M., Hansen H.-J., Schmid H.* Saurekatalysierte Umlagerung von Allyl-Cyclohexadienon-tosyl-hydrazonen: Beispiel einer Dienimin-Anilin Umlagerung // *Helv. Chim. Acta.* 1971. V. 54. S. 937–951.
37. *Hansen H.-J., Sutter B., Schmid H.* Die Dienol-Benzol-Umlagerung von Allyldienolen aromatische 1,2- 3,3-sigmatropische Umlagerungen // *Helv. Chim. Acta.* 1968. V. 51. S. 828–867.
38. *Haumgartner H., Hansen H.-J., Schmid H.* // *Iminium Salts in Organic Chemistry* / Bohme H., Viele H. New York: Wiley-Interscience, 1979. Part. 2. P. 655–731.
39. *Шарафутдинов В.М.* Амино-Кляйзеновская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ариламинами: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1982.
40. *Хуснитдинов Р.Н., Хазипова А.Н., Хуснитдинов К.Р.* и др. Перегруппировка Кляйзена N-(1'-метил-2'-бутенил)анилина в присутствии различных катализаторов // *Башкирский хим. журн.* 2014. Т. 21, вып. 1. С. 87–91.
41. *Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А.* Синтез 4-алкенил-2,5-диметоксианилинов перегруппировкой по Кляйзену // *Ж. орг. химии.* 1992. Т. 28, вып. 7. С. 1548.
42. *Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Абдрахманов И.Б.* и др. Ароматическая амино-перегруппировка Кляйзена N-алкенил-2,5-диметоксианилинов // *Ж. орг. химии.* 1994. Т. 30, вып. 7. С. 1021–1023.

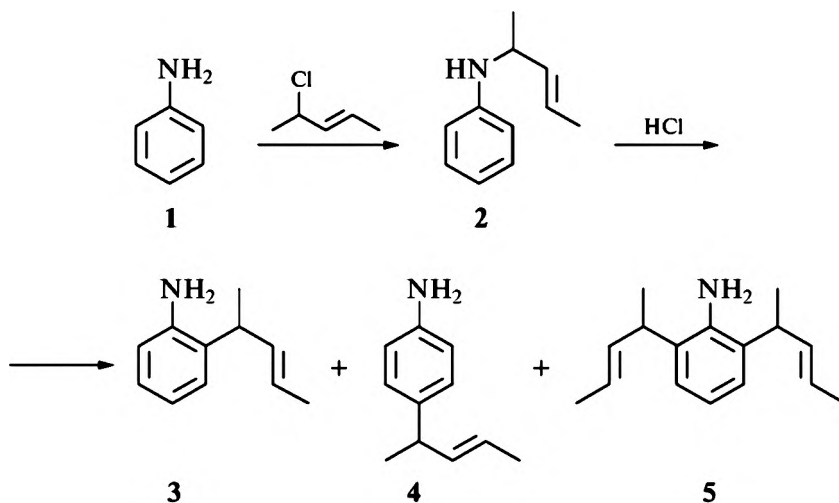
43. Хуснитдинов Р.Н. Синтез орто-замещенных непредельных ароматических аминов с участием комплексов металлов и кислот Бренстеда: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1985.
44. Джемилев У.М., Фахретдинов Р.Н., Телин А.Г., Толстиков Г.А. Циклодимеризация бутадиена в присутствии вторичных аминов, катализируемая хиральными комплексами никеля // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. С. 1324.
45. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Кудашев А.Р. и др. Синтез алкенильных производных дифтор-, трифтор- и нитроанилинов // Ж. прикл. химии. 2002. Т. 75, вып. 1. С. 95–97.
46. Denmark S.E., Chi H.M. Synthesis of 2-alkenyl-tethered anilines // Synthesis. 2017. V. 49. P. 2873–2888.

Глава 3

АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АНИЛИНА С ВТОРИЧНЫМИ АЛЛИЛГАЛОГЕНИДАМИ

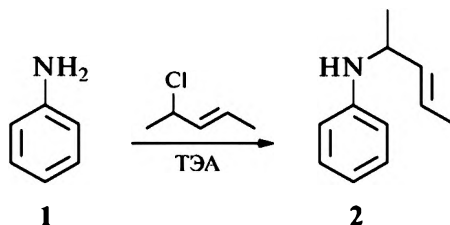
В разд. 2.2 упоминалось, что перегруппировка некоторых N-аллил-арил-аминов катализируется солями анилина [1, 2]. В работе [2] установлен факт anomalно легкого протекания перегруппировки Кляйзена при реакции 4-хлор-2-пентена с анилином в избытке последнего. В развитие этой темы И.Б. Абдрахмановым с сотрудниками проделана большая работа по расширению синтетических возможностей amino-перегруппировки Кляйзена с целью получения ариламинов различного строения [3–5].

Установлено, что при взаимодействии 4-хлор-2-пентена с анилином при 130 °C в избытке анилина как растворителя и реагента, связывающего выделяющийся в ходе реакции HCl, конечными продуктами реакции являются не N-, а C-алкенилированные продукты.



В этой реакции интересны два момента. Во-первых, во всех ранее описанных случаях перегруппировке Кляйзена предшествовали получение и выделение N-аллилированного продукта, который уже в совершенно других условиях претерпевал превращение в C-замещенный изомер. А в данном случае в конечных продуктах реакции N-алкилированный амин 2 отсутствует. Во-вторых, впервые обнаружено образование 2,6-диаллилированного анилина в одну стадию.

На первой стадии реакции происходит N-алкилирование анилина с образованием соединения **2** с последующей перегруппировкой в C-алкенилпроизводное под действием образовавшейся хлористоводородной соли анилина [5]. В условиях, исключающих ее образование, например в среде триэтиламина, было получено только N-алкенилпроизводное.



Это обстоятельство далее использовано для разработки синтеза новых N-(2-алкенил)ариламинов [6].

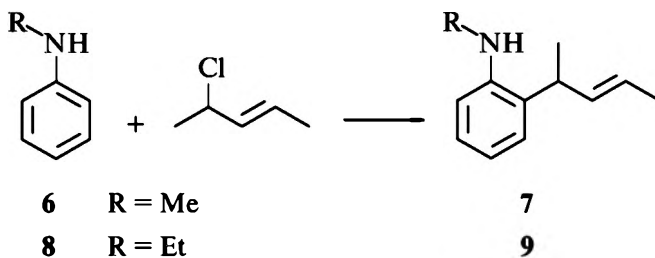
Условия проведения реакции и выходы продуктов приведены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

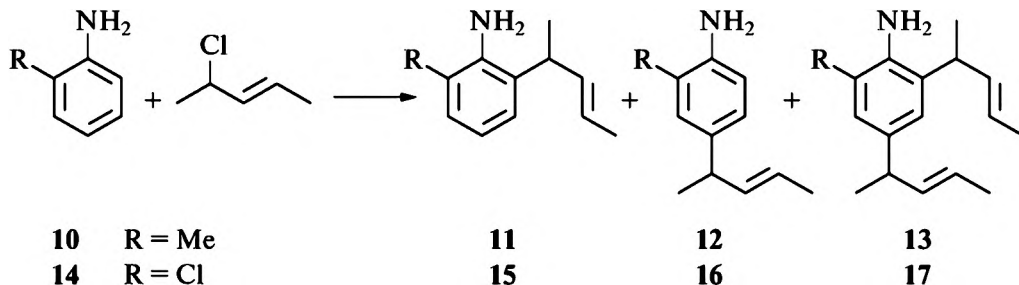
Взаимодействие 4-хлор-2-пентена с N- и C-замещенными ароматическими аминами

№ п/п	Исходный ариламин	Условия реакции	Выход, % (№ соединения)		
			<i>орто</i> -	<i>пара</i> -	<i>бис</i> -
1	анилин	130 °С, 4 ч	64 (3)	9 (4)	22 (5)
2	N-метиланилин (6)	130 °С, 0,5 ч	70 (7)	—	—
3	N-этиланилин (8)	130 °С, 0,5 ч	74 (9)	—	—
4	— " —	100 °С, 1 ч	76 (9)	—	—
5	<i>о</i> -толуидин (10)	130 °С, 4 ч	56 (11)	22 (12)	10 (13)
6	<i>о</i> -хлоранилин (14)	130 °С, 5 ч	52 (15)	16 (16)	12 (17)
7	<i>м</i> -толуидин (18)	130 °С, 4 ч	55 (19)	22 (20)	—
8	<i>п</i> -толуидин (21)	150 °С, 6 ч	82 (22)	—	8 (23)
9	2,4-ксилидин (24)	130 °С, 6 ч	98 (25)	—	—
10	<i>о</i> -нитроанилин (26)	150 °С, 4 ч	15 (27)	—	—
11	<i>п</i> -нитроанилин (28)	150 °С, 3 ч	22 (29)	—	—
12	1-нафтиламин (30)	130 °С, 4 ч	41 (31)	—	—
13	дифениламин (32)	130 °С, 2 ч	36 (33)	—	—

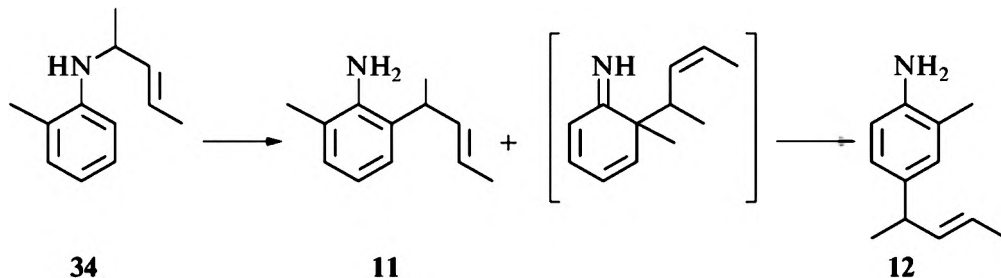
Наличие электронодонорных заместителей у атома азота существенно облегчает стадию перегруппировки и позволяет провести реакцию в более мягких условиях. Реакция анилина с 4-хлор-2-пентеном при 130 °С протекает за 4 ч, а у его N-метилпроизводного **6** этот процесс завершается менее чем за 30 мин. N-Этиланилин **8** реагирует еще легче: уже при 100 °С реакция заканчивается за 1 ч. В обоих случаях обнаружены только *орто*-замещенные продукты **7**, **9**.



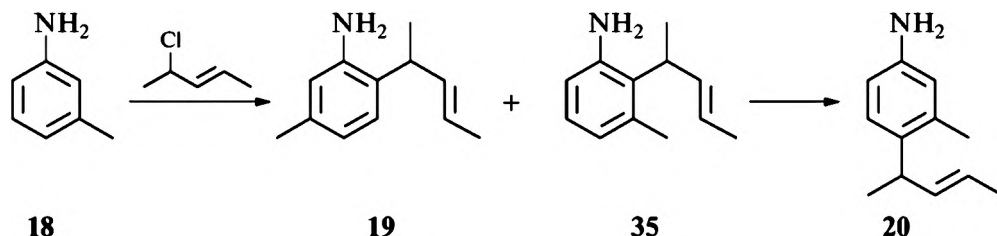
Состав продуктов реакции существенно зависит от природы и местоположения заместителей в бензольном кольце. Так, в отличие от N-замещенных анилинов, *о*-толуидин **10** в этих условиях образует, наряду с преобладающим продуктом **11**, значительные количества *пара*-замещенного **12** и 2,4-бис-продукта **13**. Примерно так же ведет себя и *орто*-хлоранилин **14**.



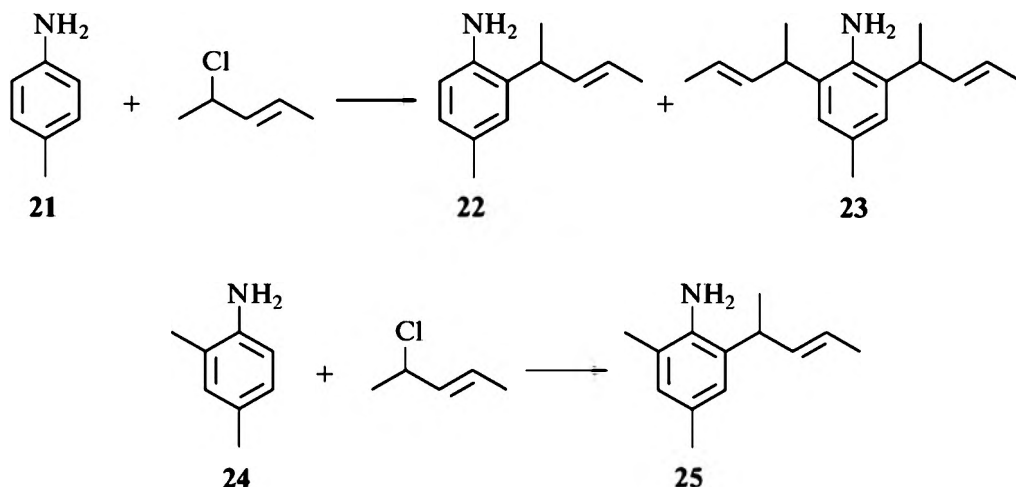
Образование амина **12**, возможно, объясняется тем, что алкенильный фрагмент мигрирует в *пара*-положение через *орто*-положение с имеющимся заместителем [7].



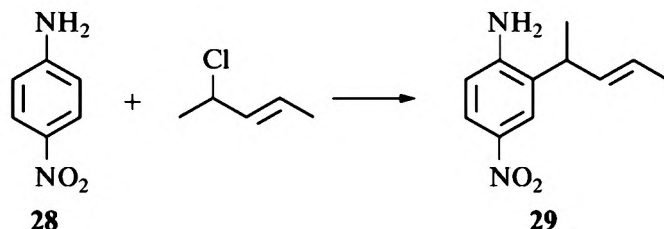
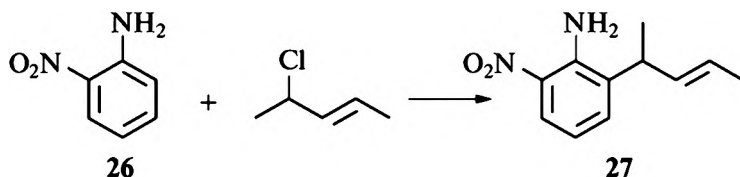
Образование *пара*-продуктов при взаимодействии 4-хлор-2-пентена с *мета*-толуидином можно объяснить стерическими затруднениями в промежуточном соединении.



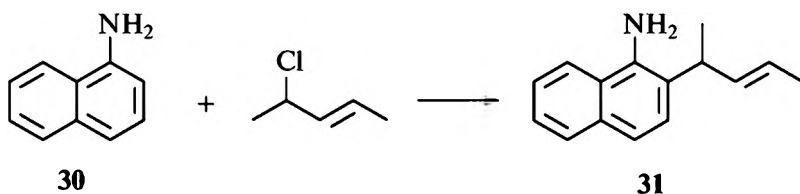
Электронодонорные *пара*-заместители существенно замедляют перегруппировку [8], но в то же время повышают выход целевых продуктов. При взаимодействии *пара*-толуидина **21** с 4-хлор-2-пентеном *орто*-алкенильное производное **22** образуется с выходом 82%, тогда как *орто*-алкенилированный 2,4-ксилидин **25** получен с выходом 98%. По-видимому, это обусловлено сокращением распада N-алкениланилинов на ариламин и соответствующий диеновый углеводород.



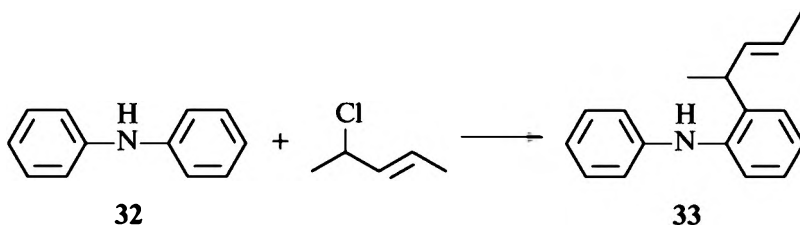
Введение нитрогруппы в *орто*- и *пара*-положения ариламина резко снижает выход продуктов перегруппировки. Реакция протекает только в жестких условиях в автоклаве при 150 °С. Можно полагать, что введение этой электроноакцепторной группы сильно уменьшает основность исходных аминов [9] и затрудняет N-алкенилирование.



Прямой синтез продуктов amino-перегруппировки Кляйзена осуществлен и в ряду нафтиламинах [5]. Так, 6-часовое нагревание при 150 °С смеси 4-хлор-2-пентена 5-кратным избытком 1-нафтиламина **30** приводит к 2-(1-метил-2-бутенил)-1-нафтиламину **31** с выходом 41%.

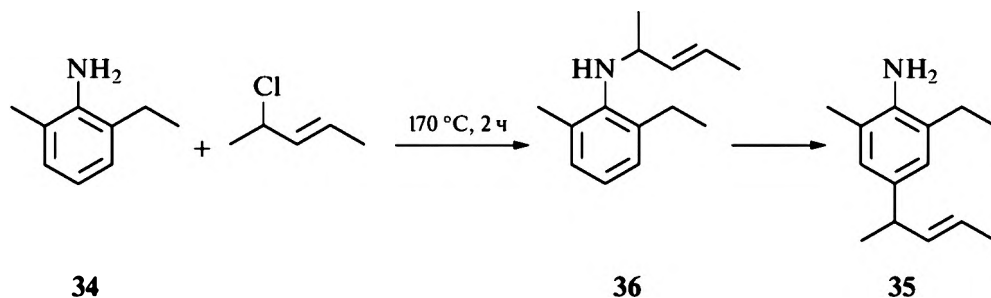


Единственный известный случай amino-перегруппировки Кляйзена с дифениламино́м описан в работе [5]. Установлено, что взаимодействие 4-хлор-2-пентена с дифениламино́м **32** протекает при 130 °С уже за 2 ч. В результате реакции образуются несколько продуктов. Впрочем, удалось выделить и идентифицировать только один из них – **33**, который получен с выходом 36%.



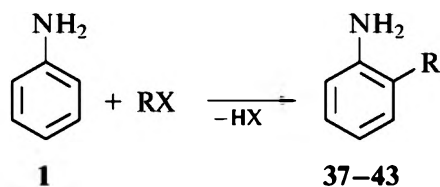
Реакция 4-хлор-2-пентена с арилами́нами, сопровождающаяся перегруппировкой, успешно протекает даже в том случае, когда оба *орто*-положения исходного амина уже заняты. Так, при взаимодействии 2-метил-6-этиланили-

на **34** с 4-хлор-2-пентеном с выходом 86% образуется 2-метил-6-этил-4-(1-метил-2-бутенил)анилин **35**. Процесс идет через предварительное N-алкенилирование с последующей перегруппировкой [10].



Во всех вышеприведенных реакциях наблюдается стереоселективное протекание перегруппировки, так как спектральные характеристики полученных соединений однозначно подтверждают *транс*-строение аллильной двойной связи. Как известно, с подобной стереоселективностью перегруппировывается по Кляйзену и α,γ -диметилаллилфениловый эфир [11].

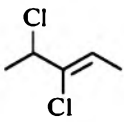
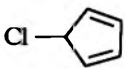
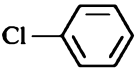
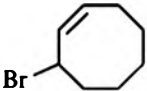
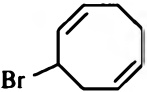
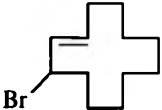
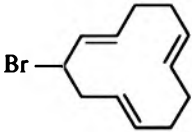
Взаимодействие анилина с хлористым аллилом не сопровождается перегруппировкой N-аллиланилина в C-изомер. Можно предположить, что для осуществления перегруппировки по данной схеме необходимо наличие α -алкильной группы в аллильном звене, т.е. вторичная природа аллильного заместителя. Изучение взаимодействия анилина с вторичными аллилгалогенидами, а именно 3,4-дихлор-2-пентеном, 3-хлорциклопентеном и 3-хлорциклогексеном, 3-бромциклооктеном, 3-бромциклодеценом подтверждает это предположение. Алкенилирование анилина этими аллилгалогенидами приводит с хорошими выходами к продуктам перегруппировки. В отличие от 4-хлор-2-пентена, все вышеперечисленные галогениды реагируют с анилином с образованием только *орто*-алкенилпроизводных [3, 5].



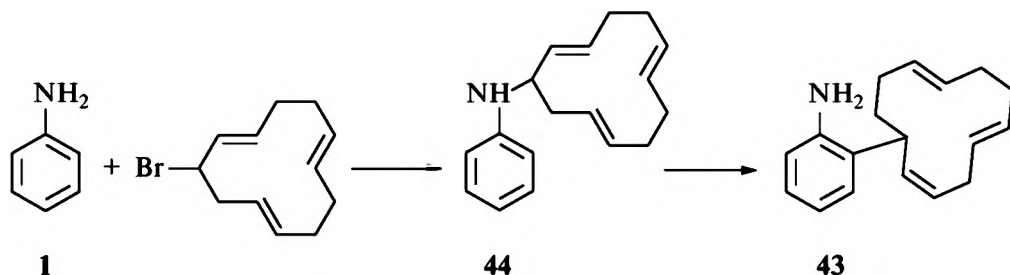
Результаты приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

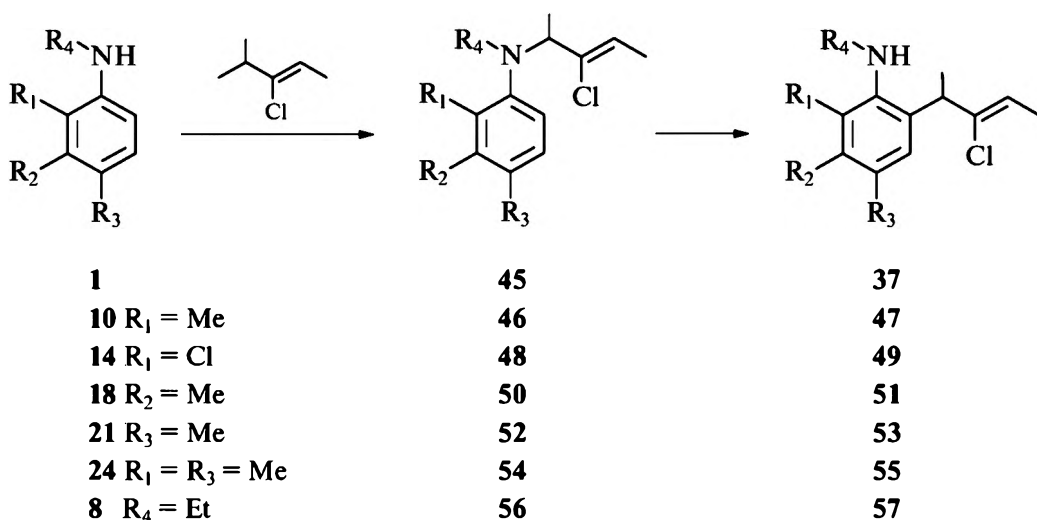
Алкенирование анилина вторичными аллилгалогенидами

№ п/п	Аллилгалогенид	Условия реакции	2-R-анилин	Выход, %
1		170 °C, 8 ч	37	88
2		120 °C, 2 ч	38	78
3		150 °C, 10 ч	39	81
4		160 °C, 3 ч	40	76
5		160 °C, 3,5 ч	41	78
6		170 °C, 10 ч	42	74
7		160 °C, 3 ч	43	80

Расположение двойных связей в соединениях **43** и **44** доказывает инверсию циклоаллильного фрагмента.



Амино-перегруппировка при взаимодействии других ариламинов с 3,4-дихлор-2-пентеном тоже протекает с исключительной *орто*-региоселективностью. Алкильные группы при азоте и в *орто*-положении ускоряют, а *о*-хлор-, *п*-метил-, 2,4-диметильные группы замедляют процесс перегруппировки, тогда как *мета*-метильная группа не оказывает существенного влияния (табл. 3.3) [5].



Все не указанные R = H

Примечательно, что при перегруппировке гидрохлорида амина **45** в среде *орто*-толуидина образуется продукт перекрестной перегруппировки **47**, который тоже имеет исключительно *орто*-строение [5].

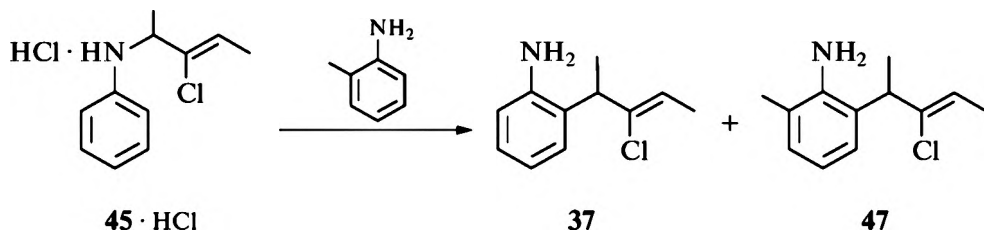


Таблица 3.3

Взаимодействие 3,4-дихлор-2-пентена с ариламинами

Исходный ариламин	Условия реакции	Выход, % (№ соединения)	
		N-соединение	C-соединение
анилин	185 °С, 10 ч	– (45)	88 (37)
анилин	185 °С, 4 ч	24 (45)	69 (37)
о-толуидин	180 °С, 3 ч	– (46)	55 (47)
о-хлоранилин	200 °С, 10 ч	– (48)	60 (49)
о-хлоранилин	185 °С, 5 ч	48 (48)	22 (49)
м-толуидин	200 °С, 5 ч	– (50)	70 (51)
м-толуидин	185 °С, 5 ч	26 (50)	52 (51)
п-толуидин	200 °С, 12 ч	– (52)	88 (53)
п-толуидин	185 °С, 5 ч	40 (52)	55 (53)
2,4-ксилидин	200 °С, 10 ч	– (54)	88 (55)
2,4-ксилидин	185 °С, 5 ч	32 (54)	62 (55)
N-этиланилин	185 °С, 10 ч	– (56)	80 (57)
N-этиланилин	185 °С, 5 ч	20 (56)	66 (57)

Наиболее гладко и при довольно низкой температуре происходит взаимодействие 3-хлорциклопентена с ароматическими аминами. Так, двухчасовое нагревание анилина с 3-хлорциклопентеном при 120 °С приводит к 2-(2-циклопентенил)анилину **38** с выходом 78%. Природа и место заместителей в ароматическом ядре незначительно влияют на продолжительность перегруппировки и совершенно не оказывают влияние на региоселективность процесса. Во всех случаях с высокими выходами образуются исключительно 2-циклопентениланилины (табл. 3.4) [12].

Увеличение размера циклоаллилгалогенида требует более жестких условий перегруппировки. Так, при взаимодействии 3-хлорциклогексена с анилином полное исчезновение по ГЖХ N-циклогексениланилина (**71**) наблюдается при 150 °С только через 10 ч. N-Этиланилин взаимодействует примерно в тех же условиях, что и анилин. Как видно из табл. 3.5, заместители в ароматическом кольце оказывают незначительное влияние на характер реакции.

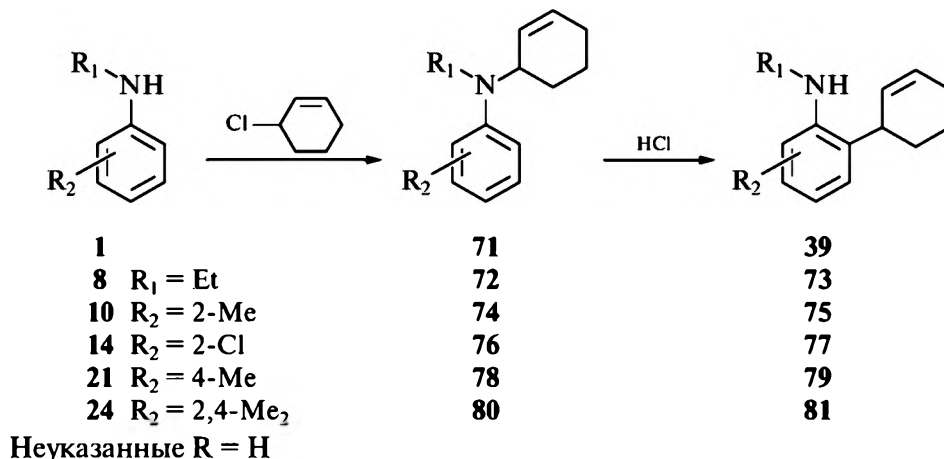


Таблица 3.5

Взаимодействие 3-хлорциклогексена с ариламинами

№ п/п	Исходный ариламин	Условия реакции	Выход, %
1	анилин	150 °С, 10 ч	81 (39)
2	анилин	140 °С, 8 ч	64 (39)
3	N-этиланилин	140 °С, 8 ч	82 (73)
4	о-толуидин	140 °С, 10 ч	74 (75)
5	о-толуидин	140 °С, 8 ч	69 (75)
6	о-хлоранилин	150 °С, 12 ч	68 (77)
7	о-хлоранилин	140 °С, 8 ч	30 (77)
8	п-толуидин	160 °С, 12 ч	80 (79)
9	п-толуидин	140 °С, 8 ч	27 (79)
10	2,4-ксилидин	140 °С, 10 ч	80 (81)
11	2,4-ксилидин	140 °С, 8 ч	81 (81)

Процесс, как и в предыдущем случае, протекает с высокой региоспецифичностью, с образованием исключительно *орто*-(2-циклогексенил)аминов [3, 5, 12].

Дальнейшие опыты однозначно показали, что при увеличении размера мигрирующего циклоаллила перегруппировка затрудняется. Взаимодействие 3-бромциклооктена с анилином при 160 °С полностью завершается образованием *орто*-циклооктенильного производного за 3,5 ч. Аналогично ведут себя и некоторые другие замещенные ариламины (табл. 3.6) [13].

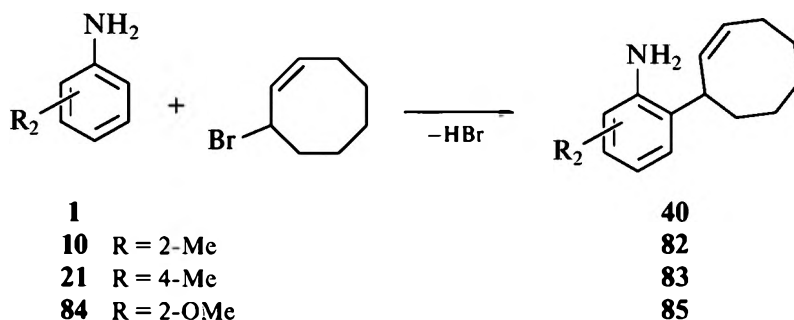
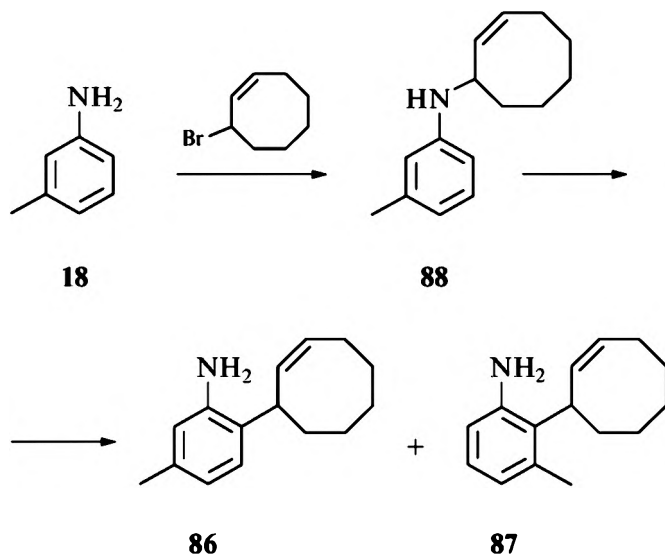


Таблица 3.6

Взаимодействие ариламинов с 3-бромциклооктеном

№ п/п	Исходный ариламин	Условия реакции	Выход, %
1	анилин	160 °С, 3 ч	76 (40)
2	<i>о</i> -толуидин	160 °С, 3 ч	69 (82)
3	<i>п</i> -толуидин	160 °С, 3 ч	51 (83)
4	<i>м</i> -толуидин	160 °С, 3 ч	56 (86, 87)
5	<i>о</i> -анизидин	160 °С, 3 ч	64 (85)

Влияние заместителей ароматического кольца на это превращение такое же, как и в предыдущих случаях. Электронодонорные заместители в *орто*-положении облегчают стадию перегруппировки, тогда как подобные радикалы в *пара*-положении ее несколько затрудняют. В случае *мета*-толуидина хроматографией на Al₂O₃ выделены два *орто*-циклооктенильных продукта **86**, **87**, общий выход которых составляет 70% при соотношении их как 10:9.



Введение в циклоаллильный фрагмент второй двойной связи несколько благоприятствует перегруппировке. Так, при взаимодействии анилина с 3-бром-1,5-циклооктадиеном перегруппированный продукт **41** получен с 74%-ным выходом при нагревании до 170 °С в течение 1 ч (табл. 3.7).

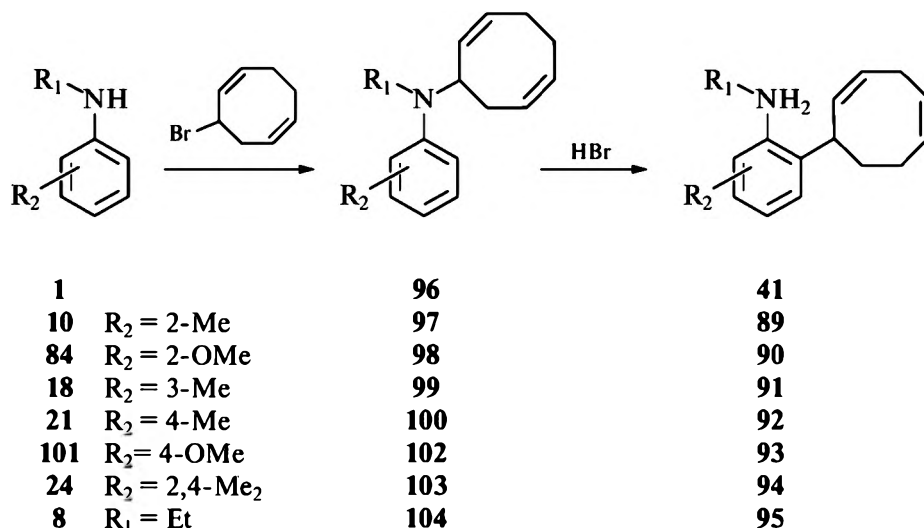
Таблица 3.7

Взаимодействие ариламинов с 3-бромциклооктадиеном-1,5

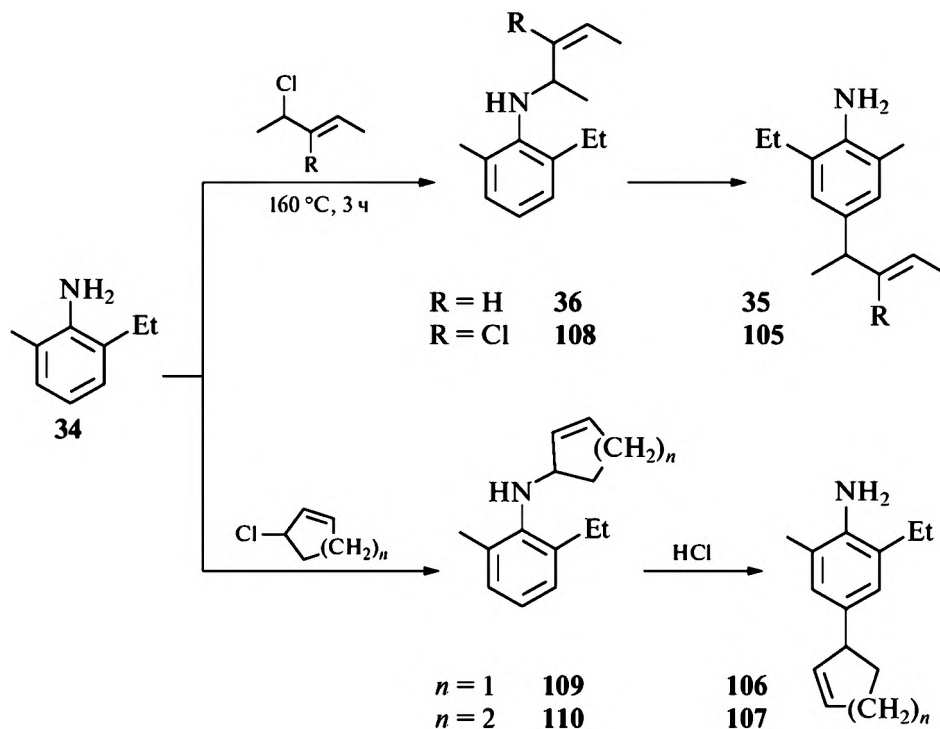
№ п/п	Исходный ариламин	Условия реакции	Выход, % (№ соединения)
1	анилин	170 °С, 10 ч	74 (41)
2	анилин	160 °С, 1 ч	40 (41)
3	<i>о</i> -толуидин	160 °С, 1 ч	31 (89)
4	<i>о</i> -толуидин	170 °С, 1,5 ч	79 (89)
5	<i>о</i> -анизидин	160 °С, 1 ч	51 (90)
6	<i>о</i> -анизидин	160 °С, 2 ч	73 (90)
7	<i>м</i> -толуидин	160 °С, 1 ч	23 (91)
8	<i>м</i> -толуидин	170 °С, 3 ч	72 (91)
9	<i>п</i> -толуидин	160 °С, 1 ч	21 (92)
10	<i>п</i> -толуидин	160 °С, 3,5 ч	76 (92)
11	<i>п</i> -анизидин	160 °С, 1 ч	23 (93)
12	<i>п</i> -анизидин	160 °С, 3,5 ч	75 (93)
13	2,4-ксилидин	160 °С, 1 ч	46 (94)
14	2,4-ксилидин	160 °С, 1,5 ч	67 (94)
15	N-этиланилин	160 °С, 1 ч	66 (95)

Влияние заместителей в ароматическом кольце подчиняется закономерностям, описанным ранее: электронодонорные заместители в *пара*-положении затрудняют перегруппировку, а в *орто*-положении не оказывают существенного влияния.

Описанные ранее перегруппировки N-циклоалкениланилинов не позволили выявить инверсию мигрирующего радикала. В данном же случае строение циклооктадиенильного фрагмента в исходном и перегруппированном продуктах однозначно свидетельствует об инверсии циклоаллильной части [13].

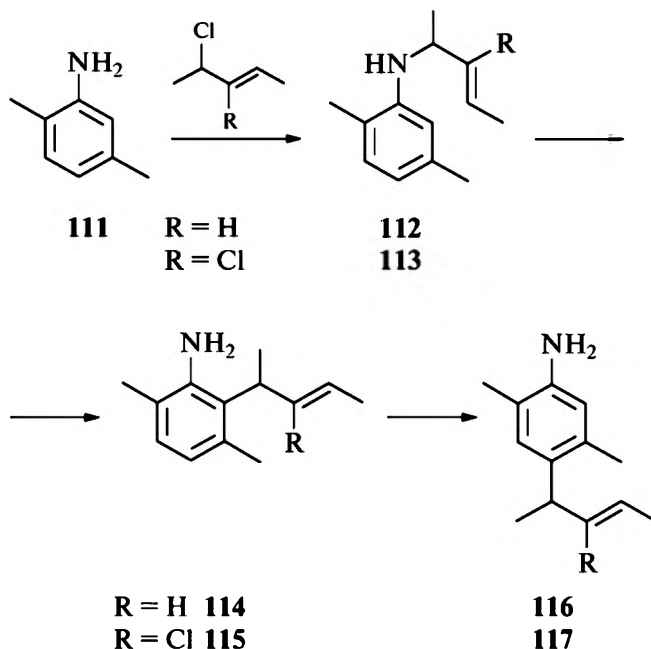


Экранирование наиболее вероятного направления перегруппировки N-замещенных 2,5-ксилидинов и 2-метил-6-этиланилинов дает возможность проследить другие пути реакции и получить труднодоступные другими методами продукты. Нагревание 2-метил-6-этиланилина **34** с различными линейными и циклическими аллилгалогенидами приводит исключительно к 4-(цикло)алкенилариламинам **35**, **105–107** [10, 14].

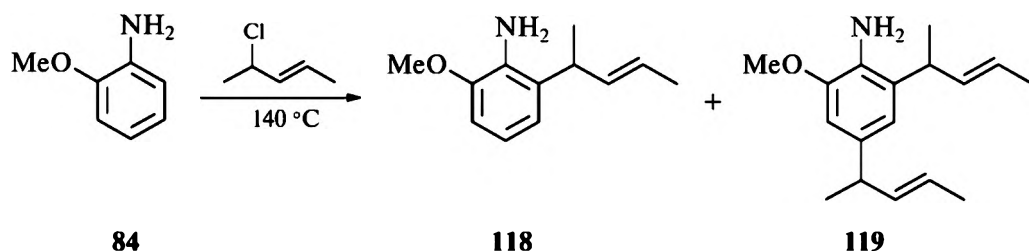


Условия перегруппировки этих соединений очень незначительно отличаются от *орто*-перегруппировки незамещенного анилина [1]. Этот факт говорит в пользу того, что энергия разрываемой связи N-C в исходных N-(цикло)-алкениланилинах полностью определяет легкость amino-перегруппировки.

В отличие от 2,6-диалкиланилина **34**, 2,5-ксилидин **111** при взаимодействии с этими же аллилгалогенидами в зависимости от их строения образует *орто*- и *пара*-продукты. Вторичные аллилгалогениды линейной структуры при нагревании с 2,5-ксилидином последовательно образуют N-алкенил- (**112**, **113**), 6-алкенил- (**114**, **115**), а затем и 4-алкенил-2,5-ксилидины (**116**, **117**) с выходами 65% (**116**) и 72% (**117**) [14, 15].

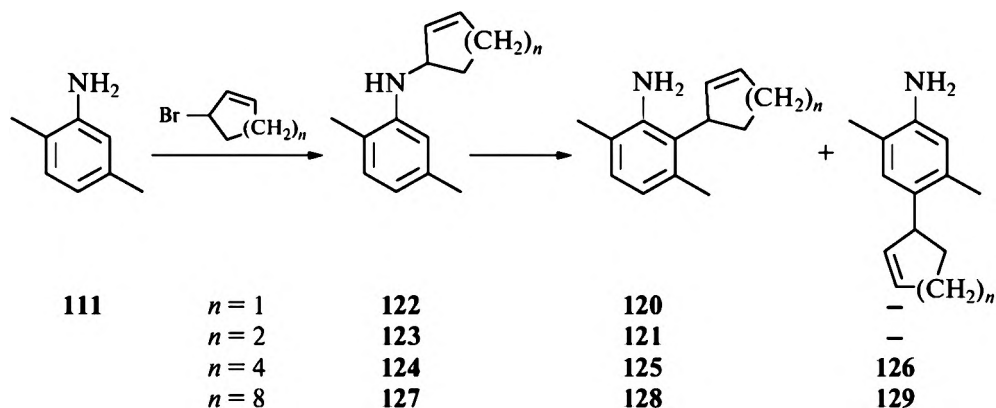


Реакция 4-хлор-2-пентена с избытком 2-метоксианилина **84** приводит к *моно*-алкилированному (**118**) и *диалкилированному* (**119**) соединениям [16].



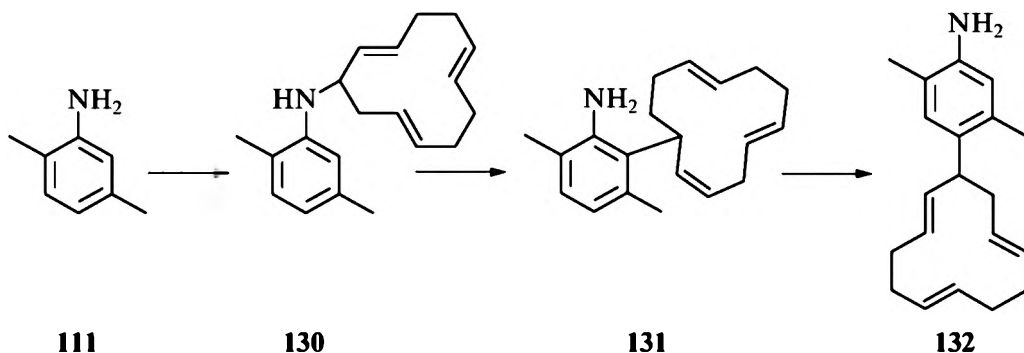
В то же время взаимодействие 4-хлор-2-пентена с избытком 2,5-диметоксианилина приводит только к N-алкилированному продукту, который, впрочем, далее легко перегруппировывается под действием ZnCl_2 [17] (глава 2).

В отличие от линейных аллилхлоридов (**9**) 5- и 6-членные циклоаллилгалогениды при взаимодействии с 2,5-ксилидином дают только *орто*-циклоалкенил-2,5-ксилидины **120**, **121**. Напротив, взаимодействие 8- и 12-членных циклоаллилгалогенидов с 2,5-ксилидином приводит к *пара*-(2-циклоалкенил)-2,5-ксилидинам.

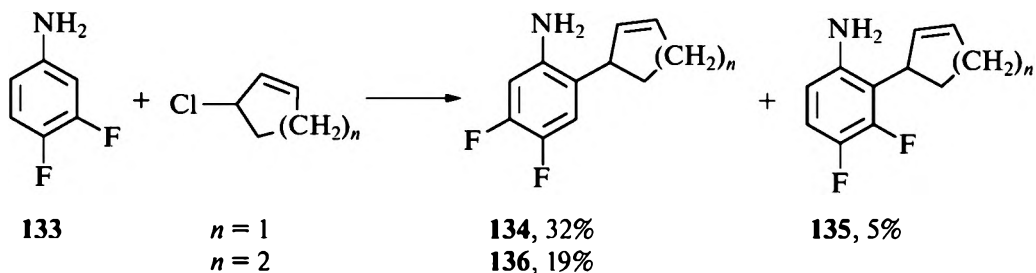


Очевидно, протекание *орто-пара*-перегруппировки зависит от размера циклоаллильного заместителя и его увеличение способствует миграции радикала в *пара*-положение. Эксперименты указывают на некаталитический характер данной реакции. Нагревание соединения **125** в растворе 2,5-ксилидина в течение 5 ч без катализатора приводит к *пара*-изомеру **126** с выходом 60%, добавка эквимольного количества HCl (в виде солей 2,5-ксилидина) практически не ускоряет реакцию.

N-(2,6,10-Циклододекатриенил)-2,5-ксилидин **130** гладко перегруппировывается в *орто*-продукт **131**, который затем образует *пара*-соединение **132** с выходом 34%.



В работе [17] успешно проведена реакция прямого взаимодействия 3-хлорциклопентена или 3-хлор(бром)циклогексена с 4-5-кратным избытком 3,4-дифторанилина с образованием смеси *орто*-замещенных изомеров.



Тризамещенные фторанилины в эту реакцию не вступают, их перегруппировку осуществляют в две стадии [17].

Реакция 2,5-ксилидина с 3-хлор(бром)циклогексеном использована для модифицированного синтеза эллиптицина [18, 19].

Таким образом, взаимодействие вторичных аллилгалогенидов с ариламином является удобным препаративным методом получения 2-алкениланилинов. Метод отличается высокой регио- и стереоспецифичностью.

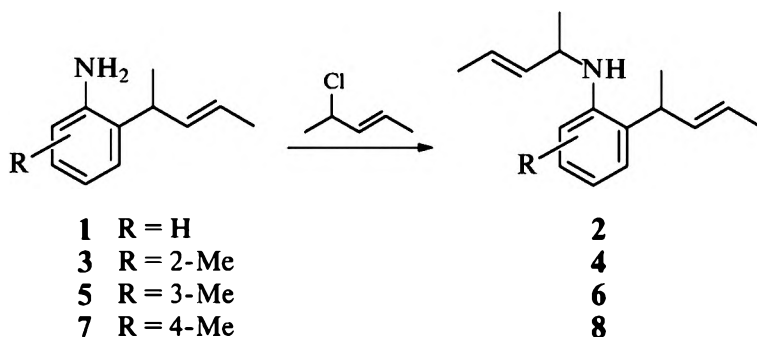
ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Толстиков Г.А. Катализируемая кислотами перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)анилина // Ж. орг. химии. 1984. Т. 20, вып. 3. С. 620–622.
2. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Сагитдинов И.А., Толстиков Г.А. О случае легкого протекания перегруппировки Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)анилина // Ж. орг. химии. 1979. Т. 15, вып. 12. С. 2601.
3. Абдрахманов И.Б. Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения *орто*-алкенилариламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.
4. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Сагитдинов И.А. и др. Амино-Кляйзеневская перегруппировка как метод синтеза C-замещенных анилинов // Ж. орг. химии. 1982. Т. 18, вып. 7. С. 1466–1471.
5. Шарафутдинов В.М. Амино-Кляйзеневская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ариламином: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1982.
6. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Джемилев У.М. и др. Синтез N-замещенных непредельных аминов // Ж. прикл. химии. 1982. № 9. С. 2121–2123.
7. Elliot M., Janes N.F. Synthesis of 4-allyl and 4-benzyl-2,6-dimethylbromobenzene from 2,6-xylydine // J. Chem. Soc. 1967. № 18. P. 1780–1782.
8. Peng X., Dongfeng M. The application of N-Claisen rearrangement in organic synthesis // Youji huoxue. 1986. № 3. P. 226.
9. Ahlbrecht H., Düber E.O., Epsztajn I., Marcinkowski R.M.K. Delocalisation, conformation and basicity of anilines // Tetrahedron. 1984. V. 40, № 7. P. 1157–1165.
10. Абдрахманов И.Б., Шаббаева Г.Б., Толстиков Г.А. Перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)-2-метил-6-этиланилина в 2-метил-6-этил-4-(1-метил-2-бутенил)анилин // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1984. № 10. С. 2411.
11. Бунина-Кривокурова Л.И., Ягодин В.Г., Бальян Х.В. О перегруппировке кротилового и α -метилаллилового эфиров *n*-крезола // Ж. орг. химии. 1972. Т. 8, № 1. С. 140.
12. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Толстиков Г.А. Амино-Кляйзеневская перегруппировка как метод синтеза C-циклоалкениланилинов // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 9. С. 2160–2162.
13. Гатауллин Р.Р., Шаббаева Г.Б., Мустафин А.Г. Синтез 2-(2-циклоалкенил)-анилинов // Тез. докл. Конференции молодых ученых. Уфа, 1987. С. 103.
14. Абдрахманов И.Б., Шаббаева Г.Б., Нигматуллин Н.Г., Толстиков Г.А. Взаимодействие 2,6- и 2,5-дизамещенных ароматических аминов со вторичными α -хлоралкенами // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 6. С. 1372–1378.
15. Абдрахманов И.Б., Шаббаева Г.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А. Специфическая перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)-2,5-ксилидина по Кляйзену // Ж. орг. химии. 1984. Т. 20, вып. 3. С. 663–664.
16. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Фатыхов А.А. и др. Реакции N- и C-алкениланилинов. III. Синтез и иодциклизация замещенных 2-(2-метил-2-бутен-1-ил)анилинов // Ж. орг. химии. 2002. Т. 38, вып. 1. С. 41–46.
17. Гимадиева А.Р. Синтез новых производных 6-фторхинолонкарбоновой кислоты: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1999.
18. Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. Ароматическая аминоперегруппировка Кляйзена в синтезе эллиптицина // Химия природных соединений. 1989. № 6. С. 816–818.
19. Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Шарафутдинов В.М. и др. Модифицированный синтез эллиптицина // Изв. АН. Сер. хим. 1997. № 3. С. 630–631.

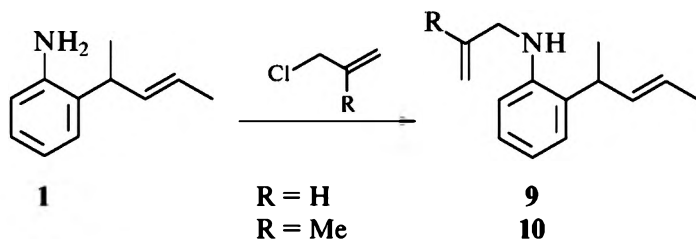
Глава 4

СИНТЕЗ ДИ- И ТРИАЛКЕНИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАМИНОВ

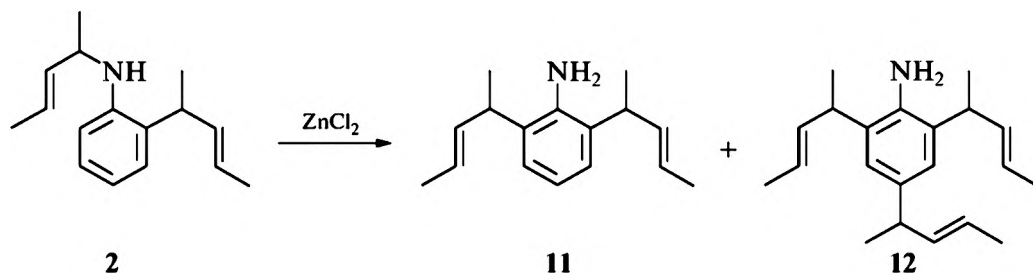
Региоселективность amino-перегруппировки Кляйзена может быть использована для получения 2,6-диалкениланилинов, являющихся ключевыми полупродуктами в синтезе трициклических азотсодержащих соединений [1, 2]. Кроме того, легкость превращения ароматических аминов в соответствующие оксипроизводные открывает новый перспективный способ синтеза пространственно-затрудненных фенолов. В гл. 3 впервые показано одно из возможных направлений синтеза дизамещенных ариламинов. В частности, при прямом взаимодействии анилина с 4-хлор-2-пентеном, помимо основных продуктов перегруппировки, получен с выходом 22% 2,6-ди-(1-метил-2-бутенил)анилин [3]. Для повышения эффективности этого способа возможны два альтернативных направления. Следуя по первому пути, из предварительно приготовленных *орто*-изомеров при длительном (20–30 ч) кипячении с 4-хлор-2-пентеном в растворе триэтиламина получены с высокими выходами соответствующие N-замещенные субстраты.



Таким же образом получены производные 2-(1-метил-2-бутенил)анилина **1** с другими N-аллильными радикалами.

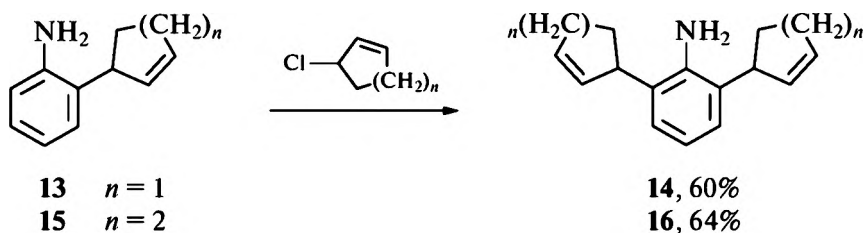


При нагревании соединения **2** в присутствии ZnCl_2 в нитробензоле (120°C) в течение 8 ч получен с выходом 78% 2,6-дизамещенный анилин **11**. Из реакционной смеси выделены также 2,4,6-три-(1-метил-2-бутенил)анилин **12** и некоторое количество анилина.

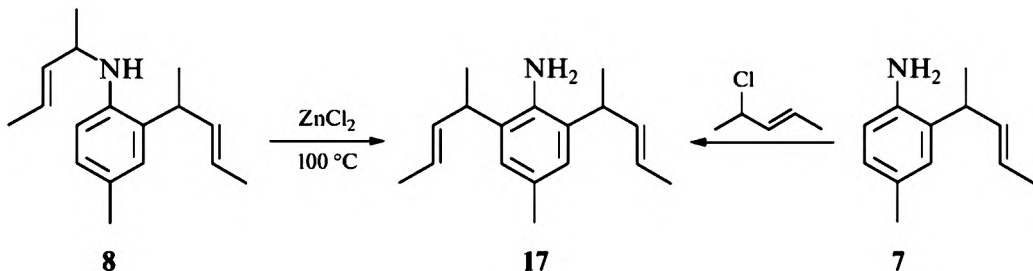


По другой схеме, более перспективной в препаративном отношении, дизамещенный амин **11** с выходом 73% получен нагреванием 4-хлор-2-пентена с двукратным избытком амина **1**. Выход тризамещенного анилина **12** в этих условиях достигает 10%.

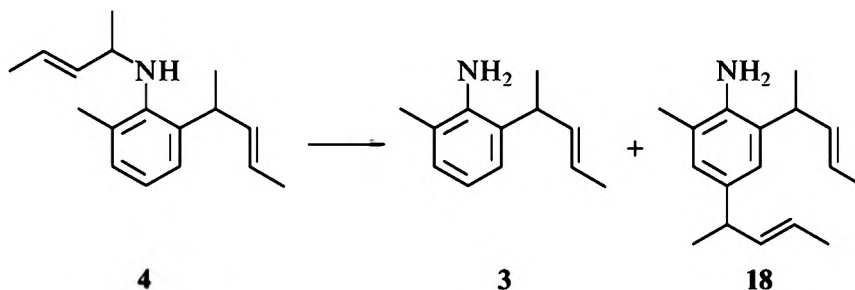
Для синтеза 2,6-дициклоалкениланилинов приемлемым оказался только этот вариант. Так, нагревание 3-хлорциклоалкена в трехкратном избытке 2-циклоалкениланилинов при 140°C приводит к 2,6-ди-(2-циклоалкенил)анилинам [4, 5].



Для 2,6-диалкенилирования 4-замещенного анилина реализованы обе схемы. Амин **8**, полученный описанным образом, перегруппирован в присутствии ZnCl_2 при 100°C с выходом 82% в соответствующее 2,6-диалкенилпроизводное [5]. Такой же результат получен при нагревании 4-хлор-2-пентена при 150°C двукратным избытком амина **7**.



Для синтеза 2,4-диалкенилированного *орто*-толуидина по разработанной схеме получен амин **4**, который в присутствии эквимольного количества ZnCl_2 в нитробензоле дает с выходом 34% искомый амин **18**. Катализ эквимольным количеством солянокислого *о*-толуидина при 140–150 °С также приводит к ди-замещенному амину, но с невысоким (18%) выходом, так как в этих условиях преобладает процесс расщепления.



Амин **11** использован для получения триалкениламина **12**. Однако его прямая реакция с 4-хлор-2-пентеном не приводит к желаемому результату из-за стерического торможения N-алкенилирования аллильными заместителями в *орто*-положениях.

На основании приведенных результатов можно отметить, что разработан перспективный препаративный способ синтеза N,2- и 2,6-диалкенилзамещенных ароматических аминов.

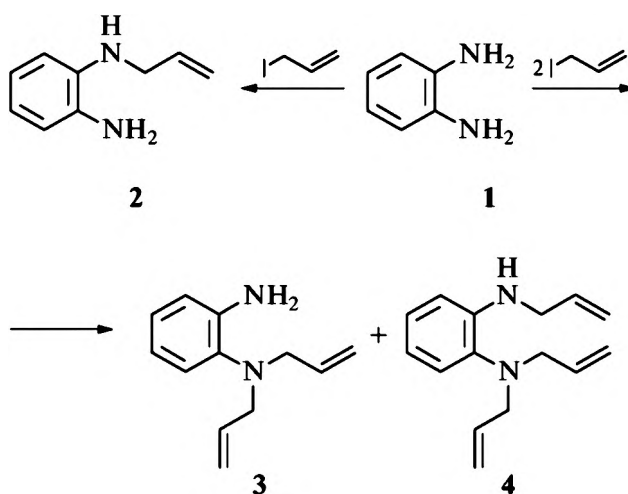
ЛИТЕРАТУРА

1. Hegedus L.S. Synthese und Funktionalisierung von Indolen mit Übergangsmetallreagentien // *Angew. Chem.* 1988. № 9. S. 1147–1161.
2. Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М., Толстиков Г.А. Синтез гетероциклов на основе 2-аллиланилинов // Тез. докл. Всесоюзной конференции по азотсодержащим гетероциклам. Ростов-на-Дону, 1982. С. 98.
3. Шарафутдинов В.М. Амино-Кляйзеновская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ариламинами: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1982.
4. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Толстиков Г.А. Амино-Кляйзеновская перегруппировка как метод синтеза C-циклоалкениланилинов // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1982. С. 2160–2162.
5. Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Зимин Ю.С. Синтез ди- и триалкенилзамещенных ароматических аминов // *Бутлеровские сообщения.* 2018. Т. 54, № 4. С. 88–93.

Глава 5

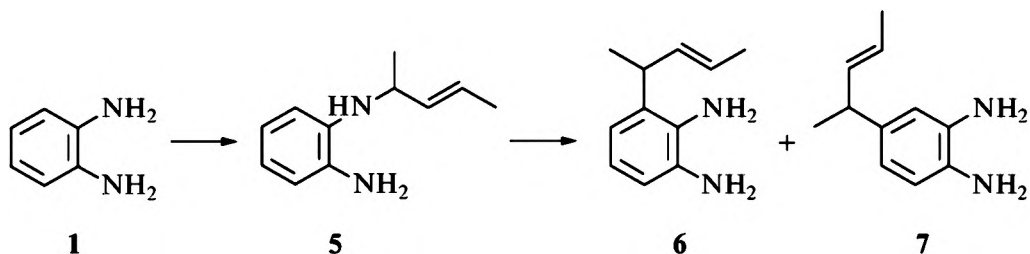
АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА В РЯДУ ДИАМИНОВ

Публикации по перегруппировке Кляйзена в ряду ароматических диаминов впервые появились только в 1985 г. [1–3]. Прямое взаимодействие аллилиодида с избытком *о*-фенилендиамина **1** приводит к очень сложной смеси продуктов. Поэтому в работе [1] выбрана классическая схема перегруппировки с выделением *N*-аллильного производного **2**. При двукратном избытке аллилгалогенида выделены ди-, триаллильные производные **3**, **4**.



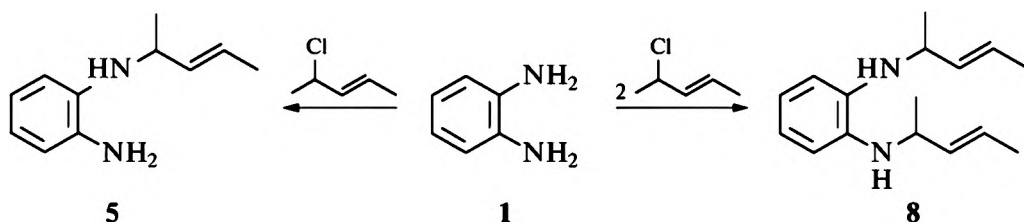
Кипячение *N*-аллил-*о*-фенилендиамина **2** в ксилоле в присутствии кислот Льюиса (ZnCl_2 , AlCl_3) сопровождается сильным осмолением. Такой же результат получен и в случае ди- и триаллильных соединений. Нагревание хлористоводородных солей диаминов **2–4** также не дает положительного результата.

Взаимодействие *транс*-4-хлор-2-пентена с трехкратным избытком *орто*-фенилендиамина при 140 °С с общим выходом 70% дает 3- и 4-алкенильные соединения **6**, **7** в соотношении 4:1.



По сравнению с аналогичной перегруппировкой анилина реакция протекает при более жестких условиях с образованием только *моно*-алкенильных производных. Причиной подобного поведения могут быть факторы, возникающие из-за введения второй *орто*-NH₂-группы: несогласованная ориентация и затруднение образования N-алкенил-*орто*-фенилендиамина 5.

С целью получения ди-С-алкенильных соединений синтезирован N,N'-ди-(1-метил-2-бутенил)-*о*-фенилендиамин 8 [3].



Перегруппировка диамина 8 проведена под действием различных солей ариламинов (табл. 5.1). В результате реакции получены 3,6-ди-(1-метил-2-бутенил)-1,2-диаминобензол 9 и 3-(1-метил-2-бутенил)-1,2-диаминобензол 6. Наблюдается также образование и расходование в ходе реакции промежуточных соединений – 3,N-ди-(1-метил-2-бутенил)-(10)- и N-(1-метил-2-бутенил)-*о*-фенилендиаминов (5). Действие гидрохлоридов ариламинов, указанных в табл. 5.1, на изолированные из реакции промежуточные соединения приводит к продуктам перегруппировки [1].

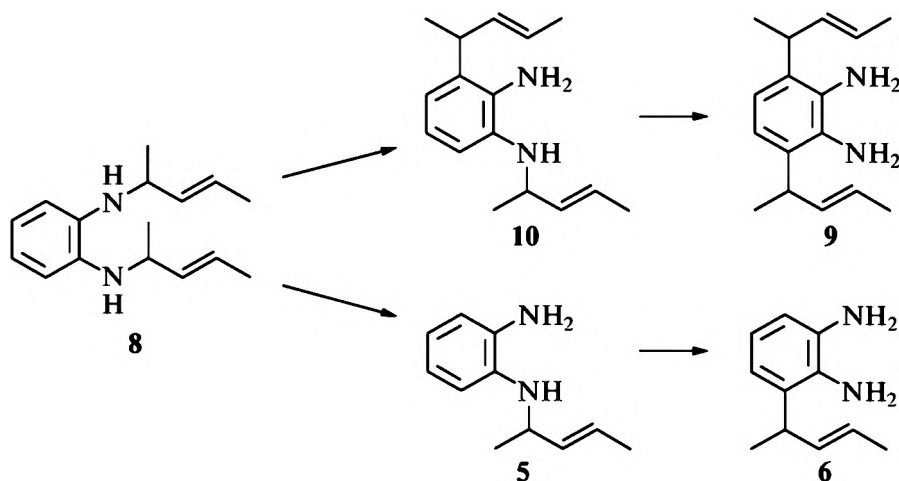


Таблица 5.1

Влияние катализаторов и температуры на выход и состав продуктов перегруппировки N,N'-ди-(1-метил-2-бутенил)-о-фенилендиамина (8)*

№	Молярное соотношение амин: катализатор	Условия реакции	Катализатор	Состав продуктов, %			
				6	5	9	10
1	1:1	130 °С, 5 ч	А	23	2	40	6
2	1:0,5	140 °С, 5 ч	А	29	2	46	2
3	1:0,8	140 °С, 3,5 ч	А	23	2	42,6	5
4	1:1	140 °С, 3,5 ч	А	14,6	—	59	—
5	1:0,5	150 °С, 2,5 ч	А	17,5	—	69	2
6	1:0,8	150 °С, 2 ч	А	26	3	58	2
7	1:1	150 °С, 1,5 ч	А	25	2	61	5
8	1:0,5	150 °С, 3 ч	Б	—	—	80	—
9	1:0,8	150 °С, 1 ч	Б	—	—	68	8
10	1:0,5 ^а	150 °С, 0,5 ч	Б	37	—	20	4
11	1:0,5 ^б	150 °С, 5 ч	Б	—	—	23	28
12	1:0,4	150 °С, 4 ч	В	7	—	59	9
13	1:0,8	150 °С, 4 ч	В	—	—	23	29

* Реакционная смесь состояла из 4 ммоль исходного амина, растворенного в 10 мл растворителя и расчетного количества катализатора.

а — растворитель — анилин.

б — растворитель — пиротрибензол.

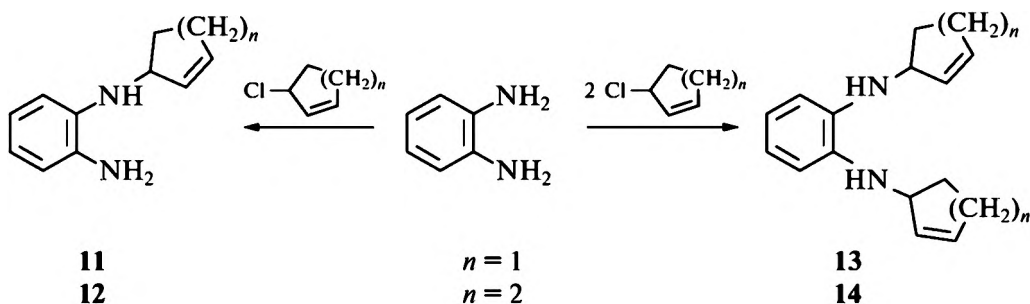
А — катализатор — гидрохлорид о-фенилендиамина.

Б — катализатор — гидрохлорид анилина.

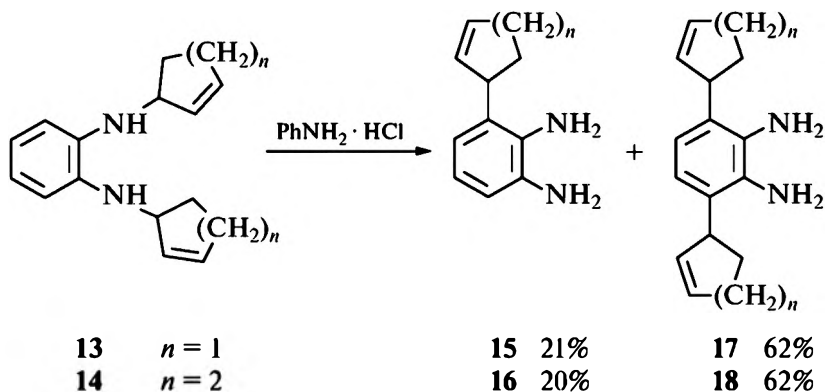
В — катализатор — гидрохлорид N,N-диалкиленил-о-фенилендиамина.

Как видно из табл. 5.1, наиболее приемлемым методом получения 3,6-ди-(1-метил-2-бутенил)-о-фенилендиамина **9** является нагревание диамина **8** в присутствии гидрохлорида анилина. В этом случае не наблюдается образование перекрестных продуктов, которые имеют место при перегруппировке N-алкениланилинов.

N-Циклоалкенил-(11, 12)- и N,N'-дициклоалкенил-*o*-фенилендиамины (13, 14), полученные из 1 и соответствующего галогенида, подвергались действию гидрохлорида анилина в кипящем *o*-ксилоле.

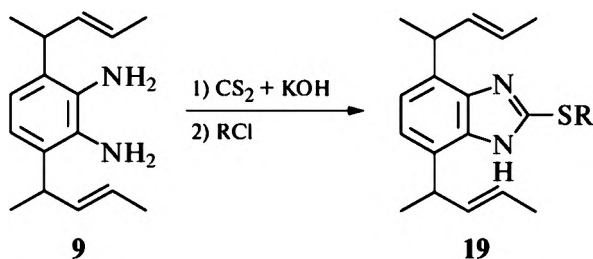


При этом с *орто*-миграцией циклоалкенильных радикалов образуются с высокими выходами С-циклоалкениламины 15–18.



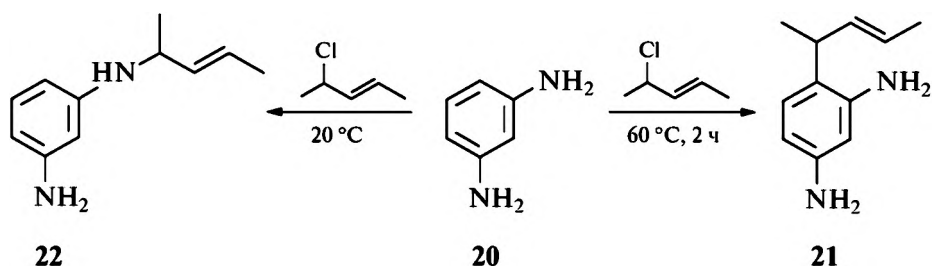
Существенных различий в условиях проведения реакции и в составах образующихся продуктов в зависимости от размера циклоалкенильного кольца не наблюдается. Но и здесь не обнаружено продуктов перекрестной перегруппировки.

Известно, что ароматические *орто*-диамины характеризуются легкостью превращения в различные гетероциклические соединения [4]. Действительно, при нагревании диамина 9 с CS₂ последующим добавлением галогеналкана получены алкилированные по атому серы производные 2-меркаптобензимидазола 19 [1, 3].

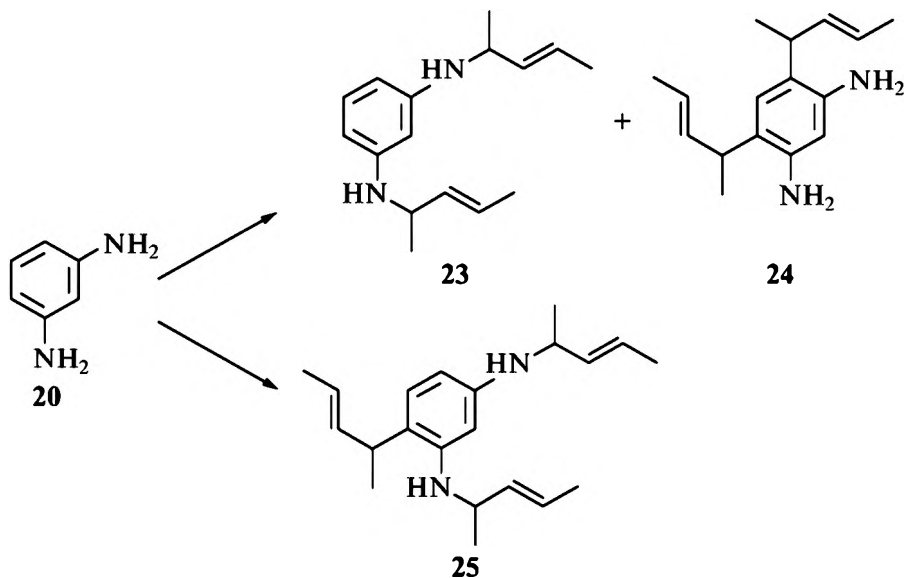


Легкость гетероциклизации полученных продуктов перегруппировки в производные бензимидазола с радикалами аллильного типа открывает возможности для дальнейшей трансформации синтезированных веществ в более сложные системы, что повышает интерес к перегруппировке Кляйзена в ряду диаминов.

Для изучения влияния относительного расположения аминогрупп на направление и скорость перегруппировки в работе [2] исследовано поведение аллильных производных *мета*- и *пара*-фенилендиаминов. Относительное положение аминогрупп в *мета*-фенилендиаминах вносит существенное отличие в характер алкенилирования. N-Алкенилирование протекает при перемешивании 4-хлор-2-пентена с *мета*-фенилендиамином **20** в растворе триэтиламина с хлороформом уже при комнатной температуре, тогда как проведение этой реакции при нагревании приводит к продукту прямого C- алкенилирования **21** [4].

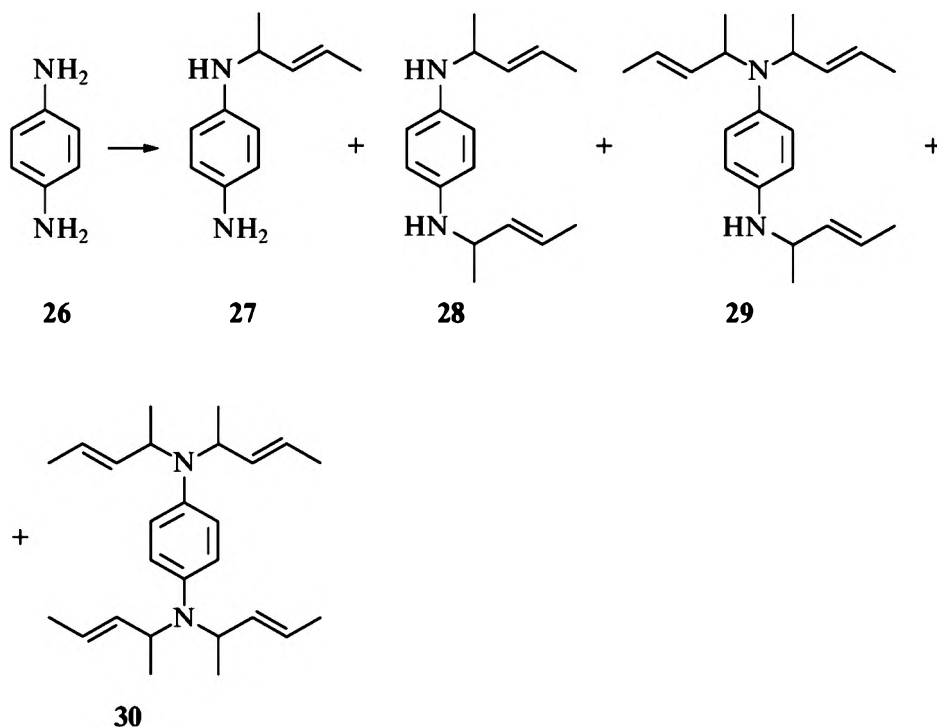


Взаимодействие *мета*-фенилендиамина с двух- или трехкратным избытком 4-хлор-2-пентена дает продукты как C-, так и N-алкенилирования **23–25** [2].

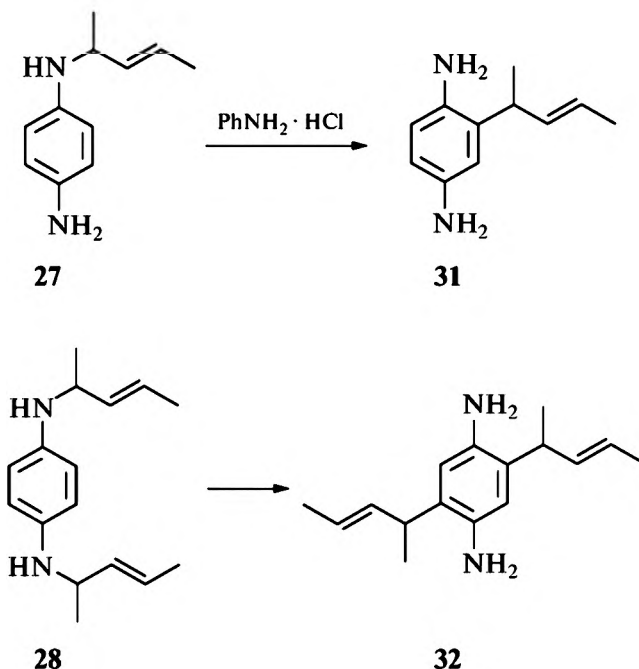


Можно предположить, что С-алкенилдиамины образуются при обычном электрофильном замещении водорода в ядре *m*-фенилендиамин из-за согласованной ориентации двух аминогрупп [5]. В пользу прямого С-алкенилирования говорит тот факт, что изолированные из реакции N-алкенилпроизводные *m*-фенилендиамин **23**, **25** при нагревании в триэтилаmine не перегруппировываются. Картина не меняется и при добавлении гидрохлорида триэтиламина.

В случае *p*-фенилендиамин **26** в условиях N-алкенилирования наблюдается образование только N-алкенильных соединений. Причем, в отличие от анилина, нафтиламина и *o*- и *m*-фенилендиаминов, наряду с моно-N-алкенильными продуктами **27**, **28** образуются также N,N'-ди-(1-метил-2-бутенил)-*p*-фенилендиамины **29**, **30**.



Перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)- (**27**) и N,N'-ди-(1-метил-2-бутенил)-*p*-фенилендиаминов (**28**) проведена под действием гидрохлорида анилина в кипящем ксилоле. 2-(1-Метил-2-бутенил)- (**31**) и 2,5-ди-(1-метил-2-бутенил)-1,4-диаминобензолы (**32**) образуются с выходами 72 и 68% соответственно.



Таким образом, разработаны препаративные методы *орто*-алкенилирования ароматических диаминов. Результаты проведенных экспериментов показывают, что положение amino-групп значительно влияет на направление алкенилирования и характер amino-перегруппировки. Для изученных соединений перегруппировка под действием гидрохлорида анилина не приводит к продуктам перекрестного C-алкенилирования.

ЛИТЕРАТУРА

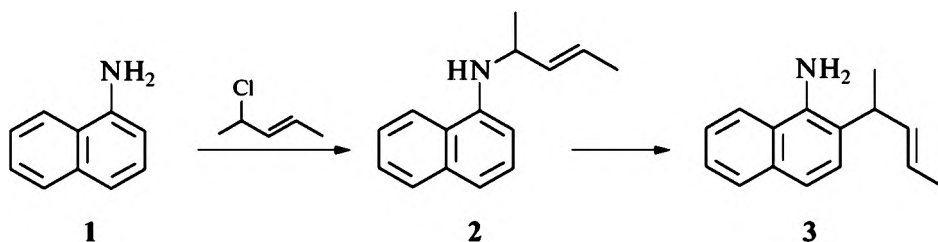
1. Абдрахманов И.Б., Шабеева Г.Б., Тальвинский Е.В. и др. Перегруппировка Кляйзена как метод синтеза C-алкенилированных *орто*-фенилендиаминов // Ж. орг. химии. 1985. Т. 21, вып. 4. С. 829–835.
2. Абдрахманов И.Б., Шабеева Г.Б., Калимуллин А.А., Толстиков Г.А. Синтез N- и C-(1-метил-2-бутенил)-*м*- и *п*-фенилендиаминов // Ж. орг. химии. 1985. Т. 21, вып. 6. С. 1183–1188.
3. Шабеева Г.Б. Амино-Кляйзеневская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ароматическими диаминами и диалкилированными в ядро анилинами: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1985.
4. Синтезы органических препаратов. М.: ИЛ, 1953. Сб. 4. С. 295–296.
5. Матье Ж., Панико Р. Курс теоретических основ органической химии. М.: Мир, 1975. 556 с.

Глава 6

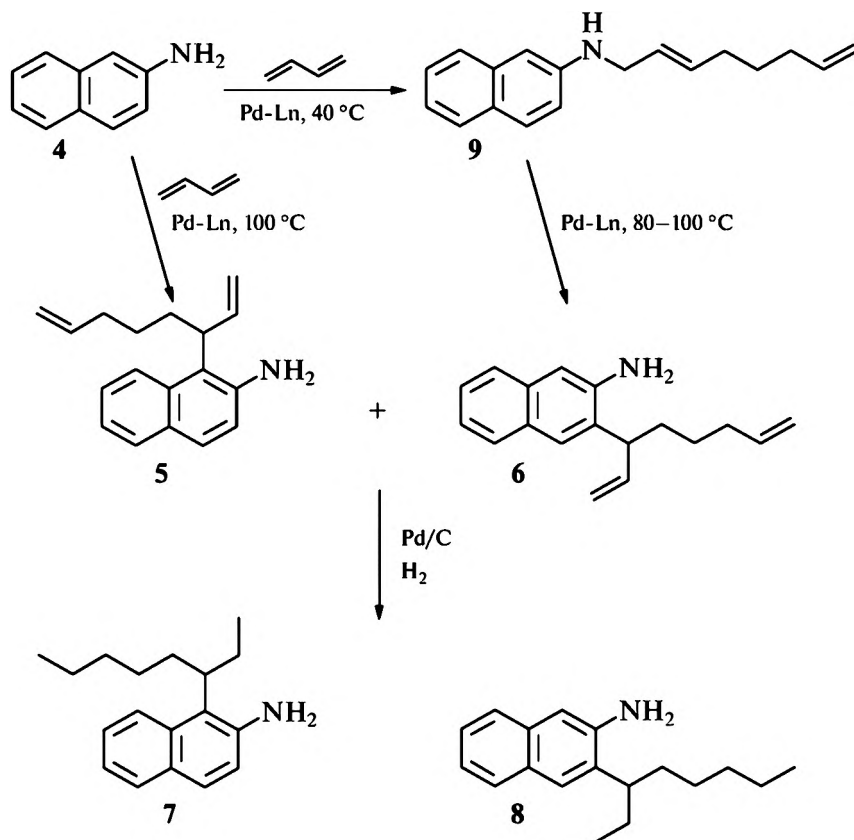
АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА В РЯДУ НАФТИЛАМИНОВ И АМИНОХИНОЛИНА

Исторически амино-перегруппировка Кляйзена была впервые обнаружена именно в ряду нафтиламинов. Некоторая информация об этой реакции приведена в главе 1 [1–3].

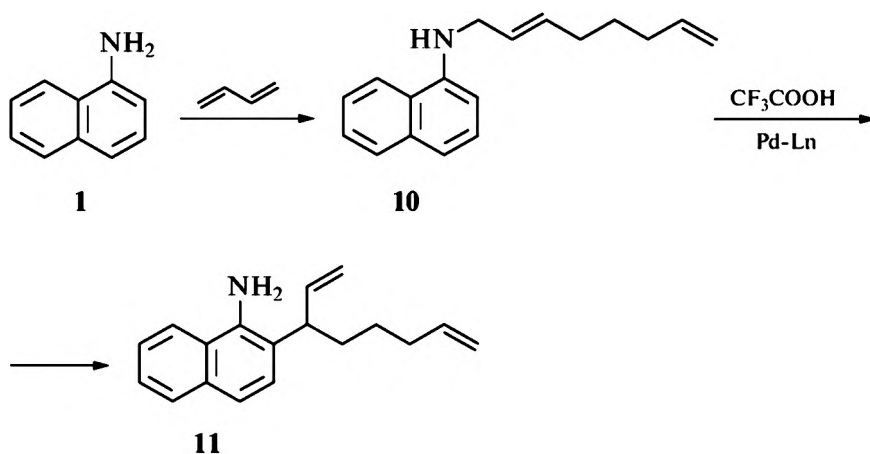
В работе [4] указано, что 1-нафтиламин **1**, как и анилин и его производные, при взаимодействии с 4-хлор-2-пентеном образует не N-, а C-замещенный продукт. Наблюдение за ходом процесса методом ГЖХ показало, что реакция протекает через образование и перегруппировку N-(1-метил-2-бутенил)-1-нафтиламина **2**.



В качестве объекта для более детального изучения перегруппировки в ряду аминов с конденсированными ароматическими кольцами выбрано взаимодействие нафтиламинов с бутадиеном. Неожиданно реакция бутадиена с 2-нафтиламином **4** в условиях N-алкенилирования [5] в присутствии трехкомпонентного катализатора $\text{Pd}(\text{acac})_2\text{Ph}_3\text{P-AlEt}_3$ при 100 °С привела к *орто*-октадиенил-2-нафтиламинам **5**, **6**. Использование в качестве катализатора PdCl_2 -ДМСО дает такой же результат. Гидрирование полученных соединений на Pd/C привело к смеси изомеров **7**, **8**, соотношение которых составляет 1:1. С целью выделения первоначально образующегося N-октадиенильного производного реакцию проводили при 40 °С. В этом случае с выходом 43% образуется только N-2,7-октадиенил-2-нафтиламин **9**, нагревание которого в присутствии PdCl_2 при 80–100 °С приводит к двум *орто*-октадиенильным производным 2-нафтиламина **5**, **6**.



Взаимодействие 1-нафтиламина с бутадиеном в условиях N-октадиенилирования [5] завершается образованием N-2,7-октадиенил-1-нафтиламина **10** с выходом 71%. Добавка в реакционную смесь CF₃COOH вызывает перегруппировку N-алкенилированного продукта **10** в *орто*-1,7-октадиен-3-ил-1-нафтиламин **11** уже при температуре 100 °C.



Оптимальными условиями перегруппировки являются, как видно из табл. 6.1, нагревание при 160 °С в течение 1 ч N-2,7-октадиенильного продукта **10** с трифторуксусной кислотой в мольном соотношении 2:1 [5].

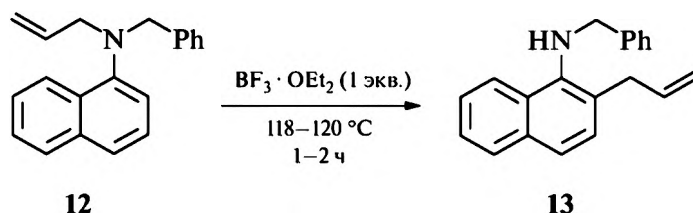
По-видимому, причиной снижения выхода *орто*-октадиенильного соединения **11** является его N-трифторацелирование при высоких температурах.

Таблица 6.1

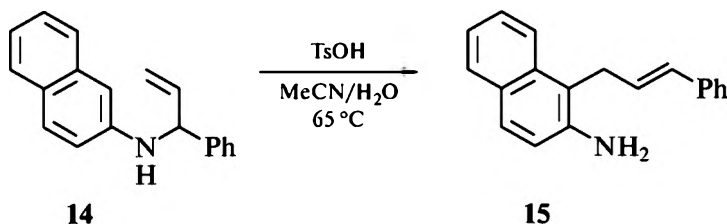
Зависимость выхода *орто*-1,7-октадиен-3-ил-1-нафтиламина **11** от температуры

T, °C	120	140	160	180
Выход, %	43	87	91	85

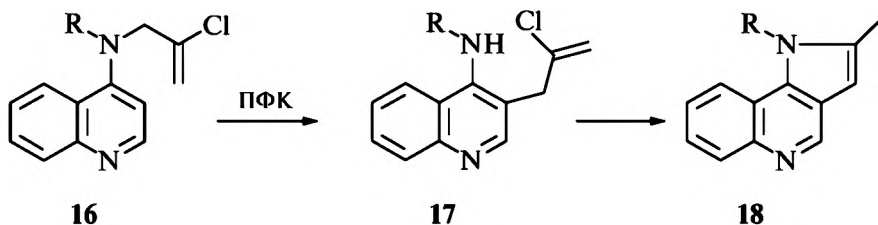
Перегруппировка N-аллил-N-бензил- α -нафтиламина **12** осуществлена под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Реакция заканчивается через 1–2 ч при 118–120 °С с выходом 61–88% [6].



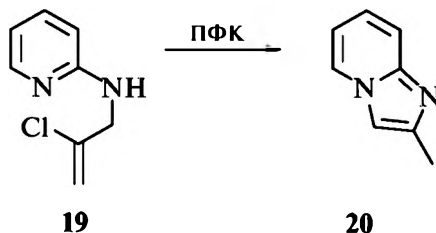
α -Арилзамещенный N-аллилнафтамин перегруппирован в мягких условиях под действием *n*-толуолсульфокислоты с выходом 81% [7].



Данные об amino-перегруппировке Кляйзена в ряду аминокинолинов в литературе практически отсутствуют. Только в работе [8] отмечается, что первой стадией циклизации N-аллил-4-аминокинолинов под действием кислот Бренстеда является перегруппировка Кляйзена.

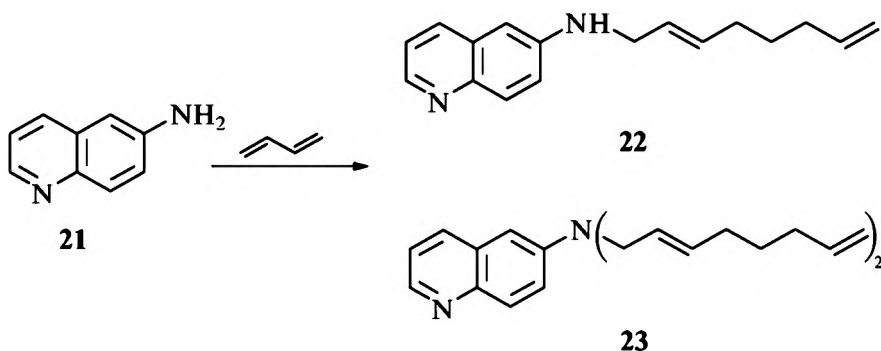


По аналогичной схеме, через перегруппировку Кляйзена и последующую циклизацию, протекает, по мнению авторов, реакция гетероциклизации N-(2-хлор-2-пропенил)-2-аминопиридина **19**.

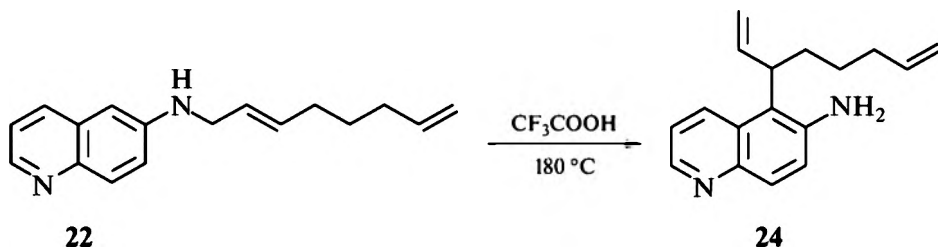


Возможность получения сложных гетероциклических соединений обусловила интерес исследователей к N-алкилированию и перегруппировке в ряду аминохинолинов.

Взаимодействие 6-аминохинолина **21** с бутадиеном приводит к N-октадиенилированным продуктам **22**, **23**, которые при добавке к реакционной смеси CF_3COOH при 100°C , а также в присутствии $\text{Pd}(\text{acac})_2\text{-Ph}_3\text{P-AlEt}_3$ не претерпевают перегруппировки [5].

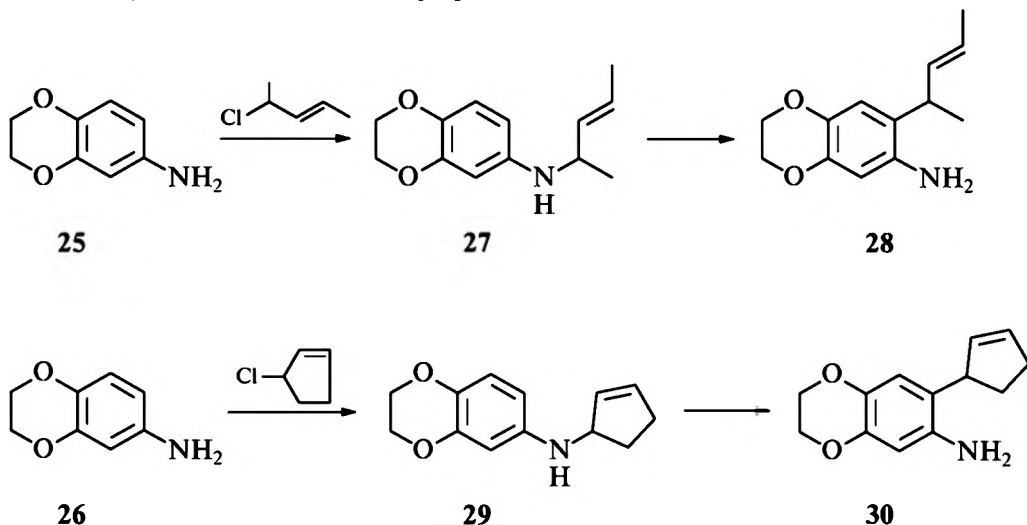


Дальнейшие опыты показали, что под действием эквимольного количества трифторуксусной кислоты при 180°C N-2,7-октадиенил-6-аминохинолин **22** перегруппировывается в 5-(1,7-октадиен-3-ил)-6-аминохинолин **24**.



Следует отметить, что теломеризация нафтиламинов и 6-аминохинолина с бутadiеном под действием комплексов палладия и трифторуксусной кислоты впервые позволила получить в одну стадию *орто*-октадиенильные производные аминов с конденсированными ароматическими кольцами.

6-Аминобензодиоксан-1,4 **25**, синтезированный по методике [9], также вовлечен в перегруппировку. Перегруппировка происходит с миграцией аллильного радикала в положение 7. Аналогичным образом ведет себя и N-(2-циклопентенил)бензодиоксан-1,4 **26** [10].



ЛИТЕРАТУРА

1. *Marcinkiewicz S.* Rearrangement of N-allylamines. II. Pyrolysis of N-allyl-2-naphthylamine, N-allyl-*m*-nitro-aniline and N-allyl-*m*-phenylenediamine // *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* 1971. V. 19, № 10. P. 603–608.
2. *Marcinkiewicz S., Green J., Mamalis P.* The relation between the Claisen rearrangement of allyl ethers and their electronic structure. Rearrangement of N-allylamines // *Tetrahedron*. 1961. № 3–4. P. 208–222.
3. *Marcinkiewicz S.* Rearrangement of N-allylamines. III. Pyrolysis of N, N-diallylnaphthylamines // *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* 1971. V. 19, № 10. P. 609–613.
4. *Шарафутдинов В.М.* Амино-Кляйзеновская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ариламинами: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1982.
5. *Джемилев У.М., Фахретдинов Р.Н., Телин А.Г. и др.* Влияние величины основности аминов на направление и структурную избирательность теломеризации их с бутadiеном в присутствии комплексов палладия // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1980. № 1. С. 163–167.
6. *Ye'pez A.F., Palma A., Stashenko E. et al.* 2-Allyl-N-benzyl substituted α -naphthylamines as building blocks in heterocyclic synthesis. New and efficient syntheses of benz[e]naphtho[1,2-b]azepine and naphtho[1,2-b]azepine derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2006. V. 47. P. 5825–5828.
7. *Denmark S.E., Chi H.M.* Synthesis of 2-alkenyl-tethered anilines // *Synthesis*. 2017. V. 49. P. 2873–2888.
8. *McDonald B.G., Proctor G.R.* Conversion of 2-chloroallylamines into heterocyclic compounds. Part 1. 2-Methylindoles, 1,5,6,7-tetrahydro-3-methylindole-4-ones, and related heterocycles // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1975. Part 1. № 15. P. 1446–1450.
9. *Агрономов А.Е., Шабаров Ю.С.* Лабораторные работы в органическом практикуме. М.: Химия, 1974. С. 63, 151, 189.
10. *Абдрахманов И.Б.* Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения *орто*-алкенилариламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.

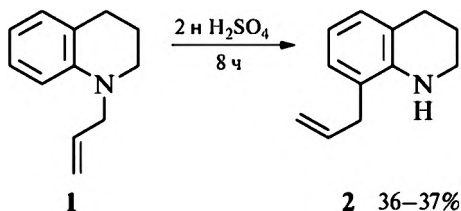
Глава 7

ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА В РЯДУ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

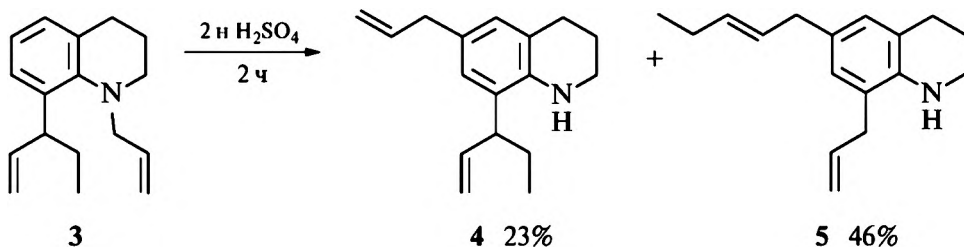
Перегруппировка Кляйзена у гетероциклических ароматических соединений не получила широкого применения в синтезах, за исключением некоторых N-аллил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и индолинов [1–4] с простейшими олефиновыми звеньями. Только в последнее время в ряде работ изучена возможность осуществления перегруппировки ранее не описанных N-алкенил-тетрагидрохинолинов и индолинов, содержащих ациклические и циклические аллильные звенья [5–7].

7.1. ПЕРЕГРУППИРОВКА N-АЛКЕНИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ

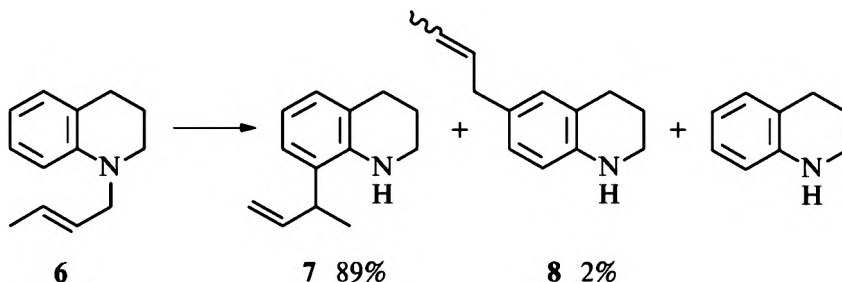
Простейший пример перегруппировки Кляйзена в ряду тетрагидрохинолинов приведен в работе [3]. В условиях катализа протонными кислотами N-аллил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **1** легко и однозначно перегруппировывается в 8-аллилзамещенный изомер **2**.



Если у N-аллилтетрагидрохинолина положение 8 занято, например, как в **3**, то аллильная группа переходит в шестое положение с образованием изомера **4**; параллельно в значительной степени образуется продукт заместительного переаллилирования **5**, протекающего с инверсией 8-пентильного радикала в положение 6 хинолинового ядра [3].

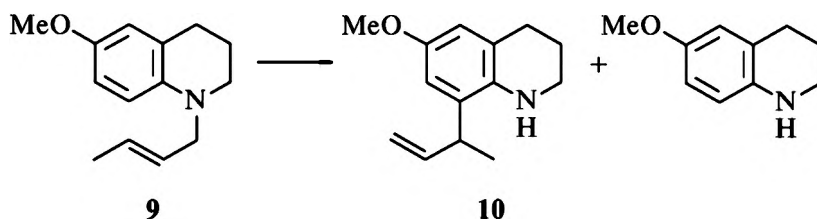


В аналогичных условиях (2 н H_2SO_4 , 140 °С) N-критил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **6** перегруппировывается в *орто*-изомер **7** [8]. Реакция сопровождается полной инверсией критильного заместителя.

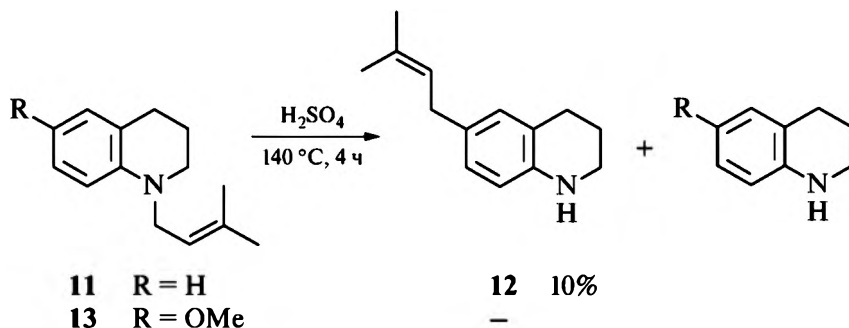


Продукт **8**, образующийся в незначительных количествах в результате *пара*-миграции критильного радикала, имеет такое же строение аллильного звена, как в исходном амине **6**.

Если *пара*-положение исходного индолина занято, образуется только 8-алкенилхинолин.

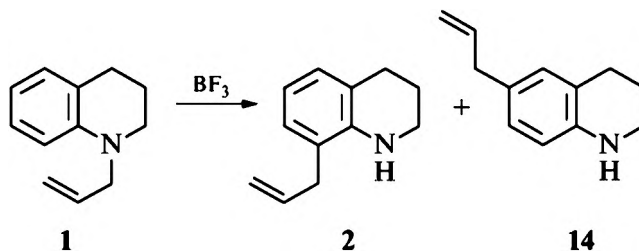


Несколько по-другому ведут себя N-пренилтетрагидрохинолины.



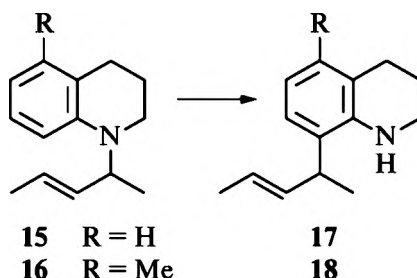
Наблюдается полное отсутствие в этом случае наиболее характерной в перегруппировке аминов по Кляйзену *орто*-миграции аллильного радикала. Вместо этого наблюдается образование, хотя и в незначительном количестве, 6-пренилтетрагидрохинолина **12**.

При перегруппировке субстратов **1**, **3**, **9**, **11** в присутствии кислот Льюиса получены те же соединения, причем с более высокими выходами, но изомерный состав продуктов реакции сильно отличается от катализа минеральными кислотами. Например, N-аллилтетрагидрохинолин **1** при катализе эфиром BF_3 дает с количественным выходом смесь 6- и 8-аллилтетрагидрохинолинов [**1–3**].



Разработанный ранее одностадийный синтез С-алкенилариламинов [9] оказался неприложимым к соответствующим производным 1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Исходный тетрагидрохинолин как более сильное основание, чем его N-алкенилпроизводное, прочно связывает хлористый водород, что препятствует каталитической перегруппировке в ходе алкенилирования. В связи с этим такие С-алкенилпроизводные удастся получить только в две стадии с предварительным выделением N-алкенилтетрагидрохинолина. Даже 4-хлор-2-пентен, который успешно реагирует с ариламидами различного строения и разной основности, образуя в одну стадию продукты amino-перегруппировки Кляйзена, с 1,2,3,4-тетрагидрохинолином дает только N-замещенное производное. Впрочем, вторая стадия процесса – перегруппировка, протекает в достаточно мягких условиях, в присутствии протонных кислот.

В работе [5] приведены данные по перегруппировке подобных N-алкенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. Установлено, что соединения **15**, **16** перегруппировываются в *орто*-алкенильные производные **17**, **18** под действием кислот Льюиса и Бренстеда.

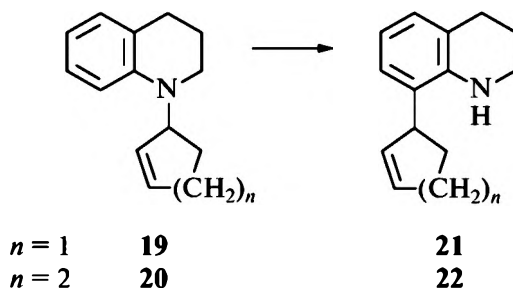


Наиболее эффективными катализаторами этой реакции являются ZnCl_2 и *para*-толуолсульфокислота.

Причиной более легкой перегруппировки соединений **15**, **16** по сравнению с **1** является, по мнению авторов, разница в прочности разрываемых связей

N-C (энергия связи N—C у аминов с вторичными алкенильными фрагментами на 2,8 ккал/моль меньше, чем с первичными) [5].

Попытки перегруппировки N-(2-хлор-1-метил-2-бутенил)- и N-(2-хлор-2-пропенил)-тетрагидрохинолинов привели к сложной смеси продуктов и сильному осмолению. Напротив, N-(2-циклоалкенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **19**, **20** перегруппировываются в 8-замещенные изомеры **21**, **22** в присутствии кислот уже при 20 °С.



Наиболее удачные примеры приведены в табл. 7.1.

Таблица 7.1

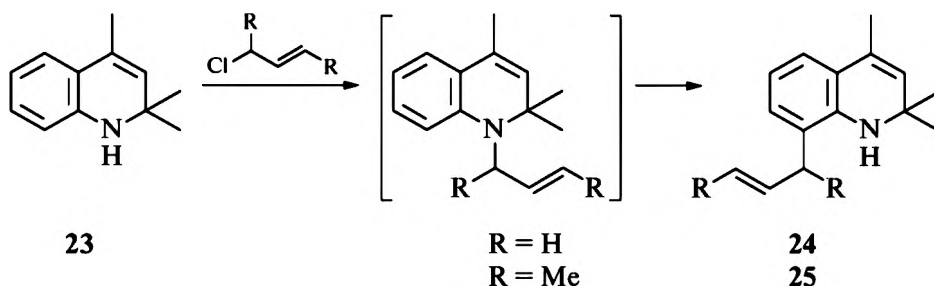
Перегруппировка N-(цикло)алкениланилинов

Соединение	Катализатор, растворитель	Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %
15	ZnCl ₂ , ксилол	140 °С, 1 ч	17	81
16	ZnCl ₂ , ксилол	140 °С, 1 ч	18	83
1	BF ₃ · OEt ₂ , без растворителя	170 °С, 3 ч	2	80
19	<i>n</i> -толуолсульфокислота, бензол	20 °С, 12 ч	21	86
20	<i>n</i> -толуолсульфокислота, бензол	20 °С, 14 ч	22	84

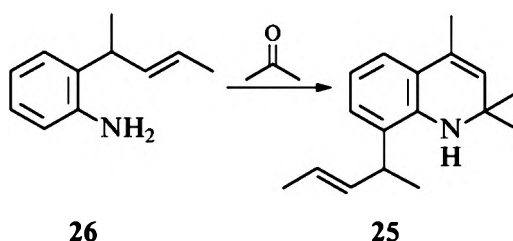
Причиной исключительной легкости перегруппировки соединений **19**, **20** является, по мнению авторов, более высокая напряженность N-циклоалкенилированных структур по сравнению с их линейными аналогами **1**, **15**, **16**. Миграция циклоалкенильной группы в ядро сопровождается уменьшением напряженности молекулы. В спектрах ПМР аминов **19**, **20** протоны метиленовой группы в положении 2 вместо ожидаемых триплетов дают секстетты, что характерно для напряженных систем. В продуктах перегруппировки с менее напряженной структурой (**21**, **22**) эти сигналы проявляются в виде триплета.

Интересным объектом для исследования перегруппировки в гетероциклическом ряду оказался 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин **23**, взаимодействие которого с аллилгалогенидами уже в растворе триэтиламина приводит к со-

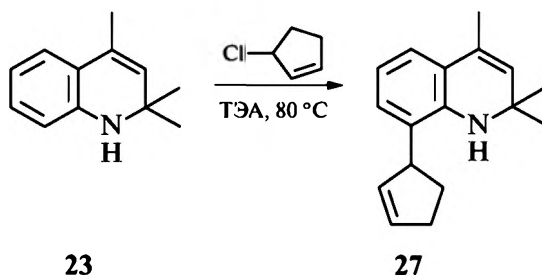
единениям **24**, **25**. По данным ГЖХ-анализа, процесс идет через стадию N-алкилирования, однако промежуточные N-алкенилдигидрохинолины не удалось выделить из-за их быстрой перегруппировки в 8-алкенильные производные **24**, **25**.



Расположение алкенильного радикала в соединении **25** в *орто*-положении доказано его встречным синтезом из 2-(1-метил-2-бутенил)анилина **26** и ацетона [10, 11].



Взаимодействие хинолина **23** с 2,3-дихлорпропеном не приводит к определенному соединению. Из **23** и циклопентенилхлорида в условиях N-алкилирования в растворе триэтиламина получен 8-(2-циклопентенил)дигидрохинолин **27** вместо ожидаемого N-(2-циклопентенил)дигидрохинолина.

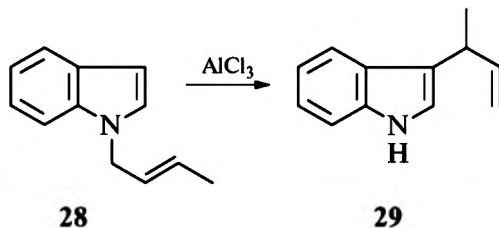


Строение **27** тоже подтверждено встречным синтезом из 2-(2-циклопентенил)анилина и ацетона. Вероятно, стерические затруднения в **23** способствуют легкому разрыву N–С-связи и миграции циклоалкенильной группы.

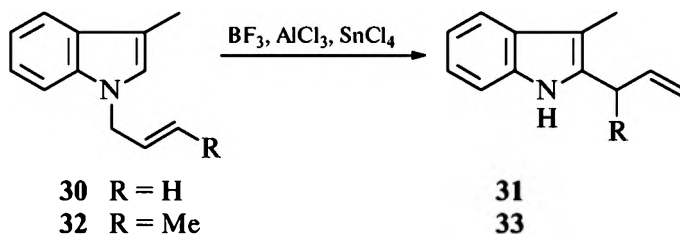
7.2. ПЕРЕГРУППИРОВКА N-АЛКЕНИЛИНДОЛОВ И ИНДОЛИНОВ

В 1970-е годы перегруппировке Кляйзена в ряду индолов и индолинов была посвящена серия работ [4, 12–15]. Как правило, реакция протекает под действием кислот Льюиса (BF_3 , AlCl_3 , SnCl_4), иногда применяются протонные кислоты, например CF_3COOH .

Изомеризация N-кротилиндола **28** протекает с инверсией алкенильного заместителя [12] и образованием β -алкенилиндола **29**.

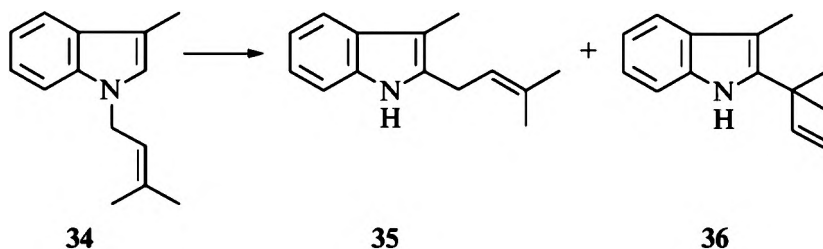


Характерной особенностью перегруппировки N-аллил-3-алкилиндолов является *орто*-миграция аллильного радикала [13–15].



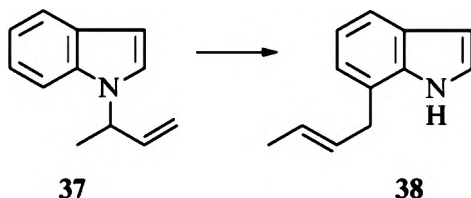
Величина 3-алкильного заместителя не влияет на скорость перегруппировки, а разветвленность аллильного звена ее облегчает. Так, если N-аллил-3-метилиндол **30** в присутствии кислот Льюиса практически не претерпевает изомеризацию, то N-кротил-3-метилиндол **32** дает продукт перегруппировки с выходом 18%.

Миграция N-пренильного радикала, протекающая с инверсией и без инверсии, происходит в мягких условиях.

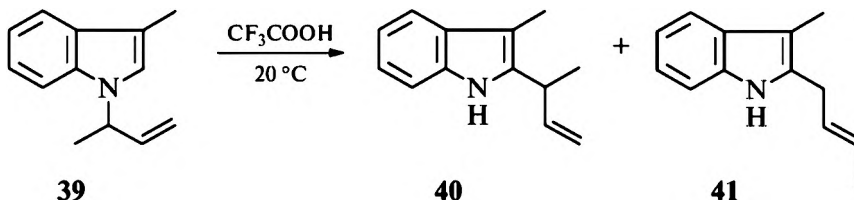


При совместной перегруппировке двух разных N-аллилиндолов отсутствуют перекрестные продукты.

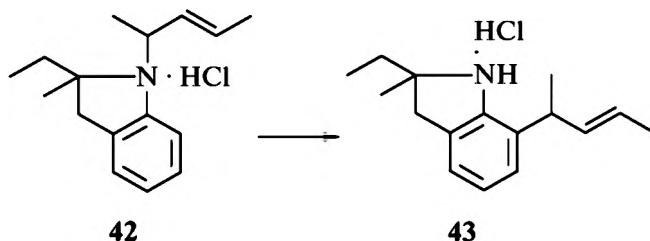
Аллильное звено в N-аллилиндолинах мигрирует в *орто*-положение бензольного кольца, причем перемещение несимметричных аллильных радикалов сопровождается их инверсией [4].



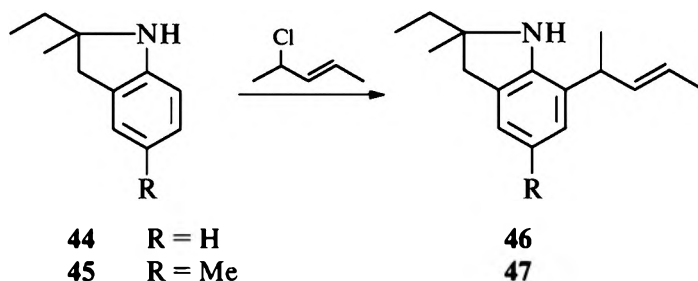
При гомогенном кислотном катализе N- α -метилаллил-3-метилиндол **39** перегруппировывается, образуя с инверсией и без инверсии аллильной группы 2-алкенилированные 3-метилиндолы **40**, **41** [16].



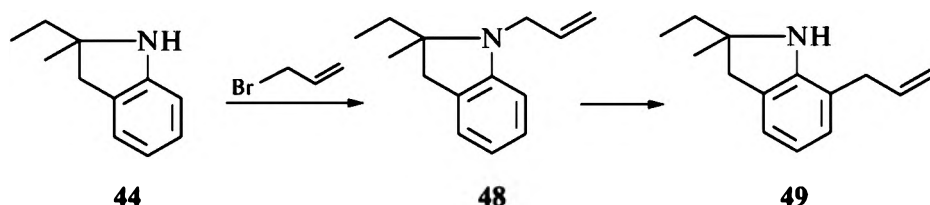
Интерес к перегруппировке Кляйзена в ряду индолинов возобновился после того, как был обнаружен факт самопроизвольной перегруппировки гидрохлорида N-(1-метил-2-бутенил)-2-метил-2-этилиндолина **42** при комнатной температуре в бензоле с почти количественным выходом [6].



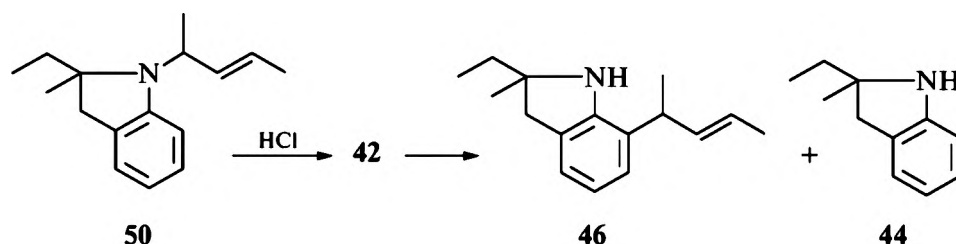
В дальнейшем эта реакция довольно подробно изучена в работе [7]. Установлено, что нагревание 4-хлор-2-пентена с избытком индолинов **44**, **45** при 150 °C приводит непосредственно к замещенным в бензольное кольцо продуктам.



Легкость исследуемой изомеризации подтверждается перегруппировкой хлористо-водородной соли N-аллил-2-метил-2-этилиндолина **48** в 2-метил-2-этил-7-аллилиндолин **49** при 150 °С, в то время как гидрохлорид N-аллиланилина в этих условиях не перегруппировывается. Нагревание бромистого аллила в избытке индолина **44** приводит тоже к перегруппированному продукту.



Контроль за протеканием реакции методом ГЖХ показывает постоянное присутствие в смеси N-замещенного производного **48**. Видимо, лимитирующей стадией процесса является стадия перегруппировки, тогда как при взаимодействии более активного 4-хлор-2-пентена обнаруживаются лишь продукты перегруппировки. На примере перегруппировки N-(1-метил-2-бутенил)-2-метил-2-этилиндолина **50** изучена зависимость скорости реакции от природы растворителей, причем наибольшая скорость реакции наблюдалась в растворителях с малой нуклеофильностью (табл. 7.2); исключение составляют 1,4-диоксан и этанол.



В работе [18] исследована amino-перегруппировка Кляйзена ряда N-(цикло)алкенил-2-метилиндолинов **51–54**. В качестве N-алкенилирующих агентов использованы аллилхлорид, метилаллилхлорид, 4-хлор-2-пентен, 3-хлорциклопентен,

3-хлорциклогексен, 3,4-дихлор-2-пентен и 2,4-дихлор-2-пентен. Полученные соединения подвергали перегруппировке в интервале температур 140–170 °С в ксилоле в присутствии кислот Льюиса. Результаты экспериментов приведены в табл. 7.3.

Таблица 7.2

Влияние растворителей на перегруппировку гидрохлорида N-(1-метил-2-бутирил)-2-метил-2-этилидолина 42*

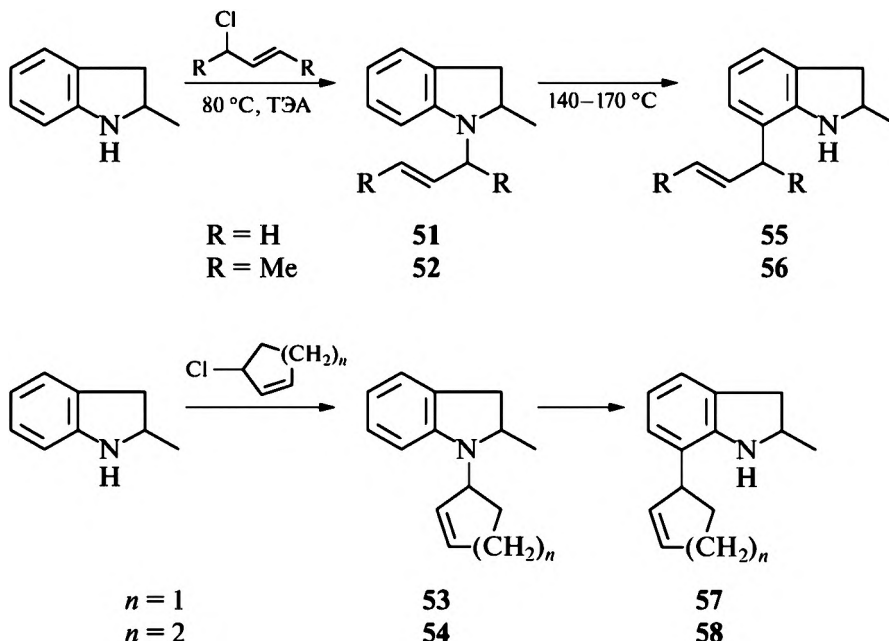
Растворитель	Выход соединений, %			Нуклеофильность [17]
	46	50	44	
Бензол	91	—	9	48
Диоксан-1,4	38,2	58,8	3	237
Этанол	37,9	57,1	5	235
Нитробензол	33,5	66,5	—	67
Вода	22,6	77,4	—	156
ДМФА	18,6	81,4	—	291
ДМСО	8,1	91,9	—	362

* Условия: $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[42] = 0,5$ моль/л, время реакции 18 ч.

Таблица 7.3

Условия реакции и выход продуктов перегруппировки N-(цикло)алкенил-2-метилицидолинов 51-54 в ксилоле

Соединение	Катализатор	Условия реакции		Продукт реакции	Выход, %
		$T, ^{\circ}\text{C}$	Время, ч		
51	ZnCl_2	140	6	55	52
51	AlCl_3	140	8	55	43
51	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	170	6	55	75
52	ZnCl_2	140	2	56	78
52	AlCl_3	140	5	56	75
52	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	170	3	56	70
53	ZnCl_2	140	1	57	81
53	AlCl_3	140	4	57	77
53	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	170	5	57	66
54	ZnCl_2	140	1	58	79
54	AlCl_3	140	4	58	75
54	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	170	5	58	61



Следует сказать, что не во всех случаях реакция перегруппировки протекает гладко. Так, продукты N-алкенилирования 2-метилиндолина 3,4-дихлор-2-пентеном и 2,4-дихлор-2-пентеном в условиях перегруппировки дают смолы, а N-(2-метилпропенил)-2-метилиндолин остается без изменений [18]. Вероятно, метильная группа в β -положении аллильного заместителя препятствует образованию переходного комплекса [2].

Термическая перегруппировка индолинов **51–54** протекает также значительно легче аналогичного превращения соответствующих N-аллиланилинов. Так, если N-(1-метил-2-бутенил)анилин перегруппировывается при 220 °C с образованием *орто*-продукта за 22 ч с выходом 30%, то 35%-ный выход для **52** достигается за 6 ч при 250 °C. Кроме того, индолин **50** претерпевает, хотя и с небольшим выходом, фотохимическую перегруппировку [19].

Легкость amino-перегруппировки Кляйзена индолинов **51–54**, возможно, объясняется уменьшением прочности связи N–C из-за стерических затруднений. Следует отметить, что в вышеприведенных условиях N-(2-метил-2-пропенил)-2-этилиндолин не перегруппировывается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katayama H., Takatsu N. Amino-Claisen rearrangement. II. Quaternary amino-Claisen rearrangement of anilinium compounds with ortho substituents // Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. P. 2465–2477.
2. Katayama H., Tachikawa Y., Takatsu N., Kato A. Amino-Claisen rearrangement. III. The effects of alkyl substituents on the allyl group upon the rearrangement // Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31, № 7. P. 2220–2233.
3. Katayama H., Higuchi Y., Kanoko K. Amino-Claisen rearrangement. V. Rearrangement of substituted tetrahydroquinolines involving competitive Cope rearrangement in reaction intermediate // Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32, № 6. P. 2218–2223.

4. Абдрахманов И.Б. Амино перегруппировка Кляйзена и превращения *орто*-алкенил-ариламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.

5. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Фатыхов А.А. и др. Реакции N- и C-алкениланилинов. III. Синтез и иодциклизация замещенных 2-(1-метил-2-бутенил)анилинов // Ж. орг. химии. 2002. Т. 38, вып. 1. С. 41–46.

6. Гатауллин Р.Р., Ишбердина Р.Р., Сотников А.М., Абдрахманов И.Б. Синтез 6-метил-4-(1-метил-2-бутен-1-ил)-2-(2-циклогексен-1-ил)- и 6-метил-4-(1-метил-2-бутен-1-ил)-2-(1-циклогексен-1-ил)анилинов // Ж. прикл. химии. 2005. Т. 78, вып. 3. С. 441–443.

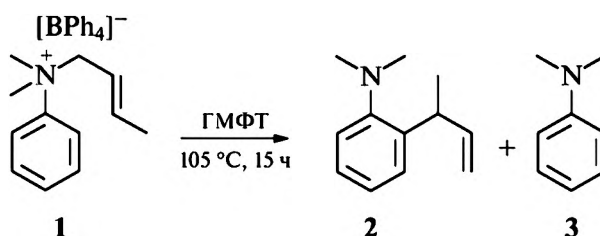
7. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Кудашев А.Р. и др. Синтез алкенильных производных дифтор-, трифтор- и нитроанилинов // Ж. прикл. химии. 2002. Т. 75, вып. 1. С. 95–97.

8. Гимадиева А.Р. Синтез новых производных 6-фторхинолонкарбоновой кислоты: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1999.

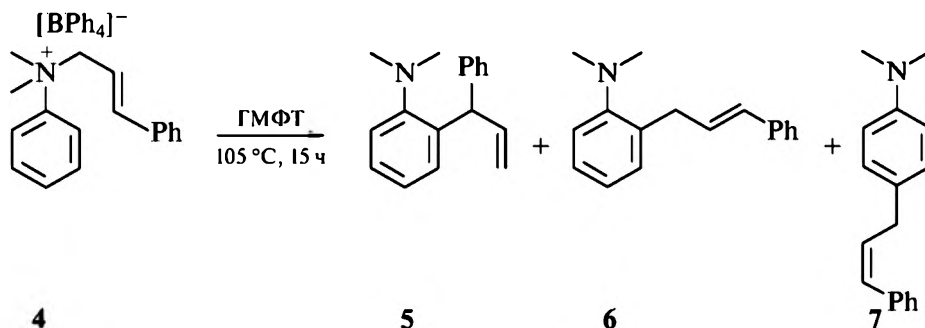
Глава 8

ПЕРЕГРУППИРОВКА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-(2-АЛКЕНИЛ)АРИЛАМИНОВ

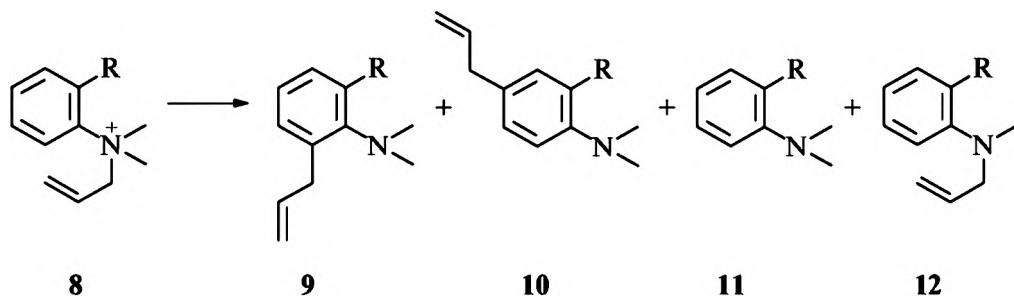
Вслед за кислотнo-катализируемой перегруппировкой аминов, кватернизацией исходного амина удалось осуществить ее другой каталитический вариант [1]. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении типичных признаков амино-перегруппировки Кляйзена. Так, перегруппировка N,N-диметил-N-кротилфениламмония **1** протекает с полной инверсией аллильного радикала и с селективным *орто*-алкенилированием.



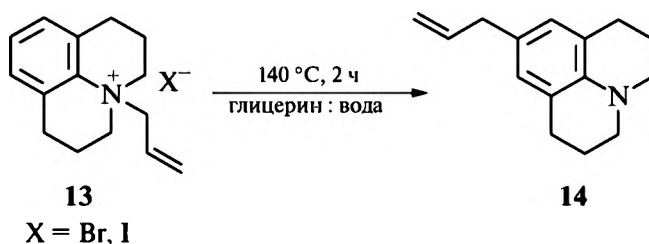
При наличии γ -фенильной группы в аллильном звене образуются продукты *орто*- и *пара*-замещения. В результате *орто*-миграции с инверсией или без инверсии аллильного радикала получают изомерные *орто*-алкениланилины **5** и **6**, а в *пара*-алкениланилине **7** структура алкенильного остатка сохраняется, как в исходном амине **4**.



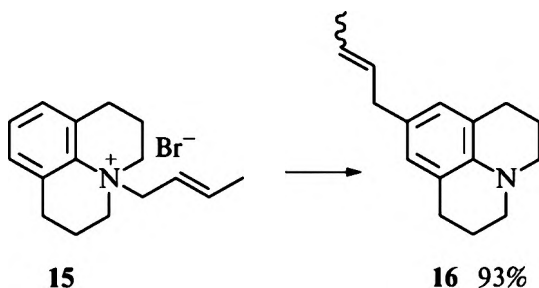
Амины **8** при нагревании в течение 2–4 ч до 140 °С в растворе глицерин-вода (2:1) претерпевают *орто*- и *пара*-миграцию аллильного заместителя и частичное дезалкенилирование.



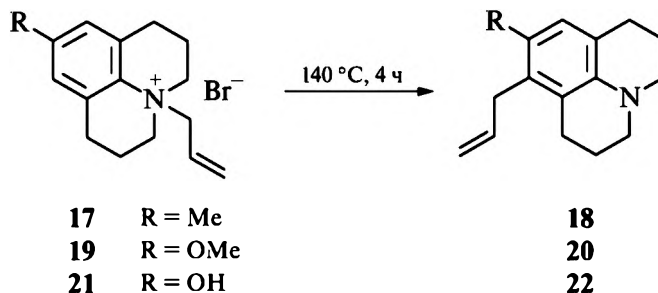
Наблюдается невысокий выход перегруппированных продуктов (при R = OMe до 2%) и направленная *орто*-селективность исследуемого процесса. Впоследствии эта схема катализируемой перегруппировки четвертичных солей была детально исследована в работах [1–5]. Так, Катаяма осуществил перегруппировку галогенидов 4-аллилюлолидиния **13** [4]. Оказалось, что аллильная группа мигрирует от азота исключительно в положение 9 юлолидинового кольца.



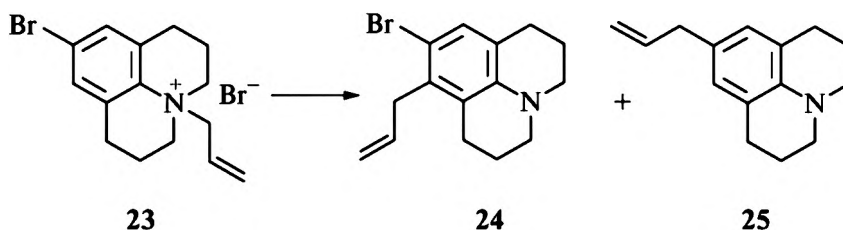
Перегруппировка бромистого 4-кротилюлолидиния **15** приводит практически с количественным выходом к 9-Е- и 9-*Z*-кротилюлолидинам **16** с сохранением скелета алкенильной группы.



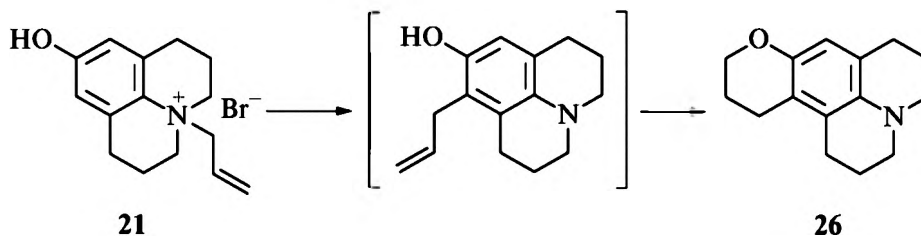
Влияние структурных факторов на направление процесса и состав полученных продуктов исследовано в работах [5, 6]. Блокирование положения 9 в солях N-алкенилюлолидиния приводит к продуктам *мета*-миграции.



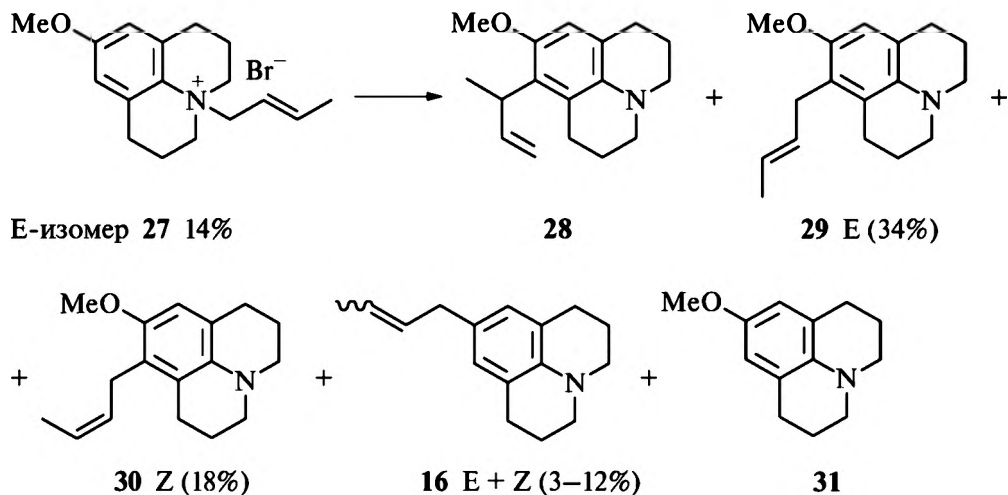
Атом галогена, занимающий положение 9, в условиях перегруппировки может замещаться на аллильный остаток. Так, из солей 9-бром-4-аллилюлолидиния **23** получаются соединения **24**, **25**.



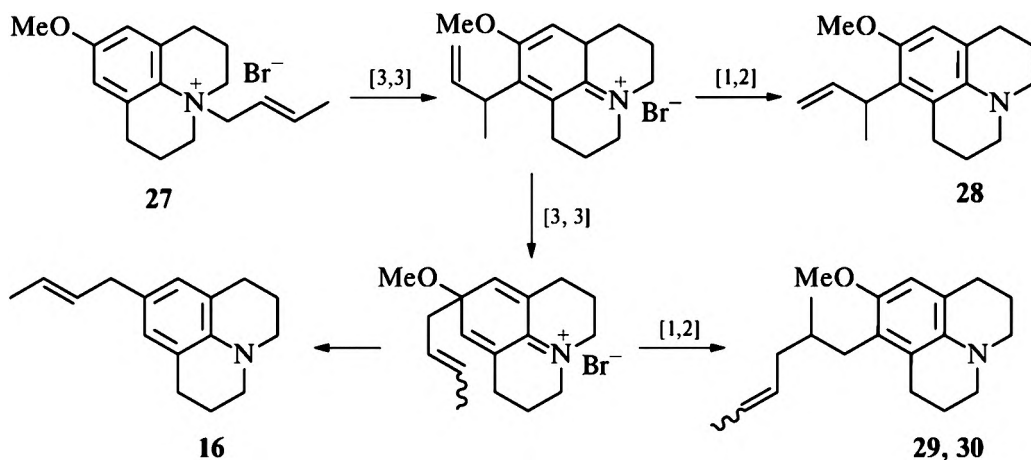
Если заместитель представляет собой гидроксил, как в **21**, то за *мета*-миграцией следует замыкание дигидропиранового кольца в **26**.



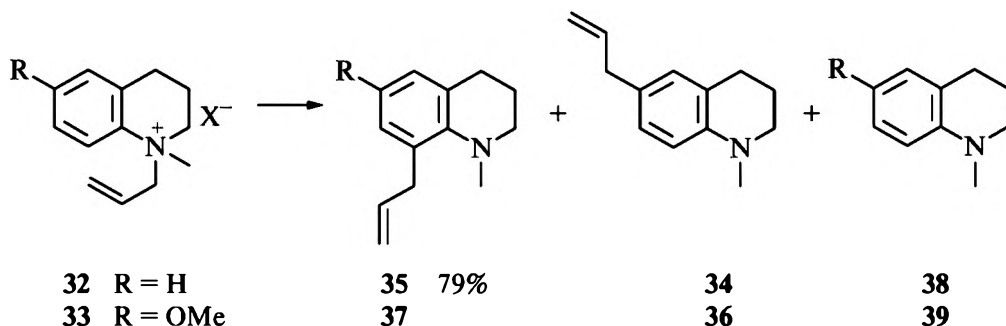
Бромистый 4(E)-критил-9-метоксиюлолидиний **27** образует смесь продуктов *мета*-миграции критильного остатка: соединение с инвертированным радикалом **28**, геометрические изомеры (E и Z) с неинвертированными критильными заместителями **29**, **30** и заместительной *пара*-миграции **16** алкенильного фрагмента.



Для перегруппировки **27** предложена схема, предполагающая [3,3]- и [1,2]-сигматропные реакции.

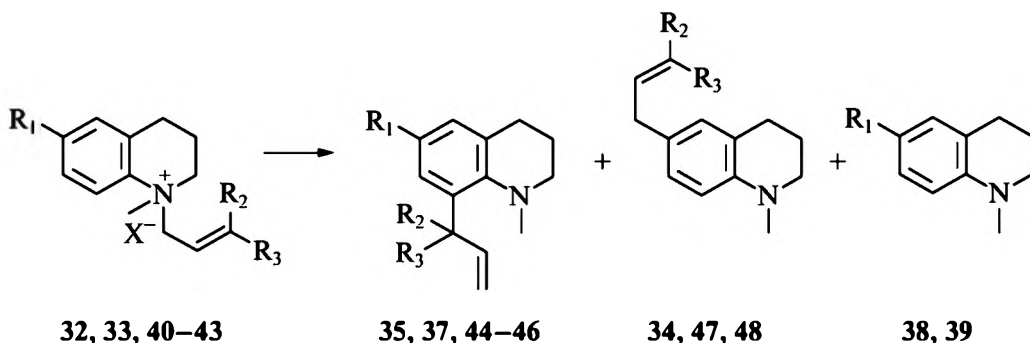


Производные тетрагидрохинолиния **32**, **33** в этих условиях перегруппировываются легко, образуя с высокими выходами 6- и 8-аллилтетрагидрохинолины (**34**, **35** и **36** соответственно).



Природа аниона в изученных солях существенно влияет на выход продуктов перегруппировки, который достигает максимума при использовании бромидов.

Производные тетрагидрохиолина **32**, содержащие разветвленный алкенильный остаток, изомеризуются в 6- и 8-алкенилтетрагидрохиолины. При N-пренильной группе преобладает процесс расщепления [2].



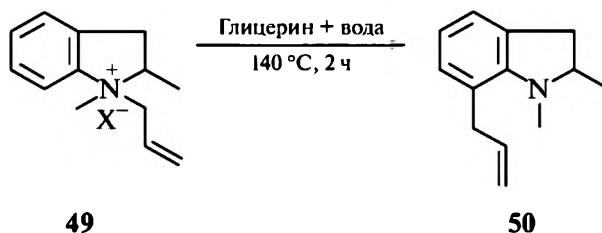
Реакция протекает при 140 °С в смеси глицерин-вода. Результаты приведены в табл. 8.1.

Таблица 8.1

Состав продуктов и условия перегруппировки соединений

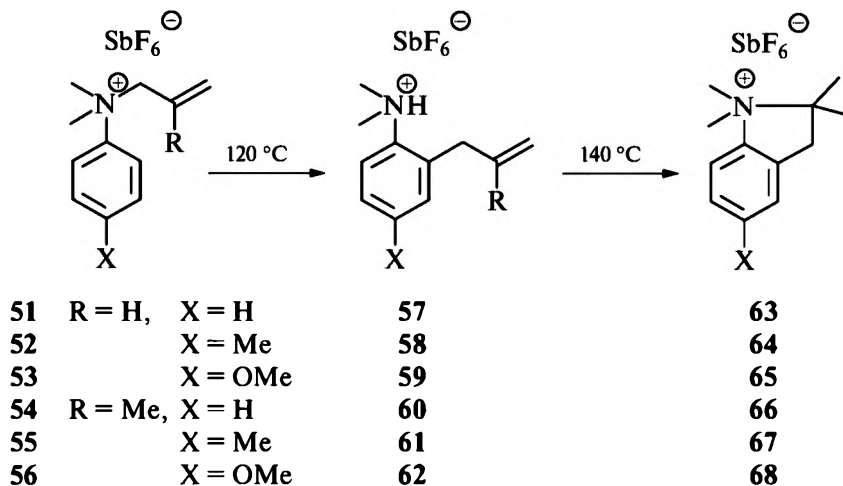
№ соединения	R ¹	R ²	R ³	Состав, % (№ соединения)		
32	H	H X = Br	H	90,1 (35)	4,3 (34)	5,5 (38)
33	OMe	H X = Br	H	96,4 (37)	—	2,9 (39)
40	H	Me X = Br	H	45,5 (44)	52,5 (47)	2,0 (38)
41	OMe	Me X = Br	H	95,0 (45)	—	4,7 (39)
42	H	Me X = Br	Me	4,9 (46)	4,6 (48)	81,5 (38)
43	OMe	Me X = BF ₄	Me	—	—	72,0 (39)

Соединения ряда индолина **49** с высоким выходом изомеризируются в 7-алкенилиндолиты [1].

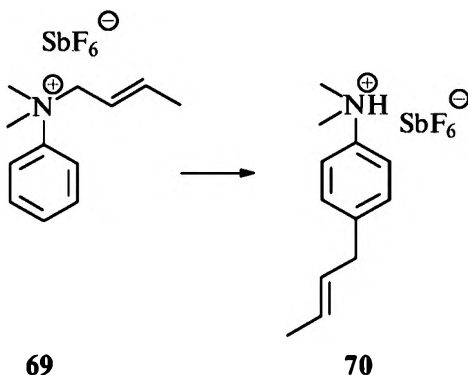


Перегруппировка ониевых соединений является частным случаем каталитической перегруппировки аминов по Кляйзену.

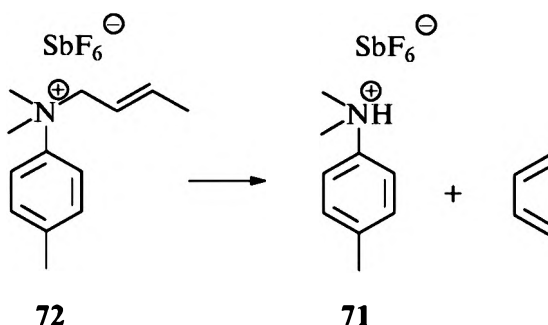
Из более поздних публикаций можно отметить работу корейских авторов [7]. Нагревание солей N-алкениланилинов **51–56** при 120 °C в течение 1 ч приводит к образованию смеси 2-аллиланилина **57–62** и N,N-диметилиндолиниевых солей **63–68**. При повышении температуры до 140 °C из реакционной массы выделены лишь индолиниевые соли **63–68**.



При нагревании N-критилзамещенной соли **69** при 140 °C образуется лишь 4-критиланилиниевая соль **7**, являющаяся, по мнению авторов, продуктом двойной [3,3]-сигматропной перегруппировки.



Однако при блокировании *пара*-положения ароматического кольца в тех же условиях *орто*-замещенный продукт не обнаружен, образуются только N,N-диметилтолуидин **71** и бутadiен [7], что ставит под сомнение предложенный авторами механизм.



Таким образом, каталитическая amino-перегруппировка Кляйзена, в отличие от термического процесса, протекает направленно в достаточно мягких условиях. Метод обладает несомненными достоинствами при внедрении непредельных углеводородных заместителей в ароматическое ядро ариламинов. Для препаративных целей катализ ZnCl_2 может оказаться более предпочтительным, хотя гомогенный катализ кислотами Бренстеда тоже имеет определенные преимущества при решении ряда задач. Тем не менее оба каталитических варианта не исключают протекания побочных процессов — циклизации (в присутствии хлорида цинка), гидратации и ацилирования (при гомогенном кислотном катализе).

Учитывая, что внедрение алкильных и алкенильных заместителей в бензольное кольцо ароматических аминов может достигаться и другими методами, например реакцией Фриделя–Крафтса, имеет смысл провести сравнительный анализ известных способов C-алкилирования ароматических соединений. Главы 9 и 10 посвящены этому вопросу.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Katayama H., Takatsu N.* Amino-Claisen rearrangement II. Quaternary amino-Claisen rearrangement of anilinium compounds with ortho substituents // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. V. 29. P. 2465–2477.
2. *Katayama H., Tachikawa Y., Takatsu N., Kato A.* Amino-Claisen rearrangement. III. The effects of Alkyl substituents on the allyl group upon the rearrangement // *Chem. Pharm. Bull.* 1983. V. 31, № 7. P. 2220–2233.
3. *Katayama H., Higuchi Y., Kanoko K.* Amino-Claisen rearrangement. V. Rearrangement of substituted tetrahydroquinolines involving competitive Cope rearrangement in reaction intermediate // *Chem. Pharm. Bull.* 1984. V. 32, № 6. P. 2218–2223.
4. *Katayama H.* Amino-Claisen rearrangement of N-allyl-julolidinium halides // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980. P. 1009–1011.
5. *Katayama H., Ohkoshi M., Kaneko K.* Amino-Claisen rearrangement of N-allyl-julolidinium derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* 1984. V. 32, № 5. P. 1770–1779.
6. *Katayama H.* Amino-Claisen rearrangement. I. // *Chem. Pharm. Bull.* 1978. V. 26, № 7. P. 2027–2035.
7. *Shin J.-H., Park J., Lee Y., Lee Ch.* Rearrangement and cyclization of N-allyl quaternary anilinium salts // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2000. V. 21, № 2. P. 157–158.

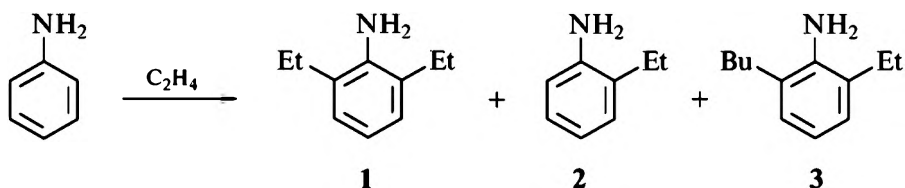
Глава 9

МЕТОДЫ СЕЛЕКТИВНОГО ОРТО-АЛКИЛИРОВАНИЯ АРИЛАМИНОВ

С учетом того что перегруппировка ароматических аминов по Кляйзену является новым эффективным методом *орто*-алкенилирования, представлялось целесообразным сопоставить возможности этого метода с другими традиционными способами *орто*-замещения, в частности с селективным *орто*-алкилированием.

Селективное *орто*-алкилирование привлекло внимание исследователей в связи с широким применением полученных веществ в качестве полупродуктов для синтеза пестицидов [1–3].

Первый несомненный успех в этом отношении был достигнут благодаря проведению алкилирования анилина в присутствии каталитических количеств анилида алюминия [4–7]. Процесс реализуется в препаративных масштабах только при 300–330 °С и под давлением 200 атм. Основным продуктом реакции является 2,6-диэтиланилин **1**. В реакционной смеси обнаружены также незначительные количества 2-этиланилина **2** и 2-этил-6-*втор*-бутиланилина **3**. Образование *пара*-замещенных продуктов не было обнаружено.



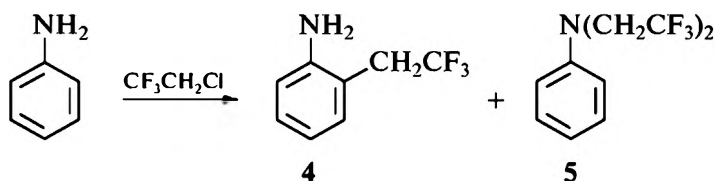
Анилины с моноалкильными радикалами в ядре и при азоте в этих условиях подвергаются исключительно *орто*-, а при 2,6-экранировании только *пара*-алкилированию. Предложенный механизм процесса предполагает образование промежуточного диен-имина, который с переносом протона изомеризуется в 2-этиланилин **2**.

В работах [8–10] обсуждены результаты *орто*-алкилирования анилина и *о*-толуидина. Наибольший выход *о*-этиланилина достигается при 315 °С и давлении 100–110 атм в присутствии 5–7,5% анилида алюминия.

Алкилирование анилина пропиленом, бутиленом и изобутиленом в присутствии анилида алюминия также приводит к моноалкильным производным, но выход не превышает 5% [5, 6].

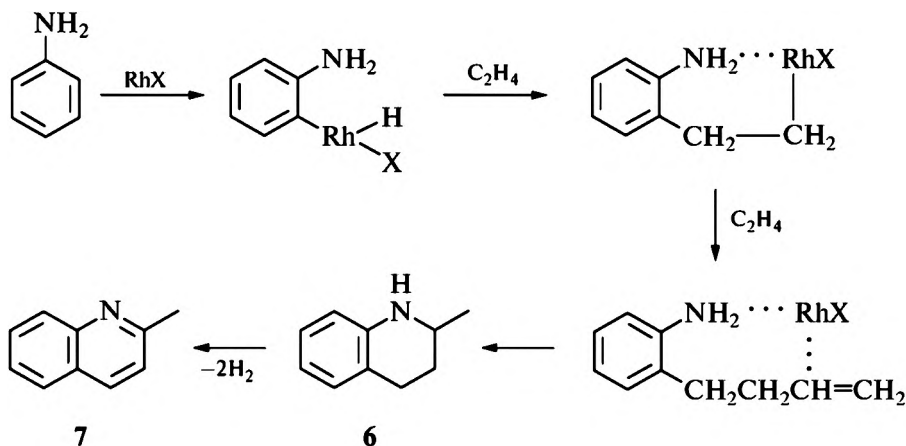
Добавка к анилиду алюминия кислот Льюиса в мольном соотношении 2:1 существенно активирует процесс алкилирования и позволяет достигнуть количественного выхода 2,6-диэтиланилина **1**. При алкилировании анилина этиленом в присутствии до 5 мол.% порошкообразного алюминия выход целевого продукта достигает 85% [7]. В патентах [11–13] описываются результаты алкилирования ариламинов в присутствии каталитических систем на основе соединений алюминия и промотирующих добавок. Так, процесс алкилирования ароматических аминов при катализе продуктами взаимодействия алюминия или алюминийсодержащих соединений (триалкилалюминий-, диалкилалюминий-, галогенидов, гидридов, амидов алюминия) приводит в течение 1–8 ч к 2,6-диэтиланилину **1** при температурах 200–400 °С и давлениях 34–204 атм.

Для каталитического алкилирования успешно использован порошкообразный алюминий в растворе галогенуглеводородов [14]. Ариламины алкилируются низшими олефинами [15] в присутствии производных алюминия, полученных из алюмоорганических соединений и меркаптанов или первичных, а также вторичных аминов. Алкилирование в *орто*-положение осуществляется также при взаимодействии анилина с некоторыми фторуглеводородами в присутствии Fe, Ni, Co, Cu, при этом одновременно протекает и N-алкилирование [16].

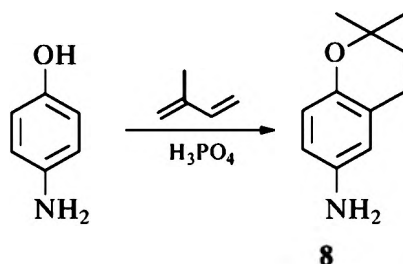


При применении других каталитических систем *орто*-алкилирование анилина этиленом сопровождается гетероциклизацией в производные хинолина [17–20].

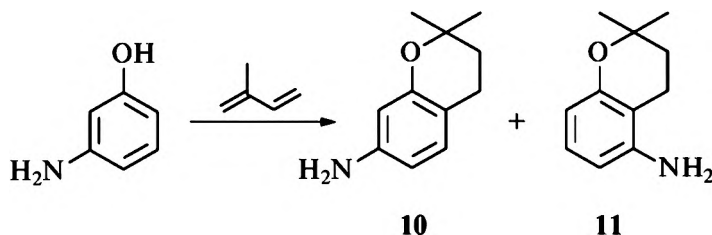
Показано, что из анилина и этилена при давлении 100 атм и температуре 200 °С в присутствии Rh образуются 2-метилхинолин и этиланилин, соотношение которых составляет 1:3. Предлагается пятистадийный механизм образования 2-метилхинолина, первый из которых представляет *орто*-металлирование. Затем следует карбометаллирование с изомеризацией и дегидрированием [17].



Такое направление процесса алкилирования наблюдается и в присутствии солей Pt, Pd, Ru [18–20]. Алкилирование *n*-аминофенола изопреном в присутствии фосфорной кислоты [21] происходит, по-видимому, через 2-изопентенил-4-аминофенол, который циклизуется в **8**.



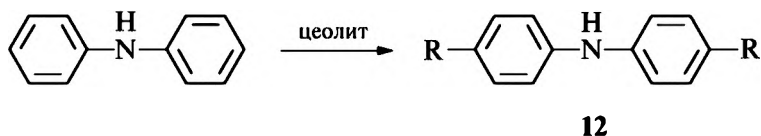
Из *мета*-аминофенола в этих условиях образуется смесь двух изомерных гетероциклических соединений [22, 23].



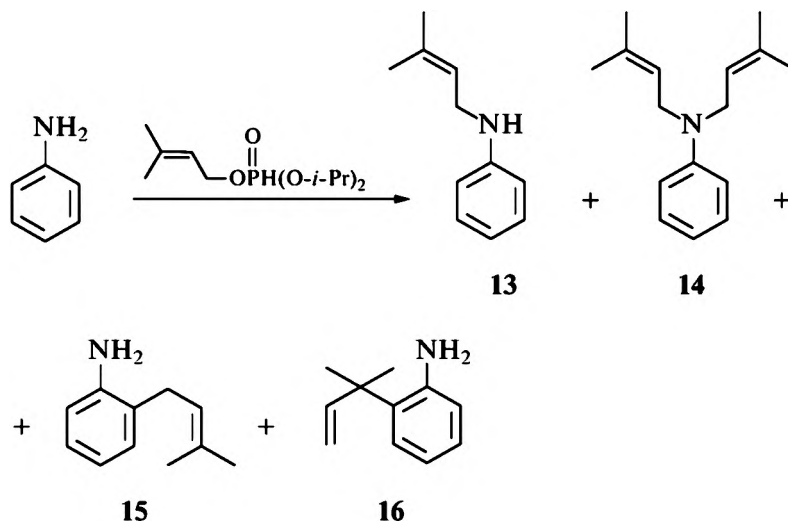
Советскими авторами [24, 25] изучено взаимодействие анилина, дифениламина и других ариламинов с различными циклоалкенами. Взаимодействие анилина с 1-метилциклогексеном в присутствии модифицированного алюмосиликатного катализатора приводит с выходом 70% к 4-(4-метилциклогексил)анилину. При использовании промышленного шарикового цеолитсодержащего катализатора удалось осуществить алкилирование этих ариламинов шестью различными циклоалкенами. Реакцию проводили в интервале температур 110–130 °С при мольном соотношении амин: циклоалкен 1:3 в течение 4–6 ч.

Во всех случаях наблюдалось *пара*-алкилирование ароматического кольца с выходами образующихся продуктов 52–54%.

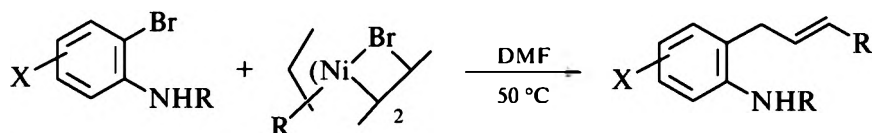
В температурном интервале 280–300 °С циклоалкилируется в присутствии этих катализаторов и дифениламин, образуя с выходом 50–60% *пара*-замещенные дифениламины.



Недавно был разработан новый метод *орто*-алкилирования аминов [26]. Так, при взаимодействии ариламинов с пренилдиизопропилфосфатом в присутствии эфирата BF_3 получены 2-прениланилин и его изомерный *орто*-замещенный аналог. Эта схема не исключает образования и N-замещенных прениланилинов.



В работе [27] за счет применения π -аллилникелевого комплекса предложен другой интересный метод *орто*-алкилирования.



Таким образом, среди представленных в этом разделе методов *орто*-алкилирования наиболее важные результаты получены при алкилировании ариламинов олефинами в присутствии анилида алюминия. Однако этот способ приводит только к 2,6-диалкиланилинам и, несмотря на каталитический вариант, требует жестких условий. Катализ промышленными катализаторами способствует проведению алкилирования в более мягких условиях, но при этом образуются только *пара*-замещенные анилины. Другие предложенные методы *орто*-алкилирования, хотя и имеют определенные синтетические преимущества, но представлены всего единичными примерами. Поэтому все эти методы не выдерживают сравнения с таким универсальным методом региоспецифичного *орто*-алкилирования ароматических аминов, каким является перегруппировка аминов по Кляйзену.

ЛИТЕРАТУРА

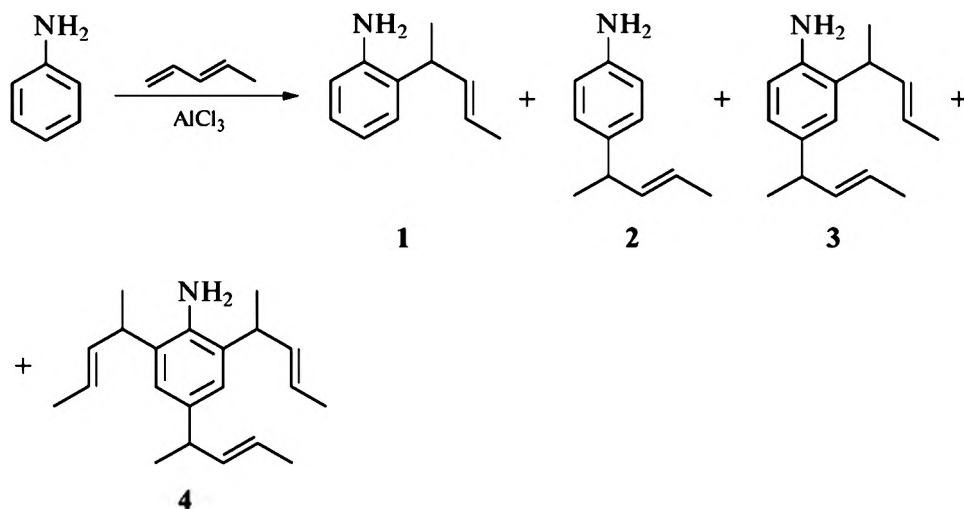
1. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н. Справочник по пестицидам. М.: Химия, 1985. 352 с.
2. Лобов В.П., Ефимов Г.А. Пестициды. Киев, 1963. 275 с.

3. Мельников Н.Н. Химия и технология пестицидов. М.: Химия, 1974. 766 с.
4. Ecke G.G., Napolitano J.P., Kolka A.J. The ortho-alkylation of aromatic amines // J. Org. Chem. 1956. V. 21. P. 711–712.
5. Ecke G.G., Napolitano J.P., Filbry A.H., Kolka A.J. Ortho-alkylation of aromatic amines // J. Org. Chem. 1957. V. 22. P. 639–642.
6. Strog R. Über ein neues Verfahren zur Kernalkylierung aromatischer Amine // Angew. Chem. 1956. Bd. 68, № 11. S. 387.
7. Strog R., Ebersberger J., Haberland H., Hahn W. Alkylierung aromatischer Amine // Angew. Chem. 1957. Bd. 69, № 4. S. 124–131.
8. Ervin V., Antalae S. Anilin es o-toluidin orthohelyzeti alkilalasa etülnel // Nehezevegyipari Kut. Intez. kozl. 1974. № 5. P. 115–119; РЖХим. 1976. 3Н136.
9. Ervin V., Laizlo G. Anilin etilezesenek kinetical Vizsgalata // Nehezevegyipari Kut. Intez. kozl. 1979. № 8. P. 33; РЖХим. 1980. 11Б974.
10. Ervin V., Laizlo G. o-Toluidin etilezesenek kinetical vizsgalata // Nehezevegyipari Kut. Intez. kozl. 1979. № 8. P. 5–18. РЖХим. 1980. 11Б975.
11. Пат. 3649693 США. Aromatic amine alkylation process / J.P. Napolitano. РЖХим. 1972. 23Н142П.
12. Пат. 554820 Швейц. Verfahren zur Herstellung von kernalkylierten aromatischer Aminen / E. Franke, F. Walter, S. Joerg, T. Istvan. РЖХим. 1975. 11Н270П.
13. Пат. 41-4219503 США. Process for producing 2,6-di-alkylanilines / J.C. Wollensak, D.H. Lucast. РЖХим. 1981. 9Н154П.
14. Пат. 41-45384 Япон. Получение орто-алкилароматических аминов / И. Тако, О. Хасию, М. Садамаса, К. Киеси. РЖХим. 1982. 14Н156П.
15. Пат. 49-39711 Япон. Алкилирование первичных и вторичных ариламинов / О. Фукио, Ю. Обаяси, М. Садамаса, К. Киеси. РЖХим. 1982. 15Н132П.
16. Пат. 7411263 Франция. Trifluoroethylanilines / F. Louis, P. Jacques, S. Robert. РЖХим. 1977. 1Н175П.
17. Diamond S.E., Szalkiewicz, Mares F. Reaction of aniline with olefins catalyzed by group 8 metal complexes: N-alkylation and heterocycle formation // J. Am. Chem. Soc. 1979. V. 101, № 2. P. 490–491.
18. Пат. 50-155862 Япон. Получение 2-метилхинолинов из этилена и производных анилина / Н. Такаюки, М. Тэйдзиро. РЖХим. 1978. 21Н248П.
19. Watanabe Y., Yamamoto M., Shim S.Ch. et al. The rhodium catalyzed N-heterocyclization. The synthesis of quinidines from aminoarenes and aldehydes // Chem. Lett. 1979. № 8. P. 1025–1026.
20. Watanabe Y., Tsuji Y., Ohsugi Y. The ruthenium catalyzed N-alkylation and N-heterocyclization // Tetrahedron Lett. 1981. № 22. P. 2667–2670.
21. Ahluwalia V.K., Arora K.K., Saroj Anand. Nuclear isoprenylation of Aminophenols: synthesis of aminosubstituted 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2-1-benzopyrans // Indian Chem. 1984. V. 23B, № 2. P. 129–131.
22. Saeed Ahmad Khan, Krishnamurti M. Synthesis of euchrestaflavanone // Indian Chem. 1984. V. 23B. P. 887–888.
23. Ahluwalia V.K., Arora K.K., Jolly R. S. Acid-catalysed condensation of isoprene with phenols. Formation of 2,2-dimethylchromans // J. Chem. Soc. 1982. № 2. P. 335.
24. Садыков Ш.Г., Гусейнов Н.С., Валишвили Э.С., Гасанов А.И. Циклоалкилирование анилина альфа-метилциклогексеном // Азерб. нефт. хоз-во. 1980. С. 8–55.
25. Садыков Ш.Г., Гусейнов Н.С., Абдалов Д.Д. Взаимодействие анилина и дифениламина с алкилциклопентанами // Нефтехимия. 1986. Т. 26, № 1. С. 117–123.
26. Araki S., Manabe S.-I., Butsugan Y. Prenylation of aromatic amines and nitrogen-containing aromatic heterocycles by prenyl diisopropyl phosphate // Bull. Chem. Soc. Jap. 1984. V. 57, № 5. P. 1433–1434.
27. Hegedus L.S., Allen G.F., Bozell I.I., Waterman E.L. Palladium-assisted intramolecular amination of olefins. Synthesis of nitrogen heterocycles // J. Am. Chem. Soc. 1976. V. 100. P. 5800–5807.

Глава 10

АЛКЕНИЛИРОВАНИЕ АРИЛАМИНОВ ПИПЕРИЛЕНОМ

Известно, что альтернативой амино-перегруппировке Кляйзена является прямое каталитическое алкенилирование ариламинов диенами [1, 2]. В работах [3–7] довольно подробно изучено алкенилирование анилина и его замещенных производных пипериленом. Установлено, что в присутствии кислот Льюиса данная реакция также приводит к С-алкенильным производным анилина, однако качественный и количественный состав образующихся продуктов существенно отличается от состава реакционной смеси, полученной в ходе амина-перегруппировки. Наиболее эффективным катализатором является AlCl_3 .



В табл. 10.1 приведены данные по алкенилированию анилина пипериленом в присутствии AlCl_3 в различных растворителях.

Таблица 10.1

Алкенилирование анилина пипериленом в присутствии $AlCl_3$

Условия реакции			Выход, %				Общий выход, %
$T, ^\circ C$ / время, ч	Растворитель	Соотношение анилин:пиперилен, моль	1	2	3	4	
80/5	Толуол	1:1	3	24	4	—	34
80/4	Толуол	1:1	2	15	2	—	21
80/3	Толуол	1:1	1	10	1	—	13
100/5	Толуол	1:1	6	20	5	—	32
100/5	Толуол	1:3	2	22	11	2	43
120/5	Толуол	1:1	2	13	5	—	19
130/5	Толуол	1:1	3	14	2	—	19
130/5	Толуол	1:3	4	16	5	3	28
100/5	Бензол	1:1	5	10	5	4	24
100/5	Бензол	1:1	9	13	6	6	34
130/5	Бензол	1:1	24	27	14	2	67
130/5	Бензол	1:3	9	7	36	34	86
130/5	Бензол	2:1	9	19	4	—	32
130/5	Бензол	1:5	—	—	1	98	99
150/5	Бензол	1:1	2	18	6	3	29
180/5	Бензол	1:1	6	16	9	5	36
200/5	Бензол	1:1	12	20	2	1	35
100/5	Гексан	1:1	12	33	8	2	57
130/5	Гексан	1:1	21	45	16	2	84
130/5	Гексан	1:3	19	25	44	5	93
150/5	Гексан	1:1	15	18	21	2	56

Отмечаются существенное превышение доли *пара*-алкенильного производного **2** и сравнительно высокое содержание ди- и триалкениламинов **3**, **4**. При большом избытке пиперилена с высоким выходом образуется только триал-

кениланилин, но во всех остальных случаях общий выход продуктов довольно низкий. Максимальный выход (45%) амина **2** достигнут при нагревании эквимольных количеств анилина и пиперилена при 130 °С в растворе гексана. 2-Алкениламин **1** с выходом 24% образуется при нагревании этих веществ в среде бензола. 2,4-Диалкениланилин **3** получен с выходом 44% нагреванием анилина с трехкратным избытком пиперилена при 130 °С в растворе гексана. Использование избытка пиперилена ведет к повышению выхода 2,4,6-триалкениланилина **4**. Так, нагревание бензольного раствора анилина с 5-кратным избытком пиперилена приводит к триалкенильному продукту **4** с выходом 98%.

Очевидно, наиболее технологичным методом прямого алкенилирования ариламинов является проведение его под действием нанесенных катализаторов. Поэтому с целью разработки метода С-алкенилирования анилина пипериленом под действием нанесенных катализаторов применены следующие каталитические системы: 10 и 18% фосфорная кислота на кизельгуре, 10% фосфорная кислота на силикагеле, а также СФ-300 (полифосфорная кислота). Результаты экспериментов представлены в табл. 10.2. Наиболее высокий выход

Таблица 10.2

Алкенилирование анилина под действием кислот Бренстеда*

Катализатор	Соотношение анилин:пиперилен, моль	T, °С	Выход, %			Общий выход, %
			1	2	3	
10% H ₃ PO ₄ на силикагеле	1:1	180	6,5	4,5	—	11
	1:2	180	12,5	6	—	18
	1:3	180	9	8	—	17
10% H ₃ PO ₄ на кизельгуре	1:1	180	11,5	10,5	—	22
	1:2	180	14	12	Следы	26
	1:3	180	22	20	2	44
18% H ₃ PO ₄ на кизельгуре	1:1	180	12	9	—	21
	1:2	180	18	21	3	42
	1:3	180	34	29	6	69
СФ-300 (полифосфорная кислота)	1:1	180	4,5	14	—	8,5
	1:2	180	19	16	—	35
	1:3	180	30	14	6	50
10% H ₃ PO ₄ на силикагеле	1:1	200	7	5	—	12
	1:2	200	9	8	5	22
	1:3	200	14	8	7	29
10% H ₃ PO ₄ на кизельгуре	1:1	200	12	5	3	20
	1:2	200	10	9	5	24
	1:3	200	16	12	8	36
18% H ₃ PO ₄ на кизельгуре	1:1	200	13	10	—	23
	1:2	200	15	14	4	33
	1:3	200	21	19	6	46
СФ-300 (полифосфорная кислота)	1:1	200	6	6	—	12
	1:2	200	12	15	—	27
	1:3	200	19	17	5	41

* Продолжительность реакции 5 ч.

Таблица 10.3

Получение С-(1-метил-2-бутенил)анилинов под действием катионита КУ-2*

T, °C	Соотношение анилин:пиперилен	Выход, %					Общий выход, %
		N-AA**	1	2	3	4	
150	1:1	2	3	3,5	—	—	8,5
150	1:3	3	9	14	—	—	26
180	1:1	—	22	17	1	—	40
180	1:3	—	44	18	35	2	99
200	1:1	2	30	10	13	—	53
200	1:3	—	40	21	5	5	71
220	1:1	—	17	6	4	—	27
220	1:3	—	22	15	18	2	57

* Продолжительность реакции 5 ч.

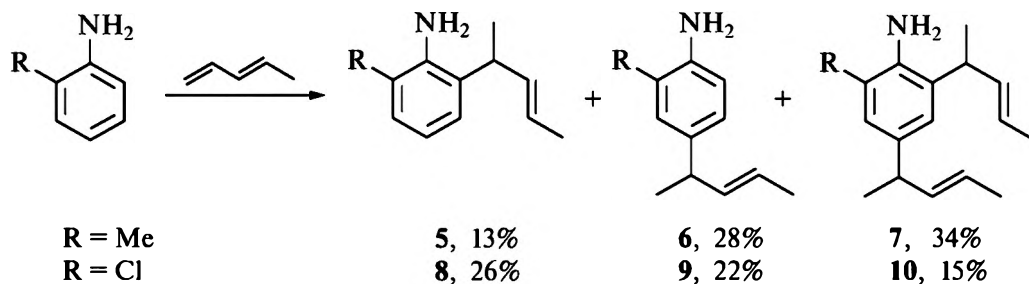
** N-(1-метил-2-бутенил)анилин.

(69%) достигнут при использовании 18% фосфорной кислоты, нанесенной на кизельгур. Дополнительными опытами доказано, что при трехкратном использовании этого катализатора общий выход продуктов снижается не более чем на 5%. Следует также отметить, что под действием данных катализаторов в основном образуются *орто*- и *пара*-алкенилированные анилины. Доля *орто*-алкениланилина 1, достигающая 34%, всегда превышает долю *пара*-продукта 2. Возможно, при данных условиях одновременно с прямым С-алкенилированием идет N-алкенилирование с последующей амино-перегруппировкой. Выход 2,4-диалкенильного продукта 3 не превышает 8%.

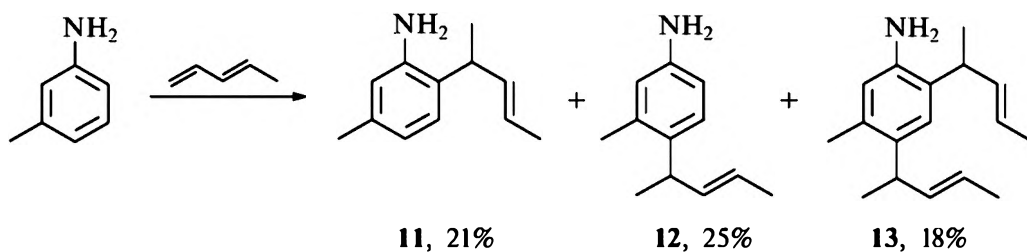
Катионит КУ-2 является перспективным катализатором амино-перегруппировки Кляйзена. Использование этого катализатора для прямого алкенилирования ариламинов также дает хорошие результаты (табл. 10.3) [3, 4].

Наиболее оптимальная температура реакции находится в области 180–200 °C. Проведение процесса при более высоких температурах снижает выход образующихся продуктов из-за полимеризации пиперилена. Как и в предыдущем случае, доля *орто*-алкенильного соединения выше, чем *пара*-продукта. В отличие от использования нанесенных кислот Бренстеда, применение КУ-2 приводит к повышению выхода продуктов 2,4-диалкенилирования. При 150 °C наблюдаются образование и расходование N-алкениланилина. Возможно, что преобладание *орто*-продукта в реакционной смеси является следствием параллельно протекающей амино-перегруппировки Кляйзена.

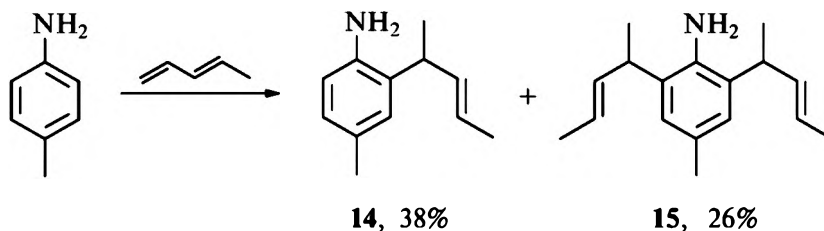
Различные производные анилина тоже вовлечены в реакцию с пипериленом [4]. Когда одно из *орто*-положений в молекуле ариламина занято, образуется смесь трех продуктов в сопоставимых количествах.



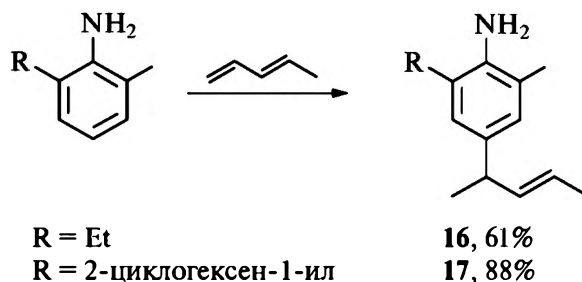
Реакция пиперилена с *m*-толуидином тоже приводит к смеси трех продуктов, причем замещение не затрагивает 2-положение между амино- и метильной группами.



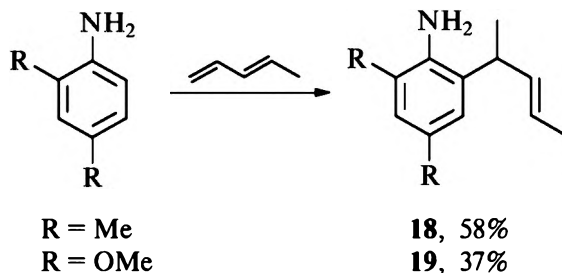
Если *para*-положение занято, образуются два продукта [5].



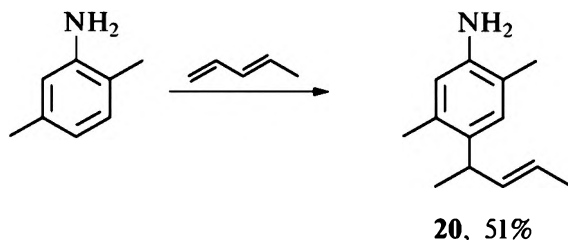
Реакция успешно протекает и в том случае, если оба *орто*-положения заняты [4, 6].



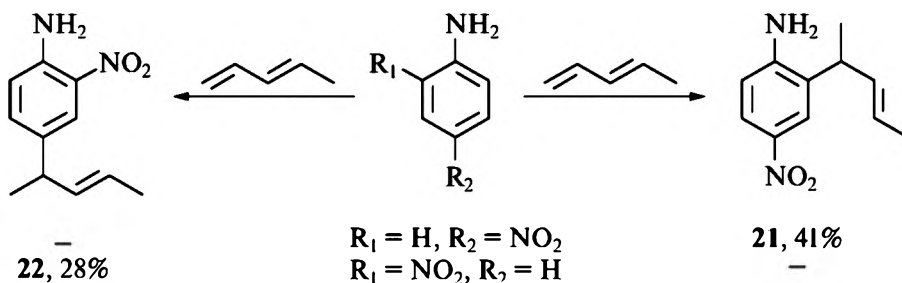
2,4-Дизамещенные анилины естественным образом дают единственный продукт, причем в случае электронодонорных метильных групп выход значительно выше.



Также единственный продукт образует 2,5-ксилидин, хотя в этом случае могли бы быть и другие возможности.

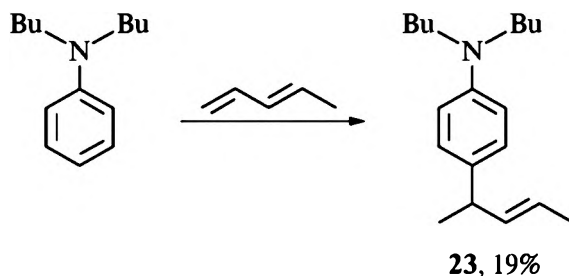


Взаимодействие *n*-нитроанилина с пипериленом в бензоле при 135 °С в присутствии AlCl_3 приводит к соединению **21** с выходом 41%. В тех же условиях *o*-нитронилин алкилируется в *para*-положение с выходом 28% [7].



Третичные ариламины алкенилируются с трудом. Например, при взаимодействии *N,N*-дибутиланилина с пипериленом образуется *para*-алкенильное соединение **23** с выходом 19%. Это свидетельствует, по мнению авторов, что появление *орто*-замещенных продуктов происходит через перегруппировку Кляйзена. По-видимому, этот процесс протекает параллельно с прямым

пара-алкенилированием. Следует отметить, что даже при 5-кратном использовании одной и той же порции КУ-2 выход продуктов не снижается.



Представленные выше результаты дают основание полагать, что механизм прямого алкенилирования ариламинов под действием кислот Льюиса и Бренстена различный. При взаимодействии анилина с пипериленом в присутствии кислот Льюиса происходит прямое С-алкенилирование преимущественно в *пара*-положение. Кислоты Бренстеда, наряду с прямым *пара*-алкенилированием, вероятно, способствуют также N-алкенилированию с последующей перегруппировкой.

Проведение алкенилирования индивидуальными *цис*- и *транс*-пипериленами приводит к интересным результатам. *Транс*-пиперилен реагирует с анилином в присутствии AlCl_3 с образованием *орто*- и *пара*-алкенилированных соединений с выходами 15 и 23% соответственно (табл. 10.4), тогда как *цис*-пиперилен дает эти продукты с выходами до 3% [4].

Таблица 10.4

Алкенилирование анилина изомерами пиперилена^а

№	Изомер пиперилена	Катализатор	Выход, %			Общий выход, %
			N-AA	1	2	
1	<i>транс</i>	AlCl_3 ^б	—	15	23	38
2	<i>цис</i>	AlCl_3 ^б	5	3	3	11
3	<i>транс</i>	$\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{Ph}^в$	6	Следы	Следы	6
4	<i>цис</i>	$\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{Ph}^в$	9	25	14	48

N-AA — N-(1-метил-2-бутенил)анилин.

а — соотношение анилин:пиперилен, 1:1 (моль).

б — температура 120 °С.

в — температура 130 °С.

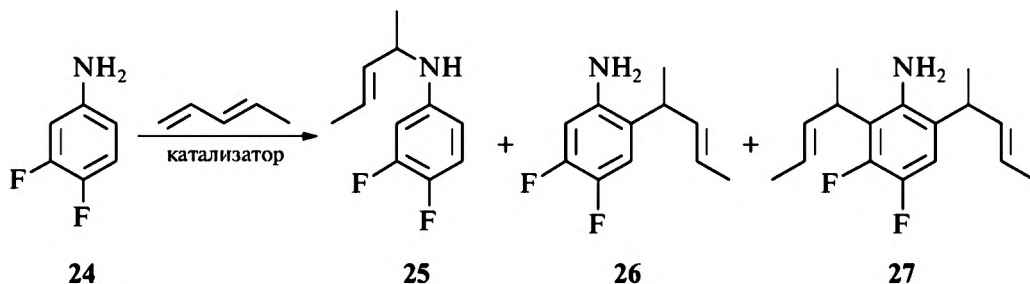
Таблица 10.5

Зависимость выхода соединений 25-27 от условий реакции

Условия реакции				Выход, %		
$T, ^\circ\text{C}$ / время, ч	катализатор	растворитель	соотношение 24:пиперилен	25	26	27
112/2	SnCl_4 (0,1 экв.)	Бензол	1:5	21	69	—
138/8	ZnCl_2 (0,1 экв.)	—	—	4	51	8
—	—	Гексан	—	—	46	27
—	SnCl_4 (0,1 экв.)	Бензол	—	—	18	23
—	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Гексан	—	3	72	1
—	AlCl_3 (0,1 экв.)	Бензол	—	—	12	—
—	—	Гексан	—	23	9	—
—	—	—	1:3	8	3	—
—	—	—	1:5	21	9	—
—	SnCl_4 (0,1 экв.)	Бензол	—	—	9	66
—	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	—	—	—	10	67
—	—	—	1:3	—	47	5
154/12	ZnCl_2 (0,1 экв.)	Гексан	1:5	6	20	—
—	AlCl_3 (0,1 экв.)	—	1:5	8	15	—

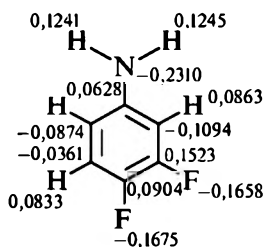
Алкенилирование под действием гидрохлорида анилина дало противоположные результаты. Выход продуктов алкенилирования *цис*-пипериленом в 8 раз выше, чем в случае *транс*-пиперилена, причем процесс протекает с заметным преобладанием *орто*-изомера.

В работе [8] изучено алкенилирование 3,4-дифторанилина 24 пипериленом в присутствии кислот Льюиса в пальчиковом автоклаве (табл. 10.5).



Следует отметить, что реакция алкенилирования протекала только при большом избытке пиперилена (3 и 5 экв.), в остальных случаях наблюдались лишь следы продуктов реакции. Максимальный выход (72%) *орто*-алкенилариламина **26** достигнут при нагревании 5-кратного избытка пиперилена к 3,4-дифторанилину в гексане при 138 °С в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 экв.). При нагревании смеси пиперилена: 3,4-дифторанилин в соотношении 5:1 в бензоле при 112 °С в присутствии SnCl_4 (0,1 экв.) наблюдаются практически полное расходование исходного амина **24** и образование лишь двух продуктов: *N*- и *орто*-алкенилариламинов **25** и **26** в соотношении 1:3. Максимальное количество диалкениланилина **27** (67%) получено при нагревании 5 экв. пиперилена с 3,4-дифторанилином **24** в бензоле при 138 °С в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 экв.).

Очевидно, что реакция протекает по механизму классического электрофильного замещения в ароматическом ряду под действием кислот Льюиса. Ниже приведены значения зарядов молекулы 3,4-дифторанилина, полученные методом MNDO пакета полуэмпирических программ AMPAC.



Очевидно, что 2,6-диалкенилированное вещество **27** образуется последовательно взаимодействием пиперилена с 6-алкенилариламином **26** под действием катализаторов типа ZnCl_2 .

В работе [3] описано, что кроме пиперилена ариламины можно алкенилировать дициклопентадиеном и циклопентадиеном в присутствии минеральных кислот и кислот Льюиса. Примеров с другими диенами не приведено, но, скорее всего, реакция носит общий характер.

Таким образом, алкенилирование анилина пипериленом в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда, а также катионита КУ-2 является альтернативным способом получения 2,4-ди- и 2,4,6-триалкенилариламинов. Однако следует отметить, что амино-перегруппировка Кляйзена по своим синтетическим возможностям является более удобным и перспективным способом и заслуженно привлекает внимание исследователей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Садыков Ш.Г., Гусейнов Н.С., Валишвили Э.С., Гасанов А.И. Циклоалкилирование анилина альфа-метилциклогексеном // Азерб. нефт. хоз-во. 1980. № 8. С. 55.
2. Садыков Ш.Г., Гусейнов Н.С., Абдалов Д.Д. Взаимодействие анилина и дифениламина с алкилцикленами // Нефтехимия. 1986. Т. 26, № 1. С. 117–123.
3. Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Сагитдинов И.А. и др. Алкенилирование анилинов дициклопентадиеном, циклопентадиеном и пипериленом // Ж. прикл. химии. 2001. Т. 74, вып. 2. С. 274–280.

4. *Krowicki K., Paillous N., Riviere M., Lattes A.* Synthesis of indolines from N-allylarylamines // *J. Heterocycl. Chem.* 1976. V. 13. P. 555–560.
5. *Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А.* Перегруппировка Кляйзена и циклизация N-алкенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1988. С. 1852–1857.
6. *Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А.* Самопроизвольная перегруппировка гидрохлорида N-(1-метил-2-бутенил)-2-метил-2-этилиндолина по Кляйзену // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1985. С. 1214–1215.
7. *Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А. и др.* Перегруппировка Кляйзена пространственно-затрудненных N-алкенилиндолинов // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1987. № 3. С. 613–618.
8. *Inoue Sh., Takamatsu N., Kishi Y.* Synthetic studies on echinulin and natural products. II. A total synthesis of echinulin // *J. Pharm. Soc. Jap.* 1977. V. 97, № 5. P. 558–563; *CA.* 1977. V. 87. 102505g.
9. *Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Толстиков Г.А.* Катализируемая кислотами перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)анилина // *Ж. орг. химии.* 1984. Т. 20, вып. 3. С. 620–622.
10. Синтезы органических препаратов. М.: ИЛ, 1953. С. 194–195.
11. *Craig D.* The reaction of acetone with aniline // *J. Am. Chem. Soc.* 1938. V. 60, № 6. P. 1458.
12. *Inada S., Hagai K., Takayanaga I., Okazaki M.* The acid-catalized rearrangement of 1-allylindoles. A hypothesis for the biogenesis of echinulin-type compounds // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1976. V. 49, № 3. P. 833–834.
13. *Pochini A.* Transposizione di 1-allyl-3-alcilindoli // *Ateneo parm.* 1969. Ser. 2, 5, № 3. P. 29–37; *РЖХим.* 1971. 6Ж392.
14. *Baird K.I., Grundon M.P., Harrison D.M., Magee M.G.* The preparation and rearrangement of 1-prenylindoles and 3-prenylindolenines // *Heterocycles.* 1981. V. 15. P. 713–717.
15. *Casnati G., Pochini A.* Rearrangement of 3-alkyl-1-allylindoles; model reaction for the biogenesis of echinulin-type compounds // *J. Chem. Soc. D. Chem. Commun.* 1970. № 20. P. 1328–1329.
16. *Bader A.R., Bridgewater R.J., Freeman P.R.* Indoles. II. The acid-catalyzed rearrangement of N-2-alkenyl-anilines // *J. Am. Chem. Soc.* 1961. P. 3319–3323.
17. *Пальм В.А.* Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, 1977. 332 с.
18. *Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Тальвинский Е.В. и др.* Каталитическая амино-перегруппировка Кляйзена N-(цикло)алкенилариламинов и внутримолекулярная циклизация орто-алкенилариламинов // *Химия гетероцикл. соединений.* 1992. № 10. С. 1342–1346.
19. *Абдрахманов И.Б.* Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.

Часть вторая

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА

Глава 11

КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА

Первые результаты исследований механизма амино-перегруппировки Кляйзена свидетельствуют о согласованной 3,3-сигматропной перегруппировке аллильного фрагмента N-замещенных ариламинов в *орто*-положение бензольного ядра. Теория согласованных реакций, разработанная Вудвордом и Хоффманом [1], объединяет такие хорошо известные процессы, как перегруппировка Коупа и Кляйзена, [1,5]-сдвиг атома водорода в сопряженных системах и другие превращения, заключающиеся в миграции связей через циклическое переходное состояние, в котором атом или группа атомов одновременно присоединены к обоим концам π -электронной системы. Общим для этих перегруппировок является то, что они протекают в отсутствие катализатора и инициируются действием тепла и света.

Установлено, что на механизм термических и каталитических перегруппировок алифатических и ароматических гетеросистем распространяются общие положения теории сигматропных превращений, разработанные для термических некаталитических реакций углеводов [2].

Согласованные сигматропные превращения характеризуются следующими признаками:

- а) первый порядок реакции;
- б) инверсия аллильной группы;
- в) большие отрицательные величины энтропии активации;
- г) слабая зависимость скорости перегруппировки от природы растворителя и характера заместителя в субстрате;
- д) протекание перегруппировки с сохранением оптической активности.

Отнесение механизмов исследуемых превращений к согласованным сигматропным сдвигам устанавливается на основе выявления этих признаков.

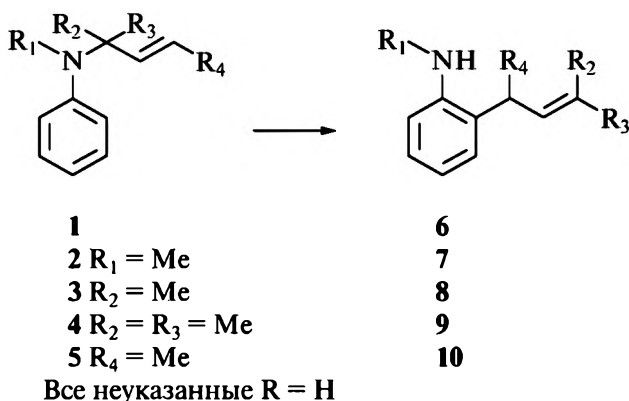
Результаты более поздних исследований дали повод усомниться в столь однозначном выводе о механизме амино-перегруппировки Кляйзена.

11.1. КИНЕТИКА ТЕРМИЧЕСКОЙ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА

Механизм термической перегруппировки N-аллиланилинов впервые систематически исследован в работах Ханзена с сотрудниками [3–6]. Установлено, что реакция описывается кинетическим уравнением первого порядка. По результатам исследований авторы пришли к выводу, что термическая амино-пе-

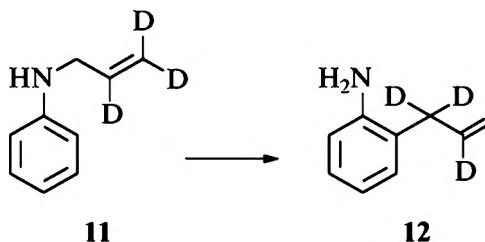
регруппировка Кляйзена протекает по 3,3-сигматропному механизму. То, что изученные реакции идут действительно как согласованный процесс, а не через расщепление-рекомбинацию радикалов, вытекает, по мнению авторов, из следующих наблюдений.

1. *Отсутствие пара-продуктов перегруппировки.* При перегруппировке пяти различных субстратов **1–5** пара-продукты не обнаружены, даже когда у аминов **1,2** и **5** наблюдалась высокая степень расщепления.



Если бы *орто*-замещенные ариламины **6–10** образовались через расщепление-рекомбинацию, несомненно, в продуктах реакции присутствовали бы и пара-изомеры.

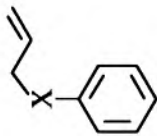
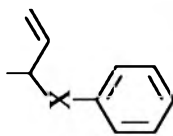
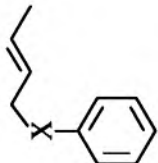
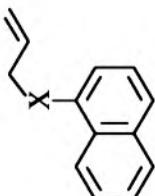
2. *Инверсия аллильной цепи.* Все вышеописанные N-аллил-С-аллил-перегруппировки протекают с инверсией аллильной цепи. Незамещенный аллильный остаток у **1** тоже инвертируется, что доказано с помощью дейтериевой метки.



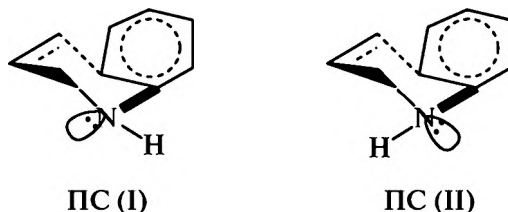
3. *Отрицательные энтропии активации и относительно низкие энтальпии активации.* Активационные параметры перегруппировки Кляйзена представлены в табл. 11.1. Как следует из таблицы, для термической перегруппировки Кляйзена характерны значительные отрицательные энтропии активации, что указывает на строгую ориентацию фрагментов молекулы в переходном состоянии. Измеренные для аминов **1,3** и N-аллил-1-нафтиламина **13** ΔS^\ddagger такого же порядка, как и при перегруппировке аналогичных аллилфениловых эфиров. Но они, как правило, более отрицательные, чем у эфиров, т.е. переходное состояние амин-перегруппировки Кляйзена по сравнению с исходным состоянием более

Таблица 11.1

Сравнительные кинетические параметры термической перегруппировки Кляйзена

Субстрат	X	T, °C	Растворитель	<i>E</i>	$\Delta H^\#$	$\Delta S^\#, \text{ э.е.}$	$K \cdot 10^5, \text{ с}^{-1}$	Литература
				ккал/моль				
	S	228	Диэтилкарбитол + пиридин 1:1	—	—	—		[7]
	O	185	Дифениловый эфир	31,6	30,7	—12,0	1,52	[8]
	NH	330	2-Метилбутанол-2	38,8	37,6	—17	11,02	[5]
	S	185	Хинолин	10	—	—	118,0	[9]
	O	185	Дифениловый эфир	31,4	30,5	—8	21,1	[10]
	NH	290	2-Метилбутанол-2	35,4	34,3	—19	5,1	[4]
	S	235	Хинолин	15	—	—	40,0	[9]
	O	185	Дифениловый эфир	31,7	30,8	—12	1,61	[10]
	NH	335	2-Метилбутанол-2	—	—	—	0,74	[3]
	S	165	Хинолин	12	—	—49,5	36,7	[11]
		190	Дифениловый эфир	20	—	—34,2	30,2	[11]
	O	194	2-Метилгептан	26,0	25,1	—15,9	205,0	[12]
	NH	240	2-Метилгептан	32,4	31,3	—17,0	3,2	[12]

упорядоченно, чем у эфирных перегруппировок. Это позволяет предположить отсутствие свободы вращения атома азота в переходном состоянии. Об отсутствии подобного вращения свидетельствуют и более высокие значения энтальпии активации amino-перегруппировки, чем оксо-перегруппировки Кляйзена. Значения ΔH^\ddagger перегруппировки Кляйзена и ее аминного варианта отличаются на 4–8 ккал/моль. Можно представить два возможных креслообразных переходных состояния amino-перегруппировки Кляйзена с псевдоэкваториальной и псевдоаксиальной N–H-связью.



Для amino-перегруппировки Кляйзена переходное состояние ПС (II) энергетически выгоднее, чем ПС (I). Но в обоих случаях осуществляется сопряжение между свободной электронной парой атома азота и π -электронной системой. Учитывая, что ΔH^\ddagger вращения вокруг C–N-связи в диметиланилине составляет 5,1 ккал/моль [13], можно оценить энергию сопряжения электронной пары азота с ароматическим ядром примерно в 5 ккал/моль. Поэтому энтальпии активации amino-перегруппировки Кляйзена должны быть больше на ту же величину, чем для окси-перегруппировки, что согласуется с наблюдаемыми данными 4–8 ккал/моль.

Установлено, что перегруппировка N-аллиланилинов сопровождается реакцией элиминирования аллильного фрагмента, которая протекает по параллельной схеме [5]. В табл. 11.2 приведены активационные параметры перегруппировки и элиминирования для аминов 1 и 2. Энтропия активации реакции элиминирования близка к нулю, что указывает на ее радикальный характер. В пользу радикального механизма элиминирования свидетельствуют и значения энтальпий активации.

Авторы [5] провели приближенный расчет энергии активации распада N-метиланилина (60 ккал/моль) [14] или N,N-диметиланилина (57 ккал/моль) [15] на энергию стабилизации аллильного радикала (9,6 ккал/моль) [16]. Расчетные значения E_a хорошо согласуются с экспериментальным ΔH^\ddagger для реакции элиминирования.

Таблица 11.2

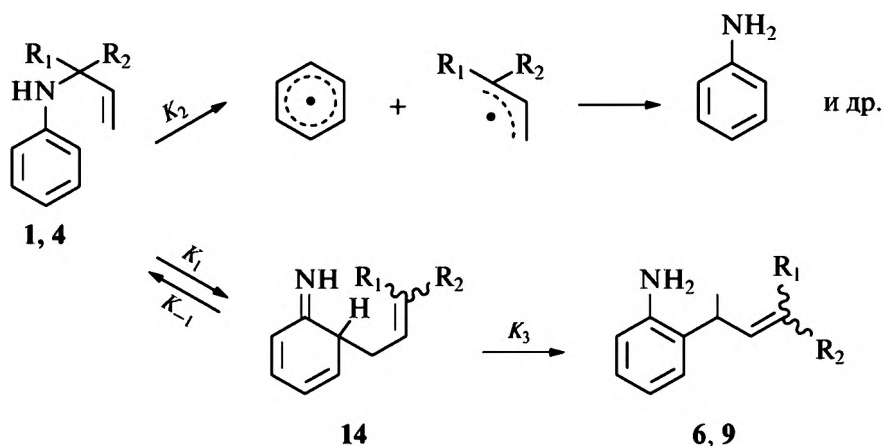
Активационные параметры N-аллиланилинов 1, 2 [5]

Субстрат	E_a расчет, ккал/моль	Перегруппировка		Элиминирование	
		ΔH^\ddagger , ккал/моль	ΔS^\ddagger , э.е.	ΔH^\ddagger , ккал/моль	ΔS^\ddagger , э.е.
1	50,4	37,6	–17	47,9	1
2	47,4	40,2	–14,6	42,2	–2

В одной и той же реакционной системе значение ΔH^\ddagger для перегруппировки на 10–20 ккал/моль ниже, чем расчетные E_a реакции радикального распада связи N–C (1'). Следовательно, перегруппировка не может протекать по радикальному механизму. Значения ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger процесса перегруппировки N-аллиланилинов, согласующиеся с циклическим переходным состоянием, свидетельствуют о 3,3-сигматропном механизме.

4. *Вторичный кинетический изотопный эффект.* Для перегруппировки N-(1,1-диметиаллил)анилина **4** и 2,3,3-D₃-**4** в 2-метил-2-бутаноле наблюдается вторичный кинетический изотопный эффект 0,89 (237 °C) и $0,89 \pm 0,09$ (260 °C). Это указывает на то, что образование связи между атомами C(2) и C(3') происходит в лимитирующей стадии реакции, при которой изотопсодержащий sp²-гибридизованный атом C(3') переходит в sp³-гибридизованное состояние.

Почти не наблюдается вторичный кинетический изотопный эффект для перегруппировки **1** и его 2,3,3-дейтерированного аналога **11** (0,99 при 340 °C), хотя реакция однозначно протекает с инверсией аллильной цепи. Авторы [5] предлагают два альтернативных объяснения этого факта, не отдавая предпочтения ни одному из них. По первому варианту путь реакции amino-перегруппировки Кляйзена следует через диен-имин-промежуточный продукт **14**.



Для проявления вторичного кинетического изотопного эффекта должно соблюдаться условие $K_3 \gg K_1$, т.е. скорость перегруппировки должна определяться стадией образования диен-имина **14**. При перегруппировке **4** и 2,3,3-D₃-**4**, вероятно, возникают стерические затруднения из-за метильных групп на C(3') в **14**. В случае перегруппировки **1** и **11** этот стерический эффект отсутствует и K_1 сопоставим с K_3 .

Другое объяснение предполагает, что в переходном состоянии перегруппировки **1** образование новой C(2)–C(3')-связи реализовано значительно меньше, чем в случае **4**. Геминальные метильные группы в переходном состоянии **4** способствуют более сильному ослаблению связи N–C(1'), вследствие чего образование новой C–C-связи происходит сильнее, чем у **1**.

5. *Слабая зависимость скорости перегруппировки от природы растворителей.* Еще на примере 4-(N-аллил-тозиламино)нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты

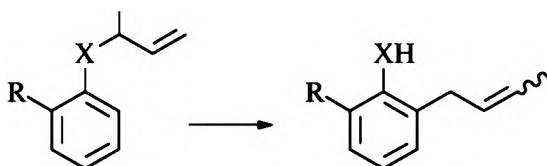
Таблица 11.3

Относительные $K_{\text{ск}}$ перегруппировки 1, 3, 4 в различных растворителях

Субстрат	$T, ^\circ\text{C}$	Относительные $K_{\text{ск}}$ перегруппировки		
		ундекан	2-метил-2-бутанол	1-гептанол
1	345	1	1,1	0,6
3	290,6	1	0,8	1,4
4	250,2	1	1,2	2,0

Таблица 11.4

Е/Z-Соотношения при термической перегруппировке 2-R-N-(1-метилаллил)анилинов и соответствующих эфиров



R	X = NH, 2-метил-2-бутанол, 290 °C				X = O, декан, 190 °C			
	$K_{\text{отн}}$	Е-продукт, %	Z-продукт, %	Е/Z	$K_{\text{отн}}$	Е-продукт, %	Z-продукт, %	Е/Z
H	1,0	83,0	17,0	4,9	1,0	92,8	7,2	12,9
Me	4,6	90,1	9,9	9,1	2,0	97,4	2,6	37,5
<i>t</i> -Bu	9,1	97,1	2,9	35,5	2,8	98,8	1,2	82,3

15 было показано, что растворители мало влияют на скорость термической перегруппировки [17]. В *транс*-декалине, этилкарбитоле, 1-октаноле, тетралине, N,N-диметиланилине, ацетофеноне, феноле и этиленгликоле при 205 °C константы скорости изменяются всего лишь в 2,7 раза. Аналогичные результаты получены при изучении перегруппировки N-аллиланилинов 1, 3, 4 в ундекане, 1-гептаноле и 2-метил-2-бутаноле (табл. 11.3) [3–6]. Это характерно для 3,3-сигматропных реакций, при которых в ходе перегруппировки не происходит значительного изменения поляризации. Известно, что перегруппировка Кляйзена аллилфениловых эфиров также показывает относительно слабые зависимости от растворителя [18].

Авторы [5] не сомневаются, что термическая амино-перегруппировка Кляйзена N-аллиланилинов протекает через циклическое 6-членное переходное состояние малой полярности. Для такого переходного состояния в основном характерны кресло- и ваннообразные конформации. В табл. 11.4 приведены наблюдаемые для термической перегруппировки 3,N-(1-метилаллил)-2-метиланилина 16 и N-(1-метилаллил)-2-*трет*-бутиланилина 17 *транс*-*цис*-соотношения для аминов [4], а также для аналогичных аллилфениловых эфиров [19].

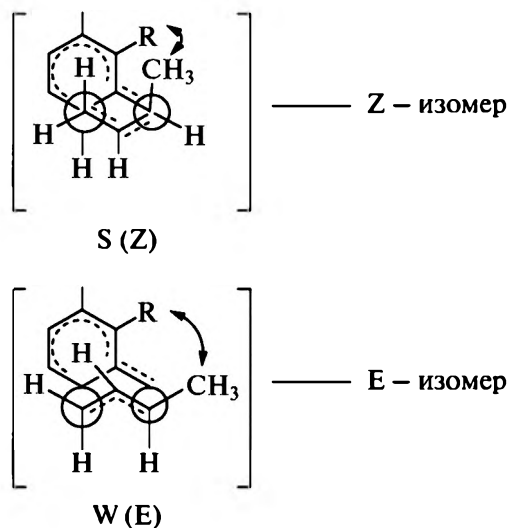


Рис. 11.1. Кресло- и ваннообразные переходные состояния 2-R-N-(1-метилаллил)анилинов в проекциях Ньюмена

Как следует из табл. 11.4, с увеличением размеров *орто*-заместителей повышется соотношение Е/З как для аминов, так и для эфиров. Как ранее было показано для эфиров [19], это является хорошим признаком креслообразного переходного состояния.

На рис. 11.1 показаны стерические взаимодействия, возникающие в креслообразном переходном состоянии, приводящие к *цис*-фенолам и анилинам, и в ваннообразном переходном состоянии, из которых образуются *транс*-изомеры, в проекциях Ньюмена вдоль разрываемой С-О или С-Н-связи и образующейся С(2)-С(3')-связи.

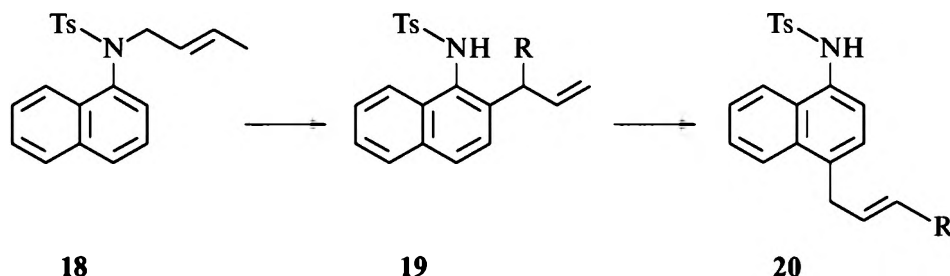
Увеличение Е/З-соотношения совместимо только с геометрией креслообразного переходного состояния, так как при предпочтении ваннообразного переходного состояния на основе стерических взаимодействий должна была бы наблюдаться обратная картина.

Из табл. 11.4 также следует, что перегруппировка Кляйзена по сравнению с ее аминным вариантом обладает большей *транс*-селективностью. Это может быть связано с тем, что в переходном состоянии О-С(1')-связь менее растянута, чем N-С(1')-связь. В том же направлении указывает и больший ускоряющий эффект *орто*-заместителей в случае перегруппировки ариламинов. Относительные константы скорости перегруппировки **3**, **16** и **17** при 290 °С в 2-метил-2-бутаноле составляют 1:2, 3:4, 6 [5], причем надо принять во внимание, что у амина **3** имеются два свободных *орто*-положения. Благодаря большему растяжению N-С(1')-связи в креслообразном переходном состоянии амина-перегруппировки Кляйзена стерическое взаимодействие между *орто*-заместителем и 1-метильной группой аллильной части снижается сильнее.

В работе [6] изучено также влияние *пара*-заместителей на скорость термической перегруппировки 4-R-N-(1,1-диметилаллил)анилинов. Найдено, что электронодонорные группы оказывают некоторый ускоряющий эффект на

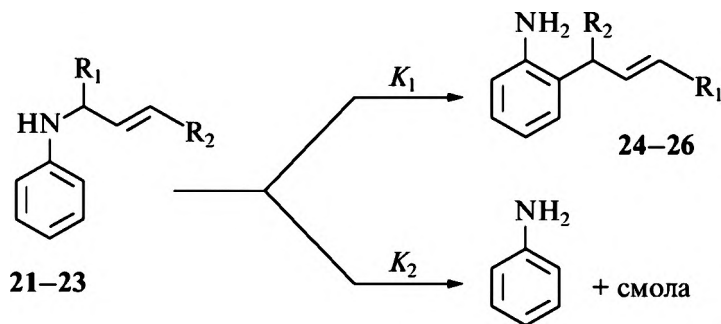
перегруппировку N-аллиланилинов. Однако корреляционный анализ значительный констант скорости перегруппировки, проделанный в работе [5], показывает отсутствие корреляции как с σ_p^- , так и с σ_p^+ -константами Гаммета. Авторами [8, 10, 18] для описания влияния заместителей на скорость перегруппировки аллилариловых эфиров было использовано двухпараметровое уравнение, в котором одновременно учитывается электронная плотность на атоме кислорода и на атоме углерода в *мета*-положении относительно заместителя. В случае перегруппировки N-аллиланилинов такой анализ не был проведен.

При термической перегруппировке N-аллилариламинов в некоторых случаях частично образуется *пара*-замещенный продукт, который рассматривается как результат двух последовательных 3,3-сигматропных перегруппировок. Важнейшей движущей силой подобных перемещений считается, в частности, стерическое взаимодействие между тозиламиногруппой и 1-замещенной аллильной группой в *орто*-аллилариламине [20].



В результате реакции аллильная группа в *пара*-продукте 20 оказывается дважды инвертированной и имеет исходную структуру.

Значительный вклад в изучение механизма термической аминок-перегруппировки Кляйзена внесли труды И.Б. Абдрахманова с сотрудниками [21–23]. В работе [21] приведены результаты исследований термической перегруппировки ряда N-алкениланилинов 21–23 в ундекане. Основными продуктами реакции являются 2-алкениланилины 24–26 и анилин, которые накапливаются по параллельной схеме.



$R_1 = R_2 = \text{Me}$ (21, 24)

$R_1 + R_2 = (\text{CH}_2)_2$ (22, 25)

$R_1 + R_2 = (\text{CH}_2)_3$ (23, 26)

Таблица 11.5

Значения констант скорости и активационные параметры перегруппировки и элиминирования N-аллиланилинов (250–300 °С, ундекан) [22]

Соеди- нение	Перегруппировка				Элиминирование				K_1/K_2
	$K_1 \cdot 10^7$ (280 °C), с ⁻¹	E_1	$\Delta H_1^\#$	$\Delta S_1^\#$, э.е.	$K_2 \cdot 10^7$ (280 °C), с ⁻¹	E_2	$\Delta H_2^\#$	$\Delta S_2^\#$, э.е.	
		ккал/моль				ккал/моль			
21	19,9	28,7	27,6	−36,5	14,4	51,1	50,0	+3,6	1,39
22	2,2	47,6	46,5	−5,5	6,5	52,3	51,2	+5,2	0,34
23	2,5	38,8	37,7	−22,5	24,6	50,8	49,7	+4,2	0,10

Как перегруппировка, так и элиминирование описываются кинетическим уравнением первого порядка. Значения констант скорости и активационные параметры приведены в табл. 11.5.

Для процессов элиминирования характерны высокие значения энтальпии активации и положительные значения энтропии активации. Такая закономерность уже наблюдалась для реакции элиминирования при превращении N-аллил- и N-метил-N-аллиланилинов **1** и **2** [5]. Скорость реакции элиминирования определяется прочностью разрываемой N–C-связи, которая должна быть примерно одинаковой для изученных N-алкениланилинов. Об этом свидетельствуют близкие значения $\Delta H_2^\#$ и $\Delta S_2^\#$. Напротив, активационные параметры процесса перегруппировки существенно зависят от структурных факторов. Очевидно, при перегруппировке амина **21** разрыв связи N–C одновременно сопровождается образованием новой связи C–C. На это указывают низкое значение $\Delta H_1^\#$ (27,6 ккал/моль) и сильно отрицательная величина $\Delta S_1^\#$ (–36,5 э.е.).

Высокое значение энтальпии активации ($\Delta H_1^\# = 46,5$ ккал/моль) и небольшая отрицательная величина энтропии активации ($\Delta S_1^\# = -5,5$ э.е.) соединения **22** указывают, по-видимому, на сходство в строении переходных состояний перегруппировки и элиминирования. Это может быть вызвано жесткой конфигурацией циклопентенильной группы, создающей пространственные трудности протеканию согласованного процесса. С другой стороны, большая гибкость циклогексенильной группы молекулы **23** способствует согласованному процессу. В пользу этого свидетельствуют промежуточные значения $\Delta H_1^\#$ и $\Delta S_1^\#$ для амина **23**.

Превращение N-(2-хлор-1-метил-2-бутенил)анилина **27** в условиях термической перегруппировки существенно отличается от перегруппировки приведенных выше N-алкениланилинов (рис. 11.2). В начале реакции происходит только элиминирование аллильного фрагмента, из которого, вероятно, отщепляется HCl.

Несмотря на появление катализатора HCl, процесс перегруппировки **27** не ускоряется до конверсии исходного субстрата на 30–35%. При низких концен-

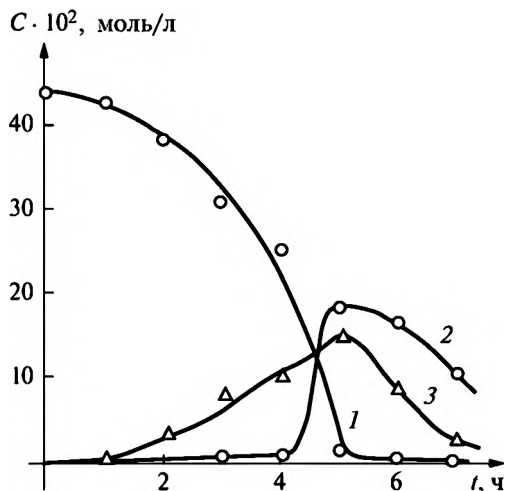


Рис. 11.2. Кинетические кривые расходования **27** (1), накопления 2-(2-хлор-1-метил-2-бутирил)анилина **28** (2) и анилина (3) при 260 °С в ундекане [21]

трациях HCl в избытке амина, по мнению авторов [21], образуется нереакционноспособный комплекс состава амин: HCl = 2:1. При дальнейшем протекании процесса элиминирования появляется достаточная концентрация HCl, которая разрушает комплекс и тем самым катализирует перегруппировку **27**, что приводит к резкому возрастанию концентрации перегруппированного продукта **28**. Наличие катализатора и высокая температура обуславливают последующие превращения продуктов реакции при глубокой конверсии **27**.

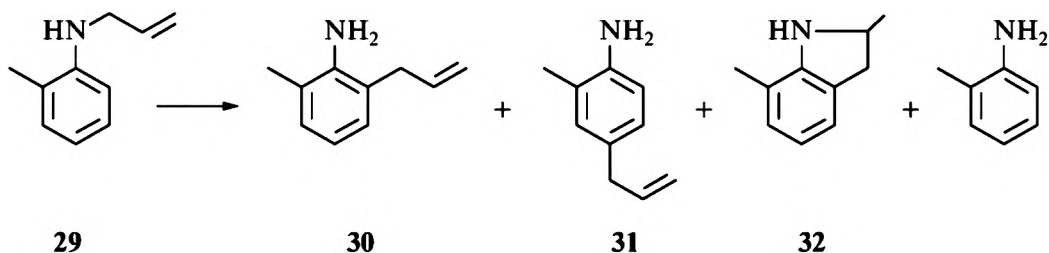
Таким образом, экспериментальные данные по термической аминок-перегруппировке Кляйзена согласуются, за единичным исключением, с внутримолекулярным 3,3-сигматропным механизмом процесса. Однако довольно ограниченный перечень исследованных объектов позволяет предположить, что в дальнейшем список исключений может быть и расширен.

На превращения N-алкениланилинов могут влиять любые компоненты реакционной системы, способные к поляризации N—C-связи. В работе [24] предполагалась возможность катализа термической перегруппировки Кляйзена стенками сосудов. Каталитический эффект оказывает группа ≡SiOH поверхности стекла, которая может играть роль донора протона [25]. Присутствие в реакционной смеси и других соединений, содержащих OH-группу (вода, спирты, фенол, карбоновые кислоты), также оказывает ускоряющее действие на процесс, причем их влияние на перегруппировку сильнее, чем на элиминирование [26]. Однако каталитический эффект данных доноров протона относительно небольшой. Более эффективными катализаторами превращения N-аллиланилинов являются, как отмечалось в гл. 2, кислоты Льюиса и Бренстеда. Поэтому в следующих разделах подробно исследована каталитическая аминок-перегруппировка Кляйзена.

11.2. МЕХАНИЗМ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА, КАТАЛИЗИРУЕМОЙ КИСЛОТАМИ ЛЬЮИСА

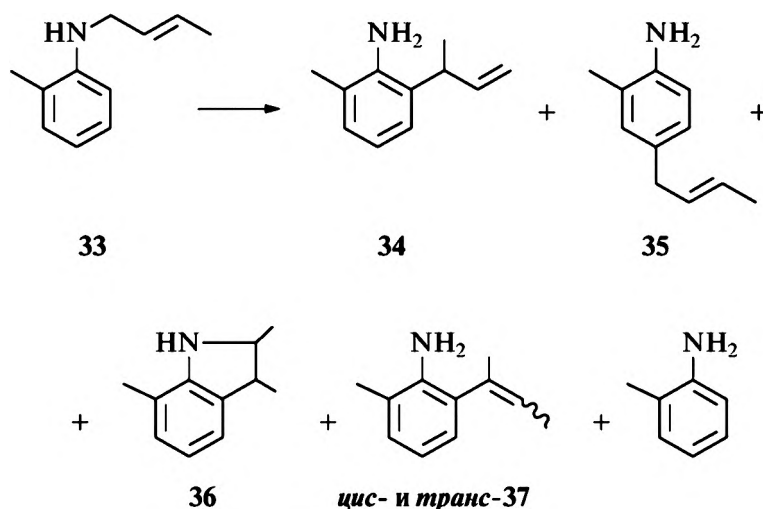
Как упоминалось в гл. 2.2, первые результаты по амино-перегруппировке Кляйзена в присутствии кислот Льюиса показали, что, в отличие от ее термического варианта, реакция протекает по межмолекулярному механизму [27–29]. В пользу этой версии свидетельствуют, по мнению авторов, присутствие в составе продуктов реакции не только *орто*-, но и *пара*-изомеров, и отсутствие инверсии аллильного фрагмента. Наиболее эффективным катализатором во всех случаях оказался $ZnCl_2$.

Механизм перегруппировки N-аллиланилинов при катализе $ZnCl_2$ подробно исследован в работах Ханзена и Шмида [30–33]. Так, нагревание N-аллил-2-метиланилина **29** при 140 °С с эквимольным количеством $ZnCl_2$ приводит к образованию 2- и 4-аллил-6-метиланилинов **30**, **31**, 2,7-диметилиндолина **32** и *орто*-толуидина.



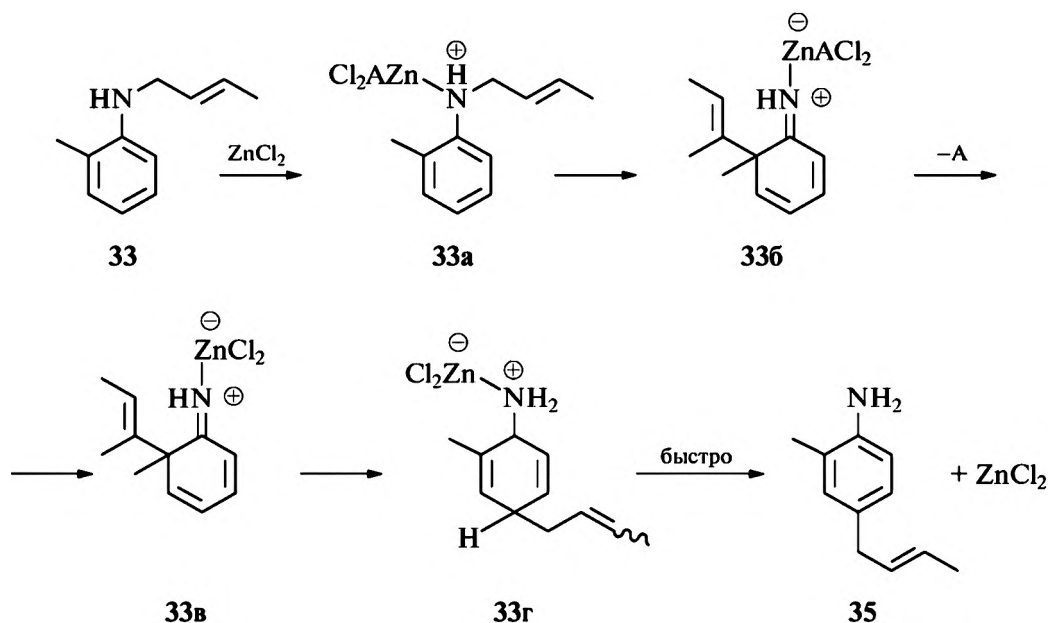
Индолин **32** является продуктом дальнейшего превращения **30**, *пара*-изомер **31** в этих условиях не претерпевает изменений [30].

Перегруппировка N-кротил-2-метиланилина **33** позволила выяснить, происходит ли в ходе реакции инверсия аллильной цепи.



Первоначально образующийся продукт **34** имеет *орто*-строение и инвертированную структуру, свидетельствующую о внутримолекулярном 3,3-сигматропном механизме. В то же время *пара*-изомер **35** содержит неинвертированный кротильный заместитель, что является результатом двух последовательных 3,3-перегруппировок. Если бы образование **35** протекало через отщепление-рекомбинацию, то наблюдалось бы и присутствие 2-кротил-6-метиланилина **38**.

Авторы [30] предлагают следующий механизм перегруппировки амина **33**. На первой стадии образуется комплекс **33a** из амина **33** и ZnCl_2 состава 2:1. Атом азота в этом комплексе несет часть положительного заряда, что снимает сопряжение его электронной пары с π -электронной системой ароматического ядра и нарушает делокализацию. В результате происходит внутримолекулярная инверсия кротильного звена в *орто*-положение с образованием комплексного диен-имина **33б** с последующей 3,3-сигматропной *пара*-миграцией радикала.



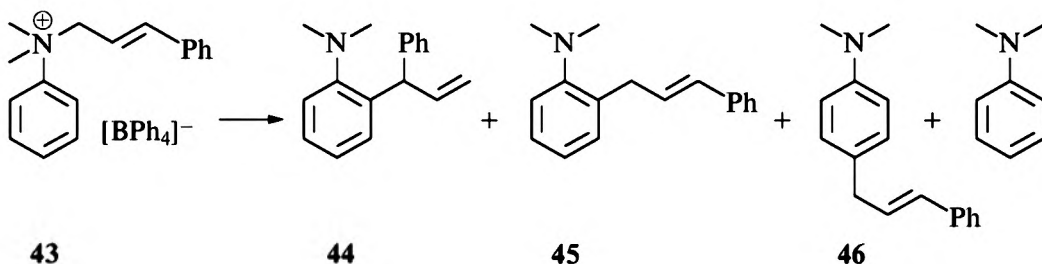
A – анилиновый компонент (**33**)

По мнению авторов, образование **31** протекает по тому же механизму [30].

Согласно этой схеме, каталитический эффект на исследуемый процесс будут оказывать и другие вещества, которые образуют комплексные соединения с амином за счет свободной электронной пары азота. Справедливость данного предположения подтверждается перегруппировкой тетрафенилборатов N,N-диметил-N-аллиланилина **39** и N,N-диметил-N-кротиланилина **40** в триамиде гексаметилфосфорной кислоты [34].

Процесс сопровождается характерной для сигматропных превращений полной инверсией аллильного фрагмента. Реакция протекает практически с той же скоростью, что и катализируемая ZnCl_2 изомеризация **1**. Это свидетельствует о том, что при катализе ZnCl_2 главную роль играет комплексообразование ZnCl_2 с атомом азота, а не с ароматическим ядром или аллильным остатком [30].

Менее селективно протекает реакция тетрафенилбората N-циннамил-N,N-диметилфениламмония **43**. В этом случае в продуктах реакции наряду с преобладающим N,N-диметиланилином выделены еще три продукта, а именно 2-(1-фенилаллил)-N,N-диметиланилин **44**, 2- и 4-циннамил-N,N-диметиланилины **45** и **46**.



Образование неинвертированного *орто*-замещенного продукта **45** нельзя объяснить внутримолекулярной перегруппировкой. Следует иметь в виду, что с перегруппировкой у N-аллилариламинов и тетрафенилборатов N-аллилфениламмония конкурирует их гетеролиз до анилина и аллильного катиона. Эта реакция протекает тем легче, чем лучше стабилизация заряда на катионе. В случае **43** энергии активации обоих процессов близки, с чем связано образование примерно одинаковых количеств продуктов 3,3-перегруппировки и расщепления-рекомбинации. Равным образом можно понять, что катализируемая $ZnCl_2$ перегруппировка N-(3,3-диметилаллил)анилина **47** благодаря стерическому фактору и образованию более стабильного диметилаллильного катиона приводит исключительно к продукту с неинвертированной аллильной цепью (гл. 2.2), образование которого может протекать полностью по межмолекулярному механизму [27].

Таким образом, механизм катализируемой кислотами Льюиса амино-перегруппировки Кляйзена, в зависимости от структуры аллильной части субстрата, может быть различным. Для ариламинов с относительно несложным аллильным фрагментом характерен внутримолекулярный 3,3-сигматропный механизм. С усложнением строения аллильного заместителя и вследствие этого большей стабилизацией образующегося аллильного катиона возникают процессы расщепления-рекомбинации, которые в конце концов могут стать преобладающими. Надо учесть, что механизм перегруппировки, катализируемой кислотами Льюиса, выведен лишь по составу продуктов реакции, так как отсутствуют работы по исследованию кинетики и стереохимии продуктов этого превращения. Кинетические закономерности изомеризации N-аллиланилинов изучены при катализе процесса минеральными кислотами.

11.3. КИНЕТИКА АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА, КАТАЛИЗИРУЕМОЙ КИСЛОТАМИ БРЕНСТЕДА

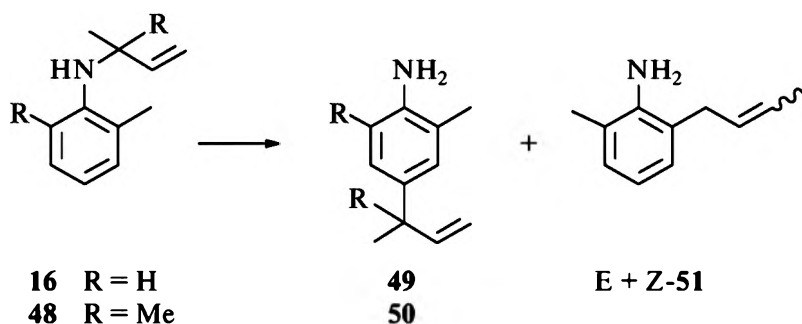
Кинетика и механизм амино-перегруппировки Кляйзена, катализируемой кислотами Бренстеда, подробно изучены в работах Ханзена и Шмида [3–6, 30–33], а позднее И.Б. Абдрахманова с сотрудниками [22, 23, 35–38].

В обзорной статье [5] рассмотрены несколько механизмов кислотной перегруппировки N-аллиланилинов:

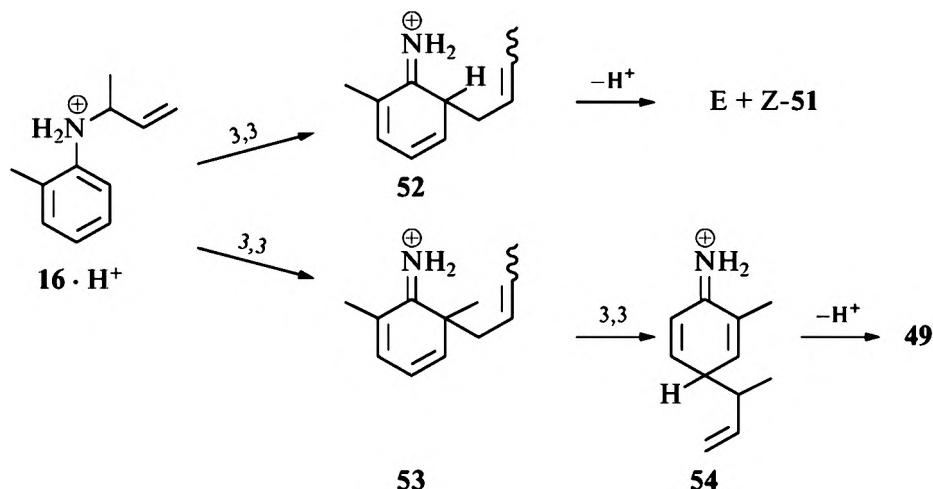
- 1) 3,3-сигматропная перегруппировка в катионе анилинния;
- 2) диссоциация иона анилинния в лимитирующей стадии реакции в анилин и аллил-катион с последующим быстрым электрофильным ароматическим замещением. Растворитель и анион в этом случае играют незначительную роль;
- 3) нуклеофильное замещение иона анилинния в лимитирующей стадии реакции анионом или растворителем. При этом образуются анилин и соответствующий аллиловый эфир или спирт. Далее происходит электрофильное замещение анилина аллильным катионом, образующимся из аллилового эфира или спирта в кислой среде.

Механизмы 2 и 3 должны быть исключены по следующим соображениям.

1. *Отсутствие пара-продуктов и перекрестных продуктов.* Ароматические перегруппировки, протекающие по таким механизмам 2 и 3, как, например, перегруппировка Гоффмана–Марциуса или ее варианты [39], перегруппировка Рилли–Хиккинботтома [40], а также катализируемая кислотами Льюиса перегруппировка аллилфениловых эфиров, приводят в основном к образованию смеси *орто*- и *пара*-продуктов, причем последний часто преобладает. При кислотной перегруппировке N-аллилариламинов **1–5** *пара*-изомеры не обнаружены. Только в случае **16** и N-(1,1-диметилаллил)-2,6-диметиланилина **48** наблюдалось образование *пара*-замещенных анилинов **49**, **50**, которые имели исключительно неинвертированную структуру.

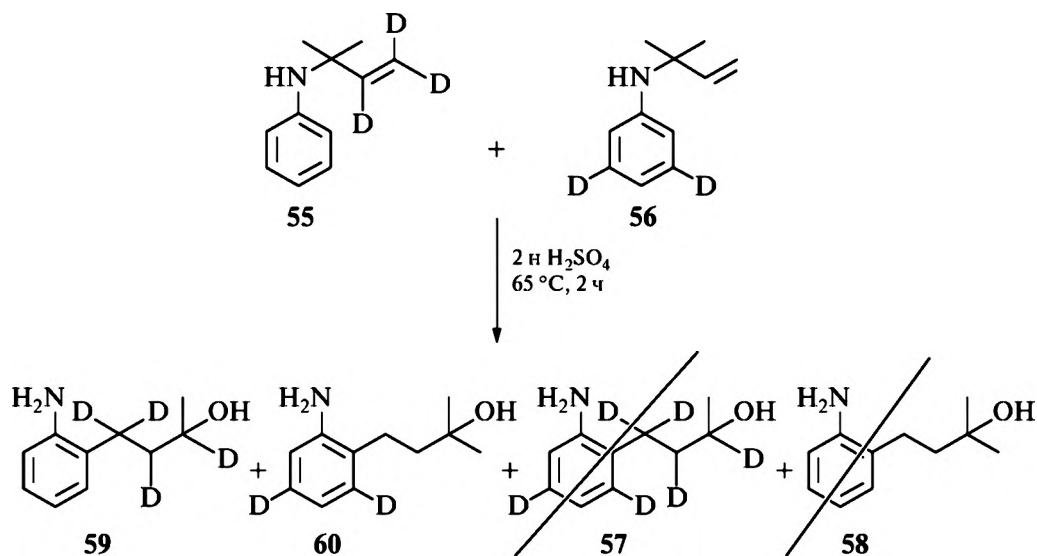


Образование *пара*-продуктов протекает, по мнению авторов, через две последовательные 3,3-сигматропные реакции [5].

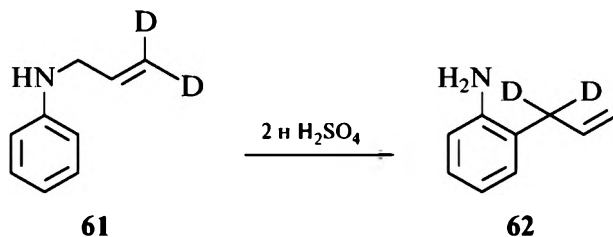


Амино-перегруппировка Кляйзена типа **53** \rightarrow **54** ранее наблюдалась для кислотнокатализируемой перегруппировки аллилтозилгидразонов [32].

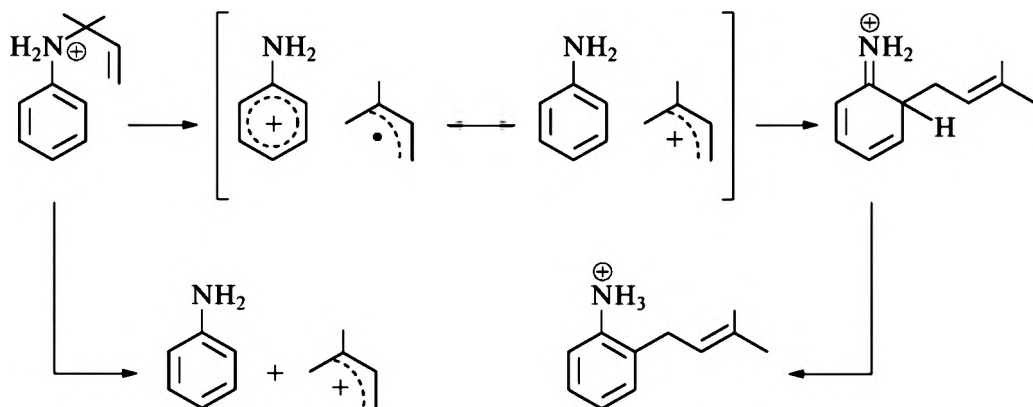
В пользу внутримолекулярного механизма говорит и тот факт, что при совместной перегруппировке двух субстратов **55**, **56** перекрестные продукты отсутствуют.



2. Инверсия аллильной цепи. Все изученные кислотные перегруппировки [3–6] протекают с инверсией аллильной цепи. Это справедливо и для N-аллиланилина **1**, что доказано специальными опытами с применением дейтериевой метки [5].



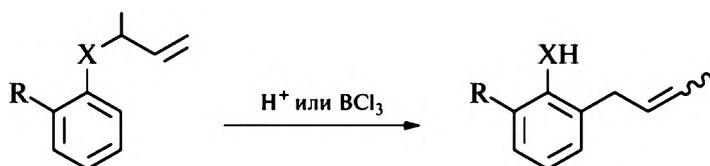
3. *Вторичный кинетический изотопный эффект.* Для перегруппировки амина **4** и его D_3 -аналога **55** в 2 н H_2SO_4 наблюдается вторичный кинетический изотопный эффект (0,84 при 67 °С), что свидетельствует об образовании C(2)-C(3')-связи в лимитирующей стадии реакции [5]. Следует отметить, что для этанолиза α , α -диметилаллилхлорида с аналогичным строением аллильной части молекулы и его γ , γ - D_2 -производного, протекающего по S_N1 -механизму через α , α -диметилаллильный катион, изотопный эффект не наблюдается [41]. Практически нет вторичного кинетического изотопного эффекта и при кислотной перегруппировке **1** и его β , γ , γ -тридейтеропродукта **11** (0,98 при 160 °С), что указывает на то, что образование новой связи C(2)-C(3') не лимитирует скорость перегруппировки. Поэтому авторы [5] допускают, что переходное состояние при перегруппировке **1** может включать анилин и аллильный катион. Таким образом, в зависимости от строения молекулы субстрата, особенно у реакционных центров – разрывающейся связи N-C(1') и образующейся связи C(2)-C(3') – катализируемая кислотами 3,3-сигматропная перегруппировка не является строго синхронной. В работе [42] приводится предполагаемый механизм перегруппировки через образование в переходном состоянии анилина и аллил-катиона.



4. *Креслообразное переходное состояние.* При кислотной перегруппировке орто-замещенных N-(1-метилаллил)ариламинов **3**, **16**, **17**, как и при их термической перегруппировке, наблюдается повышение скорости реакции и увеличение E/Z-соотношения продуктов с ростом объема орто-заместителей (табл. 11.6). На основе критериев, приведенных в гл. 11.1 (рис. 11.1), авторы [5]

Таблица 11.6

Е/З-Соотношения при кислотной перегруппировке 2-*R*-*N*-(1-метилаллил)анилинов и соответствующих эфиров



Система	X = NH, 2 н H ₂ SO ₄ , 120 °C				X = O, C ₆ H ₅ Cl/BCl ₃		
	<i>K</i> _{отн}	Е, %	З, %	Е/З	Е, %	З, %	Е/З
3 R = H	1,0	86,7	13,3	6,5	89,5	10,5	8,5
16 R = Me	5,6	92,3	7,7	12,0	93,2	6,8	13,7
17 R = <i>t</i> -Bu	103	98,9	1,1	89,9	99,0	1,0	99,0

полагают, что и кислотная перегруппировка протекает через креслообразное переходное состояние.

Сравнение с Е/З-соотношениями при перегруппировке соответствующих (1-метилаллил)фениловых эфиров, катализируемой BCl₃, показывает (табл. 11.6 и 11.4), что последние при термической перегруппировке реагируют с чуть большей *транс*-селективностью. Как при термической, так и при каталитической перегруппировке *N*-(1-метилаллил)анилинов растущий объем *орто*-заместителей приводит к значительному увеличению скорости реакции. При этом фактор ускорения для *трет*-бутилсоединения **17** в ~10 раз больше, чем при чисто термическом варианте. Причина этого, вероятно, в худшей сольватации **17** · H⁺ в сравнении с **3** · H⁺. Полагают [5], что делокализация заряда в переходном состоянии, по сравнению с исходным, приводит к десольватации активированного комплекса. Однако целенаправленные исследования по сольватационным эффектам отсутствуют, а имеющиеся данные по кинетике перегруппировки в 2 н H₂SO₄ смеси CF₃COOH : H₂O: *пара*-диоксан = 2:1:1 (ТВД) и 95%-ной CF₃COOH недостаточны для однозначных выводов.

Как и в случае термической перегруппировки, кислотнокатализируемая перегруппировка *N*-аллиланилинов описывается кинетическим уравнением первого порядка. Причем константы скорости каталитической перегруппировки в 10⁴...10⁷ раз выше констант скорости термического превращения соответствующих соединений (табл. 11.7).

Такое различие объясняется существенной разницей в параметрах активации каталитических и термических перегруппировок. Значения Δ*H*[#] каталитической перегруппировки изученных *N*-аллиланилинов находятся в пределах 24–31 ккал/моль, что на 6–10 ккал/моль ниже, чем для термического превращения соответствующих соединений (табл. 11.2). По мнению авторов [5], это объясняется, во-первых, выигрышем энергии в 5 ккал/моль за счет нарушения сопряжения электронов ароматического ядра со свободной парой электронов азота в результате протонирования; во-вторых, снижением π-энергии переход-

Таблица 11.7

Кинетические параметры кислотнокатализируемой перегруппировки N-аллиланилинов 1–5 [3, 33]

Субстрат	1	2	3	4	5
ΔH^\ddagger , ккал/моль	27,1	30,3	27,3	28,1	—
ΔS^\ddagger , э.е.	–12	–3	–4	+9	—
$K_{\text{терм}}$ (330 °C)*	1,0	0,4	4,3	122	~0,1
$K_{\text{кисл}}$ (160 °C)*	1,0	2,1	48	13000	1,9
$K_{\text{кисл}}/K_{\text{терм}}$	$7 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^6$	$7 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^7$	—

*Относительные константы скорости перегруппировки.

ного состояния по сравнению с соответствующим состоянием термической перегруппировки за счет делокализации положительного заряда в аллильной части молекулы.

Энтропии активации ΔS^\ddagger кислотнокатализируемой перегруппировки имеют более положительные значения, чем для термического варианта, и наибольшая разница в ΔS^\ddagger наблюдается для соединения 4 (22 э.е.).

В отличие от *орто*-заместителей, электронодонорные *пара*-заместители оказывают замедляющий эффект на скорость перегруппировки N-(1,1-диметилаллил)анилинов [5]. Удовлетворительная корреляция констант скорости перегруппировки достигнута с σ_n^+ -константами заместителей: $\rho = +0,84$ (2 н H_2SO_4) и $\rho = +0,83$ (ТВД). Этот тормозящий эффект объясняют тем, что движущей силой каталитической амино-перегруппировки Кляйзена является энергетически неблагоприятная локализация положительного заряда на атоме азота. Благодаря электронодонорным *пара*-заместителям происходит стабилизация катиона анилина, что приводит к падению скорости перегруппировки [5]. Необходимо отметить, что в случае перегруппировки аллилариловых эфиров в CF_3COOH *пара*-заместители, наоборот, ускоряют реакцию ($\rho = -4,0$) [43]. Инверсию знаков ρ авторы [5] объясняют слабой основностью эфиров по сравнению с аминами. Электронодонорные *пара*-заместители повышают основность аллилариловых эфиров, что облегчает первую стадию перегруппировки – протонирование атома кислорода. В случае N-аллиланилинов этот эффект не играет существенной роли, так как в 2 н H_2SO_4 или ТВД все амины полностью протонированы.

Несмотря на убежденность авторов [3–6] в том, что кислотная амино-перегруппировка Кляйзена протекает по внутримолекулярному 3,3-сигматропному механизму, некоторые факты допускают и возможность не вполне синхронного процесса. Отсутствие вторичного кинетического изотопного эффекта и положительная энтропия активации в отдельных случаях указывают на то, что механизм реакции требует дальнейшего изучения. Работы И.Б. Абдрахманова с сотрудниками [22, 23, 35–38] по изучению кинетики амино-перегруппировки Кляйзена, катализируемой кислотами, позволяют усомниться в столь однозначных выводах о механизме данного процесса.

О случае легкого протекания amino-перегруппировки Кляйзена сообщалось в работе [44]. Катализатором данной реакции выступают гидрохлориды ароматических аминов, образующиеся в ходе процесса [45].

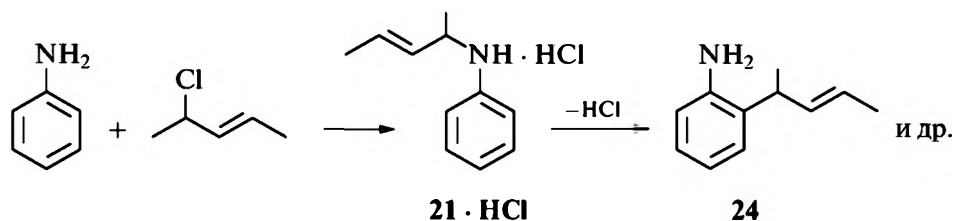


Таблица 11.8

Величины pK_a компонентов реакционной системы перегруппировки N-алкениланилинов (25 °C, вода) [23]

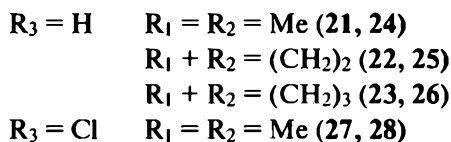
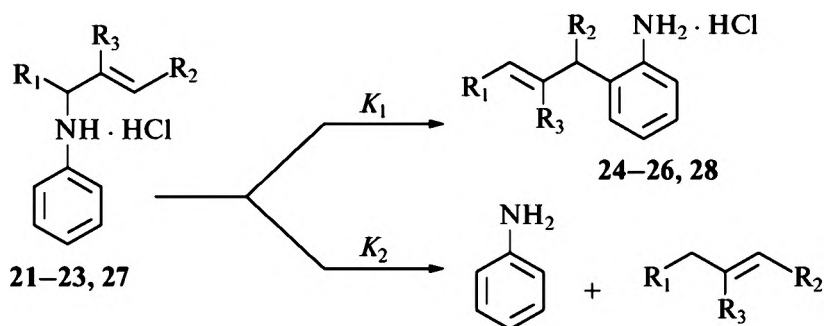
Соединение	pK_a
N-(1-Метил-2-бутенил)анилин 21	5,46±0,06
2-(1-Метил-2-бутенил)анилин 24	4,27±0,04
Анилин	4,58 [46]
N-(2-Циклопентенил)анилин 22	5,40±0,06
2-(2-Циклопентенил)анилин 25	4,68±0,04
N-(2-Циклогексенил)анилин 23	5,17±0,04
N-(1-Метил-2-бутенил)-3-метиланилин 63	5,68±0,11
6-(1-Метил-2-бутенил)-3-метиланилин 64	4,41±0,05
4-(1-Метил-2-бутенил)-3-метиланилин 65	5,09±0,05
3-Метиланилин	4,69 [46]
Нитробензол (растворитель)	-11,38 [47]

Каталитический эффект доноров протона достигает максимума при эквимолярном соотношении амина и HCl, т.е. когда весь субстрат находится в протонированном состоянии [23]. Продуктами изомеризации N-алкениланилинов являются замещенные в ядро ариламины, которые могут конкурировать с исходным реагентом в связывании катализатора HCl. Но, как следует из табл. 11.8, основность N-алкениланилинов приблизительно на один порядок выше, чем основность соответствующих 2-алкениланилинов.

Введение электронодонорного метильного заместителя в *мета*-положение ароматического ядра повышает основность как N-, так и 2-алкениланилина по сравнению с незамещенными анилинами.

Таким образом, если в реакционной системе присутствует N-алкениланилин, то молекулы HCl будут связаны именно им, создавая тем самым условия для каталитической amino-перегруппировки Кляйзена.

В работах [22, 23, 35] исследована кинетика перегруппировки и элиминирования гидрохлоридов ряда N-алкенилариламинов, в том числе с заместителями циклического строения, в нитробензоле.



В обеих реакциях исходные амины 21–23, 27 претерпевают мономолекулярные превращения, и суммарная скорость описывается кинетическим уравнением первого порядка. Вклад реакции элиминирования в общий процесс различен и зависит от природы заместителя (табл. 11.9).

Как следует из табл. 11.9, природа аллильного фрагмента N-алкениланилина влияет на селективность процесса перегруппировки. Зависимость K_1/K_2 и термодинамических параметров от структуры исходного реагента противоречит вышеописанному механизму, согласно которому перегруппировка Кляйзена

Таблица 11.9

Значения констант скорости и активационные параметры перегруппировки и элиминирования N-аллилариламинов (130 °C, [амин]:[HCl] = 1:1)

Соединение	Перегруппировка			Элиминирование			K_1/K_2
	$K_1 \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$	$\Delta H_1^\ddagger, \text{ккал/моль}$	$\Delta S_1^\ddagger, \text{э.е.}$	$K_2 \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$	$\Delta H_2^\ddagger, \text{ккал/моль}$	$\Delta S_2^\ddagger, \text{э.е.}$	
21	11,6	28,7	+1,7	8,5	32,2	+9,2	1,36
22	181,7	21,5	-10,2	244,8	30,6	+1,3	0,75
23	7,3	33,5	+13,9	5,0	35,5	+11,0	1,45
27	2,8	22,7	-14,4	1,0	25,1	-12,5	2,80

в ряду N-алкениланилинов проходит через циклическое переходное состояние. Об этом свидетельствуют не характерные для такого переходного состояния положительные значения ΔS_1^\ddagger для **21** и **23**, и отсутствие корреляции между параметрами ΔH_1^\ddagger и K_1/K_2 . С другой стороны, для соединений **22** и **27** наблюдаются низкие значения энергии активации и отрицательные энтропии активации ΔS_1^\ddagger , которые характерны для сигматропных процессов. Амин **27** имеет также аномальные значения ΔH_2^\ddagger и ΔS_1^\ddagger .

Экспериментальные данные объяснены авторами [35] с точки зрения образования контактной ионной пары из N-алкениланилина, которая может претерпевать либо перегруппировку в 2-алкениланилин в клетке растворителя, либо элиминирование путем предварительного превращения в сольватно разделенную ионную пару. Наблюдаемая региоселективность перегруппировки позволяет предположить, что у контактной ионной пары противоположно заряженные участки компонентов находятся в непосредственной близости друг от друга. При этом абсолютные значения констант скорости преимущественно будут зависеть от прочности разрываемой C–N-связи и реакционной способности образующегося аллильного катиона, а селективность (K_1/K_2) – от прочности сольватной оболочки контактной ионной пары.

Судя по значениям ΔH_1^\ddagger и ΔS_1^\ddagger (табл. 11.9), ионные пары более прочно сольватированы в случае **27** и наименее реакционноспособным является 2-хлор-1-метил-2-бутенил-катион.

Существенное различие в реакционной способности **22** и **23**, видимо, обусловлено тем, что термодинамически более выгодна структура 2-циклопентенил-катиона по сравнению с 2-циклогексенил-катионом, для которых значения ΔH_1^\ddagger соответственно равны 21,5 и 33,5 ккал/моль. Но в условиях перегруппировки Кляйзена сужение цикла циклогексенил-катиона не происходит, что было доказано анализом спектра ПМР 2-алкениланилина **26**, образованного из N-циклогексениланилина **23**. Этим же объясняется возрастание значений ΔS_1^\ddagger и ΔS_2^\ddagger при переходе от **22** к **23**. Если для переходного состояния перегруппировки жесткая структура цикlopентенил-катиона обуславливает более строгую ориентацию компонентов контактной ионной пары ($\Delta S_1^\ddagger = -10,2$ кал/(моль град)), то конформационная мобильность циклогексенил-катиона, наоборот, способствует легкости протекания перегруппировки ($\Delta S_1^\ddagger = +13,9$ кал/(моль · град)) и приводит в случае **23** к большей селективности по продукту перегруппировки [35].

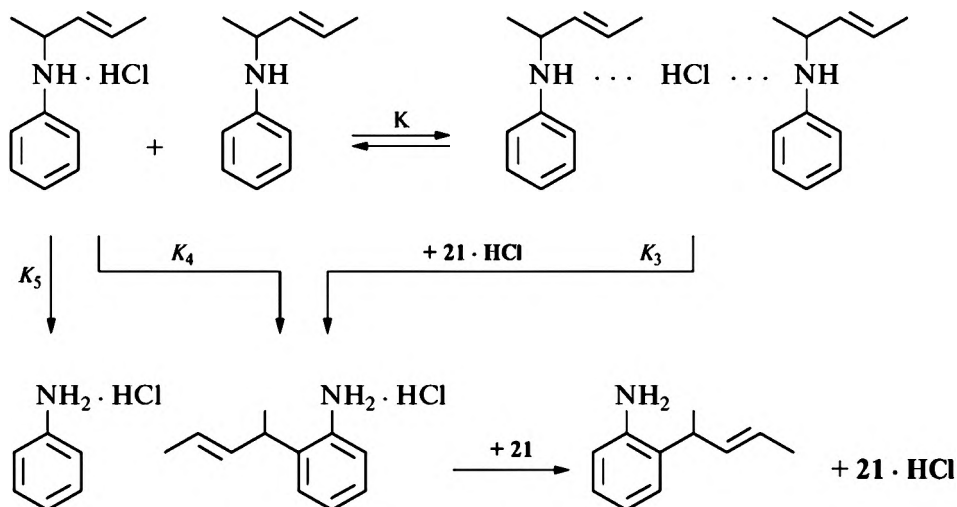
При изучении превращения амина **21** установлено, что соотношение $[21]:[HCl]$ существенно влияет на кинетические закономерности процесса. Избыток свободного основания оказывает одинаковый ингибирующий эффект как на перегруппировку, так и на элиминирование, но порядки реакций по катализатору различаются и соответственно равны 1,6 и 1.

$$(d[24]/dt)_0 = K_{1 \text{ эксп}} [21 \cdot HCl]_0^{1,6} / [21]_0, \quad (1)$$

$$(d[C_6H_5NH_2] / dt)_0 = K_{2 \text{ эксп}} [21 \cdot HCl]_0 / [21]_0. \quad (2)$$

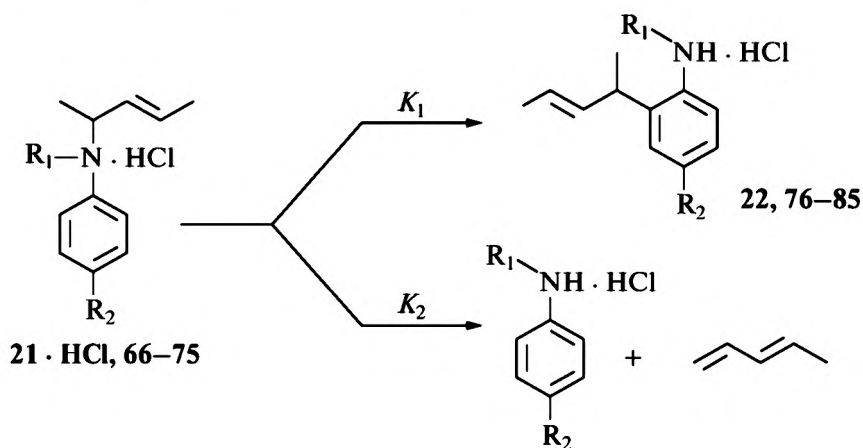
По мнению авторов [35], эти зависимости могут быть объяснены, если предположить образование неактивного комплекса $(21 \cdots HCl \cdots 21)$ за счет равновесной ассоциации **21** с сопряженной кислотой $21 \cdot HCl$. В работе [48] показано,

что константа такого равновесия для различных аминов изменяется от 50 до 10^4 . Тогда с учетом нецелостного порядка по $21 \cdot \text{HCl}$ предлагается следующая схема превращений при $[21]_0 > [\text{HCl}]$ [35]:



Позднее, продолжая исследования кислотнокатализируемых превращений различных N-(1-метил-2-бутенил)анилинов, те же авторы пришли к нескольким иным выводам [36].

В работе [36] рассмотрен эффект заместителей в кислотнокатализируемой амино-перегруппировке Кляйзена. Кинетические закономерности превращения N-(1-метил-2-бутенил)анилинов $21 \cdot \text{HCl}$, **66–68** с *пара*-заместителями изучены при 130 °С. Наличие заместителей при атоме азота приводит к резкому возрастанию скорости реакции, поэтому для аминов **69–75** измерения проводили при более низкой температуре (110 °С).



$\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{Me}$ (**66, 76**), MeO (**67, 77**), Cl (**68, 78**)

$\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{Me}$ (**69, 79**), Et (**70, 80**), Pr (**71, 81**), *i*- Pr (**72, 82**), *i*- Bu (**73, 83**), *t*- Bu (**74, 84**), PhCH_2 (**75, 85**)

Таблица 11.10

Влияние заместителей на константы скорости перегруппировки (K_1) и элиминирования (K_2) гидрохлоридов N-(1-метил-2-бутирил)анилинов в нитробензоле

Соединение	R ₁	R ₂	$K_1 \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$	$K_2 \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$
130 °C				
21 · HCl	H	H	1,16±0,02	0,85±0,09
66	H	Me	1,00±0,10	0,20±0,02
67	H	MeO	0,35±0,05	0,06±0,006
68	H	Cl	0,36±0,05	0,94±0,14
110 °C				
21 · HCl	H	H	0,36±0,04	0,11±0,01
69	Me	H	4,14±0,19	0,93±0,07
70	Et	H	3,62±0,17	0,66±0,04
71	Pr	H	9,50±1,50	2,10±0,12
72	<i>i</i> -Pr	H	15,70±0,65	2,00±0,12
73	<i>i</i> -Bu	H	98,40±11,80	2,48±0,26
75	PhCH ₂	H	49,30±3,20	1,90±0,20

Зависимость констант скорости первого порядка перегруппировки и элиминирования от природы заместителей представлена в табл. 11.10.

Анализ кинетических данных показал, что константы скорости перегруппировки и элиминирования не описываются однопараметровым уравнением, учитывающим влияние только индуктивного (σ^*) или только стерического (E_s) эффекта заместителей. Поэтому авторы [36] использовали двухпараметровое уравнение Тафта, которое включает и индуктивный, и стерический эффекты заместителей [49, 50]:

$$\lg K_i = \lg K_0 + \rho^* \cdot \sigma^* + \delta \cdot E_s, \quad (11.3)$$

где K_i – константы скорости перегруппировки (K_{i1}) и элиминирования (K_{i2}) N-алкениланилина, содержащего заместитель $R_1 \neq \text{Me}$;

K_0 – соответствующие константы для метильного производного;

ρ^* и δ характеризуют чувствительность реакции к индуктивным (σ^*) и стерическим (E_s) эффектам заместителей.

Полученные из этого уравнения реакционные константы процессов перегруппировки и элиминирования имеют следующие значения:

$$\rho_1^* = 1,86 \pm 0,26, \quad \delta_1 = -1,66 \pm 0,08, \quad r_1 = 0,998;$$

$$\rho_2^* = 0,12 \pm 0,48, \quad \delta_2 = -0,71 \pm 0,17, \quad r_2 = 0,990.$$

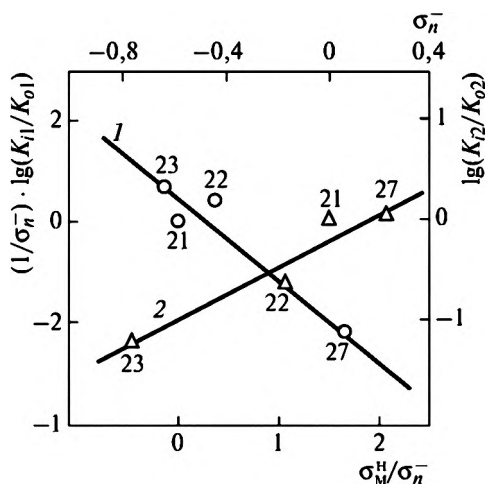


Рис. 11.3. Зависимость $(1/\sigma_n^-) \cdot \lg(K_{i1}/K_{o1})$ от σ_M^+/σ_n^- (1) и $\lg(K_{i2}/K_{o2})$ от σ_n^- (2) (130 °С, нитробензол)

Значения r_1 и r_2 показывают, что предлагаемые уравнения хорошо описывают реакционные серии.

Комбинированием корреляционных уравнений перегруппировки и элиминирования получено соотношение для предсказания селективности процесса по продукту перегруппировки при превращении этого ряда N-алкениланилинов:

$$\lg(K_{i1}/K_{i2}) = 0,51 + (1,74 \pm 0,74) \cdot \sigma^* - (0,95 \pm 0,25) \cdot E_s. \quad (11.4)$$

Зависимость K_2 от природы заместителя R_2 может быть описана в рамках однопараметрового уравнения (рис. 11.3):

$$\lg K_{i2} = \lg K_{o2} + (1,29 \pm 0,29) \cdot \sigma_n^-, \quad (11.5)$$

где σ_n^- – нуклеофильные константы заместителей, рекомендованные для реакций отщепления от анилиниевых ионов [49, 50].

Попытка описать перегруппировку аналогичным уравнением оказалась безуспешной. Удовлетворительные результаты получены при применении двухпараметрового уравнения [49], одновременно учитывающего изменения электронной плотности на двух реакционных центрах – на атоме азота и в положении 2 ароматического ядра (рис. 11.3):

$$\lg K_{i1} = \lg K_{o1} + \rho_1^- \cdot \sigma_n^- + \rho_1^+ \cdot \sigma_M^+. \quad (11.6)$$

По данным рисунка, $\rho_1^- = 0,48 \pm 0,09$; $\rho_1^+ = -1,52 \pm 0,21$.

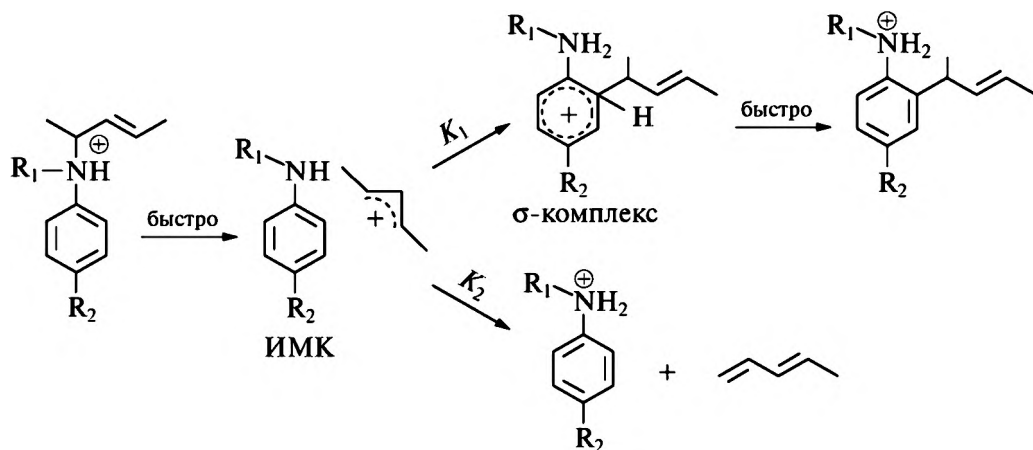
Окончательное уравнение, отражающее влияние природы заместителя R_2 на селективность процесса, имеет вид

$$\lg(K_{i1}/K_{i2}) = 0,14 - (0,81 \pm 0,38) \cdot \sigma_n^- - (1,52 \pm 0,21) \cdot \sigma_M^+. \quad (11.7)$$

Из уравнения (11.4) следует, что соединения с электроноакцепторными заместителями при атоме азота, имеющие значительные стерические эффекты, образуют продукты перегруппировки более селективно. Кроме того, они имеют и более высокие скорости превращения. Противоположное действие оказывают

заместители в *пара*-положении ароматического ядра (уравнение (11.7)): электронодонорные заместители приводят к повышению селективности процесса перегруппировки, но к понижению скорости превращения N-алкениланилина, а электроноакцепторные — к увеличению скорости, но снижению селективности перегруппировки.

Полученные кинетические результаты находят удовлетворительное объяснение в рамках следующего механизма (противоион Cl^- в схеме для простоты не указан) [36]:



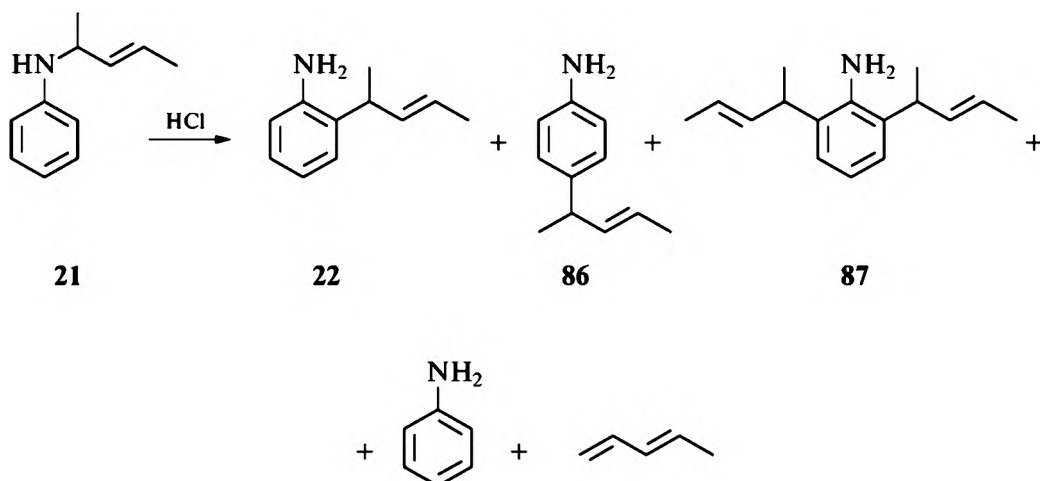
В соответствии с этой схемой в первой стадии процесса происходит разрыв связи N—C и образование ион-молекулярного комплекса (ИМК), состоящего из мезомерного пентенил-катиона и молекулы ароматического амина. Образующийся ИМК далее расходится по двум направлениям. Одно из них — реакция ароматического ядра с аллильным катионом, приводящая к образованию σ -комплекса, который стабилизируется путем отщепления протона. При отсутствии в реакционной системе более сильных оснований протон присоединяется к аминогруппе продукта перегруппировки. Другое направление процесса — распад ИМК с выходом аллильного катиона из клетки растворителя, на что требуется дополнительная затрата энергии до 10 ккал/моль [51]. Далее происходит отщепление протона из аллильного катиона и присоединение его к молекуле ароматического амина, в результате чего образуются пентадиен-1,3 и протонированный ароматический амин.

Наличие заместителя R_1 при атоме азота приводит к образованию более «рыхлого» ИМК со значительным расстоянием между фрагментами, что снижает чувствительность стадии выхода аллильного катиона из клетки растворителя к эффектам заместителей ($\rho_2^* = 0,12 \pm 0,48$). В стадии образования σ -комплекса электрофильная атака ароматического ядра происходит в непосредственной близости от аминогруппы и поэтому сильнее сказывается тормозящий эффект заместителей R_2 ($\rho_1^* > \rho_2^*$). Этим же можно объяснить достаточно высокую региоселективность amino-перегруппировки Кляйзена. Ускоряющее влияние стерического эффекта заместителей R_1 , по-видимому, вызвано экранированием ими электростатического действия аминогруппы на аллильный

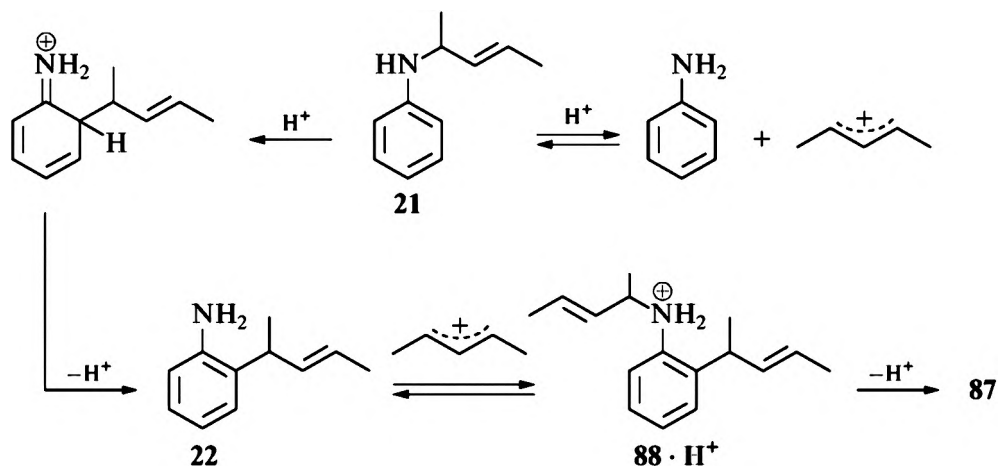
катион ($\delta_1 < 0$, $\delta_2 < 0$). Электронодонорные заместители R_2 также оказывают тормозящий эффект обеим реакциям ($\rho_1^- > 0$, $\rho_2^- > 0$). Однако в этом случае $\rho_2^- > \rho_1^-$, что, возможно, вызвано более тесным расположением фрагментов ИМК в отсутствие объемных заместителей R_1 при атоме азота.

Достаточно высокое значение ρ_1^H позволяет предположить более позднее переходное состояние в стадии образования σ -комплекса, которое обычно возникает при атаке ароматического ядра более селективным электрофилом [51] и к которому можно отнести аллильный катион, имеющий значительный делокализованный положительный заряд. Таким образом, полученные результаты позволяют объяснить механизм кислотнокатализируемой амино-перегруппировки Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)анилинов в рамках классической теории электрофильного замещения в ароматическом ряду [36].

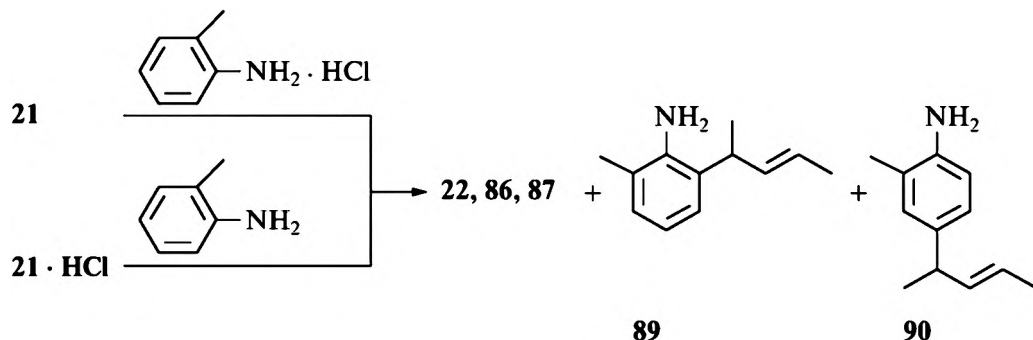
Уместно упомянуть, что ранее именно в случае перегруппировки амина **21** наблюдалось образование *пара*- и 2,6-ди-замещенного продуктов **86**, **87** [52, 53].



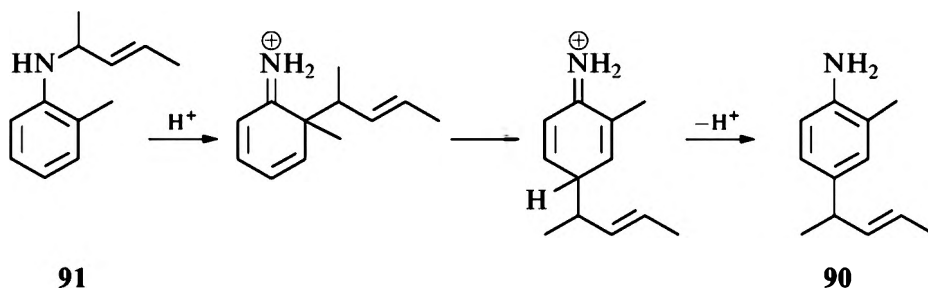
Этот факт тогда был объяснен в рамках общепринятого на тот момент внутримолекулярного 3,3-сигматропного механизма перегруппировки. По мнению авторов, реакция протекает как последовательно-параллельный процесс. На первой стадии протонированный амин **21** перегруппировывается в *орто*-замещенный изомер **22** и параллельно отщепляет пентенильный карбокатион с образованием анилина. По мере увеличения концентрации **22**, вследствие его N-алкенилирования имеющимся в реакционной смеси карбониевым ионом, образуется некоторое количество N,2-ди-(1-метил-2-бутенил)анилина **88**, который в условиях реакции превращается под действием HCl в соединение **87**.



Из этой схемы вытекает, что при наличии в реакционной системе другого ароматического амина можно ожидать появления перекрестных продуктов перегруппировки. Действительно, при реакции **21** с эквимольным количеством гидрохлорида *орто*-толуидина в качестве катализатора в нитробензоле, наряду с основными продуктами реакции **22**, **86**, **87**, наблюдается образование 4% смеси 4- и 6-(1-метил-2-бутенил)-2-метиланилинов **89**, **90**. Те же продукты получают при нагревании **21** · HCl в избытке *орто*-толуидина, но при этом суммарное количество **89** и **90** достигает 54% [53].



В этом случае наблюдается значительное преобладание *орто*-изомера в перекрестных продуктах (примерно в 6 раз). По мнению авторов [52, 53], оба соединения **89**, **90** получаются в результате внутримолекулярной перегруппировки N-(1-метил-2-бутенил)-2-метиланилина **91**, образование и расходование которого в ходе реакции доказано экспериментально. В противном случае можно было бы ожидать появления сопоставимого количества *орто*- и *пара*-изомеров. Длительное нагревание **89** в условиях реакции не приводит к его изомеризации до **90**, так что последний получается независимым образом непосредственно из N-алкенилированного предшественника **91**, вероятно, через две последовательные 3,3-сигматропные реакции.



Трудно объяснить в рамках внутримолекулярного механизма перегруппировки образование *пара*-изомера из **21**. Основываясь на результатах кинетических исследований и фактах образования перекрестных продуктов, можно сделать вывод, что в случае превращений N-(1-метил-2-бутенил)анилинов реализуются оба механизма – 3,3-сигматропная перегруппировка и электрофильное замещение в ароматическом ядре пентенильным катионом в клетке растворителя. Следует отметить, что одним из признаков внутримолекулярных перегруппировок является слабая чувствительность к влиянию среды [54]. В работах [22, 23, 55] изучено влияние природы растворителя на кислотнокатализируемую перегруппировку гидрохлорида N-(1-метил-2-бутенил)анилина **21**. Экспериментальные данные показывают (табл. 11.11), что природа растворителя сильнее влияет на перегруппировку (K_1 изменяется в 33 раза), чем на элиминирование.

Таблица 11.11

Константы скорости перегруппировки (K_1), элиминирования (K_2) соединения **21** · HCl при 126 °C и параметры растворителей из [55]

Растворитель	$K_1 \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$	$K_2 \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$	γ	P	E	B
Хлорбензол	$3,49 \pm 0,05$	$4,90 \pm 0,49$	0,3775	0,3968	0	38
Хлорбензол + нитробензол (1:1)	$7,76 \pm 0,59$	$5,66 \pm 0,23$	0,4285	0,4058	0	52,6
Нитробензол	$12,43 \pm 1,59$	$5,45 \pm 0,24$	0,4788	0,4147	0	67
Ацетофенон	$7,17 \pm 0,13$	$3,21 \pm 0,14$	0,4581	0,4041	0,7	202
N,N-Диметилформамид + ацетофенон (1:1)	$4,41 \pm 0,27$	$3,61 \pm 0,70$	0,4690	0,3728	1,65	246,5
N,N-Диметилформамид	$5,10 \pm 0,27$	$2,90 \pm 0,45$	0,4798	0,3414	2,6	291
N,N-Диметиланилин	$0,41 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,03$	0,3641	0,4146	0	422

Влияние растворителей на константы скоростей перегруппировки и элиминирования хорошо описывается уравнением Коппеля—Пальма, учитывающим как неспецифическую, так и специфическую сольватацию [56]:

$$\lg K_i = \lg K_{oi} + yY + pP + eE + bB,$$

где K_{oi} – константы скорости реакций в газовой фазе;

$$Y = (E - 1)/(2E + 1); \quad P = (n^2 - 1)/(n^2 + 1);$$

E и B – эмпирические параметры электрофильности и нуклеофильности растворителя; y, p, e, b – коэффициенты, характеризующие чувствительность реакции к влиянию неспецифической (полярность Y , поляризуемость P) и специфической (E, B) сольватации.

Для бинарных смесей параметры вычислены по принципу аддитивности из мольных долей компонентов растворителей [56].

Применение данного уравнения для описания кинетических результатов приводит к следующим выражениям:

для перегруппировки

$$\lg K_1 = -11,17 + 3,93Y + 13,52P + 0,47E - 3,04 \cdot 10^{-3}B, \quad r_1 = 0,994;$$

для элиминирования

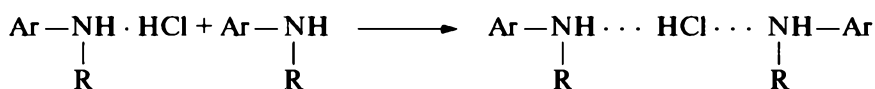
$$\lg K_2 = -9,26 - 0,85Y + 13,68P + 0,62E - 3,89 \cdot 10^{-3}B, \quad r_2 = 0,996.$$

Согласно расчетам, константы скорости перегруппировки и элиминирования в газовой фазе на 5–8 порядков ниже, чем в растворителях. По-видимому, в газовой фазе из-за отсутствия сольватации протон H^+ сильнее связан с анионом Cl^- , чем с амином, вследствие чего снижается каталитический эффект протона на превращение **21**.

Ускоряющее влияние поляризуемости (p) на $\lg K_1$ и $\lg K_2$ указывает на то, что переходные состояния обеих реакций имеют полярный характер [57]. Разные знаки коэффициента полярности (y) для перегруппировки и элиминирования свидетельствуют, по-видимому, о том, что лимитирующие стадии этих реакций различаются [23].

Возрастание K_1 с увеличением полярности растворителя свидетельствует о большем разделении зарядов в активированном комплексе по сравнению с исходным реагентом, суммарный заряд которого является более компактным [58]. Вероятно, это возможно на стадии образования σ -комплекса, положительный заряд которого стабилизирован в результате сольватации растворителем. Уменьшение K_2 с увеличением полярности среды, видимо, объясняется тем, что заряд в переходном состоянии менее компактный вследствие делокализации его по аллильной цепи, приводящей к более слабой сольватации активированного комплекса по сравнению с исходным соединением. Слабая сольватация аллильного катиона может затруднить выход его из клетки растворителя, что лимитирует процесс элиминирования [23].

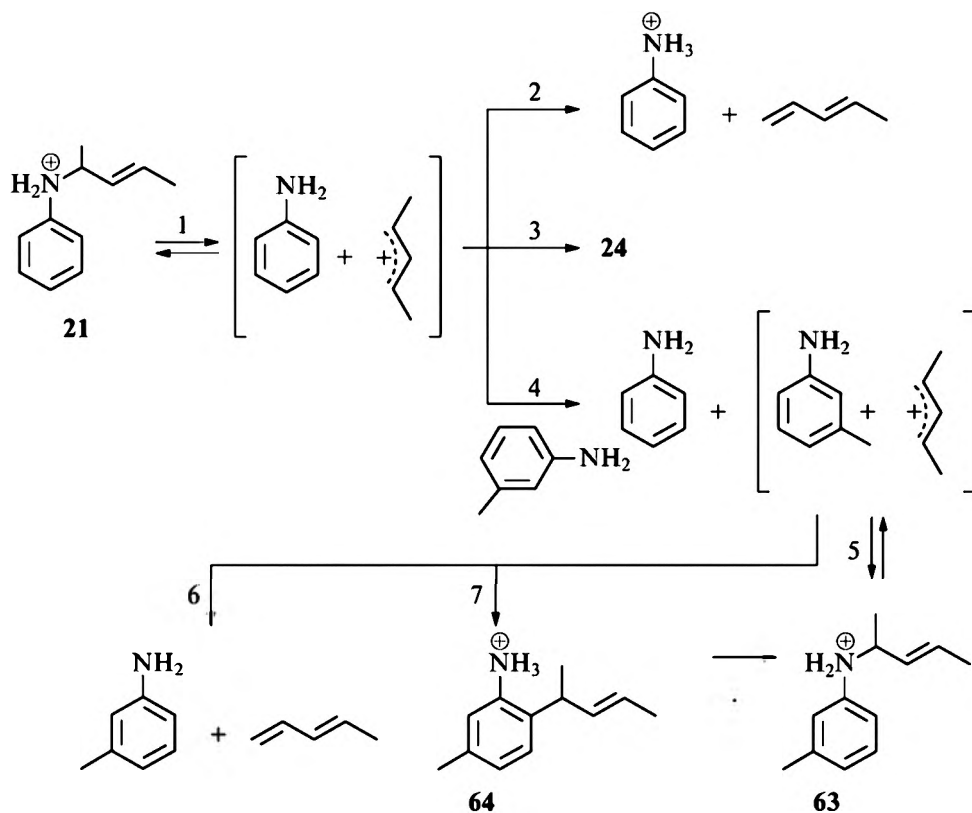
Тормозящий эффект нуклеофильности растворителя по отношению к протеканию реакций перегруппировки и элиминирования, вероятно, связан с комплексобразованием между гидрохлоридом *N*-алкениланилина и молекулами растворителя [59]. Неактивный комплекс состава [амин] : $[HCl] = 2:1$ образуется при проведении реакции в избытке самого *N*-алкениланилина [23].



R – аллильный фрагмент

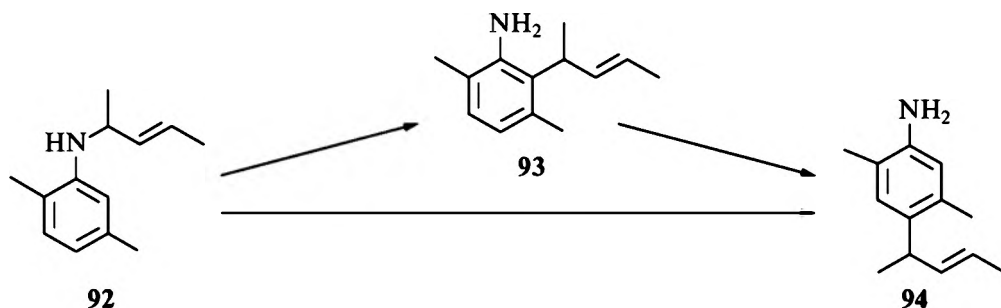
Аналогичные процессы комплексообразования возможны в любом другом растворителе, обладающем значительной нуклеофильностью [52]. Кроме того, в растворителях, возможно, проявляются эффекты специфической сольватации. При проведении кислотнокатализируемой перегруппировки **21** в смешанном растворителе *мета*-толуидин: нитробензол выявлено, что с увеличением мольной доли *мета*-толуидина суммарная константа скорости ($K_1 + K_2$) превращения **21** снижается. Это свидетельствует о том, что в системе смешанного растворителя один из его компонентов является инертным, а второй — способным к специфической сольватации реагентов. В данной системе нитробензол является инертным растворителем, так как по данным [60], все ароматические амины в нем мономеризованы, а в сильноосновных растворителях ассоциативное состояние аминов зависит от разности основности амина и растворителя.

Анализ продуктов превращения **21**·HCl в смешанном растворителе *мета*-толуидин: нитробензол позволил выявить явление межмолекулярного переноса аллильного фрагмента, что еще раз доказывает образование аллильного катиона в амино-перегруппировке Кляйзена. При высоких концентрациях *мета*-толуидина пентенильный катион с амина **21** переносится на атом азота *мета*-толуидина, что приводит к высоким выходам анилина и **63** (путь 1-4-5). Перегруппировка **63** (путь 5-7), по-видимому, затруднена вследствие образования неактивного комплекса в избытке *мета*-толуидина. При его низких концентрациях возможны и перегруппировки (пути 1-3 и 5-7). Кинетические кривые накопления и расходования продуктов **63** и **64** характерны для последовательной реакции, в которой сначала образуется N-алкенильное соединение **63**, которое в дальнейшем изомеризуется в **64** [22, 23].



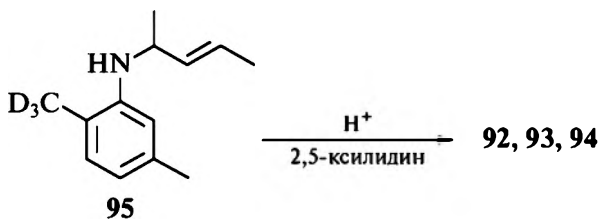
Таким образом, при проведении кислотнокатализируемой амино-перегруппировки Кляйзена в различных растворителях обнаружены явления комплексообразования, специфической сольватации и межмолекулярного переноса аллильного катиона [22, 23].

Интересные результаты получены при исследовании механизма амино-перегруппировки Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)-2,5-диметиланилина **92** в нитробензоле [37, 38].



На начальных стадиях из N-замещенного амина **92** образуется преимущественно *орто*-изомер **93**. Скорость накопления *пара*-изомера **94** становится наибольшей при достижении максимальной концентрации **93**, т.е. *пара*-изомер образуется в основном из *орто*-предшественника. При этом наблюдается довольно низкий выход **94** (~40%) в конце реакции. По мнению авторов, в ходе перегруппировки **92** *орто*-замещенный амин **93** образуется по внутримолекулярному механизму. Вклад в образование *пара*-продукта **94** межмолекулярного механизма через элиминирование аллильного карбкатиона с последующей атакой в *пара*-положение образовавшегося в небольших количествах 2,5-диметиланилина незначителен. При этом возрастает вероятность побочных процессов, например депротонирования аллильного карбкатиона с образованием пиперилена, вследствие чего и наблюдается невысокий выход конечного продукта **94** [37, 38].

Изомеризация **93** → **94** в различных растворителях показала, что реакция протекает хорошо только в среде ароматического амина, который, присутствуя в большом избытке, вовлекается в процесс амино-перегруппировки Кляйзена по межмолекулярному механизму [37]. Этот вывод согласуется с результатами перегруппировки N-(1-метил-2-бутенил)-2-дейтерометил-5-метиланилина **95** в среде 2,5-ксилидина, где дейтерий, содержащийся в исходном амине, почти не обнаруживается в продуктах реакции [38].



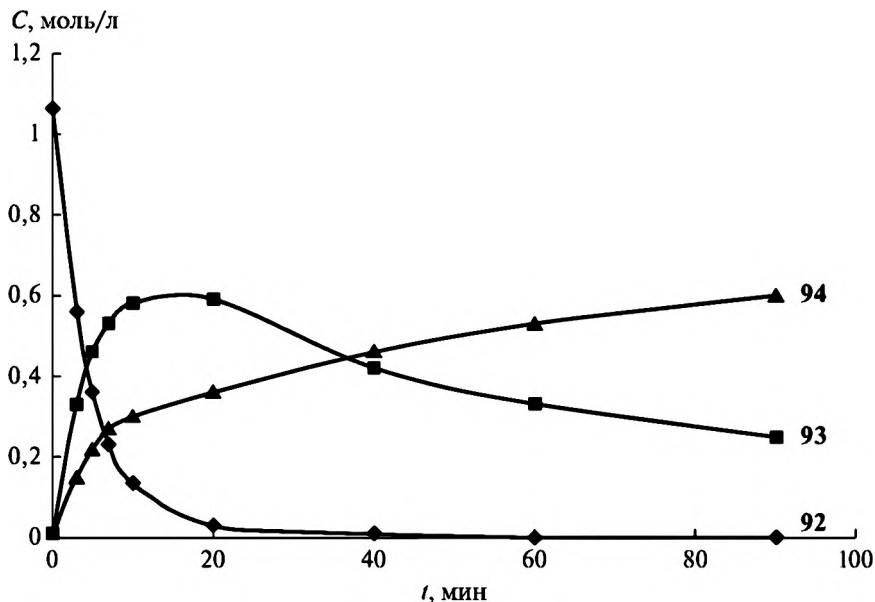


Рис. 11.4. Кинетические кривые расходования **92** и накопления **93**, **94** (170 °С, $[92]_0 = [\text{HCl}]_0 = 1,07$ моль/л)

Дальнейшие исследования кинетики и механизма amino-перегруппировки Кляйзена субстрата **92** проводились в среде 2,5-диметиланилина. Типичные кинетические кривые расходования **92** в среде 2,5-диметиланилина и накопления **93**, **94** представлены на рис. 11.4 [37].

Материальный баланс исследуемой реакции, рассчитанный по расходованию **92** и накоплению **93** и **94**, показывает, что соединения **93** и **94** являются основными продуктами перегруппировки амина **92**, но не единственными. В ходе реакции образуются не определяемые газохроматографически продукты, вероятно, в результате элиминирования пентенильного катиона и последующего депротонирования с образованием пиперилена. Последний, в свою очередь, либо удаляется из реакционной массы в атмосферу, либо подвергается катионной полимеризации. Необходимо отметить, что доля побочных процессов с глубиной реакции возрастает, но чем выше температура опыта, тем лучше выполняется материальный баланс. Вероятно, это связано с тем, что энергия активации катионной полимеризации диенов, в частности пиперилена, характеризуется невысокими значениями — порядка 5–35 кДж/моль [61], поэтому температурные изменения в исследуемом интервале несущественно влияют на скорость полимеризации, вследствие чего ее относительная доля в перегруппировке уменьшается.

Как следует из представленных на рис. 11.4 кинетических кривых, максимальная скорость расходования **92** наблюдается на начальной стадии реакции. В начальный момент реакции максимальными являются также и скорости накопления *орто*- и *пара*-замещенных ариламинов **93** и **94**, найденные путем полиномиального анализа. Особо следует отметить, что в случае проведения amino-перегруппировки Кляйзена в среде ароматического амина на кинетиче-

Таблица 11.12

Зависимость отношения концентраций *орто*- и *пара*-изомеров **93**, **94** при перегруппировке **92** от времени реакции (170 °С, $[92]_0 = [HCl]_0 = 1,07$ моль/л, 2,5-диметиланилин)

<i>t</i> , мин	3	5	7	10
$[93]/[94]$	2,00	1,96	1,97	1,91

ской кривой накопления *пара*-изомера **94** отсутствует точка перегиба, что было характерно для опыта в среде нитробензола. Более того, на начальных участках кинетических кривых отношение концентраций *орто*- и *пара*-изомеров изменяется незначительно (табл. 11.12).

Понижение скорости расходования N-изомера приводит к снижению скоростей накопления как *орто*-, так и *пара*-продуктов (рис. 11.4). Подобные закономерности образования *орто*- и *пара*-изомеров из N-изомера в среде 2,5-диметиланилина наблюдаются во всем изученном интервале температур (150–190 °С) и концентраций исходного субстрата и катализатора HCl (0,32–1,29 моль/л). Взаимосвязанное изменение скоростей расходования исходного вещества и накопления продуктов реакции и данные табл. 11.12 позволяют предположить, что в среде 2,5-диметиланилина *орто*- и *пара*-алкениланилины **93**, **94** накапливаются параллельно. Вполне вероятно, что *орто*-продукт **93** образуется в результате внутримолекулярной перегруппировки **92**, а *пара*-продукт **94**, скорее всего, образуется по межмолекулярному механизму путем атаки пентенильным катионом молекул 2,5-диметиланилина, присутствующего в большом избытке. Отсюда следует, что амин **92** расходуется по двум основным направлениям: мономолекулярная перегруппировка в *орто*-изомер **93** и отщепление пентенильного катиона с образованием 2,5-диметиланилина.

Наличие максимума на кинетической кривой *орто*-(1-метилбутенил-2)-2,5-диметиланилина **93** (рис. 11.4) указывает на то, что *орто*-изомер в ходе реакции и образуется, и расходуется. Максимальная концентрация *орто*-изомера достигается к моменту практически полного расходования исходного N-изомера **92**. Последующее одновременное расходование *орто*-изомера **93** и рост концентрации *пара*-продукта **94** и 2,4,7-триметил-3-этилиндолина **95** позволяет предположить, что амин **93** изомеризуется в **94** и **95**.

Кинетические кривые расходования амина **92** линейризуются в координатах уравнения реакции первого порядка:

$$\ln[92]_t = \ln[92]_0 - k_{\text{эф}} \cdot t,$$

где $k_{\text{эф}}$ – эффективная константа скорости расходования **92**; $[92]_0$ и $[92]_t$ – начальная и текущая концентрации **92**.

Значения эффективных энергий активации расходования **92** и накопления *орто*-изомера **93** очень близки. Вероятно, это связано с тем, что лимитирующие стадии расходования N- и накопления *орто*-(1-метилбутенил-2)-2,5-диметиланилинов совпадают, что скорее характерно для согласованной [3,3]-сигма-тропной перегруппировки, являющейся мономолекулярным процессом.

Значения ΔE^\ddagger и $\lg A$ стадии образования *орто*-изомера **93** хорошо согласуются с известными величинами для перегруппировки аллилвинилового эфира

Таблица 11.13

Активационные параметры перегруппировки **92** и некоторых мономолекулярных реакций

Процесс	ΔE^\ddagger , кДж/моль	$\lg A$
Расходование 92	$113,8 \pm 22,4$	$4,2 \pm 1,2$
Накопление 93 , начальная стадия	$116,3 \pm 73,1$	$11,0 \pm 2,0$
Накопление 94 , начальная стадия	$79,8 \pm 36,5$	$6,5 \pm 1,3$
Аллилвиниловый эфир \rightarrow аллилацетальдегид	$106,4$ [60]	$11,7$ [61]
Термическая перегруппировка 21	$120,3$ [35]	$11,3$ [35]

и термической перегруппировки **21**, для которых по литературным данным [35, 61, 62] принят согласованный 3,3-сигматропный механизм.

Стадия образования *пара*-изомера **94** характеризуется более низкими значениями предэкспоненциального множителя и энергии активации (табл. 11.13). Вероятно, это связано с тем, что лимитирующей стадией его образования является бимолекулярная реакция с участием растворителя 2,5-диметиланилина, а не мономолекулярная перегруппировка **92**.

На состав и соотношение продуктов amino-перегруппировки Кляйзена существенно влияет начальная концентрация гидрохлорида N-изомера. Это может быть связано с влиянием концентрации как исходного соединения, так и катализатора. В работе [37] были изучены зависимости скоростей расходования N- и накопления *орто*- и *пара*-изомеров от начальных концентраций субстрата **92** и катализатора HCl в 2,5-ксилидине при 170 °C (рис. 11.5–11.8).

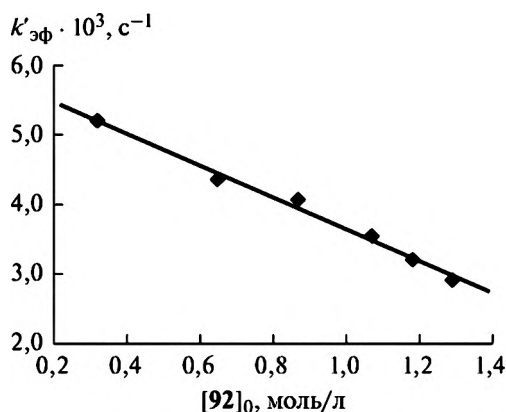


Рис. 11.5. Зависимость эффективной константы скорости расходования **92** от его начальной концентрации ($[HCl]_0 = 1,07$ моль/л)

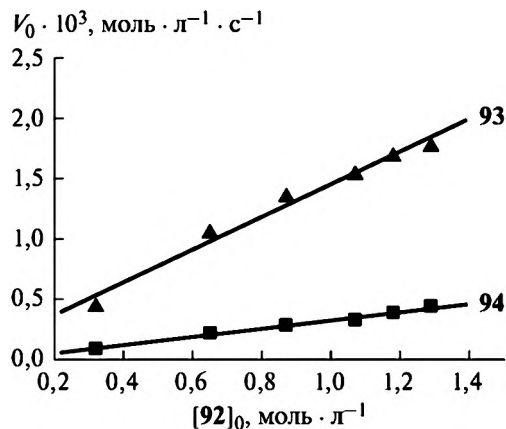


Рис. 11.6. Зависимость начальных скоростей накопления **93** и **94** от начальной концентрации **92** ($[\text{HCl}]_0 = 1,07$ моль/л)

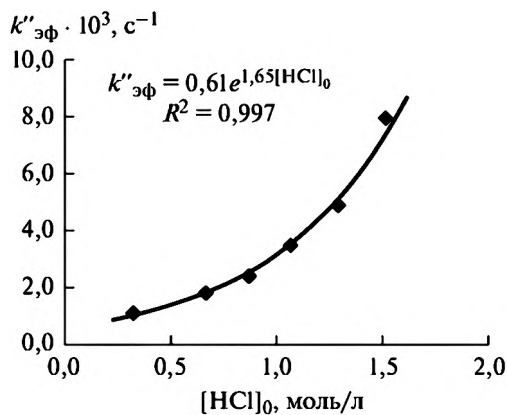


Рис. 11.7. Зависимость эффективного коэффициента скорости расхождения **92** от концентрации катализатора ($[\text{92}]_0 = 1,07$ моль/л)

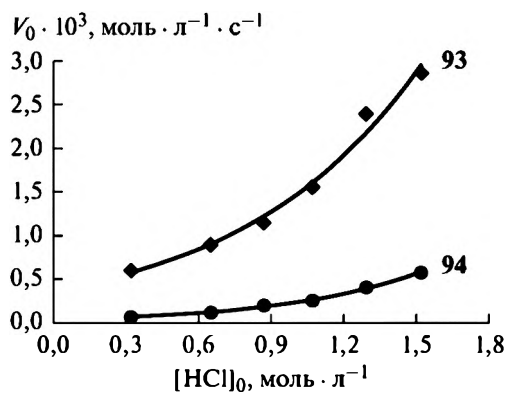


Рис. 11.8. Зависимость начальных скоростей накопления **93** и **94** от концентрации катализатора ($[\text{92}]_0 = 1,07$ моль/л)

Таблица 11.14

Зависимость степени расходования **92** от начальной концентрации катализатора, t

$[\text{HCl}]_0$, моль/л	0,32	0,64	0,87	1,07	1,29	1,52
$\left(\frac{\Delta[\mathbf{93}]}{\Delta[\mathbf{92}]}\right)_{\text{max}} - \left(\frac{\Delta[\mathbf{93}]}{\Delta[\mathbf{92}]}\right)_t$	0,093	0,155	0,174	0,331	0,358	0,400

Как следует из рис. 11.5, с ростом начальной концентрации **92** наблюдается снижение эффективной константы скорости расходования исходного вещества. Данная зависимость имеет линейный характер и описывается уравнением:

$$k'_{\text{эф}} = -(2,30 \pm 0,29) \cdot 10^{-3} [\mathbf{92}]_0 + (5,94 \pm 0,27) \cdot 10^{-3} \quad (R = 0,996).$$

Начальные скорости накопления образующихся в параллельных стадиях *орто*- и *пара*-изомеров **93**, **94**, найденные как результат полиномиального анализа, возрастают с повышением начальной концентрации исходного **92** (рис. 11.6).

Особо следует отметить, что после достижения максимального выхода, степень расходования *орто*-(1-метилбутенил-2)-2,5-диметиланилина **93** растет с увеличением начальной концентрации HCl, т.е. HCl катализирует и реакцию расходования *орто*-изомера (табл. 11.14).

Зависимость эффективной константы скорости расходования **92** от начальной концентрации катализатора имеет нелинейный характер и с увеличением $[\text{HCl}]_0$ величина $k'_{\text{эф}}$ возрастает по экспоненциальному закону (рис. 11.7).

Хлороводород также нелинейно катализирует процессы образования *орто*- и *пара*-изомеров (рис. 11.8).

Необычный характер приведенных на рис. 11.7 и 11.8 зависимостей авторы объясняют следующим образом. Известно [23], что избыток свободного амина ведет к снижению скорости перегруппировки гидрохлорида N-(1-метилбутенил-2)-анилина в среде нитробензола. Предположительно это вызвано образованием неактивного комплекса состава амин: HCl=2:1, вследствие чего снижается каталитический эффект HCl [63, 64]. Кроме того, в случае исследуемой реакции основность N-изомера в среде 2,5-диметиланилина существенно ниже, чем, например, в воде или нитробензоле [65–67], в результате катализатор ассоциируется не только с исходным соединением, а распределяется согласно основностям и концентрациям между **92** и 2,5-диметиланилином [67–69], что также ведет к уменьшению концентрации активной формы N-изомера.

В работе [37] приведена методика расчета действующей концентрации протонированного амина и рассчитана действующая концентрация активной формы $[\mathbf{92} \cdot \text{H}^+]_{\text{д}}$ для двух серий экспериментов, в которых варьировались концентрации либо исходного N-изомера **92**, либо катализатора (рис. 11.5–11.8). Начальные скорости расходования **92** и накопления продуктов **93**, **94** линейно зависят от активной формы протонированного амина $[\mathbf{92} \cdot \text{H}^+]_{\text{д}}$ (рис. 11.9).

Как следует из рис. 11.9, начальная скорость расходования N-изомера **92** возрастает с увеличением действующей концентрации активной формы $[\mathbf{92} \cdot \text{H}^+]_{\text{д}}$, в то время как $k'_{\text{эф}}$ (следовательно, начальная скорость) падает с увеличением

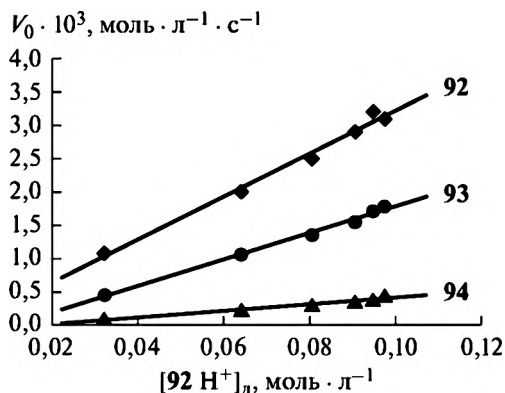


Рис. 11.9. Зависимость начальных скоростей расходования **92** и накопления **93** и **94** от начальной концентрации катализатора (170 °С, $[92]_0 = 1,07$ моль/л, 2,5-диметиланилин)

начальной концентрации **92** в среде 2,5-диметиланилина (рис. 11.5). Сопоставление данных рис. 11.5 и рис. 11.9 указывает, что при рассмотрении механизма amino-перегруппировки Кляйзена важно знать не общую концентрацию ароматического амина, а концентрацию активной формы протонированного амина.

Примечательно, что данные двух серий опытов (рис. 11.5–11.8) дают практически совпадающие уравнения зависимостей начальных скоростей расходования N-изомера и накопления *орто*- и *пара*-продуктов от концентрации активной формы протонированного амина (табл. 11.15). Этот факт можно рассматривать как подтверждение концепции об активной и неактивной формах субстрата **92** в amino-перегруппировке Кляйзена. Видимо, в этой реакции активен комплекс (N-изомер) · (H⁺), а неактивными являются комплексы (N-изомер) · (H⁺) · (амин) и 2(N-изомер) · (H⁺).

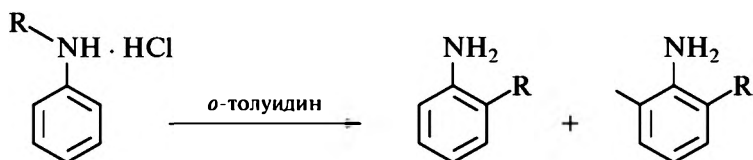
Таким образом, механизм amino-перегруппировки Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)ариламинов не вписывается в общепринятые представления о согласованных сигматропных реакциях. Относительно высокая энергия активации, положительная энтропия активации, образование *пара*-изомеров

Таблица 11.15

Сравнительная таблица зависимостей $V_0 = f([92 \cdot H^+]_д)$, полученных в параллельных экспериментах

Эксперимент	Зависимость $V_0 = f([92 \cdot H^+]_д)$		
	N-(92)	<i>орто</i> -(93)	<i>пара</i> -(94)
$[92]_0 = \text{var},$ $[HCl]_0 = \text{const}$ (рис. 11.5, 11.6)	$3,2 \cdot 10^{-2}x + 8,1 \cdot 10^{-6}$ $R^2 = 0,9896$	$2,0 \cdot 10^{-2}x + 2,1 \cdot 10^{-4}$ $R^2 = 0,9947$	$4,9 \cdot 10^{-3}x + 8,4 \cdot 10^{-5}$ $R^2 = 0,9621$
$[92]_0 = \text{const},$ $[HCl]_0 = \text{var}$ (рис. 11.7, 11.8)	$2,9 \cdot 10^{-2}x + 5,3 \cdot 10^{-4}$ $R^2 = 0,9502$	$2,0 \cdot 10^{-2}x + 1,1 \cdot 10^{-4}$ $R^2 = 0,9475$	$4,2 \cdot 10^{-3}x + 4,0 \cdot 10^{-5}$ $R^2 = 0,9216$

и перекрестных продуктов при перегруппировке **21** в среде других ароматических аминов свидетельствуют о более сложном механизме процесса. Следует отметить, что перекрестные продукты образуются и при перегруппировке **22**, **23**, **27**, но они представлены исключительно *орто*-изомерами [52].



Для получения дополнительной информации о механизме процесса в следующей главе будут рассмотрены квантово-химические исследования аминок-перегруппировки Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)анилинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вудворд Р., Хоффман Р. Сохранение орбитальной симметрии. М.: Мир, 1971. 126 с.
2. Джилкрист Т., Сторр Р. Органические реакции и орбитальная симметрия. М.: Мир, 1976. С. 291–298.
3. Jolidon S., Hansen H.-J. Thermische und säurekatalysierte Umlagerung von N-allylanilinen und Derivaten // *Chimia*. 1977. Bd. 31. S. 46–49.
4. Jolidon S., Hansen H.-J. Thermische und saurekatalysierte Umlagerung O-substituierter N-(α -methylallyl)aniline // *Chimia*. 1976. Bd. 30. S. 23–35.
5. Jolidon S., Hansen H.-J. Untersuchungen über aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen // *Helv. Chim. Acta*. 1977. Bd. 60. S. 978–1032.
6. Jolidon S., Hansen H.-J. Thermische und saurekatalysierte Umlagerung von N-(α , α -dimethylallyl)anilinen // *Chimia*. 1976. Bd. 30. S. 21–23.
7. Kwart H., Schwarta J. Mechanism of the catalyzed thio-Claisen reaction. Triggering of concerted rearrangement processes // *J. Org. Chem.* 1974. V. 39, № 11. P. 1575–1583.
8. White W.N., Schilitt R., Tife N. The ortho-Claisen rearrangement. I. The effect of substituents on the rearrangement of allyl *p*-X-phenyl ethers // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. V. 80, № 13. P. 3271–3277.
9. Данилова Т., Аухариева Р., Петров С. О механизме тио-Кляйзенской перегруппировки 3-метил-аллилфенилсульфида // *Химия гетероцикл. соединений*. 1981. № 9. С. 1191–1194.
10. Goering H., Jacobson R. A kinetic study of the ortho-Claisen rearrangement // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. V. 80, № 13. P. 3277–3285.
11. Аухариева Р., Данилова Т., Анисимов А., Викторова Е. 3,3-Сигматропная перегруппировка аллил- и 2-бутенил-1-нафтилсульфидов // *Химия гетероцикл. соединений*. 1981. № 5. С. 611–614.
12. Marcinkiewicz S., Green J., Mamalis P. The relation between the Claisen rearrangement of allyl ethers and their electronic structure. Rearrangement of N-allylamines // *Tetrahedron*. 1981. V. 34. P. 2081–222.
13. Mackenzie R., McNicol D. Internal rotation in dimethylaniline and para-substituted derivatives // *Chem. Commun.* 1970. № 20. P. 1299–1300.
14. Esteban G., Kerr J., Trotman-Dickenson A. The pyrolyses of N-methylaniline and the N-H bond strength in aniline // *J. Chem. Soc.* 1963. P. 3879–3880.
15. Kerr J., Trotman-Dickenson A., Wolter M. Pyrolyses of N, N-dimethylaniline, cumene and phenylhydrazine and bond strength in aromatic amino compounds // *J. Chem. Soc.* 1964. P. 3584–3588.

16. Egger K., Cocks A. Homopolar and heteropolar bond dissociation energies and heats of formation of radicals and ions in the gas phase. II. The relationship between structure and bond dissociation in organic molecules // *Helv. Chim. Acta.* 1973. V. 56. P. 1537–1552.
17. Inada S., Hojo F., Okazaki M. Amide-Claisen rearrangements. II. Solvent effect in the rearrangement of 4-(N-allyl-N-tosylamino)naphthal-N-methylimide // *C.A.* 1974. V. 80. 81759f.
18. White W., Wolfarth E. The ortho-Claisen rearrangement. VIII. Solvent effects // *J. Org. Chem.* 1970. V. 35, № 7. P. 2196–2199.
19. Frater G., Habich A., Hausen H.-I., Schmid H. Zur Stereochemie der aromatischen Claisen-Umlagerung // *Helv. Chim. Acta.* 1969. V. 52. S. 335–361.
20. Inada S., Kurata R., Ishida T. et al. Studies on the amido-Claisen rearrangement. IX. Substituent effect on the allyl group in the thermal rearrangement of N-allyl-N-tosyl-1-naphthylamines // *C.A.* 1978. V. 9. 196689 m.
21. Абдрахманов И.Б., Сараева З.Н., Нигматуллин Н.Г., Толстиков Г.А. Термическая перегруппировка Кляйзена N-аллиланилинов // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1986. № 2. С. 383–385.
22. Абдрахманов И.Б. Амино-перегруппировка Кляйзена превращения орто-алкениланиламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.
23. Сараева З.Н. Исследование закономерностей аминоперегруппировки Кляйзена в ряду N-(2-алкенил)анилинов: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1989.
24. Stresinka J. Claisen rearrangement of allyl aryl ethers // *Chem. Zvesti.* 1976. V. 30, № 2. P. 237–245.
25. Казанский В. О новых возможностях изучения механизма переноса протона в гетерогенном кислотном катализе // *Кинетика и катализ.* 1980. Т. 21, № 1. С. 159–173.
26. Абдрахманов И.Б., Сараева З.Н., Нигматуллин Н.Г., Толстиков Г.А. Каталитические эффекты в аминоперегруппировке Кляйзена // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* 1989. № 7. С. 1691–1693.
27. Hurd C.D., Jenkins W.W. Decomposition of allylanilines with the presence of zinc chloride // *J. Org. Chem.* 1957. V. 22. P. 1418–1423.
28. Takamatsu N., Inone S., Kishi I. Synthetic Study on echinulin and related compounds. Part I. Acid-catalyzed amino Claisen rearrangement of allyl- and 3,3-dimethylallylaniline derivatives // *Tetrahedron Lett.* 1971. V. 48. P. 4661–4664.
29. Inone S., Takamatsu N., Kishi I. Synthetic study on echinulin and related compounds. Part I. Acid-catalyzed amino Claisen rearrangement of N-allylaniline and N, N-diallylaniline derivatives // *J. Pharm. Soc. Jap.* 1977. V. 97, № 5. P. 553–557.
30. Schmid K., Hansen H.-I., Schmid H. Zinkchloridkatalysierte, thermische Umlagerungen von N-allyl-in-C-allyl-aniline, eabungsinduzierte, aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen // *Helv. Chim. Acta.* 1973. Bd. 56. S. 105–124.
31. Widmer U., Zsindely J., Hausen H.-I., Schmid H. Saurekatalysierte Dienon-Phenol-Umlagerungen von Allylcyclohexadienonen, ladungsinduzierte und ladungskout rolлиerte sigmatropische Reaktionen // *Helv. Chim. Acta.* 1973. Bd. 56. S. 75–105.
32. Schmid K., Hausen H.-J., Schmid H. Saurekatalysierte Umlagerung von Allyl-Cyclohexandienon-tosyl-hydrazonen: Beispiel einer Dienimine-Aniline Umlagerung // *Helv. Chim. Acta.* 1971. Bd. 54. S. 937–951.
33. Hansen H.-J., Sutter B., Schmid H. Die Dienol-Benzol-Umlagerung von Allyldienolen: aromatische [1,2]-[3,3]- und [3,4]-sigmatropische Umlagerungen // *Helv. Chim. Acta.* 1968. Bd. 51. S. 828–867.
34. Haumgartner H., Hansen H.-J., Schmid H. // *Iminium Salts in organic Chemistry* / Böhne H., Viele H. New York: Wiley-Interscience, 1979. Part 2. P. 655–731.
35. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Нигматуллин Н.Г. и др. Исследование перегруппировки Кляйзена в ряду N-аллиланилинов // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1983. № 6. С. 1273–1277.
36. Абдрахманов И.Б., Сараева З.Н., Нигматуллин Н.Г. и др. Эффекты заместителей в кислотнокатализируемой амино-перегруппировке Кляйзена // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1989. С. 2303–2308.

37. *Исмагилов Р.Р.* Исследование amino-перегруппировки Кляйзена N-(1-метилбутенил-2)-2,5-диметиланилина и превращения *пара*-(1-метилбутенил-2)-2,5-диметиланилина: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2004.
38. *Абдрахманов И.Б., Борисов И.М., Исмагилов Р.Р.* и др. Особенности механизма amino-перегруппировки Кляйзена // Изв. РАН. Сер. хим. 2013. № 1. С. 83–87.
39. *Горелик М.В., Эфрос А.С.* Основы химии и технологии ароматических соединений. М.: Химия, 1992. 640 с.
40. *Марч Дж.* Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. М.: Мир, 1988. С. 468.
41. *Fri A.* Isotope effect studies of elimination reactions // Chem. Soc. Rev. 1972. V. 1, № 3. P. 206–247.
42. *Luts R.P.* Catalysis of the Cope and Claisen rearrangement // Chem. Rev. 1984. V. 84. P. 206–247.
43. *Svanholm U., Parker V.D.* Acid catalyzed *ortho*-Claisen rearrangement of allyl aryl ethers in trifluoroacetic acid // J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2. 1974. P. 169–173.
44. *Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Сагитдинов И.А., Толстиков Г.А.* О случае легкого протекания перегруппировки Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)анилина // Ж. орг. химии. 1979. Т. 15, вып. 12. С. 2601.
45. *Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Нигматуллин Н.Г.* и др. Amino-Кляйзенoвская перегруппировка как метод синтеза C-замещенных аминов // Ж. орг. химии. 1982. Т. 18. С. 1466–1471.
46. *Альберт А., Сержент Е.* Константы ионизации кислот и оснований. М.; Л.: Химия, 1964. 380 с.
47. *Arnell E.M., Douty C.F.* Solvent effects in organic chemistry. II. Sulfolane a weakly basic aprotic solvent of high dielectric constant // J. Am. Chem. Soc. 1964. V. 86, № 3. P. 409–412.
48. *Feakins D., Last W.A., Sharu R.A.* Structure and basicity. Part I. General and experimental considerations; the basicity of some common bases in nitrobenzene solution // J. Chem. Soc. 1964. № 7. P. 2387–2391.
49. *Жданов Ю., Минкин В.* Корреляционный анализ в органической химии. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1966. 470 с.
50. *Денисов Е.Т.* Кинетика гомогенных химических реакций. М.: Высшая школа, 1978. 391 с.
51. *Бетел Д., Голд В.* Карбониевые ионы. М.: Мир, 1970. 416 с.
52. *Шарафутдинов В.М.* Amino-Кляйзенoвская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ариламинами: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1982.
53. *Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Толстиков Г.А.* Катализируемая кислотами перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)анилина // Ж. орг. химии. 1984. Т. 20, вып. 3. С. 620–622.
54. *Темникова Т.И., Семенова С.Н.* Молекулярные перегруппировки в органической химии. М.: Химия, 1983. С. 41–47.
55. *Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Мустафин А.Г.* и др. Влияние растворителей на кислотнокатализируемую amino-перегруппировку Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)анилина // Ж. физ. химии. 2019. Т. 93, № 11. С. 23–27.
56. *Пальм В.* Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, 1977. 360 с.
57. *Райхардт К.* Растворители в органической химии. Л.: Химия, 1973. 150 с.
58. *Салем Л.* Электроны в химических реакциях. М.: Мир, 1985. 288 с.
59. *Набиуллин А.А., Машковский А.А., Одинокоев С.Е.* Перегруппировка водородно-связанных ионных пар протонированных аминов в растворах оснований // Докл. АН СССР. 1987. № 5. С. 1182–1187.
60. *Царевская М., Акимова З., Андреева А.* Основность апротонных растворителей как количественная мера их сольватационной способности по отношению к аминам // Укр. хим. журнал. 1984. Т. 50, № 4. С. 346–350.

61. *Burrows C.J., Carpenter B.K.* Substituent effects on the aliphatic Claisen rearrangement. I. Synthesis and rearrangement of cyano-substituted allyl vinyl ethers // *J. Am. Chem. Soc.* 1984. V. 103. P. 6983–6986.
62. *Эвери Г.* Основы кинетики и механизмы химических реакций. М.: Мир, 1978. 214 с.
63. *Матросов Е.И., Казаченко А.Г., Кабачник М.И.* Кислотно-основные взаимодействия в нитрометане. Сообщ. 2. Определение величин $pK_a(CH_3NO_2)$ оснований методом потенциометрического титрования // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1976. № 7. С. 1470–1475.
64. *Feakins D., Last W.A., Sharu R.A.* Structure and basicity. Part I. General and experimental considerations; the basicity of some common bases in nitrobenzene solution // *J. Chem. Soc.* 1964. № 7. P. 2387–2391.
65. *Arnett E.M., Douty C.F.* Solvent effects in organic chemistry. II. Sulfolane – a weakly basic aprotic solvent of high dielectric constant // *J. Am. Chem. Soc.* 1964. V. 86. P. 409.
66. *Arnett E.M., Quirk R.P., Burke J.J.* Weak bases in strong acids. III. Heats of ionisation of amines in fluorosulfuric and sulfuric acids. A new general basicity scale // *J. Am. Chem. Soc.* 1970. V. 92. P. 1260.
67. *Гаммет Л.* Основы физической органической химии. Скорости, равновесия и механизмы реакций. М.: Мир, 1972. 534 с.
68. *Белл Р.* Протон в химии. М.: Мир, 1977. 382 с.
69. *Bell R.P., Bayles J.W.* Indicator measurement with amines in anisole and chlorobenzene solution // *J. Chem. Soc.* 1952. V. 32. P. 1518–1524.

Глава 12

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМА АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА

Если экспериментальные данные по кинетике термической аминок-перегруппировки Кляйзена хорошо согласуются с общепринятым согласованным 3,3-сигматропным механизмом [1, 2], реализующимся через шестичленное переходное состояние, то результаты по кислотнокатализируемой перегруппировке не приводят к столь однозначным выводам. Активационные параметры, значения констант корреляционных уравнений, влияние природы растворителя и образование перекрестных продуктов в некоторых случаях свидетельствуют о ступенчатом характере каталитического процесса. Однако изучение кинетических закономерностей и анализ различных корреляционных зависимостей позволяют лишь косвенным образом судить о полном пути реакций, так как они основаны на исследовании только начального и конечного состояний, а не отдельных элементарных стадий [3]. В отличие от них, квантовая химия позволяет рассчитать все критические параметры внутреннего механизма реакции.

В литературе квантово-химические исследования проведены лишь для перегруппировки алкениларилсульфидов (тио-перегруппировка) [4] и аллилвинилового эфира (окса-перегруппировка) [5]. Аналогичные расчеты для аминок-перегруппировки Кляйзена впервые осуществлены в работах [6–8]. Рассмотрены два варианта протекания реакции: согласованный 3,3-сигматропный процесс и механизм, состоящий из ряда последовательных элементарных стадий:

- 1) каталитический разрыв связи N–C,
- 2) электрофильная атака аллильным катионом ароматического ядра,
- 3) депротонирование образовавшегося σ -комплекса.

В качестве модельного соединения выбран N-(1-метил-2-бутенил)анилин **1**.

Последовательность нумерации атомов и расположение координатных осей показаны на рис. 12.1.

Достаточно высокая основность **1** ($pK_a = 5,46$ [9]) предполагает легкость его протонирования. Однако расчет строения комплекса **1** · HCl показывает, что в условиях газовой фазы протонирование **1** затруднено из-за более высокой основности противоиона Cl[–]. Расстояние $\equiv N \cdots HCl$, соответствующее оптимальной геометрии, равно 3,76 Å, что намного больше длины химической связи. На таком расстоянии при такой связи с противоионом ($r_{H-Cl} = 1,35 \text{ Å}$) маловероятно проявление каталитического эффекта H⁺ на превращение **1**. Наблюдение в экспериментах каталитического действия HCl [5] свидетельствует о значительной роли растворителя, способствующего образованию сольватноразделенной ионной пары **1** · H⁺||Cl[–], в которой протон химически связан с атомом азота. Поэтому в качестве исходного состояния был взят протонированный

амин **1** (рис. 12.1), что позволяет учесть в некоторой степени влияние растворителя при квантово-химическом расчете [8].

Расчет полной энергии устойчивого конформера $1 \cdot H^+$ проводили из двух изначальных произвольных конформаций. Для $1 \cdot H^+$ теплота образования ΔH_f составляет 194,7 ккал/моль, что принято на рис. 12.2 и 12.3 за энергию исходного состояния в amino-перегруппировке Кляйзена. Порядки связи $N^{10} - C^1$ (P_{1-10}) в **1** и $1 \cdot H^+$ соответственно равны 1,003 и 0,959, и конформеры свидетельствуют об отсутствии сопряжения между атомом азота и ароматическим ядром. Анализ геометрии устойчивых конформеров **1** и $1 \cdot H^+$ показывает, что протонирование не приводит к существенным изменениям в структуре молекулы.

Согласованный 3,3-сигматропный механизм. В литературе для amino-перегруппировки Кляйзена предполагается циклическое переходное состояние, имеющее кресловидную конформацию [1]. Оно возникает при сближении атомов C^{20} и C^5 . Однако расчеты показывают, что даже при их сближении на расстояние 2,0 Å разрыва связи $N^{10} - C^{13}$ не происходит, а наблюдается лишь ее незначительное растяжение ($\Delta r_{10-13} = 0,11$ Å). $\Delta H_f = 239,7$ ккал/моль, т.е.

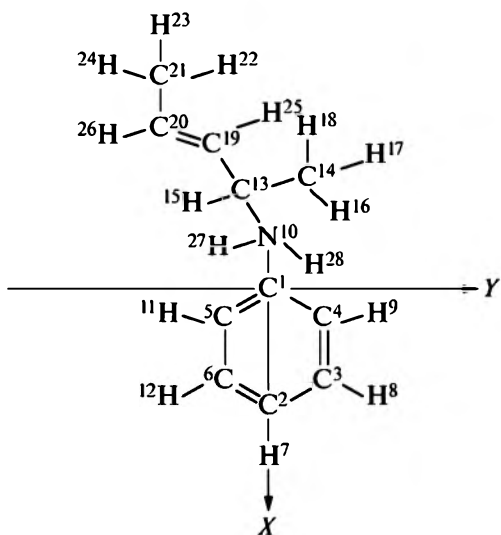


Рис. 12.1 Последовательность нумерации атомов в $1 \cdot H^+$ и расположение осей координат

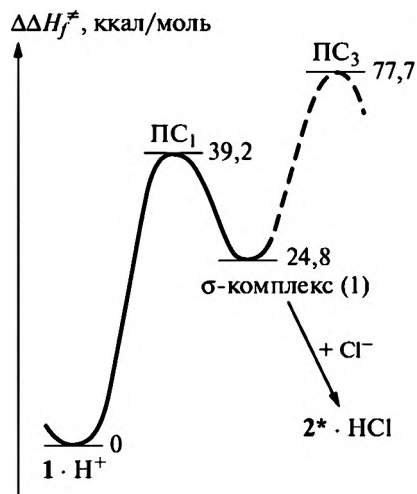


Рис. 12.2. Энергетический профиль согласованной 3,3-сигматропной amino-перегруппировки Кляйзена $1 \cdot H^+$; 2^* – 2-(1-метил-2-бутенил)анилин

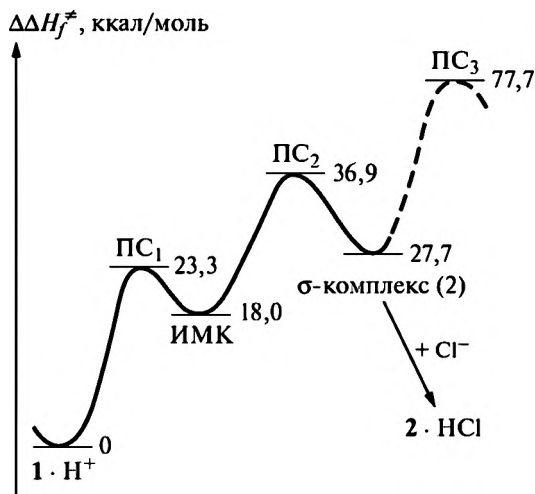
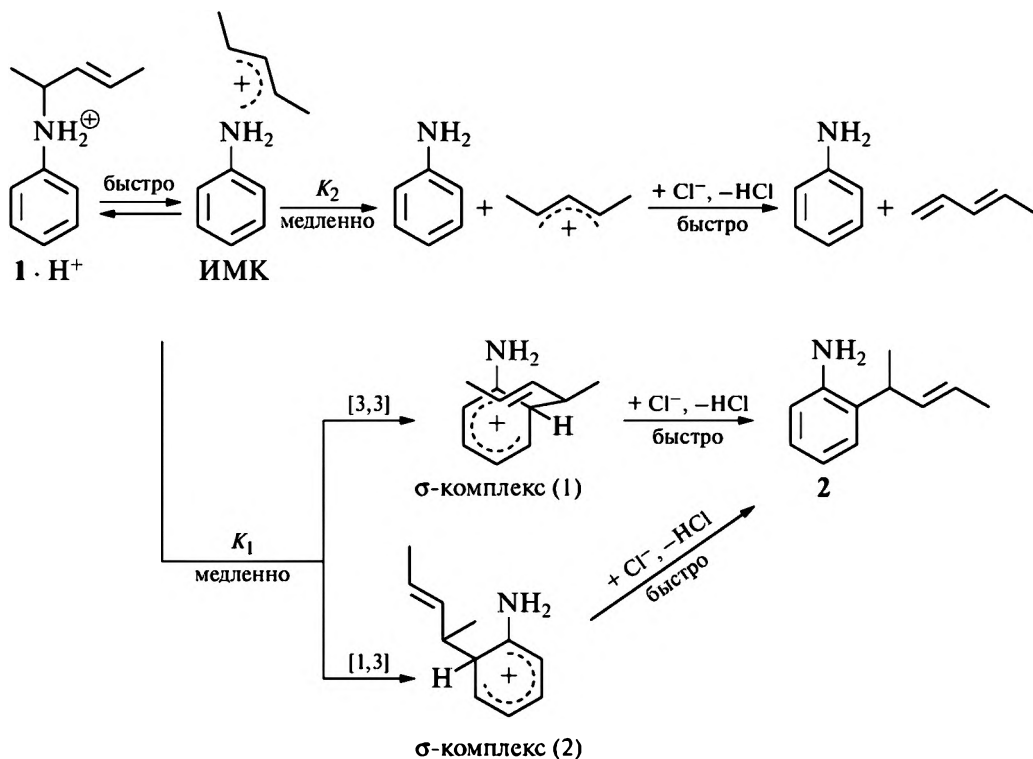


Рис. 12.3. Энергетический профиль постадийной amino-перегруппировки Кляйзена $1 \cdot H^+$

необходима значительная затрата энергии для достижения подобной структуры ($\Delta\Delta H_f^\ddagger = 45,0$ ккал/моль), что не характерно для amino-перегруппировки Кляйзена ($\Delta H_{\text{эксп}}^\ddagger = 28,7$ ккал/моль [9]). Поэтому в работе [8] рассмотрен одно-временный согласованный разрыв связи $N^{10}-C^{13}$ и образование связи C^5-C^{20} (рис. 12.2). По мере приближения атомов C^{20} и C^5 аллильный фрагмент не разворачивается в сторону от ароматического ядра, а наоборот, стремится располагаться над ним, по-видимому, из-за взаимодействия частично положительно заряженного центра C^{13} ($q_{13} = +0,29$) с ароматической π -электронной плотностью. Теплота образования переходного состояния ($ПС_1$) достаточно высокая ($\Delta H_f^\ddagger = 233,9$ ккал/моль). Таким образом, при согласованной 3,3-сигматропной перегруппировке энергия активации составляет $\Delta\Delta H_f^\ddagger = 39,2$ ккал/моль, что также на 10,5 ккал/моль выше по сравнению с экспериментом [9].

В переходном состоянии $ПС_1$ циклическая структура не реализуется, о чем можно судить по величине порядков связей $P_{10-13} = 0,043$ и $P_{5-20} = 0,745$. Ощутимое значение имеет порядок связи $P_{5-13} = 0,179$, что свидетельствует о конкуренции частично положительно заряженных центров C^{20} и C^{13} аллильного фрагмента за место электрофильной атаки – по атому C^5 [8].



При образовании химической связи C^5-C^{20} ($r_{5-20} = 1,54\text{\AA}$, $P_{5-20} = 0,957$) отщепление протона еще не происходит ($r_{5-1} = 1,1\text{\AA}$, $P_{5-1} = 0,961$) и возникает так называемый σ -комплекс (1), для которого $\Delta H_f^\ddagger = 219,5$ ккал/моль.

Стадия депротонирования σ -комплекса обсуждена ниже.

Постадийный механизм amino-перегруппировки Кляйзена. Стадия 1 – разрыв связи $N^{10}-C^{13}$. Как элиминирование, так и перегруппировка сопровождаются разрывом связи $N^{10}-C^{13}$. Переходное состояние этого элементарного акта ($ПС_1$) достигается при $r_{10-13} = 2,5 \text{ \AA}$ ($\Delta H_f = 218,0$ ккал/моль, $\Delta\Delta H_f^\ddagger = 23,3$ ккал/моль). Примечательно, что в процессе разрыва связи $N^{10}-C^{13}$ самопроизвольное сближение атома C^{20} с атомами C^4 и C^5 не происходит, т.е. система не стремится компенсировать затраты энергии на разрыв связи за счет образования новых связей: C^5-C^{20} или C^4-C^{20} . В координате реакции наблюдается энергетический минимум при $r_{10-13} = 4,0 \text{ \AA}$ ($\Delta H_f = 212,7$ ккал/моль) (рис. 12.3).

В этом состоянии геометрия и распределение заряда в аллильном фрагменте становятся такими же, как у свободного пентенильного катиона (ПК). Следовательно, полученную структуру можно охарактеризовать как ионно-молекулярный комплекс (ИМК), состоящий из молекулы анилина и ПК. В ИМК $P_{10-13} = 0,161$, т.е. в какой-то степени еще сохраняется прежняя связь $N^{10}-C^{13}$. Несмотря на значительный положительный заряд атома C^{20} ($q_{20} = +0,30$), взаимодействие его с атомом азота практически отсутствует ($P_{10-20} = 0,015$).

Стадия 2 – электрофильная атака пентенильным катионом ароматического ядра. Обычно в реакциях электрофильного замещения высокая скорость атаки по *орто*-положению соответствует зарядовому контролю и характерна для ионов с высокими потенциалами ионизации (ПИ) (ПИ = 228–229 ккал/моль) [10]. Для аллильного катиона ПИ = 188 ккал/моль [11], а для пентенильного катиона следует ожидать еще более низкого значения ПИ [12]. Поэтому электрофильная атака ПК ароматического ядра должна бы подвергаться орбитальному контролю и преимущественно проходить по *пара*-положению. Однако экспериментальные данные показывают, что amino-перегруппировка Кляйзена обладает высокой региоселективностью и аллильный фрагмент перегруппировывается исключительно в *орто*-положение [1,9]. Указанное несоответствие, по мнению авторов [8], объясняется наличием двух центров в пентенильном катионе, несущих частичный положительный заряд ($q_{13} = +0,29$; $q_{20} = +0,30$), один из которых (C^{13}) в ИМК имеет остаточную связь с атомом азота. Поэтому электрофильную атаку может осуществлять второй центр (C^{20}) путем поворота ПК вокруг остаточной связи $N^{10}-C^{13}$ и по *орто*-положению ароматического ядра. В таком случае переходное состояние $ПС_2$ (рис. 12.3) по геометрии и энергии практически совпадает с $ПС_1$ (рис. 12.2) и в образующемся σ -комплексе (1) аллильный фрагмент оказывается инвертированным, что наблюдается в большинстве экспериментов с различными аллильными радикалами [1]. Однако в отдельных случаях при перегруппировке инверсия аллильного фрагмента не происходит [13]. Это может происходить двумя способами: а) исходя из ИМК 1,3-сигматропный сдвиг по маршруту $N^{10} \rightarrow C^1 \rightarrow C^5$; б) путем предварительной изомеризации ИМК, сопровождающейся разрывом остаточной связи $N^{10}-C^{13}$ и образованием такой же связи $N^{10}-C^{20}$ и последующей электрофильной атакой C^{13} *орто*-положения (C^4).

Для $1 \cdot H^+$ способ б) обуславливает геометрию, аналогичную переходному состоянию $ПС_1$. При способе а) геометрия и энергия переходного состояния $ПС_2$ (рис. 12.3) различаются – аллильный радикал располагается более свободно в стороне от ядра и $\Delta H_f = 231,6$ ккал/моль (рис. 12.3), что на 2,3 ккал/моль ниже ΔH_f для $ПС_1$ (рис. 12.2).

Таким образом, при участии **1** в amino-перегруппировке Кляйзена, протекающей в газовой фазе, более предпочтительной является 1,3-сигматропная перегруппировка аллильного фрагмента. Небольшая разность в энергиях переходных состояний ПС₂ 1,3-сигматропной перегруппировки и 3,3-сигматропной перегруппировки, протекающей через ион-молекулярный комплекс (2,3 ккал/моль), не исключает вероятность последней при проведении реакции в растворах и с участием других аллильных фрагментов. При 1,3-сигматропной перегруппировке образуется σ -комплекс (**2**) с большей энергией по сравнению с σ -комплексом (**1**) ($\Delta\Delta H_f = 2,9$ ккал/моль).

Стадия 3 – депротонирование σ -комплекса. В работе [8] рассмотрены два возможных варианта депротонирования: а) удаление H^{II} в виде H^+ от σ -комплекса; б) перемещение H^{II} в виде H^+ к атому азота.

При удалении H^{II} вдоль линии связи $C^5 - H^{II}$ энергия системы постепенно возрастает и достигает при $r_{5-II} = 1,5 \text{ \AA}$ значения $\Delta H_f = 245,9$ ккал/моль. Достаточно высок энергетический барьер и в пути перемещения H^+ к атому азота – $\Delta\Delta H_f^* = 77,7$ ккал/моль (рис. 12.3).

Полученные значения не согласуются ни с экспериментом [9], ни с литературными данными [1]. Очевидно, в стадии депротонирования существенную роль играют молекула растворителя и противоион Cl^- . Квантово-химическими расчетами установлено [14], что присутствие противоиона значительно понижает энергетический барьер 1,2-протонного сдвига в протонированном бензоле. Действительно, включение в расчетную схему противоиона Cl^- приводит к депротонированию системы. Подвод Cl^- к H^{II} в σ -комплексе приводит к безбарьерному отщеплению протона с образованием молекулы HCl и депротонированного продукта **2**. Расстояния $Cl-H^{II}$ и $H^{II}-C^5$ равны 1,35 и 4,03 \AA соответственно.

Таким образом, при сопоставлении двух предполагаемых механизмов более предпочтителен постадийный вариант. Во-первых, он имеет более низкую энергию активации; во-вторых, согласуется с экспериментальными данными по amino-перегруппировке Кляйзена, протекающими с инверсией и без инверсии аллильного фрагмента; в-третьих, с его помощью можно интерпретировать межмолекулярную amino-перегруппировку Кляйзена, т.е. образование перекрестных продуктов при перегруппировке **1** в присутствии другого ароматического амина [15, 16].

Согласно предложенному механизму [8], перегруппировка и элиминирование сопровождаются разрывом связи $N^{10}-C^{13}$, поэтому первой стадией для них будет образование ИМК. Тогда энергия активации перегруппировки получается выше, чем для элиминирования. Экспериментальные данные свидетельствуют об обратном соотношении: 28,7 ккал/моль для перегруппировки и 32,2 ккал/моль для элиминирования. Следовательно, при проведении amino-перегруппировки Кляйзена в среде растворителя скорость реакции элиминирования лимитируется не разрывом $N^{10}-C^{13}$ связи, а превращением ИМК в сольватно-разделенную пару «анилин||ПК», т.е. последующей стадией выхода пентенильного катиона из клетки растворителя. На это требуется дополнительно 7,2 ккал/моль [17].

Вышеописанная схема отражает механизм amino-перегруппировки Кляйзена для простого случая, когда ароматическое ядро не содержит заместителей и в аллильном фрагменте заместители у атомов C^{13} и C^{20} одинаковые (метильные группы). Следует ожидать, что на соотношение продуктов 1,3- и 3,3-сигма-

тропных перегруппировок будут оказывать влияние величины зарядов q_{13} и q_{20} , количество и размеры заместителей у атомов C^{13} и C^{20} [8].

В работе [18] проведено квантово-химическое исследование аминок-перегруппировки Кляйзена N-(1-метил-2-бутенил)-2,5-диметиланилина (3), интересного тем, что только в его случае наблюдаются, кроме образования продуктов прямой перегруппировки – 6- и 4-(1-метил-2-бутенил)-2,5-диметиланилинов 4, 5, еще и изомеризация $4 \rightarrow 5$ (гл. 11).

Полученные экспериментальные данные позволяют предположить механизм перегруппировки 3, включающий следующие стадии:

1) образование протонированной формы исходного амина 3;
2) согласованная [3,3]-сигматропная перегруппировка N-протонированного 3 с образованием σ -комплекса *орто*-изомера 4;

3) (а) ослабление N–C α -связи в протонированном N-изомере и локализация частичного положительного заряда на атоме углерода аллильного радикала или ее разрыв с образованием ионизованной пары молекулы 2,5-диметиланилина и аллильного карбкатиона, вызванное поляризующим действием растворителя;

(б) элиминирование пиперилена вследствие депротонирования аллильного карбкатиона;

(с, d) бимолекулярное нуклеофильное замещение (синхронный механизм) у C α -атома аминокгруппой молекулы растворителя (2,5-диметиланилина) – реакция переалкилирования;

(е, f) электрофильное замещение в ароматическом ядре 2,5-диметиланилина аллильным карбкатионом. Образование новой связи может происходить как с C α , так и с C γ -атомами атакующего катиона, поскольку для аллильных систем характерно образование π -комплексов с делокализованным зарядом, стабилизированных дополнительным перекрыванием π -орбиталей нуклеофила и электрофила [19, 20];

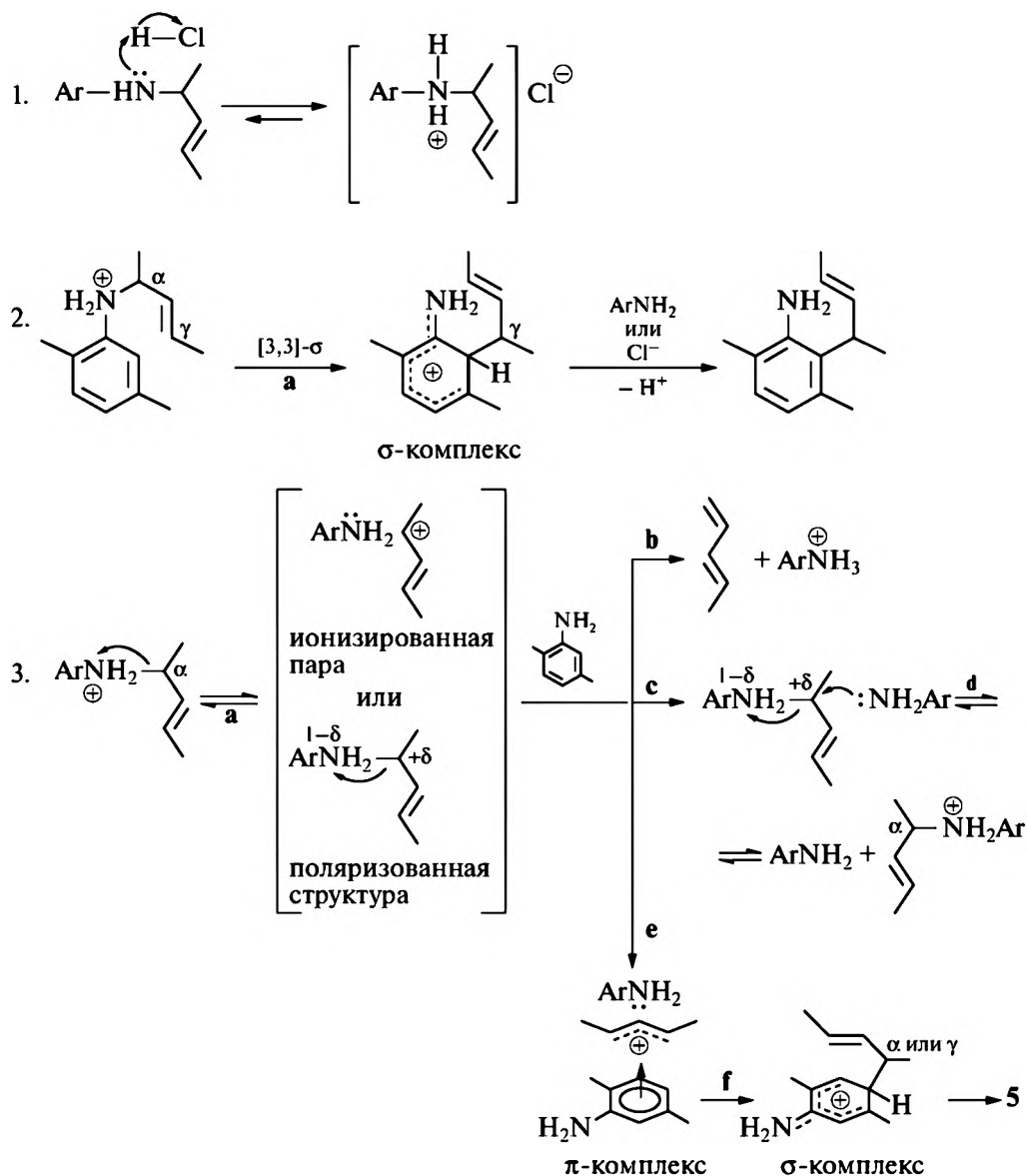
4) каталитическая перегруппировка 4 в *пара*-изомер 5 путем либо согласованной перегруппировки (а), либо элиминирования аллильного катиона (б) и последующей электрофильной атаки в *пара*-положение ароматического ядра с образованием σ -комплекса;

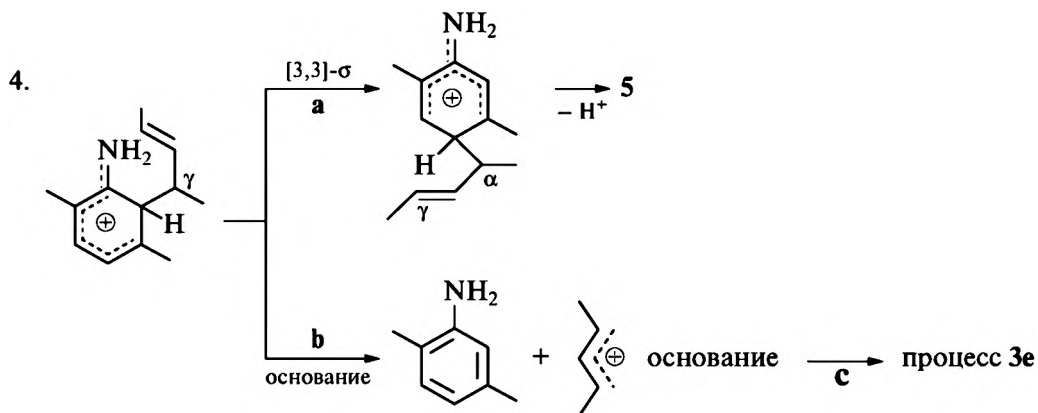
5) депротонирование соответствующих σ -комплексов под действием основания ($ArNH_2$, Cl^-), приводящее к продуктам перегруппировки.

Для подтверждения справедливости предложенной схемы механизма проведены квантово-химические исследования перегруппировки ограниченным методом Хартри–Фока с поляризационным валентно-расщепленным базисным набором 6–31G(d) и учетом электронной корреляции в рамках теории Меллера–Плессета второго порядка, реализованного в программе GAMESS.

Модельным соединением для расчетов служил N-протонированный N-аллиланилин 6. Данное сочетание метода и объекта исследований выбрано в связи с оптимальным соотношением точности расчетов и ресурсных затрат [21]. Проведены расчеты геометрий и полных энергий основных и переходных состояний, соответствующих лимитирующим стадиям (стадии 2a, 3d, 3f и 4a). Поскольку процесс переноса протона очень быстрый и не лимитирует скорость реакции, стадии протонирования и депротонирования не рассматривались. По этой причине, а также ввиду более высокой основности $ArNHR$ по сравнению с анионом хлора и значительной роли растворителя, способствующего образованию сольватно-разделенной ионной пары $[ArNH_2R]^+/Cl^-$, в котором

протон химически связан с атомом азота, в качестве исходного состояния выбран протонированный *N*-аллиланилин и анион хлора в расчетную систему не включен [18].





Геометрии и энергии всех основных состояний найдены путем конформационного анализа.

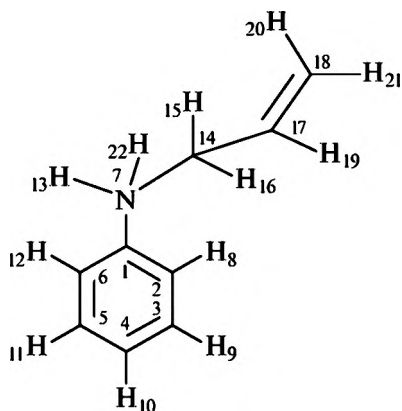


Рис. 12.4. Нумерация атомов в NH^+ -аллиланилине 6

В молекуле NH^+ -аллиланилина вращение групп атомов возможно вокруг осей σ -связей 7–1, 14–7 и 17–14 (рис. 12.4), что обуславливает существование ряда заторможенных конформаций, проекции Ньюмена которых представлены ниже.

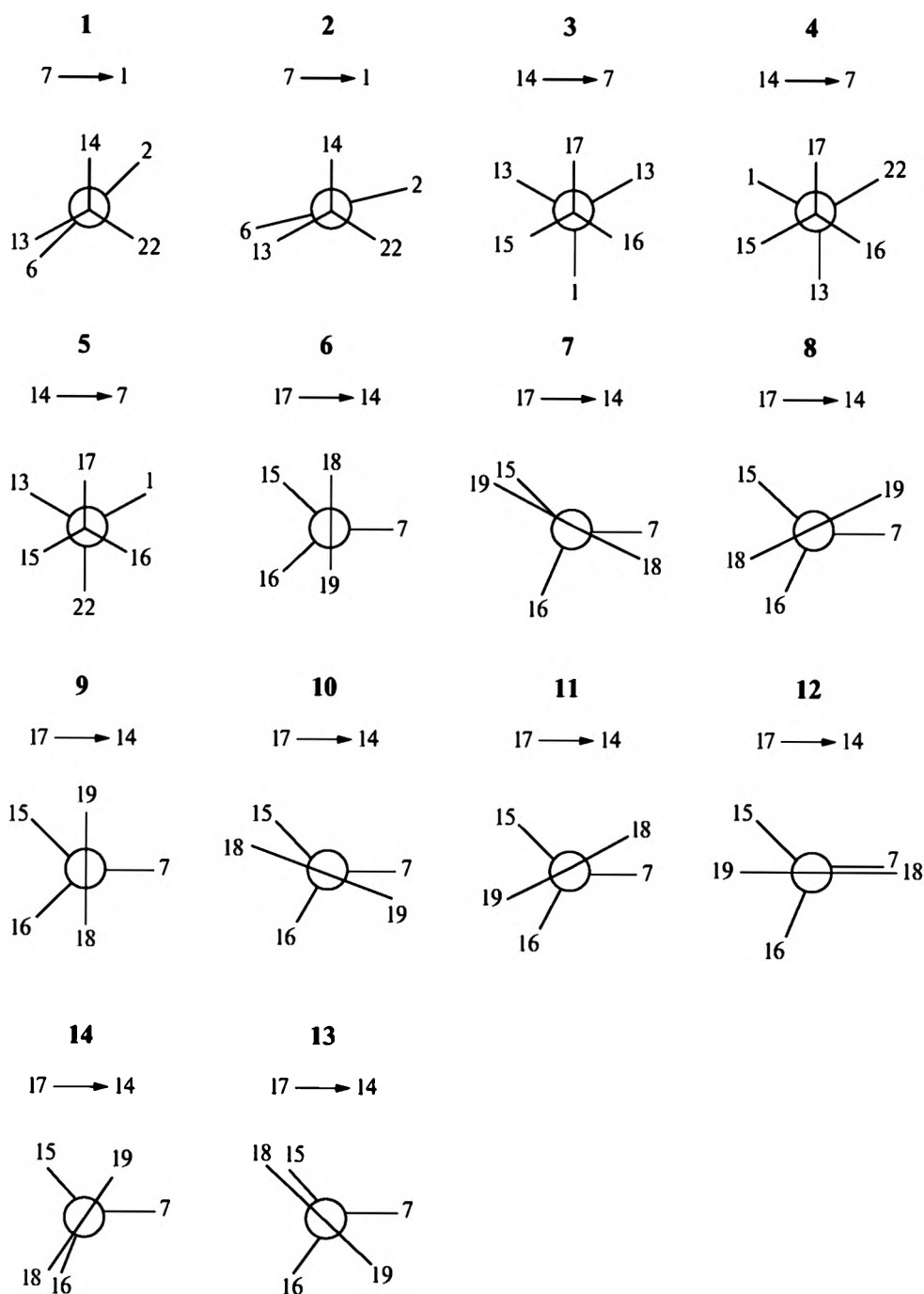


Таблица 12.1

Энергия и относительная энергия конформеров NH^+ -аллиланилина (б)

Конформер	E , а.е. (хартри)	$\Delta E = E_i - E_{\min}$, кДж/моль
2.3.12	–399,782069	10,9
2.3.13	–399,786312	0,0
2.3.14	–399,786312	0,0
2.4.12	–399,781307	13,2
2.4.13	–399,784306	5,2
2.4.14	–399,785403	2,3
2.5.12	–399,785339	2,3
2.5.13	–399,785404	2,3
2.5.14	–399,784307	5,2

Сочетание конформаций, образованных вращением вокруг указанных связей, дает около 50 возможных структур. После исключения заведомо энергетически невыгодных (стерически напряженных) и идентичных конформеров остается ряд структур, представленных в табл. 12.1. Цифровой код указывает номера конформаций связей 7–1, 14–7 и 17–14 для данного конформера. Оптимизация геометрии и расчет энергий конформеров проведены на уровне теории RHF/3-21G.

Согласно полученным расчетным данным, наиболее стабильными являются конформеры 2.3.13 и 2.3.14, представляющие собой зеркальные отражения друг друга. За основное состояние исходного **6** принята структура 2.3.14. Интересно отметить, что среди конформаций связи 17–14 наименьшей энергией обладают заслоненные. Вероятно, это объясняется явлением гиперконъюгации, вызванным сопряжением C–H σ -связи и C=C π -связи.

По аналогичной схеме проведен конформационный анализ σ -комплексов *орто*- (H^+ -*о*-аллиланилин) **7** и *пара*-изомеров (H^+ -*п*-аллиланилин) **8**, принятых за основные состояния соответствующих процессов.

Энергии и геометрии конформеров **6–8**, полученных в результате конформационного анализа, уточнены расчетами на уровне теории MP2/6–31G(d).

Переходное состояние (ПС^{2a}), соответствующее [3,3]-сигматропной перегруппировке (стадия **2a**), имеет характерную для подобных процессов кресловидную шестичленную циклическую геометрию с делокализованным положительным зарядом и N–C α и C–C γ межзатомными расстояниями 2,42 и 2,30 Å соответственно (рис. 12.5).

На рис. 12.6 представлена схема [3,3]-сигматропной *орто-пара*-перегруппировки (стадия **4a**). Переходное состояние (ПС^{4a}) данного процесса имеет конформацию «ванна», что, вероятно, обуславливает его более высокую энергию

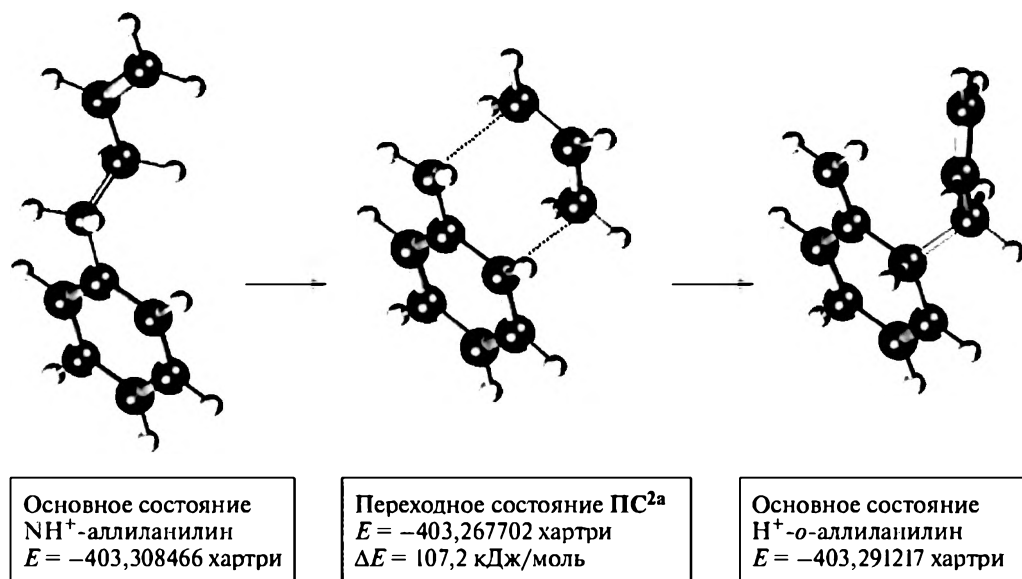


Рис. 12.5. Схема [3,3]-сигматропной перегруппировки 6

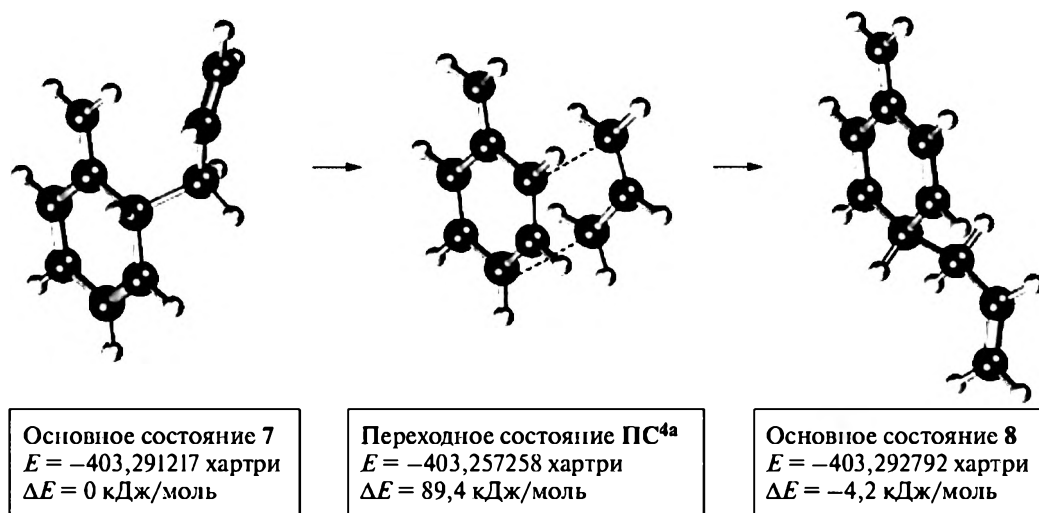


Рис. 12.6. Схема [3,3]-сигматропной перегруппировки H⁺-*o*-аллиланилина 7

по сравнению с предыдущим ПС^{2a} ($\Delta E_{\text{ПС}^{2a}-\text{ПС}^{4a}} = 27,6$ кДж/моль). Однако разность энергий ПС^{4a} и 7 меньше разности для ПС^{2a} и 6, что должно означать и меньшую энергию активации. Тем не менее стоит учесть, что принятый за основное состояние *орто*- σ -комплекс сам является энергетически напряженной структурой даже по сравнению с NH⁺-аллиланилином 6 ($\Delta E_{\text{NH}^+ - o\text{-H}^+} = 45,3$ кДж/моль).

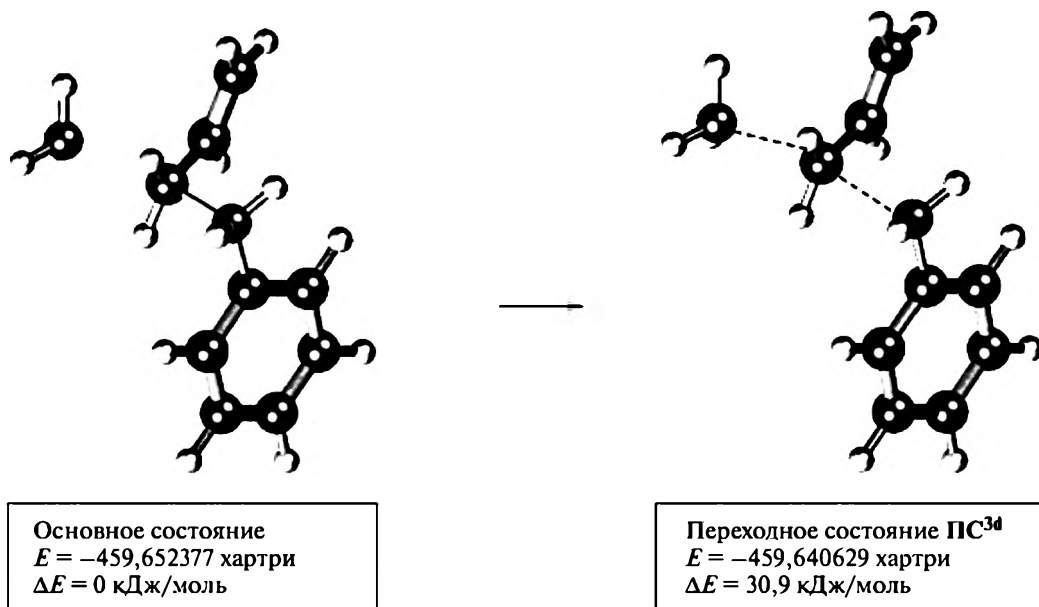


Рис. 12.7. Схема реакции переалкилирования

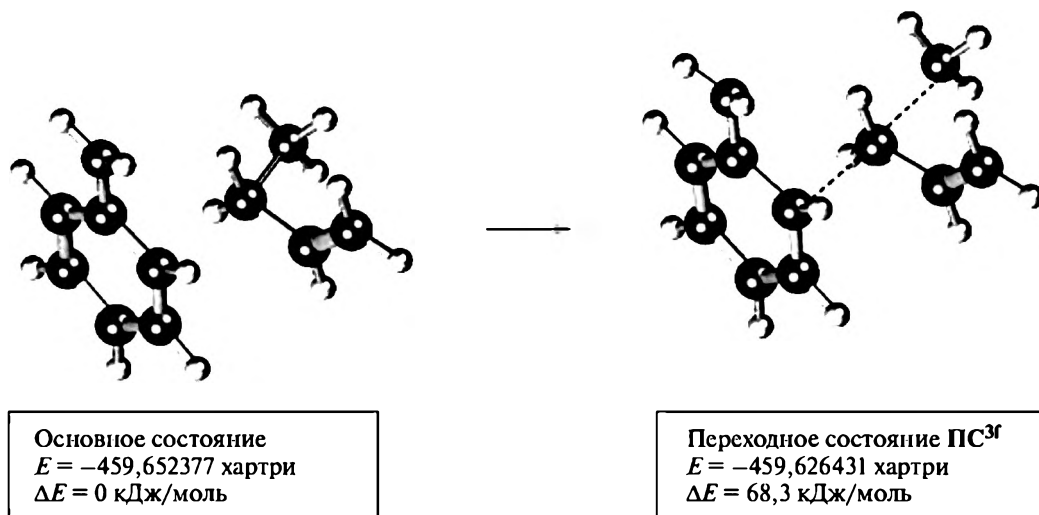


Рис. 12.8. Схема электрофильной атаки в *орто*-положение анилина

В расчетах переходных состояний, соответствующих межмолекулярным процессам (стадии 3d и 3f), в связи с ограничениями вычислительной мощности современных ЭВМ, в качестве модели одной из участвующих молекул арил-амина использовали аммиак. Несмотря на существенную разницу в основности ($pK_a^{\text{NH}_3} = 9,24$ и $pK_a^{\text{ArNH}_2} = 4-5$ в H_2O) и стерические различия, данная модель позволяет на качественном уровне сопоставить энергии исследуемых стадий.

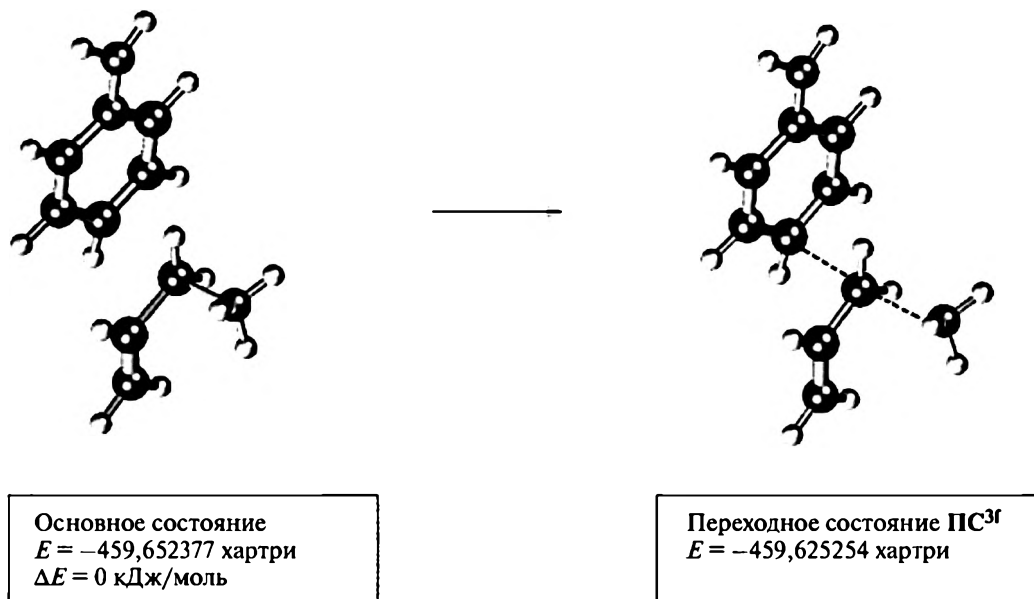


Рис. 12.9. Схема электрофильной атаки в *para*-положение анилина

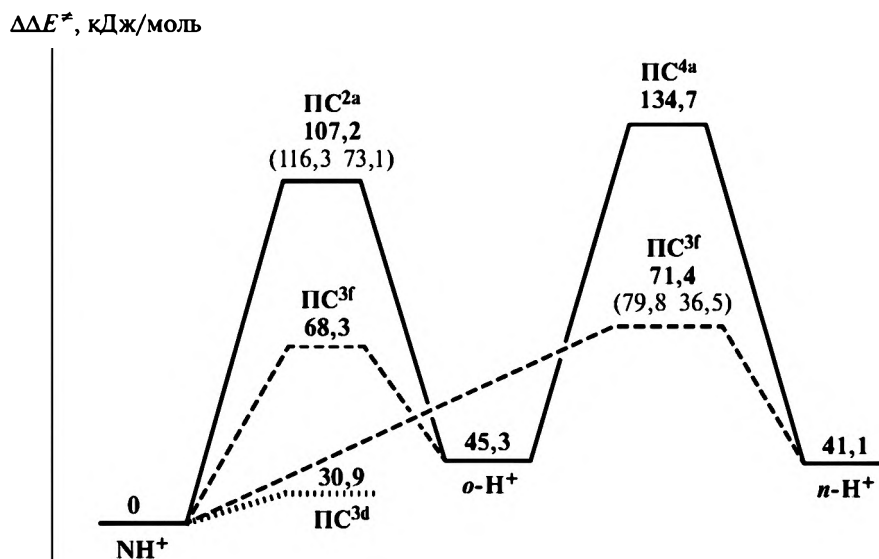


Рис. 12.10. Энергетический профиль внутримолекулярного согласованного [3,3]-сигма-тропного (сплошная линия) и межмолекулярного (пунктирная линия) механизмов амина-перегруппировки Кляйзена соединений 6 и 3

Геометрии и энергии исходного основного и переходного состояний для реакции переалкилирования (бимолекулярное нуклеофильное замещение) представлены на рис. 12.7. Аммиак выступает в роли атакующей аминогруппы растворителя.

В моделях электрофильного замещения в *орто*- и *пара*-положения бензольного ядра ариламина, представляющих собой стадии образования соответствующих σ -комплексов, атакующим электрофилом является протонированный аллиламин (рис. 12.8, 12.9).

На рис. 12.10 представлен энергетический профиль amino-перегруппировки Кляйзена б.

Из сопоставления табл. 11.2 и рис. 12.10 видно, что экспериментальные кинетические данные (на рисунке приведены в скобках) и результаты квантово-химических расчетов удовлетворительно согласуются для стадий образования *орто*-изомера по [3,3]-сигматропному механизму и *пара*-изомера по межмолекулярному механизму. Близкие значения ΔE переходных состояний *орто*- и *пара*- σ -комплексов предполагают равновероятную возможность их образования по этому механизму. Однако экспериментальные значения ΔE^\ddagger указывают на предпочтительное образование *орто*-изомера по согласованному сигматропному механизму. Вероятно, это связано со значительной потерей энтропии в переходном состоянии бимолекулярной реакции ($\Delta S^\ddagger < 0$), а также влиянием аминогруппы атакующей молекулы. Во-первых, аминогруппа создает стерические затруднения для *орто*- σ -комплекса («*орто*-эффект»), во-вторых, обладая значительной нуклеофильностью, успешно конкурирует с бензольным ядром за аллильный карбокатион. Последний процесс представляет собой по сути реакцию переалкилирования, низкое значение ΔE переходного состояния которого (ПС^{3d}, рис. 12.7) хорошо согласуется с экспериментальными данными о быстрой миграции аллильного радикала к аминогруппе молекулы растворителя [18].

Сравнение результатов квантово-химического исследования О-, S-, N-аллилфенилов показало, что в первом приближении термодинамический контроль реакции возможен только в случае S-перегруппировки [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Jolidon S., Hansen H.-J. Untersuchungen über aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen // Helv. Chim. Acta. 1977. V. 60. S. 978–1032.
2. Данилова Т., Аухариева Р., Петров С. О механизме тио-Кляйзен-Умлагерун-группировки 3-метилаллилфенилсульфида // Химия гетероцикл. соединений. 1981. № 9. С. 1191–1194.
3. Минкин В., Симкин Б., Миняев Р. Квантовая химия органических соединений. Механизмы реакций. М.: Химия, 1986. 248 с.
4. Абронин И., Захарян Р., Литвинова В. и др. Квантово-химическое исследование молекулярных перегруппировок алкенилгетарилсульфидов. Конформации, теплоты образования и дипольные моменты алкенилгетарилсульфидов и продуктов их перегруппировок // Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1987. Т. 28, № 4. С. 323–332.
5. Dewar M., Healy E. MNDO study of the Claisen rearrangement // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 7127–7131.
6. Абдрахманов И. Б. Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения *орто*-алкенилариламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.

7. Сараева З. Н. Исследование закономерностей amino-перегруппировки Кляйзена в ряду N-(2-алкенил)анилинов: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1989.
8. Абдрахманов И. Б., Нигматуллин Н. Г., Зыков Б. Г. и др. Квантово-химическое исследование механизма amino-перегруппировки Кляйзена // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. № 3. С. 634–639.
9. Абдрахманов И. Б., Шарафутдинов В. М., Нигматуллин Н. Г. и др. Исследование перегруппировки Кляйзена в ряду N-аллиланилинов // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 6. С. 1273–1277.
10. Теддер Дж., Нехватал Э. Орбитальная теория в контурных диаграммах. М.: Мир, 1988. 124 с.
11. Бетал Д., Голд В. Карбониевые ионы. М.: Мир, 1970. 416 с.
12. Кери Ф., Сандберг Р. Углубленный курс органической химии. М.: Химия, 1981. Т. 1. 517 с.
13. Takamatsu N., Inone S., Kishi I. Synthetic study on echinulin and related natural products. I. Acid-catalyzed amino-Claisen rearrangement of N-allylaniline and N, N-diallylaniline derivatives // J. Pharm. Soc. Jap. 1977. V. 97, № 5. P. 553–557.
14. Горб Л. Г., Жидомиров Г. М., Абронин И. А. Квантово-химическое исследование влияния растворителя на электронную структуру и реакционную способность молекул // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 12. С. 2647–2654.
15. Шарафутдинов В. М. Amino-Кляйзеневская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ариламинами: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1982.
16. Абдрахманов И. Б., Шарафутдинов В. М., Толстиков Г. А. Катализируемая кислотами перегруппировка N-(1-метил-2-бутенил)анилина // Ж. орг. химии. 1984. Т. 20, вып. 3. С. 620–622.
17. Салем Л. Электроны в химических реакциях. М.: Мир, 1985. 288 с.
18. Исмагилов Р. Р. Исследование amino-перегруппировки Кляйзена N-(1-метилбутенил-2)-2,5-диметиланилина и превращения *пара*-(1-метилбутенил-2)-2,5-диметиланилина: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2004.
19. Fisher E. O., Werner H. Metall- π -Komplexe mit di- und oligoolefinischen Liganden // Angew. Chem. 1963. Bd. 75. S. 57–64.
20. Bennet M. A. Olefin and acetylene complexes of transition metals // Chem. Rev. 1962. V. 62. P. 65–73.
21. Митягин Д. Н., Хуснитдинов Р. Н., Абдрахманов И. Б., Кантор Е. А. Оценка термодинамических параметров перегруппировки Кляйзена O-, S-, N-аллилфенилов квантово-химическим методом // Башкирский хим. журн. 2013. Т. 20, № 2. С. 140–143.

Часть третья

НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-АЛКЕНИЛАРИЛАМИНОВ

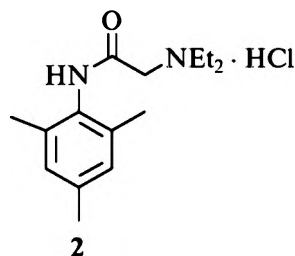
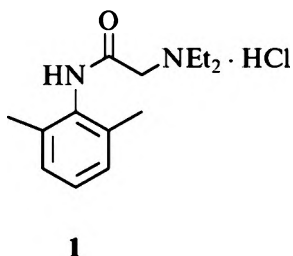
В этом разделе приведены реакции 2-алкенилариламинов, протекающие с участием аминогруппы, олефиновой связи и ароматического ядра с целью расширения синтетических возможностей метода amino-перегруппировки Кляйзена и выявления полезных свойств полученных соединений.

Глава 13

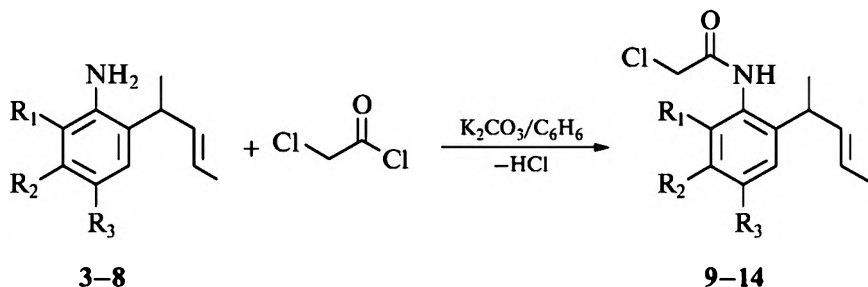
АЦИЛИРОВАНИЕ 2-АЛЛИЛАРИЛАМИНОВ

Различные ацильные производные ароматических аминов представляют большой интерес как соединения, обладающие биологической активностью. Их активность сильно зависит от природы заместителей в ароматической части молекулы и строения радикала алифатической карбоновой кислоты. Имеются патенты, сообщающие о высокой гербицидной активности ацилированных N- и 2-аллиланилинов [1, 2].

Конденсация хлорацетанилидов с аминами приводит к веществам, обладающим местноанестезирующими свойствами. Они постепенно вытесняют из практики новокаин, так как обладают целым рядом преимуществ: вызывают более глубокую и продолжительную анестезию, чем новокаин, относительно малотоксичны, не разрушаются в растворе и при стерилизации. Наличие в 2- и 4-положениях бензольного ядра метильных заместителей сильно повышает их активность [3]. Особенно активными анестетиками являются ксилокаин 1 и тримекаин 2.

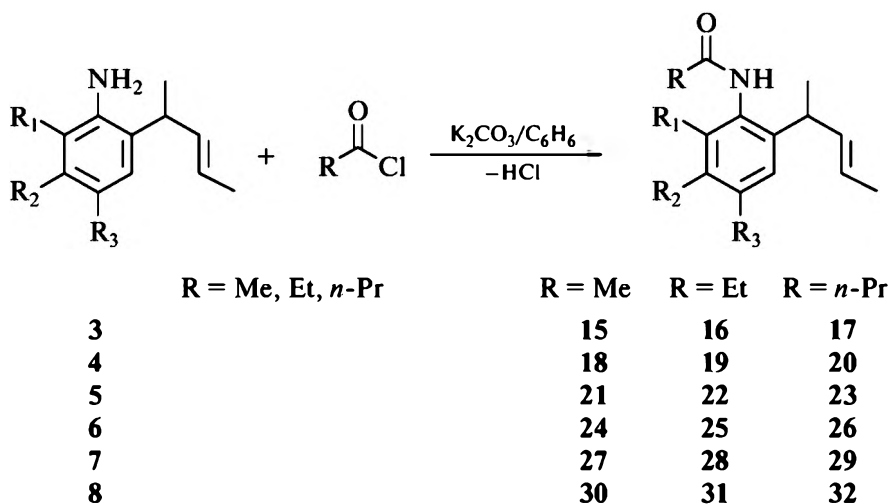


В работе [4] установлено, что ацилирование 2-(1-метил-2-бутенил)анилинов протекает наиболее гладко при применении в качестве ацилирующего агента хлорангидридов соответствующих кислот. Например, нагревание хлорацетилхлорида с аминами 3–8 в бензольном растворе в присутствии щелочных агентов приводит к анилидам 9–14 с высоким выходом.



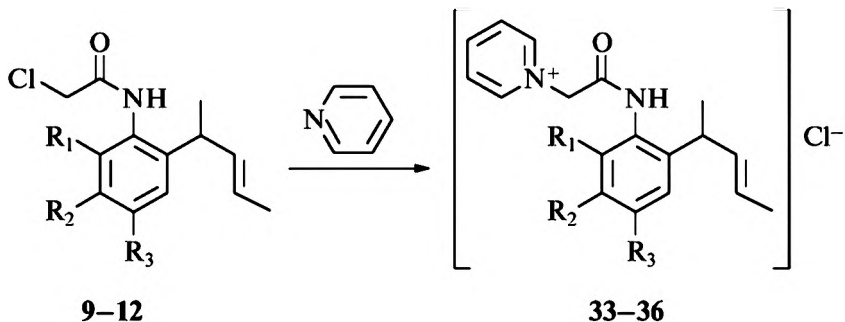
$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ (3, 9); $\text{R}_1 = \text{Me}$ (4, 10); $\text{R}_2 = \text{Me}$ (5, 11); $\text{R}_3 = \text{Me}$ (6, 12);
 $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{Me}$ (7, 13); $\text{R}_1 = \text{Cl}$ (8, 14).
 Все неуказанные R = H

В аналогичных условиях успешно осуществлены реакции ацилирования хлорангидридами ряда других кислот.

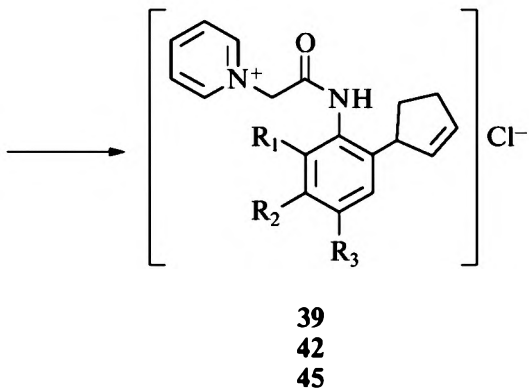
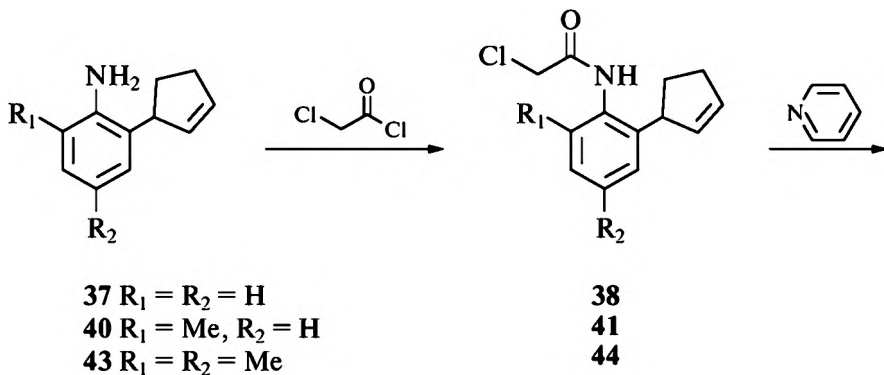


Попытки заменить хлорангидриды на соответствующие кислоты не привели к удовлетворительным результатам. Реакция амина 3 с монохлоруксусной кислотой протекает лишь при температурах выше 200°C и приводит к сильному осмолению продукта.

При нагревании хлорацетанилидов 9–12 с эквимольным количеством пиридина в бензоле получены с хорошим выходом четвертичные соли пиридиния.

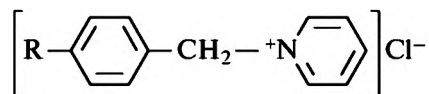


Так же легко хлорацетируются и образуют четвертичные соли пиридиния 2-циклопентенилариламины [5].



Соединение **33** проявило высокую эффективность как ингибитор кислотной коррозии стали [6].

Испытания реагента **33** проводили гравиметрическим методом в статических условиях при комнатной температуре на образцах стали марки 08КП. Для сравнения при тех же условиях испытывали известный ингибитор – *пара*-алкилбензилпиридинийхлорид **46** общей формулы



46

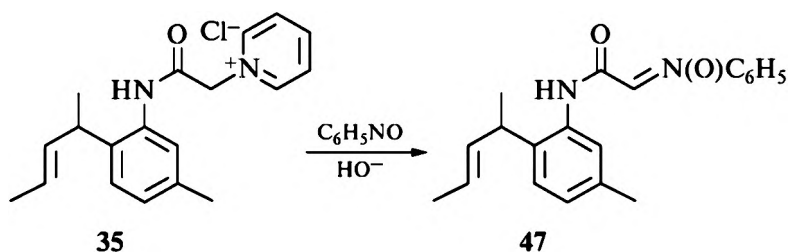
Результаты испытаний приведены в табл. 13.1.

Как следует из табл. 13.1, соединение **33** обеспечивает практически такую же степень защиты стали от коррозии, как и известное **46**, но при значительно меньшей дозировке.

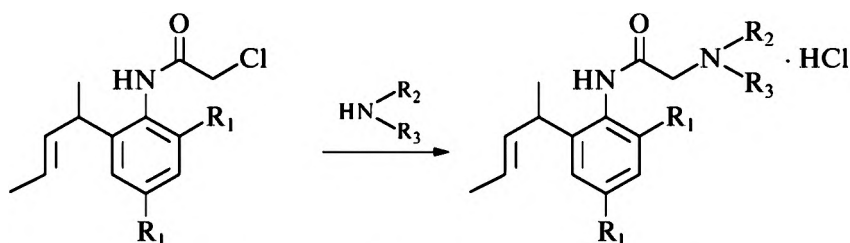
Такую же высокую эффективность в качестве ингибитора кислотной коррозии стали показало соединение **39** [7]. При массовой доле испытуемого реагента 0,01–0,1% в 15%-ной соляной кислоте степень защиты стали от коррозии составляет не менее 95%. Оба реагента **33** и **39** хорошо растворимы в соляной кислоте различной концентрации, не высаливаются при нейтрализации кислоты карбонатными породами пласта, не коагулируют и не снижают своей эффективности в присутствии ионов трехвалентного железа, удобны для транспортировки, хранения и применения.

Последующими превращениями пиридиниевых солей получены новые нитроны. Известно, что нитроны проявляют высокую биологическую активность [8], а также являются перспективными антиоксидантами [9].

Пиридиниевая соль на основе *орто*-алкениланилина **35**, взаимодействуя с нитрозобензолом, образует стабильный алкениламидонитрон **47** [5].



При взаимодействии *орто*-алкенилированных 2-хлорацетанилидов с первичными и вторичными аминами наблюдается легкая конденсация.



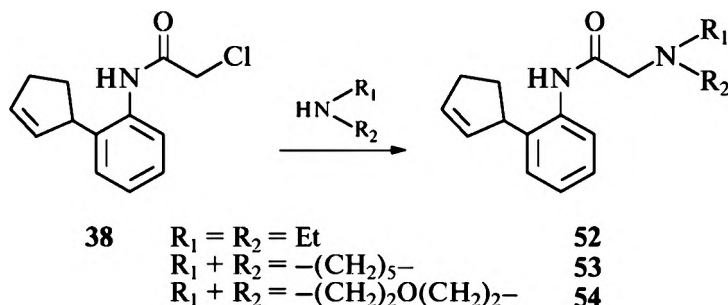
9 $\text{R}_1 = \text{H}$	$\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Et}$	48
	$\text{R}_2 = \text{циклогексил}, \text{R}_3 = \text{H}$	49
	$\text{R}_2 + \text{R}_3 = -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	50
13 $\text{R}_1 = \text{Me}$	$\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Et}$	51

Таблица 13.1

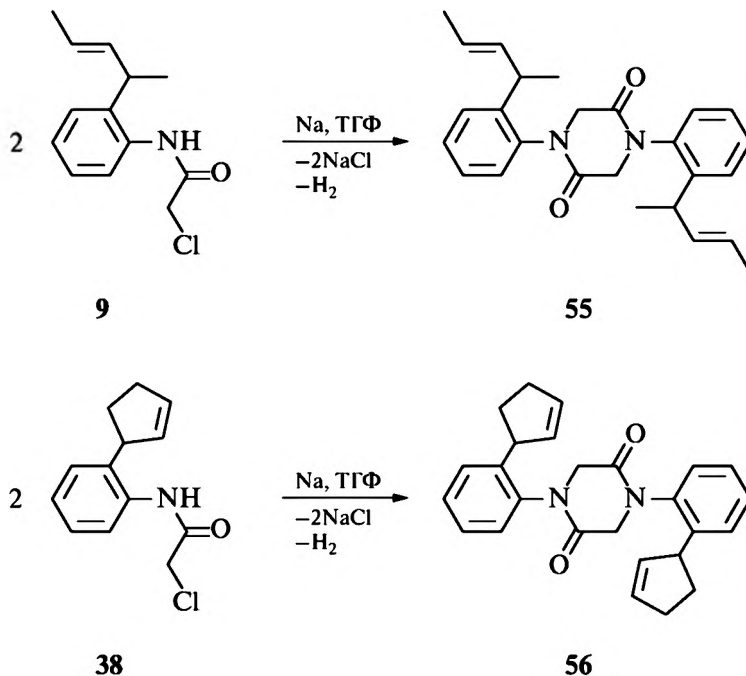
Испытания реagens 33 и 46 в качестве ингибитора коррозии стали в растворах соляной кислоты при 20 ± 2 °C за 6 ч

№	Реагент	Массовая доля ингибитора, %	Массовая доля кислоты, %	Защитный эффект, %
1	33	0,01	10	88,0
2	33	0,05	10	92,9
3	33	0,05	15	93,8
4	33	0,05	20	94,5
5	33	0,10	15	95,0
6	33	0,10	20	98,7
7	46	1,0	20	95–98

Аналогично ведет себя анилид с *орто*-циклопентенильным радикалом 38.

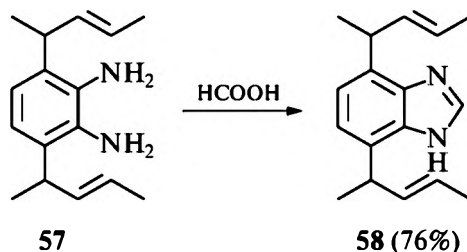


В работе [5] показана возможность синтеза на основе *орто*-алкенилариламинов замещенных дикетопиперазинов. Для этой цели была использована циклизация 2-хлорацетанилидов в присутствии реагентов основного характера

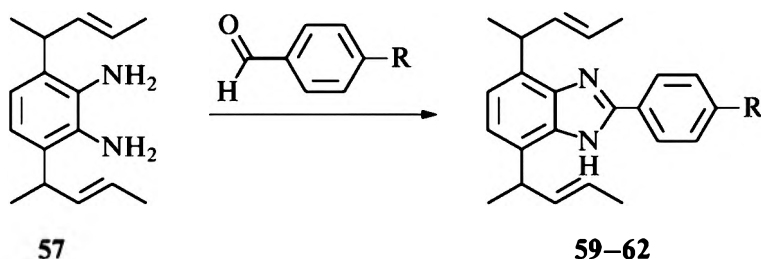


согласно [10]. Оптимальные результаты получены при проведении циклизации с использованием металлического натрия в растворе ТГФ. Этот способ позволил синтезировать с хорошими выходами 1,4-диарил-2,5-дикетопиперазины с *орто*-аллильными радикалами **55**, **56**.

Другая возможность синтеза алкенилированных гетероциклических соединений показана в ряду бензимидазолов. Бензимидазолы являются лекарственными веществами, пестицидами, мономерами для получения ценных полимерных материалов [11, 12]. Способы получения бензимидазолов подробно разработаны, но синтез соединений с алкенильными радикалами не описан. Из С-алкенилированного *орто*-фенилендиамина **57** конденсацией с муравьиной кислотой получен замещенный бензимидазол **58**.

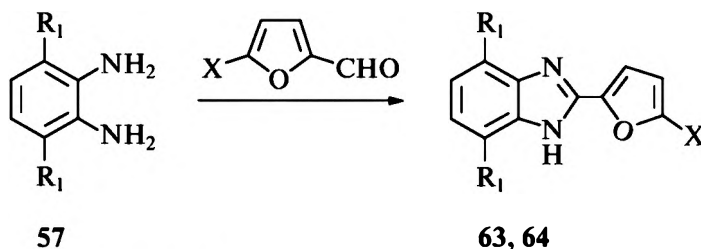


Использование других карбоновых кислот приводит к смеси продуктов. Поэтому ряд новых бензимидазолов синтезирован с высоким выходом конденсацией диаминов с ароматическими альдегидами по методу Вейденхагена [13].



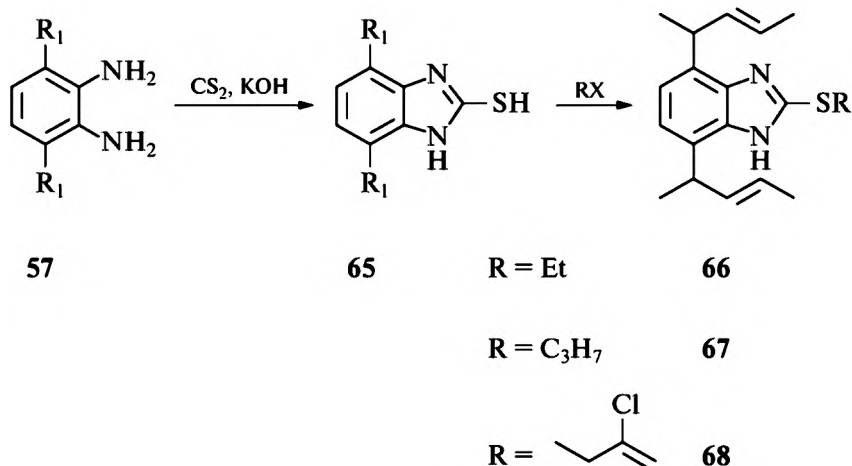
$\text{R} = \text{H}$ (**59**); OH (**60**); NEt_2 (**61**); OMe (**62**)

Конденсацией *орто*-фенилендиамина **57** с фурфуролом и его производными, согласно [14], также получены соответствующие бензимидазолы.



$\text{X} = \text{H}$ (**63**); I (**64**)

По методу Ван-Аллана [15] получены серосодержащие бензимидазолы, обладающие высокой антигельминтной активностью. Их конденсация с галоидалкилами приводит к 2-(S-алкилмеркапто)бензимидазолам **66–68**, выход которых составил 45–68%.



По результатам испытаний бензимидазолы **63**, **64**, **66–68** проявили выраженную антигельминтную активность [5].

Хлориды пиперидиния, морфолиния, пиперазиния, полученные из хлор-ацетилпроизводных **37** и его 3,4-дифторпроизводного, проявили местноанестезирующие свойства [16–18], некоторые соли пиридиния показали высокую эффективность в качестве ингибиторов кислотной коррозии стали.

ЛИТЕРАТУРА

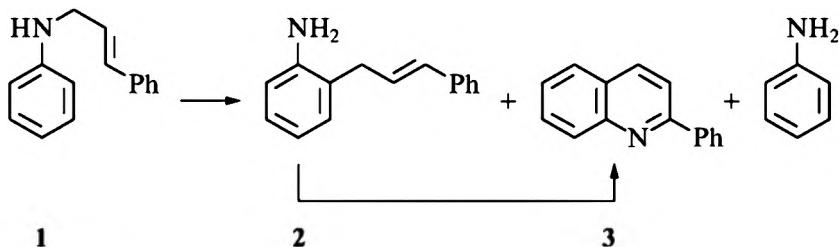
1. Maccarone E., Mamo A., Torre M. Steric hindrance in the benzylation of anilines // J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 1143–1146.
2. Пат. 2.805.525 Ital. Chloracetanilides / Colle R., Gosso F., Gamaggi G., Siddi G. C.A. // 1979. V. 90. 22550q.
3. Харкевич Д.А. Успехи в создании новых лекарственных средств. М.: Медицина, 1973. 227 с.
4. Шарафутдинов В.М. Амино-Кляйзеневская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ариламидами: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1982.
5. Абдрахманов И.Б. Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.
6. А.С. 993610. Хлористый N-2-[o-(1-метил-2-бутенил)фениламино]-2-оксоэтилпиридиний как ингибитор солянокислотной коррозии стали / Абдрахманов И.Б., Ибатуллин У.Г., Шарафутдинов В.М., Марин А.Р., Нигматуллин Н.Г., Толстиков Г.А., Сагитдинов И.А. Опубликовано не подлежит.
7. А.С. 1053465. 2-[2-(2-Циклопентенил)фениламино]-2-оксоэтилпиридиний хлорид в качестве ингибитора кислотной коррозии стали / Марин А.Р., Хлесткина Л.Н., Абдрахманов И.Б., Нигматуллин Н.Г., Шарафутдинов В.М., Толстиков Г.А., Калимуллин А.А., Галлямов М.Н. Опубликовано не подлежит.
8. Cope A.C., Baileg W. Cyclic polyolefines. II. Synthesis of cyclooctatetreone from chloroprene // J. Am. Chem. Soc. 1948. P. 70.

9. Hornek L., Winkelmann E.H. N-Bromsuccinimid. Eigenschaften und Reaktionsweisen // Angew. Chem. 1959. V. 71, № 11. S. 310–392.
10. Светкин Ю.В., Головин М.В., Абдрахманов И.Б. Циклизация 2-хлорацетамидов в 2,5-дикетопиперазины // Депонир. рукописи. 1985. № 5.
11. Абдрахманов И.Б., Шабаетова Г.Б., Тальвинский Е.В., Толстиков Г.А. Новый подход к синтезу 4,7-бензимидазолов // Тез. докл. I Всесоюз. конф. «Современное состояние и перспективы развития синтеза мономеров для термостойких полимерных материалов». Тула, 1984. С. 55.
12. Пожарский Ф.Т., Симонов А.М., Олейникова Л.Я. Синтез и фунгицидное действие замещенных 2- α -фурилбензимидазолов и их фармакологическое исследование // Хим.-фарм. журн. 1977. № 7. С. 28–30.
13. Шабаетова Г.Б. Амино-Кляйзеневская перегруппировка при взаимодействии вторичных аллилхлоридов с ароматическими диаминами и диалкилированными в ядро анилинами: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1985.
14. Лабораторные работы по органической химии. М.: Высшая школа, 1974. С. 73–74.
15. Получение 2-меркаптобензимидазолов // Синт. препарат. Сб. 4. С. 295.
16. Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Давыдова В.А. и др. Синтез и местноанестезирующая активность α -амино-2-(2-циклопентенил)ацетанилидов // Хим.-фарм. журн. 1999. № 4. С. 17–19.
17. Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Карачурина Л.Т. и др. Синтез и местноанестезирующая активность производных орто-(циклопентенил)- и орто-(циклопентил)анилинов // Хим.-фармац. журнал. 2001. № 9. С. 28–32.
18. Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Исмаилова А.Ф., Зарудий Ф.С., Абдрахманов И.Б. Синтез и местноанестезирующая активность производных 3,4-дифторанилина // Хим.-фарм. журн. 1999. № 5. С. 29–32.

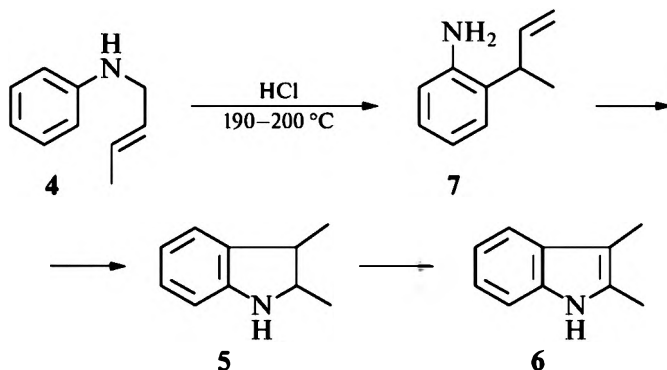
Глава 14

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ АЛКЕНИЛАРИЛАМИНОВ

До открытия amino-перегруппировки Кляйзена большинство методов получения индольных и хинолиновых соединений были основаны на принципе построения азотсодержащей гетероциклической структуры образованием новой С–С-связи [1–6]. В дальнейшем, с развитием способов получения *орто*-алкенилариламинов, в основном благодаря amino-перегруппировке Кляйзена, начинают целенаправленно разрабатывать методы циклизации данных соединений с образованием С–N-связи [7–10]. Уже в первой успешной работе, посвященной перегруппировке N-аллиланилина и его производных, было показано, что кипячение N-(γ -фенилаллил)анилина **1** в присутствии ZnCl_2 в ксилоле приводит, наряду с ожидаемым 2-(γ -фенилаллил)анилином **2**, к незначительному количеству 2-фенилхинолина **3**. Специальными опытами подтверждено, что хинолин **3** является продуктом дальнейшего превращения перегруппированного амина **2**, т.е. циклизация происходит в результате образования С–N-связи [11].



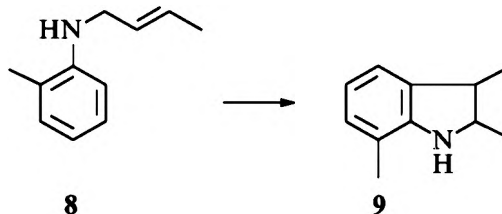
При попытке осуществить кислотно-катализируемую перегруппировку N-критиланилина **4** получены непосредственно 2,3-диметилиндолин **5** и его дегидрированный аналог **6**. Авторы утверждают, что циклизации предшествует изомеризация **4** в 2-(1-метилаллил)анилин (**7**) с инверсией аллильной цепи [12].



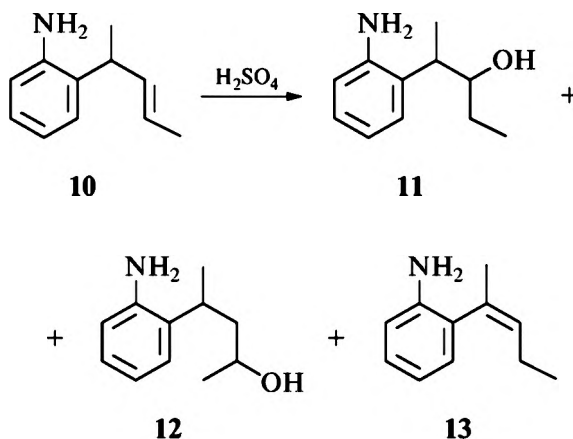
В настоящее время установлено, что внутримолекулярная циклизация *орто*-алкенилариламинов протекает при катализе кислотами Бренстеда и Льюиса [13, 14], металлокомплексными катализаторами [15, 16], а также при УФ-облучении [14, 17, 18]. Имеется ряд работ, посвященных галогенциклизации *орто*-(2-алкенил)анилинов [2, 19–23].

14.1. ЦИКЛИЗАЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ КИСЛОТ БРЕНСТЕДА И ЛЬЮИСА

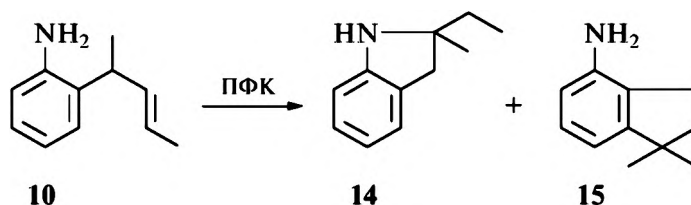
В литературе описаны несколько случаев образования индолиновых соединений при amino-перегруппировке Кляйзена N-аллиланилинов под действием полифосфорной кислоты (ПФК) [12, 24]. Реакция обычно проводится при 150–200 °С, выходы циклических продуктов не превышают 12%. Использование трехкратного избытка $ZnCl_2$ в циклизации N-кротил-2-метиланилина **8** дает 2,3,7-триметилиндолин **9** с выходом 36% [13]. При уменьшении количества $ZnCl_2$ снижается выход продукта циклизации.



Попытки циклизовать 2-(1-метил-2-бутенил)анилин **10** под действием таких кислот, как H_2SO_4 , HCl , CF_3COOH оказались безуспешными. Если под действием серной кислоты алкениламин **10** претерпевает только гидратацию, то в присутствии трифторуксусной кислоты идет лишь N-трифторацетилирование [25].



Не дает продуктов циклизации и длительное нагревание 2-алкениланилина **10** в ксилоле с избытком $ZnCl_2$. Наиболее приемлемым агентом для его циклизации оказалась ПФК [26]. При нагревании амина **10** в ПФК с изомеризацией алкенильного радикала образуются два продукта — 2-метил-2-этилиндолин **14** и 4,4-диметил-1-аминоиндан **15**.



Дальнейшие опыты показали, что на соотношение и выход продуктов значительное влияние оказывают условия проведения реакции: температура, состав ПФК, соотношение амин: ПФК. При относительно низких температурах в реакционной смеси преобладает aminoindane **15**, повышение температуры способствует образованию indoline **14** (табл. 14.1).

С повышением доли фосфорного ангидрида и соответственно снижением доли фосфорной кислоты в ПФК происходит увеличение выхода aminoindane **15** (табл. 14.2).

Из условий проведения cyclization наиболее удобным для изменения состава продуктов реакции является варьирование соотношения *ortho*-алкениланилина **10** и ПФК. Если при большом избытке cyclizing agent образуется в основном aminoindane **15**, то при сопоставимых количествах исходного соединения и ПФК происходит образование преимущественно indoline **14** (табл. 14.3).

Таблица 14.1

Зависимость выхода и состава продуктов cyclization амина **10** от температуры

T, °C	Время, ч	Состав реакционной смеси, %		
		Индолин 14	Аминоиндан 15	Анилин
100	10	16	65	19
120	10	22	62	16
135	2	20	61	19
140	2	41	36	22
150	2	60	23	16

Состав ПФК, $\text{H}_3\text{PO}_4 : \text{P}_2\text{O}_5 = 2:1$ (мас.); алкениланилин : ПФК = 1:10 (мас.).

Таблица 14.2

Зависимость выхода и соотношения продуктов cyclization амина **10** от состава ПФК

$\text{H}_3\text{PO}_4 : \text{P}_2\text{O}_5$, (мас.)	Состав продуктов, %		
	Индолин 14	Аминоиндан 15	Анилин
5:1	61	19	20
5:2	59	22	19
5:3	66	31	3
5:4	60	37	3
1:1	52	48	2
5:6	30	48	22

Алкениланилин : ПФК = 1:10 (мас.), условия реакции: 150 °C, время – 2 ч.

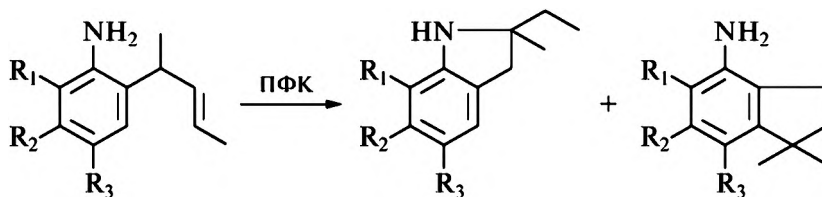
Таблица 14.3

Зависимость выхода и состава продуктов циклизации от соотношения алкениланилина 10 и ПФК

Амин:ПФК, (мас.)	Время, ч	Состав продуктов, %		
		Индолин 14	Аминоиндан 15	Анилин
1:2	6,5	60	20	20
1:5	4	42	26	32
1:10	1,5	30	48	22
1:15	1,5	25	54	21
1:20	1,5	20	60	20

Состав ПФК, $H_3PO_4 : P_2O_5 = 5:6$ (мас.); условия реакции: 150 °С.

При циклизации замещенных *орто*-алкениланилинов заместители в ароматическом кольце и у атома азота могут направлять внутримолекулярный процесс преимущественно в сторону образования как индолинов, так и веществ индановой структуры. Например, алкениланилины с метильными заместителями в ядре 16–18 дают предпочтительно индолиновые соединения 19–21.



16 $R_1 = Me$

17 $R_2 = Me$

18 $R_3 = Me$

Все неуказанные $R = H$

19 48%

20 86%

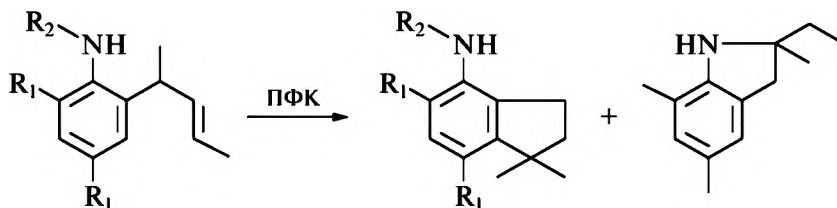
21 60%

22 31%

23 5%

24 20%

В то же время циклизация 2-(1-метил-2-бутенил)-4,6-диметиланилина 25 приводит преимущественно к индану 26. Это, по-видимому, связано с согласованной ориентацией двух метильных групп, активирующих *мета*-положение ариламина. Но если в этом случае все же в реакционной массе обнаруживается незначительное количество индолина 27, то N-метильная группа направляет реакцию исключительно по ядру, возможно, из-за стерических затруднений при циклизации по азоту [27].



25 $R_1 = Me$

28 $R_2 = Me$

26 61%

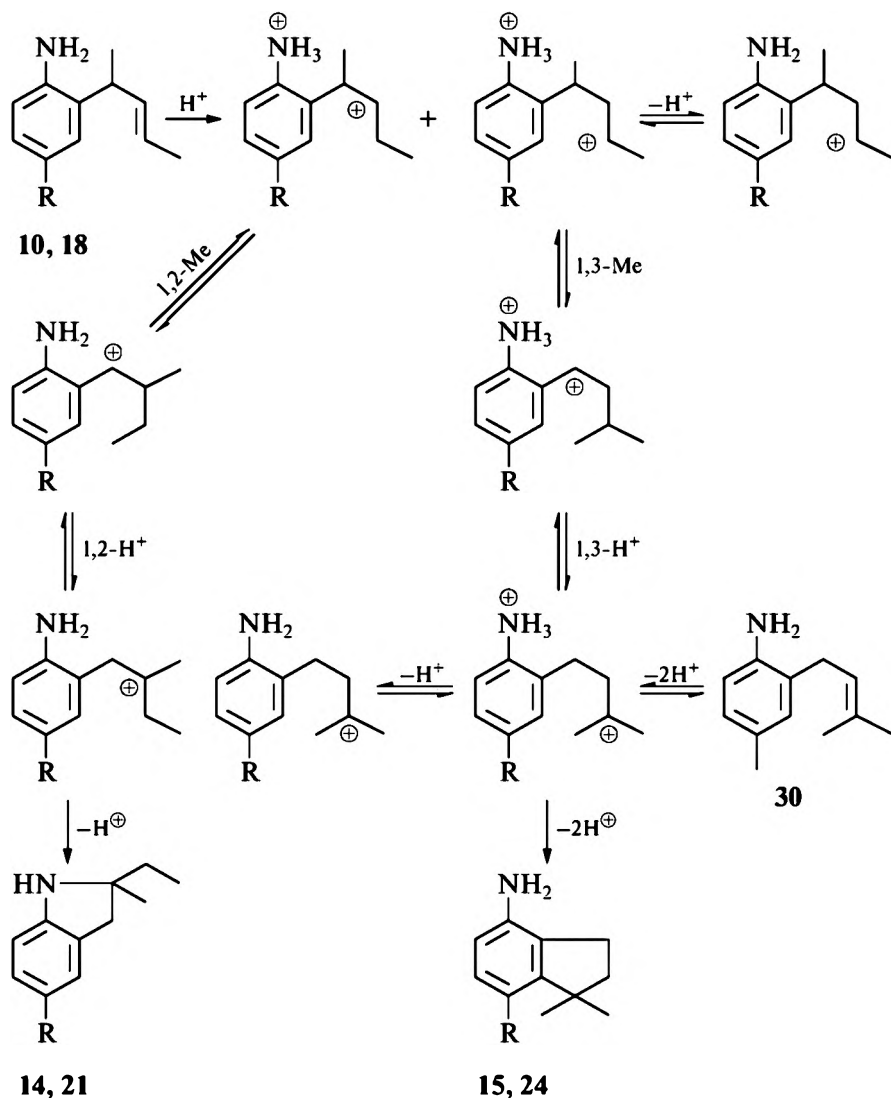
29 84%

27 12%

—

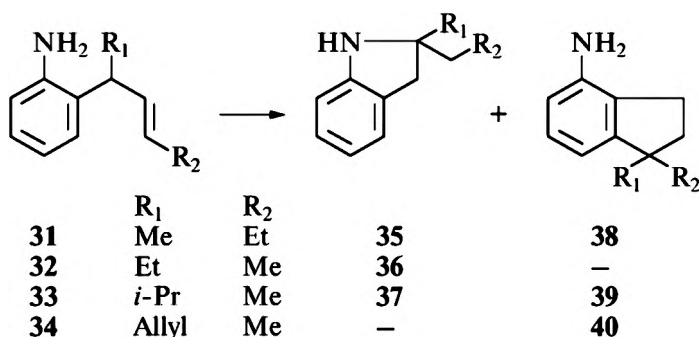
При исследовании превращения N-(1-метил-2-бутенил)анилинов установлено, что циклизации предшествует amino-перегруппировка Кляйзена. Поскольку при перегруппировке происходит частичное расщепление N-алкениланилинов, общий выход реакции на 5–10% ниже, чем в случае *ortho*-алкениланилинов, хотя соотношение продуктов почти не меняется [25].

На основании приведенных экспериментальных данных предложена примерная схема получения индолинов и aminoинданов. Изомеризация алкенильного радикала, проявляющаяся в виде 1,2- и 1,3-метильных сдвигов, доказывает протонизацию двойной связи [28]. Образование конечных продуктов **15**, **24** является, по данным ГЖХ-анализа, многостадийным, последовательным процессом. Из большого числа промежуточных соединений при циклизации 2-(1-метил-2-бутенил)-4-метиланилина **18** выделен и идентифицирован 2-(3-метил-2-бутенил)-4-метиланилин **30**. Строение алкенильного фрагмента

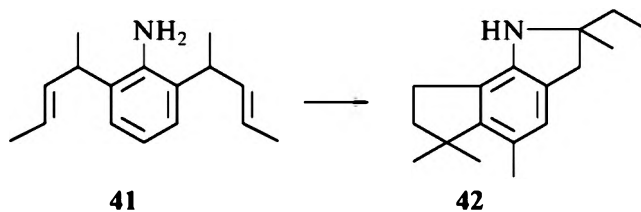


полученного соединения свидетельствует о 1,3-метильном сдвиге или, возможно, о двух последовательных 1,2-метильных сдвигах [27]. Нагревание соединения **30** в ПФК приводит с высоким выходом к аминокиндану **24**. Образование 2-метил-2-этилиндолина **14** авторы объясняют протонированием по С-2-углеродному атому алкенильного радикала с последующим 1,2-метильным сдвигом и с дальнейшей циклизацией полученного карбкатиона. Влияние условий реакции, температуры, а также зависимость продуктов реакции от замещенности ароматического кольца и азота не противоречат приведенной схеме [27].

Другие вовлеченные в эту реакцию 2-(2-алкенил)анилины **31–34** также претерпевают изомеризацию в ходе циклизации в ПФК. Из реакционной смеси выделены как 2,2-диалкилиндолыны **35**, **36**, так и 4,4-диалкил-1-аминокинданы **37–39**, показывающие 1,2- и 1,3-алкильные сдвиги. Соединение **34** циклизуется лишь в 4-метил-4-аллиламинокиндан (**39**), образующийся 1,3-аллильным переносом в алкенильном заместителе [29].

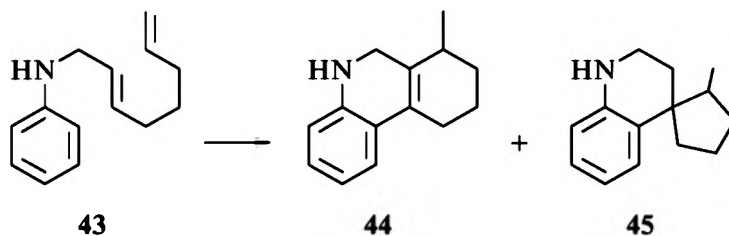


Гладко протекает реакция 2,6-ди-(1-метил-2-бутенил)анилина **41** с ПФК с образованием единственного продукта реакции – 6,6-диметилпергидроциклопент[*g*]-2-метил-2-этилиндолина **42**. Примечательно, что в этом случае происходит замыкание цикла как по атому азота, так и в ядро [27].



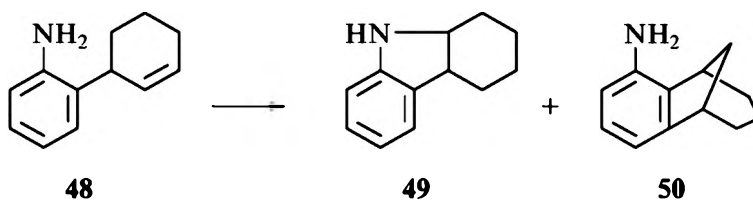
Таким образом, на ряде соединений показано, что 2-(α -алкилаллил)анилины в ПФК циклизуются в индолины и аминокинданы с 1,2- и 1,3-алкильными сдвигами в алкенильном фрагменте.

Реакции алкениланилинов с более сложным аллильным заместителем приводят к интересным результатам. При нагревании N-(2,7-октадиенил)анилина **43** в ПФК в результате N-С-циклизации образуются два продукта: соединение акридинового ряда **44** и спиропроизводное 1,2,3,4-тетрагидрохинолина **45**.



Возможно, алкадиенильный радикал сначала организуется в шестичленный переходный комплекс, в котором концевая двойная связь может принять два положения. В зависимости от ориентации этой связи образуются соединения либо со вторым шестичленным, либо с пятичленным циклом [25].

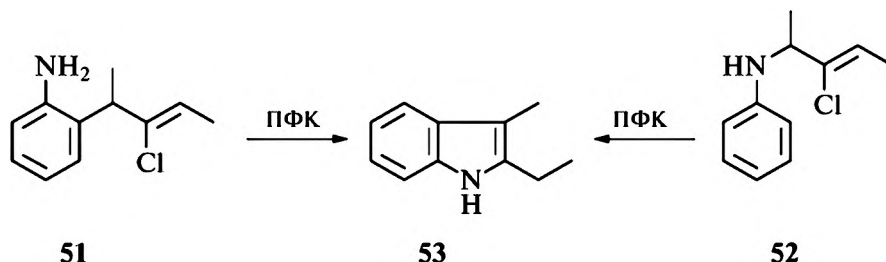
2-(2-Циклопентенил)анилин **46** при действии ПФК не претерпевает циклизации, а превращается с количественным выходом за счет перемещения двойной связи в 2-(1-циклопентенил)анилин **47**. В отличие от этого, 2-(2-циклогексенил)анилин **48** претерпевает как C-N-, так и C-C-циклизацию, образуя с общим выходом 35% соединения **49** и **50** [25].



Образование индолов из N-(β-галогеналлил)анилинов под действием ПФК известно довольно давно [30]. Вместо ожидаемого 3-метилиндолола получается 2-метилиндол. Предлагаемый авторами механизм реакции не предусматривает стадии amino-перегруппировки Кляйзена. Но уже в более поздних работах эта перегруппировка рассматривается как промежуточная стадия при образовании индолов из N-(2-хлораллил)анилинов [31].

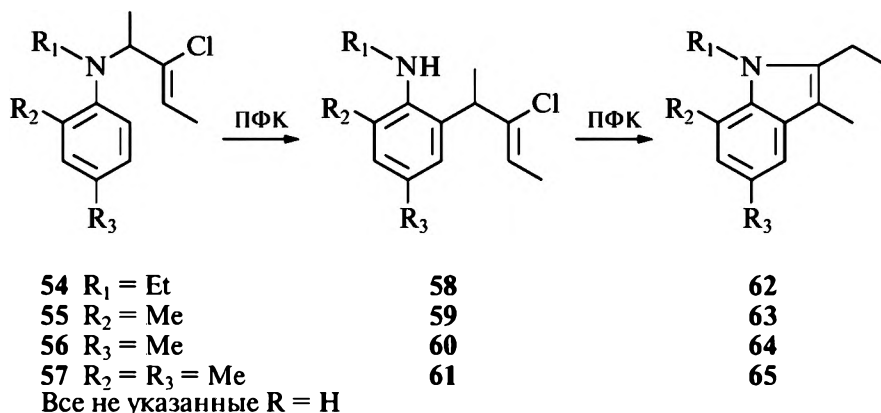
Используя N-(2-бромаллил)анилин, меченный в аллильном заместителе ^{14}C , Хадсон с сотрудниками показали, что циклизация его в присутствии BF_3 протекает внутримолекулярно без обмена бромаллильных групп [32]. Изотопное распределение в полученном 2-метилиндоле позволяет сделать вывод о том, что имеют место в равной степени два механизма. Циклизации могут предшествовать как amino-перегруппировка Кляйзена, так и согласованное элиминирование галогена и 1,2-миграция атома азота с образованием симметричного аллильного иона карбония [32].

В работе [33] установлено, что обработка как 2-(2-хлор-1-метил-2-бутенил)анилина (**51**), так и N-(2-хлор-1-метил-2-бутенил)анилина (**52**) полифосфорной кислотой при 140°C в течение 1 ч приводит к одному и тому же продукту — 3-метил-2-этилиндолу **53** с выходом 95%.



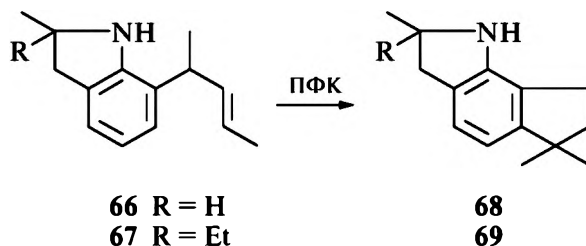
По данным ГЖХ-анализа, получение индола **53** из соединения **52** протекает действительно через стадию промежуточного образования продукта амина-перегруппировки Кляйзена **51**, который выделен из реакционной массы неполного реагирования **52** и идентифицирован.

По такой же схеме реагируют и некоторые другие N-(2-хлор-1-метил-2-бутенил)анилины **54–57**.

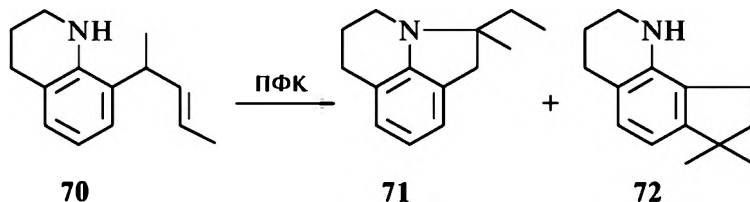


Индолины и 1,2,3,4-тетрагидрохинолины с *орто*-аллильным радикалом легко претерпевают каталитическую циклизацию. На этой основе разработан синтез новых, а также труднодоступных другими способами трициклических азотсодержащих гетероциклических соединений.

Нагревание 7-(1-метил-2-бутенил)индолинов **66**, **67** в ПФК приводит к трициклическим продуктам **68**, **69**. При этом из-за стерических затруднений не наблюдается C-N-циклизация, а протекает довольно гладкое замыкание по ароматическому ядру с изомеризацией алкенильного радикала [34].

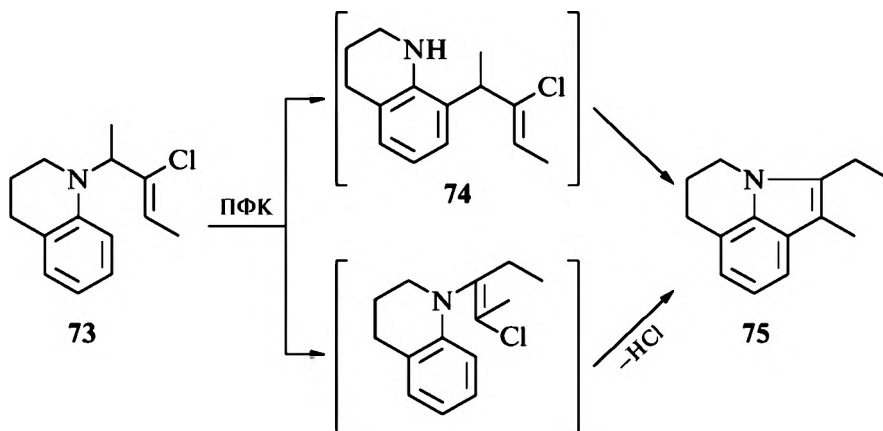


В реакцию внутримолекулярной циклизации под действием различных циклизующих агентов вовлечены и 8-алкенилтетрагидрохинолины. При нагревании 8-(1-метил-2-бутенил)тетрагидрохинолина **70** в ПФК, наряду с циклизацией по ароматическому ядру, вопреки известным представлениям, наблюдается образование и продукта N-С-циклизации. Оба процесса сопровождаются изомеризацией алкенильного радикала [35].

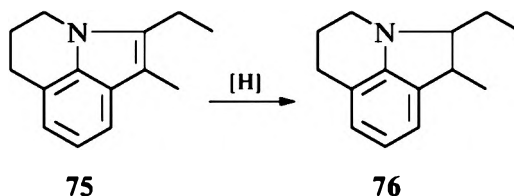


Примечательно, что циклизация соединения **70** под действием PdCl_2 (разд. 14.2) или УФ-облучения (разд. 14.3) приводит к несколько иным результатам [35].

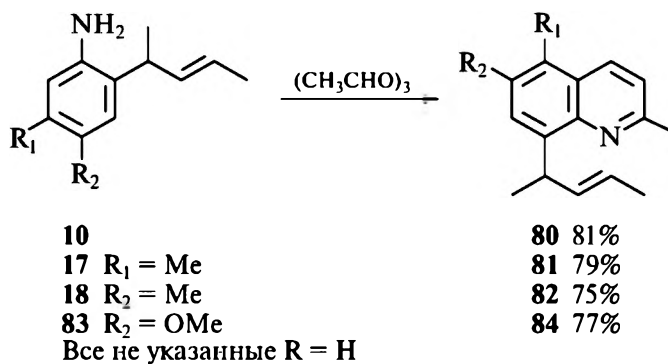
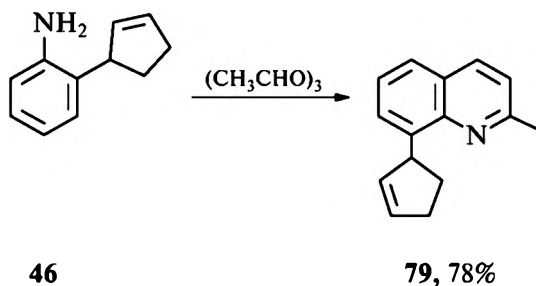
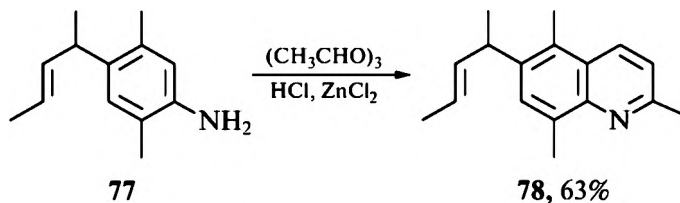
Циклизация N-(1-метил-2-хлор-2-бутенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **73** протекает, возможно, по двум альтернативным направлениям. В первом случае циклизации по азоту, вероятно, предшествует амино-перегруппировка N-замещенного продукта в *орто*-алкенильный аналог **74**, а во втором его образование возможно в результате изомеризации алкенильного фрагмента с последующей C-C-циклизацией [35].



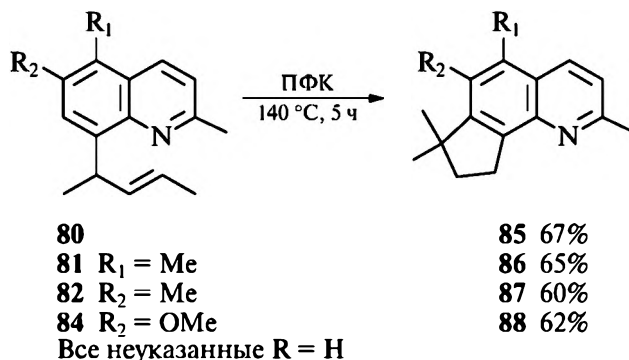
Следует отметить, что индольное производное **75** легко восстанавливается действием олова в соляной кислоте [36].



Большой интерес представляет циклизация *орто*-аллилариламинов без затрагивания аллильного фрагмента. Сохранение реакционной способности функциональной группы расширяет возможности дальнейших превращений полученных соединений. Так, нагревание *орто*- или *пара*-алкениланилинов с паральдегидом в присутствии соляной кислоты и хлорида цинка по Дебнеру–Миллеру [37] приводит к алкенилхинолинам с высокими выходами [38].

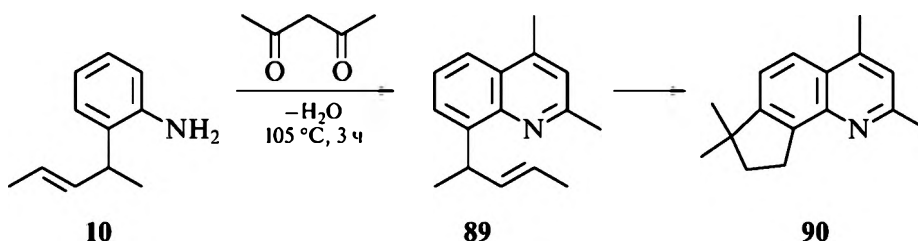


Полученные 2-метил-8-(1-метил-2-бутенил)хинолины **80–82, 84** нагреванием в избытке ПФК превращены в трициклические соединения **85–88**. Следует отметить, что наблюдаемая при этом С–С-циклизация, как и в предыдущих случаях, протекает с 1,3-метильным сдвигом в алкенильном звене.

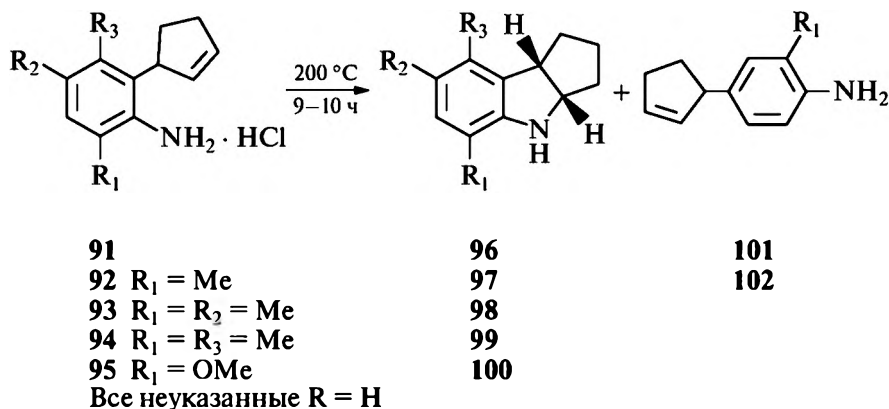


Выходы циклических продуктов почти не зависят от замещенности ароматического кольца и составляют 60–67% [38].

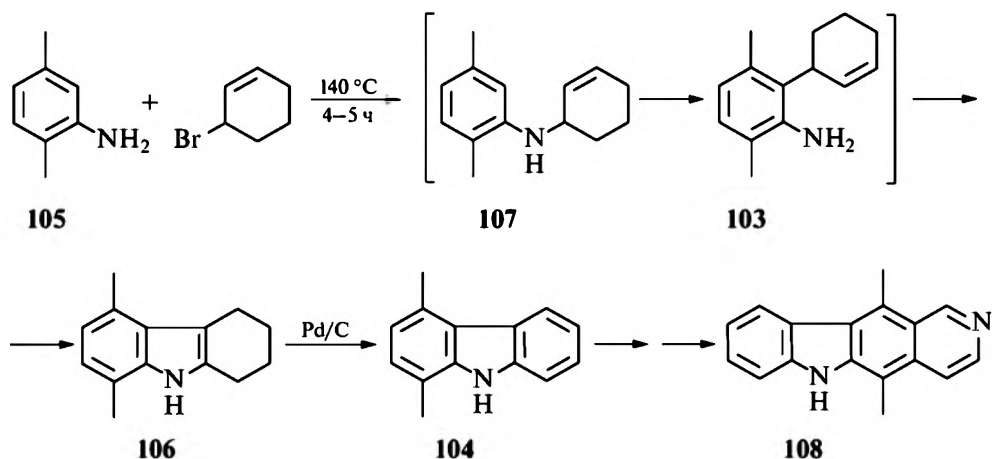
При нагревании 2-(1-метил-2-бутенил)анилина (**10**) с ацетилацетоном с последующей обработкой в ПФК по методу Комбе [39] получено трициклическое производное 2,4-диметилхинолина. В этом случае последовательно протекают две реакции замыкания по бензольному кольцу, причем одна из них с изомеризацией алкенильного радикала.



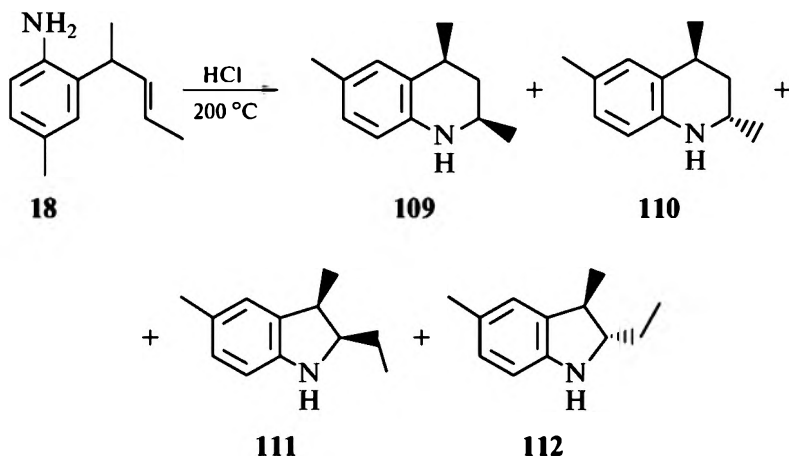
Некоторые алкениланилины удалось вовлечь в реакцию циклизации в виде их гидрохлоридов при высоких температурах. Так, для циклизации гидрохлоридов циклопентениланилинов **91–95** в индолины **96–100** требуется нагревание реакционной смеси до 200 °C. В некоторых случаях происходит частичная изомеризация циклопентенильного радикала в *пара*-положение.



Следующий пример показывает, как, исходя из 2-(2-циклоалкенил)ариламинов, можно синтезировать сложные природные лекарственные вещества. Циклизация 6-(2-циклогексенил)-2,5-ксилидина **103** в ПФК позволила разработать удобный путь получения 1,4-диметилкарбазола **104** — ключевого соединения в синтезе противоопухолевого алкалоида эллиптицина [40]. Позднее этот метод был еще более усовершенствован. Взаимодействие эквимольных количеств 2,5-ксилидина **105** и 3-бромциклогексена в нитробензоле при 140 °C в течение 4–5 ч приводит к тетрагидрокарбазолу **106** с выходом 61 %. Установлено, что образующийся амин **107** легко претерпевает перегруппировку Кляйзена с последующей циклизацией *орто*-алкениламина **103** в соединение **106**. Дегидрирование последнего в присутствии Pd/C приводит к карбазолу **104** с выходом 87%, из которого по известной методике получен эллиптицин **108** [41].



В отличие от *орто*-циклопентенилариламинов, гидрохлорид ациклического алкениланилина **18** в этих же условиях дает *цис*-(**109**)- и *транс*-(**110**)-тетрагидроинолины и индолины **111**, **112**. Этот факт является неожиданным, так как он выпадает из общей схемы циклизации алициклических ариламинов [42].



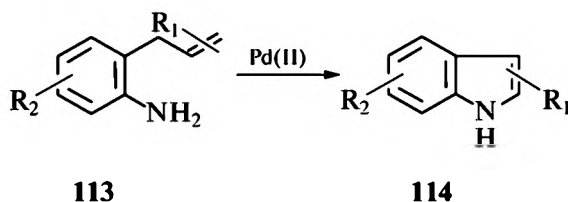
Таким образом, наиболее приемлемым реагентом для циклизации *орто*-алкилариламинов является полифосфорная кислота. Полученные соединения, благодаря сохранным активным функциональным группам, являются перспективными интермедиатами для дальнейших превращений.

14.2. ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АЛКЕНИЛАРИЛАМИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

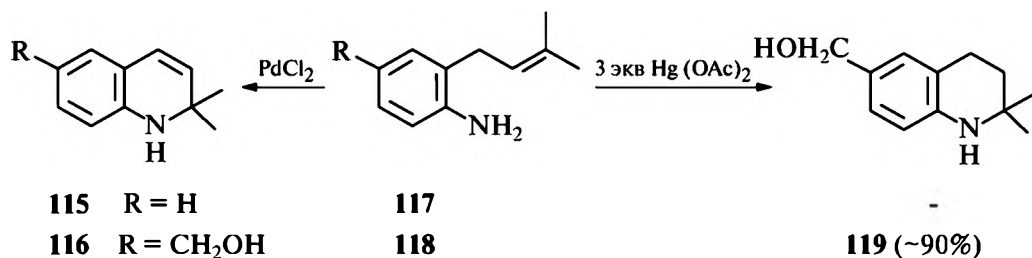
Среди методов, применяемых в синтезе бензконденсированных гетероциклов из аминокислотзамещенных алкенов, значительное место занимает катализ комплексами тяжелых металлов, где чаще всего используют галогениды, ацетаты и ацетилацетонаты Pd и Ni [7, 43]. Применяют также комплексы этих металлов с электронодонорными лигандами, используя в качестве последних фосфины и нитрилы. Кроме того, для гетероциклизации используются комплексы нульвалентных металлов типа $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ и $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. В последние годы появились работы, в которых для осуществления *стерео*-контролируемой циклизации *орто*-галоген-N-алкениланилидов применяются дифенилфосфины на основе ферроцена, нафталина и др. [44–46]. Известны примеры участия в реакциях солей меди, ртути, родия и других металлов.

В большинстве известных случаев гетероциклизация протекает в присутствии значительных количеств катализаторов. Однако это не создает каких-либо ограничений в их применении. Часть примеров с применением никелевых, палладиевых или кобальтовых катализаторов отражены в большой обзорной статье [47], посвященной циклизации широкого класса олефиновых соединений.

При исследовании влияния заместителей аллильной части, а также бензольного кольца на превращение замещенных *орто*-алкениланилинов общей структуры **113** Хегедус с сотрудниками использовали стехиометрическое количество PdCl_2 [8–10]. При этом было показано, что максимальный выход индола **114** наблюдается в случае незамещенного аллильного фрагмента. В то же время заместители бензольного кольца не оказывают существенного влияния на реакцию циклизации, кроме OMe-группы, несколько уменьшающей выход целевого продукта.



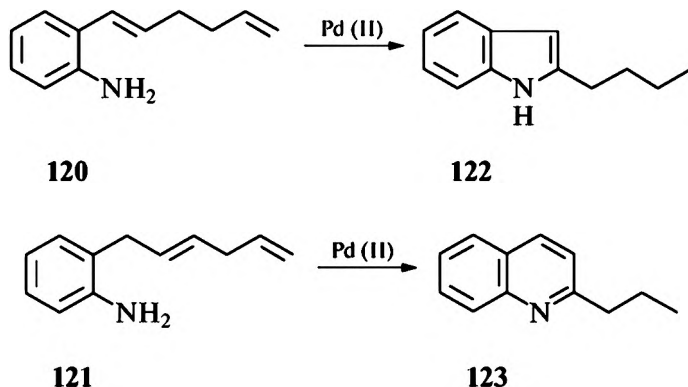
Однако алкильные группы при двойной связи аллильного радикала вносят определенные изменения в направление реакции и выход продукта. При этом наблюдаются более низкие выходы циклических продуктов, а в некоторых случаях циклизации под действием палладиевого катализатора вместо индола образуются, например, производные хинолина **115**, **116**.



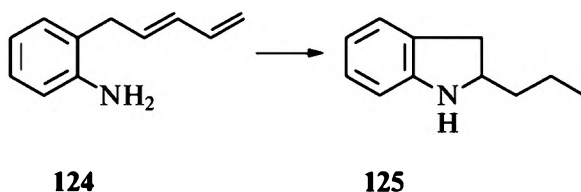
Их образование представляется закономерным, поскольку аминирование обычно протекает по наиболее замещенному положению двойной связи.

Известный противовирусный гетероцикл вирантмицин (Virantmycin) был изолирован из ферментативного остатка *Streptomyces nitosporus* и имеет тетрагидрохинолиновый фрагмент. При изучении возможности получения этого соединения исходя из алкениланилинов вещество тетрагидрохинолинового строения **119** было синтезировано обработкой аминов **117**, **118** ацетатом ртути $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ с последующим добавлением в реакционную смесь NaBH_4 с выходом около 90% [48].

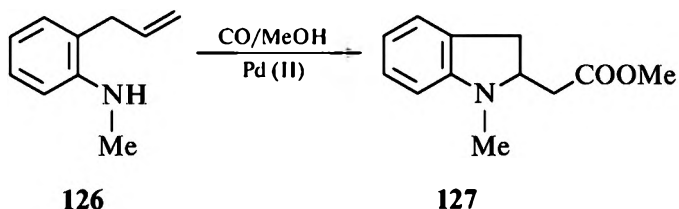
В работе [15] приводятся результаты реакции циклизации под действием $\text{Pd}(\text{II})$ *орто*-гексадиенилрованных ароматических аминов **120**, **121**. Показано, что винильное расположение двойной связи приводит к производным индола **122**, тогда как аллильная двойная связь способствует образованию хинолинового кольца **123**. Причем в обоих случаях концевые двойные связи гидрируются.



Вовлечение в реакцию внутримолекулярной циклизации *орто*-пентадиениланилина **124** приводит к пятичленному продукту реакции гетероциклизации **125**.

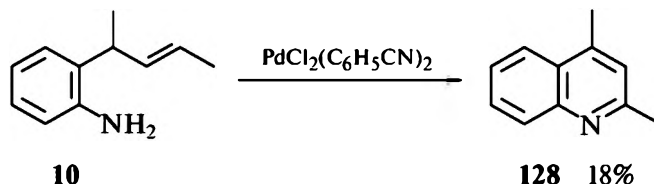


В присутствии палладиевого катализатора можно легко синтезировать функционально-замещенные индолы. Например, циклизация N-метил-2-аллиланилина **126** под действием солей палладия в присутствии оксида углерода (II) в метаноле идет с удлинением цепи и приводит к метиловому эфиру **127** [49].



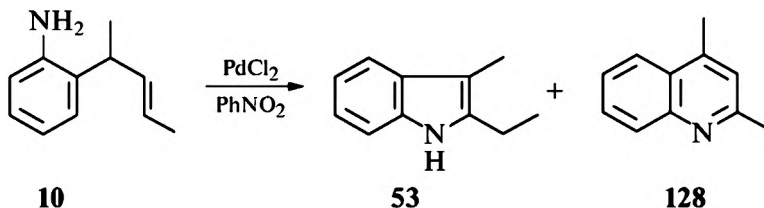
В работах [49–51] описывается циклизация 2-аллиланилинов в присутствии стехиометрического количества металлокомплексного катализатора $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$. Направление процесса и выход продуктов циклизации существенно зависят от замещенности аллильного радикала, причем наибольший выход циклических продуктов достигается при незамещенном аллильном звене. Наличие алкильных групп при двойной связи изменяет в некоторых случаях и направление реакции, смещая процесс в сторону образования хинолиновых производных [16].

В случае использования стехиометрического количества $\text{PdCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2$ для внутримолекулярной циклизации 2-(1-метил-2-бутенил)анилина **10** образуется 2,4-диметилхинолин **128** с выходом 18% [52].



Низкий выход циклических продуктов, а также использование большого количества катализатора ограничивают применение этого метода. Поэтому были осуществлены [52, 53] попытки оптимизировать процесс циклизации аллиланилинов в присутствии металлокомплексных катализаторов.

Нагревание при 170 °С 2-(1-метил-2-бутенил)анилина **10** в растворе нитробензола в присутствии каталитических количеств PdCl_2 приводит с общим выходом 69% к образованию индола **53** и хинолина **128**.



На выход и состав продуктов реакции заметное влияние оказывают условия проведения циклизации: растворитель, температура, количество катализатора.

При проведении реакции в среде ДМСО, ДМФА, ТГФ или бензонитрила образуется многокомпонентная смесь соединений, причем с более низким выходом (табл. 14.4).

Температура, при которой проводится циклизация, практически не сказывается на общем выходе и соотношении продуктов.

В отличие от циклизации N-аллил-2-галогенанилинов [54–57], N-(1-метил-2-бутенил)анилин **129** также дает смесь хинолина **128** и индола **53**, но выходы существенно ниже (табл. 14.5) [25].

Таблица 14.4

Зависимость выхода и состава продуктов циклизации от растворителей и других добавок*

Растворитель	Добавка	Общий выход, %	Состав продуктов, %	
			Индол 53	Хинолин 128
Нитробензол	—	69	43	57
Бензонитрил	—	15	35	65
Нитробензол	ДМСО	82	54	46
—	MeCN	65	41	59
—	асас	68	61	39
ТГФ	ДМСО	15	48	52
ДМФА	ДМСО	10	55	45

* Условия проведения реакции: 170 °С, 2 ч, соотношение 10 : PdCl₂ = 10:1 (моль).

Таблица 14.5

Зависимость выхода и состава продуктов от температуры проведения циклизации N- и 2-алкениланилинов*

T, °С	Время реакции, ч	N-AA 129			2-AA 10		
		Хинолин 128 , %	Индол 53 , %	Общий выход, %	Хинолин 128 , %	Индол 53 , %	Общий выход, %
140	9	51	49	36	52	48	76
150	4	54	38	38	67	33	61
160	3	59	41	45	63	37	59
170	2	45	55	41	46	54	81
180	0,6	60	40	30	79	21	68
190	0,5	58	42	32	63,5	36,5	67
200	0,3	61	39	25	56	44	79

* Условия реакции: растворитель — нитробензол, катализатор — PdCl₂ (ДМСО)_n, алкениламин: катализатор = 10:1 (моль).

Вероятно, в данном случае циклизации предшествует амино-перегруппировка Кляйзена под действием PdCl₂(ДМСО)_n, что подтверждается данными ГЖХ-анализа.

Наиболее существенное влияние на состав продуктов циклизации оказывает количество используемого катализатора PdCl₂ (табл. 14.6). С уменьшением количества катализатора резко возрастает доля индола **53**.

Таблица 14.6

Зависимость выхода и состава продуктов циклизации
от отношения субстрата к катализатору*

129 : PdCl ₂ , моль	Конверсия, %	Выход, %	Состав продуктов, %	
			Индол 53	Хинолин 128
10:1	98	81	54	46
25:1	82	76	59	41
50:1	68	49	66	34
100:1	22	20	78	22

*Условия реакции: 170 °С, 2 ч, растворитель – нитробензол.

Эксперименты показывают [25], что в реакционной смеси содержится большое количество анилина. Образование анилина обусловлено тем, что циклизация происходит с выделением водорода, которым в присутствии комплексов Pd²⁺, вероятно, восстанавливается используемый в качестве растворителя нитробензол. Поэтому при использовании трудновосстанавливаемых растворителей (табл. 14.4), из-за восстановления продуктов циклизации, образуется сложная смесь соединений. Введенный в реакционную смесь гептен-1 восстанавливается до гептана, что однозначно подтверждает образование водорода в течение реакции и наличие каталитического восстановительного процесса. Можно полагать, что предложенный метод, благодаря применению каталитических количеств комплекса PdCl₂ с нитробензолом, образующегося непосредственно при смешении реагентов, обладает несомненным преимуществом перед другими способами циклизации [7–10, 54–57].

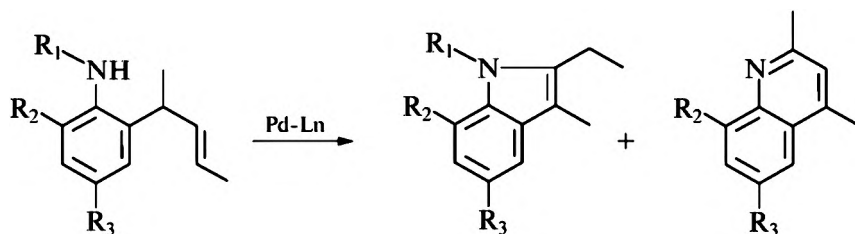
Структурная избирательность процесса в зависимости от влияния заместителей ароматического кольца и атома азота изучена на катализируемой комплексами PdCl₂(C₆H₅NO₂)_n, PdCl₂(DMCO)_n циклизации замещенных алкениламинов в растворе нитробензола [53]. Во всех случаях наблюдается предпочтительное направление циклизации в сторону веществ с хинолиновой структурой, а при *пара*-метильной или метоксильной группах отмечено их более чем двукратное преобладание (табл. 14.7). При циклизации незамещенного или 2,4-диметилзамещенного *орто*-алкениланилина в реакционной смеси нет замстного преобладания одного из продуктов.

N-Ацетильная группа исключает циклизацию, а при N-этильном радикале процесс идет в сторону индольного производного. Циклизация 3-(1-метил-2-бутенил)-1,2-диаминобензола **140** приводит только к 8-амино-2,4-диметилхинолину **141**.

Циклизация 2,6-ди-(1-метил-2-бутенил)анилина **41** под действием PdCl₂(DMCO)_n дает с 65%-ным выходом исключительно гетероциклическое соединение **142**.

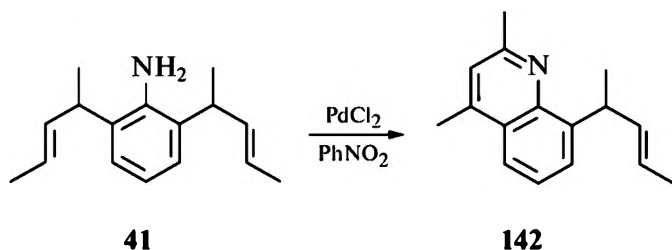
Таблица 14.7

Зависимость выхода продуктов циклизации и их состава от замещенности ароматического ядра и азота*



Амин (№)	Заместители			Выход, %		Состав продуктов, %	
	R ₁	R ₂	R ₃	PdCl ₂ (C ₆ H ₅ NO ₂) _n	PdCl ₂ (DMCO) _n	Индол (№)	Хинолин (№)
10	H	H	H	69	81	43 (53)	57 (128)
130	Ac	H	H	—	—	—	—
131	Et	H	H	62	69	100 (62)	—
16	H	Me	H	63	65	39 (63)	61 (132)
18	H	H	Me	67	67	21 (64)	79 (133)
25	H	Me	Me	58	61	48 (65)	52 (134)
135	H	OMe	H	61	66	37 (136)	62 (137)
83	H	H	OMe	65	70	29 (138)	71 (139)
140	H	NH ₂	H	52	56	—	100 (141)

* Условия реакции: 170 °С, 2 ч, 2-алкениламин:катализатор = 10:1 (моль).



Под действием комплексов палладия и родия реализована также внутримолекулярная циклизация N-2,7-октадиениланилинов [58].

Нагревание N-2,7-октадиениланилина **43** при 160 °С в присутствии катализаторов PdCl₂(C₆H₅NO₂)_n или PdCl₂(DMCO)_n в растворе нитробензола приводит к замещенному хинолину **143**. По-видимому, соединение **143** образуется из 2-(1,7-октадиен-3-ил)анилина **144**, который является продуктом аминок-перегруппировки N-алкадиенильного аналога **43**. Нагревание амина **144** в таких же условиях дает хинолин **143**, идентичный полученному из N-алкадиенильного предшественника.

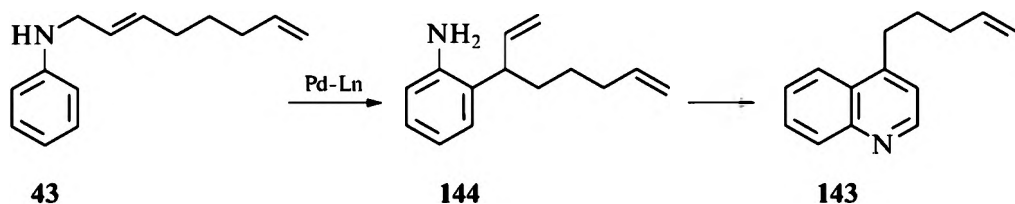


Таблица 14.8

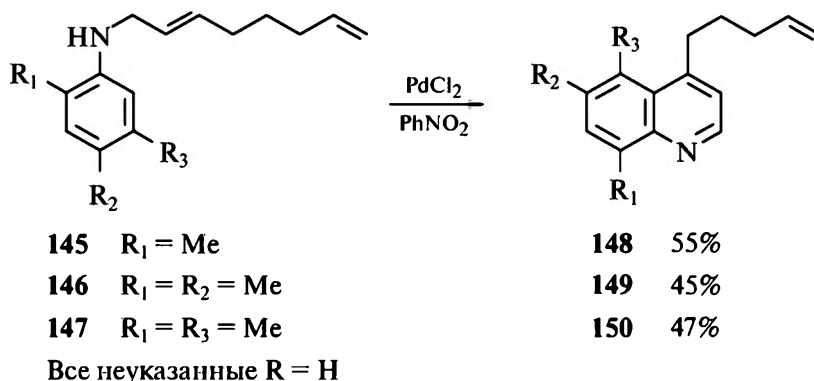
Влияние условий реакции на выход продукта циклизации N-2,7-октадиениланилина **43***

Соотношение амин : PdCl ₂ , моль	Выход, %	Температура, °C	Выход, %
10:1	15	140	35
5:1	33	160	46
3:1	44	180	44

* Условия реакции: Количество **43** – 5 моль, PhNO₂ – 10 мл, 160 °C, 1 ч.

Варьируя условиями проведения процесса, определены его оптимальные параметры (табл. 14.8).

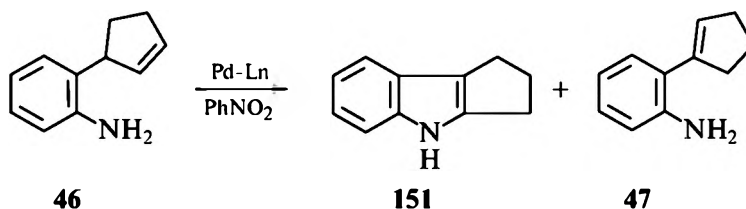
При схожих условиях (160 °C, 1,5 ч) была проведена циклизация замещенных N-2,7-октадиениланилинов **145–147**. Выходы циклических продуктов почти не зависят от присутствия заместителей у ароматического ядра и составляют 45–55% [58].



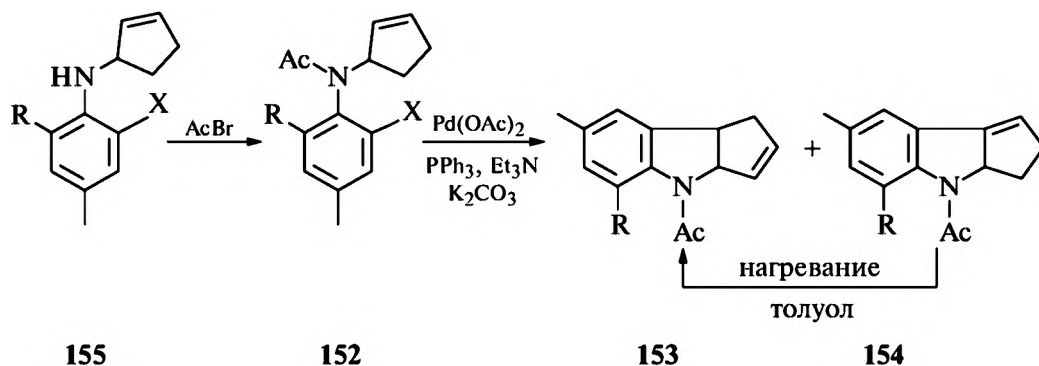
Под действием комплексов родия селективность циклизации N-2,7-октадиениланилинов уменьшается. Реакционная смесь содержит большое количество побочных продуктов, и выход производных хинолина не превышает 23%.

Описанная [10] циклизация *орто*-гексадиениланилинов под действием эквимолярного количества PdCl₂(MeCN)₂ сопровождается гидрированием концевой двойной связи образующихся циклических продуктов. При применении каталитических количеств PdCl₂ в растворе нитробензола циклизация протекает без гидрирования двойной связи.

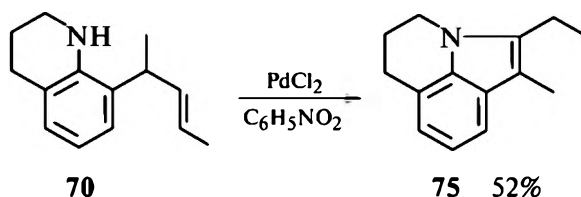
Под действием PdCl₂ 2-(2-циклопентенил)анилин **46** циклизуется с образованием циклопент[б]индола **151**, но его выход составляет лишь 15%, так как в основном образуется 2-(1-циклопентенил)анилин **47**.



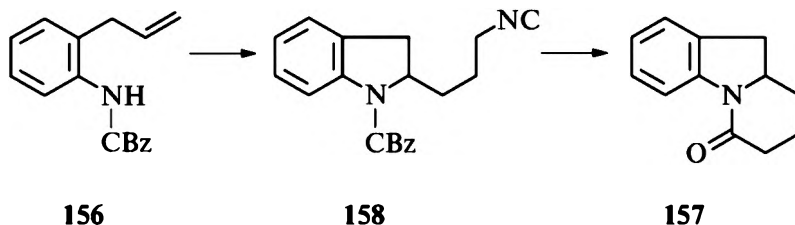
Нагревание N-ацетил-N-циклопентениланилинов **152** в толуоле с $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в присутствии PPh_3 , триэтиламина и K_2CO_3 приводит к смеси N-ацетилтетрагидроциклопента[b]индолов **153**, **154** [59]. При дальнейшем нагревании происходит изомеризация индола **154** в **153**.



В разд. 14.1 упоминалось, что под действием ПФК 8-(1-метил-2-бутенил)тетрагидрохиолин **70** образует два циклических продукта **71** и **72** с изомеризацией пентенильного фрагмента. Это же вещество в присутствии PdCl_2 в нитробензоле циклизуется иначе, превращаясь в соединение индольного типа **75**, но уже без изомеризации алкенильного заместителя [35].

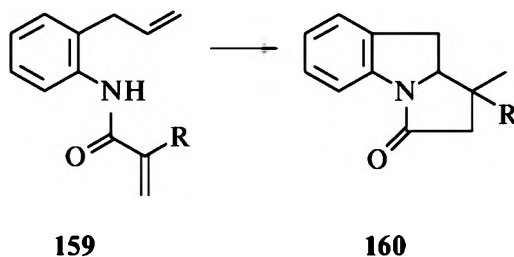


В ряде работ [48, 60–64] реакции циклизации осуществлены под действием солей ртути, в частности ацетатов или нитратов. Обработка N-CBz-2-аллиланилина **156** ацетатом ртути $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ в ТГФ [62], затем акрилонитрилом дает бензоиндолизидинон **157**, соединение, часто применяемое в синтезе многих индольных алкалоидов.



При наличии в молекуле исходного амида двух способных к циклизации двойных $\text{C}=\text{C}$ -связей в некоторых случаях происходит образование конденсированных циклов в результате двойной циклизации. *Орто*-аллил-N-акрило-

иланилиды **159** в таких же условиях образуют трициклические соединения **160**. Выход продуктов не превышает 34% [51]. Авторы отмечают, что образование 5-членного цикла предпочтительнее, чем 6-членного. Эти данные согласуются с результатами Хегедуса [49]. По мнению Данишевского [60, 61], более высокая температура способствует образованию 6-членного цикла.

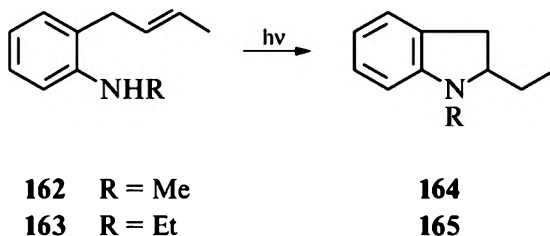


Таким образом, гетероциклизация N- и 2-алкенилариламинов под действием металлокомплексных катализаторов приводит главным образом к веществам индольной или хинолиновой структуры.

14.3. ФОТОХИМИЧЕСКАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ *орто*-АЛКЕНИЛАНИЛИНОВ

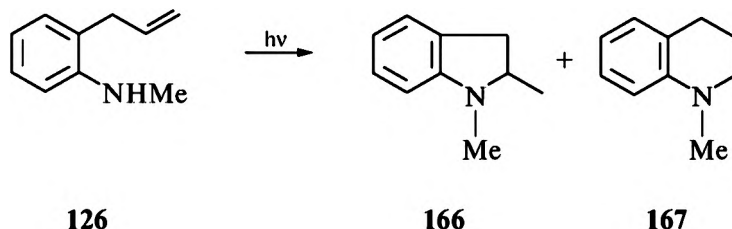
Фотоциклические превращения алкениланилинов нашли довольно широкое применение в синтезе промежуточных гетероциклов, служащих ключевыми веществами для выхода к некоторым алкалоидам. Этот вид циклизации существенно расширил возможности получения бензгетероциклов. Впервые продукты фотохимической циклизации были обнаружены при попытке осуществления amino-перегруппировки Кляйзена N-аллиланилинов при помощи УФ-облучения [65]. Установлено, что природа растворителя (бензол, метанол, бутанол, ацетонитрил) почти не влияет на продолжительность реакции и на выход продукта циклизации, который не превышает 7%. Низкий выход циклических продуктов – производных индолина и тетрагидрохинолина – обусловлен, по мнению авторов, доминированием реакции расщепления, а также образованием 4-аллиланилина **161**.

Существенного повышения выхода целевых продуктов удастся добиться при циклизации *орто*-изомеров. Например, алкениланилины **162**, **163** при УФ-облучении дают индолины **164**, **165** с выходами до 95,5% [14]. Примечательно, что фотоциклизация наблюдается только для N-алкилированных 2-аллиланилинов, тогда как первичные и третичные амины не вступают в эту реакцию.

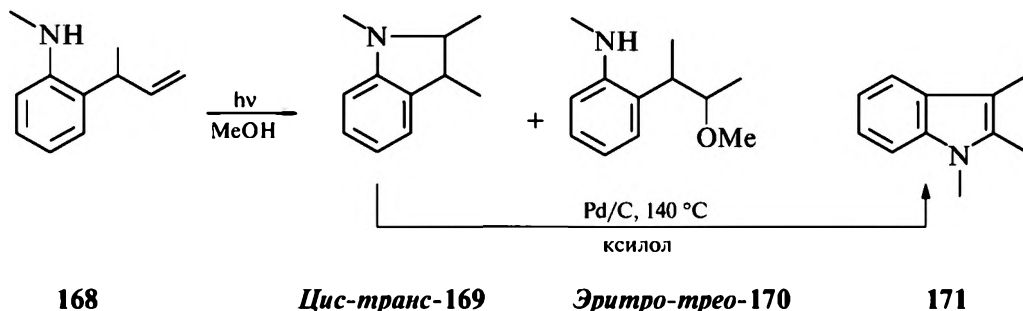


Фотохимическая циклизация 2-аллиланилинов и 2-аллилфенолов довольно подробно рассмотрена в работах Хансена и Шмида [17, 18, 66–68].

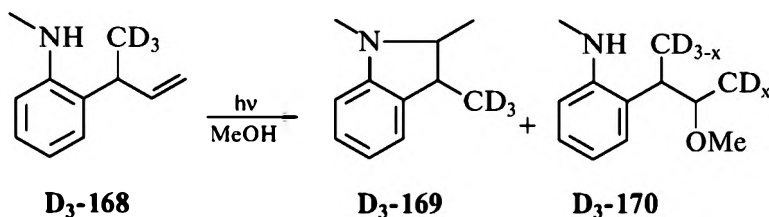
При облучении N-метил-2-аллиланилина **126** наряду с индолином **166** наблюдается образование незначительного количества тетрагидрохинолина **167** [17].



Облучение N-метил-2-(1-метилаллил)анилина (**168**) ртутной лампой высокого давления приводит к *транс*- и *цис*-1,2,3-триметилиндолинам **169**, а также *эритро*- и *трео*-2-(2-метокси-1-метилпропил)-N-метиланилинам **170**. Дегидрированием **169** получен индол **171** с хорошим выходом [18].



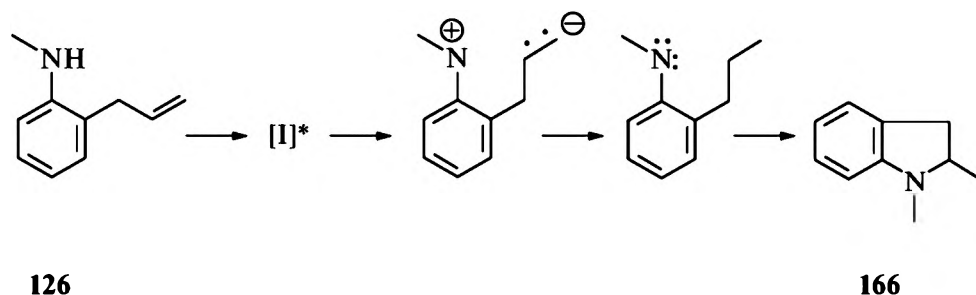
Для выяснения механизма циклизации в работе [18] проведены опыты с дейтерированным N-метил-2-(1-метилаллил)анилином D_3 -**168**. Установлено, что в циклических продуктах D_3 -**169** атомы дейтерия сосредоточены только на одном атоме С, а именно там, где и располагались изначально, а в продуктах метоксилирования рассредоточены между двумя атомами С.



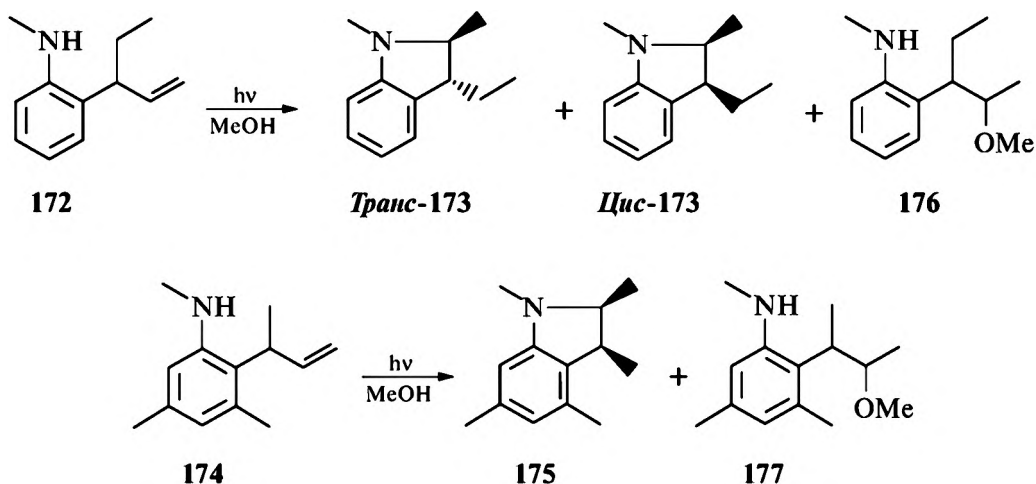
Таким образом, образование индолина **169** происходит без перегруппировки боковой цепи, а реакция метоксилирования протекает по более сложному механизму [18].

По результатам исследований, приведенных в работах [17, 18, 66], авторы предлагают следующий механизм фотоциклизации. На первой стадии под воз-

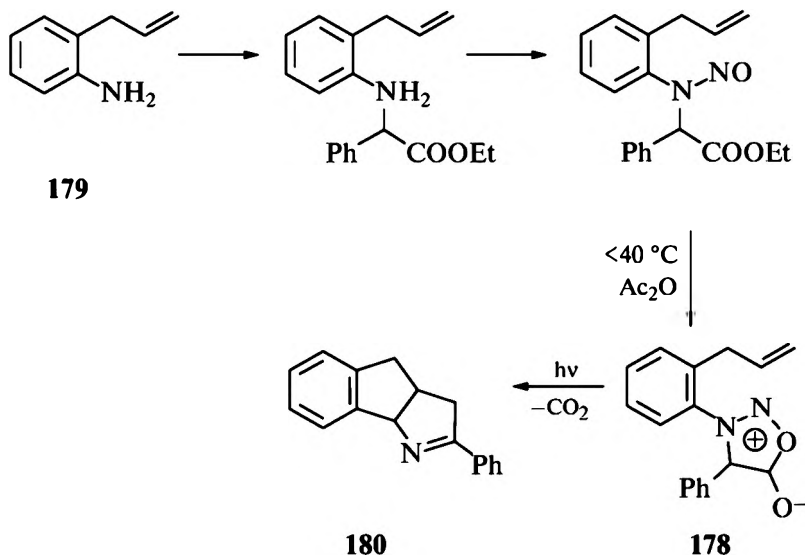
действием УФ-облучения молекула амина **126** переходит в возбужденное состояние $[I]^*$, а затем с переходом электрона и образованием бирадикала происходит циклизация в индолин.



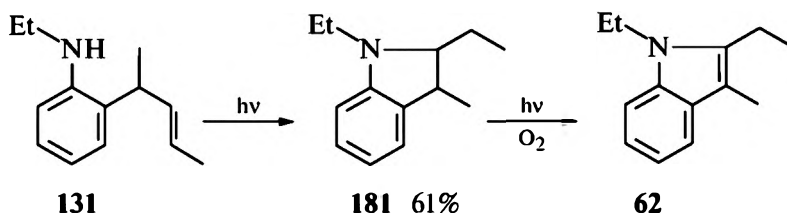
В аналогичных условиях осуществлена фотохимическая гетероциклизация более сложных субстратов [18, 69]. Если УФ-облучение N-метил-2-(1-этилаллил)анилина **172** приводит к смеси *транс*- и *цис*-индолинов **173** в соотношении 8:1, то в случае N-метил-2-(1-метилаллил)-3,5-диметиланилина **174** образуется исключительно *цис*-индолин **175**. Во всех случаях с гетероциклизацией конкурирует реакция с метанолом с образованием 2-(2-метоксипропил)анилинов **176**, **177** [18].



Интересным является фотохимическое превращение производного аллила-анилина **178**, получаемого через ряд превращений из *орто*-аллиланилина **179**. В данной трансформации образуется пиазол[2,3-а]индол **180** [69].



В работе [25] установлено, что УФ-облучение N-этил-2-(1-метил-2-бутенил)анилина **131** в отсутствие кислорода приводит к 3-метил-1,2-диэтиллиндолину **181**. При подаче в реактор кислорода происходит фотолитическое дегидрирование индолина **181** с образованием индола **62**.



Интересно отметить, что фотолитический метод позволил провести циклизацию N-этил-2-(2-циклопентенил)анилина **182**, что до этого не удавалось другими способами [25, 70]. При этом образуется *цис*-1-этилпергидроциклопент[б]индолин **183**. Природа растворителя и материал реактора не оказывают существенного влияния на выход продукта циклизации (табл. 14.9).

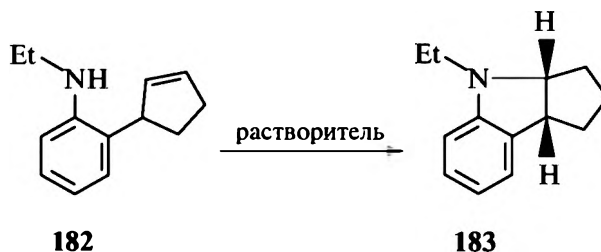


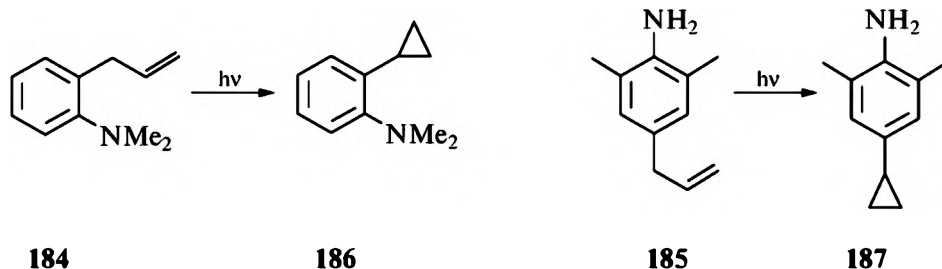
Таблица 14.9

Зависимость выхода 1-этилпергидроциклопент[б]индолина 183 от природы растворителя и материала реактора*

Растворитель	Кварц		Пирекс	
	Конверсия, %	Выход, %	Конверсия, %	Выход, %
Бензол	77	72	72	68
Метанол	86	73	75	62
Циклогексан	92	85	76	71
Гексан	94	83		

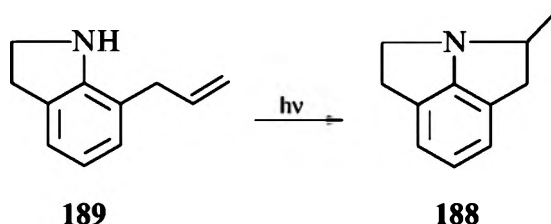
* Время реакции – 1 ч.

Фотоциклизация по атому азота не идет при отсутствии алкильного заместителя при атоме азота, а также если на этом атоме два алкильных заместителя. Следующие примеры показывают, что УФ-облучение N,N-диметил-2-аллиланилина **184** [17], а также 4-аллил-2,6-диметиланилина **185** [66] в MeOH приводит к образованию соединений **186**, **187** с циклопропановым фрагментом в *орто*- или *пара*-положениях ароматического кольца молекулы.

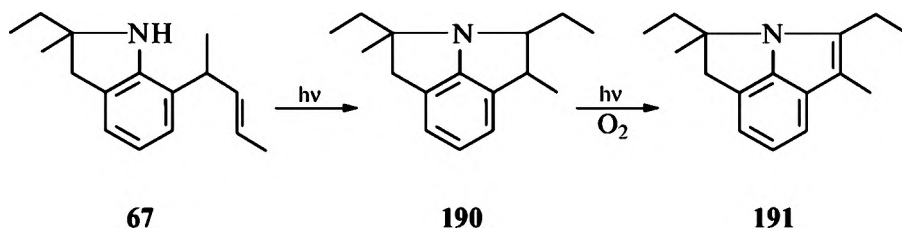


Индолины и 1,2,3,4-тетрагидрохинолины с *орто*-аллильным радикалом также легко претерпевают фотохимическую циклизацию. На этой основе разработан метод синтеза новых, а также труднодоступных другими способами три- и тетрациклических азотсодержащих гетероциклических соединений [14, 35].

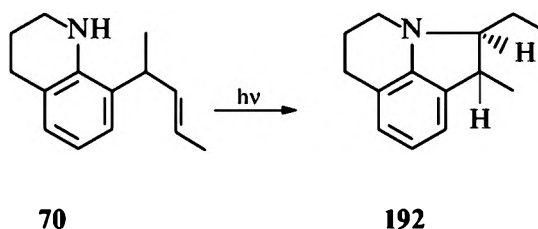
Трициклическое соединение индолинового ряда **188** получено при фотооблучении 7-аллилиндолина **189** [14].



При УФ-облучении 7-алкенилиндолина **67** протекает циклизация по атому азота с образованием трициклического соединения **190**, фотолитическое дегидрирование которого приводит к индольному производному **191**.

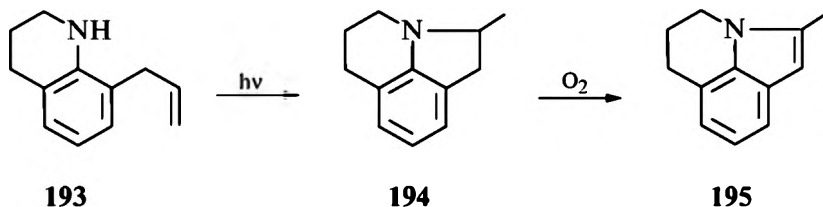


Облучение субстрата **70** в растворе бензола приводит к соединению **192** с выходом 72% [35].

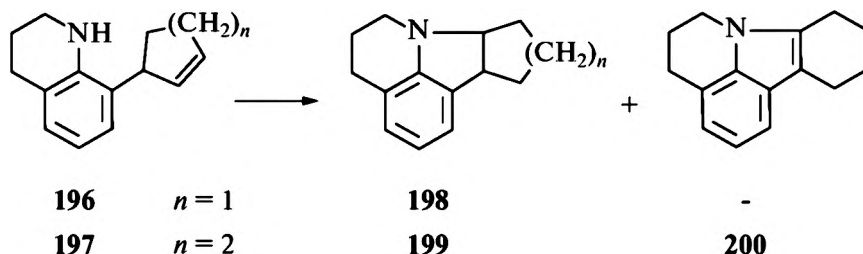


Спектральные данные полученного соединения **192** указывают на исключительное *транс*-расположение атомов водорода в положениях 8 и 9, а его окисление кислородом приводит к индольному производному **75**, которое с выходом 52% образуется также при циклизации соединения **70** под действием $PdCl_2$ в растворе нитробензола (разд. 14.2).

При фотолитической циклизации 8-аллилтетрагидрохиолина **193** происходит замыкание по атому азота с образованием индолинового производного **194**, которое легко может быть фотолитически дегидрировано кислородом воздуха с выходом 49% в индол **195**.



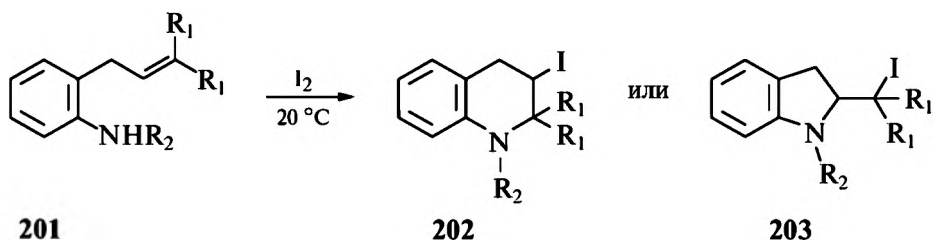
При УФ-облучении *орто*-(2-циклоалкенил)тетрагидрохиолины **196**, **197** дают полициклические соединения с конденсированными циклами **198–200**. Следует отметить, что 8-(2-циклогексенил)тетрагидрохиолин **197** в ходе УФ-облучения наряду с индолиновым производным **199** образует индольное соединение **200** с выходом 18% [35].



Таким образом, фотолитическая циклизация 2-(2-алкенил)ариламинов является весьма перспективным направлением получения азотсодержащих гетероциклических соединений.

14.4. ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИЯ *орто*-(2-АЛКЕНИЛ)АНИЛИНОВ

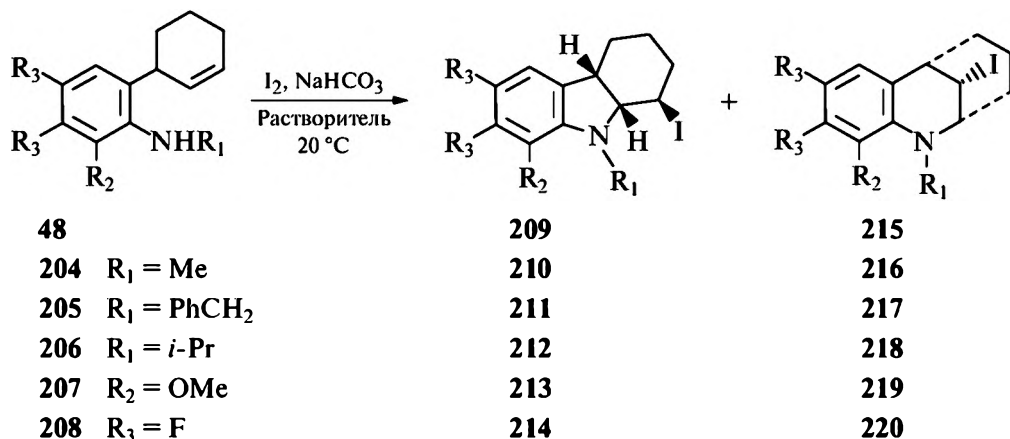
Циклизация алкенилариламинов или их производных под действием различных электрофильных реагентов, в частности галогенов, является одним из доступных методов получения гетероциклических систем с дополнительной функциональной группой. В работе [71] исследована циклизация производных аллил-прениланилинов **201** под действием иода, что позволило бы, по мнению авторов, разработать новые подходы к синтезу известного антибиотика вирантмицина.



$R_1 = \text{H или Me}; R_2 = \text{H, Ac или CF}_3\text{CO}$

Правилами Болдуина [72] данная циклизация разрешена по 5-экзо- и 6-эндо-направлениям, и в зависимости от структурных факторов здесь могут образоваться соединения как хинолинового **202**, так и индолинового строения **203** с хорошими выходами.

Взаимодействие 2-(2-циклогексенил)анилинов **48**, **204–208** с иодом приводит к 1-иод-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазолам **209–214** и 3-иод-2,4-пропано-1,2,3,4-тетрагидрохинолинам **215–220** [19, 20, 23, 73].



Все неуказанные R = H

Таблица 14.10

Зависимость соотношения *регио*-изомеров от растворителя

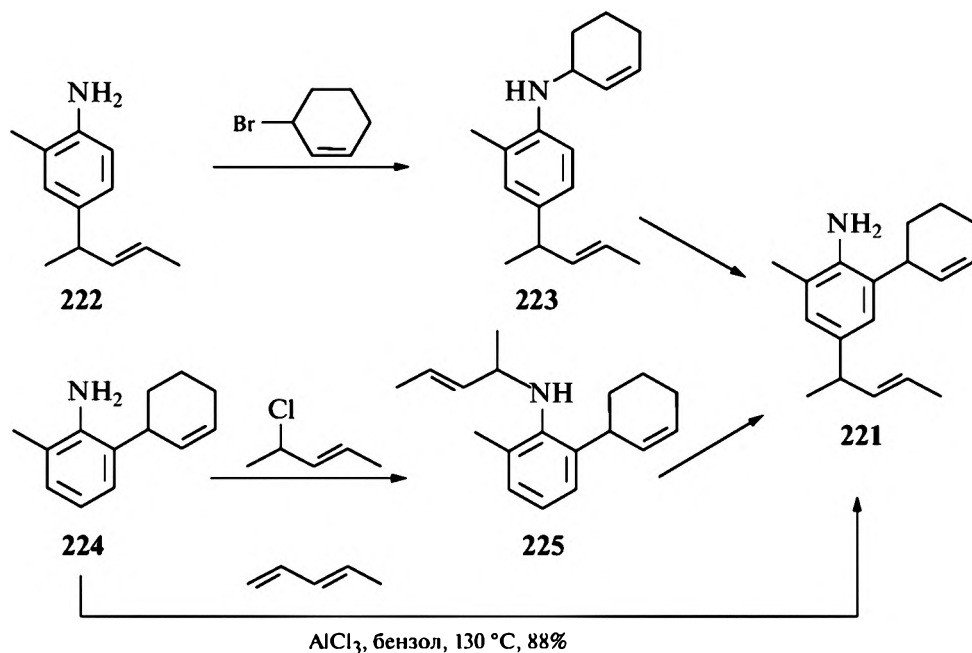
Исходный амин	Растворитель	Время реакции, ч	Продукты реакции	Соотношение продуктов	Общий выход, %
48	CCl ₄	48	209, 215	19:1	90
48	CH ₃ CN	108	209, 215	1:4	90
204	CCl ₄	24	210, 216	19:1	88
204	CH ₃ CN	72	216	—	88
205	CCl ₄	24	211	—	90
206	CCl ₄	24	212, 218	19:1	85
206	CH ₃ CN	72	218	—	85
207	CCl ₄	48	213, 219	19:1	77
208	CH ₃ CN	72	213, 219	1:2	77
208	CH ₃ CN	24	214	—	85
208	CCl ₄	72	214, 220	50:1	85

Изомерный состав продуктов реакции, сильно зависящий от свойств растворителя и природы заместителя в ароматическом ядре, приведен в табл. 14.10 [2].

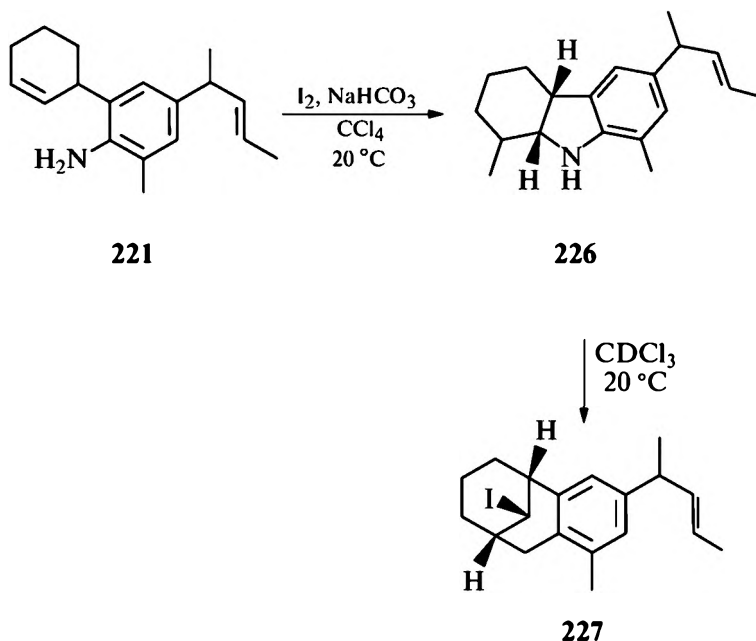
Как следует из табл. 14.10, реакция в CCl₄ протекает в основном по 5-экзо-направлению с образованием связи (C-2')-N. При замене CCl₄ на ацетонитрил значительно меняется соотношение гексагидрокарбазолов и тетрагидрохинолинов. Циклизация дифторанилина **208** в ацетонитриле протекает *регио*-селективно и приводит практически только к дифторкарбазолу **214**. Из амина **207** в ацетонитриле образуется как карбазол **213**, так и тетрагидрохинолин **219**. Алкильные заместители при атоме азота циклогексениланилинов **204–206** на структуру конечного продукта при проведении реакции в CCl₄ практически не влияют, в ацетонитриле же из N-метил- и N-изопропиланилинов **204** и **206** образуются исключительно тетрагидрохинолины **216** и **218** соответственно [19]. При определенных, достаточно мягких условиях гексагидрокарбазолы **209–214** могут изомеризоваться в соответствующие тетрагидрохинолины **215–220** [74].

В синтезе противоопухолевого алкалоида оливацина в качестве ключевого соединения применяют 8-метилкарбазол или его частично гидрированные производные с функционализированными алкильными заместителями у углерода C-6 [75].

С целью разработки способов синтеза 6-алкенил-1-иод-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазолов, которые могут применяться в получении 6-ацетильных производных, в работах [2, 76] исследована циклизация 2,4-дизамещенного анилина **221**, который может быть получен разными способами в несколько стадий, включающих в том числе amino-перегруппировку Кляйзена.

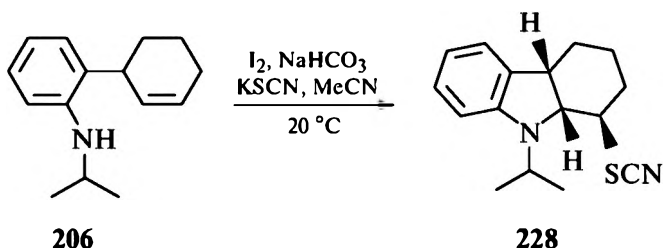


Иодциклизация амина **221** дает гексагидрокарбазол **226** с высоким выходом. При этом обеспечивается высокая *стерео*-селективность и создается условие последующей легкой функционализации по положению C-1. В данном случае второй алкенильный фрагмент в положении C-6 карбазола **226** остается без изменения.

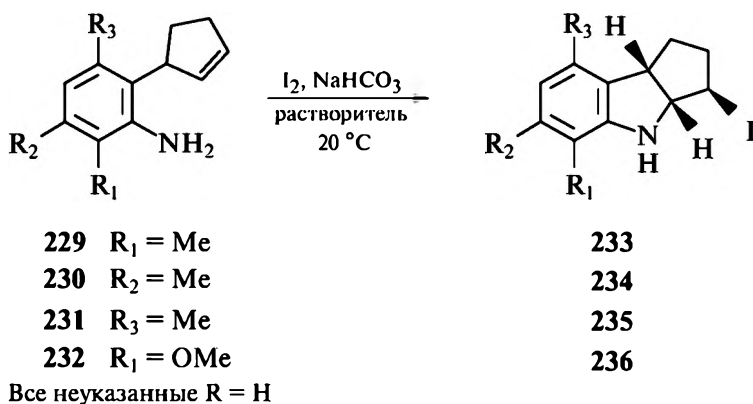


Без растворителя соединение **226** устойчиво в течение длительного времени. При растворении же в CDCl_3 амин **226** начинает необратимо превращаться в пропанотетрагидрохинолин **227** [2].

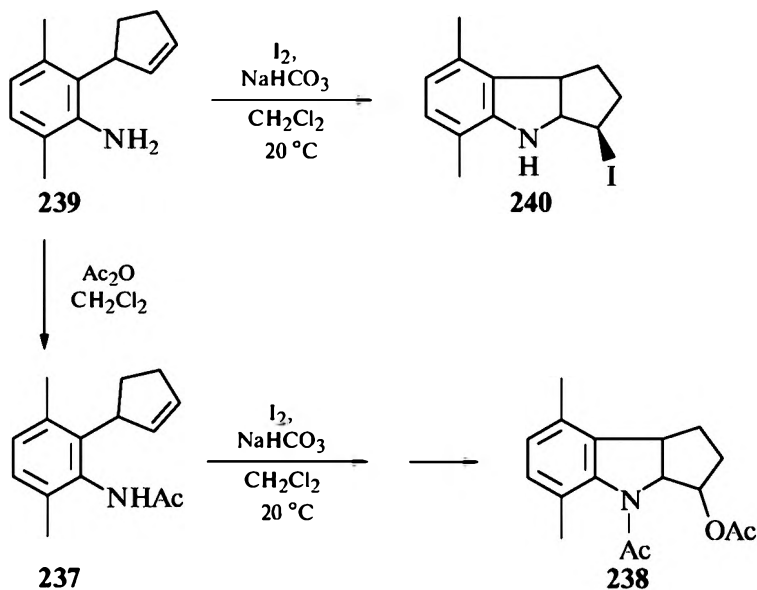
При взаимодействии N-изопропил-2-(2-циклогексенил)анилина **206** в присутствии NaHCO_3 и KSCN , вероятно, из-за протекания реакции образования иодродана и последующего его взаимодействия с амином **206** получен 1-родано-гексагидрокарбазол **228** с выходом 75% [2].



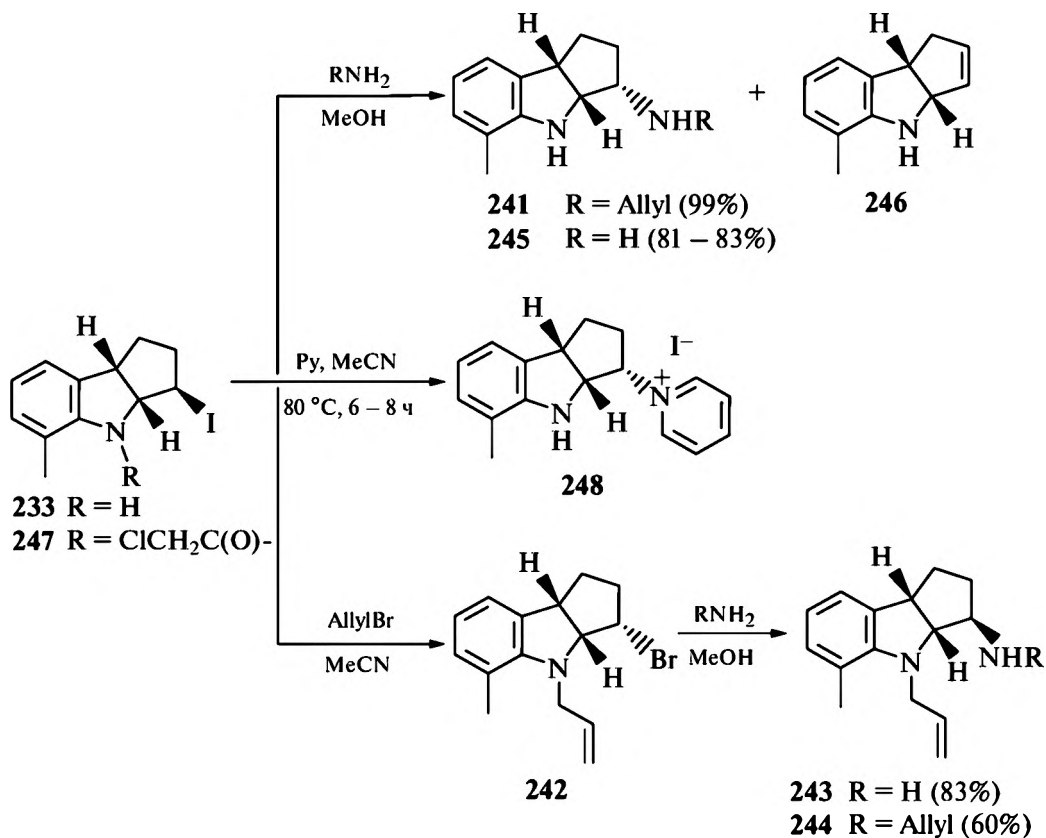
Циклопент[*b*]индолные фрагменты входят в структуру некоторых алкалоидов [77, 78]. Имеющиеся методы построения конденсированных гетероциклов этого ряда основаны на многостадийных схемах [79, 80]. С целью получения пергидроциклопентиндолинов, функционализированных у атома углерода C-3, в работах [20, 21] исследована реакция иодциклизации 2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов. Установлено, что взаимодействие *орто*-(2-циклопентен-1-ил)анилинов с I_2 позволяет осуществить последовательный синтез 3-замещенных иодгексагидроциклопент[*b*]индолов. В отличие от циклогексениланилинов, взаимодействие с I_2 циклопентениланилинов **230–233** протекает с высокой *регио*-селективностью и приводит к устойчивым в растворителях 3-иод-1,2,3,3а,4,8b-гексагидроциклопент[*b*]индолам **233–236** с выходами 80–90%.



При иодциклизации N-ацетил-2-(2-циклопентен-1-ил)-3,6-диметиланилина **237** неожиданно получено 3-ацетоксипроизводное индола **238** [81].



При взаимодействии индолина 233 с аллиламином образуется 3-аминоаллилиндолин 241. Реакция индолина 233 с аллилбромидом в мягких условиях протекает аномально и приводит к 3-бром-4-аллилиндолину 242, образование

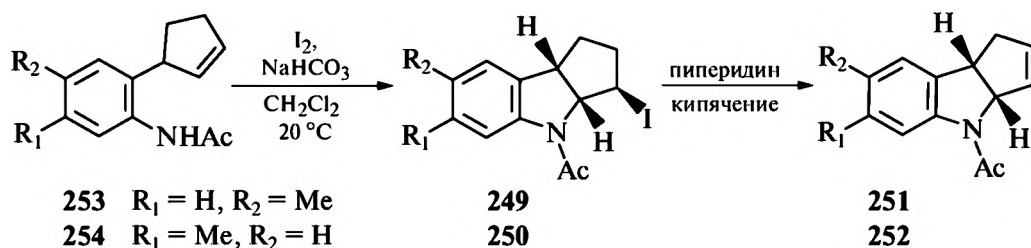


которого, вероятно, является результатом замещения иода на анион брома, присутствующего в данной конденсации в виде бромистоводородной соли индолина. При взаимодействии с аммиаком бромид **242** легко дает продукт **243**. Реакция бромиды **242** с аллиламином приводит к диаллильному производному **244**. Вероятная ориентация атома брома в молекуле индолина **242** указана исходя из предположения, что реакция замещения атома иода протекает по S_N2 -механизму [2, 21].

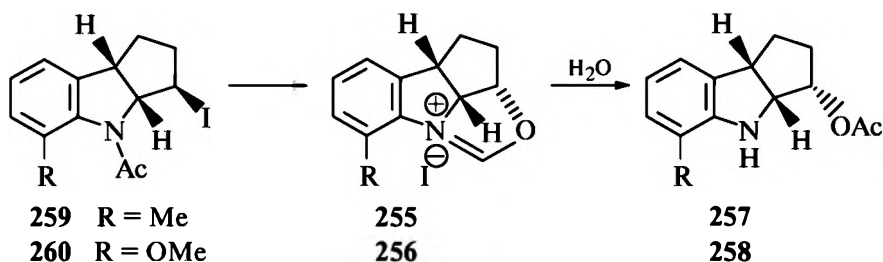
При нагревании в автоклаве в растворе NH_3 в $MeOH$ при $100\text{ }^\circ C$ гетероцикл **233** дает 3-аминоиндолин **245** (83%). Индолин **246** в этом случае обнаруживается только в следовых количествах. В этих условиях из N -(хлор)ацетата **247** также получены амин **245** с выходом 81% и соединение **246** (8%).

Нагревание индолина **233** в ацетонитриле в присутствии пиридина дает хорошо растворимую в воде четвертичную соль **248**.

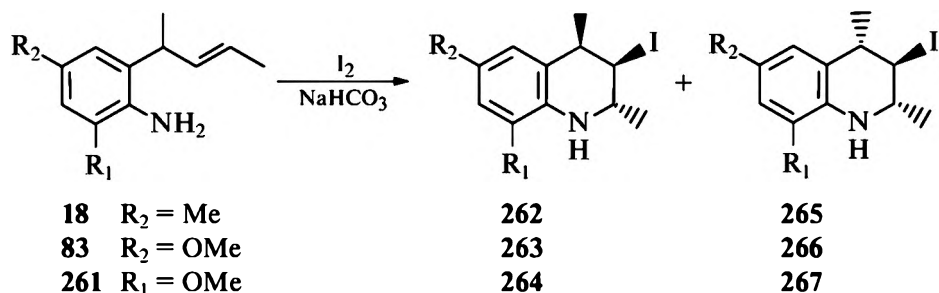
Установлено также, что N -ацетилпроизводные **249**, **250**, не содержащие в *орто*-положении заместителя, при кипячении в пиперидине дают с хорошими выходами продукты дегидроиодирования **251**, **252** [82, 83].



Наличие же в *орто*-положении метильной или метоксильной группы приводит к образованию оксазолиевых производных **255**, **256**, легко гидролизующихся в индолины **257**, **258** [81, 84].



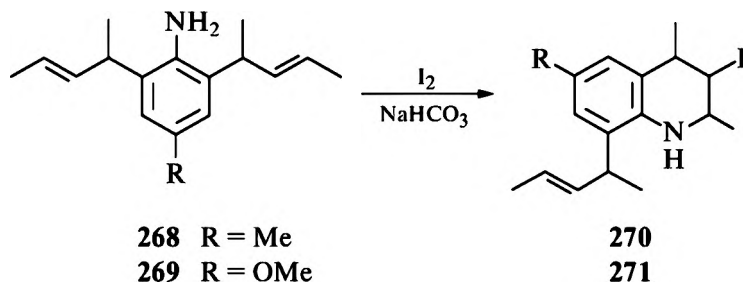
Иодиклизация нециклических алкениланилинов с метильными и метоксильными заместителями в ароматическом кольце **18**, **83**, **261** протекает практически только в сторону образования 3-иод-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **262–267** [22].



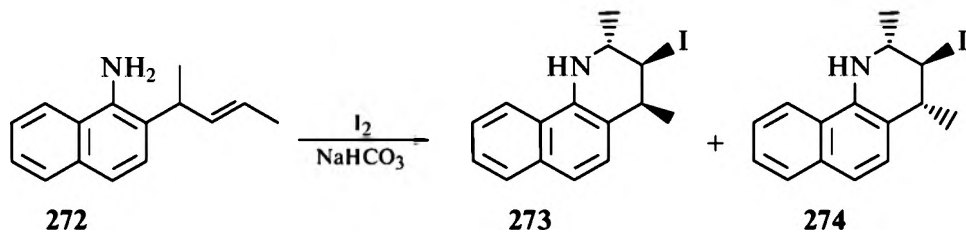
Все не указанные $R = \text{H}$

Реакцию проводили в различных растворителях, при этом везде преобладают стереоизомеры **262–264**.

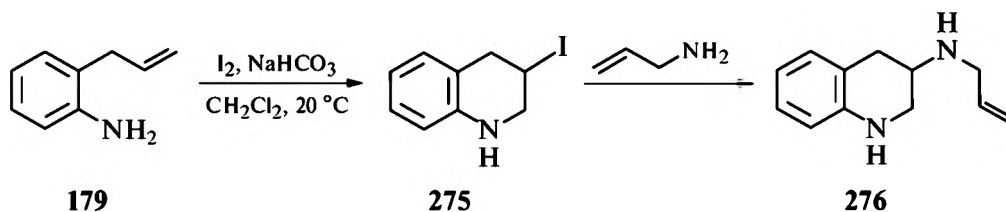
Взаимодействие ариламинов, содержащих в обоих *орто*-положениях по алкенильному заместителю **268**, **269**, с иодом приводит к сложной смеси продуктов, которые в индивидуальном виде выделить не удалось. Судя по спектрам ЯМР ^{13}C , все они являются стереоизомерами тетрагидрохинолинов **270**, **271** [22].



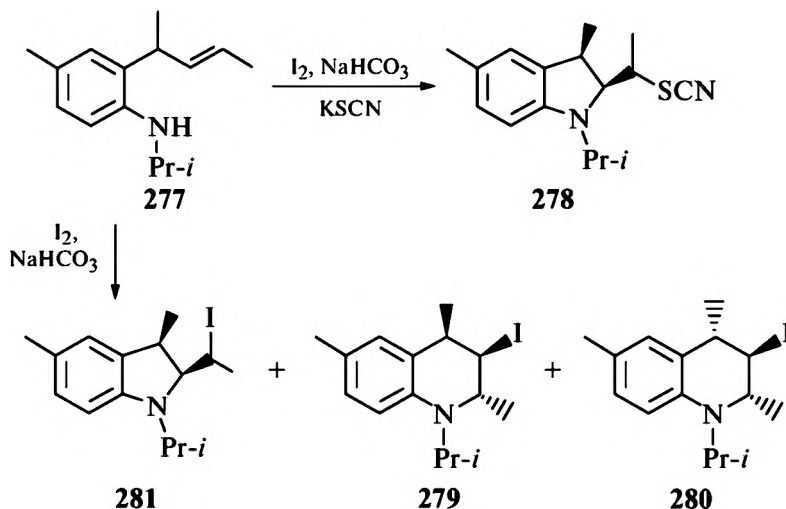
Иодциклизация 2-алкенилнафтиламина **272** дает в основном продукты 6-*эндо*-циклизации **273**, **274**, причем отмечается значительное преобладание гетероцикла **273** с *транс*-расположением метильных групп.



В *орто*-аллиланилине **179** заместителей в алкенильном фрагменте нет и иодциклизация в CH_2Cl_2 дает единственное соединение **275**, которое при взаимодействии с аллиламином практически количественно превращается в диамин **276**.



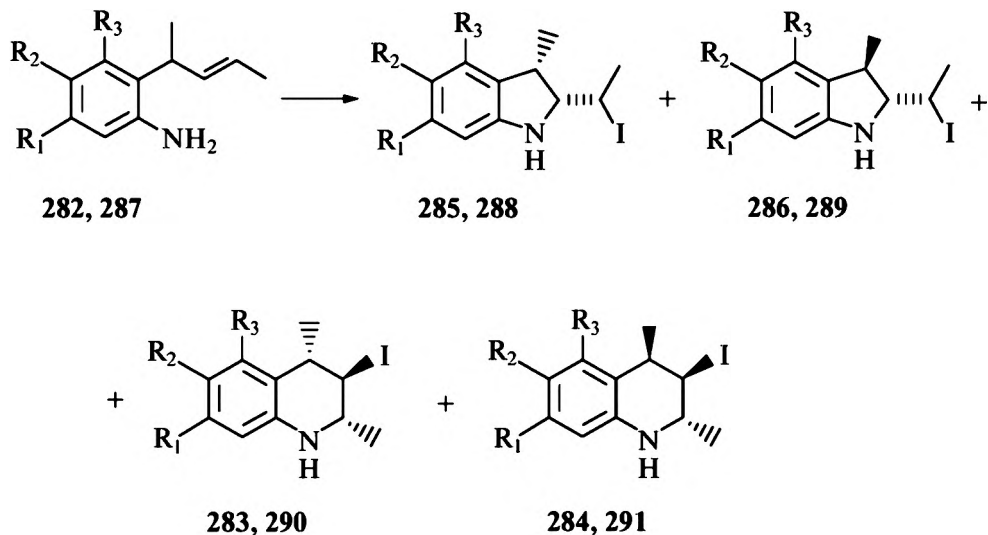
Иодциклизация N-изопропил-2-пентениланилина **277** в MeCN в присутствии NaHCO₃ и KSCN дает индолин **278**. Вероятно, соединение этого типа является продуктом взаимодействия алкениланилина **277** с производными родана (диродан или иодродан) [2]. Основными продуктами при отсутствии KSCN являются тетрагидрохинолины **279** и **280**. В то же время амин **279** в CCl₄ образует также индолин **281**, сигналы которого в спектрах ЯМР реакционной смеси в течение 2–3 дней исчезают.



Образование достаточно устойчивых индолинов при иодциклизации 2-(1-метилбутен-2-ил-1) анилинов можно уловить при введении в ароматическую часть алкениланилина атомов фтора. Соответствующие пентенилированные фторанилины легко можно получить амино-перегруппировкой Кляйзена [85].

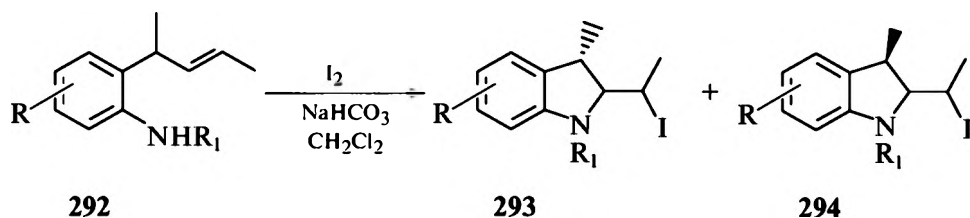
Иодциклизация алкенилдифторанилина **282** в CCl₄ дает смесь четырех продуктов, в которой преобладают хинолины **283**, **284**. При нахождении реакционной смеси в MeCN происходит довольно быстрое превращение индолинов **285**, **286** в соответствующие им *регио*-изомеры **283**, **284**.

При иодциклизации амина **287** в реакционной смеси преобладает индолин **288**. Суммарное содержание индолина **289** и двух хинолинов: **290** и **291** составляет 40%. Длительное нахождение этой реакционной смеси в хлороформе показывает медленное превращение индолинов **288**, **289** в хинолины **290**, **291**.



$R_1 = R_2 = F, R_3 = H$ (282 – 286); $R_1 = R_2 = R_3 = F$ (287 – 291)

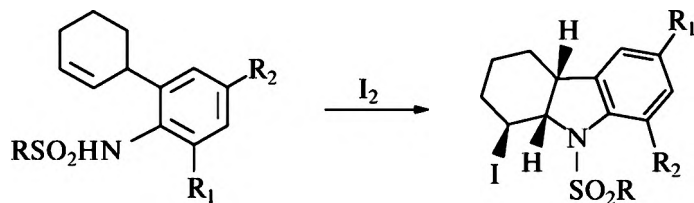
Иодциклизация N-тозил(мезил)-2-(1-метил-2-бутенил)анилинов приводит к образованию смеси *цис*- и *транс*-индолинов [86].



$R = o\text{-Me}, m\text{-Me}, R_1 = \text{Ts}, \text{Ms}$

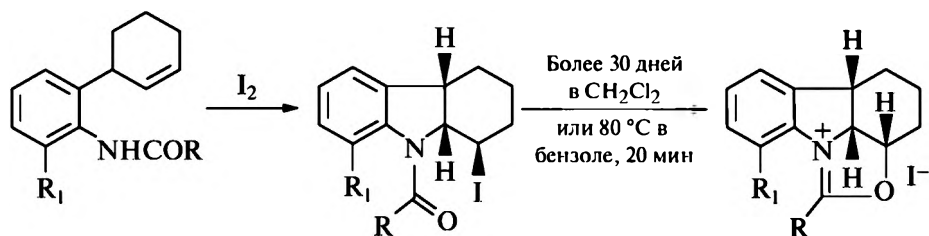
Таким образом, иодциклизация *орто*-циклопентениланилинов дает продукты индолинового строения, *орто*-циклогексениланилины в CCl_4 преимущественно образуют гексагидрокарбазолы, а в MeCN – как пропанотетрагидрохинолины, так и гексагидрокарбазолы. Последние в растворах изомеризуются в пропанотетрагидрохинолины, скорость образования которых зависит от природы заместителя ароматического ядра и растворителя. Пентениланилины с алкильными заместителями в ароматическом ядре в условиях иодциклизации дают только тетрагидрохинолины, наблюдаемые в процессе реакции нестабильные индолины выделить не удастся. Три атома фтора в ароматическом ядре способствуют преимущественному образованию соединений индолиновой структуры.

Иодциклизация мезилата **295**, тозилатов **296**, **297** в ацетонитриле или хлористом метиле приводит исключительно к карбазолам **298–300**. Реакция N-мезилата **297** с I_2 в CH_3CN в отсутствие NaHCO_3 также дает гексагидрокарбазол **298** с почти количественным выходом.



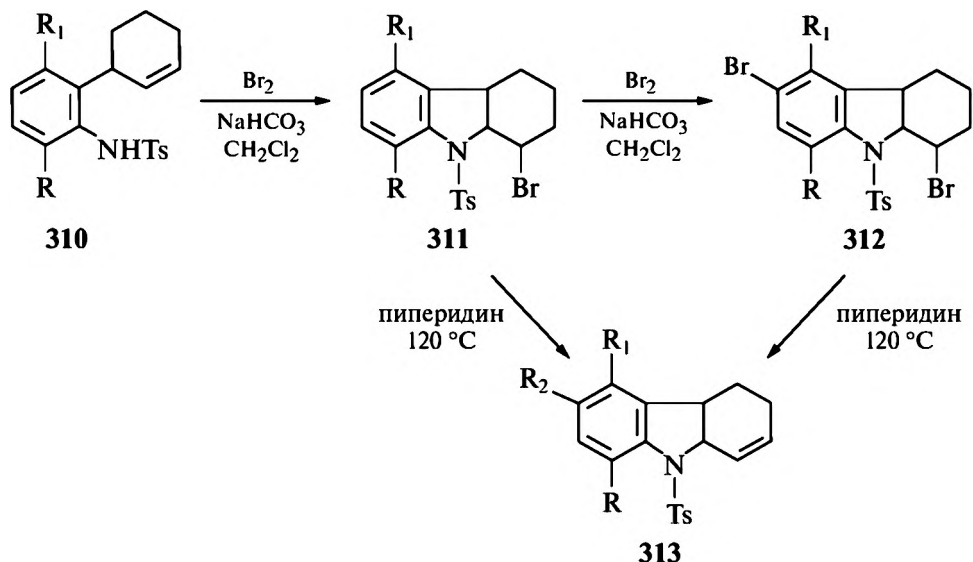
295	R = Me	298
296	R = PhMe, R₁ = Me	299
297	R = PhMe, R₁ = Me, R₂ = пентен-2-ил-3	300
Все неуказанные R = H		

Образующиеся из амидов **301–303** гексагидрокарбазолы **304–306** при длительном нахождении в CH_2Cl_2 при 20 °C или при кратковременном нагревании в растворе бензола при 80 °C перегруппировываются в тетрациклы **307–309** [73, 87].

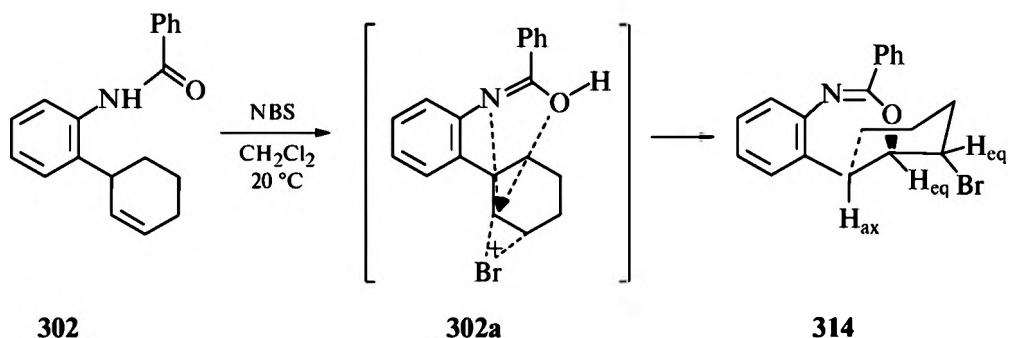


301	R = Me, R₁ = H	304 (74%)	307 (90%)
302	R = Ph, R₁ = H	305 (96%)	308 (96%)
303	R = Ph, R₁ = Me	306 (96%)	309 (97%)

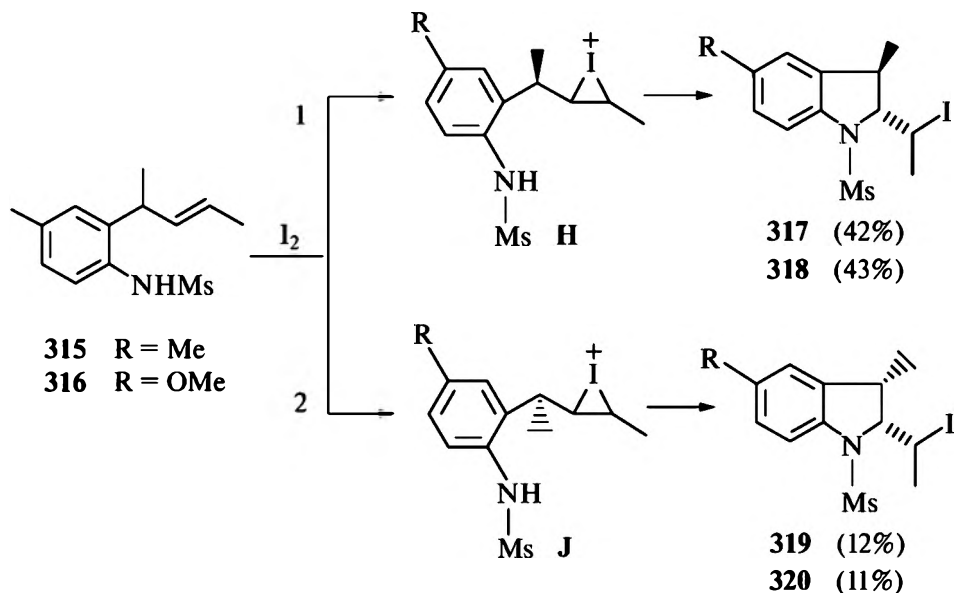
Нагревание тозилатов 1-бром-, 1,5-дибромгексагидрокарбазолов в пиперидине приводит к соответствующим тетрагидрокарбазолам [88].



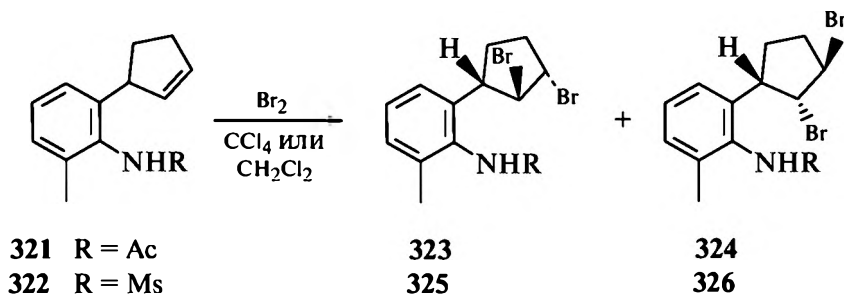
Циклизация бензамида **302** под действием N-бромсукцинимиды приводит к неожиданному гетероциклическому соединению **314** практически с количественным выходом как в присутствии NaHCO_3 , так и без него. В данных условиях N-ацетильное или N-(*мета*-хлорбензоильное) аналоги соединения **302** образуют такие же гетероциклы бензоксазинового ряда.



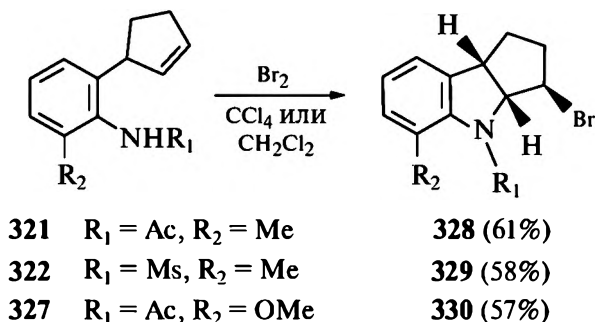
Мезилаты **315**, **316** при взаимодействии с I_2 дают пары изомерных индолинов **317–320**, где преобладают *транс*-изомеры **317**, **318**. По мнению авторов, это объясняется образованием иодониевых комплексов **H** и **J**, в которых происходит предпочтительная координация по направлению **1** [20].



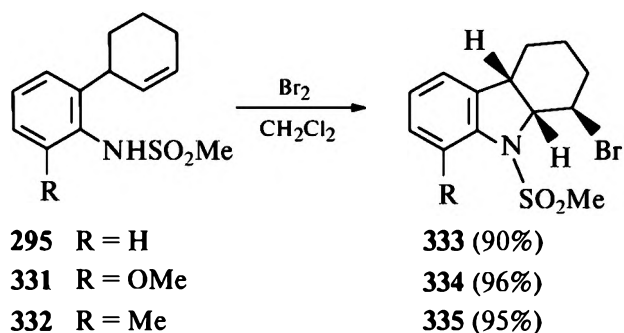
В поисках других циклизующих агентов в работе [2] исследовано взаимодействие брома и N-бромсукцинимидов с производными 2-(2-алкенил)анилинов. При прибавлении Br_2 или NBS к раствору алкениланилина, не имеющего защитной группы у атома азота, наблюдается бурное протекание реакции и осмоление, что не позволяет выделить продукты реакции. При наличии ацильной или мезильной группы при атоме азота реакция протекает без осмоления. Так, при взаимодействии амидов **321** и **322** с Br_2 образуются исключительно диастереомерные дибромиды **323**, **324** или **325**, **326**.



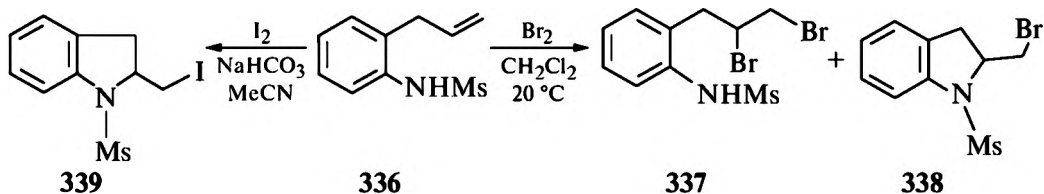
Амиды **321**, **322** и **327** с N-бромсукцинимидом в хлористом метиле в качестве основных продуктов реакции дают индолины **328–330**.



Реакция мезитатов *орто*-циклогексениланилина **295**, анизидина **331** и толуидина **332** как с Br_2 , так и с *N*-бромсукцинимидом приводит к гексагидрокарбазолам **333–335** [89].



Реакция аллиланилида **336** с бромом менее селективна и дает смесь 2-(2,3-дибромпропил)анилида **337** и индолина **338**.



Взаимодействие анилида **336** с *трет*-бутил-*N,N*-дибромкарбаматом в присутствии NaHCO_3 при кипении в CH_2Cl_2 в качестве основного продукта реакции также дает индолин **338** [90]. В то же время при иодциклизации амида **336** единственным продуктом реакции является индолин **339** [2].

Таким образом, благодаря реакции галогенциклизации алкениланилинов разработаны препаративно ценные методы синтеза производных индола, карбазола и хинолина, а также азотсодержащих гетероциклов новых типов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфельда. М.: ИЛ, 1954. Т. 3.
2. Гатауллин Р.Р. Направленная внутримолекулярная циклизация орто-алкениланилинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 2004.
3. Robinson B. Recent studies on the Fisher indole synthesis // Chem. Rev. 1969. V. 69. P. 227–250.
4. Общая органическая химия. М.: Химия, 1985. С. 196–209, 547–555.
5. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. М.: Мир, 1975. С. 118–125, 310–320.
6. Катрицкий А., Лаговская Дж. Химия гетероциклических соединений. М.: ИЛ, 1963.
7. Толстиков Г.А., Джемилев У.М. Синтез гетероциклических соединений в присутствии комплексов переходных металлов // Химия гетероцикл. соединений. 1980. № 2. С. 147–163.
8. Hegedus L.S., Allen G.F., Waterman E.L. Palladium assisted intramolecular amination of olefins. A new synthesis of indoles // J. Am. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 2674–2676.
9. Hegedus L.S. Palladium (II) assisted reactions of monoolefins // Tetrahedron. 1984. V. 40. P. 2415–2434.
10. Hegedus L.S., Akermark B., Zetterberg K., Olsson L.S. Palladium assisted amination of olefins. A mechanistic study // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 7122–7126.
11. Hurd C.D., Jenkins W.W. Decomposition of allylanilines in the presence of zinc chloride // J. Org. Chem. 1957. V. 22. P. 1418–1423.
12. Bader A.R., Bridgewater R.J., Freeman P.R. Indoles. II. The acid-catalyzed rearrangement of N-2-alkenylanilines // J. Am. Chem. Soc. 1961. P. 3319–3323.
13. Schmid M., Hansen H.-J., Schmid H. Zink-chlorid-katalysierte, thermische Umlagerungen von N-Allyl- in C-Allyl-aniline; ladungsinduzierte, aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen // Helv. Chim. acta. 1973. Bd. 56. S. 105–124.
14. Krowicki K., Paillous N., Riviere M., Lattes A. Synthesis of indolines from N-allylarylamines // J. Heterocycl. Chem. 1976. V. 13. P. 555–560.
15. Hegedus L.S., Winton P.M., Varaprath S. Palladium – assisted N-alkylation of indoles: attempted application to polycyclisation // J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 2215–2221.
16. Korte D.E., Hegedus L.S., Wirth R.K. Synthesis of isocoumarins, dihydroisocoumarins and isoquinolones via π -allylnickel halide and π -olefin-palladium complexes // J. Org. Chem. 1977. V. 42. P. 1329–1336.
17. Koch-Pomeranz U., Hansen H.-J., Schmid H. Photochemical cyclization of allylated anisole and N-alkyl aniline derivatives // Helv. Chim. Acta. 1975. V. 58. P. 178–182.
18. Jolidon S., Hansen H.-J. Mechanismus der photochemischen methanol-addition an 2-allylierte aniline // Helv. Chim. Acta. 1979. V. 62. S. 2581–2612.
19. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Хакимова Т.В. и др. Циклизация орто-(алкенил)анилинов под действием иода // Изв. РАН. Сер. хим. 2001. № 3. С. 437–440.
20. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Фатыхов А.А. и др. Реакции N- и C-алкениланилинов. II. Галогенциклизация 2-(2-циклоалкен-1-ил)анилинов // Ж. орг. химии. 2001. Т. 37, вып. 9. С. 1357–1363.
21. Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Миннигулов Ф.Ф. и др. Синтез 3-замещенных циклопента[b]индолов // Изв. РАН. Сер. хим. 2000. № 10. С. 1789–1793.
22. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Фатыхов А.А. и др. Реакции N- и C-алкениланилинов. III. Синтез и иодциклизация замещенных 2-(1-метил-2-бутен-1-ил)анилинов // Ж. орг. химии. 2002. Т. 38, вып. 1. С. 41–46.
23. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Хакимова Т.В. и др. Синтез 1-иод-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрокарбазолов и их изомеризация в 3-иод-2,4-пропано-1,2,3,4-тетрагидрохинолины // Изв. РАН. Сер. хим. 2002. № 7. С. 1227–1229.
24. Hure J.E., Bader A.R. Unsaturated aromatic amines, a novel synthesis of indoles // J. Am. Chem. Soc. 1958. V. 80. P. 437–439.
25. Абдрахманов И.Б. Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 1989.

26. Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А. Циклизация 2-(1-метил-2-бутил)анилина в полифосфорной кислоте // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 9. С. 2171–2172.
27. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Мустафин А.Г. и др. Взаимодействие 2-(1-метил-2-бутил)анилинов с полифосфорной кислотой // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 4. С. 839–842.
28. Fajula F., Gault F.G. Skeletal rearrangement of ^{13}C labeled methylpentenes and methylhexenes on supported *p*-toluenesulfonic acid // J. Am. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 7690–7698.
29. Мустафин А.Г., Гатауллин Р.Р., Абдрахманов И.Б., и др. Циклизация 2-(1-алкил-2-алкенил)анилинов в полифосфорной кислоте // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 10. С. 2811–2814.
30. Дегутис Ю.А., Баркаукас В.П. Взаимодействие (β -галогеналлил)аминов с орто- и полифосфорными кислотами // Химия гетероцикл. соединений. 1969. № 6. С. 1003–1006.
31. McDonald B., Proctor G.R. Conversion of 2-chloroallylamines in to heterocyclic compounds. Part 1. 2-Methylindoles, 1,5,6,7-tetrahydro-3-methylindol-4-ones, and related heterocycles // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1975. Part 1. № 15. P. 1446–1450.
32. Gearg C., Gill E.M., Hudson J.A. The rearrangement of N-(2-bromoallyl)arylamines to 2-methylindoles // J. Chem. Soc. 1970. № 1. P. 74–78.
33. Абдрахманов И.Б., Шарафутдинов В.М., Сагитдинов И.А., Мустафин А.Г. Синтез и циклизация 2-(2-хлор-1-метил-2-бутил)анилинов // Изв. вузов. Хим. и хим. технология. 1985. № 4. С. 26–28.
34. Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А. и др. Перегруппировка Кляйзена пространственно-затрудненных N-алкенилиндолинов // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 3. С. 613–618.
35. Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А. Перегруппировка Кляйзена и циклизация N-алкенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. № 10. С. 1852–1857.
36. Chapman O.L., Eian G.L., Bloom A., Clardy J. Nonoxidative photocyclization of N-aryl enamines. A facile synthetic entry to trans-hexahydrocarbazoles // J. Am. Chem. Soc. 1971. V. 93. P. 2918–2928.
37. Общая органическая химия / Д. Бартон, В.Д. Оллис. М.: Химия, 1985. Т. 8. 201 с.
38. Абдрахманов И.Б., Халилов И.Н., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А. Синтез алкенилхинолинов и циклизация // Химия гетероцикл. соединений. 1990. № 10. С. 1364–1366.
39. Saint-Ruf G., Perche J.C. L'acide polyphosphorique, agent commode de la synthese de Beyar Combes; preparation et propriees de quelques derives de la dimethyl-2,4-quinoleine // Bulletin de la societe chimique de France. 1973. № 7–8. P. 2514–2517.
40. Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. Ароматическая аминоперегруппировка Кляйзена в синтезе эллиптицина // Химия природных соединений. 1989. № 6. С. 818–816.
41. Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Шарафутдинов В.М. и др. Модифицированный синтез эллиптицина // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1997. № 3. С. 630–631.
42. Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Ильясова Л.Т. и др. Синтез индолинов и тетрагидрохинолинов из орто-(2-алкенил)анилинов // Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 5. С. 975–978.
43. Цудзи Д. Органические синтезы с участием комплексов переходных металлов. М.: Химия, 1979. 256 с.
44. Ashimori A., Bachand B., Overman L.E., Poon D.J. Catalytic asymmetric synthesis of quaternary carbon centers. Exploratory investigations of intramolecular Heck reactions of (E)- α , β -unsaturated 2-haloanilides and analogues. To form enantioenriched spirocyclic products // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120, № 26. P. 6477–6487.
45. Ashimori A., Bachand B., Galter M.A. et al. Catalytic asymmetric synthesis of quaternary carbon centers. Exploratory studies of intramolecular Heck reactions of (Z)- α , β -unsaturated 2-haloanilides and mechanistic investigations of asymmetric Heck reactions proceeding via neutral intermediates // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120, № 26. P. 6488–6499.

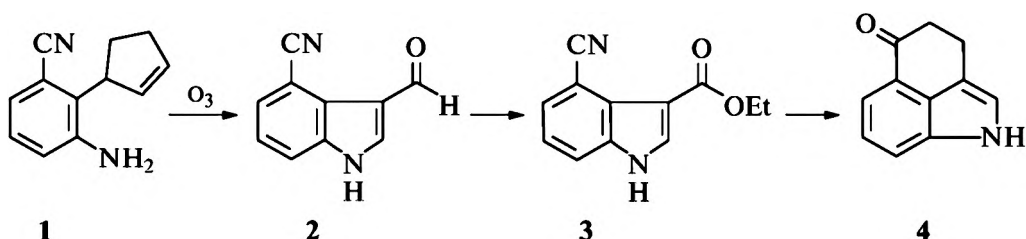
46. *Matsuura T., Overman L.E., Poon D.J.* Catalytic asymmetric synthesis of either enantiomer of calabar alkaloids physostigmine and physovenine // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120, № 26. P. 6500–6503.
47. *Thebtaranonth C., Thebtaranonth G.* Developments in cyclisation reactions // *Tetrahedron*. 1990. V. 46, № 5. P. 1385–1489.
48. *Raner D., Ward A.D.* Heterocyclic syntheses through electrophilic ring closure reactions of ortho-allylaniline systems // *Aust. J. Chem. Soc.* 1991. V. 44. P. 1749–1760.
49. *Hegedus L.S., Allen G.F., Olsen D.J.* Palladium-assisted cyclization-insertion reactions. Synthesis of functionalized heterocycles // *J. Am. Chem. Soc.* 1980. V. 102, № 10. P. 3583–3587.
50. *Hegedus L.S., Allen G.F., Bozell J.J., Waterman E.L.* Palladium-assisted intramolecular amination of olefins. Synthesis of nitrogen heterocycles // *J. Am. Chem. Soc.* 1976. V. 100. P. 5800–5807.
51. *Odle R., Blevins B., Ratcliff M., Hegedus L.S.* Conversion of 2-halo-N-allylanilines to involves via palladium (0) oxidative addition-insertion reaction // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. P. 2709–2710.
52. *Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А. и др.* Синтез производных индола и хинолина внутримолекулярной каталитической циклизацией аллиланилинов // *Химия гетероцикл. соединений*. 1986. № 3. С. 325–327.
53. *Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Толстиков Г.А., Джемилев У.М.* Внутримолекулярная каталитическая циклизация замещенных 2-алкениланилинов // *Химия гетероцикл. соединений*. 1987. № 4. С. 505–507.
54. *Mori M., Oda H., Ban J.* Cyclization of L-haloamide with internal double bond by use of the low-valent metall complex // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. P. 5315–5318.
55. *Jida H., Juasa J., Kibayashi C.* Intramolecular cyclization of enamines involving arylpalladium complexes. Synthesis of carbazoles // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. P. 2938–2942.
56. *Akermark B., Eberson L., Jonsson E., Pettersson E.* Palladium-promoted cyclization of diphenyl ether, diphenylamine and related compounds // *J. Org. Chem.* 1975. V. 40. P. 1365–1367.
57. *Ames D.E., Opalko A.* Palladium-catalysed cyclization of 2-substituted halogenoarenes by dehydrohalogenation // *Tetrahedron*. 1984. V. 40. P. 1919–1925.
58. *Фахретдинов Р.Н., Хуснутдинов Р.Н., Абдрахманов И.Б. и др.* Некоторые новые данные по синтезу непредельных азотгетероциклов с использованием комплексов палладия // Тез. докл. IV Всесоюз. совещ. «Реакционная способность и биологическая активность комплексов благородных металлов». Черноголовка, 1982. С. 93.
59. *Складчиков Д.А., Буранбаева Р.С., Фатыхов А.А. и др.* Получение производных N-ацетил-3,4a,8b- и -1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[b]индола из N- и o-(2-циклопентен-1-ил)анилинов // *Ж. орг. химии*. 2012. Т. 48, вып. 12. С. 1579–1585.
60. *Danishefsky S., Taniyama E., Web R.R.* Tetrahydropyridones via intramolecular ureidomercuration // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24, № 1. P. 11–14.
61. *Danishefsky S., Taniyama E.* Cyclization of mercury and palladium substituted acrylanilides // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24, № 1. P. 15–18.
62. *Barluenga J., Najera C., Yus M.* Stereoselective addition of carbamates to unsaturated systems by means of mercury (II) nitrate. Synthesis of saturated nitrogen-containing heterocycles // *J. Heterocycl. Chem.* 1984. № 6. P. 1733–1736.
63. *Barluenga J., Najera C., Yus M.* Stereoselective synthesis of substituted piperazines // *J. Heterocycl. Chem.* 1979. V. 16, № 5. P. 1017–1020.
64. *Giese B., Heuck K.* Verknüpfung von elektronenreichen alkenen mit elektronenarmen alkenen in eintop-synthesen // *Chem. Berichte*. 1981. V. 114, № 4. S. 1572–1575.
65. *Paillous N., Lattes A.* Influence d'une substitution en a de L'azote sur le rearrangement photochimique des amines aromatiques N-allyliques // *Tetrahedron Lett.* 1971. V. 39, № 52. P. 4945–4948.
66. *Koch-Pomeranz U., Hansen H.-J., Schmid H.* Photochemische cyclisierung von o-, m-, p-allylanisolen und o-allylanilinen // *Helv. Chim. Acta*. 1977. V. 60, № 3. P. 768–797.
67. *Bader H., Hansen H.-J.* Bestrahlung von allylierten 2,6-Dimethylanilinen in Methanol // *Helv. Chim. Acta*. 1979. V. 62, № 8. P. 2613–2629.
68. *Scholl B., Hansen H.-J.* Photochemische umsetzung von optisch aktiven 2-(1'-methylallyl) anilinen mit methanol // *Helv. Chim. Acta*. 1980. V. 63, № 7. P. 1823–1832.
69. *Scholl B., Hansen H.-J.* Photochemische umsetzung von sydnone // *Helv. Chim. Acta*. 1978. V. 61, № 7. P. 1819–1825.

70. Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Халилов Л.М., Толстиков Г.А. Фотохимический синтез 1-этилпергидроциклопент[б]индолина // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 9. С. 2172.
71. Raner D., Ward A.D. Heterocyclic syntheses through electrophilic ring closure reactions of ortho-allylaniline systems // Aust. J. Chem. Soc. 1991. V. 44. P. 1749–1760.
72. Baldwin J.E. Rules for ring closure // J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1976. P. 734–736.
73. Гатауллин Р.Р., Лихачева Н.А., Супоницкий К.Ю., Абдрахманов И.Б. Реакции N- и C-алкениланилинов. VIII. Синтез функционализированных циклоалка[б]индолов из орто-(2-циклоалкен-1-ил)анилинов // Ж. орг. химии. 2007. Т. 43, вып. 9. С. 1316–1326.
74. Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. Реакции N- и C-алкениланилинов. V. Синтез иодзамещенных гетероциклов из орто-циклоалкениланилинов и их превращения // Ж. орг. химии. 2004. Т. 40, вып. 7. С. 1027–1032.
75. Narasimhan N.S., Gokhale S.M. An efficient synthesis of olivacine // J. Indian Inst. Sci. 2001. V. 81, № 2. P. 135–138 (РЖХим. 03.02–19E.83).
76. Гатауллин Р.Р., Ишбердина Р.Р., Сотников А.М., Абдрахманов И.Б. Синтез 6-метил-4-(1-метил-2-бутен-1-ил)-2-(2-циклогексен-1-ил)- и 6-метил-4-(1-метил-2-бутен-1-ил)-2-(1-циклогексен-1-ил)анилинов // Ж. прикл. химии. 2005. Т. 78, вып. 3. С. 441–443.
77. Smith A.B., Kingery-Wood J., Leenay T.L. et al. Indole diterpene synthetic studies. 8. The total synthesis of (+)-Paspaline and (+)-Paspalinine // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. P. 1438–1449.
78. Jyh-Horng S., Yua-Kuang C., Yen-Long V.H. An efficient synthesis of Yuchchukene // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32, № 8. P. 1045–1046.
79. Miyata O., Kimura Y., Muroya K. et al. Thermal cyclization of N-trifluoroacetyl enehydrazines under mild conditions: A novel entry into the Fisher indole synthesis // Tetrahedron Lett. 1999. V. 40, № 18. P. 3601–3604.
80. Laronze J.-Y., El Boukili R., Royer D., Lévy J. Methylene-indolines, indolenines and indoleniniums. XXII. The Fisher indolisation of some substituted cyclopentanones // Tetrahedron. 1991. V. 47, № 27. P. 4915–4926.
81. Лихачева Н.А., Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р. Новое направление реакции N-ацетил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов с иодом // Ж. общей химии. 2007. Т. 77, вып. 4. С. 700–702.
82. Складчиков Д.А., Супоницкий К.Ю., Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р. Реакции N- и C-алкениланилинов. IX. Получение, окисление и нитрование некоторых 7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[б]-индолов // Ж. орг. химии. 2012. Т. 48, вып. 7. С. 962–971.
83. Складчиков Д.А., Фатыхов А.А., Гатауллин Р.Р. Получение циклопента[б]индолохинолинов // Ж. орг. химии. 2013. Т. 49, вып. 2. С. 280–283.
84. Лихачева Н.А., Корлюков А.А., Гатауллин Р.Р. Синтез (3R, S)- и (3S, R)-ацетокси-производных (3aRS,8bSR)-N-ацетил-5-метокси-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопента[б]индолов // Ж. орг. химии. 2009. Т. 45, вып. 3. С. 406–409.
85. Гатауллин Р.Р. Получение гетероциклических соединений из N- и C-алкениланилинов // Вестник СПбГУ. Сер. 4. 2014. Вып. 1. С. 51–70.
86. Мазгарова Г.Г., Абсалямова А.М., Гатауллин Р.Р. Реакции N- и C-алкениланилинов. X. Получение 2-винилиндолинов из 2-(2-пентен-4-ил)-4-метиланилина // Ж. орг. химии. 2012. Т. 48, вып. 9. С. 1201–1210.
87. Gataullin R.R., Ishberdina R.R., Kazhanova T.V. et al. Synthesis of 1-iodo-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazole, 2a,3,4,5,5a,10a-hexahydrooxazolocarbazolium and 4-bromo-1,2,3,4,4a,11b-hexahydrodibenzoxazepine from N-benzoyl-2-(cyclohex-2-en-1-yl)aniline // Mend. Commun. 2004. № 5. С. 219–221.
88. Гатауллин Р.Р., Лихачева Н.А., Абдрахманов И.Б. Синтез новых частично гидрированных карбазолов // Ж. орг. химии. 2007. Т. 43, вып. 3. С. 410–414.
89. Гатауллин Р.Р., Ишбердина Р.Р., Шитикова О.В. и др. Получение 4,4a,9,9a-тетрагидрокарбазолов и 1,3a,4,8b-тетрагидроциклопент[б]индолов // Химия гетероцикл. соединений. 2006. № 8. С. 1184–1190.
90. Klepacz A., Zwierzak A. *t*-Butyl N, N-dibromocarbamate (BBC) new reagent for aminobromination of terminal alkenes // Tetrahedron Lett. 2001. V. 42. P. 4539–4540.

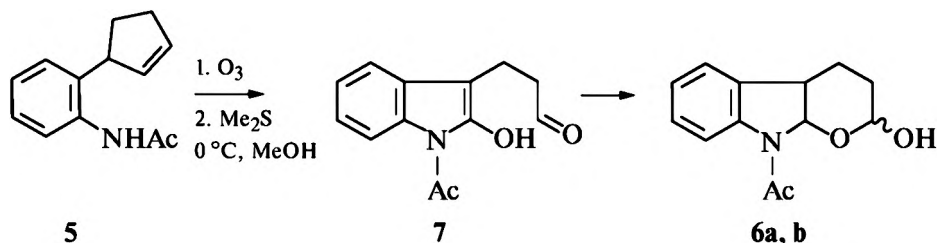
Глава 15

ОКИСЛЕНИЕ 2-(2-АЛКЕНИЛ)АРИЛАМИНОВ ПО ДВОЙНОЙ СВЯЗИ

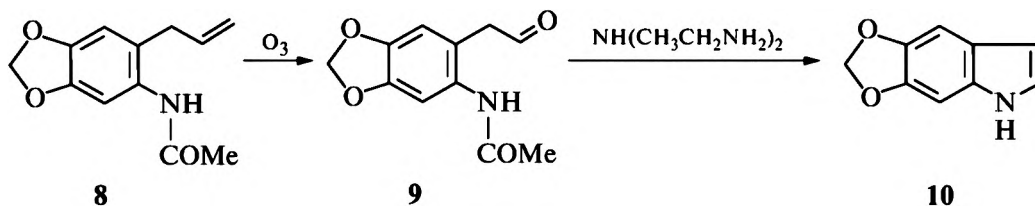
Указанные реакции в арилалкенах обычно осуществляются под действием пероксида водорода или озона. Окисление производных *орто*-алкениланилинов является одной из ключевых стадий при построении индольного фрагмента в синтезе природных соединений и их аналогов. В зависимости от поставленной задачи, например для получения индолилкарбоновых альдегидов, применяется озонирование с последующей обработкой диметилсульфидом или другими реагентами. С целью синтеза алкалоидов, исходя из 2-алкениланилинов, авторы работы [1] подвергли озонолу 2-(2-циклопентенил)-3-цианоанилин **1**. Образовавшийся при этом альдегид **2** был окислен Ag_2O в MeOH и этерифицирован в соединение **3**, легко образующее ключевой синтон **4** в синтезе ряда алкалоидов.



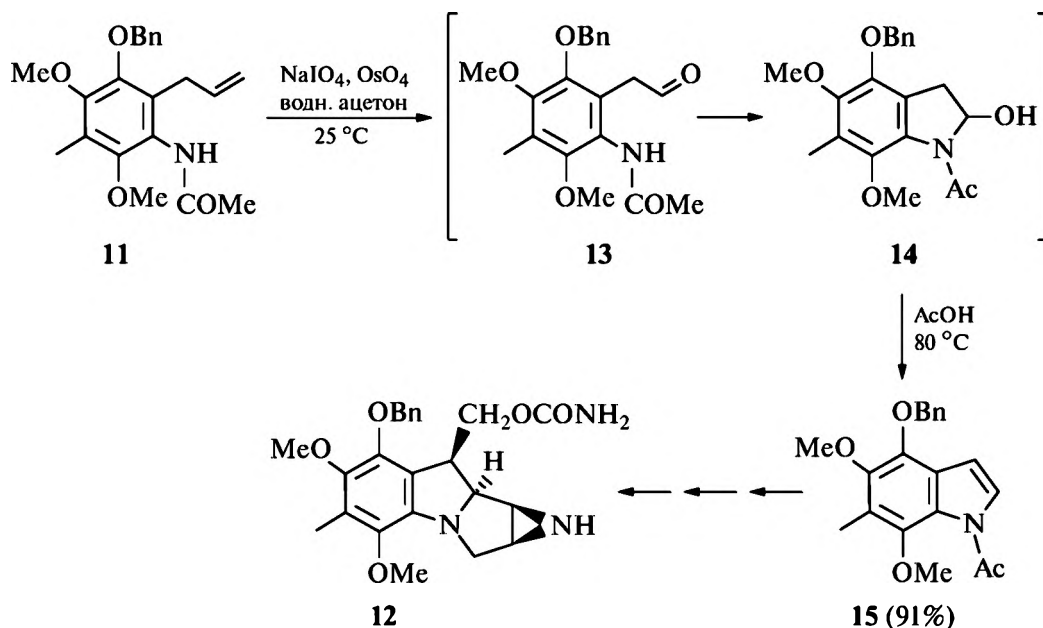
Недавно было обнаружено протекание последовательной реакции двойной циклизации при обработке продукта озонирования *орто*-циклопентениланилида **5** диметилсульфидом с образованием *стерео*-изомерных трициклов **6a, b** с общим выходом 60% [2, 3].



Озонолиз *орто*-аллиларилamina **8** образует только аминокальдегид **9**, который при циклизации дает индол **10** [4].

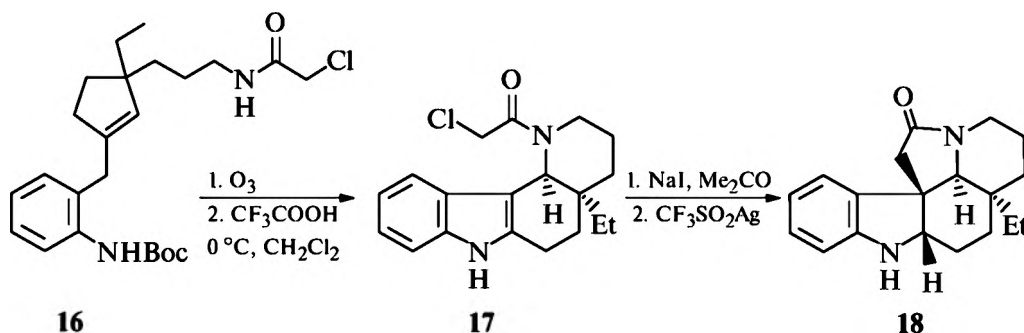


Аналогичный индол можно получить и путем окисления NaIO_4 в сочетании с OsO_4 анилида **11** в ацетоне. Этот метод применили в синтезе (+)-9а-дезметок-сианалога **12** противоопухолевых метомициновых веществ [5].

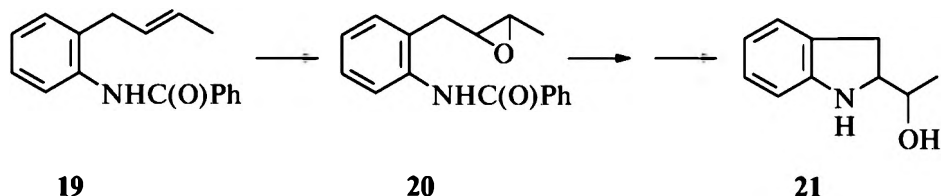


По мнению авторов, реакция проходит ряд стадий образования альдегида **13**, 2-гидроксииндолина **14**. Последний при обработке реакционной смеси уксусной кислотой элиминирует в целевой индол **15** с выходом 91%.

Озонирование алкениланилина **16** с последующей обработкой реакционной смеси трифторуксусной кислотой в хлористом метиле позволило авторам [6] в одной колбе вначале получить тетрациклическое соединение **17**, из которого затем выйти к предшественнику алкалоида (\pm)-аспидоспермидина **18**.

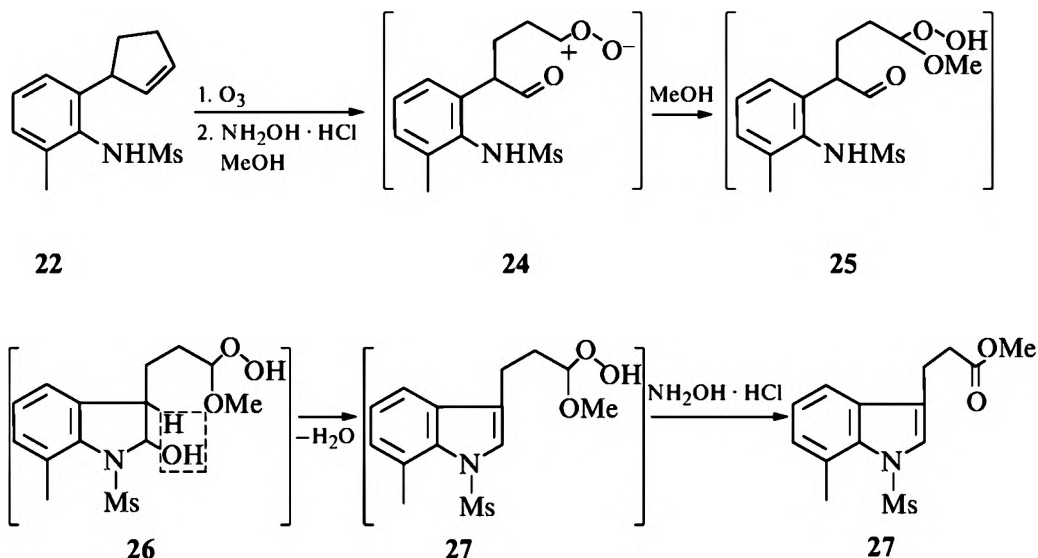


Кроме озона, в качестве окислителя *орто*-алкениланилидов применяют также *мета*-хлорнадбензойную кислоту. В этой реакции бензаниlid **19** легко дает эпоксид **20**, циклизующийся в 2-(1-гидроксиэтил)индолин **21** [7].



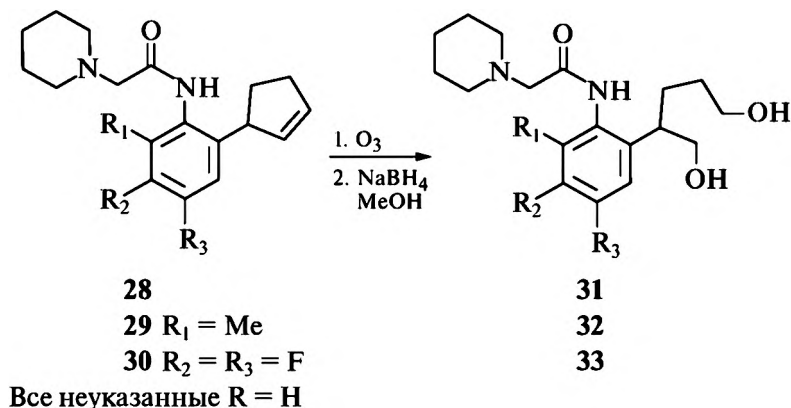
Известно, что индолилкарбоновые кислоты служат ключевыми соединениями в синтезе биологически активных веществ. Довольно большое количество этих гетероциклов входят в состав природных или синтетических лекарственных препаратов. Имеется большое количество методов построения структуры производных индолилпропановой кислоты, которые часто применяются в синтетической практике.

В работе [8] обнаружено, что озонирование сульфанилида **22** с последующей обработкой гидрохлоридом гидроксиламина в метаноле приводит в одну стадию к метиловому эфиру 3-индолилпропановой кислоты **23**. Образование этого эфира, по мнению авторов, происходит при дальнейших превращениях цвиттер-иона **24** в метоксипроизводное **25** по механизмам, описанным для таких реакций окисления озонем в метаноле. Последующая циклизация дает индолиновое производное **26**, которое отщепляет воду и превращается в индол **27**.

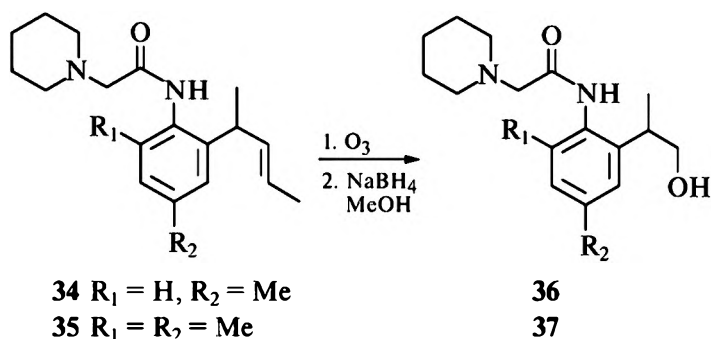


В работах [9–12] были проведены синтез и исследование на местноанестезирующую активность некоторых алкенильных аналогов лидокаина и тримекаина. Соединения этого ряда в основной форме слабо растворимы в воде, и поэтому требуется их превращение в гидрохлориды, что приводит к побочным действиям препарата при инъекции. С целью получения их легко растворимых аналогов в работе [13] исследовано озонирование амидов **28–30** в метаноле.

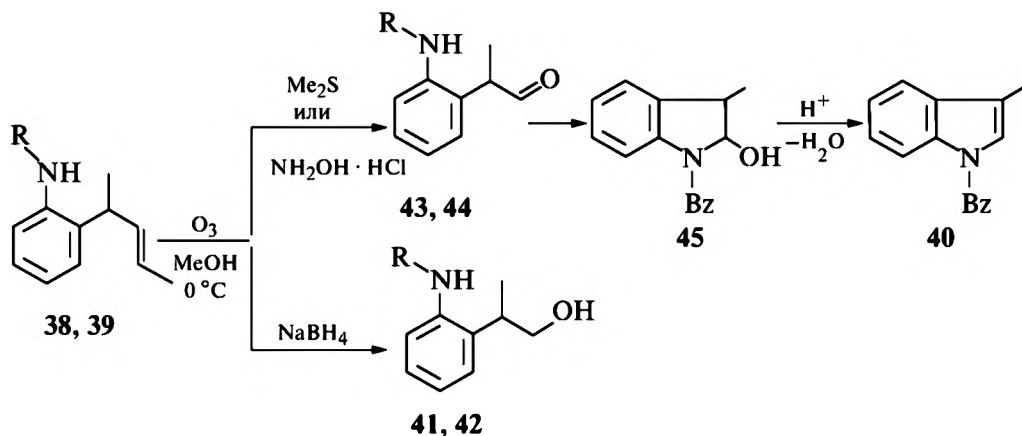
Установлено, что взаимодействие этих амидов с озono-кислородной смесью и последующая обработка реакционной смеси NaBH_4 приводят к дигидрокси-пентилариламинам **31–33** с выходами 66, 63 и 59% соответственно.



Окисление соединений **34** и **35** в тех же условиях приводит к 1-гидрокси-проп-2-илариламинам **36**, **37** с выходами ~ 60% [13].

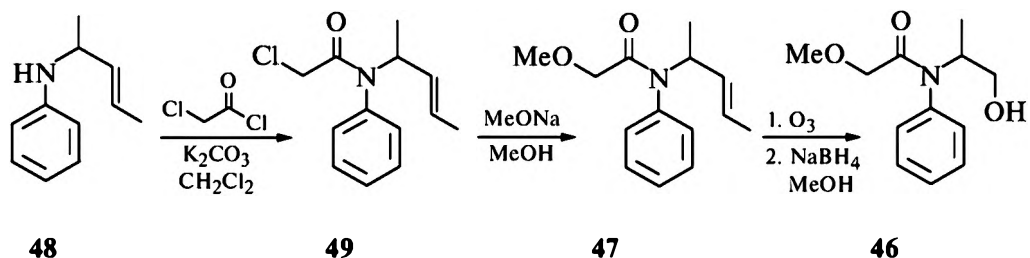


Авторами [14] исследовано озонолитическое превращение N-ацил-2-(1-метил-2-бутенил)анилинов **38**, **39**. В зависимости от природы ацила и восстанавливающего реагента процесс может быть направлен в сторону производных индола **40** (восстановитель – диметилсульфид или гидроксиламин солянокислый) либо гидроксиэтилпроизводных **41**, **42** (восстановитель – NaBH_4). Восстановление продуктов озонирования N-ациланилидов **38**, **39** Me_2S или $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ дает соответствующие альдегиды **43**, **44**. При этом выдерживание N-бензоилальдегида **44** в течение 2 сут при 20 °C приводит к его циклизации с образованием 2-гидрокси-3-метилиндолина **45**, в кислой среде превращающегося в индол **40**.



$\text{R} = \text{Ac (38, 41, 43); Bz (39, 42, 44)}$

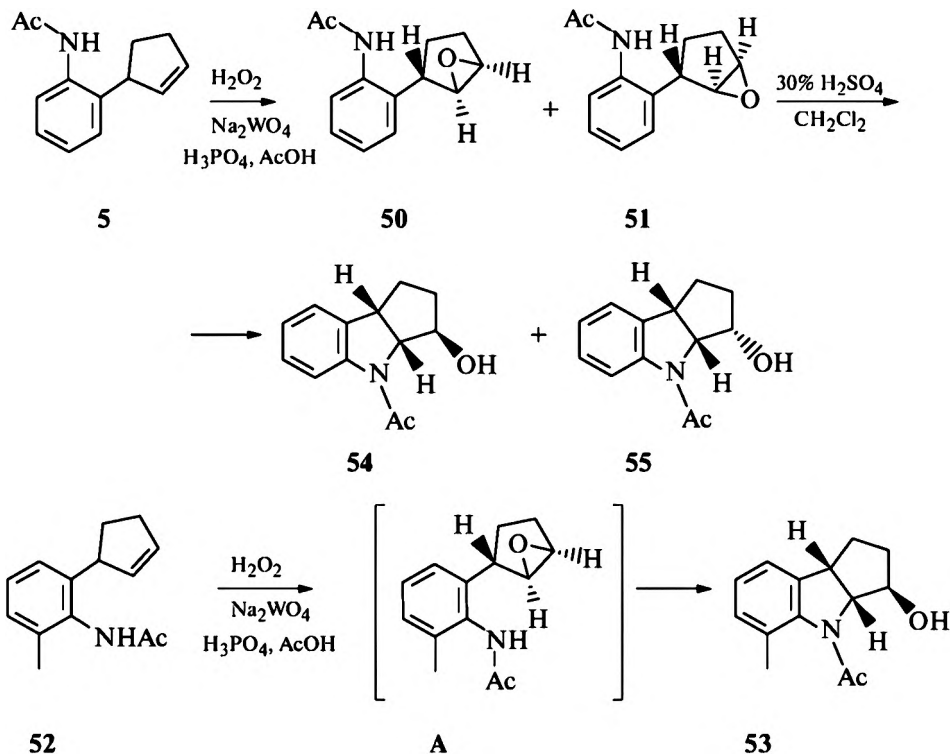
Интересно, что если алкенильное звено находится у атома азота, реакция проходит не до конца. Например, попытка синтеза аналога ридомила **46** окислением N-метоксиацетата **47**, полученного хлорацетилизацией анилина **48** и последующей конденсацией амида **49** с MeONa в MeOH, в условиях окисления предыдущих амидов, приводит к гидроксипропиланилину **46** с выходом 35–45%.



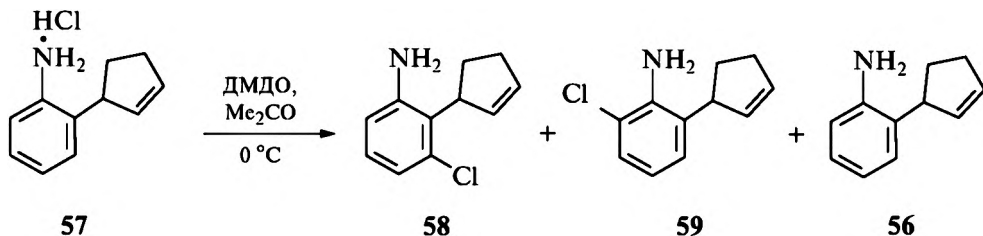
При пропускании эквимольного количества озона через раствор в смеси циклогексана и MeOH вещества **47** не удалось достичь полного его исчезновения. Соотношение исходного амина **47** к продукту **46** составляло 1,5:1. При проведении же реакции в метаноле соотношение варьировало в пределах 1:1–1:0,7 [13].

Окисление N-ацетил-2-(2-циклопентенил)анилина **5** системой на основе разбавленного пероксида водорода в присутствии каталитических количеств Na_2WO_4 и H_3PO_4 в метаноле приводит к смеси эпоксидов **50**, **51** [15, 16]. При проведении реакции в уксусной кислоте превращение проходит более полно. Одним из факторов, объясняющих это, возможно, является лучшая растворимость компонентов катализатора в AcOH. В аналогичных условиях из производного *орто*-толуидина **52** с высоким выходом образуется индолин **53**, эпоксид присутствует лишь в следовых количествах. Образование единственного продукта циклизации **53** объясняется отталкивающим эффектом метильной группы ацетильного заместителя по направлению к алкенильному фрагменту.

В результате частичного экранирования последнего уменьшается число вероятных направлений атаки олефиновой С=С-связи объемной частицей вольфрамового реагента, что приводит к образованию только эпоксида **А** с *транс*-расположением протонов Н-1' и Н-2'. Индолины **54** и **55** удается получить при обработке смеси эпоксидов **50** и **51** 30%-ной серной кислотой [15].



В работе [17] изучена возможность эпексидирования *орто*-алкенилариламинов, в частности 2-(2-циклопентенил)анилина **56**, после предварительной защиты аминогруппы переводом амина **56** в хорошо растворимый в органических средах гидрохлорид **57**. При взаимодействии соли **30** с диметилдиоксираном (ДМДО) обнаружено необычное направление реакции, в ходе которой образуются 3-хлор-2-(2-циклопентенил)анилин **58** и 6-хлор-2-(2-циклопентенил)анилин **59** с выходами 21 и 27% соответственно. Следует отметить, что в реакционной смеси обнаружен и свободный ариламмин **56** (48%). По мнению авторов, этим обусловлено своеобразное направление реакции, природа которой требует дальнейшего изучения.



Таким образом, окисление 2-(2-алкенил)анилинов и их ацильных производных позволяет получить многофункциональные соединения индольной и индолиновой структуры. Наиболее удобными окислителями являются озон и пероксид водорода.

ЛИТЕРАТУРА

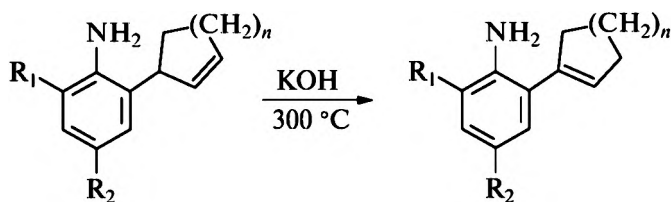
1. *Danishefsky S., Philips G.B.* A rapid rout to ergot precursor via aza-Claisen rearrangement // *Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. P. 3159–3162.
2. *Mustafin A.G., D'yachenko D.I., Khakimova T.V.* et al. Ozonolysis of N-acetyl-2-(cyclopent-2-enyl)aniline // *Mend. Commun.* 2001. № 4. P. 146–147.
3. *Мустафин А.Г., Дьяченко Д.И., Гатауллин Р.Р.* и др. Озонолиз орто-алкениланилинов // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2003. № 4. С. 937–940.
4. *Lutz W.B., McNamara C.R., Olunger M.R.* et al. Synthesis of 5,6-carbonyldioxyindole a melanogenic cyclic carbonate ester of 5,6-dihydroxyindole // *J. Heterocycl. Chem.* 1984. V. 21. P. 1183.
5. *Ziegler F.E., Berlin M.Y.* A synthesis of (+)-9a-desmethoxymitomycin A via aziridinyl radical cyclization // *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39. P. 2455–2458.
6. *Toczko M.A., Heathcock C.H.* Total synthesis of (±)-aspidospermidine // *J. Org. Chem.* 2000. V. 65, № 9. P. 2642–2645.
7. *Corey E.J., Sachdev H.S., Zanos J.G., Saenger W.* Studies on the asymmetric synthesis of α-amino acids. II. New systems for highly specific asymmetric synthesis with conservation of the chiral reagent // *J. Am. Chem. Soc.* 1970. V. 92, № 8. P. 2488–2501.
8. *Одинокоев В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Куковинец О.С.* и др. Озонолиз и изучение реакций полифункциональных соединений. VII. Озонолиз 2,6-дифторпроизводного β, β-диметилстирола как эффективный путь к 2,6-дифторбензамиду и синтез новых аналогов дифторбензурана // *Ж. орг. химии.* 1998. Т. 34, вып. 2. С. 229–231.
9. *Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Кудашев А.Р.* и др. Синтез и местноанестезирующая активность α-амино-2-(2-циклопентенил)ацетанилидов // *Хим.-фарм. журн.* 2000. № 2. С. 18–21.
10. *Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Давыдова В.А.* и др. Синтез и местноанестезирующая активность производных 2-циклопентил-, 2-(2-циклопент-2- или –1-енил)анилинов // *Хим.-фарм. журн.* 2001. Т. 35, № 9. С. 28–32.
11. *Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Давыдова В.А.* и др. Синтез и местноанестезирующая активность α-амино-2-(2-циклопентенил)ацетанилидов // *Хим.-фарм. журн.* 1999. № 4. С. 17–19.
12. *Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Давыдова В.А.* и др. Синтез и местноанестезирующая активность производных 3,4-дифторанилина // *Хим.-фарм. журн.* 1999. № 5. С. 29–32.
13. *Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Галеева Р.И.* и др. Синтез арилзамещенных пропанолов, пентандиолов и тетрагидропирана // *Ж. прикл. химии.* 2001. Т. 74, вып. 1. С. 103–106.
14. *Мустафин А.Г., Дьяченко Д.И., Гатауллин Р.Р.* и др. Озонолиз орто-алкениланилинов // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2003. № 4. С. 937–940.
15. *Ишбердина Р.Р., Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф.* и др. Синтез производных индолилпропановой кислоты окислением 2-(2-циклопент-1-ил)анилидов // *Башкирский химический журн.* 2004. Т. 11, № 1. С. 90–94.
16. *Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Дьяченко Д.И.* и др. Окисление N-ацил-2-(циклоалк-1-енил)анилинов озоном и пероксидом водорода // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2002. № 1. С. 118–121.
17. *Дьяченко Д.И., Мустафин А.Г., Шерешовец В.В.* и др. Неожиданная реакция гидрохлорида 2-(2-циклопент-2-енил)анилина с диметилдиоксираном // *Изв. РАН. Сер. хим.* 1998. № 8. С. 1654–1655.

Глава 16

ПОЛУЧЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ОРТО-(1-АЛКЕНИЛ)АНИЛИНОВ

Отдельные представители *орто*-алкениланилинов с винильным расположением двойной связи в алкенильном фрагменте широко применяются в качестве промежуточных веществ для выхода к соединениям индольного строения [1]. Определенные трудности обусловлены недостаточной доступностью самих винилариламинов.

В работе [2] разработан удобный метод изомеризации аллильной двойной связи в *орто*-аллилариламинах в винильное положение, что значительно повышает роль амино-перегруппировки Кляйзена в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений. Изомеризация циклоалкениланилинов **1–9** протекает под действием KOH при 300 °C с образованием аминов **10–18** с высокими выходами. Попытки применения в этих целях NaOH результатов не дали.



$n = 1$

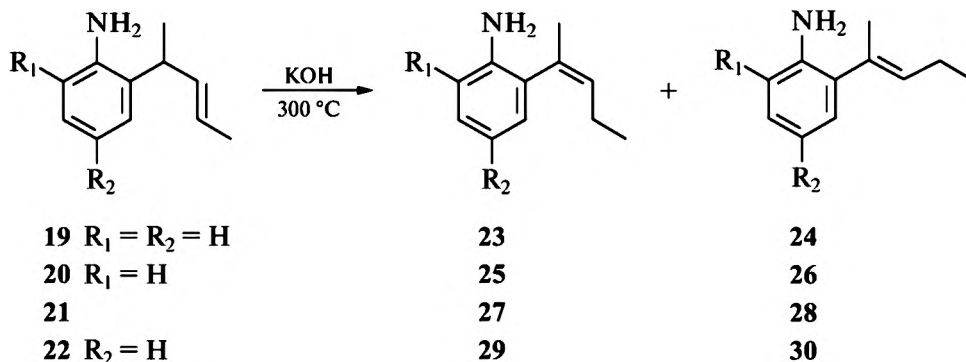
1		10
2	$R_1 = \text{Me}$	11
3	$R_2 = \text{Me}$	12
4	$R_1 = R_2 = \text{Me}$	13
5	$R_1 = \text{OMe}$	14
6	$R_2 = \text{OMe}$	15

$n = 2$

7		16
8	$R_1 = \text{Me}$	17
9	$R_2 = \text{Me}$	18

Все неуказанные R = H

Амины **19–22** в этих условиях образуют смесь производных *цис*- и *транс*-виниланилинов **23–30**.



Все неуказанные R = Me

В работе [3] показано, что производные 2-виниланилина образуются из N-аллиланилинов в присутствии эфира бортрифторида.



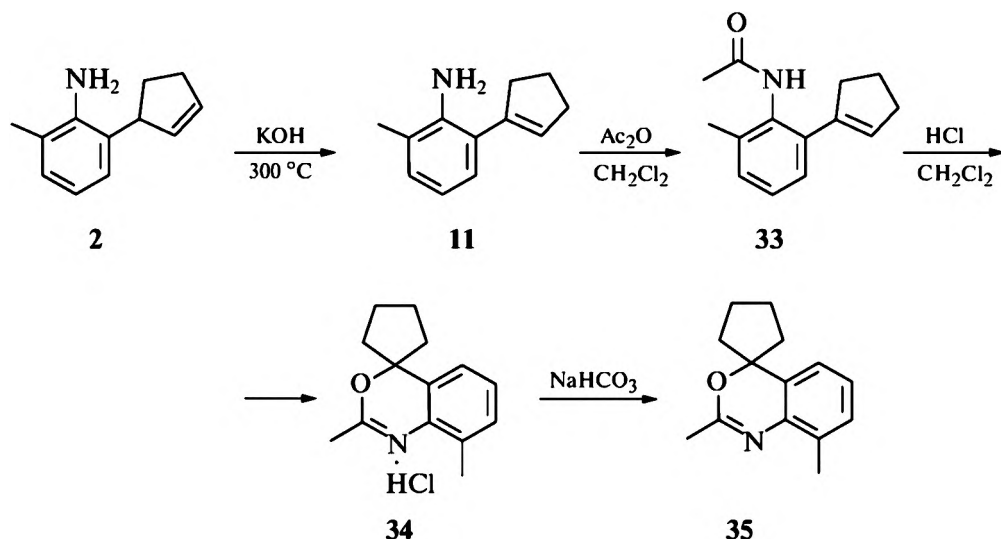
16.1. СИНТЕЗ БЕНЗОКСАЗИНОВ ИЗ *орто*-(1-АЛКЕНИЛ)АНИЛИНОВ

Некоторые 3,1-бензоксазины проявляют высокую биологическую активность как стимуляторы сердечной деятельности, противовоспалительные препараты, ингибиторы химазы или ВИЧ-1, а также показали активность при испытаниях на ростстимулирующую активность при проращивании семян пшеницы. Основными способами получения 3,1-бензоксазинов являются синтез из производных *орто*-аминобензилового спирта, *орто*-аминобензилгалогенидов и некоторые другие [4–6]. Образование этих гетероциклических систем из *орто*-алкениланилидов до настоящего времени было представлено единичным примером, где исходный амид получен довольно сложным путем [7]. Наличие в ароматическом ядре наряду с аминогруппой *орто*-алкенильного радикала с достаточно реакционноспособной двойной связью предоставляет возможность для осуществления принципиально других вариантов циклизации.

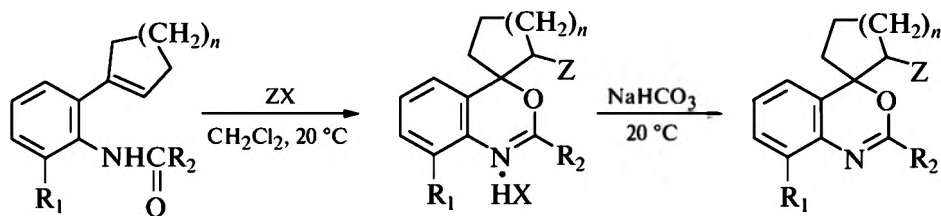
В работах [8–18] гетероциклизация N-ацил-2-(1-алкенил)анилинов с целью синтеза 4Н-бензоксазинов осуществлялась под действием HCl, молекулярного брома, пероксида водорода и диметилдиоксирана. Обнаружено, что в большинстве случаев образуются соединения бензоксазиновой структуры.

Так, с целью расширения возможности применения *орто*-(2-алкенил)анилинов в различных синтетических схемах в работе [8] получен 2-метил-6-(1-цикло-

пентенил)анилин **11** путем изомеризации 2-метил-6-(2-циклопентенил)анилина **2** под действием KOH при 300 °C. Ацилирование соединения **11** в CH₂Cl₂ дает N-ацетил-2-метил-6-(1-циклопентенил)анилин **33** с выходом 97%. При пропускании газообразного HCl в раствор соединения **33** в CH₂Cl₂ происходит внутримолекулярная циклизация в 3,1-бензоксазин в виде гидрохлорида **34**, обработка которого 5%-ным раствором NaHCO₃ дает бензоксазин **35**.



Этот вариант внутримолекулярной циклизации оказался удобным способом получения спиросочлененных бензоксазинов в мягких условиях, и исследования в этой области были продолжены. В работе [9] изучено образование 3,1-бензоксазинов под действием HCl или Br₂ в зависимости от геометрии двойной связи и размера цикла алкенильного заместителя, а также от природы фрагмента карбоновой кислоты исходных N-ациланилинов.



$n = 1$

33 $R_1 = R_2 = \text{Me}$

38 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Ph}$

41 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{CH}_2\text{Cl}$

36 $Z = \text{H}, X = \text{Cl}$

39 $Z = \text{H}, X = \text{Cl}$

42 $Z = X = \text{Br}$

37

40

43

$n = 2$

44 $R_1 = R_2 = \text{H}$

47 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}$

45 $Z = X = \text{Br}$

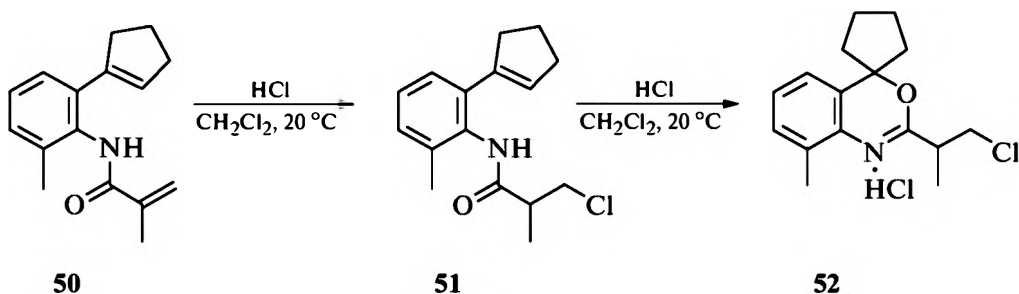
48 $Z = \text{H}, X = \text{Cl}$

46

49

Взаимодействие анилидов **38** и **41** с газообразным HCl приводит к гидрохлоридам 8-метил-2-фенил- (**39**), 8-метил-2-хлорметил- (**42**) спиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентанов], а амиды **44** и **47** дают спиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1'-циклогексан] **45** и его 2-метильный аналог **48** с высокими выходами.

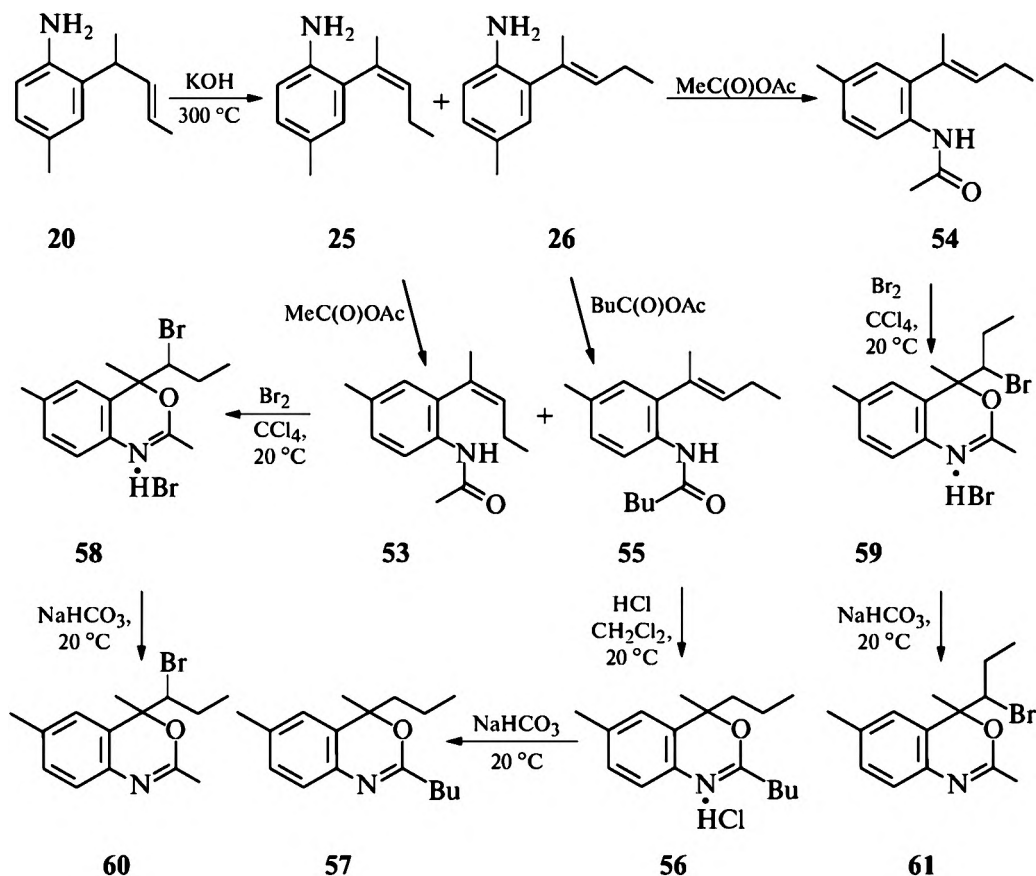
При гидрохлорировании амида **50** вначале происходит присоединение HCl по двойной связи N-ацильного звена с образованием соединения **51**, которое далее превращается в гидрохлорид 8-метил-2-(1-хлорпропан-2-ил)спиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентана] **52**.



Взаимодействие анилидов **33** и **44** с Br₂ в CCl₄ приводит к гидробромидам спиро[4Н-3,1-бензоксазин-4,1'-2-бромциклопентана] **36** и 2,8-диметилспиро-[4Н-3,1-бензоксазин-4,1'-2-бромциклогексана] **45** с выходом 95–97%. Обработка гидрогалогенидов 3,1-бензоксазинов **36**, **39**, **42**, **45**, **48** 5%-ным водным раствором NaHCO₃ дает соответствующие основания **37**, **40**, **43**, **46**, **49**.

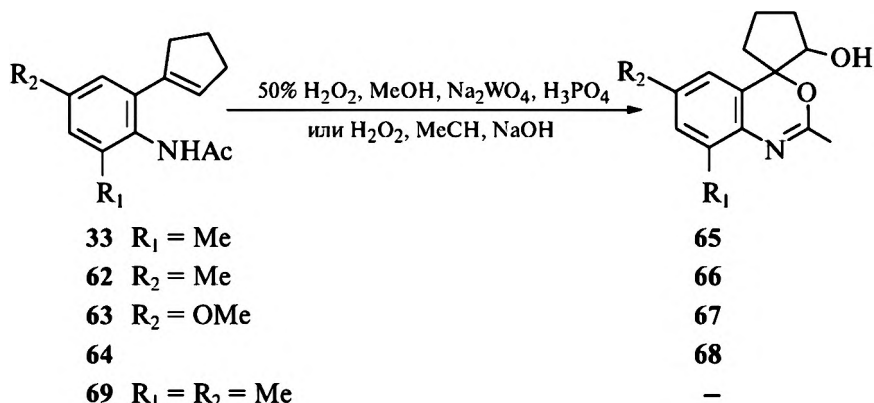
Для изучения влияния геометрии двойной связи на образование бензоксазинов получены анилины с ациклическими алкенильными заместителями. Нагреванием 2-(1-метилбут-2(*E*)-енил)-4-метиланилина **20** с KOH при 300 °C синтезирована смесь *цис*- (**26**) и *транс*- (**25**) изомеров в соотношении 2:1, ацилированием которых получены амиды **53–55**.

Пропускание газообразного HCl в раствор амида **55** в CH₂Cl₂ приводит к гидрохлориду 2-бутил-4,6-диметил-4-пропил-3,1-бензоксазина **56**, обработка которого NaHCO₃ дает основание **57**. При взаимодействии амидов **53** или **54** с Br₂ в CCl₄ при 20 °C образуются гидробромиды диастереомерных 4-(1-бромпропил)-2,4,6-триметил-4Н-3,1-бензоксазинов **58** и **59**, обработка которых NaHCO₃ приводит к соответствующим основаниям **60** и **61**.



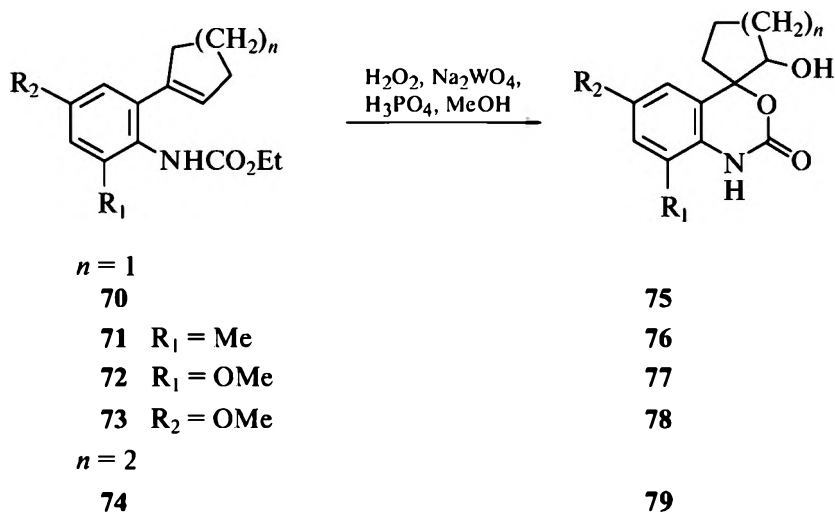
Таким образом, при взаимодействии N-ацилированных *орто*-(1-циклопентенил)- и *орто*-(1-циклогексенил)анилинов, а также (*E*)- и (*Z*)-изомеров *орто*-(1-метил-1-бутенил)анилинов с HCl или Br₂, независимо от геометрии двойной связи, размера цикла алкенильного радикала, а также природы фрагмента карбоновой кислоты N-ациланилина, единственным продуктом реакции является соответствующий 3,1-бензоксазин.

В продолжение исследований в области поиска новых методов направленной гетероциклизации алкенилариламинов изучено окисление ацилпроизводных *орто*-(1-алкенил)анилинов пероксидом водорода в различных условиях [10, 19]. Синтезированы гетероциклы 4Н-бензоксазинового ряда. Структура продуктов окисления зависит от условий проведения реакции, природы заместителя в *орто*-положении ароматического ядра, защитной группы и строения алкенильного фрагмента. Так, взаимодействие N-ацил-(1-циклопентенил)анилидов 33, 62–64 с H₂O₂ в ацетонитриле в присутствии NaOH приводит к 3,1-бензоксазинам 65–68 с хорошими выходами. Бензоксазины 66–68 образуются также в реакции анилидов 62–64 с 50%-ным H₂O₂ в метаноле в присутствии Na₂WO₄ и H₃PO₄. Примечательным является тот факт, что анилиды 33, 69 в этих условиях не подвергаются окислению и остаются без изменения.



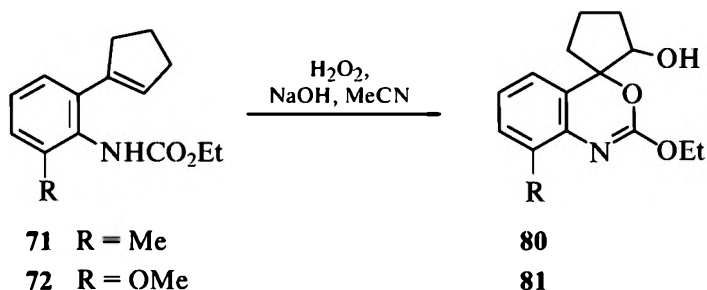
Все не указанные R = H

В случае взаимодействия N-этоксикарбонильных производных **70–74** с H_2O_2 в MeOH в присутствии Na_2WO_4 и H_3PO_4 с хорошими выходами образуются исключительно 3,1-бензоксазин-2-оны **75–79**.



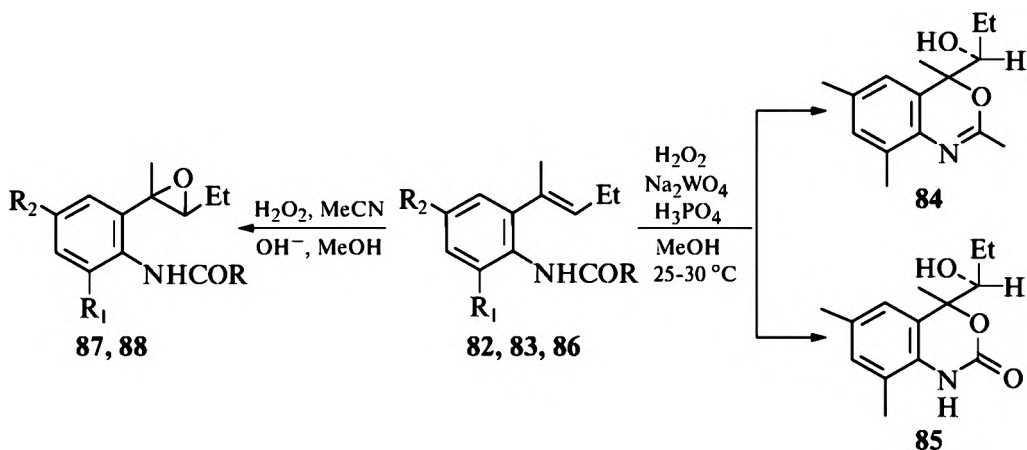
Все не указанные R = H

Как и метильная, так и метоксильная группы в анилидах **71** и **72** оказывают одинаковый *орто*-эффект, и при окислении этих амидов H_2O_2 в ацетонитриле в присутствии NaOH образуются 3,1-бензоксазины **80** и **81** [10].



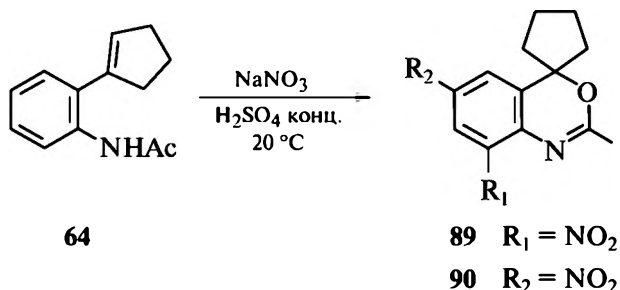
В отличие от этого, отсутствие *орто*-заместителя в анилидах в аналогичных условиях окисления способствует образованию индолинов.

Нециклические алкениланилиды при взаимодействии с пероксидом водорода, в зависимости от условий и природы заместителей ароматического кольца и атома азота, приводят к бензоксазинам или эпоксидам. Амиды **82** и **83** в MeOH в присутствии Na_2WO_4 и H_3PO_4 дают бензоксазины **84** и **85**. В то же время по реакции с H_2O_2 в присутствии NaOH из амидов **82** и **86** образуются эпоксиды **87** и **88** соответственно [10].

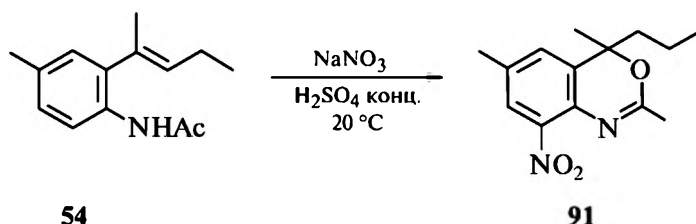


82, 87 $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$; **83** $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$; **86, 88** $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

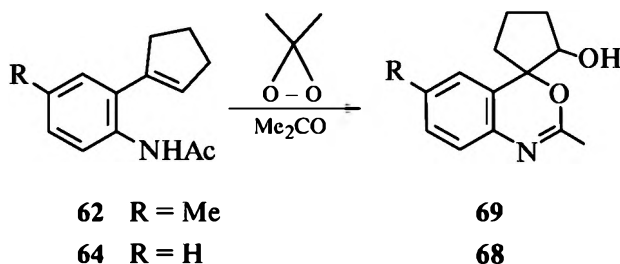
При циклизации анилада **64** в серной кислоте в присутствии NaNO_3 получен ряд нитрозамещенных бензоксазинов **89** [20].



Циклизация алифатического алкениланилида **54** в этих же условиях приводит к нитробензоксазину **91** с выходом 70% [20].

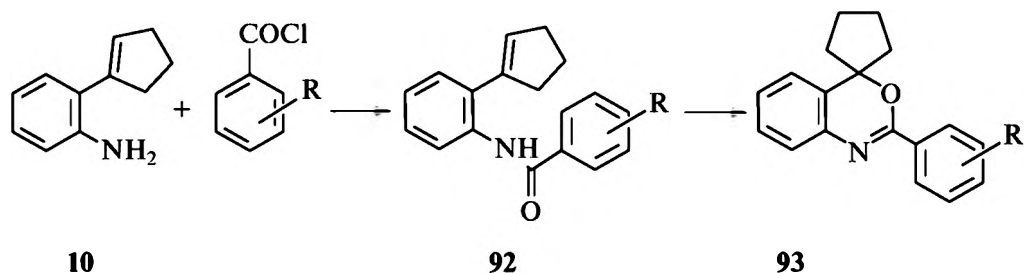


Новый реагент для получения бензоксазинов использован в работе [11]. При действии на анилиды **62** и **64** в CH_2Cl_2 раствора диметилдиоксирана в ацетоне при 20°C с количественным выходом образуются 2'-гидрокси-2-метилспиро-[4Н-3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентаны] **66** и **68**. Следует отметить, что аналогичные 4Н-бензоксазины при взаимодействии алкениланилидов с пероксидом водорода образуются с выходами 60–80% [12].

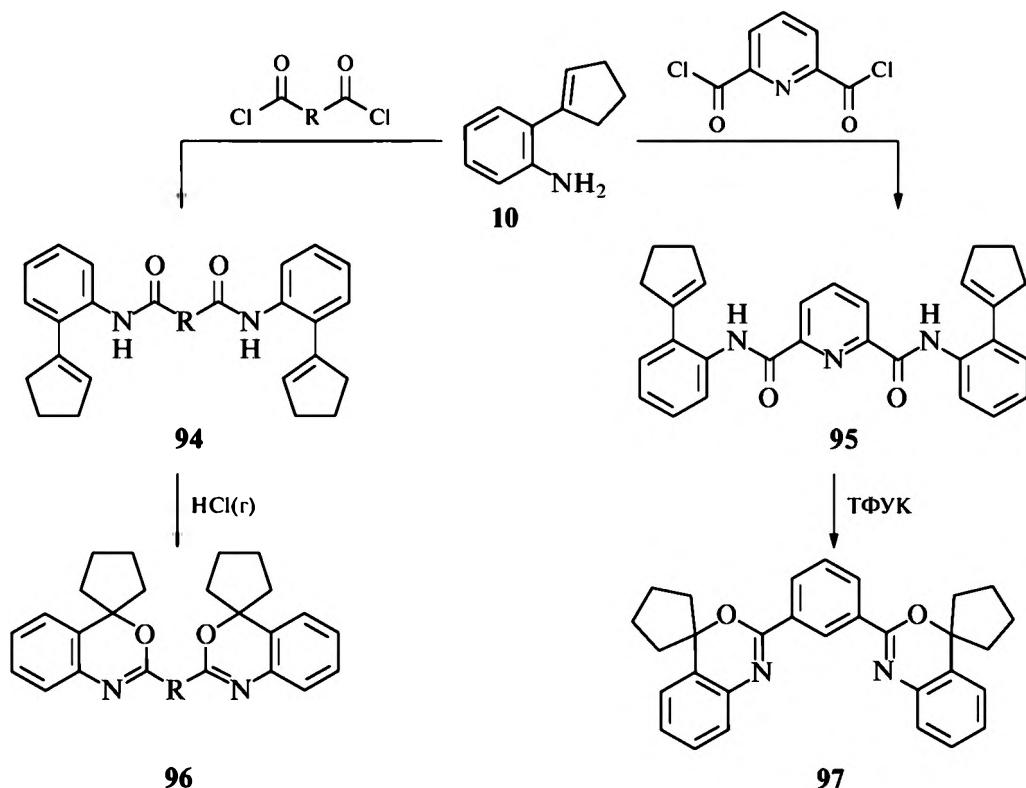


Таким образом, разработан метод получения новых производных 3,1-бензоксазинов из *орто*-винилариламинов.

Циклизацией ряда N-бензоил-2-(1-циклопентен-1-ил)анилинов под действием различных инициаторов получены 2-арилзамещенные 4Н-3,1-бензоксазины с выходом 55–80% [21–24]. Установлено, что эффективными инициаторами циклизации являются газообразный HCl, трифторуксусная кислота и молекулярный бром. В последнем случае с 97%-ным выходом образуется 2'-бром-2-фенилспиро[3,1-бензоксазин-4,1-циклопентан]. Уксусная кислота, 30%-ный водный раствор HCl, концентрированная серная кислота, катализатор КУ-2–8, УФ-облучение привели лишь к осмолению реакционной смеси [24].



При циклизации продуктов конденсации 2-(1-циклопентен-1-ил)анилинов с хлорангидридами дикарбоновых кислот получен ряд *бис*-бензоксазинов [24, 25].

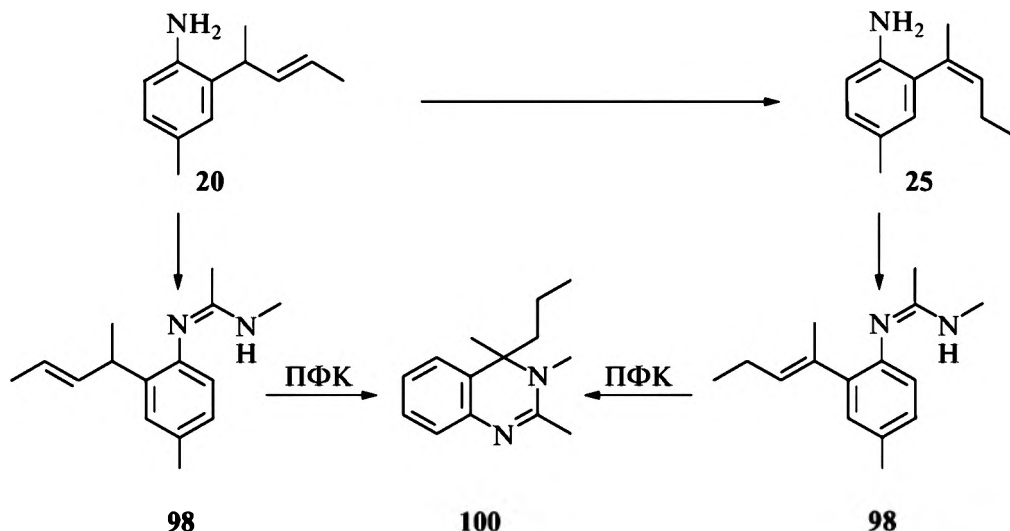


$R = (CH_2)_3, (CH_2)_4, 1, 3-C_6H_4$

16.2. СИНТЕЗ НОВЫХ ХИНАЗОЛИНОВ, ИНДОЛИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗ *орто*-ВИНИЛАНИЛИНОВ

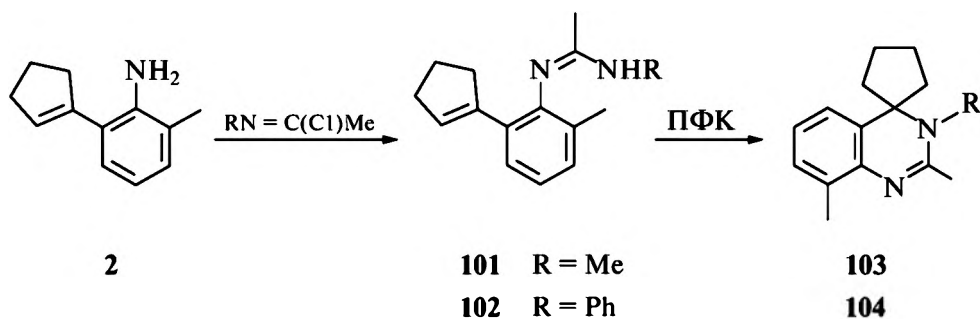
Одной из интенсивно развивающихся областей лекарственных средств в настоящее время является синтез соединений хиназолинового ряда, что объясняется широким спектром биологического действия этих соединений [26, 27]. В работах [28–30] впервые был осуществлен синтез хиназолинов из амидинов термической кислотнo-катализируемой циклизацией или под действием иода. Исходные амидины получены по известной методике конденсацией 2-(1-ме-

тил-2-бутенил)-4-метиланилина **20** или его винил-изомера **25** с N-метилимино-1-хлорэтаном в бензоле при 80 °С с высокими выходами. При выдерживании в ПФК при 150–160 °С в течение 4 ч оба амидаина **98**, **99** циклизируются в хиназолин **100** [29].



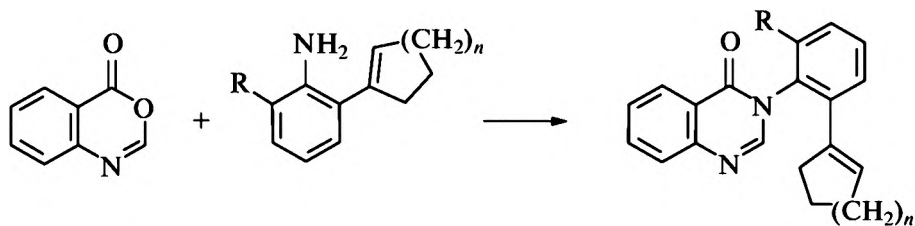
Циклизация амидаина **98** в хиназолин **100** включает первоначальное смещение двойной связи к ароматическому кольцу с образованием винильного производного **99**, идентифицированного в пробах реакционной смеси методом ГЖХ [29].

В случае если в *орто*-положении ариламина содержится циклоалкенильный заместитель, образуется *спиро*-производное хиназолина. Например, 2-(1-циклопентенил)-6-метиланилин **2** через соответствующие амидаины **101**, **102** дает 2,3,8-триметил-4-спироциклопентан-3,4-дигидро-1,3-хинозолин **103** и его 3-фенилзамещенный аналог **104**.



Замена метильной группы на фенильную в амидине приводит к снижению выхода хинозолина до 40% [29].

В работе [30] осуществлен переход от бензоксазинов к хинозолинам с использованием *орто*- и *пара*-алкениланилинов. Так, сплавление бензоксазина **105** с аминами **10**, **11**, **16**, **17** при 140 °С приводит к хинозолинам **106–109** с хорошими выходами.

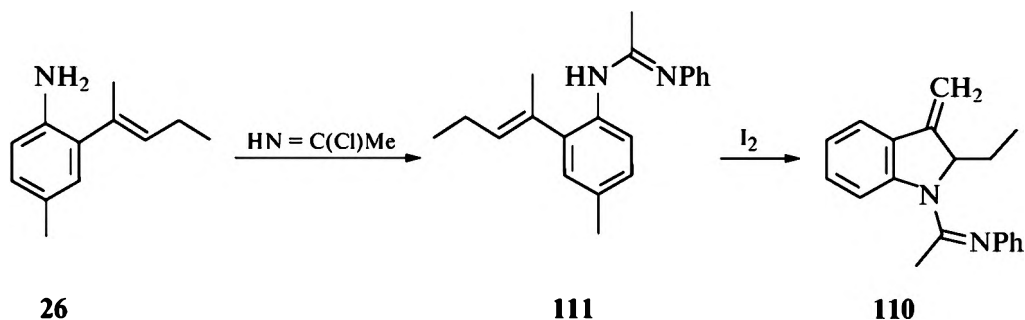


105	$n = 1$	10	R = H	106
		11	R = Me	107
	$n = 2$	16	R = H	108
		17	R = Me	109

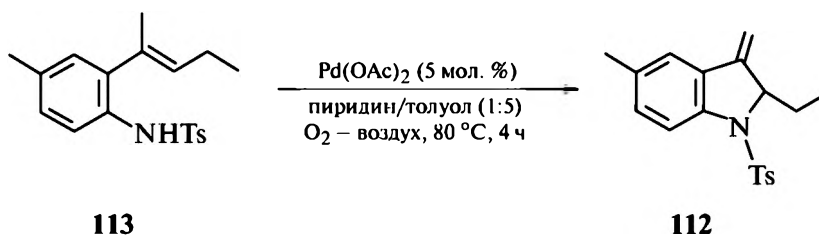
Исходя из винилариламинов можно достаточно легко выйти к производным индолина [28] и хинолина [31, 32].

Производные 3-метилендиндола служат исходными гетероциклами для спиросочлененных индолов, проявляющих высокую биологическую активность [33], или соединений с флуоресцирующими свойствами [34, 35].

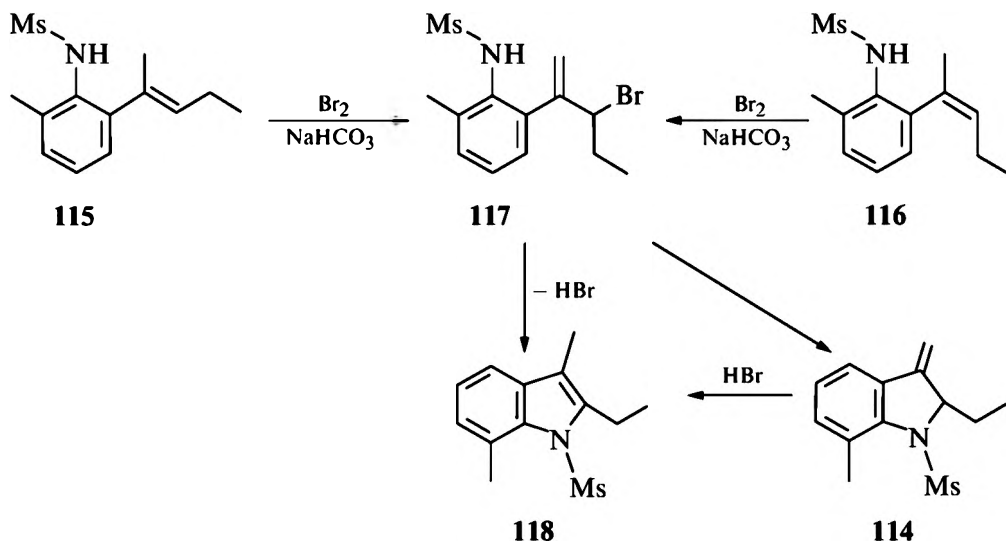
Взаимодействие 2-(1-метил-1-бутенил)-4-метиланилина **26** с N-фенилимино-2-хлорэтаном с последующей иодциклизацией приводит к индолину **110** [28].



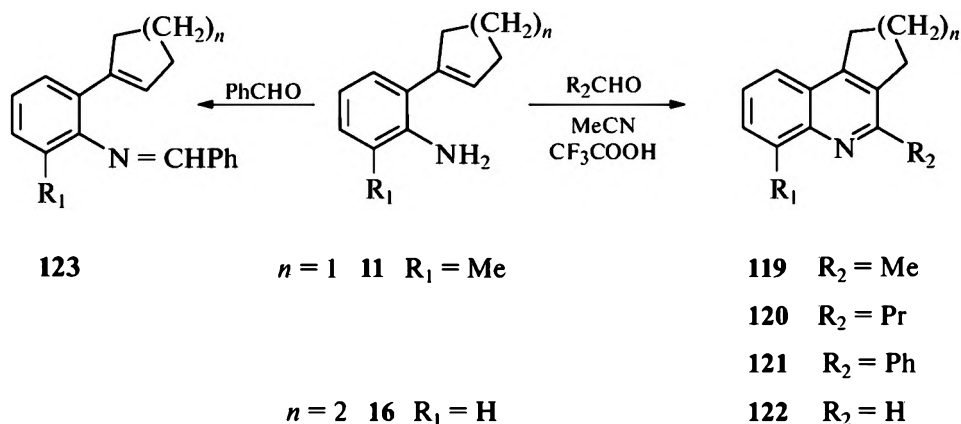
В работе [36] предложен способ получения 3-метилендиндолина **112** при окислительной циклизации сульфониламида **113** в присутствии ацетата палладия.



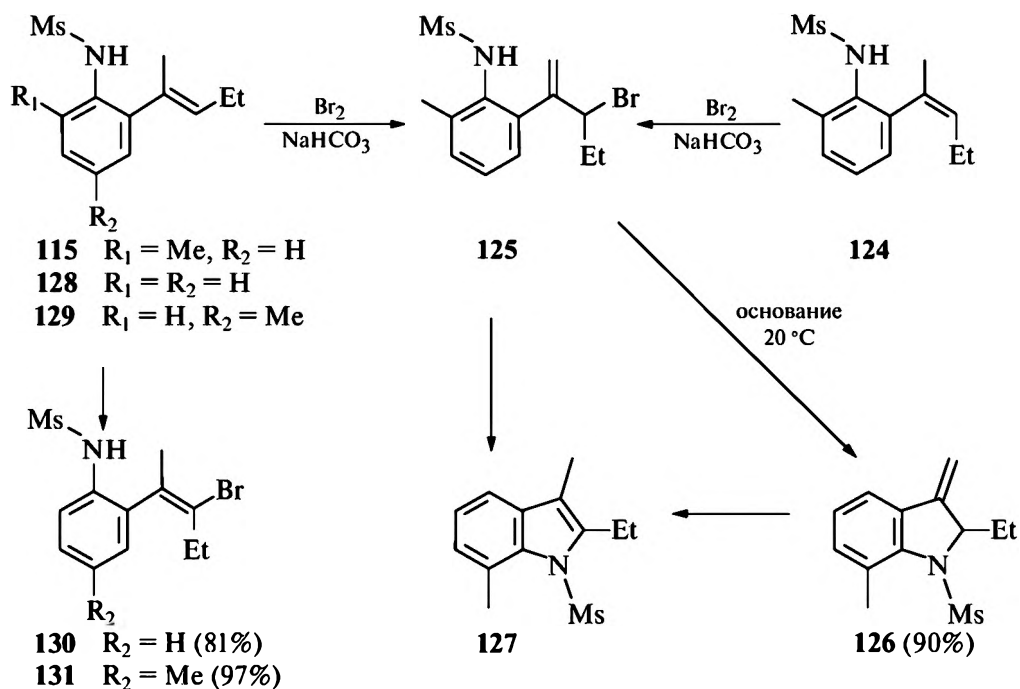
Индолин **114** получен из N-мезилатов **115** и **116**: вначале из них в реакции с бромом получен бромид **117**, который затем при действии аммиака или диэтиламина дает 3-метилениндолин **114**. В отсутствие аминов соединение **117** количественно циклизуется в индол **118**. Тот же продукт получается при действии HBr на индолин **114** [37–39].



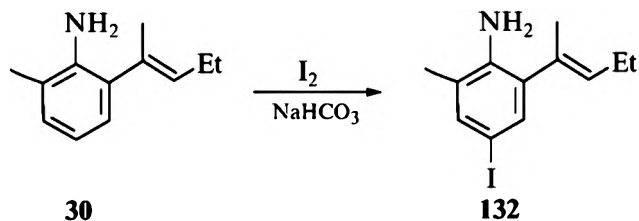
Конденсация *ortho*-(1-циклоалкенил)анилинов с альдегидами в условиях кислотного катализа приводит к хинолинам. Так, при нагревании циклоалкениланилинов **11**, **16** с альдегидами в присутствии трифторуксусной кислоты в ацетонитриле образуются хинолины **119–122**. Для выяснения механизма реакции конденсацией бензальдегида с амином **16** при 20 °С получено основание Шиффа **123**, которое при комнатной температуре в течение 72 ч циклизуется в хинолин **121** с выходом 95% [31]. Следует отметить, что образующиеся хинолины содержат на два атома водорода меньше, чем интермедиатные имины. Вероятно, акцептором служит кислород воздуха, так как известно, что дегидрохинолины легко переходят в хинолины, например, при получении хинолинов по Дебнеру–Миллеру [40].



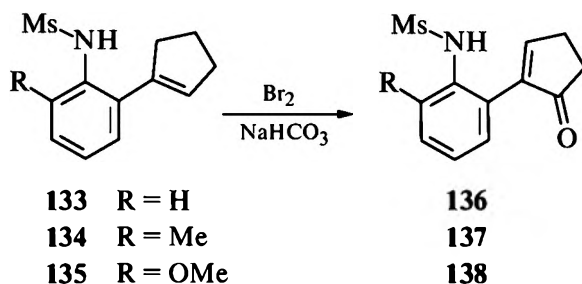
Производные 3-метилиндола являются синтонами в синтезе спиросочлененных и некоторых других биологически активных веществ. В то же время эти соединения быстро могут изомеризоваться в индол при их получении. В методах, где удастся избежать изомеризации, выходы целевого продукта невысокие, применяются тяжелые металлы или реагенты, образующие высокотоксичные, трудноотделяемые побочные вещества. В работах [2, 37, 38] разработан метод создания индольных систем через винилариламины. Установлено, что мезилаты 2-(1-метил-1-бутенил)-6-метиланилинов **115**, **124** в реакции с Br_2 образуют относительно стабильный аллильный галогенид **125**. В присутствии триэтиламина или аммиака бромид **125** легко дает индолин **126** с экзо-метиленовой группой. В отсутствие же аминов соединение **125** самопроизвольно медленно циклизуется в индол **127** с количественным выходом. Обработка соединения **126** раствором HBr также приводит к индолу **127**. В отличие от толуидинов **115**, **124** в реакции метансульфониланилинов **128**, **129** с Br_2 получены только винильные бромиды **130**, **131**.



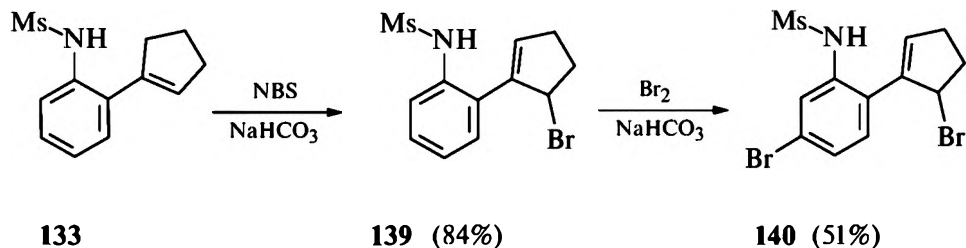
Реакция 2-метил-6-(1-метил-1-бутенил)анилина **30** с Br_2 приводит к осмолению, в то время как с иодом в присутствии NaHCO_3 образуется *пара*-иодпроизводное **132** с хорошим выходом [2, 37].



В реакции N-метил-2-(1-циклопентенил)анилинов **133–135** с молекулярным бромом выявлено еще одно неожиданное направление. Взаимодействие их с 2 молями молекулярного брома или йода в ацетонитриле в присутствии NaHCO_3 приводит к сопряженным кетонам **136–138**.

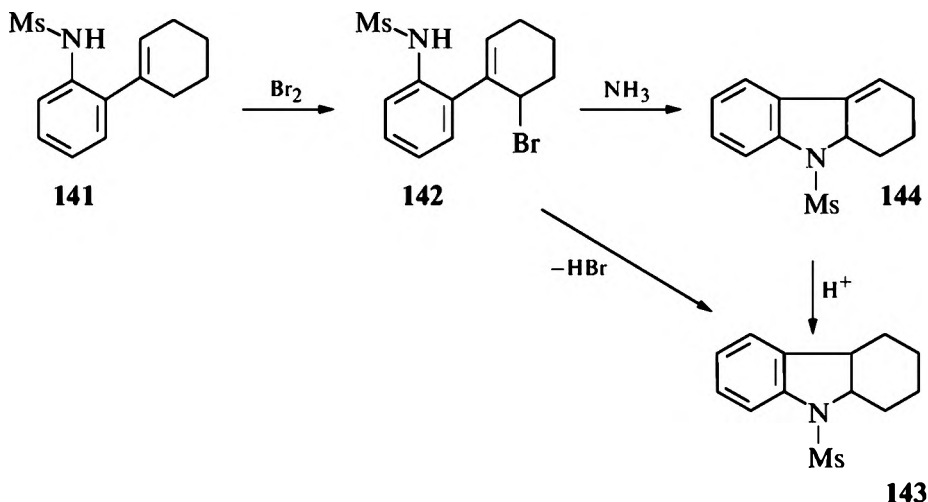


В реакции амида **133** с N-бромсукцинимидом образуется винильный бромид **139**, взаимодействие которого с Br_2 приводит к дибромиду **140**.

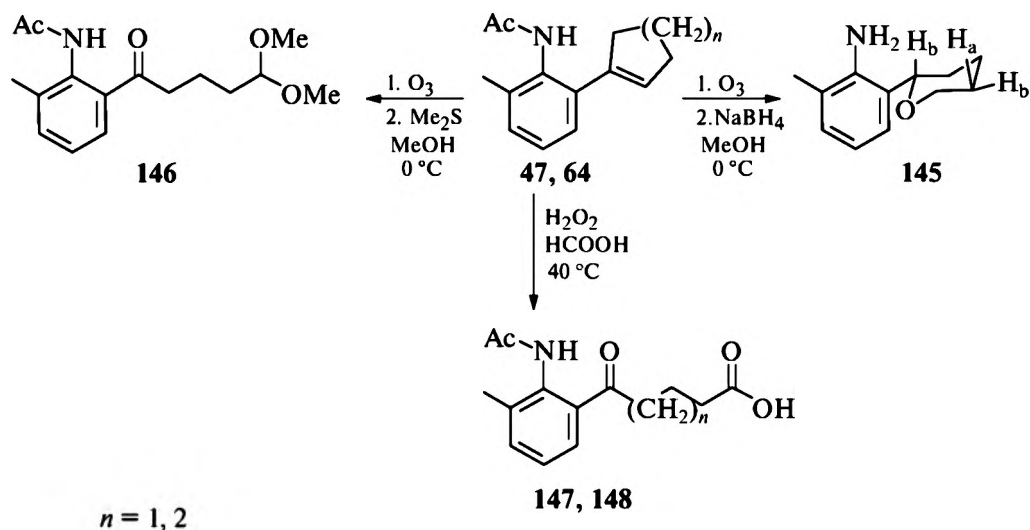


Если в сульфониламидах циклопентенильный заместитель заменить на циклогексенильный, то можно выйти к тетрагидрокарбазолам. Так, с применением реакции галогенирования N-метансульфонил-2-(1-циклогексенил)анилина **141** молекулярным бромом разработан новый эффективный способ получения N-метил- или N-тозил-1,2,3,9а-тетрагидрокарбазолов. В реакции сульфониламида **141** с Br_2 с высоким выходом образуется аллильный галогенид **142**, который без растворителя в течение 5 сут самопроизвольно превращается в 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол **143** практически с количественным выходом [38].

При взаимодействии бромиды **142** с NH_3 получен 1,2,3,9а-тетрагидрокарбазол **144**, устойчивый в нейтральной и щелочной среде. Подкисление раствора гетероцикла **144** ведет к тетрагидрокарбазолу **143**.



Обработка продуктов озонирования анилидов **47**, **64** NaBH_4 дает с хорошим выходом тетрагидропираанилин **145**, диметилсульфидом – диметилацеталь **146**. Кроме того, установлено, что окисление N-ацетиланилидов **47**, **64** H_2O_2 в HCOOH при 40°C дает кетокислоты **147** и **148** с хорошими выходами [41].



Таким образом, *орто*-винилариламины, получаемые, в свою очередь, из аллилзамещенных предшественников, являются весьма реакционноспособными веществами, что расширяет синтетические возможности получения ряда азотсодержащих гетероциклических соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hegedus L.S., Winton P.M., Varaprath S. Palladium-assisted of indoles: attempted application to polycyclization // J. Org. Chem. 1981. V. 46, № 11. P. 2215–2221.
2. Гатауллин Р.Р. Направленная внутримолекулярная циклизация *орто*-алкениланилинов: Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 2004.

3. *Sharme P., Kaur N., Jain S., Kishore D.* Amino-Claisen rearrangement of N-allyl aryl amines: a versatile precursor in the palladium catalyzed hetroannulation to indoles // *J. Curr. Chem. Pharm. Sc.* 2013. V. 3, № 1. P. 80–89.

4. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфельда. М.: ИЛ, 1954. Т. 3.

5. *Patrick J.B., Witkop B.* Mechanism of oxidation. XV. Conversion of benzoxazine hydroperoxides to the parent benzoxazines // *J. Org. Chem.* 1959. V. 19. P. 1824–1829.

6. *Зарипов Р.Р., Салихов Ш.М., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г.* Синтез и свойства производных 3,1-бензоксазинов // *Вестник Башкирского ун-та.* 2013. Т. 18, № 4. С. 1009–1018.

7. *Rees C.W., Smitten C.E.* Reactions of dihalocarbenes with some indoles // *Chem. Ind. (London).* 1962. P. 1022–1023.

8. *Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Павлова И.В., Абдрахманов И.Б.* Внутримолекулярная циклизация N-ацетил-2-(циклопентен-1'-ил-1)анилина // *Изв. РАН. Сер. хим.* 1999. № 2. С. 398–400.

9. *Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А. и др.* Удобный способ получения 3,1-бензоксазинов из N-ацил-орто-(алк-1-енил)анилинов // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2001. № 4. С. 633–638.

10. *Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А.* Реакции N- и C-алкениланилинов. IV. Синтез гетероциклов окислением N-замещенных орто-алкениланилинов. // *Ж. орг. химии.* 2002. Т. 38, вып. 10. С. 1577–1584.

11. *Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Иванова Е.В. и др.* Диметилдиоксидан как новый реагент для получения бензоксазинов // *Ж. орг. химии.* 2002. Т. 38, вып. 5. С. 799–800.

12. *Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Shitikova O.V. et al.* Heterocyclization of N-acetyl- and N-etoxy carbonyl-ortho-(cyclopent-1-enyl)anilides under the action of hydrogen peroxide // *Mend. Commun.* 2001. № 5. С. 200–201.

13. *Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А. и др.* Циклизация N-ацетил-орто-(циклоалк-1'-енил)анилинов под действием молекулярного брома и N-бромсукцинимида // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2000. № 1. С. 118–120.

14. *Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А. и др.* Синтез 2-оксо- и 2-аминозамещенных 2'-бром-8-метилспиро[4,1'-циклопентанов] из 2-метил-6-(циклопент-1-енил)анилина // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2001. № 12. С. 2355–2356.

15. *Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Абдрахманов И.Б.* Синтез 3,1-бензоксазинов из орто-алкениланилинов // *Химия гетероцикл. соединений.* 2002. № 3. С. 367–371.

16. *Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Багрянская И.Ю. и др.* Синтез 3,1-бензоксазинов окислением N-ацил-6-метил-2-(1-циклоалкен-1-ил)анилинов пероксидом водорода // *Башкирский хим. журнал.* 2004. Т. 11, № 1. С. 95–97.

17. *Афонькин И.С., Сотников А.М., Гатауллин Р.Р. и др.* Реакции N- и C-алкениланилинов. VI. Синтез 6-метил- [2-(E)-или (Z)-проп-1-енил]анилинов, получение амидов и их взаимодействие с бромом // *Ж. орг. химии.* 2004. Т. 40, вып. 12. С. 1815–1818.

18. *Гатауллин Р.Р., Абдрахманов И.Б.* Синтез производных о-аминоацетофенона и о-аминобензильного спирта // *Ж. орг. химии.* 2007. Т. 43, вып. 5. С. 728–732

19. *Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Дьяченко Д.И. и др.* Окисление N-ацил- 2-(циклоалк-1-енил)анилинов озоном и пероксидом водорода // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2002. № 1. С. 118–121.

20. *Андрянова О.А., Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р.* Новый способ получения нитропроизводных 3,1-бензоксазинов // *Ж. орг. химии.* 2013. Т. 49, вып. 6. С. 904–908.

21. *Salikhov Sh.M., Zaripov R.R., Krasko S.A. et al.* Efficient synthesis of a bis-spiro-3,1-benzoxazin-4,1'-cyclopentanes // *Вестник Казанского технол. ун-та.* 2014. Т. 17, № 13. С. 211–215.

22. *Казарьянц С.А., Салихов Ш.М., Абдрахманов И.Б., Иванова С.Р.* Внутримолекулярная гетероциклизация орто-(1-циклоалкенил)анилинов. I. Синтез 2-арилзамещенных 4Н-3,1-бензоксазинов // *Башкирский хим. журнал.* 2009. Т. 16, № 4. С. 19–24.

23. *Казарьянц С.А., Иванова С.Р., Салихов Ш.М. и др.* 3,1-Бензоксазин как новая добавка для контролируемой радикальной полимеризации метилметакрилата // *Башкирский хим. журнал.* 2010. Т. 17, № 3. С. 42–45.

24. Казарьянц С.А., Ерастов А.С., Галкин Е.Г. и др. Циклизация N-(2-циклопентент-1-ен-1-илфенил) бензамидов в растворе и в условиях масс-спектрометрии // Химия гетероцикл. соединений. 2011. № 3. С. 432–440.
25. Галин А.М., Кажанова Т.В., Тальвинский Е.В. и др. Производные 3,1-бензоксазинов как новые лиганды неферроценовых катализаторов полимеризации олефинов // Башкирский хим. журнал. 2007. Т. 14, № 1. С. 36–37.
26. Яхотов Л.Н., Либерман С.С., Жихарева, Г.П., Кузьмина К.К. Биологически активные производные хиназолина (обзор патентов) // Хим.-фарм. журн. 1977. № 5. С. 14–25.
27. Воложина В.Н., Яхотов Л.Н. Сердечно-сосудистые хиназолиновые средства (обзор) // Хим.-фарм. журн. 1982. № 10. С. 731–743.
28. Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A. et al. Iodocyclization of N-(2-nitrophenyl)- and N-(phenyl)-N'-(2-(alk-1-enyl)phenyl) ethanimidamides // Mend. Commun. 2001. № 5. С. 201–203.
29. Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. Синтез амидинов из орто-(алкенил)анилинов и их циклизация в ПФК // Изв. РАН. Сер. хим. 2001. № 3. С. 522–524.
30. Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Шитикова О.В. и др. Синтез орто- и пара-алкенил-фенилсодержащих хиназолинов // Башкирский хим. журнал. 2000. Т. 7, № 6. С. 8–9.
31. Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Сотников А.М., Абдрахманов И.Б. Синтез хинолинов из орто-циклоалкениланилинов // Башкирский хим. журнал. 2000. Т. 7, № 5. С. 10–11.
32. Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А. и др. Реакции N- и C-алкениланилинов. I. Синтез анилидов и амидинов из орто-(алкенил- или циклоалкенил) анилинов и их превращения // Ж. орг. химии. 2001. Т. 37, вып. 6. С. 881–887.
33. Ma J., Yin W., Zhou H. et al. General approach to the total synthesis of 9-methoxy-substituted indole alkaloids: synthesis of nitragunine, as well as 9-methoxygeissoschizol and 9-methoxy-N₉-geissoschizol // J. Org. Chem. 2009. V. 74, № 1. P. 264–273.
34. Terade Y., Arisawa M., Nishida A. Synthesis of the putative structure of tistulosin using the ruthenium-catalyzed cycloisomerization of diene // J. Org. Chem. 2006. V. 71, № 3. P. 1269–1272.
35. Лихачева И.А., Гатауллин Р.Р., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. Синтез 3-метилениндолов и их аналогов // Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. В.Г. Карцева. М.: Иридиум-Пресс, 2006. Т. 1. С. 353–355.
36. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Получение N-тозил-5-метил-3-метилен-2-этилиндола // Ж. общей химии. 2013. Т. 83, вып. 2. С. 345–348.
37. Гатауллин Р.Р., Сотников А.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. Реакции N- и C-алкениланилинов. VII. Синтез индольных гетероциклов из продуктов взаимодействия N-мезил-2-(1-алкен-1-ил)анилинов с галогенами // Ж. орг. химии. 2005. Т. 41, вып. 5. С. 730–737.
38. Gataullin R.R., Sotnikov A.M., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. New synthesis of 9-methanesulfonyl-1,2,3,9a-tetrahydro- and 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles from N-methanesulfonyl-2-(cyclohex-1-enyl)aniline // Mend. Commun. 2003. № 5. P. 235–236.
39. Гатауллин Р.Р. Получение гетероциклических соединений из N- и C-алкениланилинов // Вестник СПбГУ. 2014. Сер. 4, вып. 1. С. 51–70.
40. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса М.: Химия, 1985. Т. 8. С. 201.
41. Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Дьяченко Д.И. и др. Окисление N-ацил-2-(циклоалк-1-енил)анилинов озоном и пероксидом водорода // Изв. РАН. Сер. хим. 2002. № 1. С. 118–121.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Часть первая	
ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА В РЯДУ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ ...	6
Глава 1	
ТЕРМИЧЕСКАЯ АМИНОПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА.....	7
Глава 2	
КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА.....	20
Глава 3	
АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АНИЛИНА С ВТОРИЧНЫМИ АЛЛИЛГАЛОГЕНИДАМИ	57
Глава 4	
СИНТЕЗ ДИ- И ТРИАЛКЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАМИНОВ	75
Глава 5	
АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА В РЯДУ ДИАМИНОВ.....	78
Глава 6	
ПЕРЕГРУППИРОВКА В РЯДУ НАФТИЛАМИНОВ И АМИНОХИНОЛИНА	85
Глава 7	
ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА В РЯДУ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	90
Глава 8	
ПЕРЕГРУППИРОВКА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-(2-АЛКЕНИЛ)АРИЛАМИНОВ.....	101
Глава 9	
МЕТОДЫ СЕЛЕКТИВНОГО <i>ОРТО</i> -АЛКИЛИРОВАНИЯ АРИЛАМИНОВ.....	109
Глава 10	
АЛКЕНИЛИРОВАНИЕ АРИЛАМИНОВ ПИПЕРИЛЕНОМ	114
Часть вторая	
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА ...	124
Глава 11	
КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА..	124
Глава 12	
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМА АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛЯЙЗЕНА	165
Часть третья	
НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-АЛКЕНИЛАРИЛАМИНОВ	180
Глава 13	
АЦИЛИРОВАНИЕ 2-АЛЛИЛАРИЛАМИНОВ.....	180
Глава 14	
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ АЛКЕНИЛАРИЛАМИНОВ	188
Глава 15	
ОКИСЛЕНИЕ 2-(2-АЛКЕНИЛ)АРИЛАМИНОВ ПО ДВОЙНОЙ СВЯЗИ.....	231
Глава 16	
ПОЛУЧЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ <i>ОРТО</i> -(1-АЛКЕНИЛ)АНИЛИНОВ.....	238

Научное издание

**Абдрахманов Ильдус Бариевич,
Гимадиева Альфия Раисовна,
Мустафин Ахат Газизьянович,
Шарафутдинов Вакиль Мулькаманович**

**АМИНО-ПЕРЕГРУППИРОВКА КЛЯЙЗЕНА
И ПРЕВРАЩЕНИЯ *ОРТО*-АЛКЕНИЛАРИЛАМИНОВ**

Редактор *Л.В. Филиппова*
Художник *В.Ю. Яковлев*
Корректор *М.Н. Филатова*

Подписано к печати 21.10.2020
Формат 70 × 100 ¹/₁₆. Гарнитура Ньютон
Печать офсетная. Усл. печ. л. 20,8. Уч.-изд. л. 15,6
Тираж 300 экз. Тип. зак.

ФГУП Издательство «Наука»
117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

E-mail: info@naukaran.com
<https://naukapublishers.ru>
<https://naukabooks.ru>

ФГУП Издательство «Наука»
(Типография «Наука»)
121099, Москва, Шубинский пер., 6